

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



**TESIS DOCTORAL**

**Valoración de la discromatopsia adquirida mediante nueva aplicación  
informática en pacientes con neuropatías ópticas desmielinizantes**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Héctor Fernández Jiménez-Ortiz**

Directores

**Jose Alberto Reche Sainz**  
**Nicolás Toledano Fernández**  
**Julián García Feijóo**

**Madrid, 2018**

---

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



Valoración de la discromatopsia adquirida mediante una nueva aplicación informática en pacientes con neuropatías ópticas desmielinizantes

Autor: Héctor Fernández Jiménez-Ortiz

Directores de la Tesis Doctoral:

Jose Alberto Reche Sainz

Nicolás Toledano Fernández

Julian Garcia Feijoó

Madrid, 2017



---

**Agradecimientos:**

Quiero agradecer este trabajo a todas las personas que me han apoyado incondicionalmente en su realización.

A Maruxa, que ha sido parte imprescindible de esta tarea, a mis hijos Mario y Bruno por el tiempo que les he quitado y al servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Fuenlabrada que me ha dado tanto.

---

## Abreviaturas

%	Porcentaje
°	Grados
D	Dioptría
DE	Desviación estándar
ET	Error típico
mmHg	Milímetros de mercurio
µm	Micras
sg	Segundos
mm	Milímetros
p	Valor de significación estadística
CV	Campo visual por perimetría automatizada
OCT	Tomografía de coherencia óptica, del inglés "Optical coherence tomography"
ADET	Prueba de evaluación de discromatopsia adquirida, del inglés "Acquired dyschromatopsia evaluation test"
RMN	Resonancia magnética nuclear
PEV	Potenciales evocados visuales
VFI	Índice del campo visual, del inglés "Visual Field Index"
IC	Intervalo de confianza

---

	página
<b>INDICE GENERAL</b>	
<b>Abreviaturas</b>	4
<b>RESUMEN</b>	9
<b>SUMMARY</b>	13
<b>INTRODUCCIÓN</b>	17
<b>1. Neuritis optica</b>	18
<b>1.1 Clasificación</b>	18
<b>1.1.1 Clasificación anatómica</b>	18
<b>1.1.2 Clasificación etiológica</b>	19
<b>1.1.3 Clasificación clínica</b>	19
<b>1.2 Manifestaciones clínicas</b>	20
<b>1.3 Neuritis óptica desmielinizante</b>	20
<b>1.3.1 Presentación clínica</b>	22
<b>1.3.2 Diagnóstico</b>	25
<b>1.3.2.1 Neuroimagen</b>	25
<b>1.3.2.2 Análisis del líquido cefalorraquídeo</b>	26
<b>1.3.2.3 Tomografía de coherencia óptica</b>	27
<b>1.3.2.4 Campo visual</b>	28
<b>1.3.2.5. Potenciales evocados visuales</b>	30
<b>1.3.3 Diagnostico diferencial</b>	30
<b>1.3.4 Tratamiento</b>	30
<b>1.3.5 Pronóstico</b>	31
<b>1.3.6 Otras maniestaciones oftalmológicas de esclerosis múltiple</b>	32
<b>1.3.7 Estratificación del riesgo de conversión a esclerosis múltiple</b>	33
<b>2. Discromatopsia</b>	33
<b>2.1 Procesamiento del color</b>	34
<b>2.2 Pruebas para evaluación de la sensibilidad al color</b>	34
<b>3. Desarrollo de la prueba de discromatopsias adquiridas</b>	36
<b>3.1 Concepción de la prueba</b>	36
<b>3.2 Teoría del color</b>	38

---

<b>3.2.1 Matiz o Tono</b>	39
<b>3.2.2 Saturación del color</b>	44
<b>3.2.3 Brillo</b>	44
<b>3.3 Fatiga de los fotorreceptores y formación de postimágenes</b>	45
<b>3.4 Ley de Weber-Fechner</b>	48
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	49
<b>HIPOTESIS DE TRABAJO</b>	51
<b>OBJETIVOS</b>	51
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	52
<b>1. Diseño</b>	53
<b>2. Material</b>	53
<b>3. Población a estudio</b>	54
<b>3.1 Selección de los casos</b>	54
<b>3.1.1 Criterios de inclusión</b>	55
<b>3.1.2 Criterios de exclusión</b>	56
<b>3.2 Selección de los controles</b>	56
<b>4. Muestra</b>	56
<b>4.1 Cálculo del tamaño muestral</b>	56
<b>4.2 Características de la muestra</b>	57
<b>4.3 Muestreo</b>	57
<b>4.4 Marco de estudio</b>	58
<b>5. Variables</b>	58
<b>5.1 Variable principal</b>	58
<b>5.2 Técnica de medida de las variables</b>	59
<b>6. Examen del paciente</b>	64
<b>6.1 Exploración habitual</b>	64
<b>6.2 Prueba ADET</b>	65
<b>6.2.1 Saturación al color foveal</b>	66
<b>6.2.2 Saturación al color extrafoveal</b>	68
<b>6.2.3 Postimagen</b>	70

---

<b>6.3 Aplicación de la prueba y metodología de puntuación</b>	72
<b>7. Calibración del dispositivo</b>	77
<b>8. Análisis estadístico</b>	78
<b>9. Cumplimiento de normativa sobre bioética</b>	79
<b>10. Búsqueda bibliográfica</b>	80
<b>RESULTADOS</b>	81
<b>1. Características basales de la muestra</b>	82
<b>2. Comparación entre casos y controles para las variables independientes</b>	85
<b>3. Comparaciones en casos y controles en la prueba ADET</b>	94
<b>4. Comparación entre ambos ojos para casos con NO unilateral</b>	103
<b>5. Estudio de correlación entre las variables dependientes y la batería de exploración rutinaria</b>	108
<b>6. Análisis multivariante</b>	111
<b>7. Validación de la prueba: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, curva ROC y peso diagnóstico</b>	112
<b>8. Repetibilidad de la prueba</b>	121
<b>DISCUSION</b>	124
<b>1. Características de la muestra y adecuación al estudio</b>	125
<b>2. Valoración de secuelas postneuritis óptica en ambos ojos de los casos</b>	127
<b>3. Valoración de secuelas postneuritis en casos y controles</b>	130
<b>4. Valoración de discromatopsia con prueba ADET entre casos y controles</b>	132
<b>5. Análisis multivariante y correlaciones de la prueba ADET</b>	136
<b>6. Limitaciones del estudio</b>	139
<b>7. Relevancia clínica de la prueba ADET y futuras aplicaciones</b>	143

---

<b>CONCLUSIONES</b>	152
<b>ANEXOS</b>	153
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	163

---

## RESUMEN

**1 Introducción:** Las neuritis ópticas son una de las manifestaciones más frecuentes e invalidantes de la esclerosis múltiple. Se ve afectada entre otras funciones visuales la percepción del color, produciendo una discromatopsia adquirida. La mayoría de pruebas existentes para evaluar la discromatopsias fueron diseñadas para los casos congénitos (pruebas de Farnsworth e Ishihara). Así mismo, las pruebas empleadas para el estudio de las neuritis ópticas se basan en otras funciones visuales como agudeza visual y sensibilidad periférica (campimetría automatizada), pero no existen pruebas validadas para estudiar la discromatopsia adquirida en neuritis ópticas. Su evaluación sistemática puede aportar información sobre evolución, respuesta a tratamientos y pronóstico, ya que se ha comprobado que es una de las funciones visuales más alteradas a corto y largo plazo y más específica para evaluar la función del nervio óptico.

**2 Justificación:** La afectación visual en pacientes con neuritis óptica desmielinizante precisa de una prueba validada, de rápida administración, asequible y con una validez adecuada para evaluar la discromatopsia adquirida. Dicha prueba no existe hasta la fecha y puede ayudar a conocer el grado de discapacidad, pronóstico y planificar la eficacia de los tratamientos administrados.

**3 Hipótesis de trabajo:** La discromatopsia adquirida tras el primer episodio de neuritis óptica desmielinizante es detectable y cuantificable mediante prueba ADET

---

**4 Material y métodos:** Estudio observacional, transversal, de tipo casos y controles. Los casos son pacientes con al menos un episodio de neuritis óptica y esclerosis múltiple confirmada seleccionados a partir de la base de datos de nuestro centro. Se seleccionó un control sano por cada caso, emparejado por edad y género. Se excluyeron aquellos con patología oftalmológica concomitante excepto ametropías. Se calculó el tamaño muestral con programa estadístico EPIDAT, basándose en la prevalencia de discromatopsias adquiridas en pacientes con NO y en la prevalencia de discromatopsia de cualquier causa en la población general, se incluyeron todos los casos con neuritis óptica desmielinizante que figuran en nuestra base de datos.

La variable principal es la puntuación obtenida en la prueba desarrollada expresamente para evaluar la discromatopsia adquirida (ADET Acquired Dyschromatopsia Evaluation Test) con el programa Keynotes® v.2.0 para dispositivo Ipad 3 (Apple Inc, California). Se compararon también resultados de agudeza visual, campo visual, sensibilidad al contraste, tomografía de coherencia óptica y prueba de Farnsworth.

La prueba consiste en explorar la capacidad del sujeto para discriminar saturaciones decrecientes de azul sobre fondo amarillo y rojo sobre fondo verde (explorando la sensibilidad a nivel foveal y a nivel extrafoveal). También se exploró la capacidad para visualizar postimágenes tras saturar los fotorreceptores de la retina.

Se realizó un análisis mediante paquete estadístico SPSS (v.15 Chicago, Illinois), se consideró el ojo más afectado en los casos y se comparó el resultado en la prueba ADET con el mismo ojo de su control correspondiente. Se realizaron comparaciones entre ambos ojos de los casos y estudios de correlación entre la prueba ADET y las pruebas habituales de práctica clínica. Se determinó la ODDS RATIO entre casos y controles para la probabilidad de dar un resultado patológico en la prueba.

---

Se estudió la repetibilidad de la prueba mediante re-administración de la misma al 10% de los sujetos elegidos aleatoriamente y comparando los resultados para determinar su validez interna.

**5 Resultados:** La muestra comprende de 30 casos y 30 controles, 63% son mujeres. El rango de edad fue de 18 a 48 con una media de 33 años. EL 23.3% de los casos presentaban neuritis optica bilateral, el tiempo medio desde el primer episodio de neuritis óptica fue de 145 semanas.

La sensibilidad a la saturación foveal presenta en los casos una correlación estadísticamente significativa con la prueba de Farnsworth ( $p < 0,01$ ). Los casos mostraron menor sensibilidad a la saturación al color a nivel foveal para el azul sobre fondo amarillo y rojo sobre fondo verde ( $p < 0,05$ ). Empleando este criterio podemos distinguir casos y controles con una sensibilidad del 83,3% y una especificidad del 73,3%. Se observa una menor probabilidad de ver la postimagen (63.7% de los casos y 100% de los controles,  $p < 0,05$ ) y, en caso de verla, menor tiempo de permanencia de la misma ( $p < 0,01$ ). Empleando este criterio se distinguen casos y controles con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 83%. La saturación a nivel extrafoveal no mostró diferencias significativas entre casos y controles. La curva ROC para el resultado sumatorio de la saturación foveal y postimágenes muestra una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80%. La ODDS RATIO entre casos y controles es de 67,667(IC 95% 7,954- 575,677).

**6 Discusión:** Nuestra muestra presenta una distribución etaria y por géneros correspondiente a la de la población general. Concebimos una prueba para mejorar las prestaciones de las ya existentes y para explorar clínicamente un fenómeno conocido

---

pero no estudiado, el de la formación de postimágenes. Este fenómeno tiene la capacidad teórica de discriminar la función de la célula ganglionar retiniana (cuyos axones conforman el nervio óptico) del resto. Se eligió estudiar la saturación al color porque en la literatura queda demostrada que la principal afectación en las neuritis ópticas es la sensibilidad al contraste, ambos son conceptos análogos desde un punto de vista físico. Nuestros resultados avalan la hipótesis de trabajo y los objetivos, resultando en una prueba de utilidad clínica en el manejo de los pacientes con neuritis óptica desmielinizante.

**7 Conclusiones:** Los pacientes con al menos un episodio de neuritis óptica desmielinizante presentan una discromatopsia adquirida. Ésta discromatopsia es cuantificable con la prueba ADET con mejor sensibilidad y especificidad que la prueba de Pelli-Robson y no inferior a la prueba de Farnsworth.

---

## SUMMARY

**1 Introduction:** Optic neuritis is one of the most common and invalidating manifestations of multiple sclerosis. The perception of color is affected among other visual functions, producing an acquired dyschromatopsia. Most existing tests to assess discromatopsias were designed for congenital cases (Farnsworth and Ishihara tests). Moreover, the tests used for the study of optic neuritis are based on other visual functions such as visual acuity and peripheral sensitivity (automated campimetry), but there are no validated tests to study the mentioned acquired dyschromatopsia in optic neuritis. Relevant information about clinical evolution, response to treatment and prognosis can be provide by systematic evaluation of the dyschromatopsia, as it has been proven to be one of the most altered visual functions in the short-term and long-term. Also, is one of the more specific visual function to evaluate the optic nerve.

**2 Justification:** Visual impairment in patients with demyelinating optic neuritis requires a validated, readily available, and validated test to assess acquired dyschromatopsia. This test does not exist to date and can help to know the degree of disability, prognosis and plan the effectiveness of the treatments administered.

**3 Hypothesis:** Acquired dyschromatopsia after the first episode of demyelinating optic neuritis is detectable and quantifiable by ADET test after the acute phase.

**4 Material and methods:** Observational, cross-sectional, case-control study. The cases were patients with confirmed multiple sclerosis and at least one episode of optic neuritis. They were selected from the database of our center. A healthy control was selected for each case, matched by age and gender. Any patient with ophthalmologic pathology

---

except for ametropias were excluded. The sample size was calculated with statistic software EPIDAT. We considered the prevalence of acquired dyschromatopsias in patients with optic neuritis and the prevalence of dyschromatopsia of any cause in the general population. We included all the cases with demyelinating optic neuritis of our database.

The main variable is the score obtained in the ADET test (Acquired Dyschromatopsia Evaluation Test). It was developed with the software Keynotes® v.2.0 for device Ipad 3 (Apple Inc, California), to evaluate the acquired dyschromatopsia in optic neuritis. Results of visual acuity, visual field, contrast sensitivity, optical coherence tomography, and Farnsworth's test were also compared.

The test explores the ability to discriminate decreasing saturations of blue on a yellow background and red on a green background. We also explored the ability to visualize post-images after saturating the photoreceptors of the retina.

An analysis was performed using SPSS statistical software (v.15 Chicago, Illinois). We compared the results in the ADET test for the most affected eye of the cases with the same eye of the corresponding controls. Comparisons were also made between both eyes of the cases and correlation studies between the ADET test and the usual clinical practice tests. The ODDS RATIO was determined between cases and controls for the probability of giving a pathological result in the test.

The repeatability of the test was studied by re-administering the test to 10% of the subjects and comparing the results to determine their internal validity.

**5 Results:** The sample consist of 30 cases and 30 controls, 63% are women. The age range was 18 to 48 with an average of 33 years. 23.3% of cases had bilateral optic neuritis, the mean time since the first episode of optic neuritis was 145 weeks.

---

Sensitivity to foveal saturation has a statistically significant correlation with the Farnsworth test ( $p < 0.01$ ). The cases showed lower sensitivity to color saturation at foveal level for blue on yellow and red on green background ( $p < 0.05$ ). Using this criterion we can distinguish cases and controls with a sensitivity of 83.3% and a specificity of 73.3%. There was a lower probability of seeing the picture (63.7% of the cases and 100% of the controls,  $p < 0.05$ ) and, in case of seeing it, a shorter residence time ( $p < 0.01$ ). Using this criterion we distinguish cases and controls with a sensitivity of 86% and a specificity of 83%. Saturation at the extrafoveal level did not show significant differences between cases and controls. The ROC curve for the summation result of foveal and post-image saturation shows a sensitivity of 90% and a specificity of 80%. The ODDS RATIO between cases and controls is 67,667 (95% CI 7,954-575,677).

**6 Discussion:** Our sample shows an age and gender distribution corresponding to that of the general population with multiple sclerosis. We conceived a test to improve the existing ones and to explore clinically a known but not studied phenomenon, the post-imaging. This phenomenon has the theoretical capacity to discriminate the function of the retinal ganglion cell (whose axons make up the optic nerve) of the rest. We chose to study color saturation because in the literature it have been demonstrated that the contrast sensitivity is the main affection, both are similar concepts from a physical point of view. Our results support the hypothesis and objectives, resulting in a clinically useful test in the management of patients with demyelinating optic neuritis.

**7 Conclusions:** Patients with at least one episode of demyelinating optic neuritis present with acquired dyschromatopsia. This dyschromatopsia is detectable with the

---

ADET test with better sensitivity and specificity than the Pelli-Robson test and no less than the Farnsworth test.

# INTRODUCCIÓN

---

**1. Neuritis óptica (NO):** Se define como una inflamación del nervio óptico (1). Es una definición anatómica que hace referencia exclusivamente al órgano dañado y cuya etiología corresponde a numerosas patologías oculares o sistémicas.

La incidencia mundial varía entre el 0,94 y el 2,18 por  $10^5$  habitantes/año (2). Todos los estudios muestran una preponderancia femenina con un ratio que oscila entre 1:5 a 1:3 (1). En el estudio multicéntrico más relevante publicado hasta la fecha, Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT) (3) se reclutaron 457 pacientes de 15 estados diferentes de los Estados Unidos y se realizó un seguimiento durante 15 años. Sus resultados coinciden con estudios más modestos (4), mostrando que las NO son más frecuentes en mujeres, entre 20 y 50 años, de raza caucásica, de latitudes altas, durante la primavera y en personas con ancestros familiares del norte de Europa. Epidemiológicamente podemos distinguir tres zonas geográficas según su distancia al ecuador; en alta ( $>30$  casos/ $10^5$  habitantes) , media (entre 5 y 30 casos/ $10^5$  habitantes) y baja ( $<5$  casos/ $10^5$  habitantes) prevalencia (5). Esta preponderancia por las latitudes altas ha dado lugar a la hipótesis de su relación con los niveles de Vitamina D (6). Se ha observado que niveles bajos de esta vitamina se asocian con mayor tasa de recidivas y mayor gravedad de los brotes (7). También se ha documentado una asociación con la infección pasada por el Virus de Epstein-Barr y la positividad del HLA DRB1\*1501 (6).

**1.1 Clasificación:** Dado el carácter genérico de la definición se hace necesario clasificar los diferentes tipos de NO para facilitar el manejo de este grupo de enfermedades (8):

**1.1.1 Clasificación anatómica:** NO anterior y NO posterior o retrobulbar: Esta clasificación orienta la etiología y el manejo clínico.

- NO anterior: Es aquella que afecta exclusivamente a la porción intraocular del nervio óptico. Es visible en el fondo de ojo y queda anterior a la lámina cribosa.
- NO posterior: Es aquella que afecta a la porción extraocular o retrobulbar del nervio óptico, no es visible en el fondo de ojo. Sería una afectación total o segmentaria desde la porción inmediatamente posterior a la lámina cribosa hasta el quiasma óptico. También puede darse la afectación anterior y posterior.

Entre las anteriores aumenta significativamente la probabilidad de un origen isquémico local y entre las retrobulbares la posibilidad de una enfermedad sistémica, especialmente las autoinmunes.

**1.1.2 Clasificación etiológica:** Inmuno-mediadas, vasculares, infecciosas, traumáticas o compresivas, tóxicas y metabólicas. No entraremos en describir en detalle cada una de ellas puesto que este estudio se centra en las NO en contexto de esclerosis múltiple (EM) que correspondería a una etiología inmunomediada (9).

Las NO inmunomediadas serían la que se produce en la esclerosis múltiple confirmada, episodios clínico aislado y asociado a neuromielitis óptica (1).

**1.1.3 Clasificación clínica:** En la literatura se encuentra el concepto de NO de presentación clínica típica y atípica. Las NO típicas tienen mayor riesgo de presentar esclerosis múltiple y requieren un manejo diagnóstico terapéutico específico (tabla 1) (9).

	<b>Neuritis Óptica típica</b>	<b>Neuritis Óptica Atípica</b>
<b>Lateralidad</b>	Unilateral	Bilateral
<b>Edad</b>	Entre los 12 y los 50 años	<12 ó> de 50 años
<b>Etnia</b>	Caucásica	No caucásica
<b>Agudeza visual</b>	Leve-moderada (>0,2)	Gran pérdida visual (<0,2)
<b>Dolor</b>	Leve, aumenta con movimientos oculares	Moderado o grave, no relacionado con movimientos oculares
<b>Evolución</b>	Mejoría en las dos primeras semanas	Ausencia de mejoría en la evolución
<b>Síntomas asociados</b>	Escasos	Pérdida de peso, fiebre, caquexia,
<b>Otras características</b>	Fenómenos de Uthoff y Pulfrich, episodios neurológicos previos	Antecedentes de neoplasia, neuropatías congénitas, factores de riesgo cardiovascular,...

Tabla 1. Diferencias entre neuritis ópticas típicas y atípicas.

**1. 2 Manifestaciones clínicas:** Las NO suelen acompañarse de dolor retro-orbitario que se agrava con los movimientos oculares, pérdida de la sensibilidad al color y al contraste, disminución de la agudeza visual (AV), defecto pupilar aferente relativo (DPAR), y defectos campimétricos (ver figura 1). Puede ser tanto anterior (porción intraocular del nervio óptico) como posterior o retrobulbar (porción extraocular del nervio óptico) (10).

**1.3 Neuritis óptica desmielinizante:** Aquellas que se presentane en pacientes con EM. La NO es la manifestación inicial en un 15-20% de los casos de EM. Tiene una prevalencia-vida del 50%, predilección por el sexo femenino (dos de cada tres pacientes) y edad media entre los 20 y 45 años (3).

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) crónica, adquirida y de naturaleza inflamatoria (11). Actualmente se considera que su etiología es la alteración funcional y estructural de la unión axón-oligodendrocito-mielina (12). Se consideran criterios diagnósticos imprescindibles la diseminación espacial y temporal de las lesiones (criterios de McDonald). Existen dos tipos de curso clínico: brotes de disfunción neurológica (forma recurrente-remitente: EMRR) que con el tiempo se transforman en un proceso más regular y lentamente progresivo (forma secundaria progresiva: EMSP); aunque también es posible que la enfermedad tenga un curso continuo desde el principio (forma primaria progresiva, EMPP). El 85% de los pacientes debutan con una forma EMRR. En todas ellas el paciente puede evolucionar a grados variables de disfunción neurológica permanente, desde las habilidades básicas como deambulación hasta funciones cognitivas superiores. Por todo ello puede ver afectada su calidad de vida personal y profesional.

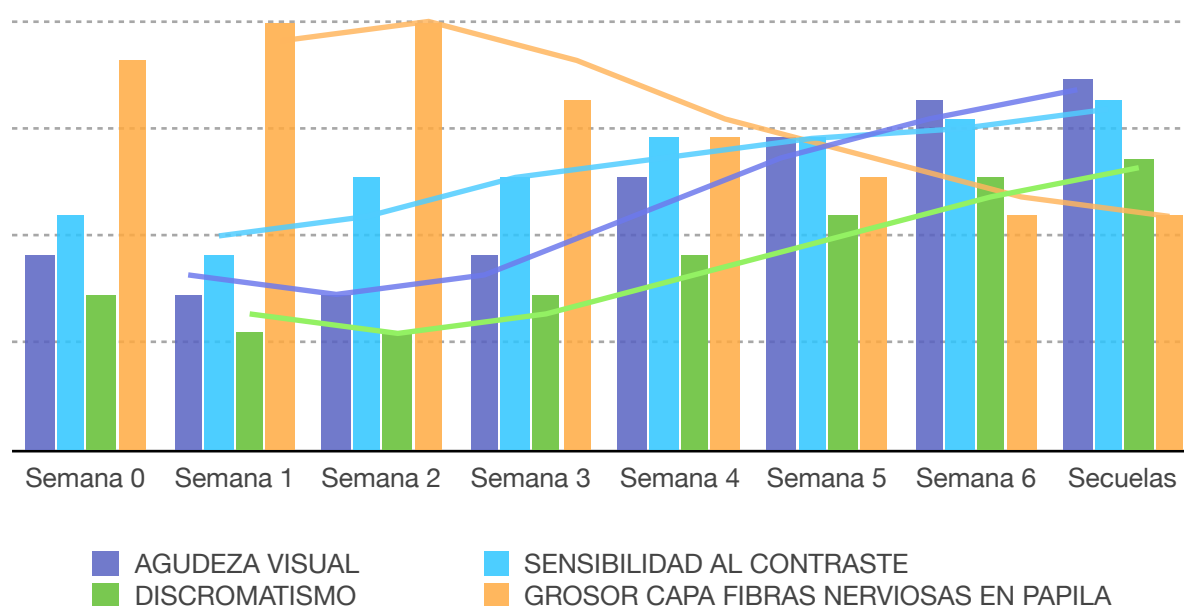


Figura 1. Representación de barras y tendencias de los parámetros clínicos y estructurales en la evolución de las neuritis ópticas. Los valores se han omitido para igualar las escalas y facilitar la comparación entre las variables.

La NO es la segunda forma más frecuente de presentación clínica, tan solo superada por pérdida de fuerza en extremidades y parestesias. Para que se considere un brote el episodio debe durar al menos 24 horas y no ser atribuible a otra causa.

**1.3.1 Presentación clínica:** La presentación típica de las NO desmielinizantes es una pérdida de AV brusca, unilateral (aunque puede ser bilateral) y dolorosa (en un 90% de los casos) que empeora rápidamente durante las dos primeras semanas hasta llegar a umbrales variables (desde 0.1 hasta 0.8) pero raramente inferiores al 0.05. El dolor puede preceder a la pérdida visual en un 19% de los casos, es ocular o periocular y aumenta característicamente con los movimientos oculares (13). Aproximadamente un 30% de los pacientes experimentan fosfenos o fotopsias (destellos de luz intermitentes y autolimitados sin estímulo) (3).

Clínicamente, la afectación en la AV traduce una disfunción en los conos puesto que la actividad de los batones sólo supera a la de los conos en la oscuridad. Los conos proporcionan mejor resolución espacial mediante la sensibilidad al color, los conos sensibles a longitud de onda larga (l-conos) y longitud de onda media (m-conos) codifican información visual en el eje rojo-verde y los sensibles a longitud de onda corta (c-conos) codifican en el eje azul-amarillo. Esta información viaja por la vía visual retino-geniculada-cortical por caminos anatómica y funcionalmente separados de la sensibilidad a la luminancia (14). La información cromática viaja por una vía llamada parvocelular y la luminancia por la llamada vía magnocelular (15). Existe una tercera vía, descubierta de manera más reciente, llamada koniocelular, que recoge información de manera selectiva en el eje cromático azul-amarillo (16).

La alteración en la percepción del color es muy frecuente, se denomina discromatopsia adquirida, y consiste en que los colores aparecen apagados y menos brillantes. Pueden aparecer defectos para una longitud de onda concreta (protan para el rojo, deutan para el rojo y verde y tritan para rojo, verde y azul) aunque es más habitual que se afecten los tres ejes de manera similar (3). La discromatopsia adquirida es la base del presente estudio, pues trasciende la fase aguda dejando una alteración permanente incluso cuando el resto de síntomas han desaparecido. Según el ONTT, un 94% de los pacientes tienen alteraciones en la fase aguda y un 40% tras 6 meses (3). Recientemente se han publicado numerosos estudios acerca de las discromatopsias en las NO, pues existe un interés creciente en entender este fenómeno que parece tener mejor correlación con la actividad de la enfermedad que la AV y la sensibilidad al contraste. A pesar de los esfuerzos realizados, la naturaleza de esta selectividad en la afectación de las funciones visuales no queda completamente aclarada (17).

Otro síntoma característico es la alteración en la sensibilidad al contraste. Esta mide la capacidad de discriminar la mínima diferencia en la luminancia entre dos superficies. Es el último parámetro en normalizarse y según el ONTT su umbral está alterado en el 98% de los casos (3). El DPAR es muy característico y de presentación obligada en casos unilaterales.

Entre un 2 y un 35% de las NO asociadas a EM son anteriores (9). El grado de edema no muestra correlación con la pérdida visual. El edema tiende a ser completo y sin hemorragias peripapilares, en contraste con las NO isquémicas que suelen presentar edema sectorial y con hemorragias peripapilares. Si aparece palidez inicial puede deberse a brotes previos o a lesiones compresivas de larga evolución. En el contexto de EM es posible observar signos de inflamación intraocular entre 10 y 30%

de los sujetos (18). Los más habituales son periflebitis en vascularización periférica, células inflamatorias en vítreo (vitritis), y las llamadas bolas de nieve cerca de pars plana (condensaciones de colágeno vítreo). Estos últimos hallazgos de inflamación intraocular nos obligan a descartar otras etiologías inflamatorias como sarcoidosis, enfermedad de Behçet, etc.

Los brotes rara vez son simultáneos (<5% de los casos) aunque la bilateralidad con afectación secuencial de ambos ojos es más frecuente, entre un 19-30% (13). Sin embargo, si se investiga en profundidad el ojo contralateral aunque éste permanezca asintomático se encuentran anomalías características en aproximadamente la mitad de los casos (19). El ONTT excluía a los pacientes con afectación bilateral documentada, pero sólo un 34% de los pacientes no presentaban anomalías en el ojo sano (20). En algunos casos, estas anomalías eran reversibles en el tiempo, indicando un tipo de NO subclínica. La afectación subclínica no indica un mayor riesgo de progresión, severidad en los ataques o discapacidad visual a largo plazo (20). En concordancia con estos hallazgos clínicos, se ha observado que tanto los potenciales evocados visuales como las pruebas de sensibilidad al contraste y la OCT muestran alteraciones en ojos sin historia previa de NO en pacientes con EM (21).

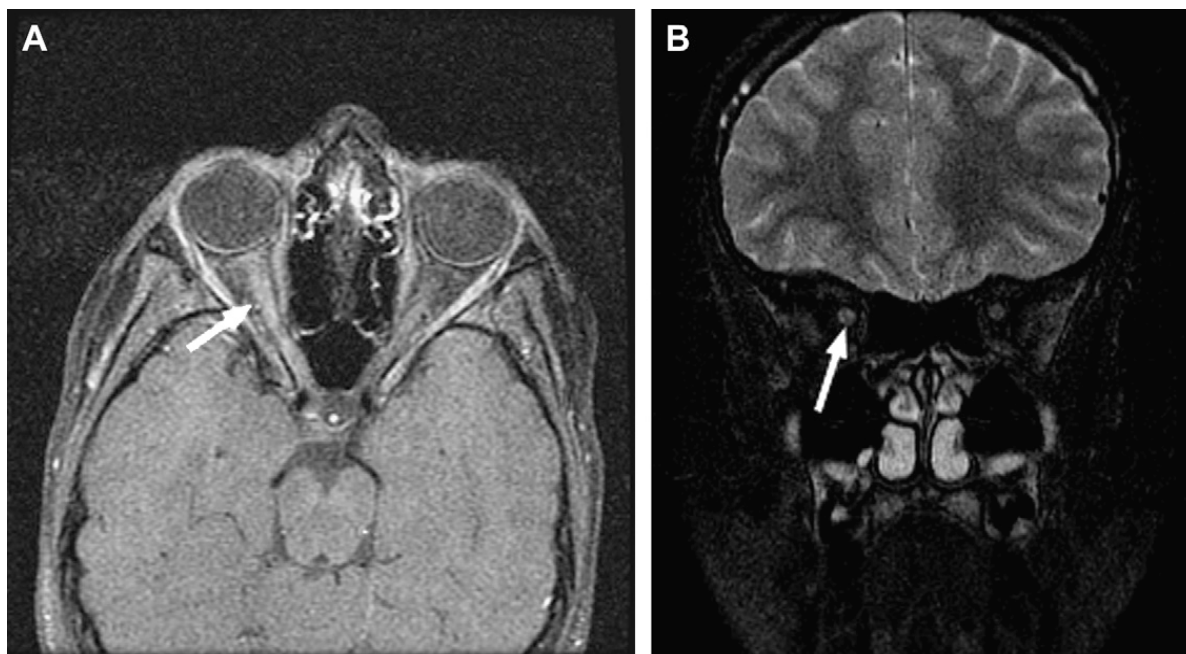
La evolución típica es hacia la mejoría en las primeras seis semanas incluso en ausencia de tratamiento (Figura 1), aunque las megadosis de corticoides intravenosas aceleran la recuperación a dos semanas. En la figura 1 se muestra sin valores exactos la evolución de los diferentes parámetros clínicos y estructurales afectados en las NO extraídos de la muestra que compone este estudio. Se observa como la discromatopsia y la sensibilidad al contraste son las que se afectan más profundamente, durante más tiempo y presentan mayores secuelas a largo plazo. Las secuelas habituales son

alteración en la percepción del color y el contraste, siendo la AV buena en la mayoría de los casos.

**1.3.2 Diagnóstico:** El diagnóstico es clínico, apoyado por la historia clínica, la exploración y pruebas complementarias: neuroimagen y análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (8). Las pruebas diagnósticas sirven fundamentalmente para descartar otras causas de pérdida visual en casos atípicos, ofrecer un pronóstico visual y cuantificar el riesgo de desarrollar EM. La exploración estructural del nervio óptico está ganando popularidad ya que se ha visto que presenta correlación con la evolución de la enfermedad incluso en ausencia de brotes de NO (9).

**1.3.2.1 Neuroimagen:** La resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral y orbitaria es la prueba que mejor predice la posibilidad de desarrollar EM tras un brote aislado de NO (22). El riesgo estimado de desarrollar la enfermedad en los siguientes 15 años después del primer brote es del 72% si existen lesiones características en la RMN y del 15% si éstas no existe (23). En la RMN con gadolinio se observa inflamación del nervio óptico (figura 2) en el 95% de los casos y descarta otras causas de pérdida visual como tumores, malformaciones vasculares, enfermedades granulomatosas, etc. El edema observado es segmentario; algunos estudios han observado una correlación entre la AV, discromatopsia, defecto campimétrico y la longitud del segmento de nervio óptico afectado en la RMN potenciada en T2 (24), pero otros estudios no han encontrado esta relación (25). Todos coinciden en que el grado de edema inicial observado en la RMN no tiene valor pronóstico visual. Lo que sí se observa es que la atrofia del nervio óptico sucede aproximadamente a los 60 días del brote(26).

Figura 2. Resonancia magnética craneal con gadolinio en un paciente con neuritis óptica aguda. Las flechas representan edema y realce en nervio óptico.



Las lesiones encefálicas típicas de la EM son ovoideas, periventriculares y mayores de 3mm (27). Hasta la fecha, los criterios más aceptados han sido los propuestos por McDonald en 2010, que se basan en objetivar una diseminación en el tiempo y en el espacio basados en las imágenes con RMN (22):

- Diseminación en el espacio: Al menos una lesión visible con RMN, potenciada en T2 en al menos 2 de 4 localizaciones posibles: yuxtacortical, periventricular, infratentorial y médula espinal.
- Diseminación en el tiempo: Una nueva lesión potenciada en T2 o con contraste de Gadolinio observada en una RMN de seguimiento y comparada con una previa obtenida en cualquier momento después de la aparición de los síntomas; o
- Presencia simultánea de lesiones con y sin realce con gadolinio visibles en una RMN obtenida en cualquier momento después del inicio de los síntomas.

**1.3.2.2 Análisis del líquido cefalorraquídeo:** Se observa linfocitosis (<50/cm<sup>3</sup>) e hiperproteinorraquia (<0,9mg/dl) moderadas en el 80% de los casos (8). Las alteraciones en el LCR no se consideran criterios diagnósticos, si bien es recomendable

realizarlo tanto para la estratificación del riesgo ante un síndrome clínico aislado como el diagnóstico diferencial. Otro hallazgo característico son las llamadas bandas oligoclonales (inmunoglobulinas tipo IgM) presentes en el 97% de los pacientes con EM (28). A pesar de no constituir criterio diagnóstico sí se correlacionan con mayor tasa de conversión a EM definitiva y mayor agresividad en los brotes (29). En el ONTT se observó que la presencia de bandas oligoclonales multiplicaba por 4 el riesgo de EM (30). En una cohorte sueca se observó que su presencia aumenta el riesgo de desarrollar EM hasta un 50% a los 30 años (4).

**1.3.2.3 Tomografía de coherencia óptica (OCT por sus siglas en inglés):** La evaluación estructural del nervio óptico se considera actualmente predictor del riesgo de progresión de la EM (22). Algunos autores sostienen que la OCT puede informar sobre el grado de daño axonal difuso propio de la EM, incluso en ausencia de brotes de NO (31). La OCT es un análisis del retorno de una fuente de luz láser tras reflejarse en las diferentes capas de la retina, epitelio pigmentario y coroides. Proporciona una imagen con detalle cuasi-histológico de la retina y permite cuantificar el grosor y el volumen de los distintos segmentos retinianos. La capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) es de especial interés en las NO (21). La CFNR está compuesta por los axones de las células ganglionares de la retina, neuroglía y astrocitos.

Se mide en micras, y se puede realizar tanto a nivel macular como peripapilar. Tras un brote de NO se pierde el 20% del GCFNR, durante los primeros 3-6 meses (Figura 3) (32). Esta afectación de la CFN es más acusada en las formas EMSP que en las formas EMRR o en los síndromes clínicos aislados (21). El cuadrante temporal es el más afectado en frecuencia e intensidad en todos los tipos de EM (33). La función visual guarda correlación con el GCFNR en las NO desmielinizantes (34). Existe un

límite inferior de 50 micras que indica atrofia completa de la cabeza del nervio óptico y llegado a este punto la OCT no es útil para el seguimiento porque no se producirá más adelgazamiento (35). Se ha descrito un adelgazamiento subclínico en los pacientes con EM incluso aunque no hayan sufrido brotes previos de NO (21). Se ha encontrado una correlación moderada entre el GCFNR con la discapacidad neurológica, según la escala EDSS (36), aunque este último dato no ha sido corroborado por todos los estudios.

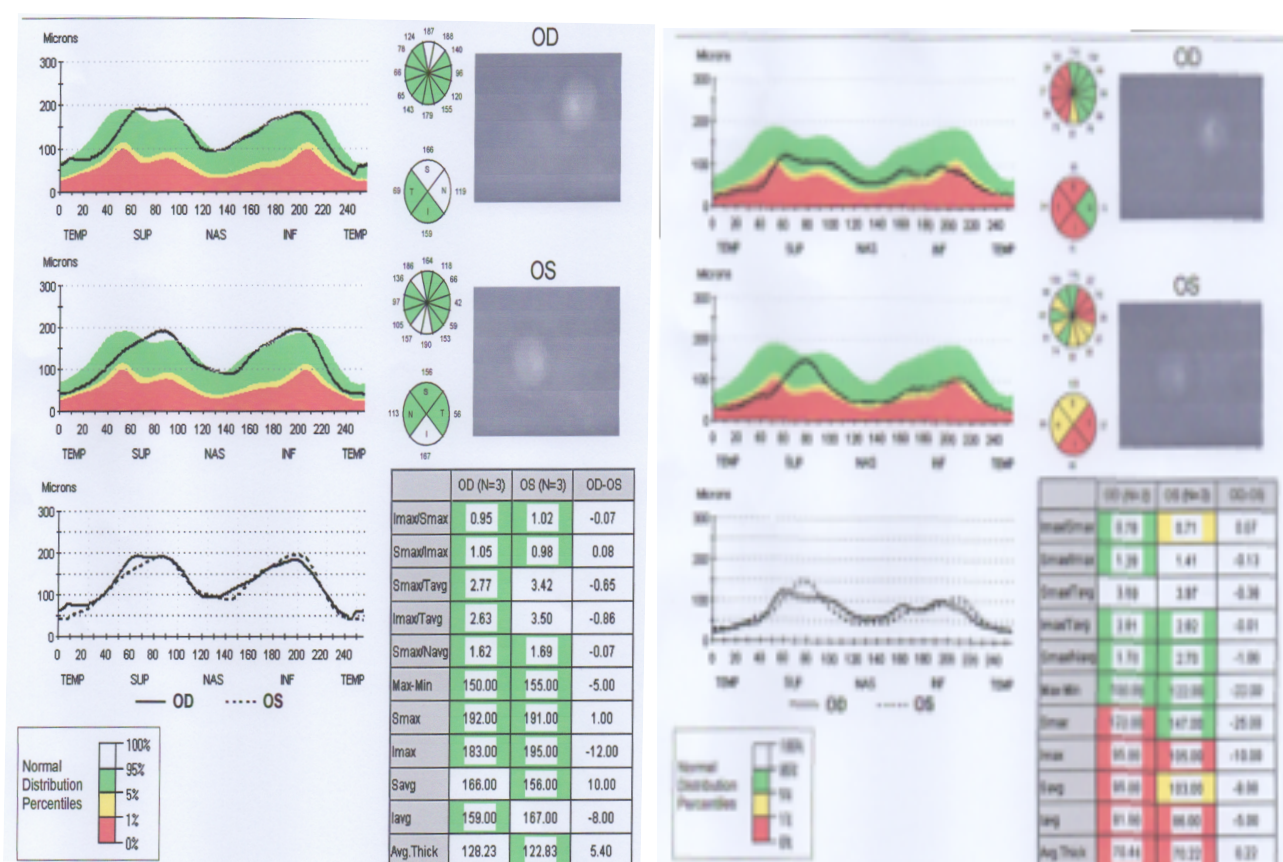


Figura 3. Tomografía de coherencia óptica de un paciente con neuritis óptica (Stratus, Zeiss Meditec. Jena, Alemania). Izquierda: fase aguda con aumento de grosor de la capa de fibras de la retina, derecha fase crónica con atrofia óptica en ambos ojos. La línea negra representa el valor medido en el paciente, el área coloreada representa los valores normales, 2 desviaciones estándar y 1 desviación estándar.

**1.3.2.4 Campo visual (CV):** Consiste en la presentación al sujeto de intensidades luminosas decrecientes hasta que el sujeto no es capaz de identificarlas, determinando así su umbral de sensibilidad para diferentes localizaciones topográficas

de la retina. Es una prueba de gran utilidad para el diagnóstico inicial de las NO, pero es menos útil en el seguimiento puesto que se ha observado que puede presentar escasas alteraciones a pesar de una afectación anatómica relevante (37). Los defectos más frecuentemente observados en los pacientes con un brote de NO son la pérdida de sensibilidad difusa y la pérdida de sensibilidad central en el momento agudo en el ojo afecto (figura 4). Durante el seguimiento y habiendo superado la fase aguda, los defectos más frecuentes fueron el escotoma arciforme (defecto arqueado fuera de los 10° centrales) y el defecto paracentral (en el límite de los 10° centrales) (38).

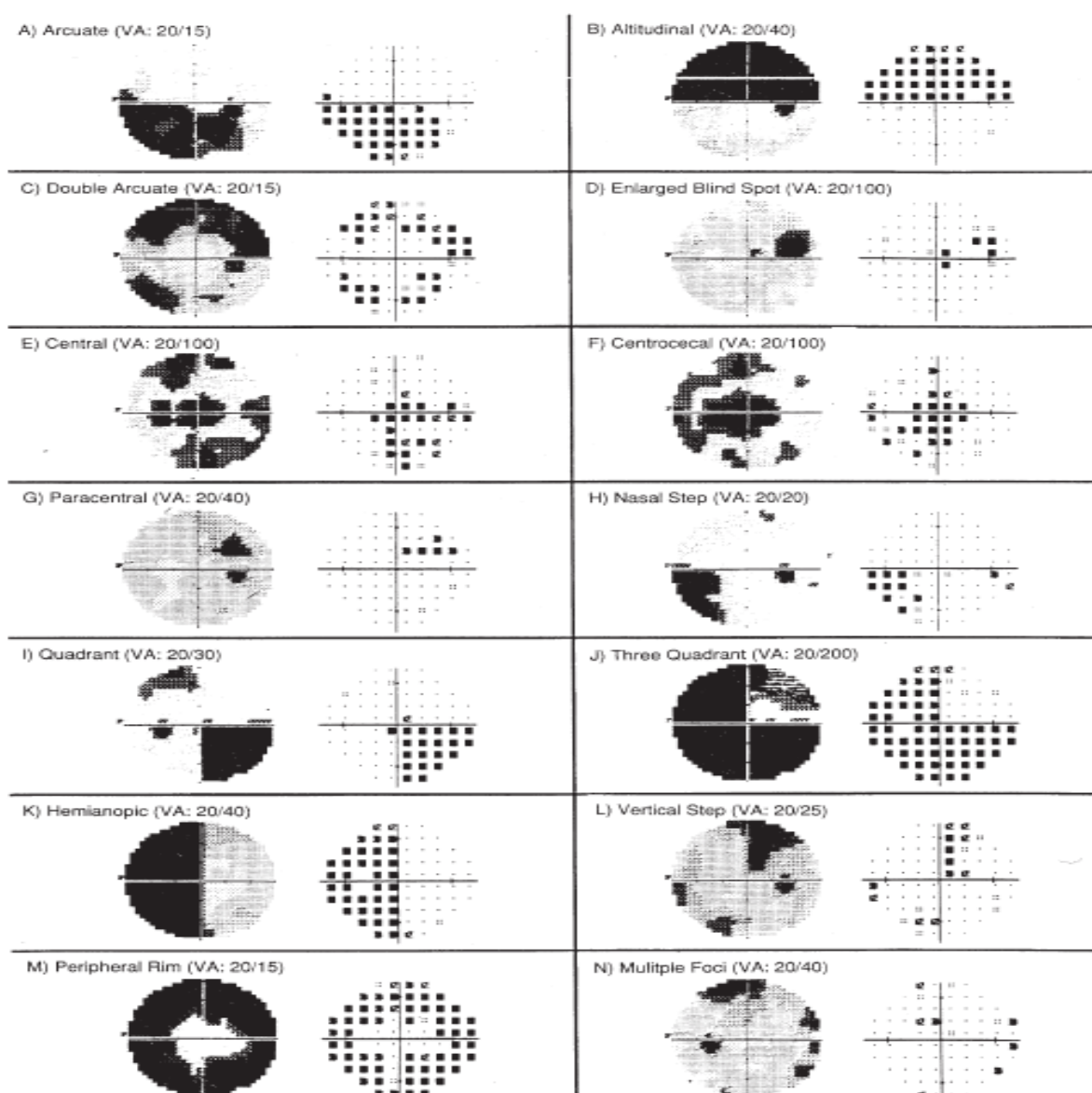


Figura 4. Posibles manifestaciones de un brote de neuritis óptica en el campo visual.

**1.3.2.5. Potenciales evocados visuales:** Se basa en la excitabilidad de la corteza occipital detectada de forma transcutánea al presentar estímulos visuales. Es una prueba barata y no invasiva, indica si el estímulo alcanza la corteza occipital. En la fase de recuperación la amplitud tiende a aumentar sin alcanzar los niveles previos pero la latencia permanece alterada en un 90% de los pacientes (39). Su principal utilidad es en investigación, duda diagnóstica, niños o pacientes no colaboradores.

**1.3.3 Diagnóstico diferencial (40):** Basándose en los mecanismos fisiopatológicos propuestos distinguimos una amplia variedad de neuropatías ópticas (41):

- NO isquémicas: Afectan a mayores de 50 años con factores de riesgo cardiovascular (42).
- Enfermedades inflamatorias y autoinmunes: sarcoidosis, enfermedad de Beçhet, perineuritis exudativa o neuroptía óptica autoinmune. Todas ellas caracterizadas por una rápida respuesta a corticoterapia (43).
- Neuromielitis Optica (NMO). Su epidemiología es similar. Se producen brotes tanto de NO como de mielitis simultáneos o sucesivos, siendo los brotes de NO de mayor gravedad. Se han identificado anticuerpos que presentan una sensibilidad de 73% y una especificidad del 91% para el diagnóstico de la NMO, los anticuerpos antiaquaporina (anti-AQP4) y que raramente son positivos en la EM (44).

**1.3.4 Tratamiento:** El estudio ONTT se diseñó para conocer la eficacia de la corticoterapia en las NO. Se diseñaron tres ramas en el estudio, una sin tratamiento, otra con prednisona oral y otra con megadosis de 1gr diario de metilprednisolona intravenosa (250mg cada 6 horas) durante 5 días, seguido de corticoterapia oral (1mg/

kg) en pauta descendente durante 15 días. Las tres ramas mostraron la misma agudeza visual a los 6 meses, sin embargo la rama con megadosis de corticoides presentó una recuperación significativamente más rápida con agudezas visuales de 20/22 a las dos semanas del inicio de la terapia (3).

En el seguimiento se observó que la rama con corticoterapia oral presentaba mayor riesgo de presentar un nuevo brote de NO que las otras dos ramas (incluida la de no tratamiento) mientras que el grupo que recibió megadosis intravenosas presentaba un menor riesgo de recidiva que los otros dos grupos. A raíz de estudio el tratamiento recomendado actualmente es megadosis de corticoides seguido de corticoterapia oral u observación, individualizando según los antecedentes y preferencias del paciente (3).

**1.3.5 Pronóstico:** Según el ONTT a los quince años del primer brote la visión es de la unidad en el 72% los pacientes, decayendo este porcentaje hasta un 49% si la visión inicial es de cuenta dedos o peor. El pronóstico con un solo brote de NO es en general muy bueno, con un 60% de los pacientes con agudeza visual y sensibilidad al contraste en niveles previos al brote y un 80% con campimetría normalizada a los 6 meses. A los 10 años, un 93% de los pacientes incluidos en el ONTT fueron reexaminados. Los hallazgos sobre función eran, en general, excelentes, con un 74% de los pacientes con una visión de 20/20, 18% tenían una visión entre 20/25 y 20/40, 5% entre 20/40 y 20/200 y sólo un 3% presentaban visión en ceguera legal (<20/200). Hoy por hoy no existen factores pronósticos al inicio del cuadro que nos informen de qué pacientes son los que conseguirán una recuperación completa y cuáles tendrán defectos residuales (24).

Los niveles de vitamina D3 se consideran el único factor modificable capaz de afectar el curso de la enfermedad. Así, se recomiendan unos niveles de vitamina D3 en sangre de entre 75 y 125 nmol/l para disminuir el riesgo de progresión (45).

La evaluación clínica habitualmente incluye cuestionarios específicos y validados como el EDSS (Expanded Disability Status Scale) (46) que permiten cuantificar la discapacidad asociada a la enfermedad y monitorizar su evolución. Son ampliamente utilizados en las consultas de neurología y sería interesante disponer de herramientas similares para las consultas de neurooftalmología.

**1.3.6 Otras manifestaciones oftalmológicas de EM:** La oftalmoplejía internuclear consiste en un déficit de aducción de un ojo junto con nistagmus del ojo abductor. La causa es una lesión en el fascículo longitudinal medial, localizado en el mesenéfalo ventral al IV ventrículo, cuya función es conectar los núcleos del VI y del III par contralateral. También se pueden observar paresias de cualquier par craneal, cuyo síntoma principal será la diplopia (8). El par craneal más frecuentemente afectado es el VI par. Dicha diplopía es habitualmente transitoria pues en las primeras 2-6 semanas suele producirse una recuperación completa. También pueden aparecer defectos supranucleares como la desviación en "skew", que produce una disociación variable y vertical de ambos ojos con inciclotorsión del ojo hipertrópico y tortícolis con cabeza hacia el hombro del ojo hipertrópico. Es consecuencia de una lesión en la formación reticular pontina paramediana. Pero la afectación del mesencéfalo puede resultar en otras manifestaciones como insuficiencia en las vergencias, en la supravversión, disociación luz-cerca y nistagmus. Las desviaciones supranucleares no suelen producir diplopia porque se produce supresión de uno de los dos ojos (47).

**1.3.7 Estratificación del riesgo de conversión esclerosis múltiple:** Ante un síndrome clínico aislado se sabe que algunos pacientes presenta un riesgo mucho mayor de progresar hacia EM (48). Es pertinente preguntar si podemos ofrecer algún tratamiento que disminuya la probabilidad de dicha conversión. El estudio CHAMPS (Controlled High-Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study), con interferon intramuscular, y el estudio ETOMS (Early Treatment of Multiple Sclerosis) han evaluado la eficacia del interferón subcutáneo, mostrando ambos una reducción en la tasa de segundos ataques, en la tasa de conversión a EM, menor volumen cerebral afectado y menor número de nuevas lesiones (49). De todos los posibles síndromes clínicos aislados, las NO fueron las menos beneficiadas por el tratamiento con interferon 1-alfa (50). Se puede concluir que a los pacientes con NO aislada en los que aparecen lesiones características de EM en la RMN se les puede ofrecer la posibilidad de iniciar tratamiento inmunomodulador con interferón 1-alfa. En los casos con lesiones únicas se recomienda observación dados los efectos adversos (51).

**2. Discromatopsia:** Se define como una percepción del color alterada. Puede deberse a enfermedades retinianas o neurooftalmológicas. Se ha sugerido que las discromatopsias en las NO son más acusadas y persisten más en el tiempo que las alteraciones en la AV y el CV. Por tanto la evaluación de la sensibilidad cromática debería tener un papel igual de importante que la evaluación de la AV o la perimetría (52). Las discromatopsias pueden ser congénitas o adquiridas. Nos centraremos en las adquiridas por ser las que se producen en las NO.

En la actualidad disponemos de pocas pruebas diseñadas y validadas específicamente para evaluar las discromatopsias adquiridas. Las pruebas de Ishihara o Farmsworth o el anomaloscopio evalúan de forma específica el matiz del color, pero

fueron diseñadas para detectar alteraciones en los colores primarios cuyas alteraciones traducen directamente una alteración en los fotopigmentos o fotorreceptores, pero no evalúan la transmisión y procesamiento retiniano del estímulo. Son más útiles para evaluar discromatopsias congénitas.

**2.1 Procesamiento del color:** El color se percibe en la retina pero se procesa en la corteza occipital. En la vía visual retinogeniculada se distinguen tres tipos de células ganglionares que vehiculan la información visual hasta el córtex; las llamadas vía parvocelular, magnocelular y koniocelular (15). La vía magnocelular se considera minoritaria (15% de las fibras nerviosas en el nervio óptico) y se denomina así porque hace sinapsis en el cuerpo geniculado lateral con neuronas cuyos somas son de gran tamaño. Esta vía está especializada en la transmisión del movimiento y sensibilidad al contraste. La vía parvocelular es mayoritaria (85% de las fibras nerviosas en nervio óptico) (53). Esta vía hace sinapsis también en el cuerpo geniculado lateral con neuronas cuyos somas son de tamaño más reducido y está especializada en la información visual de color y resolución espacial de alta definición (54). La vía koniocelular (formada por neuronas k) responde a la estimulación positiva de los conos azules o la disminución de la estimulación en los conos verdes y rojos (55). Ésta última vía es la última en ser descubierta y su función está en constante revisión, parece la responsable de la percepción del contraste azul-amarillo y de una interpretación paralela de la información visual, complementaria a las otras dos vías (16).

**2.2 Pruebas para evaluación del color:** Las pruebas de las que disponemos actualmente para evaluar la función visual consideran fundamentalmente la agudeza visual, la cual depende de la función de la vía parvocelular, pero únicamente a nivel macular. El campo visual y la sensibilidad al contraste dependen en mayor medida de la

integridad de la vía magnocelular. Las pruebas de saturación del color (Shalgren) y de percepción de matices de colores (Farnsworth e Ishihara) evaluarían según esta clasificación, la vía parvocelular. Existe un debate sobre si las NO dañan de manera selectiva una vía u otra (53), existen datos a favor de que ambas vías se afectan en las neuritis óptica (54), pero también hay datos que sugieren lo contrario (56) por lo que una prueba dirigida a la exploración de la vía parvocelular puede ser útil en el diagnóstico de las NO. Actualmente disponemos de las siguientes pruebas cuyo uso está universalizado y validado en discromatopsias:

- La prueba de Ishihara se basa en la presentación de números trazados a base de puntos sobre un fondo de puntos de un matiz similar. Si el sujeto consigue distinguir el número es que puede diferenciar entre el matiz del punto y el matiz del fondo (57). Es rápida y disponible en laminas de cartón así como en formato electrónico, aunque en este último formato no hay estudios de validación publicados.
- La prueba de Farnsworth es la que presenta mayor sensibilidad y especificidad y sobre la que hay más estudios (58). Consiste en la presentación de discos que deben ser ordenados según la similitud de su matiz desde uno dado hasta que se completa toda la secuencia de discos. Existen varios tipos según el número de matices presentados, el de 15, el de 28 y el de 85 discos. En la práctica clínica habitual se usan los de 15 y 28 y en investigación es más empleado el de 85 matices por ser más preciso (59). Solo están disponibles en formato físico.
- El anomaloscopio se considera el patrón oro para las discromatopsias, tanto congénitas como adquiridas (60). Consiste en la presentación de un matiz determinado por parte del explorador, el sujeto tiene que hacer mezclas de colores con una fuente de luz hasta igualar el color presentado (61). Tiene la ventaja de que los matices no están limitados, todos los matices que puede generar el anomaloscopio pueden ser explorados (virtualmente todos los visibles por el ojo

- humano) (58). Tiene las desventajas de un elevadísimo precio y un prolongado tiempo de exploración. No disponible hasta la fecha en formato electrónico, requeriría aislar al sujeto de cualquier estímulo a parte de la pantalla.
- Prueba de Shalgren: Conceptualmente parecida al Farmsworth pero con piezas de colores y saturación variable que deben ser ordenadas de mayor a menor saturación. Es más útil para evaluar discromatopsias congénitas pero apenas hay escasas publicaciones con esta prueba y no ha sido validada para patologías del nervio óptico (62).
  - Prueba de color de Cambridge: Se trata de optotipos presentados con computadora. Se emplea la "C" de Landolt para evaluar el umbral de discriminación del matiz del color y que puede evaluar el eje rojo-verde y azul-amarillo. Recientemente ha sido validado para NO desmielinizantes (63). No disponible comercialmente.
  - Prueba de Almog: Recientemente se ha descrito una prueba en formato digital, fácilmente reproducible y validada en pacientes con neuritis óptica de cualquier causa (64). Esta prueba explica como configurar un programa de ordenador (Power Point, Microsoft®, Seattle. EEUU) para estudiar la diferencia en la saturación del color entre ambos ojos del mismo paciente. Solo examina la saturación en rojo y no sería válida para NO bilaterales.

**3. Desarrollo de la prueba de discromatopsias adquiridas:** Nuestro grupo se planteó desarrollar una prueba para evaluar discromatopsias en NO que mejorara las prestaciones de las pruebas ya disponibles y pudiera evaluar de manera específica las alteraciones de la sensibilidad cromática que se presentan en las NO desmielinizantes.

**3.1 Concepción de la prueba:** La mayoría de las pruebas existentes tienen formato físico, lo que implica mayores costes, dificultad de transporte, mayor tiempo de

administración, menor disponibilidad comparado con la facilidad de descargarlo desde una plataforma de internet y sobre todo mayor dificultad en el control de la iluminación. Nuestra prueba debería solventar al menos parcialmente los problemas mencionados, a saber: alto coste, escasa disponibilidad, consumo de demasiado tiempo en consulta y control más preciso de la iluminación. Nos planteamos su desarrollo en formato digital, gratuita y de rápida administración.

Las llamadas tabletas electrónicas tienen un tamaño ideal (unos 20 centímetros de longitud diagonal) que subtiende un ángulo en la retina suficientemente grande para evaluar la función macular ( $<10^\circ$ ) y perimacular. Están suficientemente extendidas, son transportables y presentan una pantalla táctil que favorece la facilidad de uso.

La iluminancia es más fácilmente controlable con estos dispositivos que con un formato físico. Al presentar iluminación propia se puede prescindir de la luz ambiente y seleccionar una iluminancia constante para realizar la prueba. De esta forma se asegura que el matiz, el contraste y el brillo son siempre idénticos dentro del mismo dispositivo y, siempre que se use la misma marca, para todos los dispositivos. Esto resulta fundamental para asegurar la fiabilidad y reproductividad de la prueba.

La prueba adecuada para el propósito de esta investigación debe dirigirse específicamente a evaluar la función de las células ganglionares y en la medida de lo posible aislarla de la función del resto de células retinianas. Las células ganglionares transmiten una información ya procesada, no son los receptores primarios del estímulo. Un buen ejemplo de información ya procesada es la comparación entre diferentes saturaciones de un color. Puesto que la percepción de la saturación implica interpretar la mezcla de blanco y otro color, no puede captarse por los conos de manera aislada,

que solo perciben una longitud de onda, es necesario integrar las señales de los tres tipos de conos. Así, la saturación del color corresponde a un estímulo procesado después de la información recibida por los conos. Para explicar con más detalle la base física de nuestro estudio es inevitable hacer algunas aclaraciones sobre fotometría y óptica física.

**3.2 Teoría del color:** El color no es tanto una propiedad intrínseca de los objetos, como una construcción mental subjetiva e individual (60). La luz posee una serie de cualidades intrínsecas de difícil apreciación que son fundamentales para comprender la visión (brillo, saturación y matiz). A lo largo de la historia se han sucedido diferentes teorías del color. Durante la antigüedad y renacimiento los esfuerzos se centraron en conocer la naturaleza de la luz, sin aproximarse al fenómeno del color. Newton, en el siglo XVII, enunció la teoría ondulatoria de la luz. Realizó la descomposición de la luz en el espectro fotométrico empleando un prisma y demostrando que los colores eran una propiedad intrínseca al haz de luz y que los diferentes colores se aprecian debido a su diferente periodo de vibración. Thomas Young y Hermann von Helmholtz postularon en el siglo XIX la existencia de tres tipos de fotorreceptores en la retina, cada cual era sensible a un rango particular de la luz visible (65).

La percepción cromática se compone de tres fases, a saber: fase pre-receptor (córnea, humor acuoso, pupila, cristalino y vítreo), fase de fotorreceptor (conos de longitud de onda corta o azul, media o verde y larga o roja), y una fase post-receptor (células ganglionares, tálamo y córtex) (60).

Actualmente se considera que el color tiene tres componentes: matiz o tono, luminosidad o valor y saturación. El análisis de estos tres componentes permite distinguir todos los colores sensibles al ojo humano y a su vez guarda relación con la fisiología de la visión pues las propiedades que percibimos en el color son las que nuestro sistema visual nos permiten ver dada su estructura funcional (66). Estas tres propiedades y la relación entre ellas sirven para definir, identificar y eventualmente reproducir cualquier color, y se pueden representar de forma gráfica en el cilindro de Munsell (figura 5):

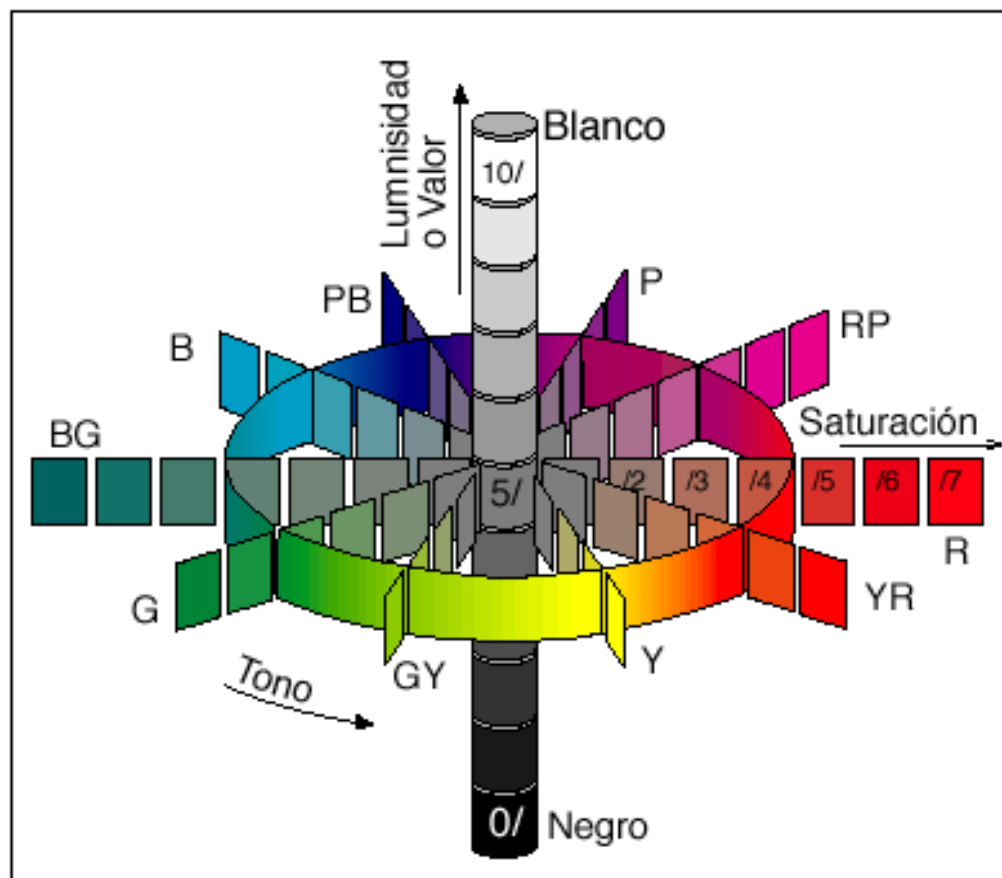


Figura 5. Cilindro de Munsell. Representación gráfica de las tres propiedades básicas del color; matiz o tono, luminosidad o valor y saturación.

**3.2.1 Matiz o Tono:** El matiz de un color viene determinado por la longitud de onda en la que vibren los fotones que viajan en una determinada onda luminosa. Si viajan múltiples longitudes de onda el matiz lo constituye la mezcla de todas ellas (67).

Dada esta definición es importante saber cómo consigue el ojo percibir las longitudes de onda y realizar las mezclas entre ellas. Actualmente se han desarrollado tres teorías para explicar nuestra percepción del matiz:

- a. Teoría de Young-Helmholtz (o tricromática): Existen tres tipos de fotorreceptores sensibles a tres longitudes de onda concretas: azul (longitud corta), verde (longitud mediana) y rojo (longitud larga). Este hecho fue comprobado histológicamente en 1956 (68) y en 1983 mediante la obtención de microespectrofotometrías de un único cono de retina humana (69).
- b. Teoría de Hering: En oposición a la previa, postuló que el sistema visual funciona a partir de un proceso de oposición de colores: la percepción del color se explica mejor mediante la existencia de seis colores primarios agrupados en tres pares: rojo-verde, amarillo-azul, blanco-negro. Presume la existencia de tres tipos de sustancias fotosensibles al rojo, amarillo y blanco. La percepción de todos los demás colores se obtendría mediante la mezcla de estas tres sustancias fotosensibles y mediante la no-percepción de cada una de ellas que daría lugar a la percepción del color opuesto (69). Aparentemente es una teoría más compleja pero explica el fenómeno de que determinados colores se perciben con más intensidad según qué color tengan al lado, así, si tenemos el color amarillo se percibe mejor sobre fondo azul, el rojo mejor sobre fondo verde y el blanco mejor sobre fondo negro (figura 6).

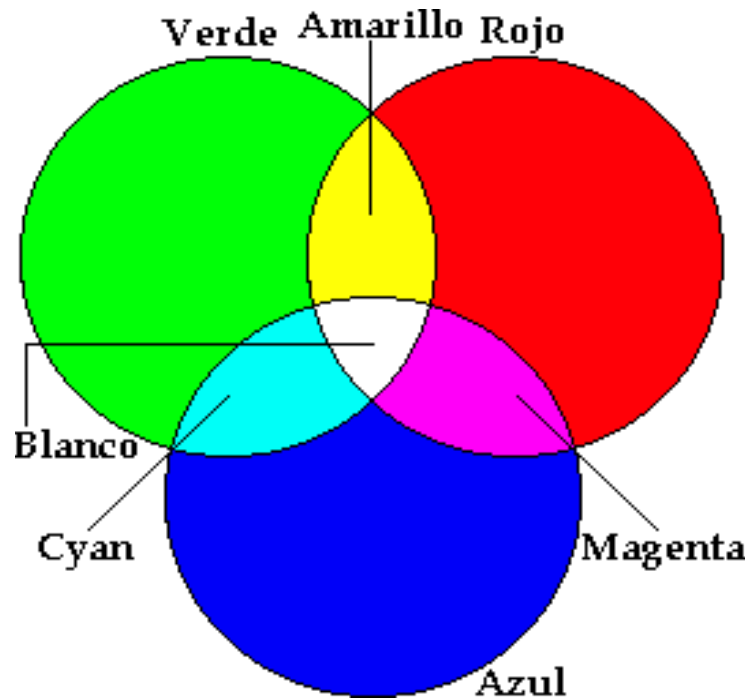


Figura 6. Los tres colores básicos y sus complementarios, formados por la mezcla de dos de ellos.

- c. Teoría de colores complementarios: Es una evolución de ambas teorías (60). Se asume la existencia de tres tipos de sistemas de fotorreceptores cada uno compuesto por pares antagonistas: un sistema rojo-verde, uno amarillo-azul y otro blanco-negro. Cada sistema emite un estímulo excitatorio para un sentido (rojo, amarillo y blanco) y un estímulo inhibitorio para el otro sentido (verde, azul y negro).

La combinación de las teorías tricromática y de colores complementarios explica mejor la percepción del matiz, la saturación del color y la sensibilidad al contraste. Las dos teorías son compatibles, si se consideran tres tipos de conos a nivel de la retina (tricromática) y una unidad de procesamiento a nivel de las células bipolares, horizontales y amacrinas de la retina que constituyan los sistemas de colores complementarios. Por lo tanto, la teoría tricromática es correcta en cuanto a la percepción del color a nivel de los fotorreceptores y la teoría de los colores

complementarios es correcta en cuanto al del procesamiento del color a nivel de las células ganglionares de la retina. Ésta última asume que hay un procesamiento post-receptor basado en la integración de fotorreceptores que perciben combinaciones de colores opuestos (60).

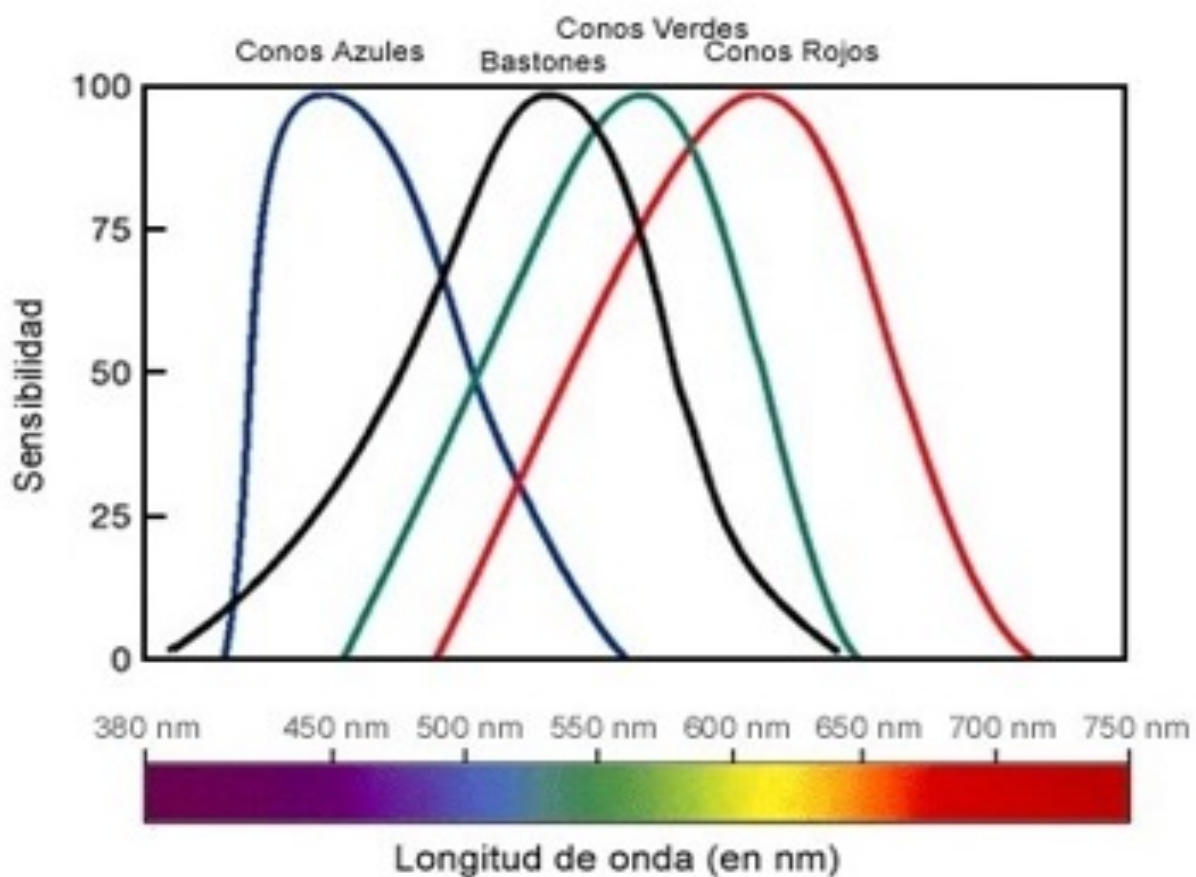


Figura 7. Diagrama cromático. Representación logarítmica en dos ejes de todas las longitudes de onda visibles.

En la figura 7 se representa el Diagrama cromático que muestra el resultado de todas las combinaciones posibles entre dos longitudes de onda. Observamos cómo, a partir de la mezcla de dos de los colores básicos (eje X y eje Y), se pueden obtener todos los matices sensibles al ojo humano y como los colores azul-amarillo y rojo-verde se encuentran en extremos opuestos de un eje determinado.

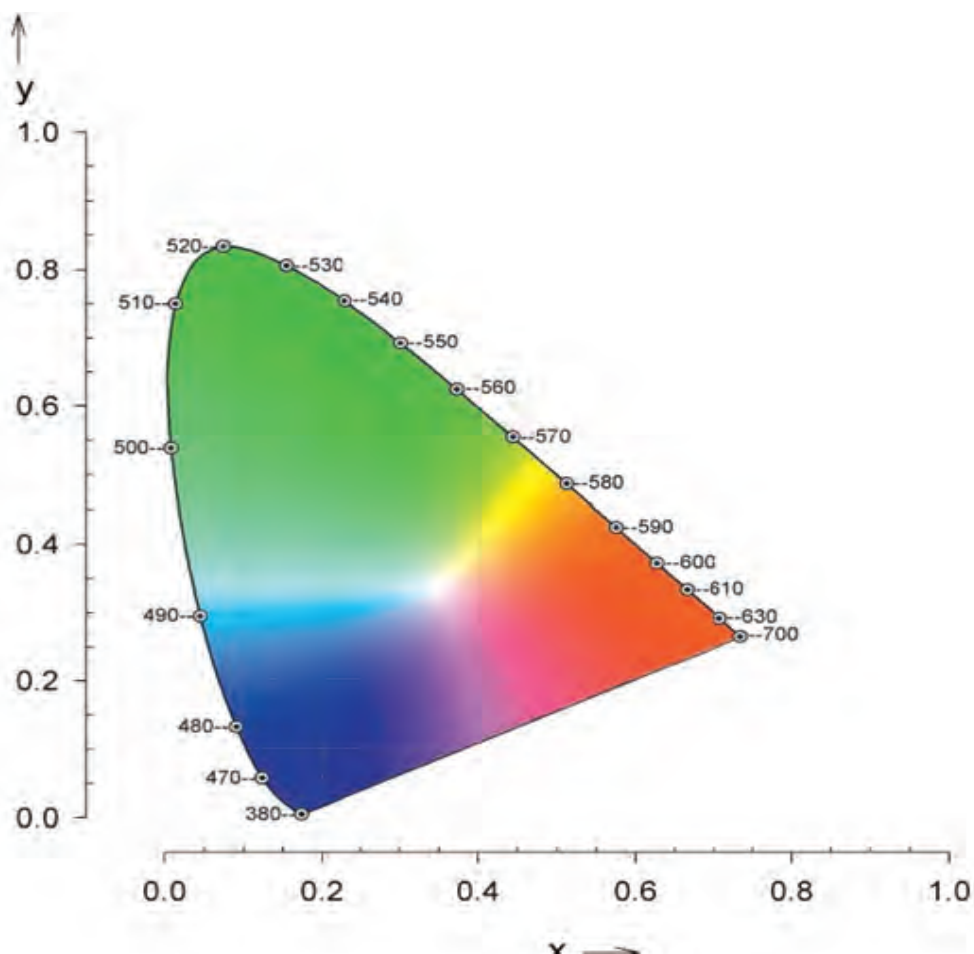


Figura 8. Excitabilidad de conos y bastones. Eje vertical: porcentaje de excitación respecto al máximo. La gráfica se superpone, por lo que un determinado cono se excita con la exposición a varias longitudes de onda.

Es interesante comprobar como todo el espectro visible se puede estudiar a partir de los ejes formados por la estimulación de los colores básicos independientemente (azul, verde y rojo), la exposición a todos ellos a partes iguales (luz blanca) o la ausencia de ellos (negro). Por supuesto esto son situaciones teóricas, no alcanzables en la realidad puesto que una estimulación única de fotorreceptores azules no es posible, puesto que la excitabilidad de cualquier fotorreceptor es sensible a más de una longitud de onda (figura 8). Así como no es posible la mezcla perfecta y absolutamente equilibrada de los tres colores (el color blanco presenta, en realidad, matices).

Para nuestro estudio, el matiz es relevante porque debemos exponer a los sujetos al mismo matiz para que los resultados sean reproducibles. Nuestra prueba debe presentar siempre los mismos colores y por lo tanto debemos diseñar la aplicación para que no cambie el matiz del color cada vez que se aplica.

**3.2.2 Saturación del color:** Se define como la intensidad de un matiz específico; sería la mezcla de un determinado color y de blanco en un haz luminoso. Se basa en la pureza del color. Una elevada saturación se corresponde con un color intenso porque tiene poca cantidad de blanco, mientras que un color menos saturado parece más descolorido y gris (59) . Es la base de nuestro estudio. De las tres propiedades físicas que tiene la luz ésta es la que va a constituir la variable dependiente. Es una de las cualidades de la función visual más alteradas en las NO.

La saturación se mide en porcentaje y equivale al porcentaje de un matiz determinado que tiene sobre el total de matices que viajan en un haz luminoso. Por ejemplo, un rojo saturado al 66,6% equivale a decir que en un haz luminoso un 66,6% de los fotones viajan con una longitud de onda de 465 nanómetros y un 33,3% de los fotones viajan con todo el resto del espectro de longitudes de onda (blanco).

**3.2.3 Brillo:** Equivale a la cantidad de energía que transportan los fotones de un haz luminoso. El brillo se mide en óptica física como luminancia. La luminancia se define como densidad angular y superficial de flujo luminoso que incide, atraviesa o emerge de una superficie siguiendo una dirección determinada (70). Su unidad de

medida internacional son las candelas por metro cuadrado ( $\text{cd/m}^2$ ). Una explicación más gráfica sería decir que la luminancia es la medida de la cantidad de fotones que atraviesan, inciden o emergen de una superficie con una dirección determinada. En oftalmología la medición más exacta de la capacidad de un sujeto de percibir la luminancia (o brillo) se obtendría mediante la campimetría automatizada o campo visual.

En lo que concierne a nuestro trabajo, es necesario que la luminancia emitida por la prueba sea constante para que tenga una adecuada fiabilidad. La forma de asegurarnos la constancia en este parámetro es validar la prueba para un único dispositivo. Así, las características de la pantalla van a presentar una variación despreciable, no obstante será necesario medir esta luminancia con el dispositivo elegido para permitir la reproductibilidad del estudio y la comprobación de sus resultados.

**3.3 Fatiga de los fotorreceptores y formación de postimágenes:** La formación de postimágenes es un fenómeno visual conocido pero no estudiado clínicamente. Consiste en una ilusión óptica por la que se observan imágenes no reales tras la saturación de los fotorreceptores retinianos. Los fotorreceptores son susceptibles de agotarse y dejar de transmitir un estímulo aunque permanezcan expuestos a él. Este fenómeno se debe a que un determinado color estimula a un determinado fotorreceptor. Para los colores básicos del espectro (rojo, azul y verde) hay una población concreta de conos que contienen la rodopsina específica para esa longitud de onda (71). La rodopsina es el fotopigmento intracelular que cambia su conformación al ser estimulada con la longitud de onda a la que es sensible. Cambia

desde una posición cis (estimulable) a trans (estimulada). Para poder volver a ser estimulada necesita volver a la forma cis mediante una reacción ATP- dependiente que precisa consumo de energía y un tiempo mínimo para completarse (figura 9). Es por esto que la estimulación continuada a un mismo color consume la rodopsina disponible trans (estimulada) más rápido de lo que es regenerada a su forma cis (estimulable). Si estimulamos la misma zona de la retina con un mismo color, se agotará la forma cis, y durante unos segundos el ojo puede volverse “insensible” a ese color (72).

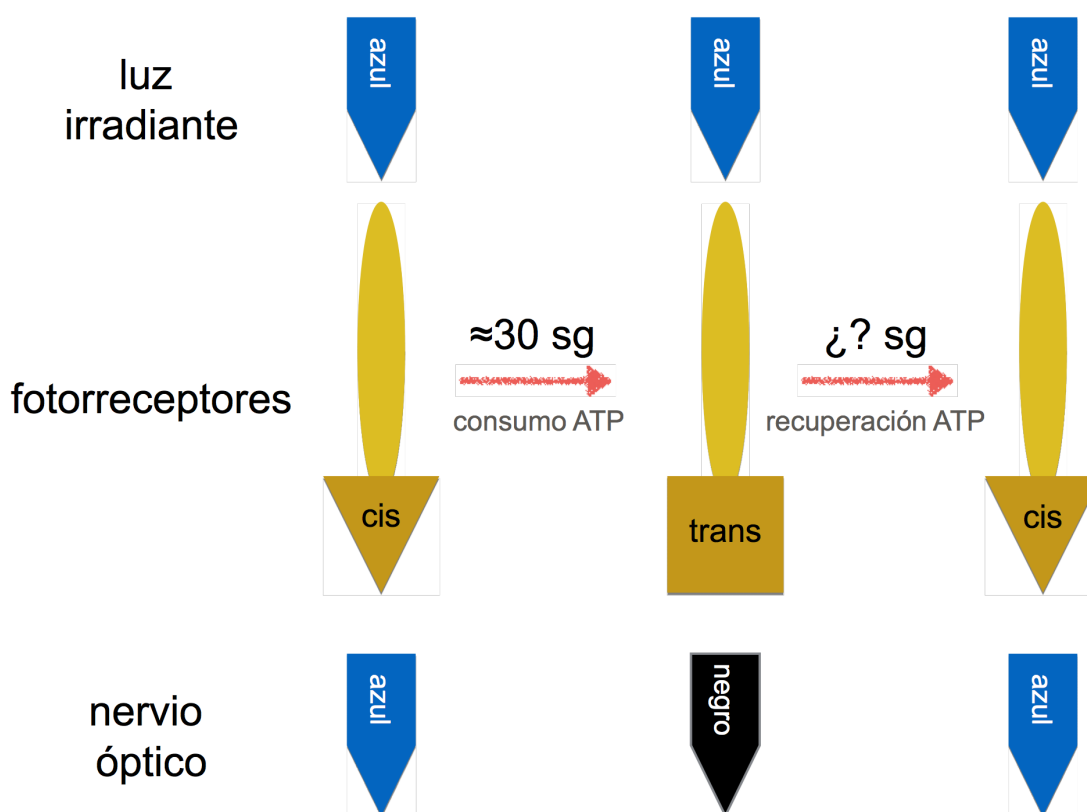


Figura 9. Esquema de la saturación de los fotorreceptores tras exposición a un color básico durante aproximadamente 30 segundos y regreso a su forma excitable tras un tiempo variable para cada sujeto.

Si estimulamos el mismo fotorreceptor con luz blanca (que es, recordemos una mezcla a partes iguales de los tres colores básicos) lo que vamos a percibir es una

mezcla de los otros dos colores para los cuales esa región retiniana no está saturada. Por ejemplo, si saturamos una zona de la retina con rojo, e inmediatamente después exponemos esa zona a luz blanca, percibiremos una imagen cian (mezcla de azul y verde), debido a que los conos sensibles al rojo se han vuelto “insensibles” temporalmente y por lo tanto en esa región de la retina solo quedan fotorreceptores sensibles a azul y verde. El tiempo de fatiga de los fotorreceptores es variable para cada persona, se estima en unos segundos. Este fenómeno es conocido desde la antigüedad y por ello se dice que los tres colores básicos tienen sus colores complementarios.

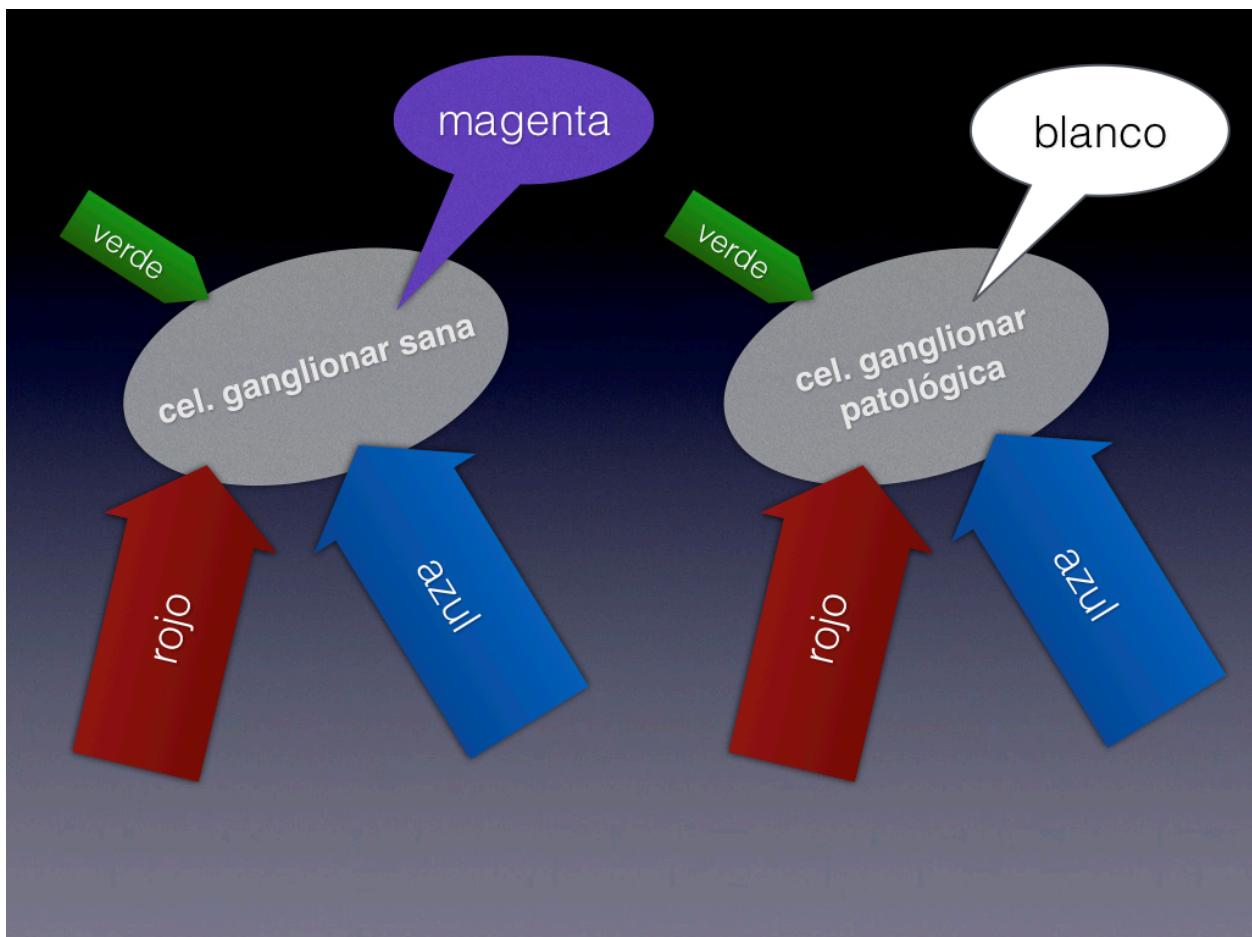


Figura 10. Esquema teórico de la integración de la información recibida por la célula ganglionar de los fotorreceptores que convergen en ella. Respuesta de una célula sana y de una célula patológica.

Las células de la retina encargadas de realizar la mezcla cromática son las células ganglionares, que son la diana de las neuropatías ópticas. Por lo tanto, una célula ganglionar dañada será presumiblemente incapaz de realizar esta mezcla y el sujeto con NO tendrá alterada la capacidad de observar esta postimagen. Parte de nuestro trabajo explora esta capacidad de las células ganglionares de realizar la mezcla cromática presumiendo que su daño presentará alteraciones en la formación de la postimagen (figura 10). Existen algunas pruebas de esta organización supramolecular de formación de imágenes (71), aunque es un fenómeno pobremente estudiado hasta la fecha.

**3.4 Ley de Webber-Fechner:** Esta ley es importante para comprender los fenómenos de percepción sensorial de cualquier órgano. Los psicólogos experimentales Webber y Fechner enunciaron en el siglo XIX que: *“el menor cambio discernible en la magnitud de un estímulo es proporcional a la magnitud del estímulo”*. Por ejemplo: si levantamos un peso de 1kg y sobre éste apoyamos otro de 0,001 kg probablemente no notaremos la diferencia. Pero si apoyamos otro de 0,1kg si notaremos el aumento de peso. Esta ley nos dice que el umbral del cambio perceptivo depende de la magnitud del estímulo previo, cuanto mayor es la magnitud del estímulo que estamos percibiendo, más tiene que aumentar otro estímulo del mismo tipo para que podamos notar la diferencia.

Los trabajos realizados para otros fenómenos perceptivos estiman ese umbral en torno al 10-15%, es decir, necesitamos aumentar o reducir un estímulo en esa proporción para que pueda ser apreciado. Para el estudio del color se ha identificado mayor sensibilidad si se estudian valores mínimos de saturación (73). Esta ley tiene

relevancia para nuestro trabajo porque intentaremos determinar ese umbral de percepción del cambio para la saturación del color.

## **JUSTIFICACIÓN**

La discromatopsia adquirida o percepción del color alterada no congénita es uno de los síntomas de la NO. Es una de las funciones visuales más alteradas en la fase aguda y en la fase residual. La NO es una de las patologías oculares que más daño potencial puede producir en la función visual, dichas NO son especialmente frecuentes entre los pacientes con enfermedades desmielinizantes como la EM. La EM es, a su vez, una de las enfermedades neurológicas con más prevalencia y consume una gran cantidad de recursos materiales y humanos en nuestro medio, además de ser potencialmente discapacitante.

El estudio de la percepción cromática es útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y la evaluación funcional en estos pacientes. Nuestra intención ha sido crear una prueba de la máxima utilidad para cualquier clínico que trate a pacientes con EM (oftalmólogos, neurólogos, médicos de urgencias y de atención primaria, etc). Basándonos en las pruebas ya existentes y que han demostrado utilidad en la evaluación funcional de discromatopsia, intentamos extraer las propiedades más interesantes de cada una de ellas e incorporarlas a nuestra prueba.

Aunque existen pruebas diseñadas para la evaluación del color, éstas no se emplean de forma habitual en la práctica clínica, bien porque tienen un coste elevado, bien porque consumen demasiado tiempo o bien porque resulta difícil transportarlas o

instalarlas en todas las consultas. Las más conocidas son la prueba de Farmsworth e Ishihara.

Son muchas las patologías oftalmológicas o neurológicas susceptibles de afectar a la percepción de los colores. Para acotar el objeto de estudio en esta tesis hemos decidido ceñirnos a las enfermedades del nervio óptico de etiología desmielinizante (en pacientes que padecen EM) por ser en estos pacientes donde las discromatopsias constituyen un síntoma guía. Existen pruebas validadas con la que poder comparar la nuestra y tienen una incidencia y prevalencia suficiente para disponer de un tamaño muestral aceptable.

La versatilidad y disponibilidad de los dispositivos portátiles de pantalla táctil reúnen todos los criterios necesarios para nuestro propósito. Las pruebas desarrolladas en formato físico tienen el inconveniente de resultar costosas, ocupar más espacio y ser difíciles de transportar. El formato digital resulta fácil de transportar y ocupa tanto espacio como el dispositivo en el que se apliquen, su coste se reduce mucho por la facilidad de distribución y su calibración es menos costosa.

Consideramos de interés el desarrollo de una prueba sencilla, barata, asequible y con sensibilidad y especificidad adecuadas. El desarrollo de la prueba diagnóstica que hemos denominado ADET (Acquired Dyschromatopsia Evaluation Test) por sus siglas en inglés, pretende ser de utilidad a todo aquel que quiera evaluar las discromatopsias adquiridas.

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

Tras la fase aguda de una neuritis óptica desmielinizante, se produce una discromatopsia y una alteración en la formación de postimágenes que son detectables mediante la prueba ADET.

## OBJETIVOS

Nuestro objetivo principal es estudiar la utilidad clínica de la prueba denominada ADET para evaluar la discromatopsia adquirida tras la fase aguda de una neuritis óptica desmielinizantes.

Los objetivos secundarios son:

1. Comparar la prueba ADET con las ya existentes para la evaluación clínica de los pacientes con neuritis óptica desmielinizante
2. Estudiar la repercusión de las neuritis óptica en el fenómeno de formación de postimágenes.

# MATERIAL Y MÉTODOS

---

**1. Diseño:** Estudio observacional, transversal, de tipo casos y controles. El estudio es simple ciego para los investigadores, que desconocían si evaluaban un caso o un control. El investigador principal desarrolló una prueba original y específica para estudiar la sensibilidad cromática denominada ADET con el programa Keynotes® v.2.0 (Apple Inc, California, EEUU). Se compararon las respuestas de casos y controles para la sensibilidad a la saturación del color y la percepción de postimágenes. Se compararon además los resultados con las pruebas de práctica clínica habitual para el seguimiento de las NO. Se estudió también la correlación entre los diferentes apartados de prueba ADET y entre el resto de variables de estudio.

**2. Material:** El material empleado es el habitual en consulta de oftalmología y ha sido necesario para determinar todas las variables a estudio:

- Lámpara de hendidura Haag-Streit (Köniz, Suiza): Para examen de polo anterior del ojo.
- Oftalmoscopio indirecto (Heine, Hersching, Alemania) y lentes de 28 y 90 dioptrías : Para observación de fondo de ojo y retina.
- Optotipos retroiluminados según protocolo ETDRS (Early Treatment Diabetes Retinopathy Study): Para determinar la AV expresada en logaritmo de la máxima agudeza visual corregida (logMAR), como fracción según ETDRS.
- Montura de pruebas, caja de lentes para refracción.
- Tonómetro de aplanación tipo Goldman: Para determinar la presión intraocular (PIO), previa instilación de 1 gota de colirio Fluotest® (Fluoresceína sódica 2,5 mg/ml + Oxibuprocaina hidrocloreuro 4 mg/ml, Alcon®).
- Campímetro automatizado HUMPHREY (Zeiss®, Jena, Alemania): Para conocer el umbral de sensibilidad a la iluminancia en la retina central y periférica.

- Tomografía de coherencia óptica (OCT) STRATUS (Zeiss®, Jena, Alemania): Mediante tecnología láser se emplea para conocer el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel del nervio óptico.
- Prueba de sensibilidad al contraste de PELLI-ROBSON: Prueba de contraste validada en los principales estudios sobre neuritis ópticas desmielinizantes.
- Prueba de sensibilidad al matiz del color FARMSWORTH 28 MATICES: Prueba de color habitual para explorar discromatopsias congénitas.
- Dispositivo portátil IPAD 3 retina (Apple Inc®, California, EEUU) y programa KEYNOTES (v. 2.0. Apple Inc®): Herramienta empleada para diseñar y realizar la prueba ADET con programa Keynotes® v.2.0 (Apple Inc, California, EEUU).

**3. Población a estudio:** La población a estudio se constituye por el universo de pacientes que han sufrido al menos un episodio de NO. También se incluyeron pacientes que hayan sufrido episodios múltiples, unilaterales o bilaterales. No existe limitación por raza o edad. La población diana son pacientes que hayan sufrido al menos un episodio de NO y que hayan sido atendidas en el Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid, España. Las características de esta población son: mayoría de raza caucásica, nivel socioeconómico medio-bajo y residentes en núcleo urbano.

**3.1 Selección de los casos:** Desde la base de datos de neuro-oftalmología del Hospital Universitario de Fuenlabrada, se seleccionó a aquellos pacientes con NO y se les propuso la participación en el estudio. Se consideró un brote de NO en caso de presentar síntomas visuales de nueva aparición y al menos 24 horas de duración consistentes en disminución de AV asociado a dolor con los movimientos oculares o diplopia. Se consideró necesario que así figurara en la historia clínica realizada por un neuro-oftalmólogo de nuestro centro y el diagnóstico de EM confirmado por un

neurólogo de nuestro centro, en base a los criterios documentados de McDonald. Se revisaron las historias clínicas buscando síntomas (disminución AV, discromatopsia, alteración de la sensibilidad al contraste, etc) y signos (CV y OCT compatibles) característicos, para descartar errores de registro en la historia clínica. Una vez seleccionados los casos se esperó a la siguiente visita programada con cada paciente para proponerle participar en el estudio y realizar las pruebas necesarias.

En dicha visita se realizó una anamnesis dirigida para detectar brotes subclínicos o nuevos brotes no diagnosticados previamente. Se consideraron sospechosos episodios de visión borrosa uni o bilateral, fenómeno de Uthoff, amaurosis fugax o discromatopsia sin otra causa explicable.

**3.1.1 Criterios de inclusión:** Tener historia clínica y pruebas estructurales y funcionales documentadas con al menos un episodio de NO y haber superado la fase aguda (tres meses desde el último episodio). Se consideró un brote de NO aquel en el que se presentaron síntomas visuales de nueva aparición y al menos 24 horas de duración consistentes en disminución de AV asociado a dolor con los movimientos oculares o diplopia.

No se consideró límite en el tiempo de evolución desde el último episodio. El haber recibido tratamiento con megadosis de corticoides o con fármacos biológicos para el tratamiento de la EM no afectó a su inclusión y fue estudiado como una variable independiente en el análisis de los datos. Se incluyeron sólo pacientes con EM confirmada, no se consideraron los síndromes clínicos aislados sin confirmación de EM por riesgo relativamente bajo (30%) de padecerla (74).

**3.1.2 Criterios de exclusión:** Patología retiniana, glaucomatosa u opacidad de medios, tratamientos oftalmológicos concomitantes excepto lágrimas artificiales. También la negativa a participar en el estudio o la incapacidad mental o física manifiesta para realizar las pruebas necesarias.

**3.2 Selección de los controles:** Se realizó una búsqueda activa entre personal del hospital, pacientes que acudían a consulta por cualquier motivo, familiares de pacientes y red de contactos personales de los investigadores principales. Se les propuso participar en el estudio. Se seleccionó un control por cada caso, pareado por género y edad (con un margen de  $\pm 2$  años). Se excluyeron aquellos con logMAG  $< 20/20$ , cualquier patología oftalmológica excepto defectos de refracción, aquellos con tratamientos oftalmológicos concomitantes excepto lágrimas artificiales y aquellos cuyas pruebas no fueron fiables o resultaron patológicas.

En la visita médica realizada se realizó una anamnesis y exploración dirigidas a detectar patología oftalmológica no diagnosticada, y en especial brotes de NO inadvertidos, en cuyo caso el sujeto sería excluido. No se consideró a ningún control como sospechoso de haber padecido NO previa.

#### **4. Muestra:**

**4.1 Cálculo del tamaño muestral:** Se realizó un cálculo del tamaño muestral necesario para conseguir una adecuada calidad en la investigación y se consiguió reunir una muestra adecuada para los objetivos del estudio. Se empleó el programa estadístico Epidat v4.0 (Xunta de Galicia, Santiago de Compostela, España).

Con una frecuencia esperada de discromatopsias entre los pacientes con NO del 40% (3) y del 5% en población general (75). Se consideró un control por cada caso, un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80% resultando un tamaño muestral de 26 casos y 26 controles. Se estimaron pérdidas de sujetos del 15%. El tamaño muestral que se consideró adecuado fue de 30 casos y 30 controles.

**4.2 Características de la muestra:** Nuestra muestra fue extraída de un área de salud principalmente urbana, aunque no exclusivamente pues comprende dos núcleos urbanos de menos de 50000 habitantes. Ubicada en el área metropolitana de Madrid, que cuenta aproximadamente con cinco millones de habitantes. Son atendidos en un hospital universitario de nivel secundario.

**4.3 Muestreo:** Se identificaron todos aquellos pacientes con historia clínica documentada de NO en nuestra base de datos, en total se encontraron 32 casos seleccionables. Se incluyeron de forma secuencial a aquellos que acudían a consulta de revisión y aceptaron participar hasta completar el tamaño muestral (30 casos).

La base de datos de neuro-oftalmología se actualiza por los profesionales encargados del seguimiento de estos pacientes, se incluyen todos los casos con patología neurooftalmológica de cualquier índole. El investigador principal revisó todas las historias clínicas para filtrar aquellos que reunían los criterios de inclusión. Se desconoce el número de casos que no fueron registrados en nuestro archivo, por lo tanto la validez de la muestra queda comprometida a que nuestro archivo sea suficientemente representativo de la población a estudio. No obstante, este es un inconveniente común a los estudios de casos y controles. Dos pacientes quedaron fuera del estudio porque ya se había completado el tamaño muestral (30 casos de 32

seleccionables), siendo menos de un 10% consideramos una cifra despreciable que no afecta los resultados.

**4.4 Marco de estudio:** Se trata de pacientes atendidos en el momento del brote agudo durante su ingreso en hospitalización, de forma ambulatoria en consulta programada o bien desde urgencias. En el momento de realizar el estudio todos estaban en fase de secuelas y en seguimiento ambulatorio.

## 5. Variables:

**5.1 Variable principal:** *La variable principal dependiente* es la puntuación obtenida en la prueba ADET, es numérica y cuantitativa. Se comparó la puntuación en casos y controles para explorar diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Se obtuvo una curva ROC (Característica Operativa del Receptor) de sensibilidad y especificidad. El objetivo es identificar un punto de corte óptimo para diferenciar ojos con NO desmielinizante previa y ojos sanos.

*La variable independiente:* ser caso o control, es decir, haber padecido o no un episodio de NO previamente. Es por lo tanto cualitativa. Dado que no se puede considerar sano ningún ojo entre los controles (ambos padecen alteraciones aunque sea subclínicas), se consideró ojo más afecto el que sufrió la NO en los casos unilaterales y en los casos bilaterales se consideró el que presenta menor AV. En el caso de que ambos ojos presenten la misma AV, se consideró el que tenía menor GCFNR en la OCT a nivel papilar.

La variable descriptiva de edad fue considerada cuantitativa y cuantificada en años y el género cualitativa. El resto de variables fueron empleadas para realizar un análisis estratificado por grupos, para estimar correlación entre el grado de afectación visual y el resultado de la prueba ADET. Todas las demás variables son numéricas y cuantitativas. El resultado de cada prueba ha sido sintetizado en una cifra que permita su comparación entre sujetos y que sea representativo de la función que evalúa.

### **5.2 Técnicas de medida de las variables:**

- AV: Se ha medido la máxima agudeza visual corregida (MAV) en visión lejana, utilizando optotipos de ETDRS retroiluminados. Las AV mayores de 20/400 se han expresado como fracción según se indica en el optotipo. Las AV menores de 20/400 se han expresado de la siguiente manera: “contar dedos” se le ha asignado un valor de 0,03; la visión de “bultos” se ha representado como 0,025 y “percepción de luz” como 0,02.” Posteriormente se realizó una conversión al sistema decimal que se expresa como resultado de la fracción de Snellen. Ejemplo 20/20 equivale a la 1, significa que el sujeto ve a 6 metros (20 pies) lo que es estadísticamente normal ver a 6 metros, 20/40 equivale a 0,5, y así sucesivamente.
- EDSS: Escala validada para puntuar el grado de discapacidad global en pacientes con EM. Se trata de una encuesta realizada de forma rutinaria en la consulta de neurología en las visitas de seguimiento La puntuación obtenida en la prueba queda registrada en la historia clínica electrónica. Para recoger este dato se tuvo en cuenta la puntuación en la última visita de seguimiento antes de realizar la prueba ADET. En caso de no haber sido realizada o haber pasado más de tres meses se desestimó el dato. Se recoge el dato de la historia clínica de neurología de nuestro hospital. Se trata de una escala numérica que mide del 0 al 10 según la anamnesis y exploración clínicas realizadas por el profesional. Esta escala incluye un subapartado para

---

puntuar la función visual pero en nuestras historias clínicas no figura por separado por lo que se recogió la puntuación global de la escala. Para más detalles de la escala ver anexo III.

- PIO: Medición con tonómetro de contacto tipo Goldman, medida en milímetros de mercurio. Todas las mediciones las realizó el investigador principal.
- CV: La campimetría automatizada de Humphrey cuenta con un valor que cuantifica la pérdida de sensibilidad periférica. Este valor se denomina Índice de Campo Visual (Visual Field Index: VFI por sus siglas en inglés). Este valor tiene en cuenta los decibelios (dB) de sensibilidad perdidos respecto a los valores estadísticamente normales, pero otorga mayor importancia relativa a la sensibilidad en el área central. Es un valor que se expresa en porcentaje, y se refiere al porcentaje de sensibilidad periférica que conserva el sujeto respecto a lo estadísticamente normal para su edad.
- Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (GCFNR): La OCT envía un haz de luz láser y estudia la refringencia de la retina. La refringencia es proporcional al grosor de la retina en el área donde se enfoque el láser. Se mide en micras y para nuestro estudio se ha elegido como parámetro el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (GCFNR) a nivel peripapilar. Todas las mediciones se realizaron a nivel peripapilar empleando área de medición constante para todas las exploraciones, que está determinada por defecto.
- Sensibilidad al contraste: La prueba de Pelli-Robson consiste en un cuadro retroiluminado con letras que se explora a 1 metro de distancia, de forma monocular. Representa ocho grupos de tres letras (figura 11). Cada grupo de tres tiene la misma sensibilidad al contraste y se presentan en escala decreciente de sensibilidad, desde el 100% (valor estadístico de normalidad), de manera que cada trío de letras tiene un 0,15 unidades logarítmicas menos que el consecutivo. Esta prueba está validada para  $\log\text{MAV} \geq 20/20$ . Se consideró que cada sujeto podía percibir un determinado nivel de

sensibilidad si acertaba dos de las tres letras de cada trío. Se midió en forma de número de fallos para facilitar la comparación con los resultados de la prueba ADET, cuyo resultado de saturación también se mide como número de fallos. El último grupo de letras (el que indica mayor sensibilidad al contraste) tiene un valor de 0,056%. Esto significa que el sujeto puede distinguir formas que tienen tan solo un 0,056% más de color negro que el fondo. En nuestro estudio si el sujeto conseguía ver esta línea se puntuó como 0 fallos, si el sujeto fallaba este último nivel de contraste se consideró un fallo, y así sucesivamente. La tabla 2 muestra los valores de sensibilidad que corresponden a cada triplete de letras.

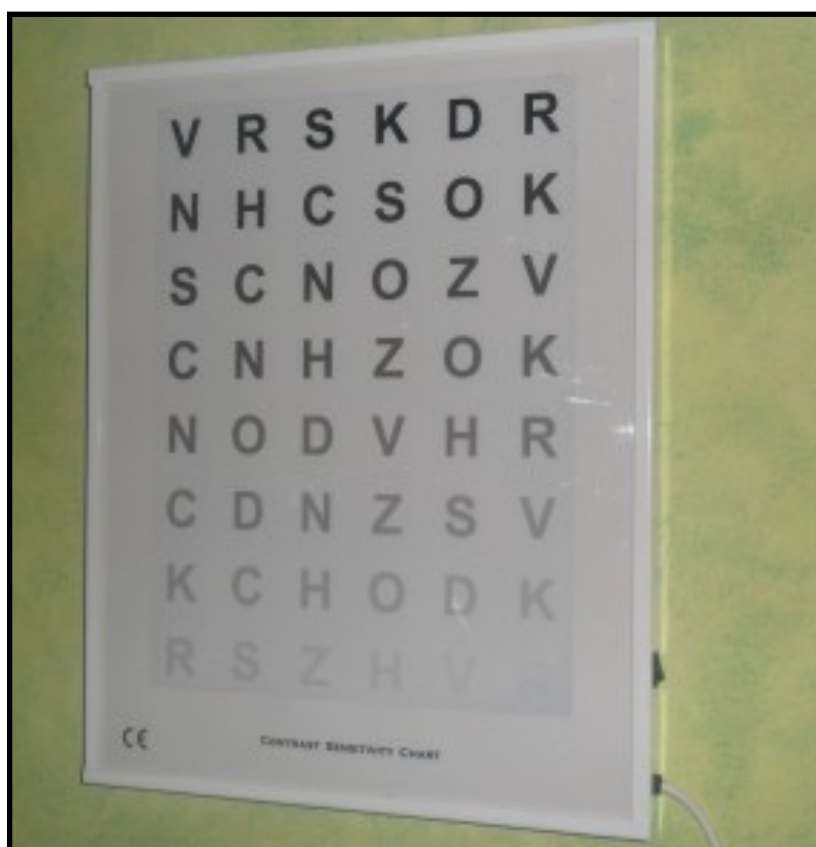


Figura 11. Prueba de Pelli-Robson

Valor sensibilidad	OPTOTIPOS		Valor sensibilidad
100%	<b>VRS</b>	<b>KDR</b>	70%
50%	<b>NHC</b>	<b>SOK</b>	35%
25%	<b>SCN</b>	<b>OZV</b>	19%
12,5%	<b>CNH</b>	<b>ZOK</b>	8,9%
6%	<b>NOD</b>	<b>VHR</b>	4,4%
3,1%	<b>CDN</b>	<b>ZSV</b>	2,2%
1,5%	<b>KCH</b>	<b>ODK</b>	1,1%
0,7%	<b>RSZ</b>	<b>HVR</b>	0,56%

Tabla 2. Optotipos mostrados en la prueba de Pelli-Robson y los valores de sensibilidad al contraste que corresponden. Los optotipos pueden cambiar según el fabricante.

- Prueba de Farnsworth: Consta de una elipse en la que el paciente debe ordenar unas fichas según el matiz del color a partir de uno dado (figura 12). Se debe explorar con luz ambiente y de forma monocular. La puntuación representa el número de fallos y aunque existen descritas varias opciones de puntuación para nuestro estudio hemos elegido la descrita por el autor en su artículo original (58). Cada ficha esta numerada por su parte posterior de tal manera que cuando el sujeto termina, el examinador comprueba en qué orden ha colocado las fichas. Disponemos de una plantilla numerada con la posición correcta de cada ficha, si todas están correctamente situadas se asigna una puntuación de cero a cada una, por lo tanto una prueba perfecta tiene una puntuación de cero. Cuando aparecen fichas descolocadas, se asigna un punto por cada ficha y por cada posición descolocada. Por ejemplo, si una ficha se ha desplazado dos posiciones se asigna un 2, si una ficha se ha descolocado 10 posiciones se asigna un 10. Posteriormente se suman

todas las puntuaciones de todas las fichas. Cuanto mayor es la puntuación, peor ha sido la ejecución de la prueba (figura 13).



Figura 12. Prueba Farnsworth 28 matiz. Fichas perfectamente ordenadas según escala de matices.

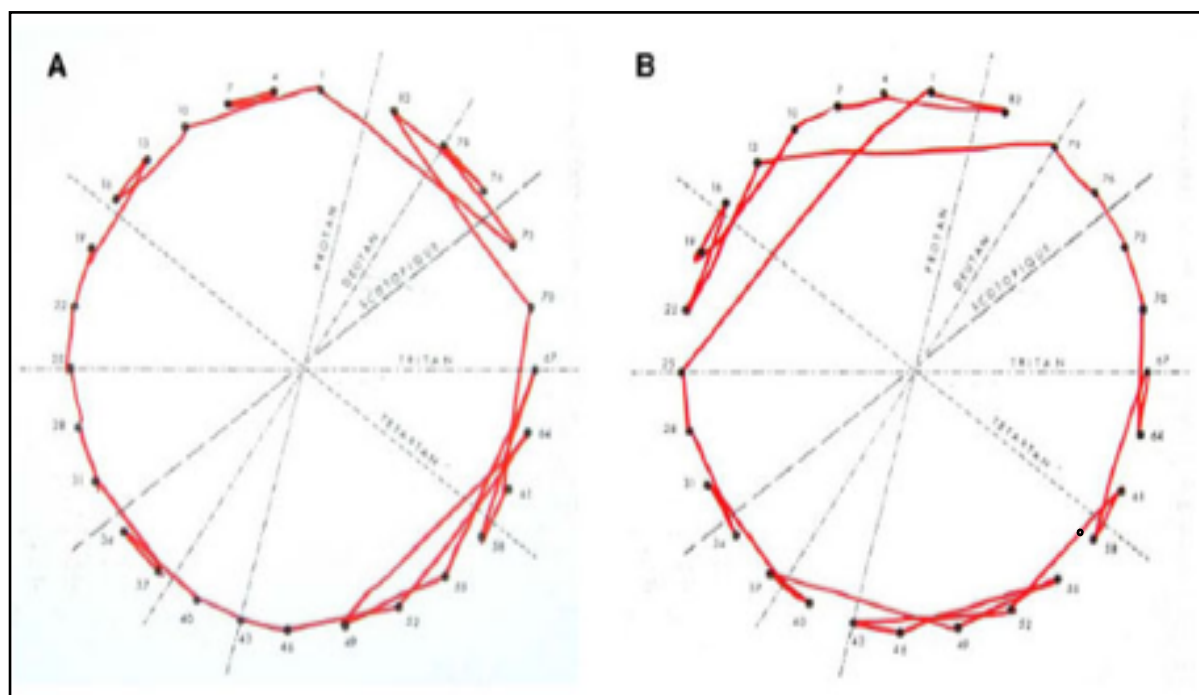


Figura 13. Ejemplo de evaluación de la prueba de Farnsworth 28 matiz, la parte posterior de cada ficha presenta un número que el examinador ubica en la serie según la ejecución del paciente. Algunas fichas no siguen la numeración y se saltan posiciones.

**6. Examen del paciente:** La exploración oftalmológica, tonometría y toda la batería de pruebas a realizar tiene una doble función: excluir sujetos con patología oftalmológica no diagnosticada y medir la función del nervio óptico para poder correlacionarla con la prueba ADET (variables secundarias).

Se excluyeron aquellos sujetos que en la anamnesis o exploración resultaron sospechosos o diagnosticados de glaucoma, hipertensión ocular, distrofias corneales, distrofias retinianas, opacidad de medios, daltonismo congénito (patrón característicamente alterado en prueba de Farmsworth), uveítis recidivantes, drusas del nervio óptico, etc.

Hasta la fecha, la prueba de sensibilidad al contraste (Pelli-Robson) y la del matiz del color (Farnsworth) son las pruebas con mayor sensibilidad y validez demostradas (3) para evaluación del color y sensibilidad al contraste respectivamente, en pacientes con NO y enfermedad desmielinizante. Los resultados de las pruebas estructurales y funcionales del nervio óptico (OCT, CV, prueba de Pelli-Robson, AV y Farnsworth) son un marcador de las secuelas que haya podido dejar un episodio previo de NO. La relación entre la escala EDSS y el resto de variables explora la relación entre la discapacidad en otras funciones neurológicas y la función visual. Se estudió si existía correlación entre las alteraciones detectadas en estas pruebas y el ADET.

**6.1 Exploración habitual:** Se realizó a todos los casos y los controles las mismas exploraciones por los mismos operadores, según las técnicas de medida mencionadas previamente. La exploración consiste por tanto en:

- Examen ocular: Exploración ocular en lámpara de hendidura, refracción, tonometría, fondo de ojo, etc.

- LogMAV optotipos retroiluminados ETDRS por investigador principal o personal auxiliar.
- CV: Todos los pacientes fueron explorados con campímetro Humphrey por un optometrista experto en condiciones similares de iluminación, con el mismo dispositivo y en la misma habitación.
- OCT: Tras dilatación de las pupilas con una gota de trópicamida 1% (Alcon Cusi®, Barcelona, España) por el oftalmólogo, esta prueba fue realizada por optometrista experto en condiciones constantes de iluminación y en la misma habitación.
- Prueba de sensibilidad al contraste (Pelli-Robson) y al matiz (Farnsworth 28): Todos los pacientes fueron examinados por el investigador principal o por un optometrista experto en la misma habitación y con condiciones controladas de iluminación, evitando luz artificial.

**6.2 Prueba ADET:** La prueba consta de tres ejercicios realizados exprofeso en el programa Keynotes® v.2.0 (Apple Inc, California, EEUU) por el investigador principal. Dado que la evaluación de la prueba requiere comprobar la corrección de los resultados comparando el ejercicio realizado por el sujeto con un modelo corregido, la percepción al color por parte del investigador no puede estar alterada. Previamente al inicio del estudio, el investigador principal se sometió a pruebas de AV, sensibilidad al contraste y al color para comprobar que es apto para la evaluación de los resultados.

El primer ejercicio evalúa la saturación del color percibida en el área foveal ( $\leq 5^\circ$  centrales), primero en azul sobre fondo amarillo y después en rojo sobre fondo verde. El segundo evalúa la saturación del color percibida en el área extrafoveal ( $> 5^\circ$  centrales), igualmente se realizó en azul y después en rojo. El tercero estudia la percepción cromática tras la saturación de los fotorreceptores. La célula ganglionar

sana altera su respuesta si los fotorreceptores con los que hace sinapsis están saturados, sin embargo si ésta está dañada responde indistintamente tanto si éstos fotorreceptores se encuentran en su estado basal o saturado (ver introducción, apartado 3.3).

**6.2.1 Saturación al color foveal** (figura 14): Denominaremos al primer ejercicio “Saturación lineal foveal” por describir cualitativamente la naturaleza del mismo. Este ejercicio consta de 11 círculos con una saturación de color decreciente. Consta de dos pantallas, una con círculos azules sobre fondo amarillo y otra con círculos rojos sobre fondo verde. Estos colores se han elegido por constituir los pares antagónicos según la teoría del color tricromáticas y de colores complementarios (ver introducción, apartado 3.2.1). La saturación de las fichas irá decreciendo un 15% sobre la precedente para cumplir con la ley de Webber-Fechner (ver introducción 3.4) desde un 44% hasta un 8%; quedando toda la escala de saturación como sigue: 44, 37, 31, 26, 22, 19, 16, 14, 12, 10 y 8%.

A continuación se especifican las características del color elegidas para cada apartado de la prueba ADET en el dispositivo IPAD 3 retina (Apple Inc®, California, EEUU) y programa KEYNOTES (v. 2.0. Apple Inc®) para facilitar su reproductibilidad. Para el color azul, el matiz elegido según la escala HSB (Hue, Saturation, Brightness por sus siglas en inglés o Matiz, Saturación y Brillo) que corresponde al número 245 (azul cian), saturación 100% y brillo 100%. El color amarillo de fondo se fijó en los siguientes parámetros: matiz nº 60, saturación 25% y brillo 100%. Se escogió una saturación baja para no saturar los fotorreceptores con el color de fondo y permitir la máxima ejecución con el color fijado por la mácula.

Para el color rojo se fijó el matiz nº 2 y brillo 100%. El fondo verde se describe con los siguientes parámetros: matiz nº118, saturación 25% y brillo 100%. Nótese que en ambos ejercicios se ha respetado la misma saturación para el fondo.

Todos los colores presentan brillo al 100%, ya que consideramos que este parámetro no afecta a la ejecución de la prueba y no pretendemos evaluarlo. Por lo tanto, decidimos que debía ser idéntico para todos los colores y establecimos el valor en el 100% para facilitar su visualización, intentando no introducir un sesgo debido a esta variable. De esta forma, al ser el matiz (para cada color) y el brillo constantes, cualquier diferencia observada se debe a diferencias en la percepción de la saturación

Cada círculo tiene un tamaño de 75 pixels. Este tamaño está calculado para que a 33 cm del ojo se subtienda un ángulo ligeramente inferior a 5° que corresponde al área foveal. Por este motivo se denomina la prueba saturación lineal foveal. El sujeto es requerido de forma monocular, para ordenar los círculos según su percepción desde el más saturado (más puro o más vivo) a la izquierda de la línea discontinua hasta el menos saturado (menos puro o menos vivo) a la derecha de la línea discontinua (figuras 14 y 15).

Se escogió para el contraste con el fondo el color que más facilita la discriminación, pues según el fenómeno de asimilación del color, la percepción cromática depende de los colores adyacentes (76). El rojo y el verde, así como el azul y el amarillo pertenecen a ejes cromáticos que se inhiben cuando están contiguos (ejemplo: el impulso de un fotorreceptor rojo se inhibe al máximo si es adyacente a un verde), fenómeno que no ocurre con todos los colores, y se cree que depende principalmente de las células amacrinas de la retina (77).

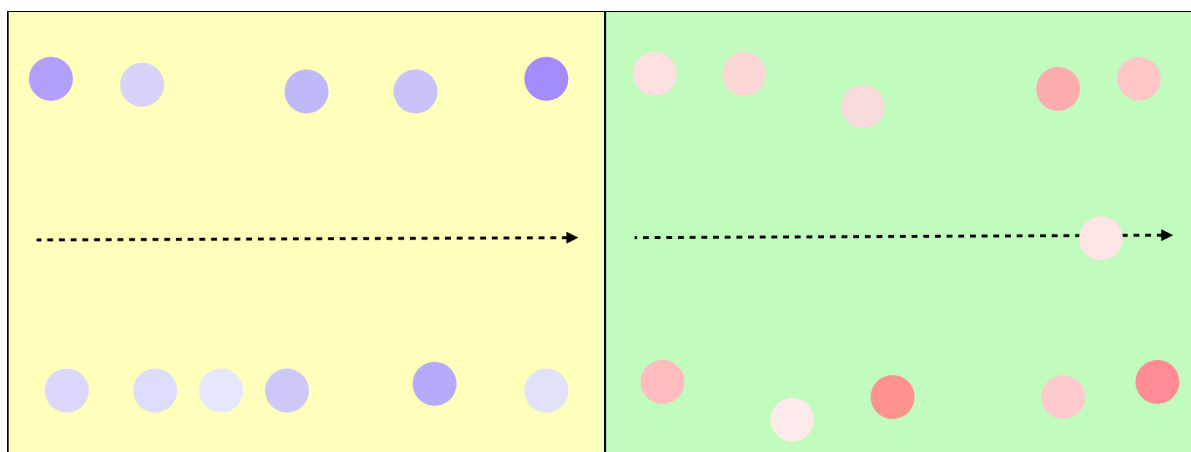


Figura 14 Imágenes al comienzo de la prueba ADET. Izquierda: Saturación al color lineal, azul sobre fondo amarillo. Derecha: Saturación al color lineal, rojo sobre fondo verde.

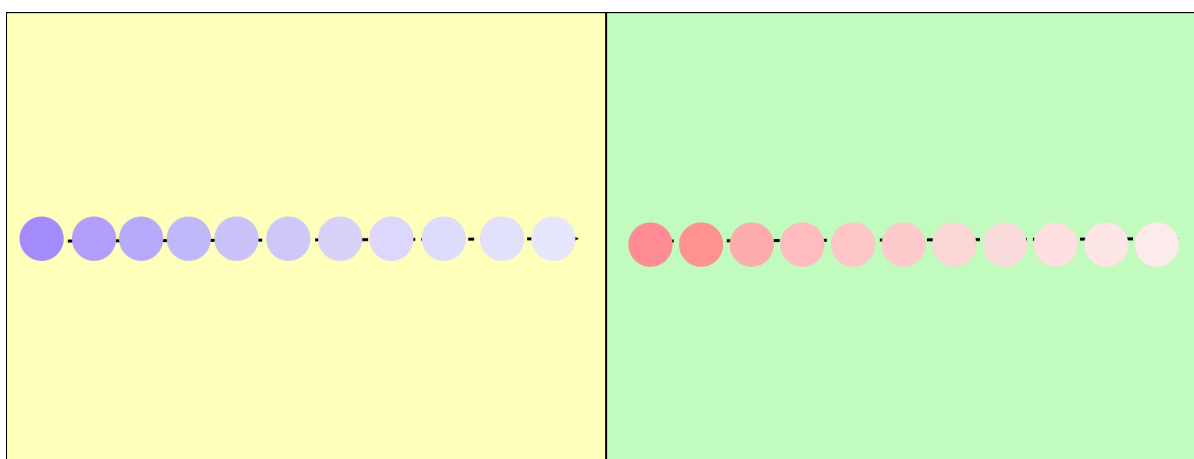


Figura 15. Imágenes al final de la prueba ADET. Fichas perfectamente ordenadas de mayor a menor saturación. Izquierda: Saturación al color lineal, azul sobre fondo amarillo. Derecha: Saturación al color lineal, rojo sobre fondo verde.

**6.6.2 Saturación al color extrafoveal** (figura 16): El segundo ejercicio lo denominaremos “saturación al color circular extrafoveal”. Se trata de un círculo de 20,3 centímetros de diámetro exterior insertado en un cuadrado del mismo color. El círculo tiene un centro blanco de 5,7 centímetros. La disposición de esta figura está diseñada para explorar el área perifoveal, de tal manera que el círculo blanco del centro subtiende un ángulo de 5° centrales, ocupando así la fóvea y obligando al sujeto a intentar igualar la saturación del color empleando la retina perifoveal. Esta prueba consta de un ejercicio que explora la saturación en rojo (matiz 359) y otro que explora

la saturación en azul (matiz 240). Tanto el círculo como el cuadrado presentan una gradación de saturación desde el 10% hasta el 20% y que varía desde un extremo de la figura al otro. De manera que la figura presenta un color más saturado en un extremo y otro menos saturado en el extremo contrario.

El círculo puede girar sobre su centro mientras que el cuadrado exterior permanece fijo. Previo al comienzo de la prueba, el explorador mueve la posición del círculo para que la saturación del color quede desalineada, posteriormente el paciente debe girar el círculo hasta que el color del mismo coincida con el del cuadrado exterior. El paciente puede mover el círculo tantas veces como considere hasta que el color de las dos figuras quede alineado (figura 16).

Este ejercicio pretende estudiar la sensibilidad a la saturación del color en el área perifoveal pues los 5° centrales no tienen color; el centro es un círculo blanco con un punto de fijación central negro. El ejercicio estimula exclusivamente la región de la retina correspondiente entre los 5° y 15° perifoveales aproximadamente.

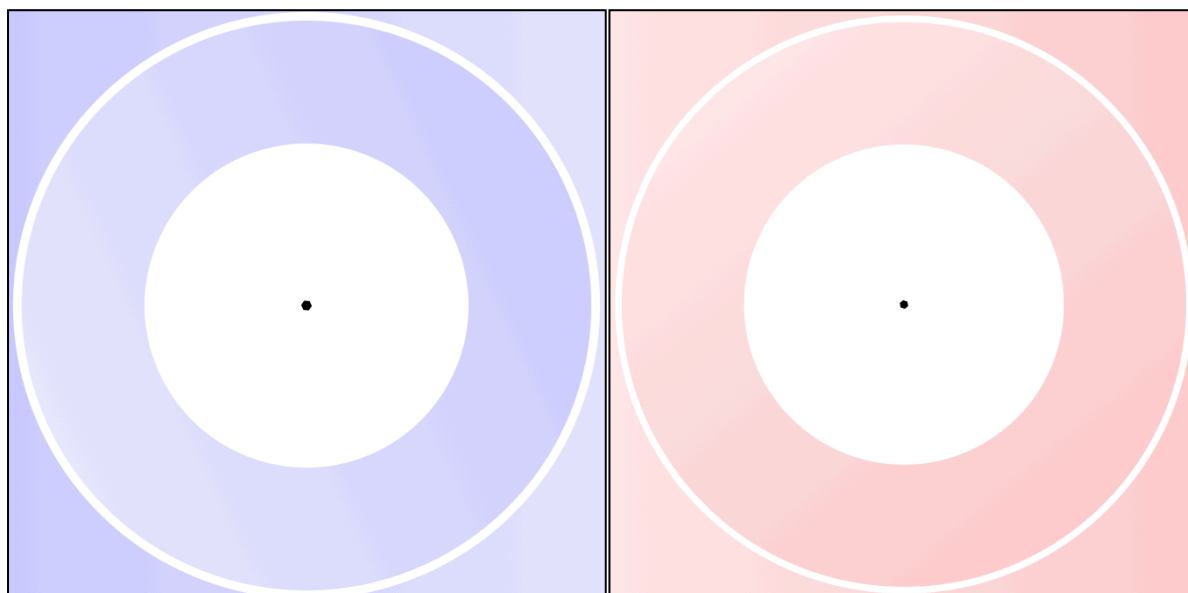


Figura 16. Pantalla de saturación del color extrafoveal. Derecha: saturación color extrafoveal rojo. Izquierda: saturación al color extrafoveal azul.

El resultado de esta prueba se mide en grados de arco, por lo tanto el resultado de esta prueba es una variable cuantitativa no ordinal (ver “puntuación de la prueba” más adelante).

**6.6.3 Postimagen** (figura 17): Denominaremos al tercer ejercicio “postimagen tras saturación de fotorreceptores”. Se basa en que la exposición prolongada (aproximadamente 30 segundos) a un mismo color produce una saturación para la percepción del mismo.

El ejercicio de la postimagen tras la saturación pretende encontrar ese punto en el cual los fotorreceptores se vuelven insensibles al color. Por lo tanto lo que mide este ejercicio es si el sujeto es capaz de ver o no la postimagen y en el caso de verla, durante cuánto tiempo lo hace. El resultado de esta prueba se mide en tiempo, hasta centésimas de segundo.

Si el sujeto no ve nada tras desaparecer los colores básicos le dice al examinador que solo ve la pantalla blanca con el punto de fijación, si consigue ver la postimagen, se le pide que diga cuándo ha desaparecido ésta. El tiempo, medido hasta centésimas de segundo, que transcurre desde que desaparece la primera pantalla hasta que desaparece por completo la postimagen, es el resultado de la prueba.

Este ejercicio consta de dos pantallas (figuras 17 y 18), las dos tienen un punto de fijación central negro, pero una de ellas presenta el color azul a la derecha y la otra a la izquierda, el motivo es para que se presente un color en el haz papilomacular en ambos ojos (figura 17).

Si se emplease la misma pantalla para los dos ojos, en uno de los dos ojos se presentaría un color en la retina temporal a la fovea y ningún color en el haz papilomacular, haciendo que los resultados no fueran comparables entre ambos ojos. Seguidamente aparece la pantalla en blanco con el punto de fijación en la misma posición que la pantalla precedente (figura 18).

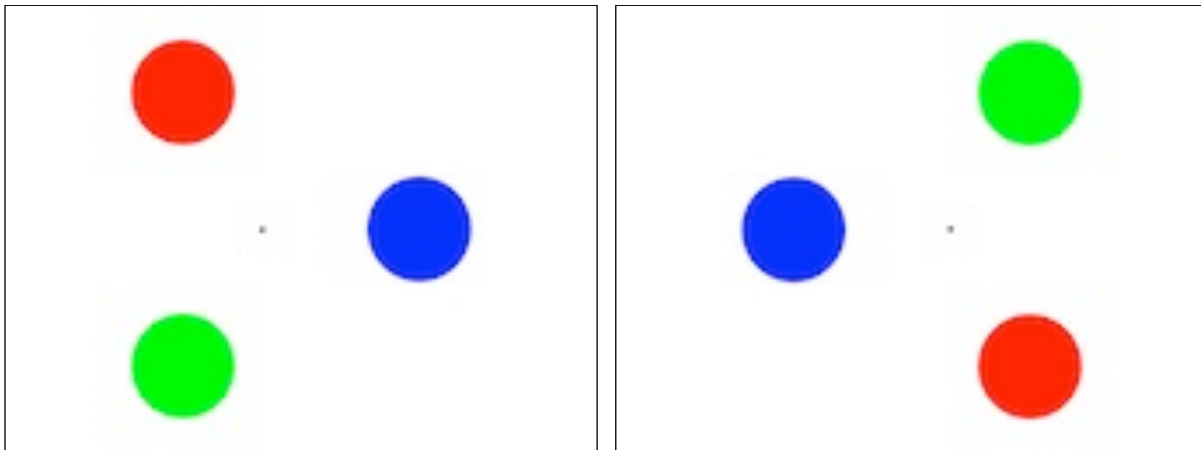


Figura 17. Presentación de los colores básicos. Esta pantalla se presenta durante 30 segundos al sujeto. Izquierda: pantalla para ojo izquierdo. Derecha: pantalla para ojo derecho.

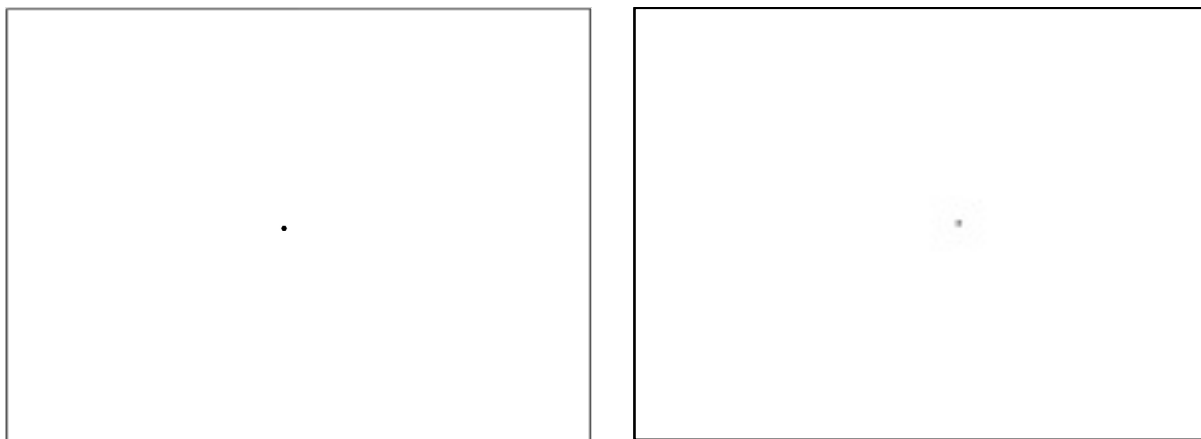


Figura 18. Pantalla en blanco que permite ver los colores complementarios tras la saturación de los fotorreceptores para los colores básicos. Izquierda: pantalla para ojo izquierdo. Derecha: pantalla para ojo derecho.

### **6.3 Aplicación de la prueba y metodología de puntuación:**

- Preparación del paciente: Se explicó cada parte de la prueba previamente y se instó al paciente a preguntar cualquier duda sobre el procedimiento. Se realizó de forma monocular, con ocluser oftalmológico específico para este propósito. Para cada parte de la prueba se exploró primero un ojo (se comenzó por aquel que eligiera el paciente espontáneamente) y antes de pasar a la siguiente prueba el contralateral. De esta manera se evita el artefacto por saturación de fotorreceptores al permitir un tiempo de descanso entre una prueba y la siguiente para que cada ojo recupere completamente su estado basal.
- Condiciones ambientales: Las condiciones fueron escotópicas con la luz ambiente apagada y cortinas opacas desplegadas de tal manera que en la estancia hubiera oscuridad fuera total. No se realizó una medición calibrada de la iluminancia ambiental pero consideramos que no era imprescindible puesto que al ser condiciones escotópicas la principal fuente de luz es la emitida por la pantalla y la iluminancia ambiente es despreciable en las condiciones descritas.
- Ejecución: El tiempo de aplicación son unos 5-10 minutos en total. El explorador estuvo presente y receptivo para repetir cualquier parte de la prueba si así era considerado necesario. El paciente tuvo tiempo de rectificar tantas veces como deseara cada ejercicio. Fichas azules sobre fondo amarillo y fichas rojas sobre fondo verde. Estas dos pantallas se aplicaron de forma idéntica. El paciente debía colocar las fichas en orden decreciente de saturación. Debía situar en el extremo izquierdo de la línea discontinua del centro de la pantalla la ficha que a su juicio tuviera mayor saturación de azul (la más oscura). Progresivamente fue colocando al lado de la anterior la ficha que considerara con una saturación más parecida a la inmediatamente anterior. En el extremo derecho de la línea discontinua el paciente colocó, por lo tanto, la ficha que a su juicio tuviera menor saturación de color (la más

clara). Después de cada paciente el examinador descolocó las fichas al azar para poder aplicar la prueba en el siguiente paciente.

- Puntuación: En la saturación al color lineal el explorador apuntó el número de fallos, por lo tanto el resultado se expresó de forma cuantitativa numérica como un número entero. El examinador disponía de una escala de referencia después de la pantalla que fue presentada al paciente. El examinador pudo superponer la escala de referencia sobre la que había realizado el paciente y comparar los resultados. Cuando el orden era correcto, al superponer la escala de referencia las fichas resultaron indistinguibles. Si todas las fichas estaban bien colocadas, al superponer las dos escalas la separación entre ambas desaparecía. Si una ficha estaba mal colocada, se observaba la diferencia fácilmente al situarlas de forma contigua, ver ejemplos. El resultado se expresó en número de fallos (número de fichas mal colocadas multiplicado por el número de posiciones que se desviaba de la posición correcta) según lo que observaba el el examinador. Para una mejor comprensión del método de puntuación y obtención del resultado en cada pantalla, se muestran resultados reales y ejemplos de puntuación en las figuras 19-21.

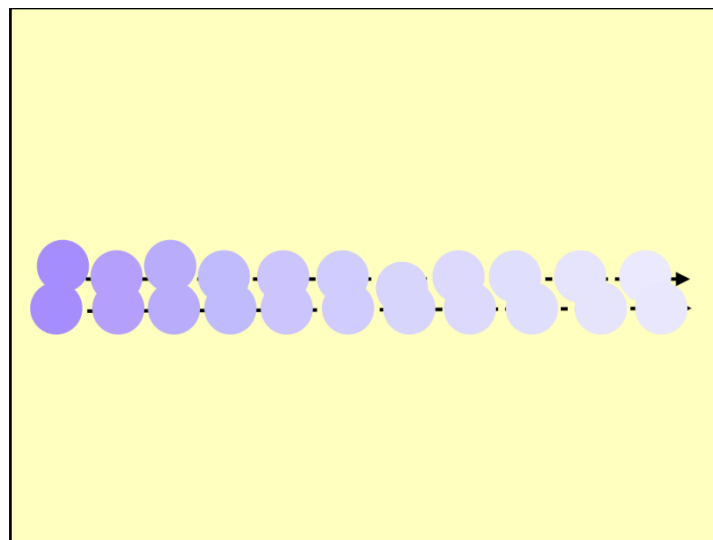


Figura 19. Ejemplo 1 de prueba de saturación foveal azul. Disposición correcta (0 fallos): La hilera superior corresponde a la colocada por el paciente, la inferior corresponde a la escala de referencia superpuesta, se observa que el orden de ambas hileras es el mismo.

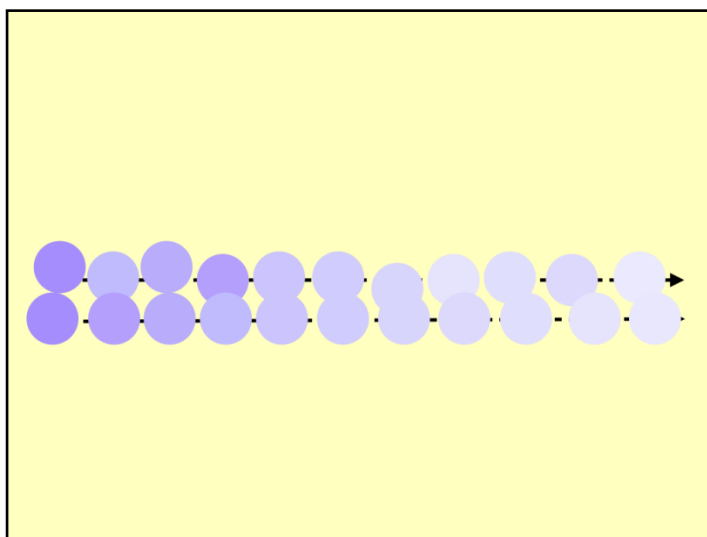


Figura 20. Ejemplo 2 de prueba de saturación foveal azul. Comenzando por la izquierda las fichas 2<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup>, 8<sup>a</sup> y 10<sup>a</sup> están desplazadas dos posiciones cada una, como se observa al superponer la escala de referencia. Puntuación  $(4 \times 2) = 8$  fallos.

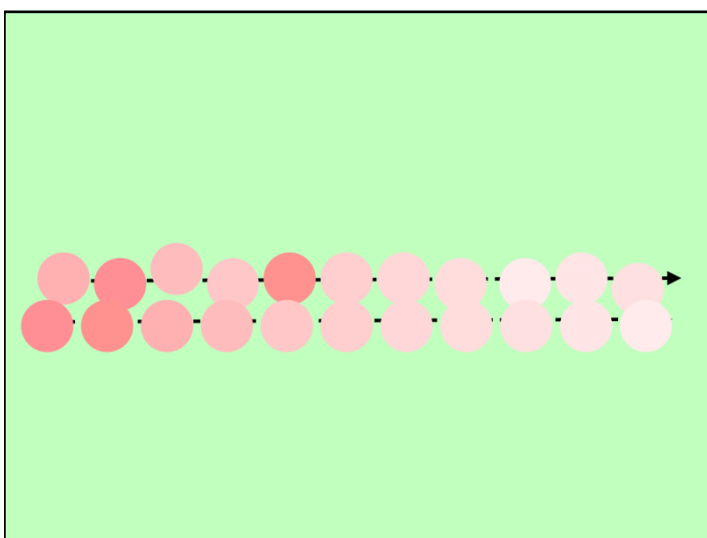


Figura 21. Ejemplo 1 de prueba de saturación foveal rojo. Comenzando por la izquierda la ficha 1<sup>a</sup> está desplazada dos posiciones; la 3<sup>a</sup> una posición; la 4<sup>a</sup> una posición; la 5<sup>a</sup> tres posiciones; la 9<sup>a</sup> dos posiciones y la 11<sup>a</sup> dos posiciones. Puntuación  $([1 \times 2] + [1 \times 1] + [1 \times 1] + [1 \times 3] + [1 \times 2] + [1 \times 2]) = 11$  fallos.

En la saturación del color extrafoveal el resultado se midió en grados de arco. Un ejercicio perfecto sería cuando la alineación entre el eje de saturación creciente del círculo coincidiera con el del cuadrado, que sería por lo tanto  $0^\circ$ . Si el eje de saturación del círculo quedara a  $20^\circ$  respecto del eje de saturación del cuadrado el resultado de la prueba sería 20 y así sucesivamente (figuras 22 a 25). Por lo tanto el resultado de esta

prueba es una variable cuantitativa no ordinal, quedando los grados de rotación del círculo interno respecto al cuadrado externo como la puntuación de la variable.

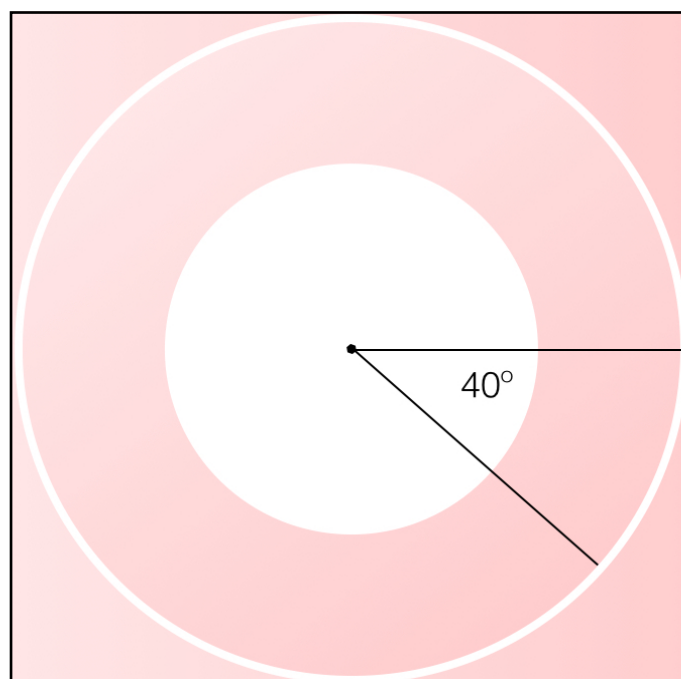


Figura 22. Ejemplo 1 resultado saturación extrafoveal en rojo, con círculo interno rotado 40° respecto del cuadrado externo.

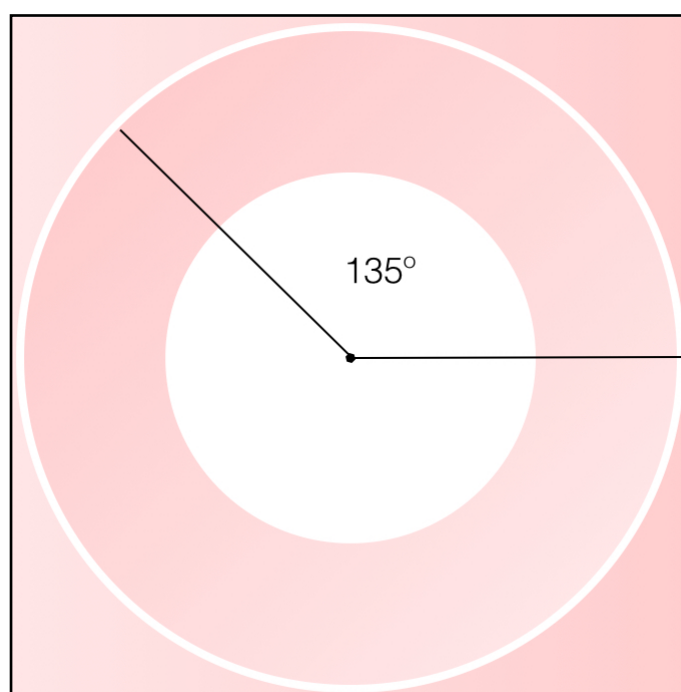


Figura 23. Ejemplo 2 resultado saturación extrafoveal en rojo, con círculo interno rotado 135° respecto del cuadrado externo.

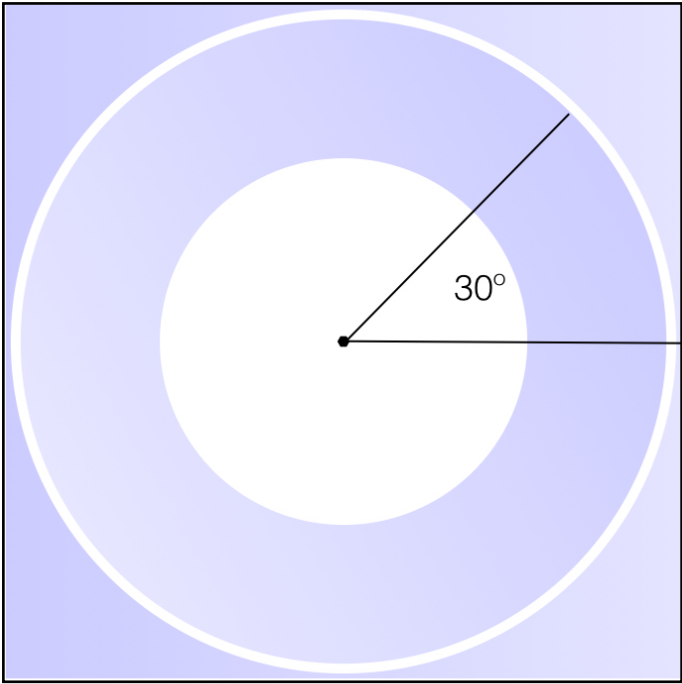


Figura 24. Ejemplo 1 resultado saturación extrafoveal en azul, con círculo interno rotado 30° respecto del cuadrado externo.

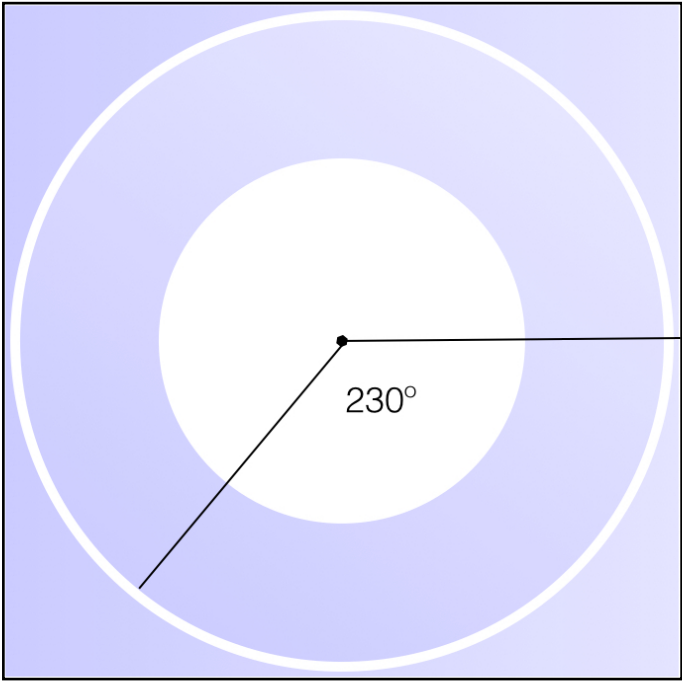


Figura 25. Ejemplo 2 resultado saturación extrafoveal en azul, con círculo interno rotado 230° respecto del cuadrado externo.

Para la puntuación del ejercicio de la postimagen el paciente fue instruido para iniciar el contador de un cronómetro cuando desaparecieron los círculos de colores y para detenerlo cuando ya no observaba ninguna postimagen, se realizó empleando un cronómetro (modelo Onstart 100, Geonaute, Decathlon®). El resultado fue anotado en segundos y centésimas de segundo. Previamente, a cada paciente se le explicó el concepto de postimagen y qué era lo que debería observar. En caso de no observar ninguna imagen el tiempo se contabiliza como 0 segundos. En caso de que el paciente viese apenas un reflejo imposible de cronometrar el resultado se anotó como inferior a 0,5 segundos (<0,5sg).

**7. Calibración del dispositivo:** Con la intención de que los resultados de este estudio fueran reproducibles por otros investigadores se procedió a calibrar la iluminancia de cada una de las pantallas de la prueba ADET. En un estudio fotográfico se procedió a medir con un fotómetro (modelo Flashmate SL 308S SEKONIC®) la emitancia luminosa (flujo luminoso que se emite por una superficie) que emitía nuestra pantalla. Dado que la medición se realizó en condiciones de oscuridad y que la prueba estaba diseñada para ser aplicada sin ninguna otra fuente de iluminación se asimiló la emitancia luminosa a la iluminancia (flujo luminoso que incide sobre una superficie) recibida por el fotómetro.

Se situó el fotómetro a una distancia de 35 centímetros, con la pantalla perpendicular al receptor, con ambiente totalmente oscuro y sin ninguna otra fuente de iluminación. La sensibilidad del fotómetro se fijó en ISO 100 y la luminosidad del dispositivo Ipad 3 retina debía estar fijada al 100%. La unidad de medida empleada fue lux por metro cuadrado ( $\text{lum}/\text{m}^2 = \text{Ev}$ ). Los resultados se exponen en la tabla 3.

número de pantalla	nombre del ejercicio	iluminancia Ev
1	saturación color foveal azul	10,1
2	saturacion color foveal rojo	9,9
3	saturación al color extrafoveal azul	10
4	saturacion al color extrafoveal rojo	10,1
5	postimagen (con colores)	10,1
6	postimagen (blanco)	10,2

Tabla 3. Valores de iluminancia para cada pantalla de la prueba. Con luminosidad del dispositivo al 100% y condiciones ambientales de oscuridad.

Estos valores permiten comprobar que la iluminancia de la pantalla de otro investigador es idéntica a la empleada en nuestro estudio, garantizando que las características de color y luz son comparables y por lo tanto los resultados fiables.

**8. Análisis estadístico:** Las variables cuantitativas se expresaron como media, desviación estándar e intervalo de confianza. La distribución normal de los datos se comprobó mediante pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk.

El impacto de las variables demográficas (edad y género) y clínicas (tiempo de evolución) sobre el resultado de la prueba se realizó mediante análisis estratificado.

El resultado de la prueba ADET se expresó como variable cuantitativa continua con una puntuación numérica global. Se elaboraron tablas de contingencia para la variable independiente cualitativa (ser caso control) y la dependiente cuantitativa (puntuación numérica ADET). A partir de estas tablas de contingencia se elaboró una curva ROC para definir el punto óptimo de sensibilidad y especificidad que discriminara casos y controles. La sensibilidad y especificidad de la prueba ADET en cada tabla de contingencia elaborada se determinó mediante la t de student para datos no pareados.

El resultado de las pruebas estructurales se expresó como variable cuantitativa (grosor capa de fibras en la OCT, índice del campo visual en la campimetría, número de fallos en la prueba de Pelli-Robson y número de fallos según metodología de Farmsworth en la prueba del mismo nombre). Se estudió su correlación con la prueba ADET mediante la prueba de correlación de Pearson.

Reproducibilidad de la prueba ADET: La prueba se repitió dos veces en el 10% de los sujetos para conocer la variabilidad de la respuesta individual. Se analizó con la prueba de correlación de Pearson la puntuación obtenida para determinar la validez interna de la prueba.

## **9. Cumplimiento de normativa bioética:**

Consentimiento informado: Se informó a los pacientes de la naturaleza del estudio, de sus propósitos y se pidió consentimiento verbal y escrito para el tratamiento y eventual publicación de los datos recopilados en el estudio, garantizando el anonimato de todos los sujetos del estudio según normativa de Vancouver y declaración de Helsinki. En los anexos 1 y 2 se adjunta la hoja de información al paciente (HIP) y el consentimiento informado (CI) que se facilitaron a los sujetos del estudio.

El proyecto fue presentado al comité de bioética del Hospital Universitario de Fuenlabrada para su aprobación previo al comienzo del mismo. Se obtuvo tal aprobación tras las correcciones de forma oportunas por lo que se garantiza el cumplimiento de las normas de bioética vigentes en el momento actual.

## **10. Búsqueda bibliográfica:**

Se realizaron búsquedas sistemáticas de forma mensual durante la duración del estudio hasta su edición final. Se realizaron búsquedas en la base de datos MEDLINE (PUBMED), Cochrane, Scielo y el buscador google. Los criterios de búsqueda se realizaron en inglés para los idiomas inglés, español y francés. Las palabras clave fueron “neuritis óptica”, “discromatopsia”, “esclerosis múltiple” y “validación de prueba diagnóstica”. Las referencias bibliográficas se editaron según la normativa de Vancouver.

# RESULTADOS

---

## 1. Características basales de la muestra

Todos los sujetos incluidos completaron el estudio y todos los controles a los que se propuso participar en la investigación aceptaron hacerlo. No se refleja por tanto ninguna pérdida de sujetos. No hubo sujetos excluidos por incapacidad para finalizar o ejecutar correctamente las pruebas.

Se estudiaron 30 casos y 30 controles. Las principales características demográficas de la muestra se recogen en la tabla 4. Los controles fueron seleccionados de forma pareada por edad (con un margen superior e inferior de 3 años) y género con los casos. Por esto la edad y el género de ambas series es prácticamente superponible, el valor de la  $p$  para la prueba de T de student comparando la edad de casos y controles es  $p=1$ . Se aprecia una mayor frecuencia del género femenino que se explica por la mayor incidencia de enfermedades desmielinizantes entre las mujeres, siendo nuestros datos similares a los de otros estudios (3).

	<b>casos (n=30)</b>	<b>controles (n=30)</b>
<b>Número de ojos</b>	37	30
<b>Edad media en años</b>	34,2 [18-55]	34.33 [21-56]
<b>Género</b>		
<b>varones</b>	9 (30%)	9 (30%)
<b>mujeres</b>	21 (70%)	21 (70%)
<b>Afectación</b>		
<b>Bilateral</b>	7 (23,3%)	
<b>mayor ojo derecho</b>	3 (42,8%)	
<b>mayor ojo izquierdo</b>	4 (57,2%)	
<b>Unilateral</b>	23 (76,6%)	
<b>ojo derecho</b>	10 (43,4%)	
<b>ojo izquierdo</b>	13 (56,5%)	
<b>Tiempo de evolución en semanas</b>	145,1 [15-574]	
<b>Número de brotes por ojo afectado</b>	1,36 [1-3]	
<b>Megadosis de corticoides - 1gramo/día por 3 a 5 días</b>	28 (93,3%)	
<b>Tratamiento inmunosupresor</b>	27 (90%)	

Tabla 4. Características demográficas de la muestra. n: número de sujetos. Entre paréntesis frecuencias. Entre corchetes rango

La afectación bilateral fue menos frecuente (23,3%), pero en todos los casos de bilateralidad se observó asimetría existiendo mayor afectación de AV, GCFNR o mayor discromatopsia en prueba de Farnsworth, considerándose el ojo más afecto el de menor AV, o si existía isoagudeza visual, el de menor GCFNR. No se observaron diferencias significativas en la lateralidad de la afectación (derecha o izquierda) para los casos.

El tiempo de evolución de la serie es heterogéneo con un rango de seguimiento muy disperso, desde 3 meses hasta 11 años, con una media de 145,1 semanas y una

---

mediana de 88 semanas. Se consideró el tiempo de evolución desde la primera visita a nuestro centro con sintomatología sugerente de NO.

Aunque la mayoría eran casos aislados, se detectó una media de 1,38 brotes por cada ojo afectado, a pesar de los diferentes tratamientos inmunosupresores. El tamaño muestral reducido y el diseño del estudio no permiten analizar el efecto preventivo del tratamiento con megadosis de corticoides ni inmunosupresor sobre futuros brotes o discapacidad visual.

El subtipo diagnóstico de esclerosis múltiple (remitente-recidivante, primaria o secundariamente progresiva) no está especificado en todos los casos y por lo tanto no se ha tenido en cuenta por separado en los resultados de la prueba. El tratamiento recibido por los casos se ha recogido según consta en la historia clínica electrónica. La mayoría de los casos recibieron tratamiento con megadosis de corticoides (1 gramo intravenoso cada 24 horas durante 3 – 5 días, seguidos o alternos). Aquellos que no recibieron tratamiento inicialmente fue por dudas diagnósticas al tratarse de episodios de NO paucisintomáticos y confirmación diagnóstica tardía. Los casos que no recibieron inmunosupresores en el momento de realizar el estudio se debieron a buen pronóstico y ausencia de brotes durante más de dos años a pesar de no recibir tratamiento.

## 2. Comparación entre casos y controles para las variables independientes

Variable	Grupo	Mínimo	Máximo	Media	DT
LogMAV ojo más dañado	Control	0	0	0	-
	Caso	0	0,4	0,05	0.097
LogMAV ojo menos dañado	Control	0	0	0	--
	Caso	0	0,1	0,008	0,026
EDSS	Control	-	-	-	-
	Caso	0	5,5	1,79	1,08
GCFNR Ojo más dañado	Control	0.0	122.3	97.7	23.8
	Caso	42.5	128.4	88.5	18.7
GCFNR Ojo menos dañado	Control	55.0	123.9	102.2	15.1
	Caso	66.9	135.3	101.8	14.5
VFI ojo más dañado	Control	97	100	99.0	0.8
	Caso	15	99	88.4	22.2
VFI ojo menos dañado	Control	97	100	99.0	0.8
	Caso	54	100	96.7	8.3
Pelli-Robson ojo más dañado	Control	0	3	0.1	0.6
	Caso	0	11	1.5	2.3
Pelli-Robson ojo menos dañado	Control	0	2	0.1	0.4
	Caso	0	6	1.0	1.8
Farnsworth ojo más dañado	Control	0	9	1.1	2.6
	Caso	0	145	28.0	37.7
Farnsworth ojo menos dañado	Control	0	11	1.2	2.8
	Caso	0	133	15.3	32.2

Tabla 5. Descriptivos en variables independientes entre grupo control y casos. LogMAV: logaritmo máxima agudeza visual. EDSS: Expanded Disability Status Scale. GCFNR: grosor capa de fibras nerviosas de la retina. VFI: índice de campo visual.

En la tabla 5 se recogen los resultados de estadísticos descriptivos obtenidos de la exploración oftalmológica rutinaria que corresponde a las variables independientes, comparando casos y controles. Esta comparación permite ratificar la diferencia en la

---

función visual de los ojos afectados de NO y los ojos sanos. Se exponen los datos en bruto para permitir su extrapolación y análisis independiente.

Obsérvese que la AV fue el parámetro menos dañado entre los casos y la prueba de Farnsworth la más dañada. Por el contrario, las pruebas habitualmente empleadas para monitorizar el daño en NO desmielinizantes, es decir, OCT, CV y Pelli-Robson son las menos afectadas siendo normales en un gran porcentaje de los casos.

Previa comprobación del cumplimiento de la distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smirnoff y Shapiro-Wilk) en los datos recogidos de las variables independientes, se realizó una comparación entre casos y controles (tabla 6). Se observan diferencias estadísticamente significativas para AV en el ojo más dañado, campo visual (VFI) en el ojo más dañado, prueba de Pelli-Robson en ambos ojos y de Farnsworth también en ambos ojos. El GCFNR no muestra diferencias significativas si se tiene en cuenta el grosor total, sin embargo el análisis por sectores si muestra diferencia significativa en el sector temporal en el ojo más dañado.

Es la AV y la prueba de Farnsworth las que muestran la mayor significación estadística entre casos y controles. A continuación en las figuras 24 a 30, se muestra el diagrama de barras de error para las diferencias significativas de las variables independientes. Las barras representan el intervalo de confianza al 95%, por lo que el solapamiento entre ellas (hasta la mitad de la barra) no excluye la significación estadística (78).

Variable	Grupo		Prueba T para la igualdad de medias		
	Control Media (ET)	Caso Media (ET)	Diferencia medias (ET)	t	P
<b>AV Ojo más dañado (logMAR)</b>	0,00 (-)	0,05 (0,017)	0,05 (0.017)	2,79‡	<b>0.001*</b>
<b>AV Ojo menos dañado (logMAR)</b>	0,00 (-)	0.008 (0.004)	0.008 (0.004)	1.68‡	0.09
<b>GCFNR Ojo más dañado</b>	97.74 (4.35)	88.46 (3.42)	9.28 (5.53)	1.68†	0.099
<b>GCFNR Ojo menos dañado</b>	102.22 (2.75)	101.75 (2.65)	0.47 (3.82)	0.12†	0.902
<b>GCFNR Ojo más dañado - temporal -</b>	61.98 (2.18)	73.59 (2.46)	2.45 (0.28)	2.3	<b>0.048*</b>
<b>VFI Ojo más dañado</b>	99.00 (0.15)	88.40 (4.06)	10.60 (4.06)	2.61‡	<b>0.014*</b>
<b>VFI Ojo menos dañado</b>	99.03 (0.14)	96.73 (1.52)	2.30 (1.53)	1.50‡	0.143
<b>Pelli Robson Ojo más dañado</b>	0.13 (0.10)	1.47 (0.42)	-1.33 (0.43)	-3.10‡	<b>0.004*</b>
<b>Pelli Robson Ojo menos dañado</b>	0.10 (0.07)	0.97 (0.33)	-0.87 (0.34)	-2.56‡	<b>0.015*</b>
<b>Farnsworth Ojo más dañado</b>	1.10 (0.48)	27.97 (6.88)	-26.86 (6.9)	-3.89‡	<b>0.001*</b>
<b>Farnsworth Ojo menos dañado</b>	1.21 (0.51)	15.33 (5.87)	-14.13 (5.89)	-2.40‡	<b>0.023*</b>

Tabla 6. Comparación medias en variables independientes entre casos y controles. LogMAV: logaritmo máxima agudeza visual. GCFNR: grosor capa de fibras nerviosas de la retina. VFI: índice de campo visual por sus siglas en inglés. ET: Error típico. t: valor prueba t-student. p: valor estadístico para significación. †Se han asumido varianzas iguales ‡ No se han asumido varianzas iguales\* Diferencias estadísticamente significativas p<0.05.

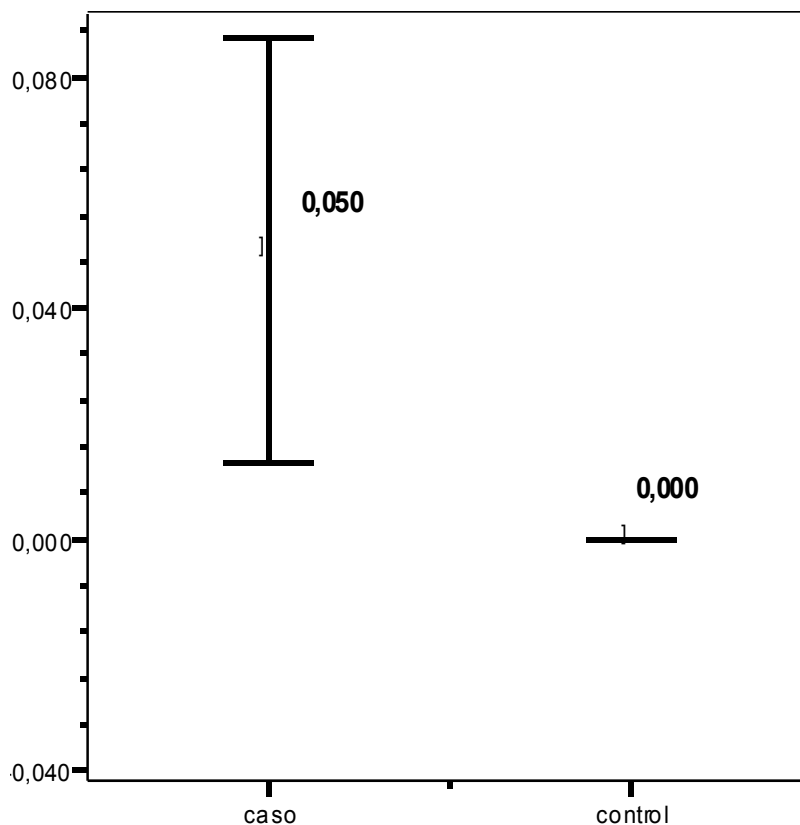


Figura 26. Barras de error para diferencia de agudeza visual entre casos y controles para el ojo más afectado. Barras indicando intervalo de confianza 95%.

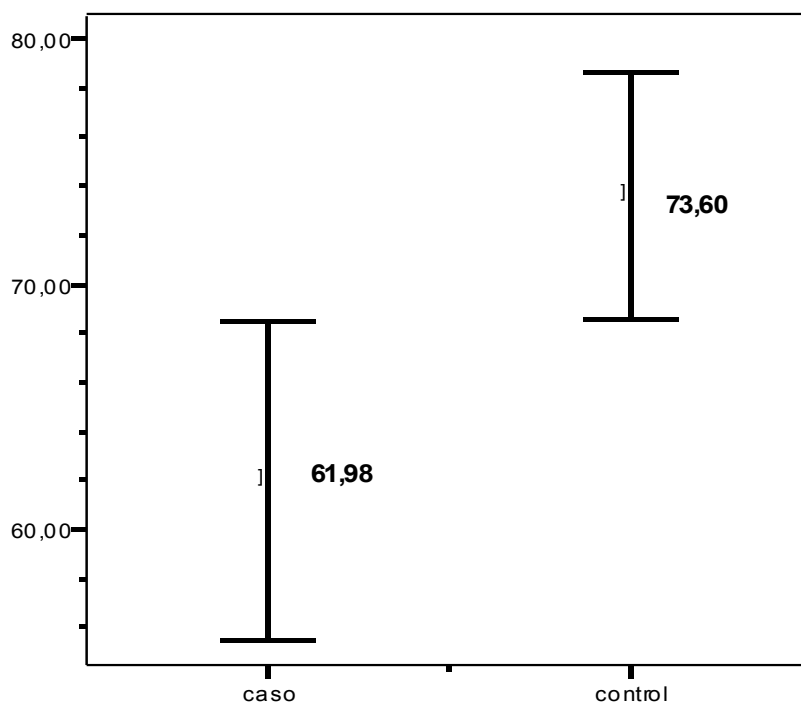


Figura 27. Comparación en grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina medida en micras por tomografía de coherencia óptica en el sector temporal de la papila para el ojo más afectado. Barras indicando intervalo de confianza 95%.

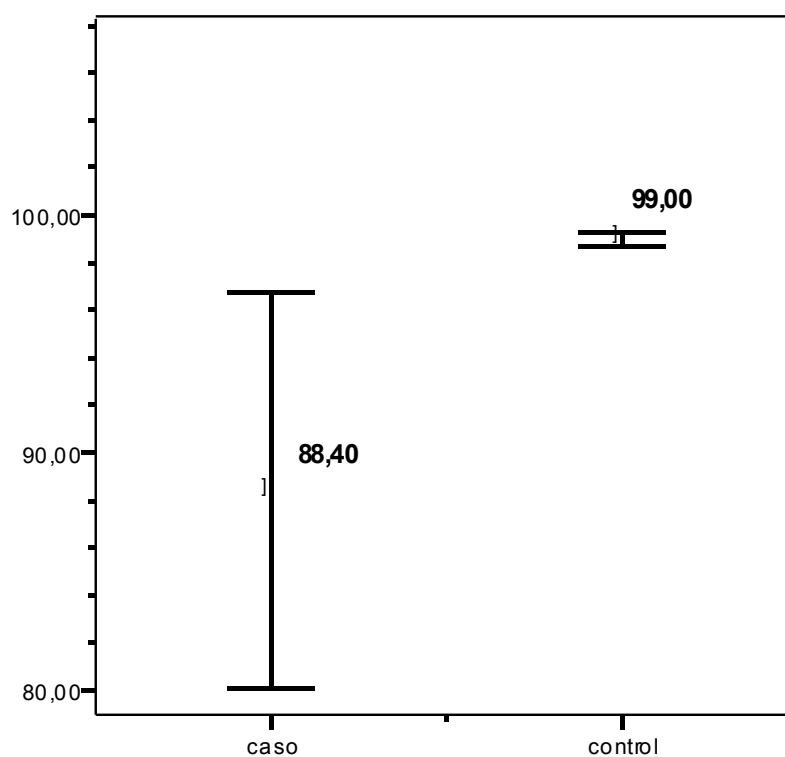


Figura 28. Barras de error para diferencia de VFI (índice de campo visual) entre casos y controles para el ojo más afectado. Barras indicando intervalo de confianza 95%.

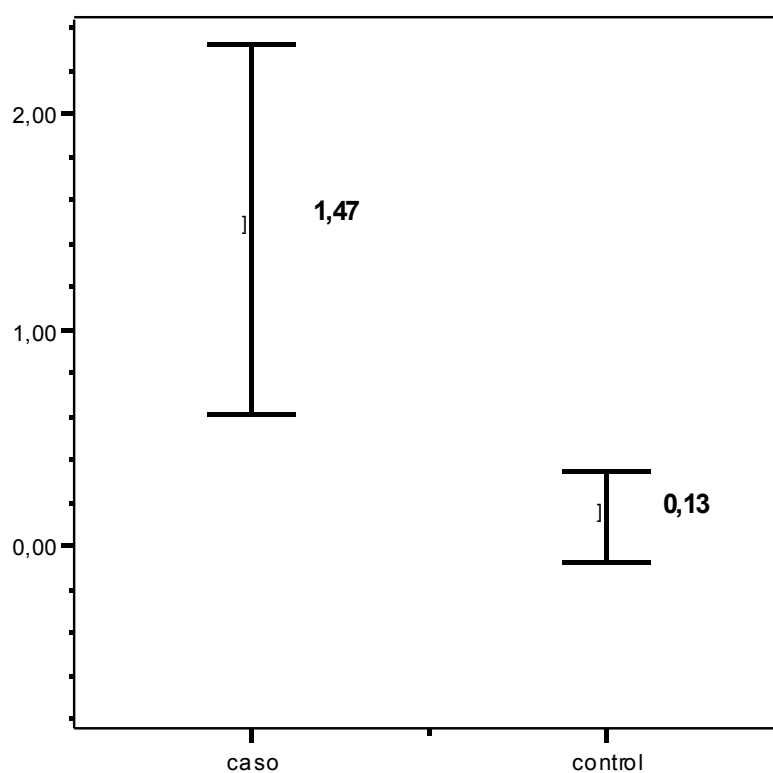


Figura 29. Barras de error para diferencia de fallos en la prueba de Pelli-Robson entre casos y controles para el ojo más afectado. Barras indicando intervalo de confianza 95%.

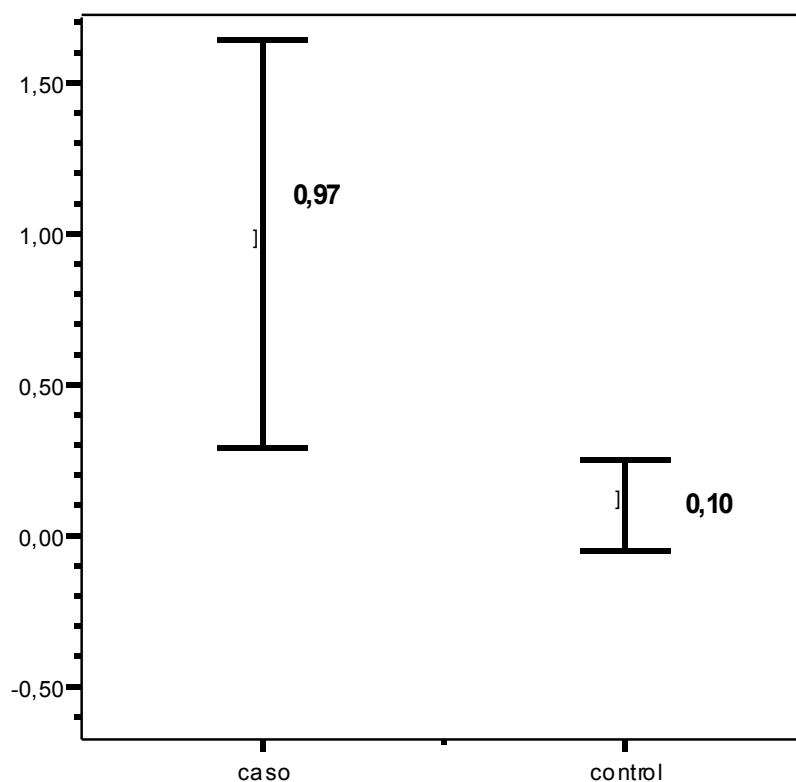


Figura 30. Barras de error para diferencia de fallos en la prueba de Pelli-Robson entre casos y controles para el ojo menos afectado. Barras indicando intervalo de confianza 95%.

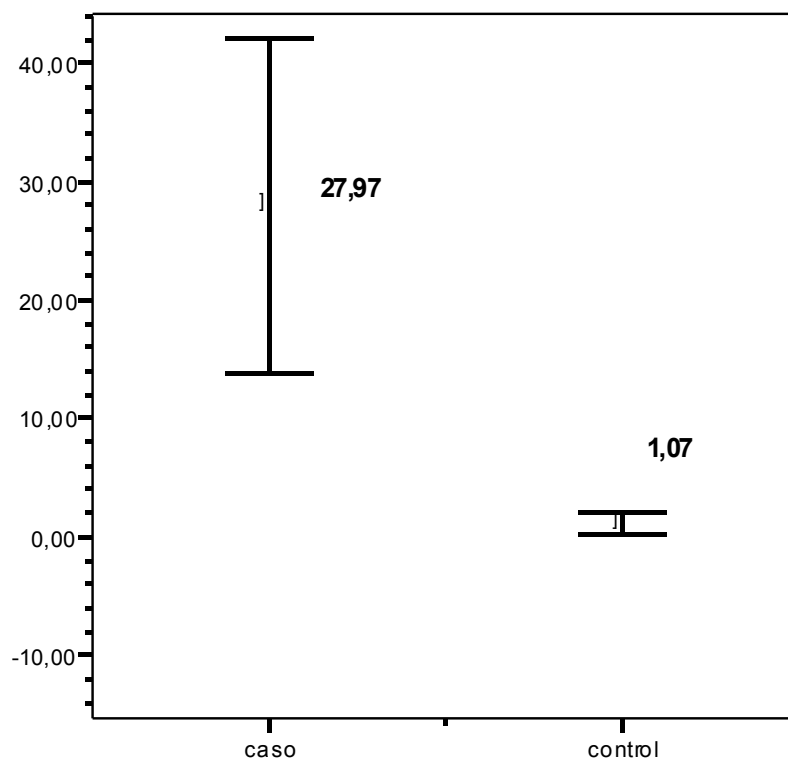


Figura 31. Barras de error para diferencia en la prueba de Farnsworth entre casos y controles para el ojo más afectado. Barras indicando intervalo de confianza 95%.

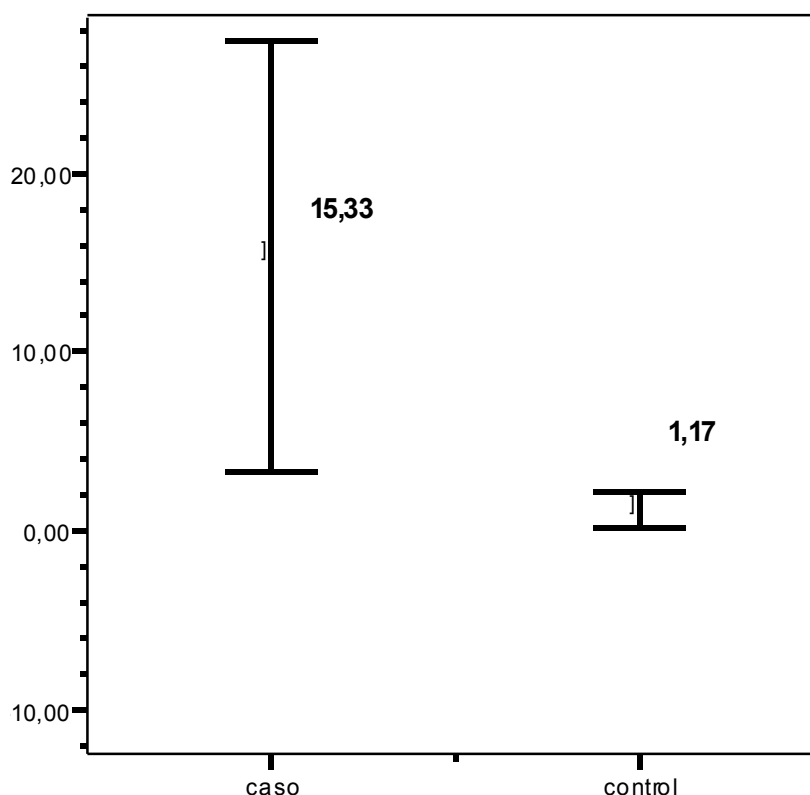


Figura 32. Barras de error para diferencia en la prueba de Farnsworth entre casos y controles para el ojo menos afectado. Barras indicando intervalo de confianza 95%.

Se realizó una curva COR y a partir de ésta un análisis de sensibilidad y especificidad (tablas 7 y 8) para determinar el mejor punto de corte que discriminara casos y controles mediante las pruebas de Farnsworth y Pelli-Robson, en el ojo más afecto. Se eligieron estas pruebas por ser las más similares conceptualmente a la prueba ADET. El área bajo la curva fue 0,91 para Farnsworth (figura 33) y 0,79 para Pelli-Robson (figura 34). El punto de corte óptimo para la prueba de Farnsworth fue de 4 FALLOS, que arrojó una sensibilidad de 90% y una especificidad del 80% (tabla 7). El punto de corte óptimo para Pelli-Robson fue de 1 fallo, con una sensibilidad del 66,7% y una especificidad del 93,3% (tabla 8).

Es decir, según nuestros resultados, un resultado de 4 fallos en la prueba de Farnsworth indica la mejor sensibilidad y especificidad posibles para clasificar a una

persona como afectada de discromatopsia. También según nuestros resultados, el hecho de tener un solo fallo en la prueba de Pelli-Robson nos permite clasificarla como afectada de una sensibilidad al contraste anormal.

Estos resultados mostraron una adecuada clasificación de los casos como pacientes que han sufrido una NO y al mismo tiempo corroboraron la utilidad de la batería de pruebas empleadas habitualmente en la práctica clínica para monitorizar la función visual.

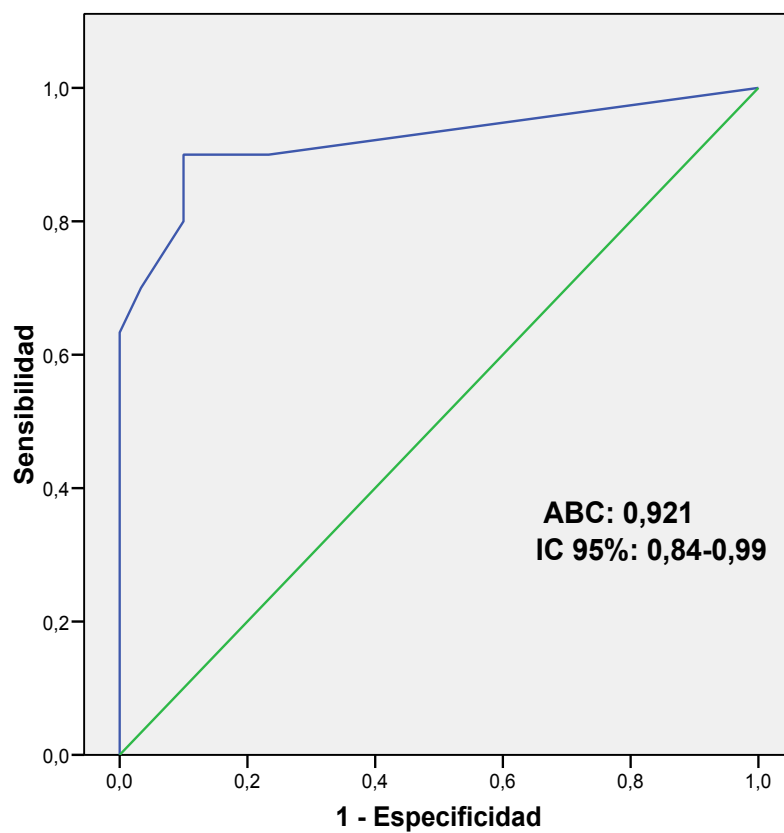


Figura 33. Curva COR para la prueba de Farnsworth en el ojo más afectado. ABC: Área bajo la curva. IC: intervalo de confianza 95%

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	Especificidad
-0,5000	1,000	0,000
1,0000	0,900	0,767
2,0000	0,900	0,833
3,0000	0,900	0,867
<b>4,0000</b>	<b>0,900</b>	<b>0,900</b>
6,5000	0,800	0,900
9,0000	0,700	0,967
146,0000	0,000	1,000

Tabla 7. Coordenadas de la curva para la prueba de Farnsworth, el punto de corte óptimo se encuentra en **4 fallos, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80%**.

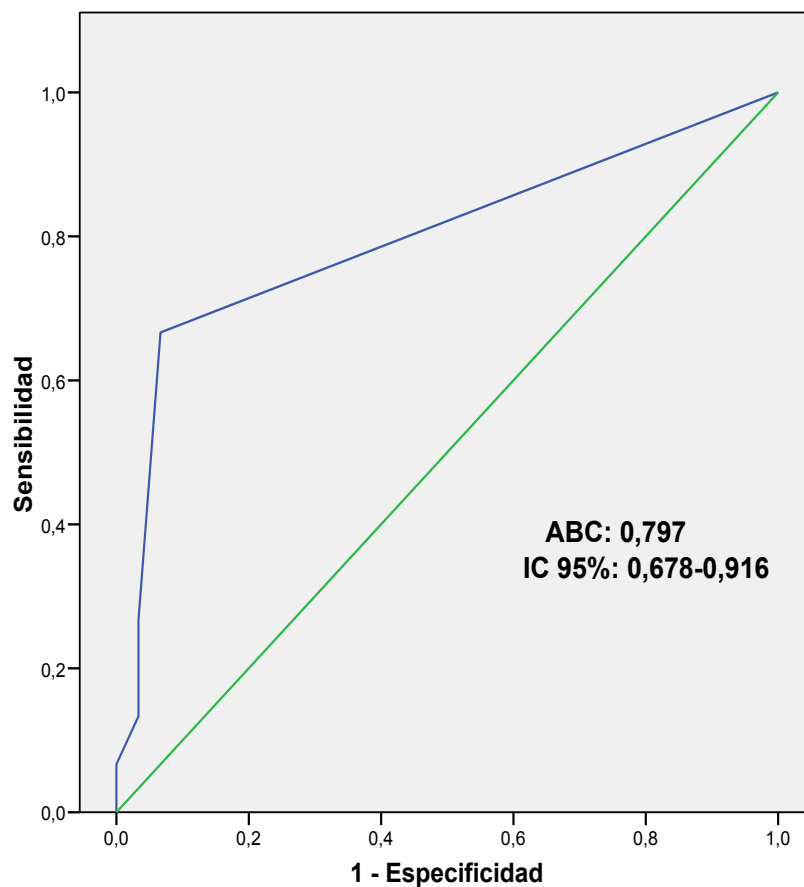


Figura 34. Curva COR para la prueba de Pelli-Robson en el ojo más afecto. ABC: Área bajo la curva. IC: intervalo de confianza 95%

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	Especificidad
-0,5000	1,000	0,000
<b>1,0000</b>	<b>0,667</b>	<b>0,933</b>
2,0000	0,267	0,967
3,0000	0,133	0,967
5,5000	0,067	1,000
9,5000	0,033	1,000
12,5000	0,000	1,000

Tabla 8. Coordenadas de la curva para la prueba de Pelli-Robson, el punto de corte óptimo se encuentra en **1 fallo, con una sensibilidad del 66,7% y una especificidad del 93.33%**.

### 3. Comparaciones en casos y controles en la prueba ADET

En la tabla 9 se observan los resultados obtenidos en los diferentes apartados de la prueba ADET. Se expone en esta tabla los resultados sin realizar comparaciones para facilitar su análisis, comparación y reproducibilidad del estudio. Se observa que la media y la desviación típica tienen valores similares, así como un rango que comprende varias veces la media, todo esto indica una gran dispersión de los datos para todas las variables excepto para la de los colores complementarios entre los controles, cuya desviación típica es la mitad que la media. Se realizó una comprobación de normalidad con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk observándose el no cumplimiento de la normalidad para la mayoría de las variables dependientes del estudio, pues existen diferencias significativas entre la distribución normal teórica y la distribución observada en nuestra muestra (tabla 10).

Variable	Grupo	Mínimo	Máximo	Media	DT
Saturación foveal azul Ojo más dañado (fallos)	Control	0	3.0	0.6	0.8
	Caso	0	10.0	2.5	2.3
Saturación foveal azul Ojo menos dañado (fallos)	Control	0	2.0	0.4	0.7
	Caso	0	9.0	1.0	1.8
Saturación foveal roja Ojo más dañado (fallos)	Control	0	5.0	0.5	1.1
	Caso	0	10.0	2.2	2.0
Saturación foveal roja Ojo menos dañado (fallos)	Control	0	2.0	0.5	0.7
	Caso	0	7.0	1.0	1.6
Saturación perifoveal azul Ojo más dañado (grados)	Control	2	90.0	23.8	21.9
	Caso	3	83.0	31.1	21.3
Saturación perifoveal azul Ojo menos dañado (grados)	Control	2	86.0	20.2	19.9
	Caso	0	57.0	22.8	16.3
Saturación perifoveal roja Ojo más dañado (grados)	Control	0	90.0	22.8	21.1
	Caso	3	90.0	28.0	18.8
Saturación perifoveal azul roja ojo menos dañado (grados)	Control	0	132.0	24.2	26.9
	Caso	0	101.0	25.4	22.2
Postimagen Ojo más dañado (segundos)	Control	1	13.6	7.5	3.6
	Caso	0	10.0	1.9	3.0
Postimagen Ojo menos dañado (segundos)	Control	2	14.1	6.6	2.9
	Caso	0	20.0	4.7	4.9

Tabla 9. Descriptivos en variables de la prueba entre grupo control y casos. N: número de sujetos, DT: desviación típica. Entre paréntesis las diferentes unidades de medida.

		Kolmogorov-Smirnov (a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	P	Estadístico	gl	p
<b>Saturación foveal azul ojo más dañado</b>	caso	0,284	30	0,000	0,803	30	0,000
	control	0,356	30	0,000	0,714	30	0,000
<b>Saturación foveal azul menos dañado</b>	caso	0,278	30	0,000	0,584	30	0,000
	control	0,423	30	0,000	0,626	30	0,000
<b>Saturación foveal roja ojo más dañado</b>	caso	0,237	30	0,000	0,768	30	0,000
	control	0,412	30	0,000	0,536	30	0,000
<b>Saturación foveal roja ojo menos dañado</b>	caso	0,291	30	0,000	0,665	30	0,000
	control	0,386	30	0,000	0,681	30	0,000
<b>Saturación perifoveal azul ojo mas dañado</b>	caso	0,127	30	0,200*	0,921	30	0,029
	control	0,205	30	0,002	0,851	30	0,001
<b>Saturación perifoveal azul ojo menos dañado</b>	caso	0,139	30	0,145	0,942	30	0,105
	control	0,184	30	0,011	0,824	30	0,000
<b>Saturación perifoveal roja ojo mas dañado</b>	caso	0,229	30	0,000	0,811	30	0,000
	control	0,170	30	0,027	0,877	30	0,002
<b>Saturación perifoveal roja ojo menos dañado</b>	caso	0,229	30	0,000	0,845	30	0,000
	control	0,218	30	0,001	0,729	30	0,000
<b>Postimagen ojo más dañado</b>	caso	0,310	30	0,000	0,661	30	0,000
	control	0,129	30	0,200*	0,955	30	0,231
<b>Postimagen ojo menos dañado</b>	caso	0,217	30	0,001	0,838	30	0,000
	control	0,157	30	0,056	0,964	30	0,392

Tabla 10. Comprobación de distribución normal para la prueba ADET: la normalidad no se cumple. \* Este es un límite inferior de la significación verdadera. a Corrección de la significación de Lilliefors. gl: grados de libertad p: valor de p para la significación estadística.

---

Dada la no distribución normal de los valores para las variables dependientes de la muestra se emplearon las pruebas no paramétricas de W de Wilcoxon y U de Mann-Whitney para comparar las medias entre las variables dependientes y la variable principal independiente (ser caso o control). La tabla 11 recoge la comparación de medias entre casos y controles para las variables dependientes del estudio, la prueba ADET. Se analizó la significación asintótica bilateral para aumentar la exigencia sobre la prueba y descartar incluso un efecto protector o beneficioso de las NO sobre la sensibilidad al color. Observamos diferencias estadísticamente significativas para las variables de saturación foveal azul sólo en el ojo más dañado ( $p < 0.01$ ), la saturación foveal en el ojo más dañado ( $p < 0.01$ ), y la prueba de postimágenes tanto en el ojo más dañado como en el menos dañado ( $p < 0.01$ ).

La prueba no encontró diferencias significativas para las saturaciones foveales en el ojo menos dañado. Tampoco se encontraron diferencias significativas para la prueba de saturación perifoveal ni en azul ni en rojo en ningún ojo. En las figuras 31 a 34 se muestran la gráfica de barras de error con intervalo de confianza al 95% para las variables con diferencias significativas.

	<b>U de Mann-Whitney</b>	<b>W de Wilcoxon</b>	<b>p</b>
<b>Saturación foveal azul ojo más dañado</b>	168,000	633,000	0,000*
<b>Saturación foveal azul rojo menos dañado</b>	343,500	808,500	0,073
<b>Saturación foveal roja ojo más dañado</b>	152,000	617,000	0,0000*
<b>Saturación foveal roja ojo menos dañado</b>	392,000	857,000	0,333
<b>Saturación perifoveal azul ojo mas dañado</b>	340,000	805,000	0,104
<b>Saturación perifoveal azul ojo menos dañado</b>	380,000	845,000	0,300
<b>Saturación perifoveal rojo ojo mas dañado</b>	358,500	823,500	0,176
<b>Saturación perifoveal rojo ojo menos dañado</b>	403,000	868,000	0,487
<b>Postimagen ojo más dañado</b>	97,500	562,500	0,000*
<b>Postimagen ojo menos dañado</b>	265,000	730,000	0,006*

Tabla 11. Comparación de medias en variables dependientes entre casos y controles mediante pruebas no paramétricas. \* Diferencia significativa  $p < 0.05$ .

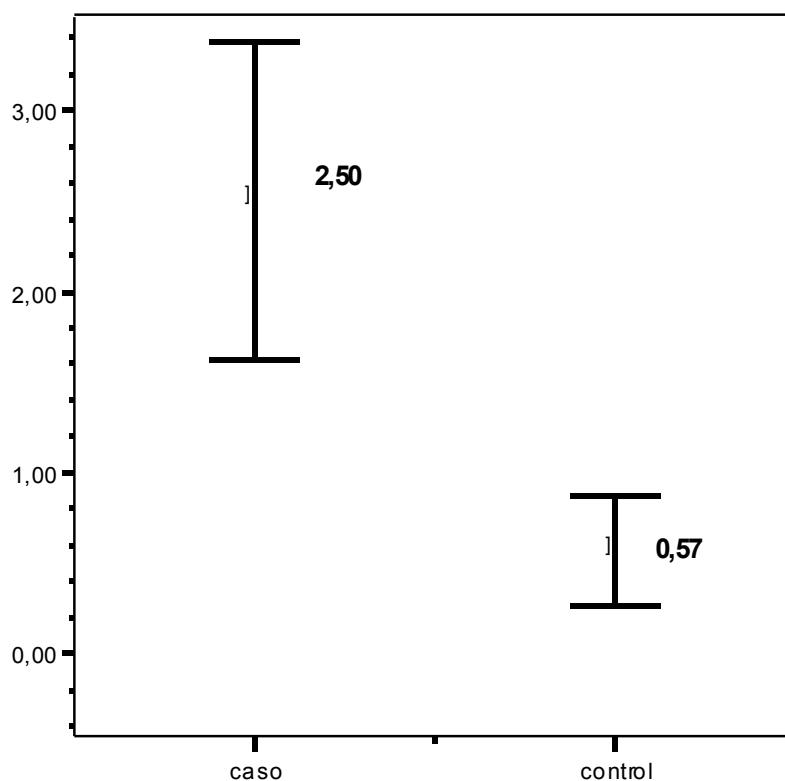


Figura 35. Barras de error para la diferencia entre el número de fallos (eje vertical) entre el grupo de casos y de controles para la saturación al color foveal en azul. Barras indicando intervalo de confianza 95%.

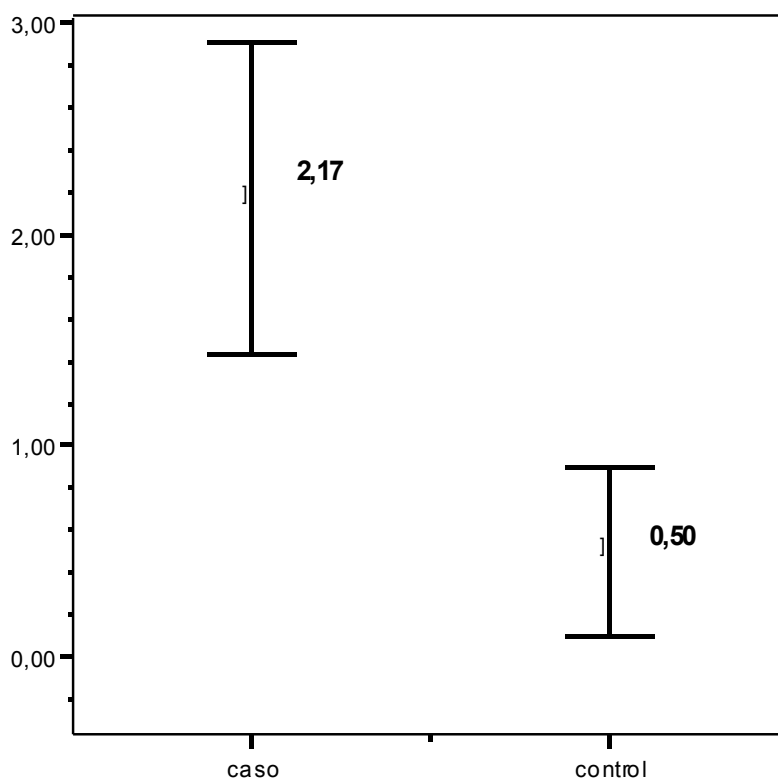


Figura 36. Barras de error para la diferencia entre el número de fallos (eje vertical) entre el grupo de casos y de controles para la saturación al color foveal en rojo. Barras indicando intervalo de confianza 95%.

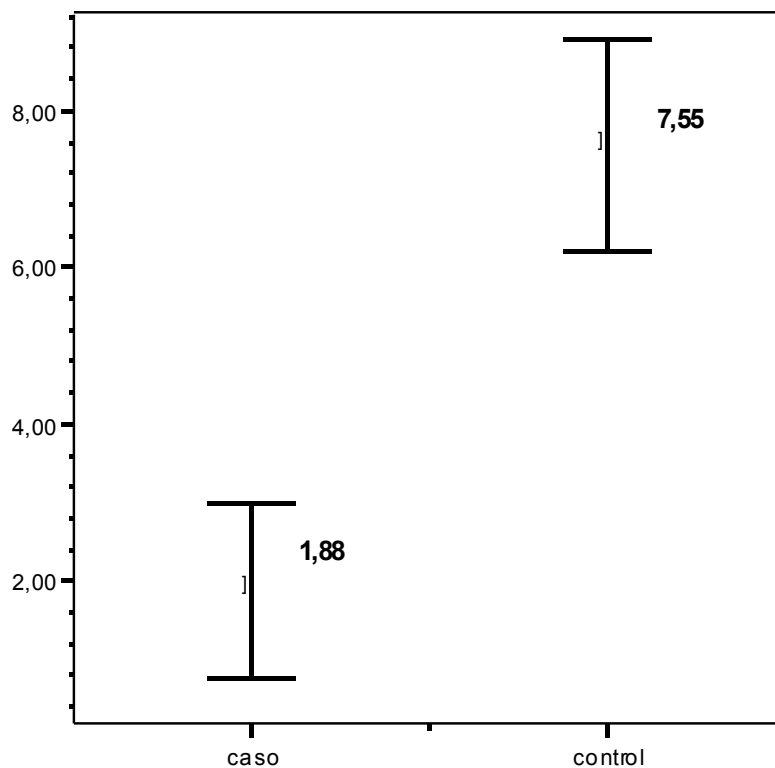


Figura 37. Barras de error para el tiempo de percepción de postimagen en segundos (eje vertical) entre el grupo de casos y de controles para el ojo más dañado. Barras indicando intervalo de confianza 95%.

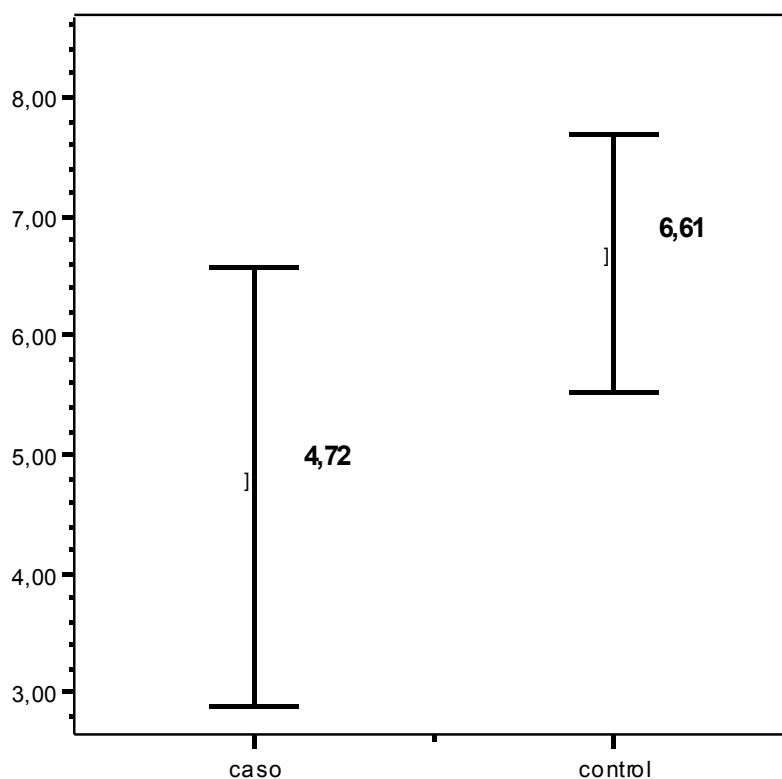


Figura 38. Barras de error para el tiempo de percepción de postimagen en segundos (eje vertical) entre el grupo de casos y de controles para el ojo menos dañado. Barras indicando intervalo de confianza 95%.

Se exploró el porcentaje de casos y de controles que eran incapaces de ver la postimagen mediante prueba de chi cuadrado, resultando que entre los casos era muy probable no ser capaz de identificar ninguna postimagen con diferencias estadísticamente significativas (tabla 12). En una tabla de contingencia entre el porcentaje de casos que no veían la postimagen y el porcentaje de controles que no la veía, observamos una diferencia significativa entre ambos grupos. Entre los casos hasta un 36,6% eran incapaces de ver la postimagen, mientras que entre los controles no hubo ninguno incapaz de verla (tabla 13 y figura 35). La ODDS RATIO que explora la probabilidad de no ver la postimagen entre los casos y no ver la postimagen entre los controles fue 5,00 (IC 95% 2,21-11,31). Indicando con significación estadística que es cinco veces más probable no percibir postimagen para un caso que para un control (tabla 13).

	<b>Valor</b>	<b>Significación asintótica (bilateral)</b>	<b>Significación exacta (bilateral)</b>
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	26,667 (b)	0,000	
<b>Corrección por continuidad (a)</b>	24,067	0,001	
<b>Razón de verosimilitudes</b>	29,110	0,000	
<b>Estadístico exacto de Fisher</b>			0,000

Tabla 12. Prueba de Chi cuadrado entre porcentaje de casos y de controles que no ven la postimagen. b ninguna casilla tiene frecuencia esperada <5 ( $p < 0,001$ ).

		Umbral postimagen 3.2sg		Total
		Sano	Enfermo	
<b>Caso</b>	<b>Recuento observado</b>	5	25	30
	<b>Frecuencia observada</b>	16,7 %	83,3 %	50,0 %
<b>Control</b>	<b>Recuento observado</b>	25	5	30
	<b>Frecuencia observada</b>	83,3 %	16,7 %	50,0 %
<b>ODDS RATIO</b> (umbral postimagen 3.2 segundos)		<b>Valor</b>	<b>IC 95%</b>	
			superior	inferior
		<b>5,000</b>	<b>2,211</b>	<b>11,31</b>

Tabla 13. Tabla de contingencia entre casos que no ven la postimagen y controles que no ven la postimagen. Odds ratio para la probabilidad de no ver la postimagen entre los casos frente a los controles, siendo 5 veces más frecuente entre los casos. IC: intervalo de confianza.

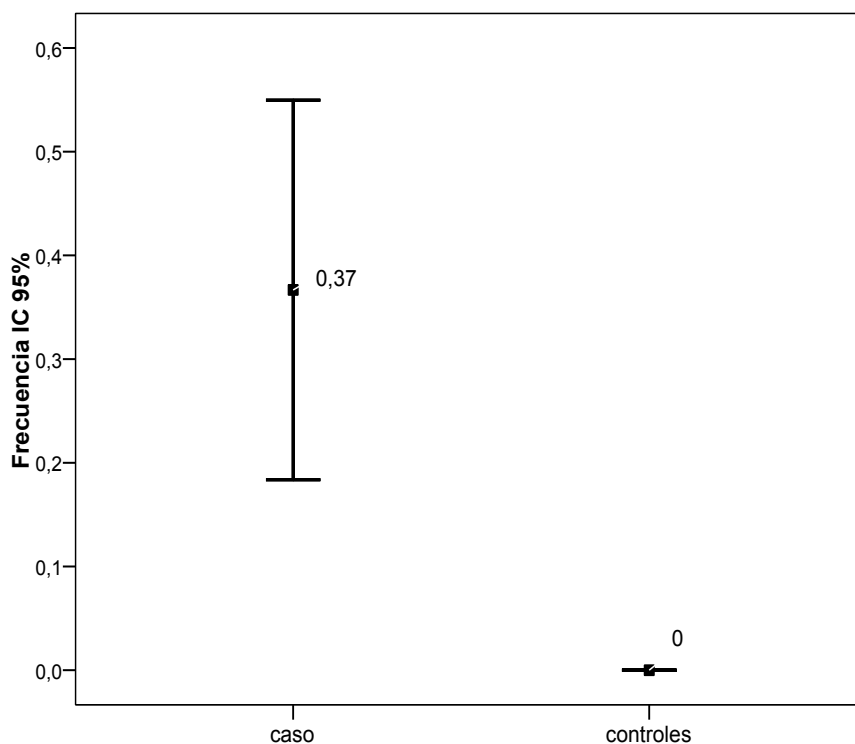


Figura 39. Barras de error mostrando el porcentaje de casos (0) y de controles (36.6%) que no ven la postimagen tras saturación de fotorreceptores.

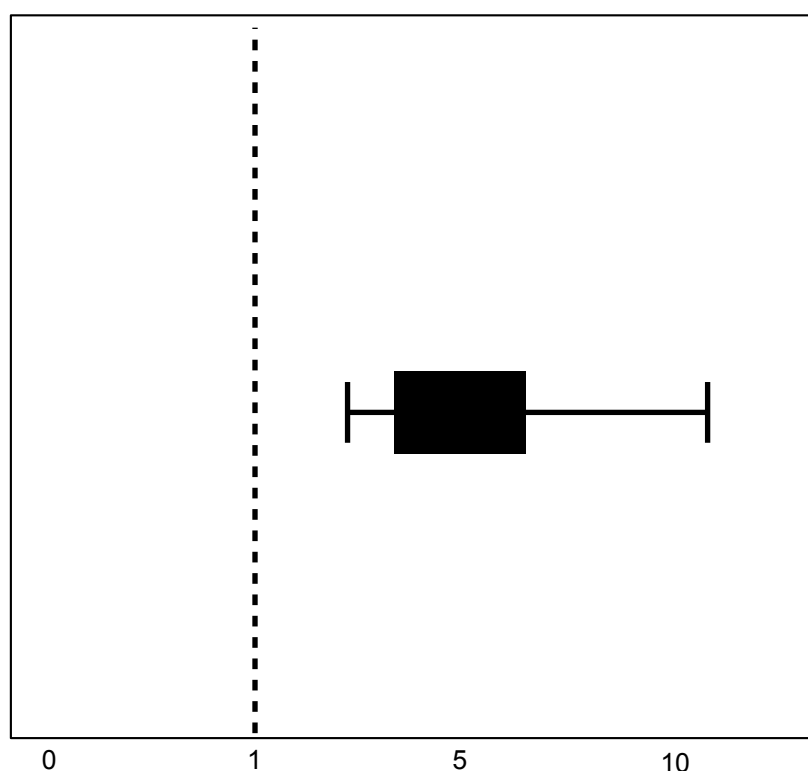


Figura 40. Barra de error mostrando la ODDS RATIO de la probabilidad de no ver la postimagen entre los casos frente a los controles. El cuerpo de la barra muestra una desviación estándar y las barras el intervalo de confianza al 95%.

#### 4. Comparación entre ambos ojos para casos con NO unilateral

Se realizó una comparación entre los valores obtenidos entre el ojo más afecto y el menos afecto para los casos unilaterales, por eso la muestra para este apartado es de 23 casos, pues el resto fueron NO bilaterales y quedaron excluidas de este análisis (tabla 14). Estudiamos el efecto de los brotes de NO mediante la prueba ADET y mediante las pruebas de práctica clínica habitual (variables independientes).

Variable	Ojo	N	Mínimo	Máximo	Media	DT
Saturación foveal azul	Más afecto	23	0	9	1.03	1.75
	Menos afecto	23	0	10	2.5	2.35
Saturación foveal roja	Más afecto	23	0	7	0.97	1.56
	Menos afecto	23	0	10	2.17	1.98
Saturación perifoveal azul	Más afecto	23	0	57	22.8	16.32
	Menos afecto	23	3	83	31.1	21.28
Saturación perifoveal roja	Más afecto	23	0	101	25.37	22.2
	Menos afecto	23	3	90	27.97	18.85
Postimagen	Más afecto	23	0	20	4.72	4.95
	Menos afecto	23	0	10	1.88	3.01

Tabla 14. Descriptivos en variables dependientes entre ojo sano y afecto. DT: Desviación típica.

El análisis estadístico se realizó con t de Student dado que las variables independientes sí mostraban distribución normal (apartado 2), éste se muestra en la tabla 15. Se encontraron diferencias significativas en todas las variables estudiadas ( $p < 0.05$ ), indicando un mayor daño funcional y estructural en las NO unilaterales en el ojo que ha sufrido NO respecto al ojo sano en AV, GCFNR, VFI, Pelli-Robson y Farnsworth.

Para las variables independientes se realizó una comparación de medias con la prueba U de Mann-Whitney (distribución no paramétrica para la variable dependiente, ver tabla 10). En la prueba ADET se observa cómo el ojo más afecto presentó mayor

número de fallos en la saturación foveal azul y roja y menor tiempo de permanencia de postimágenes comparado con el sano (tabla 16), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). No se apreciaron diferencias significativas en la saturación perifoveal azul y rojo. Las figuras 41 a 44 muestran el diagrama de barras de error para las diferencias significativas.

	t	p-valor	Diferencia medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
				Inferior	Superior
<b>LogMAR AV Ojo más dañado</b>	30,30	<b>0,000**</b>	0,906	0,845	0,967
<b>logMAR AV Ojo menos dañado</b>	101,49	<b>0,000**</b>	0,983	0,963	1,003
<b>GCFGR Ojo más dañado</b>	24,99	<b>0,000**</b>	88,221	80,991	95,451
<b>GCFNR Ojo menos dañado</b>	37,09	<b>0,000**</b>	101,705	96,089	107,322
<b>VFI Ojo más dañado</b>	21,77	<b>0,000**</b>	88,400	80,090	96,702
<b>VFI Ojo menos dañado</b>	63,54	<b>0,000**</b>	96,733	93,621	99,846
<b>Pelli Robson Ojo más dañado</b>	3,51	<b>0,001**</b>	1,466	0,613	2,320
<b>Pelli Robson Ojo menos dañado</b>	2,92	<b>0,007**</b>	0,966	0,290	1,642
<b>Farnsworth Ojo más dañado</b>	4,03	<b>0,000**</b>	27,966	13,888	42,045
<b>Farnsworth Ojo menos dañado</b>	2,61	<b>0,014**</b>	15,333	3,324	27,341

Tabla 15. Prueba t de Student para comparación de medias de las variables independientes entre el ojo más afecto y el menos afecto entre los casos. LogMAR AV: logaritmo máxima agudeza visual. GCFNR: grosor capa de fibras nerviosas de la retina. VFI: índice de campo visual. Entre paréntesis unidades de medida. †Se han asumido varianzas iguales ‡ No se han asumido varianzas iguales\* Diferencias significativas  $p < 0.05$ . \*\* Diferencias significativas  $p < 0.01$ .

Variable	Ojo		Prueba T para la igualdad de medias			
	menos afecto Media (ET)	mas afecto Media (ET)	Diferencia medias	ET diferencia	t	p-valor
<b>Saturación foveal azul</b>	1.03 (0.32)	2.50 (0.43)	-1.47 <sup>†</sup>	0.53	-2.74	<b>0.008**</b>
<b>Saturación foveal roja</b>	0.97 (0.29)	2.17 (0.36)	-1.20 <sup>†</sup>	0.46	-2.60	<b>0.012**</b>
<b>Saturación perifoveal azul</b>	22.80 (2.98)	31.10 (3.89)	-8.30 <sup>†</sup>	4.90	-1.69	<b>0.095*</b>
<b>Saturación perifoveal rojo</b>	25.37 (4.05)	27.97 (3.44)	-2.60 <sup>†</sup>	5.32	-0.49	0.627
<b>Postimagen</b>	4.72 (0.90)	1.88 (0.55)	2.85 <sup>‡</sup>	1.06	2.69	<b>0.010**</b>

Tabla 16. Comparación medias en variables dependientes entre ojo sano y afecto en el grupo de casos. ET : error típico. <sup>†</sup>Se han asumido varianzas iguales <sup>‡</sup> No se han asumido varianzas iguales \*Diferencia significativa  $p < 0.01$ . \*\* Diferencia significativa  $p < 0.05$

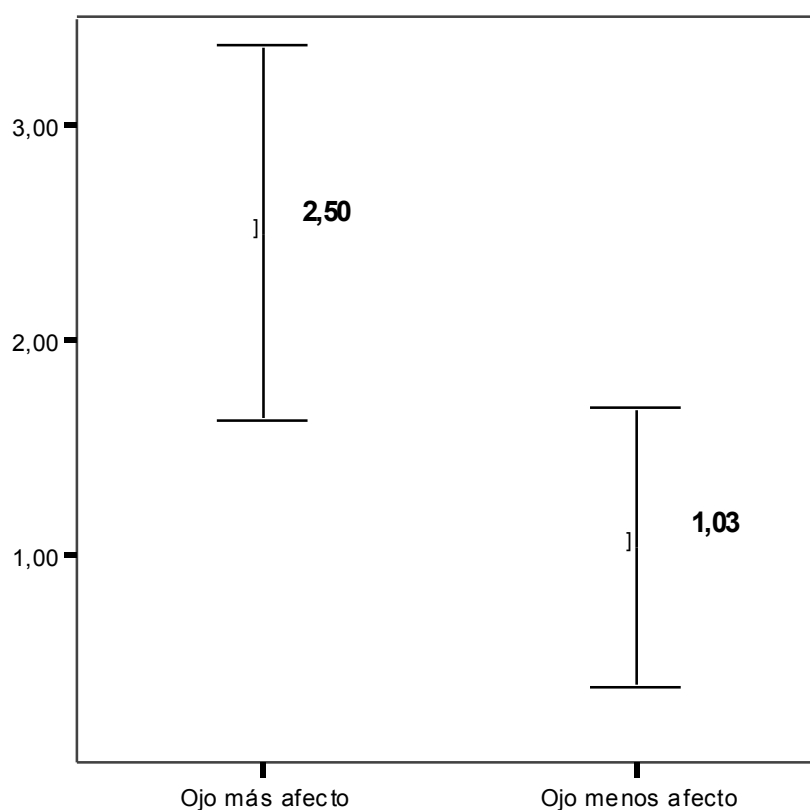


Figura 41. Barras de error mostrando la diferencia en el número de fallos (eje vertical) para la saturación foveal azul entre el ojo más afecto y el menos afecto entre los casos. Las barras muestran el intervalo de confianza al 95%.

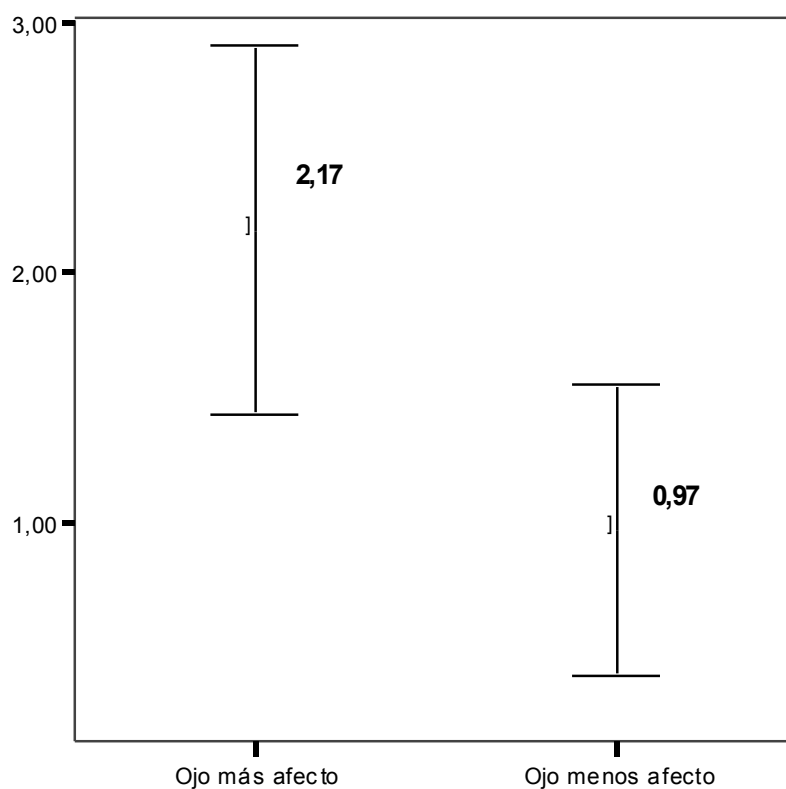


Figura 42. Barras de error mostrando la diferencia en el número de fallos (eje vertical) para la saturación foveal roja entre el ojo más afecto y el menos afecto entre los casos. Las barras muestran el intervalo de confianza al 95%.

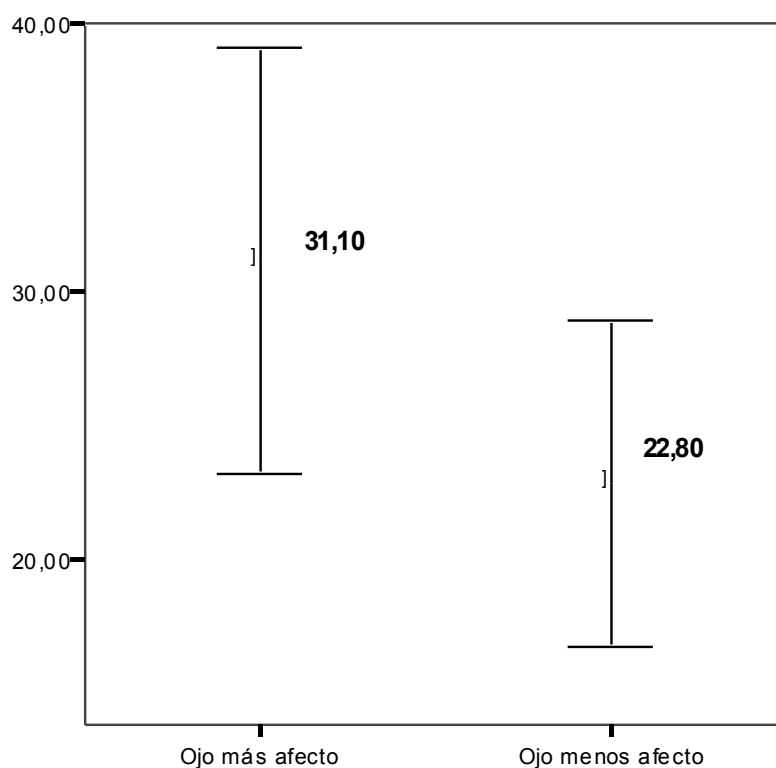


Figura 43. Barras de error mostrando la diferencia en la saturación perifoveal en azul en la desviación en grados de arco (eje vertical) entre el ojo más afecto y el menos afecto entre los casos. Las barras muestran el intervalo de confianza al 95%.

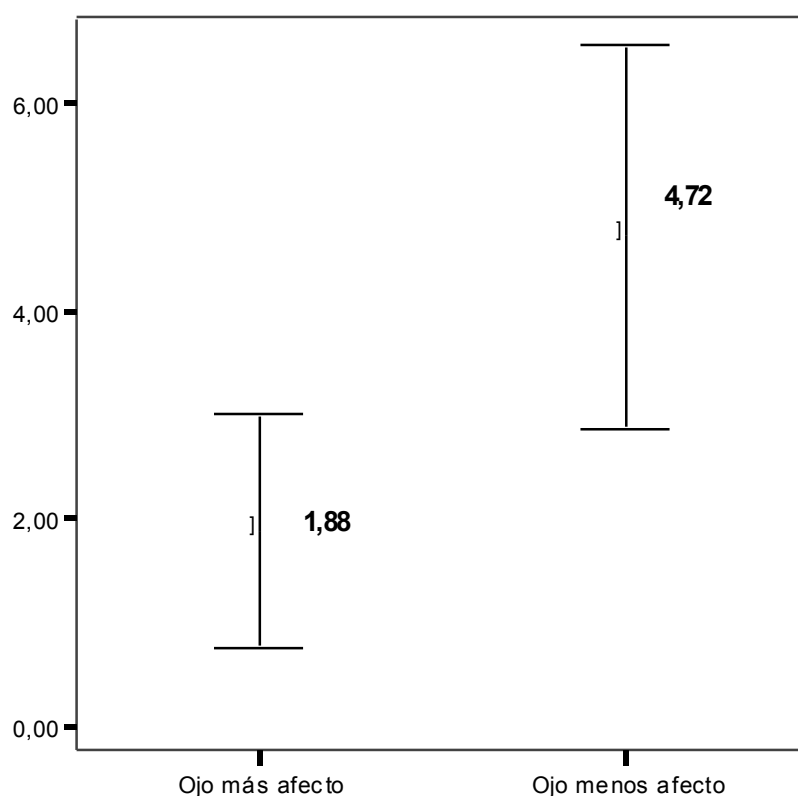


Figura 44. Barras de error mostrando la diferencia en el tiempo de permanencia en segundos (eje vertical) de la postimagen entre el ojo más afecto y el menos afecto entre los casos. Las barras muestran el intervalo de confianza al 95%.

## 5. Estudio de correlación entre las variables dependientes y la batería de exploración rutinaria

Se realizó un estudio de correlación entre las variables cuantitativas con el estadístico “r” de Pearson entre las variables dependientes (prueba ADET) y las independientes (batería de exploración). Se realizó una exploración de correlaciones no lineales mediante estimación curvilínea entre todas las variables dependientes e independientes sin encontrarse correlaciones no lineales, la mejor correlación, en caso de existir, fue lineal.

En la tabla 17 se muestran los resultados para el ojo más afectado: Se observa correlación significativa ( $r=0,69$ ) en la prueba de la saturación foveal azul y el

Farnsworth. La saturación foveal roja muestra correlación significativa con la prueba de Farnsworth ( $r=0.649$ ) y correlación negativa con el GCFNR ( $r=-0.539$ ). La saturación perifoveal azul mostró correlación negativa significativa con el GCFNR ( $r=-0.526$ ), una correlación negativa con el VFI ( $r=-0.368$ ) y una correlación positiva con Farnsworth ( $r=0,436$ ). La saturación perifoveal roja mostró correlación negativa exclusivamente con el VFI ( $r=-0.384$ ). La postimagen de colores complementarios no mostró correlaciones significativas, descartando así un efecto dosis, respuesta.

	Saturación foveal azul	Saturación foveal roja	Saturación perifoveal azul	Saturación perifoveal rojo	Postimagen
<b>LogMAV</b>	-0.072 (0.706)	-0.279 (0.135)	-0.169 (0.371)	0.103 (0.589)	0.070 (0.714)
<b>EDSS</b>	0,166 (0,371)	0,017 (0,926)	0,239 (0,195)	-0,62 (0,739)	0,39 (0,834)
<b>GCFNR</b>	-0.344 (0.062)	<b>-0.539** (0.002)</b>	<b>-0.526** (0.003)</b>	-0.305 (0.101)	-0.108 (0.568)
<b>VFI</b>	-0.297 (0.111)	-0.312 (0.093)	-0.368* (0.045)	<b>-0.384* (0.036)</b>	-0.216 (0.251)
<b>Pelli-Robson</b>	0.322 (0.083)	0.355 (0.054)	-0.080 (0.673)	0.135 (0.477)	-0.042 (0.825)
<b>Farnsworth</b>	<b>0.690** (&lt;0.001)</b>	<b>0.649** (&lt;0.001)</b>	<b>0.436* (0.016)</b>	0.350 (0.058)	0.215 (0.253)

Tabla 17. Correlaciones para el ojo más afectado entre la batería de pruebas de exploración rutinarias y la prueba completa ADET. LogMAV: Logaritmo de la máxima agudeza visual corregida. EDSS: Expanded disease status scale. GCFNR: Grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina. ICV: Índice de Campo Visual. r (p-valor) T. VFI: índice de campo visual. \*\*La correlación es significativap< 0.01. \*La correlación es significativa al nivel 0.05

En la tabla 18 se muestran los resultados para el ojo menos afectado, la saturación foveal azul presentó correlación negativa significativa con LogMAR AV ( $r=-0.55$ ), el Pelli-Robson ( $r=0.555$ ) y el Farnsworth ( $r=0.729$ ). La saturación foveal roja presentó correlación significativa negativa LogMAR AV ( $r=-0.755$ ) y con el Farnsworth

( $r=0.621$ ). La saturación perifoveal azul no mostró correlaciones significativas con ninguna variable independiente. La saturación perifoveal roja presentó correlación negativa con LogMAR AV ( $r=-0.653$ ), con la escala EDSS ( $r=0.47$ ), con el GCFNR ( $r=-0.63$ ) y con el Farnsworth ( $R=0.498$ ). La prueba de postimágenes no mostró correlaciones significativas.

En ambos ojos, la correlación más constante entre la prueba ADET y las variables independientes de exploración rutinaria ha sido la prueba de Farnsworth. La saturación perifoveal que no fue capaz de presentar diferencias significativas entre casos y controles presentó correlaciones significativas.

	Saturación foveal azul	Saturación foveal roja	Saturación perifoveal azul	Saturación perifoveal rojo	Postimagen
<b>LogMAV</b>	<b>-0.550** (0.002)</b>	<b>-0.755** (&lt;0.001)</b>	-0.338 (0.067)	<b>-0.653** (&lt;0.001)</b>	0.222 (0.239)
<b>EDSS</b>	0,28 (0,887)	0,359 (0,48)	0,79 (0,672)	<b>0,471* (0,07)</b>	-0,6 (0,748)
<b>GCFNR</b>	-0.262 (0.161)	<b>-0.560** (0.001)</b>	0.066 (0.727)	-0.630** (<0.001)	0.056 (0.771)
<b>VFI</b>	0.024 (0.899)	-0.247 (0.189)	0.181 (0.338)	0.107 (0.573)	-0.298 (0.109)
<b>Pelli-Robson</b>	<b>0.555** (0.001)</b>	0.328 (0.076)	0.292 (0.118)	0.024 (0.898)	-0.172 (0.364)
<b>Farnsworth</b>	<b>0.729** (&lt;0.001)</b>	<b>0.621** (&lt;0.001)</b>	0.350 (0.058)	<b>0.498** (0.005)</b>	-0.155 (0.413)

Tabla 18. Correlaciones para el ojo menos afectado entre la batería de pruebas de exploración rutinarias y la prueba completa ADET. LogMAV: Logaritmo de la máxima agudeza visual corregida. EDSS: Expanded disease status scale. GCFNR: Grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina. ICV: Índice de Campo Visual. r (p-valor) T. VFI: índice de campo visual. \*\*La correlación es significativa al nivel 0.01. \*La correlación es significativa  $p<0.05$ .

## 6. Análisis multivariante

Se construyó un modelo de regresión logística con fines explicativos para saber si las variables independientes podrían influir en el resultado final de las pruebas, constituyendo un factor de confusión (79). Se consideró en dicho modelo la edad, el género, el haber recibido megadosis de corticoides, el tiempo de evolución de la enfermedad y el número de brotes padecidos. Se calculó la ODDS RATIO con intervalo de confianza al 95% con fines explicativos para las variables mencionadas. Se construyó dicho modelo para explicar el peso de cada una en el resultado positivo de la saturación foveal (dos o más fallos) (tabla 19) y de la postimagen (menos de 3,2 segundos)(tabla 20). El resultado muestra que ninguna de las variables mencionadas modifica la probabilidad de dar positivo en la prueba ADET considerado de manera aislada.

	E.T.	p-valor	ODDS RATIO	I.C. 95,0%	
				Inferior	Superior
<b>Edad</b>	0,080	0,552	0,953	0,814	1,116
<b>Género</b>	1,282	0,138	6,685	0,542	82,462
<b>Megadosis</b>	1,411	0,183	6,555	0,412	104,171
<b>Evolucion</b>	0,004	0,923	1,000	0,992	1,009
<b>Número de brotes</b>	1,064	0,828	1,261	0,157	10,137

Tabla 19. Modelo de regresión logística multivariante para explicar el peso de la edad, género, tiempo de evolución y número de brotes en el resultado de la saturación foveal. ET: error típico. IC: Intervalo de confianza.

	E.T.	p-valor	ODDS RATIO	I.C. 95%	
				Inferior	Superior
<b>Edad</b>	0,076	0,628	1,037	0,894	1,204
<b>Género</b>	1,484	0,910	0,845	0,046	15,498
<b>Megadosis</b>	1,231	0,305	0,283	0,025	3,156
<b>Tiempo de evolución</b>	0,003	0,611	1,002	0,995	1,008
<b>Número de brotes</b>	0,846	0,168	3,213	0,612	16,863

Tabla 20. Modelo de regresión logística multivariante para explicar el peso de la edad, género, tiempo de evolución y número de brotes en el resultado de la visualización de postimágenes. ET: error típico. IC: Intervalo de confianza.

## 7. Validación de la prueba: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, curva ROC y peso diagnóstico

En las siguientes figuras 45-47, observamos los gráficos de la curva COR para las variables saturación foveal azul, roja y postimagen. Las áreas bajo la curva (ABC) estimadas son de 0.813, 0.831 y 0.892 respectivamente. La suma de saturaciones foveales roja y azul dio un ABC de 0.884; todos ellos valores relativamente próximos a 1, y claramente desviados de la diagonal que representaría resultados aleatorios.

Además, dados los valores del nivel crítico y del intervalo de confianza, se puede concluir que estas áreas es significativamente mayor que 0.5, ya que  $p < 0.05$ .

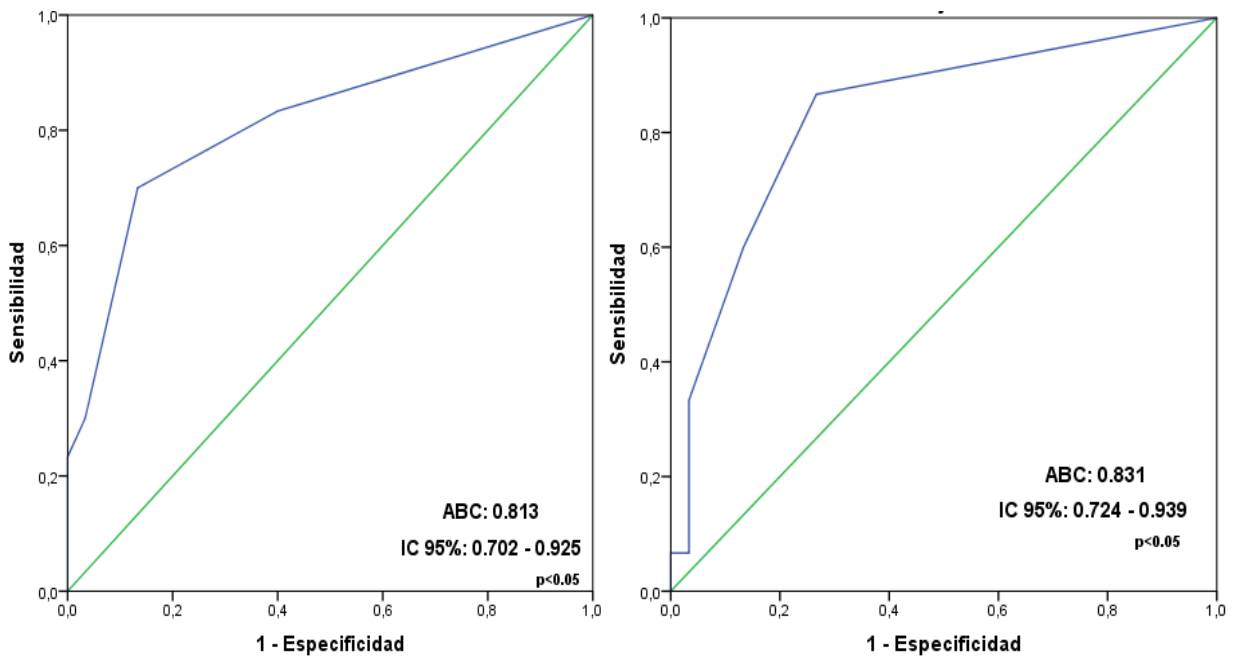


Figura 45. Izquierda. Curva ROC para la saturación foveal. Izquierda: Curva ROC para saturación azul. Derecha: Curva ROC para la saturación roja. ABC: Área Bajo la Curva. IC: Intervalo de confianza.

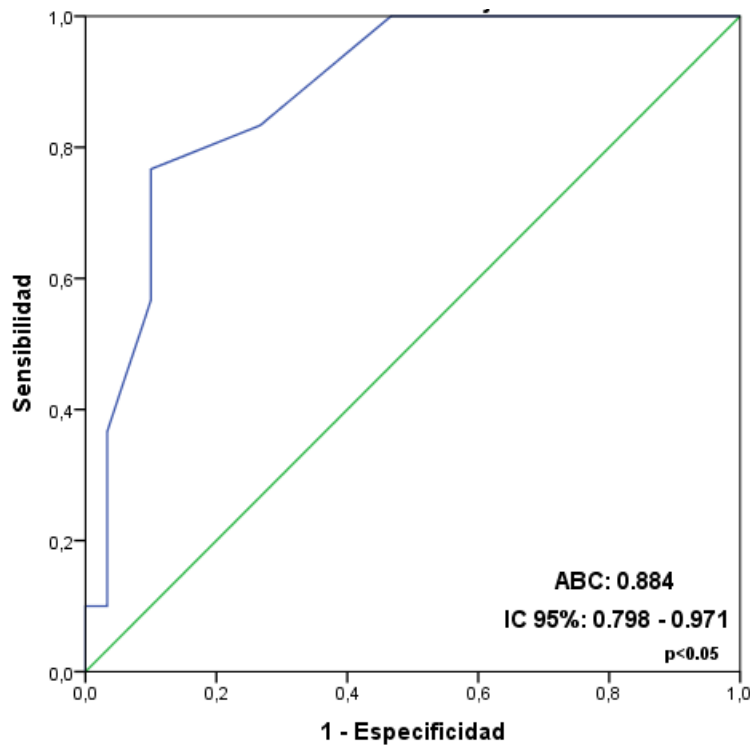


Figura 46. Curva ROC como de la suma de las saturaciones foveal azul y roja. ABC: Área Bajo la Curva. IC: Intervalo de Confianza.

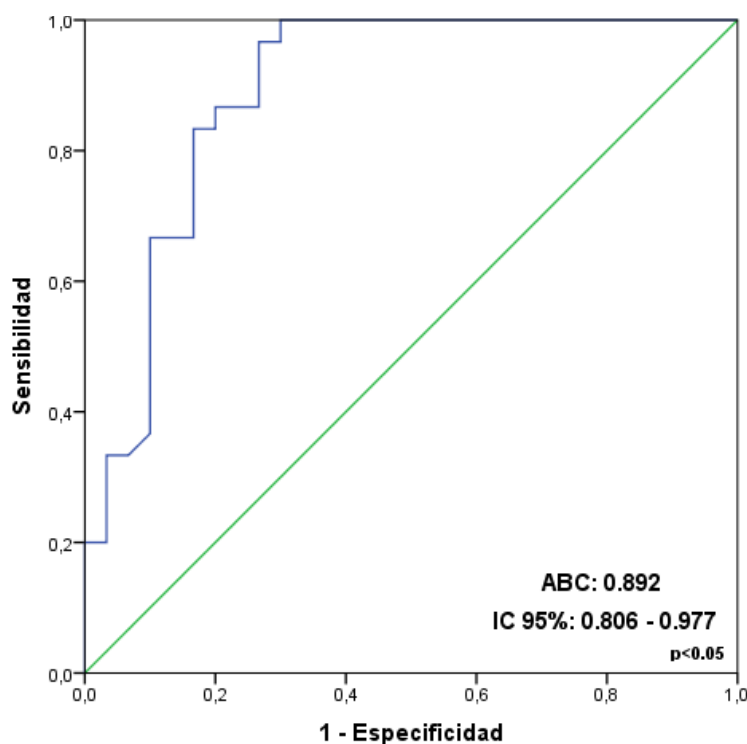


Figura 47. Curva ROC para la postimagen. ABC: Área Bajo la Curva. IC: Intervalo de Confianza.

Las siguientes tablas 21-23 muestran un listado de algunos de los puntos representados en los gráficos de la curva ROC. Se trata de un listado de distintos valores ordenados de menor a mayor, y de las coordenadas correspondientes a esos valores en cada uno de los ejes del gráfico. Las tablas muestran las puntuaciones mínimas y máximas, y las que se encuentran en entorno al valor que, al parecer, es el mejor punto de corte (de acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio).

El punto de corte óptimo será aquél que consiga maximizar la tasa de aciertos en ambos grupos, es decir, el valor de la función discriminante con el que se consiga mayor grado de parecido entre la sensibilidad y la especificidad. Para **saturación foveal azul**, ese punto de corte óptimo se encuentra en **el valor 2 con una sensibilidad del 70% y una especificidad alrededor del 87%** (tabla 21). Para

**saturación foveal roja**, ese punto de corte óptimo se encuentra en **el valor 1 con una sensibilidad del 86,7% y una especificidad alrededor del 73,3%** (tabla 22).

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	Especificidad
-0,5000	1,000	1,000
1,0000	0,833	0,600
<b>2,0000</b>	<b>0,700</b>	<b>0,867</b>
3,0000	0,300	0,933
4,0000	0,233	1,000
9,5000	0,033	1,000
11,5000	0,000	1,000

Tabla 21. Coordenadas de la curva para la saturación foveal **azul**. , el punto de corte óptimo se encuentra en **el valor 2 con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 86.7%**. En cursiva el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad.

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	Especificidad
-0,5000	1,000	0.000
<b>1,0000</b>	<b>0,867</b>	<b>0.733</b>
2,0000	0,600	0.867
3,0000	0,333	0.967
4,0000	0,100	0.967
8,5000	0,033	1.000
11,5000	0,000	1.000

Tabla 22. Coordenadas de la curva para la saturación foveal **roja**, el punto de corte óptimo se encuentra en **el valor 1 con una sensibilidad del 86.7% y una especificidad del 73.3%**. En negrita el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad.

Teniendo en cuenta que la prueba de saturación foveal incluye la saturación foveal azul y la roja, utilizaremos la suma de las dos para establecer el punto de corte óptimo. Se realizó una tabla de sensibilidad y especificidad con el sumatorio de ambas (tabla 23) y una curva COR que combina ambos valores (figura 46). Se considera que el punto óptimo en 2 fallos, con una sensibilidad 83,3% y una especificidad del 73,3%.

<b>Positivo si es mayor o igual que(a)</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>
-0,5000	1,000	0.000
1,0000	1,000	0.533
<b>2,0000</b>	<b>0,833</b>	<b>0.733</b>
3,0000	0,767	0.900
4,0000	0,533	0.900
5,0000	0,333	0.967
6,0000	0,200	0.967
7,0000	0,133	0.967
13,0000	0,067	1.000
17,5000	0,033	1.000
19,5000	0,000	1.000

Tabla 23. Coordenadas de la curva para el sumatorio de saturación foveal azul y roja. El punto de corte óptimo se encuentra en **el valor 2 con una sensibilidad del 83.3% y una especificidad del 73.3%**.

Se realizó el mismo análisis para conocer el umbral óptimo que discrimine casos y controles según el tiempo de permanencia de las **postimágenes**. Resultando éste en 3,24 segundos, con una **sensibilidad y especificidad del 83,3%** (tabla 24).

Positivo si es menor o igual que	Sensibilidad	Especificidad
0.250	1.000	0.367
0.750	1.000	0.633
1.060	1.000	0.667
1.210	1.000	0.700
1.315	0.967	0.700
1.610	0.967	0.733
1.995	0.933	0.733
2.240	0.900	0.733
3.005	0.867	0.800
3.070	0.833	0.800
<b>3.245</b>	<b>0.833</b>	<b>0.833</b>
3.695	0.800	0.833
13.520	0.067	1.000
13.580	0.033	1.000
14.600	0.000	1.000

Tabla 24. Coordenadas de la curva para el tiempo de permanencia de la **postimagen**, el punto de corte óptimo se encuentra en **el valor 3.245 con una sensibilidad del 86.3% y una especificidad del 83.3%**.

Con este umbral de 3,24sg, se clasificó a todos los sujetos en enfermos (permanencia de postimagen  $\leq 3,24$ sg) y sanos (permanencias de postimagen  $> 3,24$ sg). Se realizó con este criterio un contraste de hipótesis mediante tabla de contingencia (tabla 25), resultando una ODDS RATIO de 25 (IC 95% 6,43-97,2)

diferencia estadísticamente significativa  $p < 0.01$  según prueba de Chi cuadrado (tabla 27). De la misma forma se realizó un contraste de hipótesis con tabla de contingencia para el sumatorio de fallos en la prueba de saturación foveal azul y roja (tabla 26), estableciendo el umbral en dos fallos (sumando fallos en saturación foveal azul y saturación lineal roja). Se encontró una razón de riesgos u ODDS RATIO DE 16,42 (IC95% 6,43-91,201) diferencia estadísticamente significativa  $p < 0.01$  según prueba de Chi cuadrado (tabla 25).

		Caso	Control	Total
<b>Umbral postimagen 3.2sg</b>	<b>Enfermo</b>	25	5	30
	<b>Sano</b>	5	25	30
<b>Total</b>		30	30	60

Tabla 25. Tabla de contingencia para casos y controles según el tiempo de permanencia de postimágenes, considerando el umbral de 3,24 segundos.

		Caso	Control	Total
<b>Umbral 2 fallos</b>	<b>Enfermo</b>	25	7	32
	<b>Sano</b>	5	23	28
<b>Total</b>		30	30	60

Tabla 26. Tabla de contingencia para casos y controles según el sumatorio de fallos en la saturación foveal azul y roja, considerando el umbral de 2 fallos.

	ODDS RATIO	Intervalo de confianza al 95%		Chi cuadrado	p-valor
		Inferior	Superior		
<b>Saturación foveal (azul+roja)</b>	16,429	4,569	59,073	21,696	0.000
<b>Postimagen</b>	25,00	6,43	97,201	26,667	0.000

Tabla 27. ODDS RATIO entre casos y controles para la saturación foveal y para la postimagen. Significación estadística mediante prueba de Chi-Cuadrado.

Se demuestra la asociación positiva entre los fallos en la prueba de saturación foveal y el tiempo de permanencia de postimágenes y presentar la enfermedad.

Se buscó la razón de riesgos global de la prueba, considerando ésta positiva si la saturación foveal, la postimagen o ambas resultaron positivas. Es decir, considerando positiva la prueba ADET si una de la dos o las dos pruebas con significación estadística eran positivas. Se elaboró una tabla de contingencia (tabla 28) cuya ODDS RATIO fue de 67,667 (IC 95% 7,954-575,667) con significación estadística  $p < 0.01$  (tabla 29).

		<b>Caso</b>	<b>Control</b>	<b>Total</b>
<b>GLOBAL</b>	<b>enfermo</b>	29	9	38
	<b>sano</b>	1	21	22
<b>Total</b>		30	30	60

Tabla 28. Tabla de contingencia para casos y controles según el sumatorio de fallos en la saturación foveal azul y roja, considerando el umbral de 2 fallos.

	ODDS RATIO	IC 95%		Chi cuadrado	p-valor
		Superior	Inferior		
<b>ADET</b>	67,667	7,954	575,677	28,708	0,000

Tabla 29. ODDS RATIO entre casos y controles considerando la prueba ADET positiva cuando una de las dos o las dos son positivas. IC : Intervalo de confianza

Para conocer el peso diagnóstico de la prueba global, se realizó curva COR considerando la puntuación global de la prueba (ver material y métodos, figura 48). Considerando la puntuación de 0 a 3; sumando un punto por cada prueba que de positivo de las 3 que son significativas (saturación foveal azul, foveal roja y postimágenes). Por lo tanto, puntuación global de 0 significa normalidad en todas las pruebas y 3 significa dar patológico en cada una de ellas. **La prueba ADET presenta con un punto de corte de 2, una sensibilidad de 90% y una especificidad del 80% (tabla 30).**

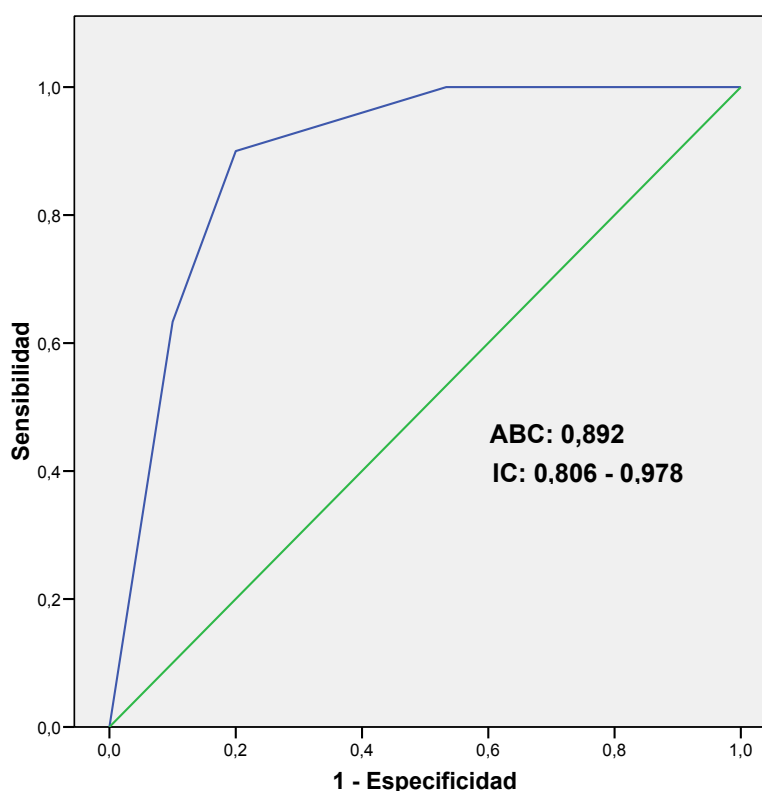


Figura 48. Curva ROC para la puntuación global de la prueba ADET. ABC: Área Bajo la Curva. IC: Intervalo de Confianza.

Positivo si es mayor o igual que	Sensibilidad	Especificidad
-0,500	1,000	0,000
1,000	1,000	0,467
<b>2,000</b>	<b>0,900</b>	<b>0,800</b>
3,000	0,633	0,900
4,500	0,000	1,000

Tabla 30. Coordenadas de la curva para **puntuación global de ADET**, el punto de corte óptimo se encuentra en **2 puntos con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80%**.

## 8. Repetibilidad de la prueba

Para conocer la fiabilidad de la prueba debemos saber si el resultado ofrecido por la prueba es constante en el tiempo y si tiene una variabilidad interindividual aceptable para que los resultados sean similares al repetirlos en el mismo sujeto y el mismo estadio de la enfermedad. En uno de cada tres sujetos se repitió la prueba ADET completa a los 10 minutos de realizarla por primera vez. Se realizó una comparación de medias entre el primer y el segundo resultado de la prueba en aquellos en los que fue repetida. Con una muestra de 20 sujetos se realizó una comprobación de la normalidad con la prueba de Shapiro Wilk y posteriormente se empleó la T de Student para datos pareados.

Las figuras 49, 50 y 51 muestran el resultado de la comparación de medias en las variables que resultaron significativas en el ojo más afectado (saturación lineal azul, saturación lineal roja y postimagen). Se observó una diferencia no significativa para ninguna de las pruebas ( $p > 0,05$ ).

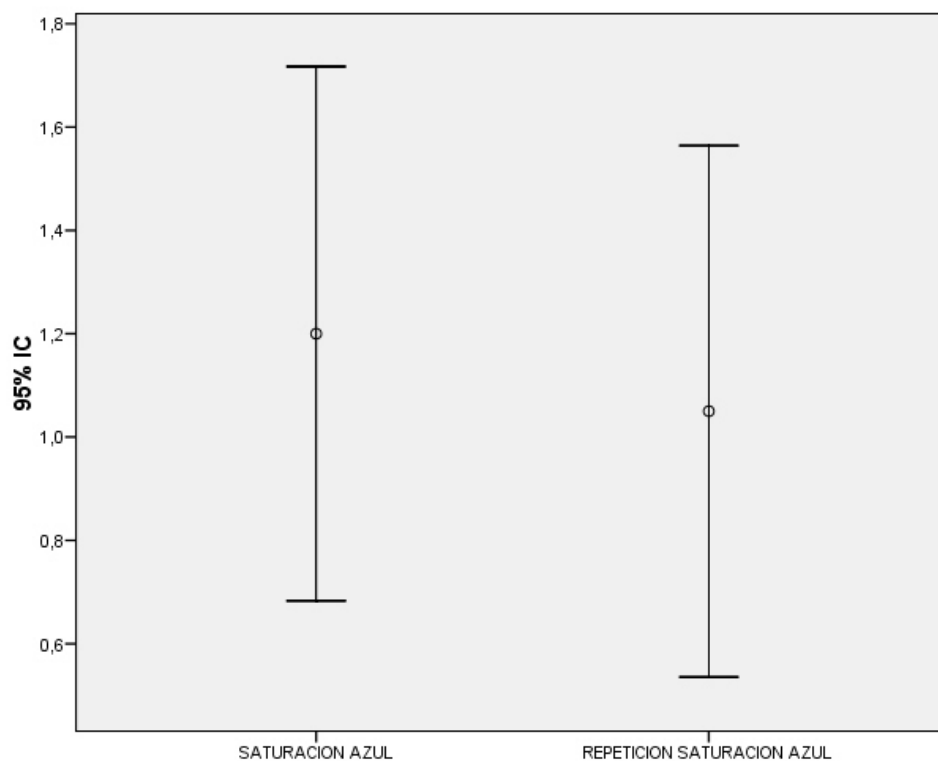


Figura 49. Barras de error para el resultado de la repetición de la saturación foveal azul.

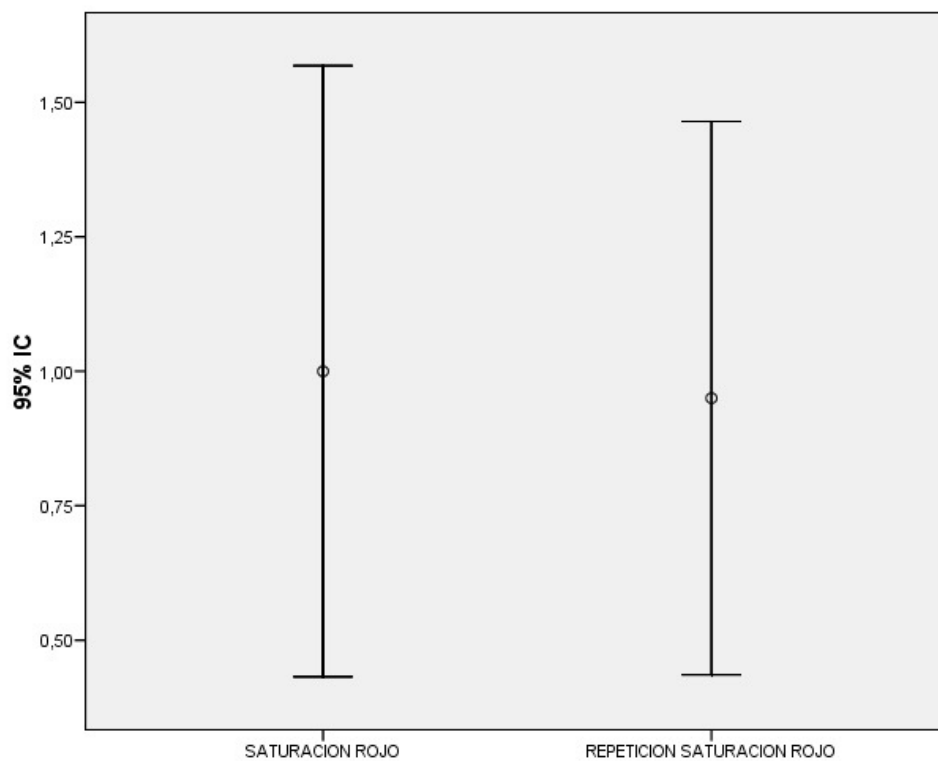


Figura 50. Barras de error para el resultado de la repetición de la saturación foveal roja.

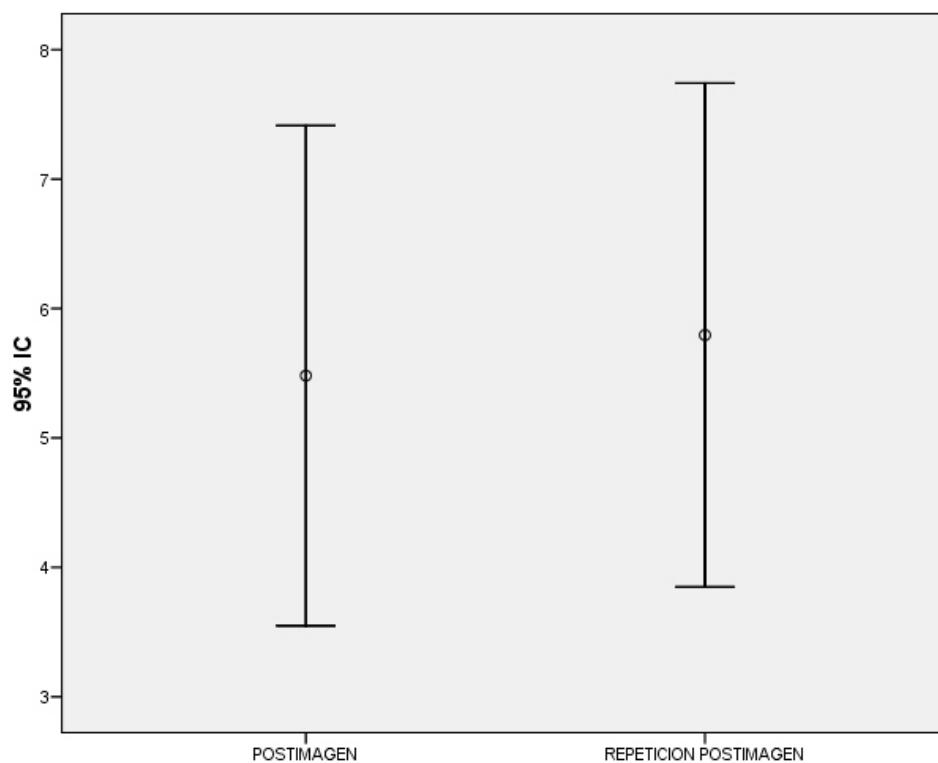


Figura 51. Barras de error para el resultado de la repetición de la postimagen de colores complementarios.

# DISCUSIÓN

---

## 1. Características de la muestra y adecuación al estudio

Como corresponde a la distribución epidemiológica de la EM, la muestra presentó una relación mujeres: hombres de 2:1 con distribución etaria predominante en tercera y cuarta décadas de la vida. Tal vez la edad media de nuestra muestra sea ligeramente mayor que la de debut de la enfermedad (3), pues hay que tener en cuenta que nuestros pacientes presentan un rango en el tiempo de evolución de entre 3 meses y 11 años con una media de 3 años, por lo que la media queda necesariamente desplazada del momento del debut.

Nuestro estudio ha intentado detectar un daño funcional en la fase de recuperación de un brote, pues se excluyeron los brotes agudos. De esta forma hemos aumentado el grado de exigencia sobre el mismo, puesto que la fase de brote presenta una clínica más llamativa y un mayor daño sobre la función visual (3). Es característico un alto grado de recuperación después de las dos primeras semanas tras los brotes de NO (80). Así, los hallazgos encontrados en nuestro estudio tienen pocas probabilidades de presentar mejoría y son más difíciles de detectar que los daños agudos.

El interés de detectar daños en la fase residual reside en monitorizar la evolución de la enfermedad. Tanto en aquellos casos que no son tratados inicialmente como en los que reciben tratamiento, pues está descrito una pérdida de fibras nerviosas de la retina aún en ausencia de brotes clínicamente evidentes (31). Además es fundamental conocer el estado funcional de los pacientes para tomar las decisiones terapéuticas más apropiadas pues se sabe que cada brote tiene un impacto económico considerable en el sujeto y la sociedad (81).

---

En el caso de las NO el diagnóstico es clínico, no existiendo ninguna prueba que per sé, tenga suficiente sensibilidad y especificidad para considerarla referencia en esta patología (82). Por lo tanto el patrón oro podría considerarse el diagnóstico clínico establecido por un especialista en neurooftalmología, basándose en la historia clínica, exploración y pruebas complementarias y habiéndose realizado un estudio diagnóstico que descarte razonablemente hipótesis alternativas (8). Nuestro estudio no realizó una comparación con una prueba diagnóstica aislada puesto que no hay ninguna que demuestre con suficiente sensibilidad y especificidad un brote pasado de NO.

Así mismo, la prueba ADET probablemente presente una baja sensibilidad comparado con cualquier otra discromatopsia adquirida. No esperamos, por tanto, que nuestra prueba haya detectado una disfunción característica de las NO desmielinizantes, sino una disfunción común a un gran número de patologías del nervio óptico. Pero que, una vez dado el diagnóstico mediante historia clínica, exploración y pruebas complementarias, sí esperamos que la prueba ADET sea de utilidad para monitorizar la afectación visual a largo plazo.

En la revisión de las historias clínicas de todos los casos del estudio no se encontró disparidad entre el diagnóstico y la evolución. Refrendándose así la corrección del mismo pues en el diagnóstico diferencial de NO desmielinizante se encuentran algunas patologías autoinmunes que dan la cara algún tiempo después como NO en contexto de enfermedades del tejido conectivo como artritis reumatoide, sarcoidosis, lupus eritematoso, neuromielitis óptica, etc (83). En nuestra muestra, se confirmó el diagnóstico de esclerosis múltiple según los criterios de McDonald con grado variable de gravedad y necesidades variables de tratamiento.

---

Para la elección de los controles se tuvo en cuenta el pareamiento por género y edad. Ante la dificultad de una coincidencia exacta en la edad se admitieron tres años de margen superior e inferior. Las muestras son homogéneas, pues además del pareamiento, por protocolo, se realizaron pruebas de homogeneidad que resultaron no significativas.

Nuestra muestra es representativa de la población diana a estudiar y a pesar de su reducido tamaño no existen datos para asumir diferencias fundamentales respecto a la población de estudio. Es razonable asumir que nuestras conclusiones son extrapolables a los pacientes con EM y al menos un episodio de NO.

## **2. Valoración de secuelas postneuritis en ambos ojos de los casos**

Uno de los hallazgos más interesantes en los últimos años han sido las alteraciones observadas en los ojos sanos de pacientes con EM, con algún episodio de NO en el ojo contralateral. Por este motivo pasamos a considerar un ojo más afectado y otro menos, en lugar de hablar de ojo afecto y ojo sano. Se ha demostrado que el nervio óptico que no ha padecido ningún episodio inflamatorio, presenta alteraciones estructurales por OCT (84), como si el GCFNR fuese una muestra que permitiese evaluar la pérdida axonal de todo el cerebro. Según nuestros resultados, también el ojo aparentemente sano de un paciente con EM presenta algunas alteraciones funcionales como disminución de sensibilidad al contraste y discromatopsia.

La comparación de ambos ojos en los casos se realizó para estudiar la posible afectación y pérdida de función visual en ojos sanos que no habían padecido ningún episodio previo de NO. En la literatura se ha descrito ampliamente la pérdida de fibras

---

nerviosas tanto a nivel macular como papilar, medida con OCT, cuya causa se atribuye a degeneración retrógrada de los axones del nervio óptico (85). Se excluyeron para este análisis los casos bilaterales, obteniéndose un menor tamaño muestral (n=23, ojos=46). Se observa como las pruebas tradicionales para evaluar la función del nervio óptico tras un brote de NO (campo visual, OCT, Farnsworth, etc) presentan una diferencia estadísticamente significativa para todas las pruebas al comparar ambos ojos (tabla 13).

Este hallazgo es congruente con la fisiopatología tanto de la EM como de las NO. Hasta hace una década los estudios sobre EM no incluían de forma sistemática investigaciones estructurales en el nervio óptico. Pero desde entonces ha existido un interés creciente debido a que se ha demostrado que el daño sufrido en el nervio óptico es un excelente modelo para conocer la evolución de la enfermedad y se correlaciona con el daño axonal a otros niveles del organismo (86).

Nuestro estudio no evaluó la respuesta pupilar por carecer de un instrumento de medida adecuado como filtros de densidad neutra o pupilómetros digitales. Parece que los defectos de la respuesta pupilar o DPAR a largo plazo guardan correlación con la severidad del daño axonal difuso y con el grado de afectación de la sensibilidad al color (87).

Las alteraciones de la sensibilidad al color en EM han sido descritas en pacientes sin historia de NO (88), y actualmente se consideran más discapacitantes que las alteraciones que afectan a la luminosidad, como defectos campimétricos (89). Nuestro estudio detecta una prevalencia de discromatopsia residual mayor que la referida en estudios previos (3), pues la prueba ADET detecta discromatopsia al nivel

---

de significación en el 83,3% de los casos (tablas 21 y 24), sin embargo en el ONTT se refieren cifras del 40%. Se puede interpretar este hallazgo como una mayor sensibilidad de la prueba ADET respecto a la prueba de Farnsworth para pacientes con NO desmielinizante.

Desde que fue descrita la afectación subclínica de ojos sin NO previa con adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina, tanto a nivel macular como papilar, se han sucedido numerosas investigaciones que intentan aclarar la razón y el alcance de esta afectación (31). Actualmente se considera que aunque exista cierto grado de deterioro estructural en el ojo menos afecto medido por OCT, el deterioro funcional parece menos profundo.

Nuestro estudio comparó los resultados de ADET entre ambos ojos de los casos. Se excluyeron los casos de NO bilaterales por lo que, para este análisis, contamos con tamaño muestral  $n=23$  (ver tabla 12). Es interesante observar que los tres apartados que han mostrado más resultados estadísticamente significativos son lo que resultan significativos en este apartado también. Es decir, la saturación lineal azul y roja y la postimagen. En estos tres apartados encontramos diferencia estadísticamente significativa entre el ojo más afecto y el menos afecto entre los casos (ver tabla 14). Según la diferencia de medias, el punto de corte óptimo parece ser similar al umbral para discriminar casos y controles, dos fallos en la suma de la saturación lineal azul y roja y 3 segundos para la prueba de postimagen.

Este hallazgo sugiere una clara asimetría y la capacidad de ADET de detectar el llamado daño axonal difuso que aparece incluso en ausencia de brotes y que ha sido ampliamente documentado con pruebas estructurales, es decir, la OCT (31). El interés

---

de comparar ambos ojos en pacientes con EM consiste en la utilidad que puede tener para evaluar el estado de la función visual, no solamente la estructura.

### **3. Valoración de secuelas postneuritis en casos y controles**

Si comparamos los resultados obtenidos en casos y controles, observamos que se produce una afectación en varios parámetros de función visual. Este hallazgo corroborado en numerosos estudios basados en pruebas estructurales, fundamentalmente OCT, tiene escasa repercusión sobre la agudeza visual. La agudeza visual, de hecho, apenas se ve alterada con un solo brote una vez superada la fase aguda. Obsérvese que la mayoría de los casos presentaron una AV de la unidad (0.00 logMAR). Tan sólo se observó una disminución permanente en la AV en algunos pacientes que habían sufrido más de un brote. Nuestro estudio no tiene un tamaño ni diseño adecuados para determinar cuántos brotes son necesarios para afectar la AV, pero este hallazgo nos obliga a considerar la necesidad de explorar otros aspectos de la función visual si queremos conocer el daño residual en estos pacientes.

En el estudio ONTT se observó que la principal alteración a largo plazo resultó ser la sensibilidad al contraste (3). Nuestros resultados muestran esta alteración con la prueba de Pelli-Robson (empleada en ONTT) estadísticamente significativa, tanto en el ojo más afecto como en el menos afecto (tabla 6). El mecanismo de afectación de la sensibilidad al contraste es similar al de la discromatopsia, empleando los colores blanco y negro, es decir, una superficie que refleja todos los colores frente a una que no refleja ninguno. La vía que conduce ambos estímulos (sensibilidad al contraste y percepción cromática) es la parvocelular, y depende de la discriminación fina en la excitabilidad de unos fotorreceptores y la inhibición de los contiguos, para percibir

---

diferencias mínimas en la longitud de onda que contienen dos haces de luz contiguos, y que dependen fundamentalmente de la fóvea (69). Es lógico, por tanto que estas dos cualidades de la percepción visual sean las que más frecuentemente se vean alteradas frente a otras que son conducidas por la vía magnocelular o que dependen de la función extrafoveal.

En estudios que engloban otro tipo de NO como las isquémicas o metabólicas se observa que la secuela más frecuente es la discromatopsia (8). Nuestros resultados coinciden plenamente con los previos en este sentido, tanto en la evaluación de discromatopsia con prueba de Fansworth (tabla 6) como en la prueba ADET, la percepción del color se encuentra alterada. Parece necesario por lo tanto encontrar un instrumento de medida fiable para evaluar la función visual desde la sensibilidad al color en estos pacientes.

El GCFNR en nuestro estudio no mostró diferencias significativas cuando se estudió el grosor global, pero sí cuando se estudió de forma aislada el sector temporal. Esta mayor afectación del sector temporal está descrita en la literatura (90). El motivo por el que no encontramos diferencias en el grosor global puede deberse a un menor tamaño muestral (se debe tener en cuenta que en el ojo más dañado el estudio quedó al borde de la significación, ver tabla 6), y una menor gravedad de las secuelas presentadas (si se tienen en cuenta la AV y la campimetría) en nuestro estudio respecto a los estudios citados.

También se ha demostrado la existencia de formas de EM con afectación de la capa de fibras a nivel mácular y poca afectación peripapilar a costa de las capas nuclear y plexiforme internas con poca pérdida de células ganglioares (91). Sugiriendo

---

un fenotipo de EM con un patrón especial de pérdida de células neuronales a nivel retiniano, que respeta las células ganglionares de la retina. Esta última hipótesis se refuerza con estudios postmortem que han observado hasta un 21% de pacientes con EM sin pérdida de células ganglionares de la retina (92). Nuestro estudio no incluye el análisis de la RNFL macular por no disponer del mismo, por lo que no podemos asegurar que nuestros pacientes cuya RNFL peripapilar esté respetada tengan adelgazado el sector macular, pero esa es nuestra sospecha.

#### **4. Valoración de discromatopsia con prueba ADET entre casos y controles**

Los resultados arrojan una clara diferencia entre la percepción del color entre aquellos que han sufrido episodios de NO y aquellos que no. Nos encontramos una alteración tanto en las pruebas que evalúan la saturación del color a nivel macular como la prueba de postimagen que estudia la percepción cromática en el área perimacular.

La prueba ADET muestra claras diferencias entre casos y controles. Tanto la saturación lineal azul sobre fondo amarillo como rojo sobre fondo verde presentan un mayor número de fallos estadísticamente significativo cuando se compara el mismo ojo de un caso y un control. Esta prueba está diseñada para estudiar la percepción del color a nivel macular y busca explorar la percepción a la saturación del color, bajo condiciones óptimas de discriminación del matiz, al contrastarla contra un fondo de color complementario (véase teoría del color en la introducción) . Dicha prueba muestra como las neuritis ópticas reducen la sensibilidad a la saturación del color pues confunden aquellas cuya saturación varía un 15% de una a otra.

Para la saturación del color extrafoveal no encontramos ninguna diferencia entre casos y controles. Esta prueba buscaba específicamente explorar el área perifoveal, mostrando un círculo blanco central, y enfocando la atención del sujeto en el área inmediatamente exterior a los 10° centrales (perifoveal), además, para no permitir que se fijase un punto del círculo, todo el círculo se movía simultáneamente por lo que el ojo precisa comprobar la corrección del ejercicio mirando al centro. Este hallazgo es igualmente interesante pues probablemente indica que para encontrar la disfunción nos tenemos que fijar en el área foveal, y es concordante con el hecho de que la población de conos disminuye considerablemente al alejarse de la fovea.

La alteración visual más estudiada hasta la fecha en pacientes con NO es la disminución de la sensibilidad al contraste (3). Recientemente se ha comenzado a estudiar de forma exhaustiva la discromatopsia adquirida en estos pacientes. Se ha encontrado que existe una correlación entre ambas alteraciones, demostrándose una correlación entre la prueba de Farnsworth 15 matiz y la prueba Pelli-Robson (93).

Creemos interesante conocer la manera específica en que los brotes de NO afectan a la percepción cromática. En nuestra muestra se observa cómo un brote de NO residual, causa una disminución en la capacidad para discriminar dos figuras con el mismo matiz y distinta saturación. En la ejecución de la prueba, subjetivamente (no están numeradas para simplificar la evaluación y ahorrar tiempo, por lo que no se recogió a qué ficha correspondían los fallos) se observó mayor número de fallos en las fichas que presentaban saturaciones más cercanas al blanco puro.

---

Existen estudios que han intentado determinar si existe una afectación selectiva en el eje rojo-verde o azul-amarillo, empleando las pruebas convencionales y pruebas neurofisiológicas. La mayoría concluyen que no existe preferencia en la afectación (88). Nuestro estudio tampoco arroja un resultado que permita concluir mayor afectación en un eje que en el otro, siendo el punto de corte de 1 fallo tanto para el rojo-verde como para el azul-amarillo, con una significación y unos valores de sensibilidad y especificidad similares en los dos ejes (tablas 9, 19 y 20).

La prueba de postimagen es el hallazgo más novedoso del presente estudio. El estudio de las ilusiones ópticas o percepciones anormales es fundamental para comprender la fisiología de la visión y la patología del procesamiento visual (94). Concebida para aislar el área macular y la función de la unidad fotorreceptor-epitelio pigmentario de la retina, intenta explorar la función integradora de las células de procesamiento de la imagen situadas a nivel de la célula ganglionar. Es más difícil aislar el efecto de las células horizontales pero, la integración de los distintos tipos de fotorreceptores pasa de alguna manera por el filtro y el procesamiento de la célula ganglionar de la retina. La prueba de postimagen, no evalúa si el matiz o la saturación del color son percibidos con normalidad (función que necesariamente involucra los fotorreceptores), sino la capacidad de integrar los impulsos recibidos de los tres tipos de fotorreceptores. Evalúa si las células ganglionares pueden interpretar la ausencia de señal de un tipo de fotorreceptor como la mezcla de los otros dos colores primarios (respuesta normal) y no como blanco que sería la mezcla a partes iguales de los tres colores primarios.

El autor no conoce hasta la fecha el estudio de este tipo de respuesta retiniana, aplicada al estudio de la patología oftalmológica. El fenómeno de la saturación de los

---

fotorreceptores es conocido desde la Grecia clásica, con las primeras teorías del color. Pero el estudio de la respuesta normal de esta postimagen aplicado a la investigación clínica es algo novedoso.

Lo observado al analizar esta respuesta es que entre los controles, la totalidad de los mismos eran capaces de percibir la postimagen. La variabilidad entre ellos dependía del tiempo en que ésta permanecía visible. El momento en que deja de ser visible indica el momento en que el fotorreceptor vence su estado de saturación y consigue que su fotopigmento saturado pase de la forma no excitable a la forma excitable (fenómeno que conlleva gasto metabólico de adenosín trifosfato y por lo tanto lleva unos segundos). Sin embargo entre los casos, un número significativo (36.6%) no conseguían observar ninguna postimagen, indicando no una alteración en el fotorreceptor, si no una alteración en la célula ganglionar que es incapaz de percibir el déficit relativo del color saturado y emitir la señal correspondiente a los dos colores restantes .

Este fenómeno podría guardar correlación con la sinaptopatía (alteración patológica en la estructura y función sináptica) recientemente descubierta en la EM y que parece explicar muchos de los daños funcionales observados y que no quedaban totalmente explicados por la desmielinización y la pérdida axonal (93). Las últimas investigaciones sobre la fisiopatología de la EM están haciendo hincapié en la importancia del daño axonal y la sinaptopatía, además de la ya conocida desmielinización, y que se consideran responsables de una gran parte de la discapacidad atribuible a la enfermedad (95).

---

El estudio de correlación explora la dosis respuesta entre la prueba ADET y el grado de afectación de las diferentes funciones visuales después de los episodios de NO. Los resultados arrojan la correlación más constante entre los diferentes apartados de la prueba y el Farnsworth (tabla 15), lo que sugiere una validez de la prueba para evaluar la discromatopsia, tanto para los apartados de saturación foveal como perifoveal. La prueba de postimágenes en cambio no arroja resultados de correlación significativos, indicando que si bien existe una diferencia entre los casos y los controles en la percepción de postimágenes, esta no presenta dosis respuesta y a menor capacidad de percibir las postimágenes no podemos asumir mayor grado de afectación visual.

### **5. Análisis multivariante y correlaciones de la prueba ADET**

Se realizó análisis multivariante para conocer la contribución de distintas variables epidemiológicas en el resultado final, es decir, para poder excluir la posibilidad de que nuestra prueba fuera válida sólo en un subgrupo de nuestra muestra y por lo tanto no lo fuera en el resto.

El análisis por género no arrojó diferencias significativas, la mayor prevalencia de esta enfermedad en el sexo femenino no parece condicionar un peor pronóstico o afectación selectiva de las funciones visuales evaluadas por separado. Algunos estudios sugieren que el género masculino condiciona una recuperación más lenta (94). Nuestro estudio es transversal por lo que no tenemos medida del tiempo de recuperación tras un brote.

---

El análisis por edad en nuestra muestra tampoco arroja diferencias significativas. Estudios previos han descrito la disminución de la sensibilidad al color (principalmente umbral de matiz) y de sensibilidad al contraste con la edad (63). Otros estudios sugieren que la edad de comienzo afecta a la recuperación (96). Se ha encontrado que la edad de comienzo de la enfermedad a una edad más joven implica una recuperación más lenta y con más secuelas (96). Esta diferencia podría explicarse porque nuestra muestra presenta un menor rango de edad y porque el diseño del estudio está enfocado en identificar un punto de corte más que a cuantificar el daño, por lo que una pérdida leve de sensibilidad al contraste podría requerir un tamaño muestral mayor y una estratificación por edad en el muestreo para resultar estadísticamente significativa.

Otros análisis que consideramos relevantes fue el antecedente de haber recibido tratamiento con megadosis (habitualmente 1 gramo al día durante 3 ó 5 días consecutivos). No se obtuvieron diferencias significativas, aunque nuestros resultados sí coinciden con resultados de estudios previos (96). Es posible que fuera necesario un tamaño muestral mayor, tanto en la muestra global como en los subgrupos para demostrar diferencias significativas en el grupo tratado con megadosis de corticoides. No obstante, el estudio ONTT (3) no detectó diferencias en la sensibilidad al contraste tras dos años de tratamiento en el grupo tratado con megadosis respecto a placebo por lo que es posible que la afectación residual cromática dependa del daño causado en el brote agudo y, al igual que la AV, no se modifique a largo plazo por el tratamiento. Otros estudios tampoco han encontrado asociación entre recibir megadosis de corticoides y una recuperación más rápida (97).

Teniendo en cuenta el dilatado tiempo de evolución de las NO en nuestro estudio, se consideró la posibilidad de que éste fuera un factor de riesgo para la función

visual. Sin embargo, el tiempo de evolución, si no se acompaña de actividad inflamatoria en forma de brotes (forma remitente-recidivante) o deterioro progresivo (formas primaria o secundaria progresiva) no parece resultar en mayores secuelas según nuestro análisis multivariante (tablas 19 y 20).

Realizamos análisis de correlación entre la prueba ADET y las variables independientes de evaluación del nervio óptico con el objetivo de conocer si alguna o algunas de éstas podrían predecir el resultado de la prueba. Encontramos una correlación estadísticamente significativa y poder de asociación moderado entre la saturación foveal roja y la capa fibras nerviosas para el ojo más afectado. . Es llamativo que las correlaciones fueran mejores para el ojo menos afectado que para el más afectado, aunque en ambos se encontrasen varios parámetros correlacionados significativamente (tablas 17 y 18). En este último se encontró asociación significativa entre la saturación foveal azul y roja y la AV, el GCFNR y la prueba de Pelli-Robson. Estos hallazgos corroboran las alteraciones estructurales encontradas con OCT, pero desde un punto de vista funcional (98). De esta forma sabemos que es pertinente considerar la búsqueda de la progresión con herramientas funcionales mejor que con estructurales. Siempre considerando nuestros datos, además de presentar mejor correlación estadística, cualquiera de las pruebas funcionales (ADET, Pelli-robson, etc ) es sensiblemente más económica que las estructurales (OCT).

La EDSS no mostró correlación con ningún parámetro de la prueba ADET, siendo este hallazgo congruente con el hecho de que ni el tiempo de evolución ni el haber recibido megadosis de corticoides tengan peso en el resultado final de la prueba. Parece lógico pensar que nuestra prueba no evalúa la discapacidad percibida por el paciente, pues la mayoría de nuestros sujetos tienen una calidad visual que les permite

---

hacer una vida prácticamente normal. Este hecho es una ventaja cuando se busca detectar daño subclínico de forma precoz.

La correlación más clara no obstante fue para la prueba de Farnsworth tanto en el ojo más afectado como en el menos afectado (tabla 15 y 16), confirmando la idea formulada en la hipótesis de que la prueba ADET es eficaz para detectar discromatopsias.

En general, el estudio de correlación entre la batería de pruebas de exploración habitual y la prueba ADET no es muy elevado. Los autores explicamos este hallazgo porque existen una diferencia cualitativa entre los parámetros de función visual explorados con nuestra prueba y las ya existentes. Es decir, aunque podemos encontrar correlaciones estadísticamente significativas tanto para el ojo más afecto como para el menos afecto, la fuerza de la asociación no es muy elevada ( $r < 0,8$ ) y se observa ausencia de significación en muchas variables. La explicación más plausible para nosotros es que miden aspectos diferentes de la función visual, por lo que nuestra prueba estaría aportando un valor añadido además de un menor tiempo de aplicación, mayor simplicidad en la puntuación y un coste sensiblemente inferior.

## **6. Limitaciones del estudio**

La prueba de saturación foveal presenta un punto de corte relativamente bajo, tan solo dos fallos, por lo que nos planteamos si no deberíamos haber explorado con más escalones intermedios (por ejemplo el doble), es posible que el rendimiento de la

---

prueba fuera mucho mayor y es un dato a tener en cuenta para desarrollar futuras pruebas.

Como en cualquier estudio de tipo casos y controles, hay que mencionar el posible sesgo de selección. Nuestros casos fueron escogidos desde la base de datos actualizada y gestionada por el personal de la sección de neurooftalmología de nuestro centro, figurando los primeros registros en la misma desde el año 2005. Desconocemos por tanto si existen pacientes con criterios de selección adecuados que no hayamos podido estudiar por falta de inclusión en este archivo. Este sesgo puede afectar la validez externa si se hubieran omitido casos de forma aleatoria (olvidos no selectivos al actualizar la base de datos). Aunque no podemos descartar completamente un perjuicio de la validez interna, consideramos poco probable que se hayan omitido casos; dado el tiempo de recogida de los datos y el número de historias que figuran en él, es compatible con la prevalencia de la enfermedad: 0,94-2,18 casos por  $10^5$  habitantes al año (2), nuestra población de referencia son 250000 habitantes, teniendo en cuenta 7 años de recogida de datos (2006-2013), nuestra base de datos debería tener entre 18 y 38 casos y efectivamente consta de 32 casos. Por este motivo consideramos poco probable omisiones importantes en la misma.

Un problema común e inherente a cualquier método diagnóstico sobre la sensibilidad cromática es la distorsión inducida por la calidad óptica de los medios prerreceptor (córnea, humor acuoso, cristalino y vítreo), pues se sabe que afecta de manera desigual a diferentes longitudes de onda y puede artefactar los resultados de cualquier prueba. Nosotros no hemos encontrado ninguna manera fiable de controlar o evitar esta distorsión que puede constituir un factor de confusión a la hora de extrapolar

---

los resultados a diferentes individuos. Tampoco hemos encontrado en la literatura ningún método para eludir este potencial factor de confusión (99)

Ha sido descrita una mayor dificultad en las tareas visuales cognitivas (100) en pacientes con EM, especialmente se afectan la velocidad de los movimientos sacádicos y la atención en la fijación (101). Nuestra prueba no requiere participación de sacádicos ni seguimiento, y tan sólo requiere mantener la fijación unos 30 segundos. Un nistagmus subclínico puede provocar micromovimientos de la proyección de los colores en la retina, que dificulten la saturación de los fotorreceptores en la parte externa década círculo pero no en la parte central, por el mismo motivo, también facilitarían que la postimagen se formara en la parte periférica de cada círculo. Por todo esto consideramos poco probable que nuestros resultados hayan sido sesgados por alteraciones subclínicas de la motilidad ocular.

De los tres apartados de la prueba completa ADET, tal y como se diseñó, hemos descartado la utilidad de la prueba de saturación extrafoveal azul y roja. Puesto que éstas no discriminaban adecuadamente entre casos y controles presentando diferencias no significativas. Aunque se observó correlación estadísticamente significativa entre la saturación circular azul y el grosor de la capa de fibras de la retina y la saturación circular roja y AV, campo visual, grosor de la capa de fibras de la retina y Farnsworth, consideramos que no es suficiente para concluir que la saturación extrafoveal aporte información relevante en el estudio de las discromatopsias en NO. Es posible que ésta prueba sea útil para casos de mayor afectación, detectando un umbral más alto de afectación residual tras NO. Pero el diseño del estudio y el tamaño muestral no permiten concluir tal afirmación, siendo necesario un estudio en profundidad diseñado ex-profeso para conocer este umbral.

Nuestro estudio ha empleado un OCT de dominio tiempo y se han medido el grosor de la capa de fibras peripapilar. Nuestro equipo de OCT es uno de los primeros que salió al mercado, hace aproximadamente 10 años. Actualmente se considera que los OCT de dominio espectral presentan mediciones más reproducibles (90), son sensiblemente más exactos y permiten un examen visual del nervio óptico que nuestro equipo no permitía. Por lo tanto, es posible que nuestro estudio haya incluido a pacientes con patologías que puedan sesgar los resultados como drusas ocultas del nervio óptico, etc. No obstante, la frecuencia de anomalías anatómicas del nervio óptico es francamente baja y lo consideramos poco probable.

También se sabe que la medición de la capa de células ganglionares a nivel macular presenta una excelente correlación con la evaluación funcional del nervio óptico (39). Nuestro estudio no realizó esta medición porque en el momento del diseño del estudio tampoco disponíamos de la tecnología espectral capaz de medir esta capa a nivel macular. Es posible que de haber sido posible realizar estas mediciones la correlación entre la prueba ADET y la OCT fuera más clara, no obstante no altera las conclusiones del estudio.

El diseño de la prueba fue concebido para aplicarla en casos de diagnóstico confirmado. Aunque las diferencias son claramente significativas, es evidente que para que ADET sea de alguna utilidad tiene que haber por lo menos un alto grado de sospecha clínica de NO, por lo que no es válido como cribado si no ha habido una exhaustiva evaluación clínica previa por un experto. No hemos incluido en la muestra pacientes con otro tipo de neuropatía óptica, pero nuestra sospecha clínica es que es igualmente patológico en todas o la mayoría de las mismas, sea cual sea su etiología.

---

Tal vez para otro tipo de neuropatías haya un punto de corte diferente pero creemos que cualquier discromatopsia adquirida es susceptible de ser detectada por la prueba ADET.

Por último, la prueba de saturación al color foveal puede no tener validez si el evaluador presenta discromatopsia, ya sea congénita o adquirida. Dado que en este estudio se comprobó la percepción cromática y al contraste del evaluador, podría ser necesario comprobarla previamente a su aplicación si va a ser empleada por otros investigadores.

## **7. Relevancia clínica de la prueba ADET y futuras aplicaciones**

Múltiples estudios sugieren que la AV o los defectos campimétricos no son los defectos residuales más comunes tras una NO. La discromatopsia, sensibilidad al contraste y la respuesta pupilar parecen ser los más afectados (figura 1) (87). Estos defectos residuales son la consecuencia del daño axonal difuso característico de la EM más que de la inflamación que se produce durante el brote agudo. Con el aumento del arsenal terapéutico disponible para las NO (98), existe un interés creciente en monitorizar el riesgo de discapacidad neurológica a largo plazo ante síndromes clínicos aislados y formas clínicas de buen pronóstico al comienzo de los síntomas (97) pues se ha demostrado el beneficio aportado por los inmunomoduladores en la prevención de nuevos brotes si se instauran de forma precoz (102). El adelgazamiento en el sector temporal de la capa de GCFNR y el grosor de las capas plexiforme interna y células ganglionares a nivel macular se ha relacionado con la incapacidad a largo plazo, mostrando mejor predicción del daño que las propias escalas diseñadas específicamente (como EDSS), eliminando la subjetividad de las encuestas (98). Por lo

---

tanto, el desarrollo de pruebas funcionales objetivas como ADET, con mejor correlación que las existentes con el daño estructural, pueden ayudar a monitorizar la enfermedad disminuyendo la necesidad de pruebas diagnósticas más costosas e invasivas como la RMN.

Así mismo, el estudio sistemático de la discromatopsia, en la medida en que ésta puede ser la afectación funcional residual más constante y específica puede ayudar a revisar los protocolos de estudio en los casos clínicos o radiológicos aislados, o incluso en las uveítis intermedias (con una prevalencia de EM del 7%) (103), pues se ha demostrado la utilidad del diagnóstico y tratamiento inmunosupresor precoz en EM para disminuir la secuelas (50).

Consideramos que las pruebas de saturación lineal azul y roja y la postimagen tras saturación de colores complementarios son útiles para conocer cualitativa y cuantitativamente el grado de afectación de la vía visual parvocelular y koniocelular tras un episodio inflamatorio del nervio óptico. Dada la correlación estadísticamente significativa encontrada entre la prueba y los parámetros de evaluación de la función visual (véase resultados) podemos deducir que los resultados más alejados de la normalidad denotan un mayor grado de afectación visual.

Esta prueba, a diferencia de las existentes diseñadas para evaluación de discromatopsias no se centra en el tipo de cono afectado (como lo hacen Farnsworth o Ishihara), puesto que no busca alteración a nivel de fotorreceptores y no estudian el matiz percibido. La prueba ADET busca una alteración en el procesamiento de la imagen a nivel del nervio óptico, que depende de la integración de la información recibida por grupos de fotorreceptores, y no uno solo. Las pruebas de Farnsworth e

---

Ishihara se centran en la distinción de diferentes matices del color, el matiz es una cualidad que depende en mayor medida del correcto funcionamiento de la unidad epitelio pigmentario de la retina- fotorreceptor. Pero ADET es conceptualmente distinta, la percepción de la saturación del color implica reconocer diferentes grados de mezcla con blanco para un mismo matiz.

Un estudio reciente de diseño muy similar al nuestro (casos y controles) ha estudiado la discromatopsia con pruebas Ishihara y Hardy-Rand-Rittler encontrando una mala correlación entre estas dos pruebas en sujetos con patología neurofotomológica variada (isquémica, inflamatoria y compresiva) y así mismo sin diferencias entre casos y controles. Tan sólo encontró correlación con la prueba de Pelli-Robson (93). Consideramos por tanto que las pruebas empleadas en práctica clínica habitual no son las más apropiadas para la evaluación neurooftalmológica, pues fueron diseñadas para evaluación de las discromatopsias congénitas.

Si comparamos la sensibilidad y especificidad de las pruebas disponibles hasta la fecha para evaluar la sensibilidad al color y al contraste, Farnsworth (sensibilidad 90%, especificidad 80%) y Pelli-Robson (sensibilidad 66.7%, especificidad 93,3%) respectivamente (tablas 7 y 8), la sensibilidad y especificidad de la global de la prueba ADET (sensibilidad 90%, especificidad 80%. tabla 30) es comparable al Fansworth y claramente superior al Pelli-Robson. Este resultado es llamativo, pues el Pelli-Robson es la herramienta diagnóstica más empleada en la literatura (3), por lo que sería pertinente plantear su sustitución.

La prueba de postimagen se basa en un fenómeno conocido pero no explorado clínicamente hasta ahora. La retina humana consta de  $125 \times 10^6$  bastones y  $55 \times 10^5$

---

conos, sin embargo, el nervio óptico tan sólo cuenta con  $9 \times 10^5$  fibras conductoras, esto significa que en cada axón de cada célula ganglionar, convergen 140 bastones y 6 conos (94). Por lo tanto, la célula ganglionar hace una función integradora de los estímulos de los fotorreceptores, si se consigue encontrar una prueba que no dependa de la excitación de la rodopsina sino de esta función integradora se podría explorar la función de la célula ganglionar y por tanto la función del nervio óptico.

La rodopsina, tras la estimulación lumínica, funciona como una enzima que activa moléculas de transducina, una proteína G específica presente en su forma inactiva en las membranas de los discos y en la membrana celular del bastón. La transducina activada intercambia guanosintrifosfato (GTP) por guanosindifosfato (GDP) activando moléculas de fosfodiesterasa (104). La fosfodiesterasa activada es otra enzima que inmediatamente hidroliza muchísimas moléculas de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), que pasa a 5'-GMP. Este proceso que consume energía en forma de Adenosin trifosfato (ATP) es agotable, cuando esto sucede, se produce la saturación de los fotorreceptores. Los canales de sodio de la membrana de los bastones son regulados por el GMPc, son por tanto canales ligando-dependientes. La disminución de flujo de sodio hacia el interior celular genera el potencial de acción hiperpolarizante con la consiguiente disminución de la liberación de neurotransmisor (glutamato). Este cambio en la liberación de neurotransmisor constituye la señal que posteriormente será procesada por las células nerviosas de la retina hacia el nervio óptico (104).

Los fotorreceptores, al saturarse dejan de emitir señal por fatiga del pigmento rodopsina. Se requiere un tiempo de recuperación del mismo de la forma no excitable a la excitable para que el fotorreceptor pueda volver a funcionar. Saturando los fotorreceptores aislamos el efecto del posible mal funcionamiento de la unidad

---

fotorreceptor- epitelio pigmentario. De esta forma, cualquier diferencia observada se encuentra en el procesamiento post-fotorreceptor.

Esta hipótesis es congruente con los hallazgos observados en nuestro estudio. Aquellas personas con un daño comprobado a nivel de la célula ganglionar (clínicamente y con pruebas complementarias) tienen menor probabilidad de ver la postimagen y en caso de verla, lo hacen durante menos tiempo. Hemos observado un punto de corte con una sensibilidad, especificidad y área bajo la curva que permiten discriminar adecuadamente a aquellos con un malfuncionamiento a nivel de las células ganglionares de la retina. Consideramos que el fallo no es retrogeniculado puesto que la prueba se aplicó de forma monocular, sin observarse diferencias en hemicampo izquierdo y hemicampo derecho, y las pruebas complementarias (CV y AV) descartaban afectación significativa a nivel de radiaciones ópticas o corteza visual.

Esta prueba de nuevo diseño, presenta una aceptable sensibilidad y especificidad con sospecha clínica de neuropatía óptica. Nuestro estudio se ha centrado en la etiología desmielinizante con criterios pragmáticos. Hemos buscado una única etiología para dar homogeneidad a la muestra, y hemos buscado una patología con la mayor prevalencia posible. No obstante, nuestra sospecha fundada es que las alteraciones observadas se presentan también en otro tipo de neuropatías ópticas (incluida la neuropatía óptica glaucomatosa (105)) pues el sustrato fisiopatológico es compartido. Es probable que el punto de corte para otras patologías sea diferente, pero que exista igualmente.

Una ventaja que ofrece ADET es que la saturación al color circular y la postimagen excluyen de evaluación el área foveal, pues proyectan la imagen problema

---

fuera de los 10° centrales de visión. De esta forma se aporta mayor sensibilidad pues es menos probable un falso positivo debido a patología macular y lo distingue de la mayoría de pruebas desarrolladas, pues lo normal es que se busque explorar 1-5° centrales (106). Una de las causas más frecuentes de discromatopsia adquirida es la alteración de las fotorreceptores a nivel macular, pues es donde mayor densidad de éstos existe y donde tenemos mayor sensibilidad tanto al matiz como a la saturación y al brillo. Aunque la semiología y la exploración clínica de las alteraciones maculares es muy distinta de las neuropatías ópticas, en casos larvados o incipientes pueden existir dudas. Por lo tanto, disponer de una prueba objetiva que pueda evaluar la discromatopsia adquirida excluyendo los 10° centrales de visión presenta una ventaja incuestionable para detectar daño de forma precoz y mejorar la evaluación del balance riesgo-beneficio de los tratamientos (107).

Otra ventaja importante de la prueba ADET es que presenta una exposición lumínica con menor variabilidad que las pruebas tradicionales. En éstas últimas se aconseja emplear luz ambiente, pero evidentemente ésta fuente de iluminación es extremadamente variable con las condiciones climáticas y la hora del día. Esta variabilidad ha derivado incluso en la existencia de una comisión internacional para estandarizar las condiciones de iluminación, la Commission Internationale de l'Éclairage que ha elaborado una clasificación de las condiciones de iluminación más habituales para permitir su reproducibilidad (108).

En cambio, la pantalla del dispositivo Ipad, para una correcta aplicación de ADET, debe estar configurada con brillo al 100% y las condiciones lumínicas de la estancia deben ser de oscuridad completa. De esta forma la única variabilidad sería la debida a la propia pantalla, pues con el uso y el desgaste este tipo de pantallas

---

presentan cambios en las características de la luz emitida. No obstante es posible realizar una calibración de la pantalla con cierta regularidad que minimice la variabilidad de la luz emitida.

Aunque existen algunas pruebas aplicables con computadoras la nuestra es la primera descrita validada con dispositivo portátil para neuropatías ópticas. El interés en la valoración de la percepción del color de las pruebas existentes ha ido encaminada hacia la ergoftalmología, más que a su utilidad diagnóstica en otras patologías (109). La prueba de color de Cambridge evalúa el matiz del color en el eje azul-amarillo y rojo-verde, la prueba ADET evalúa la saturación también en estos dos ejes. La prueba de Almog evalúa la saturación del color, pero solo en rojo (64). Además esta última solo compara un ojo con otro, no establece un umbral para aplicar a un determinado paciente y compararlo con población sana. También es de señalar la sencillez de la prueba que no requiere un aprendizaje específico por el evaluador (tan solo seguir las instrucciones) a diferencia del anomaloscopio por ejemplo, que presenta una dilatada curva de aprendizaje para su correcta utilización (110).

La prueba ADET es la única que describe los cambios en la percepción de postimágenes de la que tengamos noticia. Este fenómeno no había sido estudiado clínicamente en pacientes con neuropatías ópticas por lo que creemos que abre un nuevo y relevante campo de estudio que puede ayudar a localizar y comprender mejor el fenómeno patológico específico de la NO.

La disponibilidad de la prueba queda limitada para aquellos profesionales que dispongan del dispositivo Ipad. Su distribución es sencilla pues se realizará mediante una descarga de internet. Se transporta con el dispositivo y ocupa tanto espacio como

---

éste. Las pruebas de Farnsworth y Shalgren son más difíciles de transportar por tamaño y peso y ocupan más espacio en consulta. Existen versiones de estas pruebas para dispositivos digitales, pero hasta la fecha, los autores no tenemos noticia de que hayan sido validadas con pacientes reales y por lo tanto, los resultados son más difícilmente extrapolables a la clínica.

Por último, las recientes investigaciones sobre plasticidad neuronal en adultos sugieren que muchas de las funciones neurológicas perdidas en enfermedades como la EM son recuperables, al menos las funciones que dependen de la sinaptopatía (111). También suponen un aval para esta teoría los recientes ensayos sobre remielinización en adultos después de un brote de NO, empleando el anticuerpo anti-LINGO BIIB033 (112), que se une al arsenal terapéutico desarrollado con anticuerpos monoclonales en la última década (107).

El presente estudio puede resultar de utilidad en los modelos de predicción del riesgo de conversión y pronóstico desarrollados en la última década. Se trata de algoritmos que evalúan la situación clínica de cada paciente de forma totalmente individualizada y que predicen con una sensibilidad del 96,2% y una especificidad del 92,5% la probabilidad de pasar desde un síndrome clínico aislado a EM (113). Estos algoritmos son actualmente de escasa utilización a pesar de presentar resultados teóricos excelentes, tal vez ampliando sus variables hacia una medición tan específica como la discromatopsia podría mejorarse su aceptación e implementación en la clínica habitual.

Además de las recientes investigaciones orientadas a impedir el daño neurológico, se ha dedicado un gran esfuerzo a la rehabilitación funcional en pacientes

en los que ha se ha producido (114). El fenómeno de visualización de postimágenes puede ser empleado de manera terapéutica al nivel de rehabilitación visual mediante el entrenamiento en el umbral de las funciones deficitarias, es decir, si se consigue detectar de manera precisa la función perdida o alterada y se trabaja con estímulos apropiados en dicho umbral, podría recuperarse parte del daño, habiéndose demostrado este beneficio terapéutico en otras neuropatías ópticas (115).

---

## CONCLUSIONES

1. La prueba ADET es capaz de detectar la discromatopsia adquirida en la fase de secuelas producida por una neuritis óptica desmielinizante.
2. La prueba ADET presenta una sensibilidad y especificidad mayor que la prueba de Pelli-Robson para detectar una neuritis óptica en fase de secuelas.
3. La prueba ADET presenta una sensibilidad y especificidad igual a la prueba de Farnsworth para detectar una neuritis óptica en fase de secuelas.
4. La percepción de postimágenes está alterada en la fase de secuelas tras un brote de neuritis óptica.
5. La prueba ADET es una prueba útil y accesible a cualquier profesional de la salud en la evaluación funcional de estos pacientes.

---

## ANEXOS

Anexo I. Hoja de información al paciente (HIP)

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**Datos investigador responsable:**

Nombre: Héctor Fernández Jiménez-Ortiz

Cargo: Médico Oftalmólogo

Unidad: Servicio de Oftalmología

Centro: Hospital Universitario de Fuenlabrada

Teléfono: 916006130

**Datos de la Investigación:**

**Título** del protocolo: Validación de una prueba diagnóstica para neuritis ópticas desmielinizantes basada en la saturación del color.

**Código** de la versión evaluada: 13/38

**Lugar de la investigación:** Hospital Universitario de Fuenlabrada

**Nombre del paciente:** \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica por el investigador / colaborador del estudio ..... Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

7. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO: Elaborar una prueba diagnóstica fiable y asequible para diagnosticar la inflamación del nervio óptico (neuritis óptica) en personas que padecen una enfermedad desmielinizante (como esclerosis múltiple).

8. OBJETIVO DEL ESTUDIO A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo validar una prueba diagnóstica para neuritis ópticas basada en la sensibilidad al color.

9. BENEFICIOS DEL ESTUDIO En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que el diagnóstico de las neuritis ópticas es en ocasiones difícil y las pruebas existentes hasta la fecha deben ser mejoradas. Este

---

estudio ayudará a conocerá si usted presenta esta enfermedad. Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

10. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO SE realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus enfermedades relacionadas con el estudio. Se realizarán las siguientes pruebas por el investigador principal o alguno de los colaboradores: examen ocular con microscopio (consiste en la visualización de la superficie ocular habitual de la consulta de oftalmología), toma de agudeza visual (interrogar sobre los optotipos visualizados), tomografía de coherencia óptica del nervio óptico de ambos ojos (análisis imagen computerizado del nervio óptico, este procedimiento no emite radiación alguna. Se puede notar un leve deslumbramiento durante un segundo), campo visual (proyección de luces sobre una pantalla de fondo blanco durante unos minutos), se aplicará en el ojo un colirio anestésico (Oxibuprocaina hidrocloreto 1 mg/ml con Tetracaína hidrocloreto 4 mg/ml ) con fluoresceína para la toma de la presión intraocular y finalmente realización de la prueba de saturación del color en dispositivo portátil Ipad (Apple inc). Esta prueba se realiza según las indicaciones del investigador, consiste únicamente en responder a preguntas y color figuras con diferentes saturaciones de color que aparecen en una pantalla.
11. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO Las pruebas a realizar no presentan riesgos conocidos ni predecibles. Se trata de pruebas inocuas, no invasivas y de amplia utilización en las consultas de oftalmología de todo el mundo durante al menos 15 años. No existe riesgo de pérdida de agudeza visual ni efectos perjudiciales sobre la salud. El colirio aplicado desaparece espontáneamente del ojo en 20-30 minutos sin efectos deletéreos conocidos salvo alergia previa al mismo. En caso de alergia a la fluoresceína, tetracaína o oxibuprocaina solo se conocen casos de afectación ocular. Ésta es tratable mediante antihistamínicos tópicos sin repercusiones conocidas a largo plazo.
12. DESARROLLO DEL ESTUDIO: Este estudio consta de una sola visita en la que se realizarán todas las pruebas sin necesidad de dilatación pupilar. En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.
13. PROTECCIÓN DE DATOS: Los datos clínicos relativos al estudio serán almacenados por el promotor del estudio bajo su custodia y responsabilidad durante tiempo ilimitado hasta que se considere necesario para su tratamiento y publicación según se requiere en Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Sólo el investigador principal tiene acceso a los datos del estudio, los colaboradores realizan las pruebas de forma anónima por lo que no pueden identificar al paciente. El investigador se compromete a que no sea posible la

---

identificación de ningún paciente a partir de los datos almacenados o publicados. No se cederán dichos datos a ninguna entidad o persona más allá del promotor y sus colaboradores. El presente estudio se someterá al dictamen del comité de bioética del centro, respetará la legislación vigente (Ley orgánica 15/1999, Ley 41/2002 y RD 711/2002) y la normativa ética de investigación humana internacional (declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial). El equipo investigador se compromete a publicar los resultados del estudio.

14.DERECHOS DEL PARTICIPANTE: Posibilidad de contactar con los investigadores en caso de aparición de efecto adverso imprevisto. Derecho a revocar el consentimiento en cualquier momento, sin perjuicio de su tratamiento médico. Garantía de confidencialidad de la información obtenida, indicando la identidad de las personas que tendrán acceso a los datos de carácter personal del sujeto fuente. Advertencia sobre la posibilidad de que se obtenga información relativa a su salud.

15.ACLARACIONES: Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable. La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

---

Anexo II. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Título del estudio: Validación de una prueba diagnóstica para neuritis ópticas desmielinizantes basada en la saturación del color.

Promotor del estudio: Dr Héctor Fernández Jiménez-Ortiz

Código de la versión evaluada: 13/38

Yo, \_\_\_\_\_

He leído y comprendido la hoja de información que me ha sido entregada acerca del estudio.

He podido hacer todas las preguntas que me preocupaban.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando lo desee
- Sin dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

He tenido contacto con el Dr. Héctor Fernández Jiménez-Ortiz, el cual me ha explicado todos los aspectos relacionados con el estudio. Y para expresar libremente mi conformidad de participar en este estudio firmo este modelo.

Consiento que el resultado de las pruebas realizada sea almacenado, analizado y eventualmente publicados con fines de investigación clínica y registro de patentes durante el tiempo que sea preciso según consta en la hoja de información adjunta. Admito que mi participación es absolutamente desinteresada y renuncio expresamente a cualquier remuneración o participación lucrativa a cambio de mi participación.

Firma del sujeto:

Firma del investigador:

Fecha:

Anexo III. EDSS

---

## Escala Funcional (FS)

### Piramidal:

1. normal.
2. signos anormales sin incapacidad.
3. incapacidad mínima.
4. paraparesia o hemiparesia leve o moderada. Monoparesia grave.
5. paraparesia o hemiparesia grave. Monoplejía o cuadriparesia moderada.
6. paraplejía o hemiplejía. Cuadriparesia intensa.
7. cuadriplejía.

### Cerebelo

1. Normal.
2. Signos anormales sin incapacidad.
3. Ligera ataxia.
4. Moderada ataxia de los miembros o del tronco.
5. Ataxia intensa de todas las extremidades.
6. Incapaz de realizar movimientos coordinados por ataxia.

+añadir tras cada puntuación en caso de debilidad grado 3 que dificulte la prueba.

### Tronco del encéfalo

1. Normal.
2. Sólomente signos.
3. Nistagmus moderado o cualquier otro tipo de incapacidad.
4. Nistagmus intenso, parálisis extraocular intensa o moderada incapacidad por otros pares.
5. Disartria intensa o cualquier otro tipo de incapacidad.
6. Incapacidad para tragar o hablar.

### Sensibilidad

- 
1. Normal.
  2. Alteración de la vibratoria o grafestesia en una o dos extremidades.
  3. Disminución ligera de la sensibilidad táctil o dolorosa, o de la posicional y/o disminución ligera de la vibratoria en uno o dos miembros o vibratoria (o grafestesia) en 3 o 4 miembros.
  4. Afectación moderada, incluida alteración propioceptiva en 3 ó 4 miembros.
  5. Afectación intensa, o bien grave alteración propioceptiva en más de 2 miembros.
  6. Pérdida de la sensibilidad en una o dos extremidades o bien disminución del tacto o dolor y/o pérdida del sentido posicional en más de dos miembros.
  7. Pérdida de sensibilidad prácticamente total por debajo de la cabeza.

Instrucciones: Añada un punto más en la puntuación de 1-4 vesical si se usa autocateterismo vesical. Puntúe la situación peor del modo siguiente:

#### Vejiga

1. función normal.
2. ligero titubeo, urgencia o retención.
3. moderado titubeo, urgencia o retención tanto del intestino como de la vejiga, o incontinencia urinaria poco frecuente.
4. incontinencia < semanal.
5. incontinencia > semanal.
6. incontinencia diaria.
7. catéter vesical.

#### Intestino

1. función normal.
2. estreñimiento de < diario, sin incontinencia.
3. estreñimiento de menos de a diario pero no incontinencia.

- 
4. incontinencia <semanal.
  5. incontinencia > semanal pero no a diario.
  6. ningún control intestinal.
  7. grado 5 intestinal más grado 5 de disfunción vesical.

#### Visión

1. normal.
2. escotoma con agudeza visual (corregida) superior a 20/30.
3. el ojo que está peor con un escotoma tiene de agudeza entre 30/30 y 20/59.
4. El ojo peor (por escotoma o alteración de campo) con agudeza máxima entre 20/60 y 20/99. •
5. Agudeza. entre 20/100 y 20/200; igual un grado 3 más máxima agudeza en el mejor ojo de 20/60 o inferior.
6. Agudeza en el ojo peor con agudeza inferior a 20/200; o bien grado 4 más máxima agudeza en el ojo mejor de 20/60 o menos.
7. +. añadir tras la puntuación en los grados 0-5 si existe palidez temporal.

#### Funciones mentales

1. normal.
2. alteración del estado de ánimo únicamente (no afecta a la puntuación EDSS).
3. ligera alteración cognitiva.
4. moderada alteración cognitiva.
5. marcada alteración cognitiva.
6. demencia o síndrome cerebral crónico.

#### Expanded Disability Status Scale (EDSS): Puntuación total

0= examen neurológico normal (todos los ítems de FS son de cero).

1.0= ninguna incapacidad pero signos mínimos solamente en un apartado de la FS.

---

1.5= ninguna incapacidad pero signos mínimos en más de un apartado de la FS.

2.0= incapacidad mínima en un apartado de la FS (al menos uno con puntuación de 2).

2.5= incapacidad mínima (dos apartados de la FS puntuando 2).

3.0= incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). El paciente deambula sin dificultad.

3.5= deambula sin limitaciones pero tiene moderada incapacidad en una FS (una tiene un grado 3) o bien tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o bien dos FS puntúan un grado 3 o bien 5 FS tienen un grado 2 aunque el resto estén entre 0 y 1.

4.0= deambula sin limitaciones, es autosuficiente, y se mueve de un lado para otro alrededor de 12 horas por día pese a una incapacidad relativamente importante de acuerdo con un grado 4 en una FS (las restantes entre 0 y 1). Capaz de caminar sin ayuda o descanso unos 500 metros.

4.5= deambula plenamente sin ayuda, va de un lado para otro gran parte del día, capaz de trabajar un día completo, pero tiene ciertas limitaciones para una actividad plena, o bien requiere un mínimo de ayuda. El paciente tiene una incapacidad relativamente importante, por lo general con un apartado de FS de grado 4 (los restantes entre 0 y 1) o bien una combinación alta de los demás apartados. Es capaz de caminar sin ayuda ni descanso alrededor de 300 metros.

5.0= camina sin ayuda o descanso en torno a unos 200 metros; su incapacidad es suficiente para afectarle en funciones de la vida diaria, como trabajar todo el día sin medidas especiales. Los equivalentes FS habituales son uno de grado 5 solamente, los otros entre 0 y 1 o bien combinaciones de grados inferiores por lo general superiores a un grado 4.

---

5.5= camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria. El equivalente FS habitual es de un solo grado 5, otros de 0 a 1,

o bien una combinación de grados inferiores por encima del nivel 4.

6.0= requiere ayuda constante, bien unilateral o de forma intermitente (bastón, muleta o abrazadera) para caminar en torno a 100 metros, sin o con descanso. Los equivalentes FS representan combinaciones con más de dos FS de grado 3.

6.5= ayuda bilateral constante (bastones, muletas o abrazaderas) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS habitual equivale a combinaciones con más de dos FS de grado 3+.

7.0= incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, básicamente confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o puede manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El equivalente FS habitual son combinaciones de dos o más de un FS de grado 4+. Muy raramente síndrome piramidal grado 5 solamente.

7.5= incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas. Puede necesitar ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal pudiendo requerir un vehículo motorizado. El equivalente FS habitual son combinaciones con más de un FS de grado 4+.

8.0= básicamente limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en la silla de ruedas, puede mantenerse fuera de la cama gran parte del día y es capaz de realizar gran parte de las actividades de la vida diaria. Generalmente usa con eficacia los brazos. El equivalente FS habitual es una combinación de varios sistemas en grado 4.

---

8.5= básicamente confinado en cama la mayor parte del día, tiene un cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS habitual equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+.

9.0= paciente inválido en cama, puede comunicarse y comer. El equivalente FS habitual son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados.

9.5= totalmente inválido en cama, incapaz de comunicarse o bien comer o tragar. El equivalente FS habitualmente son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+.

10= muerte por esclerosis múltiple.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2014;13:83-99.
2. Taylor BV, Lucas RM, Dear K, Kilpatrick TJ, Pender MP, van der Mei IAF, et al. Latitudinal variation in incidence and type of first central nervous system demyelinating events. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2010;16:398-405.
3. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1991;109:1673-8.
4. Nilsson P, Larsson E-M, Maly-Sundgren P, Perfekt R, Sandberg-Wollheim M. Predicting the outcome of optic neuritis: evaluation of risk factors after 30 years of follow-up. *J Neurol*. 2005;252:396-402.
5. Vizcarra-Escobar D, Cava-Prado L, Tipismana-Barbarán M. [Multiple sclerosis in Peru. A clinical-epidemiological description of a series of patients]. *Rev Neurol*. 2005;41:591-5.
6. Lucas RM, Ponsonby A-L, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor BV, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology*. 2011;76:540-8.
7. Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012;72:234-40.
8. Kidd DP, Plant GT. Optic neuritis. En: *Neuro-ophthalmology*. 1.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Elsevier; 2008. p. 134-51.
9. Rebolleda Fernández G, Muñoz Negrete FJ. *Protocolos en neuro-oftalmología*. 1.<sup>a</sup> ed. Madrid: MAC LINE SL; 2010.
10. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med*. 2006;354:1273-80.
11. Van Stavern GP. Management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12:400-7.
12. Compston A. Mechanisms of axon-glia injury of the optic nerve. *Eye Lond Engl*. 2004;18:1182-7.
13. Bradley WG, Whitty CW. Acute optic neuritis: its clinical features and their relation to prognosis for recovery of vision. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1967;30:531-8.
14. Solomon SG, Lennie P. The machinery of colour vision. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8:276-86.
15. Kaplan E. The M, P and K pathways of the primate visual system. En: *The visual neuroscience*. 1.<sup>a</sup>. Cambridge: MIT Press; 2004. p. 481:93.

- 
16. Gregori B, Papazachariadis O, Farruggia A, Accornero N. A differential color flicker test for detecting acquired color vision impairment in multiple sclerosis and diabetic retinopathy. *J Neurol Sci.* 2011;300:130-4.
  17. Jackson TL, Ong GL, Ripley LG. Orientational contrast sensitivity and chromatic contrast thresholds in multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol.* 2004;137:283-6.
  18. Lightman S, McDonald WI, Bird AC, Francis DA, Hoskins A, Batchelor JR, et al. Retinal venous sheathing in optic neuritis. Its significance for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* 1987;110 :405-14.
  19. Sanders EA, Volkens AC, van der Poel JC, van Lith GH. Estimation of visual function after optic neuritis: a comparison of clinical tests. *Br J Ophthalmol.* 1986;70:918-24.
  20. Beck RW, Kupersmith MJ, Cleary PA, Katz B. Fellow eye abnormalities in acute unilateral optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. *Ophthalmology.* 1993;100:691-697-698.
  21. Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology.* 27 de 2007;69:2085-92.
  22. Savino P. The role of contemporary ocular imaging in neuro-ophthalmology. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2009;3:537-8.
  23. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol.* 2008;65:727-32.
  24. Kupersmith MJ, Alban T, Zeiffer B, Lefton D. Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain J Neurol.* 2002;125:812-22.
  25. Hickman SJ, Toosy AT, Miszkiel KA, Jones SJ, Altmann DR, MacManus DG, et al. Visual recovery following acute optic neuritis--a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study. *J Neurol.* 2004;251:996-1005.
  26. Hickman SJ, Toosy AT, Jones SJ, Altmann DR, Miszkiel KA, MacManus DG, et al. A serial MRI study following optic nerve mean area in acute optic neuritis. *Brain J Neurol.* 2004;127:2498-505.
  27. Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, Fernando K, MacManus DG, Plant GT, et al. Spinal cord MRI in clinically isolated optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:1577-80.
  28. Zeman AZ, Kidd D, McLean BN, Kelly MA, Francis DA, Miller DH, et al. A study of oligoclonal band negative multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60:27-30.
  29. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2014;13:113-26.

- 
30. Cole SR, Beck RW, Moke PS, Kaufman DI, Tourtellotte WW. The predictive value of CSF oligoclonal banding for MS 5 years after optic neuritis. Optic Neuritis Study Group. *Neurology*. 1998;51:885-7.
  31. Noval S, Contreras I, Muñoz S, Oreja-Guevara C, Manzano B, Rebolleda G. Optical coherence tomography in multiple sclerosis and neuromyelitis optica: an update. *Mult Scler Int*. 2011;2011:472790.
  32. Costello F, Coupland S, Hodge W, Lorello GR, Koroluk J, Pan YI, et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann Neurol*. 2006;59:963-9.
  33. Pueyo V, Martin J, Fernandez J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2008;14:609-14.
  34. Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, Galetta SL, Volpe NJ, Nano-Schiavi ML, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113:324-32.
  35. Henderson APD, Trip SA, Schlottmann PG, Altmann DR, Garway-Heath DF, Plant GT, et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain J Neurol*. 2008;131:277-87.
  36. Siepmann TAM, Bettink-Remeijer MW, Hintzen RQ. Retinal nerve fiber layer thickness in subgroups of multiple sclerosis, measured by optical coherence tomography and scanning laser polarimetry. *J Neurol*. 2010;257:1654-60.
  37. Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Ophthalmology*. 2008;115:1079-1082.e5.
  38. Keltner JL, Johnson CA, Cello KE, Dontchev M, Gal RL, Beck RW, et al. Visual field profile of optic neuritis: a final follow-up report from the optic neuritis treatment trial from baseline through 15 years. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. 2010;128:330-7.
  39. Halliday AM, Barrett G, Carroll WM, Kriss A. Problems in defining the normal limits of the visual evoked potential. *Adv Neurol*. 1982;32:1-9.
  40. Buompadre MC. [Acute optic neuropathy: differential diagnoses]. *Rev Neurol*. 6 de septiembre de 2013;57 Suppl 1:S139-147.
  41. Boudreault K, Durand ML, Rizzo JF. Investigation-Directed Approach to Inflammatory Optic Neuropathies. *Semin Ophthalmol*. 2016;31:117-30.
  42. Swartz NG, Beck RW, Savino PJ, Sergott RC, Bosley TM, Lam BL, et al. Pain in anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 1995;15:9-10.
  43. Frohman L, Dellatorre K, Turbin R, Bielory L. Clinical characteristics, diagnostic criteria and therapeutic outcomes in autoimmune optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:1660-6.

- 
44. Makhani N, Bigi S, Banwell B, Shroff M. Diagnosing neuromyelitis optica. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013;23:279-91.
  45. Alharbi FM. Update in vitamin D and multiple sclerosis. *Neurosci Riyadh Saudi Arab*. 2015;20:329-35.
  46. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-52.
  47. Subei AM, Eggenberger E. Efferent manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23:506-9.
  48. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012;11:157-69.
  49. Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, Murray TJ, Simon J, Arnold D, et al. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology*. 2006;66:678-84.
  50. Beck RW, Chandler DL, Cole SR, Simon JH, Jacobs LD, Kinkel RP, et al. Interferon beta-1a for early multiple sclerosis: CHAMPS trial subgroup analyses. *Ann Neurol*. 2002;51:481-90.
  51. Foroozan R, Buono LM, Savino PJ, Sergott RC. Acute demyelinating optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2002;13:375-80.
  52. Kitsos G, Detorakis ET, Papakonstantinou S, Kyritsis AP, Pelidou SH. Perimetric and peripapillary nerve fibre layer thickness findings in multiple sclerosis. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 2011;18:719-25.
  53. Silveira LC, Perry VH. The topography of magnocellular projecting ganglion cells (M-ganglion cells) in the primate retina. *Neuroscience*. 1991;40:217-37.
  54. Schiller PH, Logothetis NK, Charles ER. Role of the color-opponent and broad-band channels in vision. *Vis Neurosci*. 1990;5:321-46.
  55. Martin PR. Colour through the thalamus. *Clin Exp Optom*. julio de 2004;87:249-57.
  56. Porciatti V, Sartucci F. Retinal and cortical evoked responses to chromatic contrast stimuli. Specific losses in both eyes of patients with multiple sclerosis and unilateral optic neuritis. *Brain J Neurol*. 1996;119:723-40.
  57. Nakajima A, Ichikawa H, Nakagawa O, Majima A, Watanabe M. Ishihara test in color-vision defects. Studies on a statistical method for evaluation of the screening efficiency of several plates. *Am J Ophthalmol*. 1960;49:921-9.
  58. Schneck ME, Haegerstrom-Portnoy G. Color vision defect type and spatial vision in the optic neuritis treatment trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:2278-89.
  59. Farnsworth D. Industrial tests for color vision. *Trans - Am Acad Ophthalmol Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1948;53:156.

- 
60. Swanson WH, Cohen JM. Color vision. *Ophthalmol Clin N Am.* 2003;16:179-203.
  61. Gunkel RD, Cogan DG. Colorimetry by a new principle. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 1978;96:331-4.
  62. Frisén L, Kalm H. Sahlgren's saturation test for detecting and grading acquired dyschromatopsia. *Am J Ophthalmol.* 1981;92:252-8.
  63. Moura AL de A, Teixeira RAA, Oiwa NN, Costa MF, Feitosa-Santana C, Callegaro D, et al. Chromatic discrimination losses in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis using the Cambridge Colour Test. *Vis Neurosci.* 2008;25:463-8.
  64. Almog Y, Gepstein R, Nemet AY. A simple computer program to quantify red desaturation in patients with optic neuritis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Für Klin Exp Ophthalmol.* 2014;252:1305-8.
  65. Young T. Lecture: on the theory of light and colors. *Phil Trans R Soc Lon.* 1802;92:12-48.
  66. Pokorny J, Smith VC, Verriest G, Pinckers AJLG. Congenital and acquired color vision defects. 1.<sup>a</sup> ed. Nueva York: Grune and Stratton; 1979.
  67. Urtubia Vicario C. Vision defectiva del color. En: *Neurobiología de la visión.* 2<sup>a</sup>. Barcelona: Ediciones UPC; 1999. p. 241-58.
  68. Svaetichin G. Spectral response curves from single cones. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1956;39:17-46.
  69. Eysenck MW, Keane MT. Basic processes in visual perception. En: *Cognitive psychology: A Student's handbook.* 6<sup>a</sup>. East Sussex: Psychology press; 2010. p. 56-61.
  70. Schiffman HR. La percepción sensorial. 2<sup>a</sup>. Mexico DF: Limusa Wiley; 2007. 620 p.
  71. Dell'Orco D. A physiological role for the supramolecular organization of rhodopsin and transducin in rod photoreceptors. *FEBS Lett.* 2013;587:2060-6.
  72. Orban T, Jastrzebska B, Palczewski K. Structural approaches to understanding retinal proteins needed for vision. *Curr Opin Cell Biol.* 2014;27:32-43.
  73. Mahon LE, Vingrys AJ. Normal saturation processing provides a model for understanding the effects of disease on color perception. *Vision Res.* 1996;36:2995-3002.
  74. Siva A. Asymptomatic MS. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115 Suppl 1:S1-5.
  75. Xie JZ, Tarczy-Hornoch K, Lin J, Cotter SA, Torres M, Varma R, et al. Color vision deficiency in preschool children: the multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology.* julio de 2014;121:1469-74.
  76. Shevell SK, Cao D. Chromatic assimilation measured by temporal nulling. *Vision Res.* 2006;46:106-16.

- 
77. Mills SL, Tian L-M, Hoshi H, Whitaker CM, Massey SC. Three distinct blue-green color pathways in a mammalian retina. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2014;34:1760-8.
  78. Cumming G, Fidler F, Vaux DL. Error bars in experimental biology. *J Cell Biol*. 9 2007;177:7-11.
  79. Moral Pélaez I. Modelo de regresión: lineal simple y regresión logística [Internet]. 2006. Disponible en: [www.revistaseden.org/files/14-CAP%2014.pdf](http://www.revistaseden.org/files/14-CAP%2014.pdf)
  80. Steffen H, Tabibian D. [Optic neuritis: diagnosis, treatment and clinical implications]. *Rev Médicale Suisse*. 2015;11:2388, 2390-4.
  81. O'Connell K, Kelly SB, Fogarty E, Duggan M, Buckley L, Hutchinson M, et al. Economic costs associated with an MS relapse. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3:678-83.
  82. Tur C, Thompson AJ. Early accurate diagnosis crucial in multiple sclerosis. *The Practitioner*. 2015;259:21-7, 2-3.
  83. Sahraian MA, Radue E-W, Minagar A. Neuromyelitis optica: clinical manifestations and neuroimaging features. *Neurol Clin*. 2013;31:139-52.
  84. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, Bhargava P, Oh J, Newsome SD, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Ann Neurol*. 2015;78:801-13.
  85. González-López JJ, Rebolleda G, Leal M, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, Costa-Frossard L, et al. Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by Cirrus and Spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *BioMed Res Int*. 2014;2014:128517.
  86. Balcer LJ. Clinical trials to clinical use: using vision as a model for multiple sclerosis and beyond. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2014;34 Suppl:S18-23.
  87. Moro SI, Rodriguez-Carmona ML, Frost EC, Plant GT, Barbur JL. Recovery of vision and pupil responses in optic neuritis and multiple sclerosis. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom*. s 2007;27:451-60.
  88. Sartucci F, Murri L, Orsini C, Porciatti V. Equiluminant red-green and blue-yellow VEPs in multiple sclerosis. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2001;18:583-91.
  89. Flanagan P, Zele AJ. Chromatic and luminance losses with multiple sclerosis and optic neuritis measured using dynamic random luminance contrast noise. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom*. 2004;24:225-33.
  90. Syc SB, Saidha S, Newsome SD, Ratchford JN, Levy M, Ford E 'tona, et al. Optical coherence tomography segmentation reveals ganglion cell layer pathology after optic neuritis. *Brain J Neurol*. 2012;135:521-33.

- 
91. Saidha S, Syc SB, Ibrahim MA, Eckstein C, Warner CV, Farrell SK, et al. Primary retinal pathology in multiple sclerosis as detected by optical coherence tomography. *Brain J Neurol.* 2011;134:518-33.
  92. Green AJ, McQuaid S, Hauser SL, Allen IV, Lyness R. Ocular pathology in multiple sclerosis: retinal atrophy and inflammation irrespective of disease duration. *Brain J Neurol.* 2010;133:1591-601.
  93. Zhao J, Davé SB, Wang J, Subramanian PS. Clinical color vision testing and correlation with visual function. *Am J Ophthalmol.* 2015;160:547-552.e1.
  94. Ge S, Saito T, Wu J-L, Iramina K. A study on some optical illusions based upon the theory of inducing field. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2006;1:4205-8.
  95. Mandolesi G, Gentile A, Musella A, Fresegna D, De Vito F, Bullitta S, et al. Synaptopathy connects inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:711-24.
  96. Renoux C, Vukusic S, Mikaeloff Y, Edan G, Clanet M, Dubois B, et al. Natural history of multiple sclerosis with childhood onset. *N Engl J Med.* 2007;35:2603-13.
  97. Simon JH, Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, Fisher E, You X, et al. Ten-year follow-up of the «minimal MRI lesion» subgroup from the original CHAMPS Multiple Sclerosis Prevention Trial. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2015;21:415-22.
  98. Graham EC, You Y, Yiannikas C, Garrick R, Parratt J, Barnett MH, et al. Progressive Loss of Retinal Ganglion Cells and Axons in Nonoptic Neuritis Eyes in Multiple Sclerosis: A Longitudinal Optical Coherence Tomography Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:2311-7.
  99. Wyszecki G, Stiles WS. Color science: concepts and methods, quantitative data and formulae. 2<sup>a</sup>. Nueva York: John Wiley and Sons; 1982. 56-75 p.
  100. Roberg BL, Bruce JM, Feaster HT, O'Bryan SR, Westervelt HJ, Glusman M. Speedy eye movements in multiple sclerosis: association with performance on visual and nonvisual cognitive tests. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2015;37:1-15.
  101. Feaster HT, Bruce JM. Visual acuity is associated with performance on visual and non-visual neuropsychological tests in multiple sclerosis. *Clin Neuropsychol.* 2011;25:640-51.
  102. Hoorbakht H, Bagherkashi F. Optic neuritis, its differential diagnosis and management. *Open Ophthalmol J.* 2012;6:65-72.
  103. Petrushkin H, Kidd D, Pavesio C. Intermediate uveitis and multiple sclerosis: to scan or not to scan. *Br J Ophthalmol.* 2015;99:1591-3.
  104. Lamb TD, Corless RM, Pananos AD. The kinetics of regeneration of rhodopsin under enzyme-limited availability of 11-cis retinoid. *Vision Res.* 2015;110:23-33.

- 
105. Pearson P, Swanson WH, Fellman RL. Chromatic and achromatic defects in patients with progressing glaucoma. *Vision Res.*2001;41:1215-27.
  106. Dain SJ. The Lovibond colour vision analyser. *Mod Probl Ophthalmol.* 1974;13:79-82.
  107. Matthews PM. Decade in review-multiple sclerosis: new drugs and personalized medicine for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:614-6.
  108. Pokorny J, Smith VC, Trimble J. A new technique for proper illumination for color vision tests. *Am J Ophthalmol.* 1977;84:429.
  109. Birch J, Rodríguez-Carmona M. Occupational color vision standards: new prospects. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2014;31:A55-59.
  110. Committee on Vision, Assembly of Behavioral and Social Sciences, National Research Council. Report of Working Group 41: procedures for testing color vision. Washintgon DC: National Academy Press; 1981.
  111. Morgen K, Kadom N, Sawaki L, Tessitore A, Ohayon J, McFarland H, et al. Training-dependent plasticity in patients with multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* 2004;127:2506-17.
  112. Multiple Sclerosis Discovery Froum [online] <http://www.msdiscovery.org/research-resources/drug-pipeline/230-biib033> (2015).
  113. Veloso M. A web-based decision support tool for prognosis simulation in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3:575-83.
  114. Haselkorn JK, Hughes C, Rae-Grant A, Henson LJ, Bever CT, Lo AC, et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2015;85:1896-903.
  115. Vedamurthy I, Nahum M, Huang SJ, Zheng F, Bayliss J, Bavelier D, et al. A dichoptic custom-made action video game as a treatment for adult amblyopia. *Vision Res.* septiembre de 2015;114:173-87.