



ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/oftalmologia



Revisión

Actualización sobre alteraciones de función visual y espesores coriorretinianos en la enfermedad de Parkinson

J. Obis*, M. Satue, R. Alarcia, L.E. Pablo y E. Garcia-Martin

Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de septiembre de 2017

Aceptado el 10 de enero de 2018

On-line el xxx

Palabras clave:

Enfermedad de Parkinson

Función visual

Tomografía de coherencia óptica

Espesor retiniano

Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina

Espesor coroideo

Espesor coroideo

Keywords:

Parkinson's disease

Visual function

Optical coherence tomography

Retinal thickness

Retinal nerve fibre layer thickness

Choroidal thickness

R E S U M E N

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo que afecta a unos 7,5 millones de personas en el mundo.

Desde 2004, varios estudios han demostrado cambios en el espesor de diversas capas de la retina en la EP utilizando tomografía de coherencia óptica (OCT). Sin embargo, existen resultados contradictorios entre los diferentes estudios. Algunos de ellos relacionan los espesores retinianos con la severidad o duración de la enfermedad, lo cual convierte a las mediciones de la OCT en biomarcadores de progresión de la EP, inocuos y de fácil adquisición. También existen estudios que demuestran pérdida de capacidad o función visual desde fases tempranas de la enfermedad. Por último, los estudios más recientes que utilizan OCT de tecnología *Swept Source* demuestran aumento del espesor coroideo en la EP y aportan nueva información relacionada con el proceso degenerativo retiniano en esta enfermedad.

Este trabajo pretende revisar la bibliografía existente sobre OCT y EP con el fin de determinar los parámetros retinianos y coroideos alterados en la EP y su posible utilidad clínica, así como analizar cuáles son las disfunciones visuales más relevantes en estos pacientes.

© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Update on visual function and choroidal-retinal thickness alterations in Parkinson's disease

A B S T R A C T

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative process that affects 7.5 million people around the world.

Since 2004, several studies have demonstrated changes in various retinal layers in PD using optical coherence tomography (OCT). However, there are some discrepancies in the results of those studies. Some of them have correlated retinal thickness with the severity or duration of the disease, demonstrating that OCT measurements may be an innocuous and easy biomarker for PD progression. Other studies have demonstrated visual dysfunctions

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jobal89@hotmail.com (J. Obis).

<https://doi.org/10.1016/j.oftal.2018.01.004>

0365-6691/© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

since early phases of the disease. Lastly, the most recent studies that use Swept Source OCT technology, have found choroidal thickness increase in PD patients and provide new information related to the retinal degenerative process in this disease.

The aim of this paper is to review the literature on OCT and PD, in order to determine the altered retinal and choroidal parameters in PD and their possible clinical usefulness, and also the visual dysfunctions with higher impact in these patients.

© 2018 Sociedad Española de Oftalmología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso neurodegenerativo que causa una pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas, principalmente en la sustancia negra de los ganglios basales cerebrales. El daño neuronal podría deberse a la formación de cuerpos de Lewy por acumulación de alfa-sinucleína¹. En la figura 1 se muestra un esquema de la fisiopatología de la EP.

La prevalencia mundial de la EP se estima en un 0,3% de la población mayor de 40 años, lo cual supondría unos 7,5 millones de personas. En población de 80 años o más, la prevalencia alcanzaría el 1,9%. Para el año 2030, se espera que la prevalencia de la EP sea de 9 millones de personas en el mundo. La incidencia varía de 8 a 18,6 por 100.000 personas-año².

Los síntomas principales se relacionan con alteraciones del movimiento, como la bradicinesia, el temblor de reposo, la rigidez o la inestabilidad postural.

Además, se producen síntomas no motores como depresión, alteraciones del sistema nervioso autónomo y demencia. Se ha descrito que esta última tiene una prevalencia del 41% en pacientes con EP³.

El diagnóstico de la EP es clínico. A pesar de la existencia de múltiples pruebas de imagen neurológicas y del rápido desarrollo que están experimentando actualmente, estos test suelen ser poco útiles en el diagnóstico de EP, y se suelen utilizar principalmente para descartar otras causas de parkinsonismo y anomalías estructurales específicas, no para confirmar el diagnóstico de la propia EP.

Las células amacrininas son neuronas dopaminérgicas que se encuentran en la retina y se encargan de modular las células ganglionares. Las células amacrininas se ven afectadas en la EP⁴. La degeneración de estas células produce una alteración de la sensibilidad al contraste y de la visión de los colores. La pérdida de las células amacrininas también podría explicar una reducción del espesor de la retina, que se ha documentado mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en algunos estudios. Diversos estudios han descrito una afectación en el espesor macular y en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en los pacientes con EP^{5,8,12}. Sin embargo, otros estudios (la mayoría con menor tamaño muestral) no han encontrado diferencias significativas en estos parámetros^{9,15}.

La CFNR se compone fundamentalmente de axones no mielinizados procedentes de las células ganglionares de la retina, por lo que las mediciones de su espesor aportan una valoración relativamente directa de los axones, y por lo tanto del daño axonal.

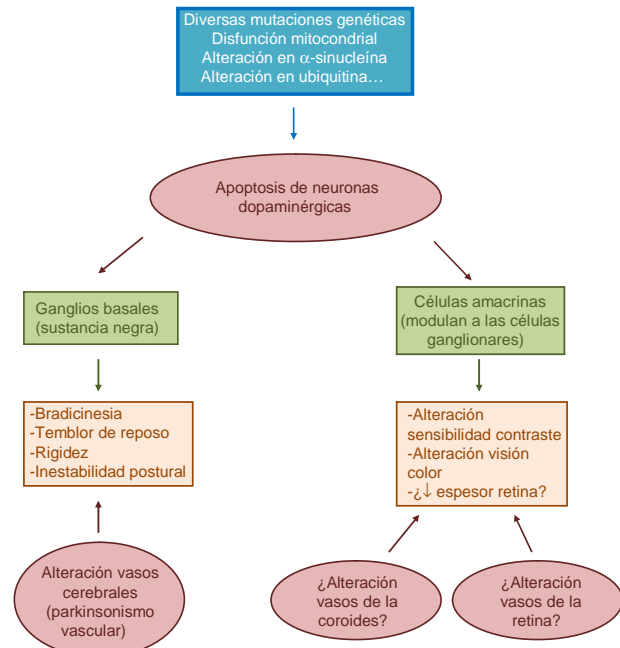


Figura 1 – Fisiopatología de la EP y su afectación oftalmológica.

Respecto al espesor corioideo en la EP, la literatura que existe hasta la actualidad es escasa. Un estudio realizado mediante OCT de dominio espectral ha mostrado también una reducción en su espesor²².

A continuación se realizará una revisión bibliográfica sobre OCT y EP con el fin de determinar los parámetros retinianos y corioideos alterados en la EP y su posible utilidad clínica. Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed de artículos sobre OCT en EP para evaluar los espesores de las diferentes capas de la retina y de la coroides en el área macular y peripapilar. Se han introducido los términos Mesh («Parkinson Disease» [Mesh]) AND «Tomography, Optical Coherence»[Mesh], obteniendo 56 resultados. Con el fin de ampliar la búsqueda, se ha introducido posteriormente «parkinson's disease optical coherence tomography», obteniendo así un total de 100 resultados. No se ha encontrado ningún metaanálisis sobre OCT en EP en PubMed ni en la Cochrane Library. La revisión analizará primero los artículos referidos a espesores retinianos y posteriormente los relativos a espesores corioideos. Los artículos se exponen en general de forma cronológica para mostrar la evolución de los hallazgos

Tabla 1 – Resumen de las características de los principales artículos revisados

Ref.	Grupo, año	n	OCT	Análisis	Correlaciones
5	Inzelberg et al., 2004	10 EP, 10 C	TD	CFNR peripapilar; ↓ en Inf (↓15,03%) y Tem (↓19,84%)	No correlación con duración de la EP
6	Yavas et al., 2007	44 EP, 21 C	(HRT)	CFNR peripapilar; ↓ (no se puede calcular % por ausencia de datos en el artículo)	↑ CFNR y ↑ vol. y área del anillo en tto con levodopa vs. ag. DA (↑40%; 51,35% y 23,03%)
7	Sen et al., 2014	35 EP, 11 C	SD	CFNR peripapilar; ↓ (↓7,83%)	No diferencias en CFNR en tto con levodopa vs. no tto
8	Altıntaş et al., 2008	17 EP, 11 C	TD	CFNR peripapilar (↓ en Sup y Nas, y medio; 9,42%; 24,24% y 13,78% respectivamente) y macular (↓ en Sup-Int, y Tem, Inf y Nas -Ext; 3,25%; 5,98%; 5,42% y 5,66%)	Espesor foveal no ↓, pero sí correlación con severidad
9	Aaker et al., 2010	18 EP, 16 C	SD	CFNR peripapilar (no diferencias) y macular (↓ en Sup-Ext 2,8% y ↑ en Nas-Ext y Inf-Int; 2,8% y 2,7%)	
10	García-Martín et al., 2012	75 EP, 75 C	SD (2 aparatos)	CFNR peripapilar; ↓ en Inf, InfTem, SupTem y medio; 6,6%; 8,5%; 7% y 4%	Buena correlación entre aparatos, pero diferencias en las cifras de espesores
11	Shrier et al., 2012	23 EP, 18 C	SD	Asimetría de espesor macular entre AO (↑75,9% a 1 mm perifoveal)	Para EP: S = 19,6%, E = 98,2%
12	Satué et al., 2013	100 EP, 100 C	SD	CFNR peripapilar (↓ en InfTem y SupTem; 8,7% y 7,05%) y espesor macular (↓4,05% en fovea)	No correlaciones entre espesores y severidad de la EP
13	Satué et al., 2014	153 EP, 252 C	SD	CFNR peripapilar (↓ en Inf, InfNas, InfTem y medio; 6,02%, 7,63%, 5,41% y 2,48%) y espesor macular (↓ 2,64% en fovea)	Correlación entre espesores maculares y severidad de la EP
14	García-Martín et al., 2014	129 EP, 129 C	SD	Segmentación capas de la retina: ↓ en CFNR, CCG, CPI y CPE (3,19%, 2,93%, 1,92%, y 1,92%); ↑ en CNI (2,1%)	Correlación entre CCG y duración y severidad de la EP
15	Chorostecki et al., 2015	101 EP, 46 C	SD	Segmentación capas de la retina: ↓ en CPI, CNI (5,68% y 3,09%); ↑ en CPE (3,85%). No diferencias en CFNR peripapilar ni en CCG	
16	Bittersohl et al., 2015	108 EP, 165 C	SD	CFNR peripapilar (no diferencias), espesor central macular (↓2,95% en fovea)	Correlación entre el espesor central macular y severidad de la EP
17	Miri et al., 2016	10 EP, 8 C	SD	Espesor foveal de la capa interna (↓ 3,74% en zona temporal)	PEV + Pelli-Robson + espesor foveal: AUC = 0,844 para EP
18	Polo et al., 2016	37 EP, 37 C	SD	Segmentación retina peripapilar y macular: ↓ en CCG + CPI (↓ 2,75%); no diferencias en espesores maculares ni CFNR peripapilar	Correlación Pelli-Robson y CSV-1000E con severidad de la EP
19	Pilat et al., 2016	25 EP y 25 C	SD	CFNR peripapilar (↓ en todos los cuadrantes; ↓12,5% espesor medio) y espesor macular (↓ en NasInt, NasExt, TemExt y SupExt; 5,08%; 7,91%; 5,77% y 10,2%)	Correlación entre espesor macular y CFNR peripapilar con duración y severidad de la EP
20	Kromer et al., 2016	49 EP, 49 C	SD	Morfología vasos retinianos; cambios en las venas en EP	
21	Satué et al., 2017	30 EP, 30 C	SD	Evolución a 5 años de espesores peripapilares y maculares; ↓ en Tem y SupTem de la CFNR peripapilar (↓118,82% y 948,94% mayor en EP) y en muchos sectores maculares (↓174,23% mayor en EP)	Correlación entre el adelgazamiento de sector SupTem de CFNR y la progresión de la EP
22	Eraslan et al., 2016	22 EP, 25 C	SD-EDI	Espesor coroideo subfoveal (↓7,46%)	
23	García-Martín et al., 2017	40 EP, 80 C	SS	Espesor coroideo peripapilar (↑ entre 12,46 y 23,93% según zonas)	

Tabla 1 – (continuación)

Ref.	Grupo, año	n	OCT	Análisis	Correlaciones
24	Satué et al., 2017	45 EP, 54 C	SS	Segmentación capas de la retina (↓ CFNR y CCG en sector inferior macular; 6,34% y 5,38%) y espesor corioideo macular (↑ entre 14,16 y 18,14%) y peripapilar (↑18,18% total)	

ag. DA: agonistas dopaminérgicos; AO: ambos ojos; C: controles sanos; CCG: capa de células ganglionares; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; CNI: capa nuclear interna; CPE: capa plexiforme externa; CPI: capa plexiforme interna; E: especificidad; EP: enfermedad de Parkinson; Ext: externo; HRT: Heidelberg retina tomograph; Inf: inferior; Int: interno; n: tamaño muestral del estudio; Nas: nasal; OCT: optical coherence tomography; PEV: potenciales evocados visuales; Ref.: número de referencia en el texto; S: sensibilidad; SD: spectral domain; SS: swept source; Sup: superior; TD: time domain; Tem: temporal; tto: tratamiento; vol.: volumen; ↓%, ↑%: respectivamente, porcentaje de reducción o de aumento del espesor en el grupo de enfermos con respecto al grupo de controles sanos.

Todos los cambios descritos en la columna de «Análisis» hacen referencia a diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$). También se han observado tendencias a la reducción en otras áreas en los diferentes estudios, pero estas no se han incluido en la tabla por no alcanzar el nivel de significación estadística establecido ($p < 0,05$).

en el campo que se está tratando. Para la selección de los artículos se ha dado preferencia a aquellos que antes se han publicado en el tiempo en referencia a cada aspecto tratado, aquellos con mayor tamaño muestral y aquellos que han realizado aportaciones reseñables (comparación entre distintos aparatos de OCT, segmentación por capas de la retina, resultados contrarios a la tendencia general expuesta, hipótesis fisiopatológicas sobre la enfermedad). Se ha tenido en cuenta asimismo el hallazgo de correlaciones entre los diferentes parámetros y la severidad o la duración de la enfermedad, así como correlaciones con otros parámetros oftalmológicos aparte de la OCT. En la [tabla 1](#) se presenta un resumen de las características de los principales artículos revisados.

Cambios retinianos en la enfermedad de Parkinson

El primer estudio sobre la aplicabilidad de la OCT en la EP se realizó en 2004⁵. Inzelberg et al. evaluaron el espesor de la capa de la CFNR en el área peripapilar, observando un adelgazamiento en los cuadrantes inferior y temporal, especialmente en el sector inferotemporal, en pacientes con EP respecto a controles sanos. Asimismo se describió una disminución de la sensibilidad en la zona superior del campo visual concordante con la zona de disminución de espesor de la CFNR. Sin embargo, no se encontró correlación entre el adelgazamiento retiniano y la duración de la enfermedad. La muestra del estudio fue pequeña, con tan solo 10 ojos de sujetos con EP y 10 ojos sanos, y el dispositivo de OCT utilizado fue de dominio tiempo, cuya resolución es inferior a los dispositivos actuales.

En 2007, Yavas et al. utilizaron tecnología HRT para estudiar la CFNR peripapilar, y encontraron adelgazamiento en los pacientes con EP⁶. Además, se observó un aumento del espesor de CFNR y del área y el volumen del anillo en pacientes con EP en tratamiento con levodopa respecto a los pacientes en tratamiento con agonistas dopaminérgicos, sugiriendo que la levodopa podría tener un efecto protector sobre la CFNR. Sin embargo, estos resultados no se demostraron en 2014 por parte de Sen et al. utilizando OCT de dominio espectral⁷.

En 2008, Altintaş et al. estudiaron el área peripapilar y macular, demostrando un adelgazamiento en el espesor medio peripapilar de la CFNR, así como en los cuadrantes

superior y nasal en la EP. Asimismo observaron un adelgazamiento en la zona superior interna y en las zonas temporal, nasal e inferior externas de las áreas ETDRS maculares, así como en el volumen total macular medio en pacientes con EP. El espesor foveal no mostró una disminución significativa (lo cual se debería según los autores a la menor existencia de fibras nerviosas en la fovea de forma fisiológica), pero sí una correlación con la severidad de la enfermedad⁸.

En 2010, Aaker et al. no encontraron diferencias significativas en el espesor de la CFNR peripapilar utilizando OCT de dominio espectral en una muestra también reducida (18 ojos con EP, 16 ojos sanos). Sin embargo, respecto al espesor macular medio, observaron un adelgazamiento en la zona superior externa del ETDRS y un engrosamiento en las áreas nasal externa e inferior interna en pacientes con EP⁹.

En 2012, García-Martín et al. realizaron un estudio de la CFNR peripapilar con 2 aparatos diferentes de OCT de dominio espectral (Cirrus OCT, Carl Zeiss, Dublin, California, Estados Unidos; y Spectralis OCT, Heidelberg, Heidelberg Engineering, Alemania) en una muestra de 75 pacientes con EP comparados con 75 personas sanas. Observaron un adelgazamiento significativo en pacientes con EP con los 2 aparatos (con Cirrus en cuadrante inferior y espesor medio, con Spectralis en sectores inferior temporal, superior temporal y espesor medio). Se observó buena correlación entre los resultados de ambos aparatos, pero con diferencias significativas en cuanto a los valores concretos de los espesores entre ellos, por lo que los autores aconsejaban utilizar el mismo aparato para el seguimiento de estos pacientes. Además, el protocolo N-site del OCT Spectralis (específico para enfermedades neurodegenerativas) se mostró como el más sensible para detectar defectos subclínicos¹⁰.

En ese mismo año, Shrier et al. compararon la diferencia del espesor macular entre ambos ojos de pacientes con EP respecto a controles sanos, observando una asimetría mayor en pacientes con EP en el espesor de las capas internas de la retina (células ganglionares y CFNR)¹¹. De esta manera, la asimetría interocular podría ser un marcador de la EP. Para datos agrupados de espesor de la capa interna a 1 y 1,5 mm de la depresión foveal, los autores describieron una sensibilidad diagnóstica para EP del 19,6%, con una especificidad del 98,2%.

En 2013, Satué et al. estudiaron el área peripapilar y el área macular mediante OCT de dominio espectral en 100 ojos de

100 pacientes con EP y 100 ojos de controles sanos, siendo la mayor muestra de un estudio hasta esa fecha. Encontraron una reducción del espesor de la CFNR peripapilar en los sectores inferior temporal y superior temporal en pacientes con EP, así como en el espesor macular total y en la zona foveal. Sin embargo, no hallaron correlaciones significativas entre espesores y severidad de la enfermedad¹².

Un año después, el mismo equipo realizó un estudio basado en una muestra incluso mayor (153 pacientes con EP y 252 controles sanos), y observó correlaciones significativas entre la severidad de la enfermedad y los espesores de todas las zonas maculares salvo la zona foveal (que en este caso fue la única zona que no apareció adelgazada). En el área peripapilar no se encontraron correlaciones significativas con la severidad de la enfermedad, pero sí adelgazamiento de la CFNR en los sectores inferior, inferonasal e inferotemporal, y en el espesor medio¹³.

En 2014 García-Martín et al. realizaron por primera vez un estudio de segmentación de las 10 capas de la retina en el área macular en 129 pacientes con EP y 129 controles sanos, observando un adelgazamiento en la CFNR, la capa de células ganglionares, la capa plexiforme interna y la capa plexiforme externa en pacientes con EP, mientras que la capa nuclear interna mostró un engrosamiento en estos pacientes. En la zona peripapilar, se observó adelgazamiento en los sectores inferonasal, inferotemporal y superotemporal, así como en el espesor medio, en pacientes con EP. Este estudio demostró una correlación entre el espesor de la capa de células ganglionares y la duración y la severidad de la enfermedad evaluada mediante la escala Hoehn-Yahr. El espesor de la capa de células ganglionares también se mostró como un predictor de daño axonal, ya que presentó una buena correlación con el espesor de la CFNR¹⁴.

En 2015, Chorostecki et al. realizaron un estudio similar de segmentación mediante OCT de dominio espectral sobre 101 ojos de pacientes con EP y 46 ojos de controles sanos. Al contrario que en otros trabajos mencionados antes, no encontraron diferencias significativas en el espesor de la CFNR peripapilar. Se observó un adelgazamiento del volumen macular total en pacientes con EP, así como de la plexiforme interna. Al contrario que en el estudio anterior, encontraron un adelgazamiento de la capa nuclear interna y un engrosamiento de la plexiforme externa. La capa de células ganglionares mostró adelgazamiento, sin alcanzar significación estadística¹⁵.

Ese mismo año Bittersohl et al. tampoco encontraron diferencias en el espesor de la CFNR peripapilar. Sin embargo, observaron una disminución del espesor central macular mínimo (atribuyéndolo a una posible disminución en la capa de fotorreceptores), y una correlación entre este y la severidad de la enfermedad. Encontraron además una reducción más intensa del espesor central mínimo en el ojo contralateral al lado del cuerpo más afectado por la enfermedad, que es el primero en manifestar clínicamente la enfermedad¹⁶.

En 2016 Miri et al. realizaron un estudio evaluando los potenciales evocados, la sensibilidad al contraste y el espesor macular en una muestra de 10 pacientes con EP y 8 controles. Concluyeron que la combinación de latencias en los potenciales evocados con la puntuación en el test de contraste Pelli Robson y el espesor foveal de la capa interna evaluada mediante OCT de dominio espectral obtenía un alto

rendimiento diagnóstico en EP, con un área bajo la curva de 0,844¹⁷.

También en 2016, Polo et al. evaluaron el espesor macular y peripapilar con segmentación por capas en 37 pacientes con EP y 37 controles sanos utilizando OCT de dominio espectral, y además exploraron la agudeza visual, la sensibilidad al contraste y la visión del color. Encontraron un adelgazamiento significativo en el valor mínimo de la capa de células ganglionares y plexiforme interna en los pacientes con EP. A pesar de una tendencia generalizada hacia el adelgazamiento, no encontraron diferencias significativas en el espesor macular de los diferentes sectores ETDRS ni en el espesor de la CFNR peripapilar. La agudeza visual, sensibilidad al contraste y visión del color se mostraron disminuidas en pacientes con EP, observándose además una buena correlación entre los test de sensibilidad al contraste (Pelli Robson, CSV-1000E) y la agudeza visual al 2,5% de contraste, y la severidad de la enfermedad evaluada mediante la escala Hoehn-Yahr¹⁸.

En ese mismo año, Pilat et al. evaluaron a 25 pacientes con EP y a 25 controles sanos mediante OCT de dominio espectral. Observaron un adelgazamiento en pacientes con EP en todos los cuadrantes de la CFNR peripapilar y en el espesor macular en las zonas nasal y temporal interna y externa, así como un engrosamiento central de la plexiforme externa. También se observó que los cambios en el espesor macular central y en la CFNR peripapilar se correlacionaban con la duración y severidad de la enfermedad. Además, las hemirretinas del lado del hemisferio cerebral más afectado presentaron mayores alteraciones¹⁹.

En 2016 Kromer et al. realizaron un estudio sobre la morfología de los vasos retinianos utilizando OCT de dominio espectral para evaluar a 49 pacientes con EP y 49 controles sanos, encontrando cambios en la morfología de las venas de la retina en pacientes con EP (no en las arterias, no en el número de venas ni en el tamaño de su luz), detectados como una disminución del contraste mediante un algoritmo. Las venas de la retina del ojo contralateral al lado más afectado por la enfermedad mostraron una disminución mayor del contraste respecto a la retina del ojo homolateral. Esto añadiría una nueva posible causa a las alteraciones retinianas que se producen en la EP, además de la neurodegeneración de las células dopaminérgicas de la retina y de una degeneración del SNC con afectación del nervio óptico, que sería la enfermedad de los vasos retinianos²⁰.

En 2017 Satué et al. publicaron el primer estudio que valoraba los cambios progresivos en la agudeza visual, la sensibilidad al contraste, la visión del color y los espesores maculares y peripapilares evaluados mediante OCT de dominio espectral en 30 pacientes con EP y 30 controles sanos, seguidos durante 5 años. Los pacientes con EP presentaron peores resultados en la exploración basal en cuanto a agudeza visual, sensibilidad al contraste y visión del color, así como un adelgazamiento de la CFNR en los sectores superotemporal e inferotemporal, sin encontrar diferencias significativas en espesores maculares. Tras 5 años de seguimiento, el empeoramiento de los resultados en los 3 parámetros de función visual fue significativamente mayor en los pacientes con EP, y el adelgazamiento fue significativamente mayor en los sectores temporal y superotemporal de la CFNR y en casi todas las regiones ETDRS del área macular. Además, se encontró una

correlación significativa entre el adelgazamiento del sector superotemporal de la CFNR y la progresión de la enfermedad²¹.

Cambios coroides en la enfermedad de Parkinson

En 2016 Eraslan et al. estudiaron ambos ojos de 22 pacientes con EP y 25 controles sanos mediante tecnología Enhanced Deep Imaging (EDI) de OCT de dominio espectral, observando un adelgazamiento del espesor coroidal subfoveal y a 1,5 mm de la fovea hacia nasal y hacia temporal en pacientes con EP. No se encontraron correlaciones significativas entre los espesores coroides y la severidad de la enfermedad. En este estudio los límites de la coroides se establecieron a mano por parte del examinador, y se evaluó también el espesor de la lámina cribosa, que apareció adelgazada en pacientes con EP, mostrándose como un parámetro predictivo de EP con una sensibilidad del 88,6% y una especificidad del 86%²².

Muy recientemente García-Martín et al. han publicado el primer estudio sobre coroides en EP evaluada mediante la nueva tecnología *Swept-Source* (de «barrido») para OCT²³. La tecnología *Swept-Source* utiliza secuencialmente un rango de longitudes de onda individuales, por lo que consigue una mayor velocidad de análisis respecto a la OCT de dominio espectral, y una menor dispersión de la luz emitida (de forma que puede atravesar medios opacos y puede alcanzar tejidos más profundos como la coroides) con una alta definición de la imagen en diferentes planos de profundidad. Además, el dispositivo utilizado en este estudio define de forma automática los límites de la coroides, evitando así el factor subjetivo de la delimitación manual por parte del examinador. En el mencionado estudio realizado mediante *Swept-Source* OCT se observó por primera vez un aumento del espesor coroidal en 4 zonas concéntricas al área peripapilar en los pacientes con EP comparados con controles sanos. Estos resultados contrastan con aquellos previos publicados por Eraslan utilizando dispositivo EDI del OCT de dominio espectral. Además, el grupo de investigación de Neurooftalmología de Zaragoza ha observado, mediante el dispositivo *Swept-Source*, una disminución de la capa de células ganglionares en los sectores inferiores maculares, así como, un engrosamiento significativo de la coroides en el área macular y peripapilar en los pacientes con EP²⁴. En otras enfermedades neurodegenerativas también existe un número muy escaso de estudios sobre coroides. Respecto a la enfermedad de Alzheimer, un estudio que evaluó a 31 pacientes y 30 controles sanos utilizando SD-OCT encontró adelgazamiento del espesor coroidal en pacientes con enfermedad de Alzheimer en todas las áreas maculares salvo en temporal²⁵; y otro estudio que evaluó a 21 pacientes y 21 controles sanos utilizando SD-OCT EDI encontró un adelgazamiento del espesor coroidal macular en pacientes con enfermedad de Alzheimer²⁶. Respecto a la esclerosis múltiple, un estudio que evaluó a 34 pacientes y 30 controles sanos mediante SD-OCT EDI encontró adelgazamiento del espesor coroidal subfoveal en pacientes con esclerosis múltiple²⁷. Estos resultados son opuestos a los observados en estudios realizados mediante SS-OCT en EP sobre un mayor número de individuos, y están obtenidos a partir de

tecnología SD-OCT con delimitación manual de los límites coroides.

Conclusiones

Considerando la información aportada por los artículos anteriormente mencionados, se observa cierta disparidad en los resultados.

En cuanto al espesor macular evaluado mediante OCT en pacientes con EP, solo un estudio ha encontrado engrosamiento en algún sector, y solo 2 estudios han hallado adelgazamiento en la zona foveal, mientras que el resto de estudios han encontrado adelgazamiento en diversos sectores salvo en el foveal o ausencia de diferencias significativas. Parece que existe una tendencia generalizada hacia el adelgazamiento en las distintas zonas de la mácula, alcanzando o no significación estadística, salvo en la fovea (lo cual podría deberse a la menor existencia de fibras nerviosas y a la ausencia de células ganglionares de forma fisiológica en la fovea). Esta tendencia al adelgazamiento podría ser resultado de la pérdida de células ganglionares y el daño axonal que se produce en las enfermedades neurodegenerativas como la EP, sumado a la pérdida de células dopaminérgicas como las células amacrinadas de la retina que se produce en la propia EP. Las variaciones entre estudios pueden explicarse por distintos cambios en el espesor de las diferentes capas de la retina: unas se adelgazarían y otras se engrosarían, y podrían dar como resultado un espesor total de la retina con tendencia al adelgazamiento y cierta variabilidad cuando se analiza el espesor retiniano total y no las diferentes capas por separado (análisis de segmentación de capas).

Otra posible explicación para esta diversidad de resultados puede ser la asociación entre la EP y el glaucoma crónico. Se sabe que existe cierta asociación entre estas 2 enfermedades²⁸, y además por la edad media de los pacientes de Parkinson y de sus correspondientes controles, es relativamente frecuente que algunos de ellos puedan presentar glaucoma subclínico. Por tanto, en algunos de los estudios comentados previamente puede darse el caso de que los criterios de exclusión no han sido exhaustivos en cuanto a factores de riesgo de glaucoma crónico (como la morfología de la papila, el cociente excavación/disco, o las alteraciones campimétricas), y por tanto se haya cometido un sesgo si uno de los 2 grupos de estudio tiene una mayor proporción de sujetos con glaucoma subclínico que cause una pérdida en el espesor de la CFNR.

Existen varios estudios que han realizado el análisis de segmentación de capas de los espesores maculares. Algunos de ellos dividen la retina en una capa interna y otra externa, mientras que otros realizan una segmentación completa de todas las capas de la retina. Mientras que los cambios en las capas plexiforme externa y nuclear interna son controvertidos (que pueden estar engrosadas o adelgazadas según el trabajo citado), los estudios coinciden en señalar un adelgazamiento de las capas internas, incluyendo la CFNR y especialmente la capa de células ganglionares y la plexiforme interna. Estos hallazgos se deberían a que las células amacrinadas y las células ganglionares con sus axones (que forman la CFNR), que

son las principales estructuras retinianas afectadas en la EP, se encuentran en las capas más internas de la retina.

El espesor de la CFNR peripapilar también ofrece resultados diversos, pero con ciertas similitudes. A pesar de que existen varios trabajos que no han encontrado diferencias significativas, sí que muestran una tendencia hacia el adelgazamiento, y los estudios realizados con las mayores muestras reflejan un adelgazamiento significativo principalmente en los sectores inferotemporal y superotemporal, además del espesor medio. De nuevo, este adelgazamiento de la CFNR se debería a que esta capa está formada por los axones de las células ganglionares, que se ven afectadas en procesos neurodegenerativos como la EP.

Los estudios sobre coroides en EP son escasos y contradictorios. Mientras un trabajo apunta hacia un adelgazamiento coroideo en el área macular, otros 2 indican un engrosamiento coroideo macular y peripapilar. Es de reseñar que estos 2 últimos trabajos se han hecho sobre una muestra mayor que el primero, con una tecnología que proporciona una calidad de imagen superior y más precisa evitando el componente subjetivo de la segmentación manual. Este engrosamiento coroideo podría deberse a una adaptación de la coroides a los cambios de espesor de las capas de la retina que se producen en las enfermedades neurodegenerativas; sin embargo, esto parece poco probable, ya que en otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis múltiple, que también cursan con un adelgazamiento del espesor retiniano, se ha encontrado un adelgazamiento coroideo²⁵⁻²⁷. Por otra parte, este engrosamiento de la coroides podría deberse a un aumento del tejido fibrovascular, de manera similar a lo que sucede en los vasos cerebrales en el Parkinson vascular²⁹; sin embargo, para confirmar estas suposiciones sería necesario un análisis anatomopatológico de la coroides en pacientes con EP.

Conviene señalar que existen otras exploraciones oftalmológicas como la agudeza visual, la sensibilidad al contraste, la visión del color o los potenciales evocados visuales que, combinados con la OCT, pueden aumentar el rendimiento diagnóstico en la EP.

Algunos estudios, generalmente los de mayor tamaño muestral y/o diseño longitudinal con seguimiento de pacientes y controles, han observado una correlación entre algunos parámetros de espesor macular y de CFNR peripapilar y la severidad y duración de la EP, lo que podría convertirlos en marcadores de la evolución de la enfermedad y de respuesta a tratamiento. Esta correlación se explicaría por la pérdida progresiva de células amacrinias y células ganglionares (y con estas la pérdida de sus axones, que componen la CFNR) que se produce durante la evolución de la EP. La agudeza visual, la sensibilidad al contraste y la visión del color también se han correlacionado con la progresión de la EP. Esto sería debido a la pérdida progresiva de células ganglionares que se produce en los procesos neurodegenerativos y a la pérdida de células dopaminérgicas de la retina que produce la propia EP, ya que estas células tienen un papel fundamental en la sensibilidad al contraste y la visión del color.

Otro factor que podría influir en la obtención de diferentes resultados en los diversos estudios podría ser el escaso tamaño muestral de muchos de los estudios existentes en este

campo, ya que 14 de los 20 artículos analizados en esta revisión estudian un número menor de 50 pacientes con EP, a pesar de que en esta revisión se ha tenido en cuenta el tamaño muestral a la hora de incluir los artículos. Por otra parte, al tratarse de estudios de casos y controles, podría existir un sesgo de selección de los casos o los controles que favorezca una determinada hipótesis. Además, es posible que otros investigadores hayan iniciado estudios similares que no se hayan publicado por no encontrar diferencias significativas, con lo que podría existir un sesgo de publicación, si bien es cierto que algunos de los artículos incluidos en esta revisión declaran no haber encontrado diferencias significativas en espesores maculares o peripapilares.

Entre los diferentes dispositivos de OCT de dominio espectral, el Spectralis de Heidelberg con su protocolo N-site parece ser el más sensible para detectar cambios subclínicos. Existe una variabilidad entre dispositivos en las mediciones de los espesores, lo cual nos puede llevar a error al evaluar la progresión de un paciente, por lo que es conveniente utilizar siempre el mismo dispositivo y protocolo en el seguimiento del paciente. La asimetría interocular detectada en algunos sectores maculares en pacientes con EP podría ser un marcador de EP. Se trata de un parámetro que no depende de los espesores totales y por ello se alteraría menos por diferencias entre distintos equipos de OCT.

La OCT permite además observar diferencias morfológicas en las venas de la retina, abriendo así un nuevo campo de investigación en cuanto a la fisiopatología de la EP.

Actualmente no hay publicados estudios realizados mediante angio-OCT en pacientes con EP, y quizá esta novedosa herramienta podría aportar nueva información sobre las alteraciones comentadas de la coroides y las venas retinianas, las cuales podrían estar en relación con los cambios retinianos descritos.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen intereses comerciales ni han recibido apoyos económicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Titova N, Qamar M, Chaudhuri K. Biomarkers of Parkinson's disease: An introduction. *Int Rev Neurobiol.* 2017;132:183-96.
2. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2014;29:1583-90.
3. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30:1591-601.
4. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *J Neural Transm.* 2009;116:1493-501.
5. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson's disease. *Vision Res.* 2004;44:2793-7.
6. Yavas GF, Yilmaz O, Küsbeci T, Öztürk F. The effect of levodopa and dopamine agonists on optic nerve head in Parkinson's disease. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:812-6.

7. Sen A, Tugcu B, Coskun C, Ekinçi C, Nacaroglu SA. Effects of levodopa on retina in Parkinson disease. *Eur J Ophthalmol.* 2014;24:114–9.
8. Altıntaş O, İşeri P, Ozkan, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol.* 2008;116:137–46.
9. Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henchcliffe C, Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:1427–32.
10. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, et al. Ability and reproducibility of Fourier domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson's disease. *Ophthalmology.* 2012;119:2161–7.
11. Shrier EM, Adam CR, Spund B, Glazman S, Bodis-Wollner I. Interocular asymmetry of foveal thickness in Parkinson disease. *J Ophthalmol.* 2012;2012:728457.
12. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, et al. Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. *Eye (Lond).* 2013;27:507–14.
13. Satue M, Seral M, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in Parkinson's disease patients. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:350–5.
14. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Satue M, Marques ML, Alarcia R, et al. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:470–8.
15. Chorostecki J, Seraji-Bozorgzad N, Shah A, Bao F, Bao G, George E, et al. Characterization of retinal architecture in Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2015;355:44–8.
16. Bittersohl D, Stemplewitz B, Keserü M, Buhmann C, Richard G, Hassenstein A. Detection of retinal changes in idiopathic Parkinson's disease using high-resolution optical coherence tomography and Heidelberg retina tomography. *Acta Ophthalmol.* 2015;93:e578–84.
17. Miri S, Glazman S, Mylin L, Bodis-Wollner I. A combination of retinal morphology and visual electrophysiology testing increases diagnostic yield in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22 Supl 1:134–7.
18. Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Alarcia R, Bambo MP, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson's disease: An observational cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6:e009658.
19. Pilat A, McLean RJ, Proudlock FA, Maconachie GD, Sheth V, Rajabally YA, et al. In vivo morphology of the optic nerve and retina in patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:4420–7.
20. Kromer R, Buhmann C, Hidding U, Keserü M, Keserü D, Hassenstein A, et al. Evaluation of retinal vessel morphology in patients with Parkinson's disease using optical coherence tomography. *PLoS One.* 2016;11:e0161136.
21. Satue M, Rodrigo MJ, Obis J, Vilades E, Gracia H, Otin S, et al. Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal degeneration in patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:1151–7.
22. Eraslan M, Cerman E, Yildiz Balci S, Celiker H, Sahin O, Temel A, et al. The choroid and lamina cribrosa is affected in patients with Parkinson's disease: Enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol.* 2016;94:e68–75.
23. García-Martín E, Pablo LE, Bambó MP, Alarcia R, Polo V, Larrosa JM, et al. Comparison of peripapillary choroidal thickness between healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *PLoS One.* 2017;12:e0177163.
24. Satue M, Obis J, Alarcia R, Orduna E, Rodrigo MJ, Vilades E, et al. Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's disease detected by swept-source optical coherence tomography. *Curr Eye Res.* 2017;7:1–7.
25. Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Celikbilek A, Tanik N, Gürdal C. Evaluation of the chorioretinal thickness changes in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Exp Ophthalmol.* 2015;43:145–51.
26. Gharbiya M, Trebbastoni A, Parisi F, Manganiello S, Cruciani F, D'Antonio F, et al. Choroidal thinning as a new finding in Alzheimer's disease: Evidence from enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography. *J Alzheimers Dis.* 2014;40:907–17.
27. Esen E, Sizmaz S, Demir T, Demirkiran M, Unal I, Demircan N. Evaluation of choroidal vascular changes in patients with multiple sclerosis using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ophthalmologica.* 2016;235: 65–71.
28. Bayer AU, Keller ON, Ferrari F, Maag KP. Association of glaucoma with neurodegenerative diseases with apoptotic cell death: Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Ophthalmol.* 2002;133:135–7.
29. Vale TC, Caramelli P, Cardoso F. Clinicoradiological comparison between vascular parkinsonism and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:547–53.