

Evaluación de la progresión de la enfermedad de Parkinson empleando el análisis de la retina y el nervio óptico



Autor: Sandra Lapuente Ortíz

Directores:

Elena García Martín

Sofía Otín Mallada

INDICE

1. Resumen	pág. 2
2. Introducción	págs. 3-6
I. Justificación del tema	pág. 3
II. ¿Qué es el Parkinson?	págs. 3-4
III. Etiología y Epidemiología	pág. 4
IV. Diagnóstico	pág. 5
V. Tratamiento	págs. 5-6
VI. Parkinson y visión	pág. 6
3. Hipótesis	pág. 7
4. Objetivos	pág. 7
5. Material y métodos	págs. 8-11
I. Diseño del estudio	pág. 8
II. Selección de la muestra	pág. 8
III. Criterios de inclusión/exclusión	pág. 8-9
IV. Protocolo exploratorio	págs. 9-10
V. Análisis estadístico	pág. 10-11
6. Resultados	págs. 12-16
7. Discusión	págs. 17-19
I. Comentarios sobre la muestra y diseño del estudio	pág. 17
II. Comentarios sobre la metodología utilizada	pág. 17-18
III. Comentarios sobre los resultados obtenidos	págs. 18-19
8. Conclusiones	pág. 20
9. Bibliografía	págs. 21-22
10. Anexos	págs. 23-24
I. Consentimiento informado	pág. 23
II. Resolución del comité de investigación científica de Aragón (CEICA)	pág. 24

1. RESUMEN

Propósito: Evaluar la progresión del daño en la capa de fibras nerviosa de la retina (CFNR) a nivel macular y del nervio óptico (NO), en relación a la progresión de la enfermedad a cinco años.

Material y métodos: Se seleccionan de forma prospectiva y consecutiva 30 pacientes que padecen enfermedad de Parkinson (EP) y 30 sujetos sanos. Tras firmar el consentimiento informado, se realizó una exploración oftalmológica completa que constó de la evaluación de la máxima agudeza visual corregida (MAVC) con el test de Snellen, evaluación de la salud de polo anterior mediante lámpara de hendidura (LH), polo posterior con LH y lente de +78D y medida de la presión intraocular (PIO) mediante tonómetro de aire. El análisis de las estructuras de la retina se realizó mediante el OCT Spectralis, evaluando la CFNR a nivel macular y del NO.

Se realizó una visita basal en el año 2011 y una visita final en 2016. Todos los resultados obtenidos fueron incluidos en una base de datos y posteriormente se realizó el análisis estadístico de los datos.

Resultados: La edad media de la muestra en pacientes con EP fue 69.54 ± 6.60 años, la edad al diagnóstico a los 57.19 ± 9.57 años y los años de evolución 13.53 ± 6.22 .

En la visita basal se encontraron diferencias entre sujetos sanos y EP en el área macular en el sector temporal-externo y en la CFNR en los sectores temporal, temporal-superior y temporal-inferior.

En la visita final (5 años) se encontraron diferencias en los mismos sectores de la CFNR y en el cálculo promedio de espesor total. No se encontraron diferencias en el área macular.

En el análisis longitudinal, se observó que la pérdida de fibras nerviosas fue mayor en el grupo EP en todos los sectores del área macular excepto el superior-interno y temporal-inferior y en los sectores de la CFNR temporal y superior-temporal.

Conclusiones: Los valores obtenidos en las pruebas de las estructuras de la retina, demostraron que existe una relación entre el daño de la CFNR a nivel macular y del NO en pacientes con EP tras 5 años de evolución de la enfermedad.

2. INTRODUCCIÓN

I. Justificación del tema

La enfermedad de Parkinson (EP), es el segundo trastorno neurodegenerativo más frecuente en el que predomina la pérdida de neuronas dopaminérgicas nigro-estriatal.

Presenta síntomas motores producidos por un déficit de dopamina; un neurotransmisor. Pero también puede afectar a distintas funciones visuales como la agudeza visual (AV), sensibilidad al contraste (SC), discriminación de los colores, movimientos oculares extrínsecos, percepción del movimiento y en las velocidades de procesamiento visual. Además de poder presentar problemas en el reconocimiento facial, depresión, tener alucinaciones visuales crónicas y afectar a la estereopsis.¹ La incapacidad para poder realizar tareas cotidianas puede llevar al paciente, e incluso a la persona que lo cuida a una depresión, y posteriormente a síntomas como la ansiedad por verse restringido a realizar ciertos movimientos y acciones.

Es importante su estudio, ya que afecta a una tercera parte de la población en nuestro país, en la cual es más frecuente en hombres²

II. ¿Qué es el Parkinson?

La EP, es una enfermedad crónica y neurodegenerativa que afecta a la producción de dopamina, cuya función es el control de los movimientos tanto voluntarios como involuntarios.

Esta enfermedad degenerativa del sistema central, afecta a una zona del cerebro llamada ganglios basales, donde se encuentran los receptores que actúan sobre la dopamina.

Cuando las neuronas presentes en la sustancia negra del cerebro, encargadas de la liberación de la dopamina se degeneran, dejan de producir el neurotransmisor. La regulación de los ganglios basales no es la adecuada y los movimientos voluntarios no se llevan a cabo de la manera deseada.³

Los principales síntomas de la EP son:

1. **Temblores:** Es un movimiento rítmico hacia delante y hacia atrás. Primero aparece en la mano, aunque a veces suele afectar primero un pie o la mandíbula.
2. **Rigidez:** Los músculos permanecen tensos y contraídos, causando en la persona dolor.
3. **Bradicinesia.** Es la disminución del movimiento espontáneo y automático, debido a que puede hacer que las tareas sencillas se vuelvan difíciles. La persona no puede realizar rápidamente movimientos rutinarios. A menudo hay una disminución de las expresiones faciales.
4. **Inestabilidad postural.** La *inestabilidad postural*, o deterioro del equilibrio, hace que las personas afectadas se caigan fácilmente.⁴
5. **Acinesia:** Inmovilidad total que aparece de improviso y puede durar desde algunos minutos a una hora.

También puede presentar otros síntomas como trastornos del sueño, pérdida de la expresividad, aumento o pérdida de peso.

Existen varios tipos de Parkinson, según sea la causa de aparición de la enfermedad:

1. **Parkinson primario:** Es aquel que aparece sin causa conocida.
 - i. Familiar o genético
 - ii. Idiopático o esporádico: Es el más frecuente
 - iii. Asociado a otros procesos neurodegenerativos como el Alzheimer
 - iv. Trastornos genéticos que pueden producir manifestaciones de Parkinson puntuales como la enfermedad de Wilson
 - v. Otros trastornos: Origen vascular, parálisis cerebral.
2. **Parkinson secundario:** Aquel cuya aparición está causada por otra patología, medicamento o tóxicos:
 - i. Traumatismo craneal repetido
 - ii. Enfermedades infecciosas o post-infecciosas
 - iii. Enfermedades metabólicas
 - iv. Parkinson inducido por medicamentos: Como *metoclopramida*, *alfa-metildopa*
 - v. Parkinson inducido por toxinas: Como monóxido de carbono, metanol.

III. Etiología y Epidemiología

El Parkinson es el trastorno neurodegenerativo más frecuente después del Alzheimer.

Actualmente, su causa todavía sigue siendo desconocida.

Según la Sociedad Española de Neurología (SEN), actualmente existen entre 120.000 y 150.000 casos de Parkinson en España, una cifra que ha ido en un aumento estimado en los 10.000 casos nuevos por año. Este aumento se explica por el envejecimiento de la población, ya que la mayoría de afectados tiene entre 60 y 70 años. Un 2 % de la población mayor de 65 años tiene Parkinson en España, mientras que un 15 % de los pacientes con Parkinson tienen menos de 45 años.

IV. Diagnóstico

Como no existe ningún marcador químico que anticipe su enfermedad, su diagnóstico se basa en criterios clínicos estándar y de neuroimagen, y en la observación de las manifestaciones clínicas propias de esta enfermedad así como hipocinesia, temblor en reposo o rigidez, que nos dará información sobre la gravedad de la enfermedad usando la escala de Hoehn Yahr.⁵

No obstante, algunas de las pruebas útiles que ayudan a su diagnóstico son todas aquellas que permita la evaluación de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR). Así como tomografía de coherencia óptica (OCT), tomógrafo de láser confocal (HRT), y también mediante la exploración de los reflejos pupilares.⁶

V. Tratamiento

Actualmente, la EP no tiene cura, pero sí podemos controlar y mejorar los síntomas de este proceso neurodegenerativo.

Los fármacos para controlar los síntomas motores debidos al déficit de dopamina son:

- **Medicamentos basados en la dopamina:**
 - Levodopa: Sustancia que se transforma en dopamina cuando llega al cerebro.
- **Agonistas dopaminérgicos:** Fármacos que estimulan los receptores dopaminérgicos, como:
 - Sogilen®, Neupro®, Mirapexin®, etc
- **Otros:**
 - MAO-B: Inhibe una enzima que degrada la dopamina llamada mono-amino-oxidasa, por lo que la dopamina se mantiene más tiempo activa en el cerebro.
 - ICOMT: Bloquean una enzima que degrada la dopamina llamada catecol-o-metil-transferasa.
 - Amantadina: Fármaco antiviral que reduce las molestias discinesias.
- **Medicamentos anticolinérgicos:** Inhiben la actividad de otro neurotransmisor llamado acetilcolina, cuyos efectos son opuestos a la dopamina. Efectivos sobre el temblor, menos sobre la rigidez y poco sobre la bradicinesia.

Sistemas de infusión farmacológica continua: Reducen considerablemente el tiempo off diurno y permite reducir o retirar la medicación antiparkinsoniana.

Sin embargo, para los síntomas no motores tenemos los siguientes fármacos:

- **Benzodiacepinas:** Fármacos psicotrópicos que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) con efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, etc.
 - **Cloracepam:** Trastorno de la conducta del sueño
 - **Loracepam:** Insomnio y ansiedad

- **Antidepresivos:** Son los más usados en la EP, para la ansiedad y la depresión. Son inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)
- **Anticolinesterásicos:** Inhiben la recaptación de acetilcolina, aumentando la concentración de ésta en el cerebro.
- **Neurolépticos:** Fármacos antidopaminérgicos que permiten el control de los síntomas psicóticos que aparecen en la EP. O también toxina botulínica.

También hay algunas terapias complementarias como rehabilitación física, logopedia o consejos para mejorar las condiciones de vida del paciente con EP.⁷

Así como otras terapias como:

- ✚ **Terapia de estimulación profunda,** que es una terapia de estimulación cerebral.

Esta terapia usa un dispositivo médico implantado similar a un marcapasos, que produce la estimulación eléctrica de áreas específicas del cerebro, permitiendo que los circuitos de éste que controlan el movimiento funcionen mejor.⁸

- ✚ **Palidotomía:** Es un procedimiento quirúrgico, en el cual se destruye de manera selectiva una porción del cerebro implicada en el control del movimiento.

Esta cirugía puede mejorar los síntomas de temblor, rigidez y bradicinesia aunque también puede tener efectos secundarios como hemorragias, déficit visual, confusión y en el habla.⁹

En estadios finales como última opción, también podemos intervenir quirúrgicamente.

VI. Parkinson y visión

El déficit visual es una de las afectaciones en la EP. El paciente presenta problemas en AV, SC, discriminación de los colores, movimientos oculares extrínsecos, percepción del movimiento y en las velocidades de procesamiento visual. Además de poder presentar problemas en el reconocimiento facial, depresión, tener alucinaciones visuales crónicas y afectar a la estereopsis.¹

Según estudios realizados, el 70% de los pacientes con EP presentan problemas en la escritura, el 51% en la lectura relacionado a la afectación de los movimientos oculares extrínsecos, a la percepción del movimiento y a la afectación en la velocidad de procesamiento visual. El 97% usan gafas, síntoma más característico de la edad, y también pueden presentar visión borrosa, visión doble 57% sufren fotofobia, picor, escozor o lagrimeo.

Todos estos síntomas, hacen que el paciente con EP no tenga una buena calidad visual y pueden resultar difícil la realización de tareas básicas como leer, cocinar o reconocer a sus personas cercanas.¹⁰

3. HIPOTESIS

Los pacientes con Enfermedad de Parkinson presentan una disminución en los espesores de las capas de la retina atribuibles al progreso de la neurodegeneración.

4. OBJETIVOS

- I. Evaluar si existen diferencias estadísticamente significativas en mácula y en la CFNR entre pacientes sanos y con EP en la 1ª visita.
- II. Evaluar si existen diferencias estadísticamente significativas en mácula y en la CFNR entre pacientes sanos y con EP en la visita final 5 años después.
- III. Evaluar la progresión del daño en la CFNR a nivel macular y del nervio óptico (NO) en relación a la progresión de la enfermedad a cinco años.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Este proyecto es un estudio transversal, en el que se lleva a cabo una exploración completa de la función y estructura del sistema visual en pacientes con EP. El estudio ha sido coordinado por el departamento de Oftalmología del Hospital Universitario Miguel Servet, con la colaboración del Servicio de Neurología del mismo hospital.

I. Diseño del estudio

El trabajo de campo se ha llevado a cabo en la unidad de función visual del hospital universitario Miguel Servet (HUMS).

El estudio comenzó hace 5 años, donde se empezó a recoger los resultados basales de las pruebas realizadas a los pacientes, y mediante los cuales obtuvieron unos resultados que demostraron que existía una alteración ocasionada por la EP.

En el año 2016, se han vuelto a citar a los mismos pacientes con EP, para volver a realizar las mismas pruebas y poder comparar los resultados, y determinar cuál es la relación de la afectación en la CFNR con la progresión de la EP.

Para llevar a cabo este estudio, fue obligatoria la firma de los pacientes de un consentimiento informado, en el cuál se detallaban las características del estudio y sus objetivos. (Anexo I)

El protocolo del estudio sigue las directrices de la Declaración de Helsinki para investigaciones biomédicas y ha sido aprobado por el comité ético de investigación clínica de Aragón (CEICA) (Anexo II).

II. Selección de la muestra

Se propuso la participación en el estudio a pacientes con EP desde el servicio de neurología del (HUMS) y la Asociación de Parkinson de Aragón. También se introdujo sujetos sanos (control), formados por familiares o conocidos de la plantilla del hospital, sin ninguna otra patología que pudiese afectar a la CFNR.

Esos pacientes aunque no presentan EP, con la edad también se van perdiendo fibras de la CFNR sin ser patológico, por lo que compararemos como aumenta esta pérdida cuando está presente la enfermedad.

III. Criterios inclusion y exclusion

Todos ellos cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- ✓ Mejor agudeza visual corregida (MAVC) igual o superior a 0.8 en cada ojo. Esta AV será medida en escala Snellen, y será necesaria para permitir llevar a cabo un correcto protocolo exploratorio.

- ✓ Valores de presión intraocular (PIO) de aplanamiento igual o inferior a 20 mm de Hg, ya que de esta manera evitamos tener pacientes con Glaucoma, y como consecuencia con afectaciones en la CFNR

Los criterios de exclusión para los pacientes de nuestro estudio fueron:

- Defectos refractivos superiores a 5.00 D de equivalente esférico tanto de miopía como de hipermetropía, o pacientes con astigmatismo superior a 3.00 D cil.
- Pacientes con antecedentes personas de patologías oftálmicas que afecten al NO, CFNR o retina en general.
- Opacificación de medios (Carataras)
- Enfermedades neuro-oftalmológicas o sistemas diferentes a la EP que puedan afectar a la visión
- Procesos oculares concomitantes incluyendo historia previa de patología retiniana, glaucoma, terapia con láser o alteraciones importantes en córnea, cristalino, retina o nervio óptico.

IV. Protocolo exploratorio

Todos los sujetos fueron sometidos a una exploración oftalmológica básica en la que se evaluaba la salud de polo anterior, presión intraocular y salud de polo posterior para descartar cualquier patología que pudiese alterar el resultado de alguna de las pruebas del protocolo específico.

Las siguientes pruebas fueron realizadas con la compensación óptica que precisaba el sujeto y en condiciones de iluminación de la sala mesópica (5 cd/m²) y la retroiluminación del test activada (luminancia fotópica 85 cd/m²).

1. **Refracción:** Mediante gafa de prueba y lentes necesarias para su compensación. Condiciones fotópicas.
2. **AV_{cc} de lejos con Snellen:** En condiciones fotópicas, monocular y binocular.
3. **Evaluación del polo anterior:** Se realizó la evaluación de las estructuras de polo anterior: Párpados, pestañas, córnea, conjuntiva, cámara anterior (CA), iris y cristalino, todo ello mediante lámpara de hendidura (LH).
4. **Medida de la PIO:** Evaluada mediante el tonómetro de aire.
5. **Evaluación del polo posterior:** Se evaluaron las estructuras de polo posterior mediante LH y lente de +78 D.
6. **Tomografía de coherencia óptica (OCT):** Para realizar las medidas estructurales de la retina, se utilizó el OCT Spectralis. Todos los datos erróneos y de mala calidad fueron rechazados antes del análisis de datos.

Tomografía de coherencia óptica (OCT):

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de diagnóstico por imagen, que permite obtener imágenes tomográficas de tejidos biológicos con una elevada resolución. Se caracteriza por la realización de cortes transversales micrométricos mediante la luz sobre el tejido a estudiar.

La OCT se basa en el interferómetro de Michelson y la interferometría está basada en un principio análogo al de la ultrasonografía, pero que sustituye las ondas acústicas por haces de luz.¹¹

En nuestro estudio, se utilizó OCT Spectralis para la recogida de datos. Se evaluó mácula con follow-up y NO tanto axonal como con Glaucoma, ambos también con follow-up.

La opción de follow-up, ayuda a evaluar justamente la misma zona de hace 5 años atrás. Esto lo consigue con un cuadrado que hay que centrar en la toma de medidas actual, que hace referencia a la toma de medidas anterior.

Y así, de esta manera, podemos comparar con exactitud si ha habido cambios durante la evaluación actual y la antigua.

- Con la opción glaucoma, se hace más incapie en nasal, porque es en temporal donde menos se afecta, por lo que lo evalúa después.
- Sin embargo la opción axonal, hace más incapie en temporal porque es nasal donde menos se afecta.

Para explorar la mácula se usó un protocolo rápido macular que utiliza una fuente de fijación interna y se centra en la fovea del paciente. Se calculó también el espesor de la fovea central.

Para evaluar el espesor de la CFNR, se utilizó un protocolo que representa los nueve subcampos definidos por el Estudio de Retinopatía Diabética de tratamiento temprano (ETDRS) que incluye un círculo central a 1 mm de la fovea y los anillos interior y exterior que miden 3 y 6 mm de diámetro. Estos se dividen en cuatro cuadrantes: superior, inferior, nasal y temporal.

V. Análisis estadístico

Todos los datos obtenidos fueron estadísticamente analizados mediante el programa SPSS.

Las variables recogidas fueron:

- Datos demográficos: Edad, nombre y apellidos, fecha de la visita, años con la enfermedad, sexo, fecha de nacimiento y edad de diagnóstico.
- Resultados de la exploración oftalmológica: AV y las variables cuantitativas estructurales evaluadas mediante OCT Spectralis.
 - ⊖ Para el espesor macular: Central, superior-interior, nasal-interior, inferior-interior, inferior-temporal, superior-exterior, nasal-exterior, inferior-exterior y temporal-exterior.
 - ⊖ Para el espesor de la CFNR: Promedio, nasal, temporal, superior-temporal, inferior-temporal, superior-nasal e inferior-nasal.

También compararemos el cambio entre pacientes sanos y EP entre la primera visita basal y la visita final a los 5 años.

El análisis estadísticos constó de dos partes:

- **Estadística descriptiva:** Se realizó para describir las características de los sujetos incluidos en el estudio, así como los parámetros obtenidos en las pruebas. Se utilizaron la media y desviación estándar.

Para la comprobación de ajuste a la normalidad se ha usado el **Test de Kolmogorov Smirnov**, que determina la bondad de ajuste, y permite medir el grado de concordancia existente entre la distribución de un conjunto de datos y una distribución teórica específica.¹²

Como la muestra no seguía una distribución ajustada a la normalidad se utilizaron test no paramétricos.

Estadística analítica: Se compararon los valores medios obtenidos en las diferentes pruebas entre el grupo de control y los pacientes con EP mediante el test de la U de Mann Whitney. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0.05$.

Para analizar si existían diferencias entre las medidas obtenidas en la visita basal y en la final, se utilizó el test de muestras pareadas.

6. RESULTADOS

Se analizan 60 ojos de 30 sujetos sanos y otros 60 de pacientes con EP. A todos ellos se les realizó el protocolo basal en 2011 y en 2016 (5 años más tarde).

En cada grupo se incluyeron 30 pacientes de los cuales 13 eran mujeres (43.30%) y 17 hombres (56.70%). Del grupo con EP, la edad media fue 69.54 ± 6.60 años, la edad media al diagnóstico 57.19 ± 9.57 años y la media de los años de evolución 13.53 ± 6.22 años. La edad media de los pacientes sanos fue 68.34 ± 8.45 años.

Como p-valor >0.05 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos respecto a la edad.

La presión intraocular (PIO) fue 15.25 ± 0.53 en el grupo control y 15.01 ± 0.60 en el grupo EP, por lo que tampoco existen diferencias entre ambos.

Para realizar la comparación entre las variables cuantitativas estructurales, se obtuvieron los datos mediante OCT Spectralis en una 1ª visita, y 5 años después.

VISITA BASAL

Parámetros estructurales	Control	EP	p-valor
Espeor macular			
Central	278.31 ± 24.55	277.49 ± 25.81	0.870
Superior-interior	341.00 ± 15.71	334.75 ± 17.03	0.061
Nasal-interior	343.80 ± 18.62	338.81 ± 17.50	0.171
Inferior-interior	338.96 ± 17.79	331.95 ± 17.92	0.053
Inferior-temporal	330.17 ± 18.60	324.06 ± 15.79	0.080
Superior-exterior	293.92 ± 14.14	289.42 ± 13.83	0.112
Nasal-exterior	312.33 ± 17.29	306.67 ± 14.34	0.079
Inferior-exterior	284.50 ± 16.85	282.04 ± 16.82	0.465
Temporal-exterior	281.65 ± 15.14	275.89 ± 12.21	0.041
Espeor CFNR			
Media	98.19 ± 9.10	96.39 ± 9.52	0.344
Nasal	77.90 ± 18.61	78.02 ± 14.42	0.971
Temporal	71.47 ± 15.70	68.51 ± 11.99	0.021
Superior-temporal	130.02 ± 16.22	126.97 ± 17.89	0.006
Inferior-temporal	142.46 ± 16.38	134.58 ± 18.10	<0.001
Superior-nasal	103.73 ± 18.24	102.88 ± 19.51	0.144
Inferior-nasal	116.10 ± 28.03	114.91 ± 19.66	0.221

Tabla 1. Comparación entre las variables cuantitativas estructurales entre pacientes sanos y con EP en la 1ª visita.

En la primera visita, el *espeor central macular* es de 278.31 ± 24.55 μm mientras que en pacientes con EP es 277.49 ± 25.81 μm . El *espeor de la CFNR* en pacientes

sanos es $98.19 \pm 9.10 \mu\text{m}$ mientras que en EP es de $96.39 \pm 9.52 \mu\text{m}$. En ambos casos es algo inferior en pacientes con EP pero no es una diferencia estadísticamente significativa ya que $p\text{-valor} > 0.05$.

Sin embargo, sí las encontramos en parámetros estructurales como son el espesor macular en la zona temporal-exterior, y en el espesor de la CFNR en temporal; más concretamente en las zonas superior e inferior temporal.

VISITA FINAL

Parámetros estructurales	Control	EP	p-valor
Espesor macular			
Central	276.68 ± 23.21	273.02 ± 46.09	0.622
Superior-interior	342.45 ± 27.69	334.83 ± 19.84	0.110
Nasal-interior	342.41 ± 18.75	329.21 ± 58.15	0.135
Inferior-interior	336.47 ± 18.45	332.12 ± 20.70	0.268
Inferior-temporal	328.58 ± 18.73	315.60 ± 52.18	0.106
Superior-exterior	293.02 ± 15.12	284.37 ± 31.11	0.082
Nasal-exterior	308.12 ± 19.27	299.05 ± 36.77	0.127
Inferior-exterior	284.39 ± 15.13	274.08 ± 38.89	0.397
Temporal-exterior	278.70 ± 15.19	268.32 ± 38.94	0.089
Espesor CFNR			
Media	96.81 ± 9.00	93.87 ± 9.33	0.023
Nasal	74.60 ± 17.18	73.46 ± 15.40	0.727
Temporal	69.77 ± 16.13	64.79 ± 14.52	0.007
Superior-temporal	129.55 ± 15.88	122.04 ± 19.32	0.003
Inferior-temporal	136.46 ± 18.65	129.44 ± 17.92	<0.001
Superior-nasal	102.85 ± 16.13	100.66 ± 19.71	0.646
Inferior-nasal	110.44 ± 27.00	108.98 ± 21.01	0.097

Tabla 10. Comparación entre las variables cuantitativas estructurales entre pacientes sanos y con EP 5 años después.

El *espesor macular central* en pacientes sanos 5 años después es de $276.68 \pm 23.21 \mu\text{m}$, mientras que en EP es $273.02 \pm 46.09 \mu\text{m}$. El *espesor de la CFNR* en sanos es $96.81 \pm 9.00 \mu\text{m}$ y en pacientes con EP $93.87 \pm 9.33 \mu\text{m}$, siendo ésta última una diferencia estadísticamente significativa.

El espesor de la CFNR en el grupo control disminuye muy poco manteniéndose casi constante, mientras que en pacientes con EP disminuye de forma significativa. Los valores más afectados son el espesor medio, y las zonas temporal tanto inferior como superior.

Comparación del cambio entre sanos y pacientes con EP entre la visita basal y la final 5 años después.

Parámetros estructurales	Control	EP	p-valor
Espesor macular			
Central	-1.63	-4.47	<0.001
Superior-interior	1.45	0.08	0.230
Nasal-interior	-1.39	-9.6	<0.001
Inferior-interior	-2.49	0.17	0.156
Inferior-temporal	-1.59	-8.46	<0.001
Superior-exterior	-0.9	-5.05	<0.001
Nasal-exterior	-4.21	-7.62	<0.001
Inferior-exterior	-0.11	-7.96	<0.001
Temporal-exterior	-2.95	-7.57	<0.001
Espesor CFNR			
Media	-1.38	-2.52	0.087
Nasal	-3.3	-4.56	0.102
Temporal	-1.7	-3.72	<0.001
Superior-temporal	-0.47	-4.93	<0.001
Inferior-temporal	-6.00	-5.14	0.453
Superior-nasal	-0.88	-2.22	0.218
Inferior-nasal	-5.66	-5.93	0.767

Tabla 11. Comparación de los cambios entre las variables cuantitativas estructurales entre pacientes sanos y con EP desde la 1ª visita y 5 años después.

5 años después, la pérdida media de *espesor central macular* en pacientes sanos es - 1.63 μm y en pacientes con EP -4.47 μm , siendo ésta una diferencia estadísticamente significativa.

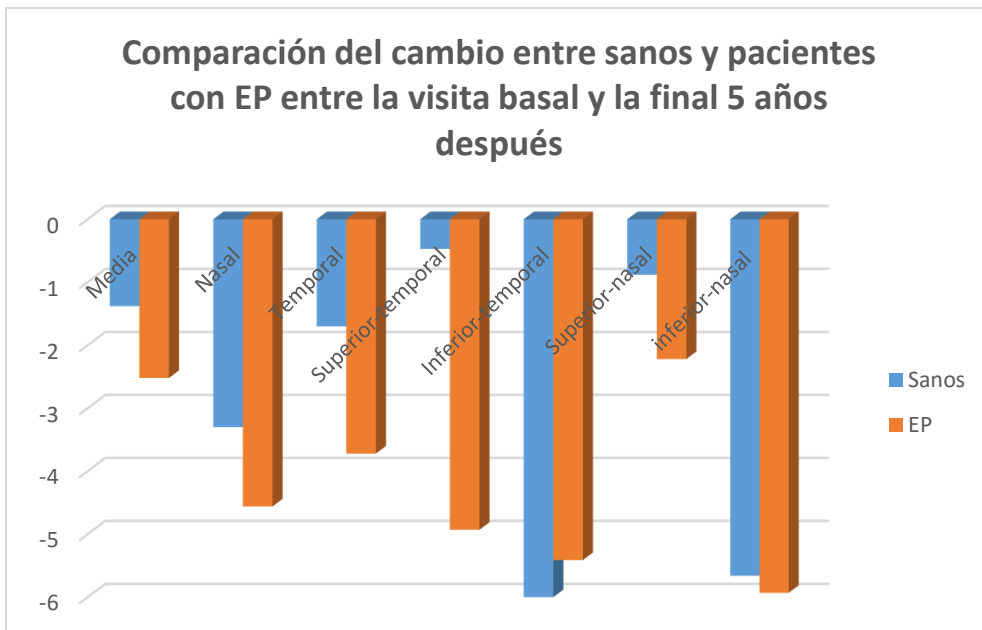


Gráfico 1. Comparación del cambio de espesor macular entre pacientes sanos y con EP entre la visita basal y 5 años después.

- En mácula la mayor pérdida de espesor se encuentra en las zonas nasal-interior (-9.6 μm) y en inferior-temporal (-8.46 μm). La zona no afectada con menor pérdida de espesor macular es superior-interior (0.08 μm).
- Sin embargo en la zona superior-interior, no ha habido pérdida en ninguno de los dos grupos.

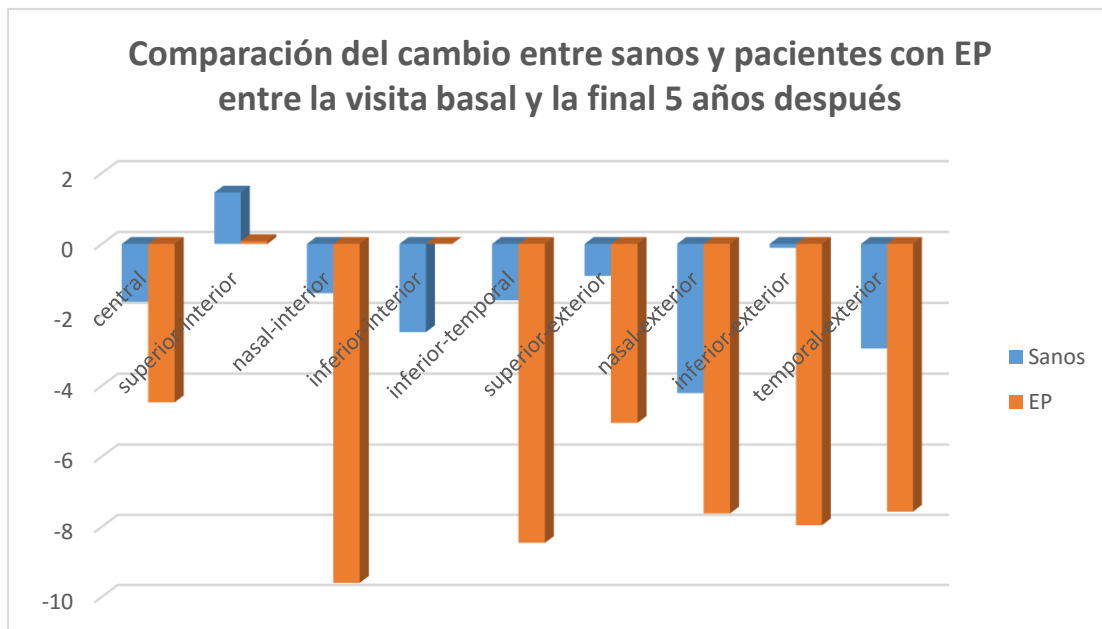


Gráfico 2. Comparación del cambio de espesor de la CFNR entre pacientes sanos y con EP entre la visita basal y 5 años después.

- La pérdida media de espesor en la CFNR en pacientes sanos es $-1.38 \mu\text{m}$ mientras que en pacientes con EP es $-2.52 \mu\text{m}$.
- En la CFNR, la mayor pérdida de espesor se encuentra en las zonas inferior-temporal ($-5.14 \mu\text{m}$) y en inferior-nasal ($-5.93 \mu\text{m}$) pero sin embargo no existen diferencias estadísticamente significativas entre pacientes sanos y con EP, por lo que corresponde a una pérdida de espesor de la CFNR por el paso de los años; no es un síntoma patológico. Ambos grupos pierden por igual.
- Sin embargo, sí se encuentra pérdida de espesor patológica en la zona temporal ($-3.72 \mu\text{m}$) y más concretamente en superior-temporal ($-4.93 \mu\text{m}$) en los pacientes con EP.

Por lo tanto, en el transcurso de 5 años, si comparamos los espesores de mácula y CFNR, sí existen diferencias estadísticamente significativas entre pacientes sanos y con EP, por lo que en el grupo de pacientes será una pérdida patológica debida a su enfermedad.

7. DISCUSIÓN

La función visual es una de las afectaciones que presentan los pacientes con la EP. En esta enfermedad, se produce un deterioro axonal a nivel de la CFNR y a nivel macular, que afecta al estado de la visión.

7.1. Comentarios sobre la muestra y diseño del estudio

La EP, es una enfermedad neurodegenerativa que con el paso del tiempo, incapacita a los pacientes a realizar tareas básicas. Por esta razón encontramos dificultades en la toma de medidas a pacientes con EP ya que el movimiento incontrolado de su cuerpo, impedía realizar una medida cómoda de la prueba.

Como el estudio realizado es longitudinal en un trascurso de 5 años, alguno de los pacientes se encontraba en un estadio de la enfermedad tan avanzado que se vieron incapacitados para poder venir a realizar las pruebas, por lo que la muestra es algo más pequeña pero suficiente para poder realizar el estudio.

El diseño del estudio fue longitudinal y prospectivo transversal. Se eligió este modelo de estudio por la mayor sencillez y rapidez para el análisis en cada momento en el tiempo.

La realización e interpretación de las pruebas fue realizada por el mismo equipo, con el objetivo de obtener una mayor precisión y reproducibilidad de las mediciones. Se realizó una exploración oftalmológica completa que constó de la evaluación de la máxima agudeza visual corregida (MAVC) con el test de Snellen, de la salud de polo anterior mediante lámpara de hendidura (LH), medida de la presión intraocular (PIO) por tonómetro de aire y evaluación del polo posterior con LH y lente de +78 D. Este examen fue llevado a cabo por los oftalmólogos y ópticos de la HUMS del servicio de Oftalmología del hospital universitario Miguel Servet de Zaragoza.

La clasificación en los dos grupos se realizó en base a unas condiciones claramente establecidas, de manera que no hubo dudas a la hora de que un sujeto entrará a formar parte de un grupo o de otro.

7.2. Comentarios sobre la metodología utilizada

El instrumento principal en este estudio ha sido el OCT Spectralis. Nos ha permitido evaluar el daño que causa la enfermedad a nivel macular y en la CFNR.

Este instrumento ha sido utilizado en múltiples estudios para evaluar enfermedades que cursan con daño en la CFNR así como es el glaucoma, neuropatías ópticas, o también el daño en el área macular como causa la enfermedad de esclerosis múltiple (EM), y otras muchas enfermedades debido a la gran precisión en la obtención de sus resultados.¹³⁻¹⁴

En nuestro estudio, las medidas tanto a pacientes como a sanos, se llevaron a cabo con la opción follow-up. La ventaja en la aplicación en nuestro estudio, es que nos permite comparar de una manera exacta la degeneración a nivel macular y en la CFNR que los pacientes han sufrido tras 5 años de progreso con su enfermedad, ya que evalúa exactamente la misma zona que fue analizada en la primera visita. De esta manera la comparación entre la primera visita y cinco años después es mucho más precisa y exacta.

7.3. Comentarios sobre los resultados obtenidos

Para poder llevar a cabo el estudio longitudinal a 5 años, fueron necesarios 60 pacientes, de los cuales 30 eran sujetos sanos que no presentaban ninguna enfermedad que pudiese afectar a la CFNR y otros 30 sujetos que cursaban con la enfermedad de Parkinson. Se observó que no existía una diferencia significativa en la edad media entre ambos grupos, así como tampoco era apreciable en la medida de la PIO.

En la 1ª visita realizada, se encontraron diferencias en la CFNR entre ambos grupos, resultando una diferencia inexistente a nivel macular.¹⁵

Jiménez B et all. encontró en su estudio la existencia de una pérdida de CFNR en pacientes con EP. Nosotros hemos obtenido los mismos resultados por lo que podemos corroborar la disminución de fibras de la retina en pacientes con la Enfermedad de Parkinson.

En la visita final, 5 años después, el daño en la CFNR había progresado en todos los sujetos evaluados. Respecto al grupo control, la pérdida en pacientes con EP, se mostraron en las zonas central y temporal tanto superior como inferior de la CFNR. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la zona macular.

Cuando comparamos los resultados obtenidos entre pacientes con EP y sujetos sanos en el transcurso de 5 años se observa una pérdida de fibras nerviosas en ambos grupos en relación al transcurso del tiempo.¹⁶

Se comprueba que ambas estructuras de la retina están más disminuidas en los sujetos con enfermedad de Parkinson. Las zonas más afectadas en mácula se encontraron en la zona nasal-inferior e inferior-temporal. En la CFNR se observó que la mayor pérdida de espesor fue en las zonas inferior-temporal e inferior-nasal, aunque no existían diferencias entre ambos grupos. El daño en ambos grupos fue parecido, por lo que representa una pérdida no patológica, asociada al proceso de envejecimiento. Sin embargo, la mayor pérdida patológica se observó en la zona superior-temporal.

Actualmente, no existen otros estudios longitudinales que analicen la pérdida de fibras nerviosas de la retina.

En otras enfermedades como la EM, Garcia et all. confirmaron que existe una pérdida en la CFNR a lo largo de 2-3 años pero la mácula no se afecta tanto, sobre la EP no había ninguno todavía.¹⁴⁻¹⁷

La realización de estudios longitudinales, permiten evaluar el deterioro de las estructuras afectadas por la enfermedad mediante la comparación de los resultados obtenidos a lo largo del tiempo.

Algunas enfermedades como el glaucoma, no presenta síntomas apreciables por el paciente hasta que éste se encuentra en un estado avanzado de su enfermedad. Gracias a la realización de medidas con OCT, podemos detectar anomalías que reflejan el avance de la enfermedad y así poder diagnosticar este tipo de enfermedades antes de que su progresión deteriore de forma brusca su sistema visual y funcional.

Son necesarios nuevos estudios que analicen el deterioro de las estructuras nerviosas de la retina asociadas a enfermedades neurodegenerativas con el progreso de la patología para conseguir nuevas técnicas que puedan complementar el diagnóstico.

8. CONCLUSIONES

- I. Los pacientes con EP presentan un espesor de la CFNR a nivel del nervio óptico menor que sujetos sanos.
- II. Los pacientes con EP presentan una disminución del espesor en la CFNR a nivel macular y del NO mayor que sujetos sanos tras cinco años de seguimiento.
- III. La zona más afectada a nivel de la CFNR tras 5 años de progresión de la enfermedad es la zona temporal y más en concreto en temporal-superior.
- IV. La afectación a nivel de mácula tras 5 años de progresión de la enfermedad comprende todo su espesor excepto en las zonas superior-interior e inferior-interior.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Armstrong R.A. "Oculo-visual Dysfunction in Parkinson's Disease". IOS press conect Library, 2015 Noviembre. [Consulta en: 15/05&2016]. Vol.5, 715-726. Disponible en: <http://content.iospress.com/articles/journal-of-parkinsons-disease/jpd150686>
2. Park A, Stacy M. "Non-motor symptoms in Parkinson's disease". Journal Neurology. 2009; 256 (Suppl 3):293-8.
3. García Escrivá, S. *Párkinson* [En línea] <http://www.webconsultas.com/parkinson/parkinson-674>. [Consulta: 22/02/16]
4. National Institute of Neurological Disorder and Stroke. "*Enfermedad de Parkinson: Esperanza de investigación*". Disponible en: http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/parkinson_disease_spanish.htm [Consulta: 20/02/16]
5. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. Neurology 1967;17:427-42.
6. D Medicina. *Parkinson*. Disponible en: <http://www.dmedicina.com/enfermedades/neurologicas/parkinson.html> [Consulta: 22/02/16]
7. Asociación Párkinson Madrid. "*Tratamiento para el Párkinson*". Disponible en: <http://www.parkinsonmadrid.org/el-parkinson/el-parkinson-tratamiento/> [Consulta: 26/02/16]
8. Medtronic. "*Opciones de tratamiento para la enfermedad de parkinson*". Disponible en: <http://www.medtronic.es/su-salud/enfermedad-parkinson/tratamiento/index.htm>. [Consulta: 26/02/16]
9. Salud Medicinas. *Palidotomía*. Disponible en: <http://www.saludymedicinas.com.mx/biblioteca/glosario-de-salud/palidotomia.html>. [Consulta: 24/02/16]

10. Bravo García D, González Ruiz B, Ruiz Pomedá A. Martínez Poza, A. “*El sistema visual en la enfermedad de Parkinson*”. Trabajo Fin de XIII Master COI. 75 págs.
11. Slontick S, Ding Y, Glazman S. Durbin, M. Miri, S. Selesnick, I. Sherman, J. Bodis-Wollner, I. “A novel retinal biomarker for Parkinson’s Disease: Quantifying the foveal pit with optical coherence tomography”. Official Journal of the Movement Disorder Society, 2015.
12. García Bellido R, González Such J, Jornet Meliá J.M. “*SPSS: Pruebas no paramétricas*”. Disponible en: http://www.uv.es/innomide/spss/SPSS/SPSS_0802A.pdf. [Consulta:15/06/16].
13. Dhami A, Dhasmana R, Naqpal RC. “Correlation of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and Axial length of Fourier Domain Optical Coherence Tomography”. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2016 Abril. 10(4). 15-17.
14. Balk LJ, Cruz-Herranz A, Albrecht P, Arnow S, Glefand JM, Tewarie P, Killestein J, Uitdehaag BM, Petzoid A, Green AJ. “Timing of retinal neuronal and axonal loss in MS: a longitudinal OCT study”. Journal of Neurology. 2016 May. 1-9.
15. Jiménez B, Ascaso FJ, Cristóbal JA, López del val J. “Development of a prediction formula of Parkinson disease severity by optical coherence tomography”. Movement Disorders. 2014 Enero. Vol.29, 68-74.
16. Bendschneider D, Tornow RP, Horn FK, Laemmer R, Roessler CW, Juenemann AG, Kruse FE, Mardin CY. “Retinal nerve fiber layer thickness in normal measured by spectral domain OCT”. Journal of Glaucoma. 2010 Septiembre. Vol 19, 475-482.
17. Herrero R, García-Martín E, Almarcequi C, Ara JR, Rodríguez-Mena D, Martín J, Otín S, Satue M, Pablo LE, Fernández FJ. “Progressive degeneration of retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis”. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2012 December. Vol.53, 8344-8349.

10. ANEXOS

ANEXO I: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto: "Evaluación de la función visual y de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con Enfermedad de Parkinson".

Yo, (nombre y apellidos) he leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio, habiendo recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio en el momento en que lo desee, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

De este modo, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y para que mis datos clínicos sean revisados para los fines del mismo, consciente de que este consentimiento es revocable.

Firma del paciente

DNI:

Fecha:

Como investigador del estudio he explicado la naturaleza y el propósito del mismo al paciente mencionado.

Firma del investigador

Nº Colegiado:

Fecha:

Evaluación de la función visual y de la capa de fibras nerviosas de la retina en pacientes con Enfermedad de Parkinson. Versión 1, fecha de 20/Febrero/2011.

ANEXO II: Resolución del comité ético de investigación científica de Aragón (CEICA).



**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. P112/0028

21 de marzo de 2012

/CEIC Aragón (CEICA)

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 21/03/2012, Acta Nº CP06/2012 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Evaluación de la función visual y de la capa de fibras nerviosas de la retina en los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

Versión Protocolo: v 2 de 17/03/2012

Versión hoja de información al paciente y consentimiento informado

v 2 de 17/03/2012

1º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

3º. Este CEIC acepta que dicho estudio sea realizado en los siguientes Centros por los Investigadores:

Elena García Martín , Hospital Universitario Miguel Servet

Lo que firmo en Zaragoza, a 21 de marzo de 2012



Dña. María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)