



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DE LA CIUDAD DE MÉXICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"

DIFERENCIA EN EL GROSOR DE LA RETINA EVALUADA
POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN LAS
DISTINTAS ETAPAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON
IDIOPÁTICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR.
BERNARDO SEPÚLVEDA" DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI

TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

PRESENTA
DRA. WENDY IVONNE RIVERA LÓPEZ

TUTOR PRINCIPAL:
DRA. ALEJANDRA CALDERON VALLEJO

COTUTOR:
DR. OSCAR CERVANTES MORALES



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

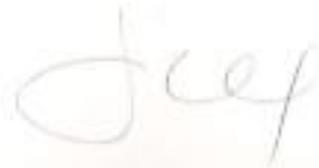


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA
ALEJANDRA CALDERON VALLEJO
PROFESORA TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE
NEUROLOGÍA



DOCTORA
ALEJANDRA CALDERÓN VALLEJO
JEFA DE SERVICIO DE LA ESPECIALIDAD DE
NEUROLOGÍA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro SUPLE-PMS 17 CI 09 015 034

Registro CONBICÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Lunes, 06 de julio de 2020

Dr. ALEJANDRA CALDERÓN VALLEJO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **DIFERENCIA EN EL GROSOR DE LA RETINA EVALUADA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN LAS ÚLTIMAS ETAPAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-147

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar por escrito de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá colarse la renovación del Comité de Etica en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Rudy Dávalos García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601


Imprimir

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

A mi familia y mi esposo,
quienes me han apoyado incondicionalmente
para alcanzar mis objetivos académicos;
se que se alegrarán tanto como yo
por ver concluida esta etapa de mi
formación profesional y estarán ahí
para impulsarme a emprender una nueva.

A mis amigos,
quienes me han acompañado, animado,
confortado y escuchado a lo largo de
estos años.

Agradezco a los profesores y compañeros
que han dedicado parte de su tiempo a
compartir su valioso conocimiento y experiencia.

Agradezco la colaboración del personal médico
y técnico del servicio de Oftalmología del
Centro Médico Nacional SXXI;
y especialmente a los pacientes que
amablemente participaron en este proyecto,
para ellos es nuestro esfuerzo
por generar conocimiento que contribuya
a mejorar su calidad de vida.

ÍNDICE

1	RESUMEN.....	1
2	INTRODUCCIÓN.....	6
2.1	MARCO TEÓRICO.....	6
2.1.1	EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	6
2.1.2	FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	8
2.1.3	DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	13
2.1.4	RETINOPATÍA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	19
2.1.5	TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA.....	23
2.1.6	BIOMARCADORES.....	25
2.2	ANTECEDENTES.....	27
2.2.1	HALLAZGOS EN LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PÁRKINSON.....	27
3	JUSTIFICACIÓN.....	34
4	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	36
5	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	37
6	HIPÓTESIS.....	38
7	OBJETIVOS.....	39
8	MATERIAL Y MÉTODOS.....	42
8.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	42
8.2	MUESTRA.....	42
8.3	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	42
8.4	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	42
8.5	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	43
8.6	MATERIAL.....	43
8.7	METODO.....	44
8.8	VARIABLES.....	45
9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	52
10	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	53
11	RESULTADOS.....	54
12	DISCUSIÓN.....	83
12.1	DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS.....	83
12.2	DIFERENCIAS EN EL GROSOR DE LA RETINA MEDIDA POR SD-OCT EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON CLINICAMENTE DEFINIDA	84
12.3	CALCULO DE LA MUESTRA.....	93
12.4	METODOLOGÍA.....	93
13	CONCLUSIONES.....	96
14	BIBLIOGRAFÍA.....	98
15	ANEXOS.....	107

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.	UK PARKINSON'S DISEASE SOCIETY BRAIN BANK'S CLINICAL CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF PROBABLE PARKINSON DISEASE.....	14
TABLA 2.	NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE (NINDS) DIAGNOSTIC CRITERIA FOR PARKINSON'S DISEASE.....	15
TABLA 3.	MDS CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA FOR PD—EXECUTIVE SUMMARY/COMPLETION FORM.....	16
TABLA 4.	ANTECEDENTES DE LA EVALUACION DEL GROSOR DE LA RETINA POR MEDIO DE OCT EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.....	28
TABLA 5.	CLASIFICACION DE VARIABLES.....	46
TABLA 6.	PERFIL DEMOGRÁFICO Y CLÍNICO.....	55
TABLA 7.	PUNTAJE MDS UPDRS EN ESTADO OFF POR ESTADIO HOEHN Y YAHAR (TRES GRUPOS).....	56
TABLA 8.	PUNTAJE MDS UPDRS EN ESTADO OFF POR ESTADIO HOEHN Y YAHAR (DOS GRUPOS).....	56
TABLA 9.	GROSOR DE LA RETINA POR GRUPO HOHEN Y YAHAR (TRES GRUPOS).....	57
TABLA 10.	GROSOR DE LA RETINA POR GRUPO HOHEN Y YAHAR (DOS GRUPOS).....	58
TABLA 11.	PUNTAJE MDS UPDRS EN OFF POR TIEMPO DE EVOLUCIÓN A PARTIR DEL INICIO DE SINTOMAS MOTORES.....	62
TABLA 12.	GROSOR DE LA RETINA COMPARADA POR GRUPOS DE TIEMPO DE EVOLUCION A PARTIR DE INICIO DE SINTOMAS MOTORES.....	62
TABLA 13.	TABLA 13. CORRELACIÓN DEL GROSOR DE LA RETINA CON TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA.....	66
TABLA 14.	GROSOR DE LA RETINA POR LATERALIDAD DE LOS SINTOMAS MOTORES DE EPI.....	67
TABLA 15.	GROSOR DE LA RETINA POR FENOTIPO EN EL GRUPO DE PACIENTES CON 6-10 AÑOS DE EVOLUCIÓN.....	71
TABLA 16.	GROSOR DE LA RETINA POR FENOTIPO EN PACIENTES CON 11 A 15 AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LOS SINTOMAS MOTORES.....	75
TABLA 17.	GROSOR DE LA RETINA EN PACIENTES CON Y SIN ANTECEDENTE DE ACTIVIDAD FÍSICA EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES CON 11-15 AÑOS DE EVOLUCIÓN A PARTIR DEL INICIO DE LOS SINTOMAS MOTORES.....	79
TABLA 18.	PATRON DE ADELGAZAMIENTO DE LA RETINA.....	18
TABLA 19.	VALORES NORMALES PARA OCT DE DOMINIO ESPECTRAL.....	88

1.- RESUMEN

DIFERENCIA EN EL GROSOR DE LA RETINA EVALUADA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA OPTICA EN LAS DISTINTAS ETAPAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPULVEDA” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Dra. Calderón Vallejo Alejandra (1), Dra. Wendy Rivera (2), Dr. Carlos Martínez Cortés (3), Dr. Pineda Carrera Raúl (4), Dr. Blanco D' Mendieta Julio Alejandro, (5) Dr. Cervantes Morales Oscar (6)

1. Jefe de servicio del HECMNSXXI, 2. Residente de tercer año de Neurología del HECMN SXXI 3. Médico adscrito al servicio de Neurología del HECMNSXXI, 4. Ex Jefe de servicio del HECMNSXXI 5. Jefe de Servicio de Oftalmología HECMN Siglo XXI, 6. Residente de alta especialidad en Retina del HECMN SXXI.

INTRODUCCIÓN: La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la enfermedad de Alzheimer, que afecta al 2-3% de la población ≥ 65 años de edad, en México se estima una incidencia alta de 40 a 50 casos por 100 000 habitantes. En las etapas tardías, es severamente discapacitante. Se caracteriza por la acumulación de alfa-sinucleína en sitios específicos del sistema nervioso que condiciona a su vez la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia nigra, alterando así la neurotransmisión dentro del circuito motor del cuerpo estriado; todos estos cambios se desarrollan tempranamente previo al desarrollo de los síntomas motores. En las capas internas de la retina también existen neuronas dopaminérgicas que al sufrir degeneración ocasionan cambios en el grosor de la retina, dichos cambios han podido medirse cada vez con mayor confiabilidad con el refinamiento en la tecnología aplicada a la tomografía de coherencia óptica. Hasta el momento no se cuenta con un biomarcador de la degeneración dopaminérgica más objetivo y estandarizado

que la evaluación clínica. Consideramos que identificar un biomarcador de degeneración dopaminérgica puede ayudar a evaluar el papel neuroprotector de los tratamientos actuales y futuros.

OBJETIVO: Determinar las diferencias en el grosor de las capas internas de la retina en las diferentes etapas de la enfermedad de Parkinson idiopática de los pacientes atendidos en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS: se trata de un estudio transversal observacional y analítico, piloto, desarrollado del 1 de julio al 1 de noviembre de 2020 en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI. Se realizó un muestreo por conveniencia de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson idiopática clínicamente establecida, sin tratamiento quirúrgico, sin comorbilidades o patología ocular, a los cuales se realizó UPDRS en OFF, se clasificó de acuerdo a los estadios Hoehn y Yahr modificado y se realizó tomografía de coherencia óptica con tecnología de barrido y segmentación automatizada (DRI OCT Triton, Topcon®). Se evaluó el espesor de la red de fibras nerviosas de la retina a nivel macular y peripapilar así como de la capa de células ganglionares + plexiforme interna a nivel macular. Para el análisis inferencial se comparó la mediana del grosor de la retina (como media y por sectores temporal, nasal, inferior y superior) entre grupos de severidad bajo (Hoehn y Yahr 1-2.5), moderado (Hoehn y Yahr 3) y severo (Hoehn y Yahr 4-5) como objetivo principal. Además estas medidas se compararon entre grupos de tiempo de evolución quinquenal, entre fenotipos de la enfermedad y entre lado más y menos afectado de acuerdo a la asimetría de los síntomas motores.

RESULTADOS: Se obtuvo una muestra de 16 ojos de 8 pacientes con una media de edad de 59.8 (± 8.47) años, 75% del sexo masculino, con 9.12 (± 3.56) años de diagnóstico y 10.37 (± 3.66) años desde el inicio de los síntomas motores. No encontramos pacientes en estadio 1, 1.5 o 5, 50% se encontraba en estadio 2.5, 25% en estadio 2 y 12.5% en estadios 3 y 4, respectivamente. El 75% presentaba fenotipo rígido-acinético.

Observamos reducción en el grosor de la retina a nivel macular [RNFL total: 106.50 (32.00) vs 99.75 (12.50) vs 96.25 (7.50), $p=0.135$; GCL+ total: 70.75 (19.83) vs 70.50 (1.66) vs 61.75 (0.50),

p=0.084] y peripapilar (RNFL: 106.33 (32.08) vs 99.95 (12.75) vs 96.46 (7.42), p=0.146] a mayor severidad, pero sin significancia estadística. La correlación de la RNFL macular y peripapilar fue inversa y moderada con respecto a la puntuación MDS-UPDRS ($r=-0.543$, $p=0.005$ y $r=-0.509$, $p=0.008$). Esta tendencia no fue tan clara cuando se realizó la comparación por tiempo de evolución: RNFL macular total [110.50 (11.50) vs 105.75 (13.50) vs 108.71 (32.50), $p=0.774$], GCL+ macular total [68.24 (5.17) vs 70.17 (6.34) vs 69.92 (22.00), $p=0.985$] y RNF peripapilar total [110.54 (11.42) vs 105.75 (13.25) vs 108.29 (32.33), $p=0.774$] y sin correlación. En los pacientes con más de 10 años de evolución se aprecia mayor adelgazamiento para aquellos con fenotipo rígido-acinético: RNFL macular total [100.37 (32.50) vs 117.50 (4.50), $p=0.643$], GCL+ total [64.42 (22.00) vs 75.42 (1.50), $p=0.643$] y RNFL peripapilar total [100.58 (32.33) vs 117.70 (4.25) $p=0.643$]. No se encontró un patrón de asimétrico claro cuando los ojos se clasificaron de acuerdo a su ipsilateralidad con el hemisferio más afectado. Los sectores afectados con más frecuencia fueron superior, inferior y temporal.

CONCLUSIONES: se observa tendencia al adelgazamiento de la retina a mayor severidad de la enfermedad de Parkinson, sin correlación con el tiempo de evolución e impresiona que de mayor intensidad en pacientes con fenotipo rígido acinético. Pese a la asimetría clínica que se presenta en los síntomas motores no se encontró asimetría interocular. Coincidimos con la bibliografía previa que los sectores afectados predominantemente son el temporal, superior e inferior. Se requieren estudios más grandes y longitudinales para demostrar el potencial uso de la OCT en la evaluación de la progresión de los pacientes con Enfermedad de Parkinson.

1. DATOS DEL ALUMNO	
<p>APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELÉFONO UNIVERSIDAD</p> <p>FACULTAD CARRERA/ESPECIALIDAD No. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO</p>	<p>RIVERA LÓPEZ WENDY IVONNE (228)1511589 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO</p> <p>Facultad de Medicina Neurología 517225431 wendyriveral@live.com.mx</p>
2. DATOS DE LOS TUTORES	
<p>TUTOR PRINCIPAL</p> <p>CO-TUTOR</p> <p>INVESTIGADORES ASOCIADOS</p>	<p>DRA. ALEJANDRA CALDERON VALLEJO Especialista en Neurología Maestría en Ciencias Médicas, UNAM. Jefa de Servicio de Neurología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI Teléfono: (55)56276900 ext. 21504 E-mail: p53_ale@hotmail.com</p> <p>DR. OSCAR CERVANTES MORALES Residente de alta especialidad en Retina UMAE HE CMN Siglo XXI. Tel. 3338 069933. Correo: E-mail: cervantes.oscar.o@gmail.com</p> <p>DR. CARLOS MARTÍNEZ CORTÉS Médico Adscrito Neurología de UMAE HE CMN Siglo XXI. Tel: 56276900 ext. 21504. E-mail: macc1084@hotmail.com</p> <p>DR. RAÚL CARRERA PINEDA Jefe del Servicio de Neurología UMAE HE CMN Siglo XXI. Tel. 56276900 ext. 21504. E-mail: luarcapi@hotmail.com</p> <p>DR. JULIO ALEJANDRO BLANCO D'MENDIETA Jefe de Servicio de Oftalmología UMAE HE CMN Siglo XXI. Tel. 56-27-69-00. ext.: 21701 E-mail: bdmendieta@hotmail.com</p>
3. DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO	DIFERENCIA EN EL GROSOR DE LA RETINA

<p>No. DE PÁGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO</p>	<p>EVALUADA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA OPTICA EN LAS DISTINTAS ETAPAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPULVEDA” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI</p> <p>121 2021 R-2020-3601-147</p>
--	---

2. INTRODUCCIÓN

2.1 MARCO TEÓRICO

2.1.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson es el segundo trastorno neurodegenerativo más común después de la enfermedad de Alzheimer, que afecta al 2-3% de la población ≥ 65 años de edad (1).

Las estimaciones mundiales de incidencia de la enfermedad de Parkinson promedian alrededor de 13 por cada 100 000 individuos por año. La enfermedad de Parkinson es rara antes de los 50 años de edad, pero la incidencia aumenta de 5 a 10 veces entre la sexta y la novena década de la vida, llegando a ser alrededor de 160 por cada 100 000 individuos mayores de 65 años por año. La prevalencia global, estimada conservadoramente en 0.3% en general, también aumenta agudamente con edad a 2% en mayores de 60 años y más del 3% en aquellos mayores de 80 años de edad (2,3).

En México se estima una incidencia mucho más alta con 40 a 50 casos por 100 000 habitantes (2); en Israel, poblaciones inuit de Alaska y entre nativos americanos, la prevalencia también es alta; estas variaciones reflejan posiblemente la contribución de un factor genético; por ejemplo, mayor prevalencia de los genes de penetración incompleta asociados con la enfermedad de Parkinson (es decir, LRRK2 (que codifica serina / treonina-proteína quinasa 2 rica en leucina) y GBA (que codifica glucocerebrosidasa) en los judíos Askenazi (1).

No se ha encontrado un patrón de distribución geográfica, encontrando en Asia incidencias dispares, tan bajas como 1.5 por 100 000 individuos por año en China y de hasta 26 por 100 000 individuos por año en Japón (4); si bien en general se ha observado que la incidencia en África es más baja que en Europa, siendo ésta última similar a la reportada entre Asia y América, y más alta en población hispana (3).

Por otro lado, alrededor del 90% de los casos de enfermedad de Parkinson no tienen una causa genética identificable; cobrando mayor relevancia la influencia de los factores medioambientales. Se estima un riesgo relativo de 1.6 entre los pacientes con alto consumo de lácteos, quizá por su efecto reductor de uratos; la exposición a ciertos pesticidas afecta el complejo mitocondrial I y genera estrés oxidativo que se relacionan con aumento el riesgo de padecer Enfermedad de Parkinson a medida que incrementan los días de exposición. El uso de metanfetamina tiene un riesgo relativo mayor al 2.5, asociado a daño en la neuronas dopaminérgicas demostrado al menos en modelos experimentales; se ha observado incremento en la incidencia de enfermedad de Parkinson en pacientes con melanoma y viceversa, aumento en la incidencia de melanoma en pacientes con EP de inicio temprano, sin encontrar una relación bien establecida entre pacientes con antecedente heredofamiliar para ambas enfermedades. El traumatismo craneoencefálico tiene un riesgo relativo de (4 - 9) que disminuye en los años subsecuentes y se asocia a ruptura de la barrera hematoencefálica, inflamación, aumento en la liberación de glutamato y acumulación de alfa-sinucleína. Pese a la aparente protección hormonal que implica la diferencia de prevalencia entre mujeres y hombres, hay evidencia que la incidencia es mayor en el grupo de pacientes mujeres con uso de remplazo hormonal postmenopáusico; no existe una relación clara entre obesidad, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, consumo de macronutrientes (grasas, hierro, vitaminas) o alcoholismo y enfermedad de Parkinson.

Los factores protectores conocidos son el tabaquismo con un claro efecto causal de fisiopatología aún desconocida pues la relación hombre mujer ha cambiado con forme lo ha hecho el hábito y se demuestra en sus diferentes formas de consumo; de igual manera el consumo de cafeína del que se ha propuesto como mecanismo el bloqueo del receptor de adenosina A2A; el té negro independientemente de su concentración de cafeína; también lo es el aumento en la concentración de uratos en sangre, por su metabolismo hacia potentes antioxidantes.

El uso de antiinflamatorios no esteroideos en general no ha demostrado disminución del riesgo con respecto a la población general, salvo Ibuprofeno por su acción sobre PPAR γ . Finalmente la actividad física moderada a vigorosa también se ha confirmado como factor neuroprotector contra

el Parkinson, quizá por el aumento de urato sérico que produce, incremento en la regulación de PGC1a y recambio de dopamina. (3).

Esta enfermedad es dos veces más común en hombres que en mujeres, aunque se desconoce la fisiopatología de esta razón, se ha atribuido un efecto protector de los estrógenos, un mecanismo genético asociado al sexo o diferencias específicas de sexo en la exposición a factores de riesgo ambientales (5).

Hay una clara relación entre el aumento en la esperanza de vida y la prevalencia. Se ha calculado que la enfermedad de Parkinson afecta actualmente a 4.1 millones de personas mayores de 50 años y esta cifra se duplicará en los siguientes 10 años (2), lo cual representa un claro problema de salud pública a largo plazo.

La mortalidad aumenta después de la primera década de evolución de la enfermedad con respecto a la población general, llegando incluso a duplicarse (6).

2.1.2 FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson es una sinucleinopatía, en la que tradicionalmente se ha descrito la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia negra como el defecto esencial dentro de su fisiopatología, la cual genera una neurotransmisión dopaminérgica deficiente dentro del circuito motor del cuerpo estriado. La degeneración en etapas tempranas previas al inicio de los síntomas motores, se limita a las células dopaminérgicas localizadas en la sustancia negra ventrolateral, que progresivamente se generaliza a otras regiones del mesencéfalo siguiendo un eje de caudal a rostral, hacia medial y dorsal (7).

Son pocos los estudios en los que se ha evaluado la magnitud y la tasa de degeneración nigral a lo largo de la enfermedad, pero los hallazgos de éstos son importantes para comprender que las

medidas neuroprotectoras deben iniciarse de forma inmediata al diagnóstico. La pérdida de marcadores dopaminérgicos así como de neuronas nigrales melanizadas ocurre velozmente dentro de los primeros cinco años de diagnóstico; cuantitativamente se estima una pérdida del 35-75% de la densidad de marcadores dopaminérgicos (células tirosina hidroxilasa positivas y fibras transportadoras de dopamina), entre el 70 y 90 % al quinto año y a partir de entonces se reportan pocos cambios (8).

Estos cambios ocurrieron tanto en pacientes jóvenes como adultos mayores, lo cual indica que este proceso es independiente a la degeneración por envejecimiento. Hay una pérdida del 18% de la expresión de tirosina hidroxilasa en neuronas dopaminérgicas melanizadas en sujetos control, que se atribuye al envejecimiento, mientras que en los pacientes con enfermedad de Parkinson la pérdida fue variable (50-90%) pero claramente mayor (9). Además en condiciones normales a lo largo del envejecimiento, parece haber un mecanismo compensatorio con hipertrofia de las neuronas pigmentadas y tirosina-hidroxilasa positiva productoras de dopamina, el cual no se encuentra en los estudios histopatológicos de pacientes con enfermedad de Parkinson (10).

Estudios recientes sobre el genoma humano han logrado identificar genes y vías moleculares involucradas en la fisiopatología de esta enfermedad, tanto de su forma genética como la forma esporádica. Ejemplos de estas vías son: proteostasis de α -sinucleína, función mitocondrial, estrés oxidativo, homeostasis de calcio, transporte axonal y neuroinflamación (1,11).

Muchos trastornos neurodegenerativos se desarrollan en asociación con el plegamiento erróneo y la acumulación de una amplia variedad de proteínas. En la enfermedad de Parkinson existe una correlación negativa entre la densidad neuronal de células dopaminérgicas y la carga local de α -sinucleína en la sustancia negra (12). Así, otra característica histopatológica que define a esta enfermedad y causa de la misma, es la deposición anormal de fibrillas insolubles de α -sinucleína (cuerpos de Lewy) en una distribución específica temporal y espacial (13). La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una clara tendencia al daño y pérdida neuronal en núcleos grises y

zonas corticales, regiones particularmente relacionadas con funciones motoras (sistema somatomotor, visceromotor y límbico).

La distribución progresiva de los agregados de alfa sinucleína en forma de cuerpos de Lewy o neuritas de Lewy, fue descrita por Braak y colegas desde principios del siglo actual, quienes de acuerdo a hallazgos histopatológicos clasificaron los cambios secuenciales en seis estadios, los primeros dos corresponden clínicamente a una etapa premotora.

- En el estadio 1 se afecta el bulbo olfatorio y núcleo olfatorio anterior, el núcleo motor del vago y el plexo mientérico. Por ello se ha encontrado que hasta 90% de los pacientes tienen alterada la capacidad para identificar y distinguir olores; la presencia de estreñimiento se encuentra hasta en el 60-80% de los pacientes; también hay algunos casos de disfunción eréctil y afección urinaria por afección parasimpática, mientras que la denervación simpática incompleta no es clínicamente evidente en estadios tempranos.
- En el estadio 2 podemos encontrar cambios en el estado de ánimo como depresión y trastornos del sueño, secundario a la afección del locus ceruleus, núcleo magnocelular y núcleo posterior del rafé con disfunción serotoninérgica.
- A partir del estadio 3 inician los síntomas motores clásicos de la enfermedad de Parkinson: temblor, rigidez y bradicinecia; corresponde a la etapa 1 en la clasificación Hoehn y Yahr. Inicia la afección de la pars compacta de la sustancia nigra empezando por el subnúcleo posterolateral seguido de los subnúcleos posterosuperior y posteromedial; el inicio de los síntomas motores requiere al menos una pérdida del 50% de sus neuronas, la depleción de dopamina estriatal genera hiperactividad de las proyecciones estriatales de la vía indirecta. También se afecta el núcleo pedúnculo pontino que participa en el inicio y regulación de la marcha, y el subnúcleo central de la amígdala.
- En el estadio 4 la afección se torna más difusa, hacia el núcleo intersticial de la estría terminalis, el núcleo accesorio cortical y basolateral de la amígdala, claustró ventral, núcleo intralaminar del tálamo, el hipocampo (cuerno 2 de Amón) y la corteza temporal anteromedial. La afección de múltiples componentes del sistema límbico genera

alteraciones cognitivas, emocionales, autonómicas y conductuales como el trastorno compulsivo, la apuesta patológica y la hipersexualidad que además pueden ser exacerbados por los agonistas dopaminérgicos.

- En el estadio 5 se observa compromiso de la estabilidad postural, alteraciones motoras correspondientes a las etapas 3 y 4 de Hoehn y Yahr, derivado de la afección de células piramidales neocorticales de las capas V y VI de las áreas de asociación secundarias y terciarias. La afección en la corteza temporal medial con la formación hipocámpica y los núcleos amigdalinos se trona más severa al igual que el déficit cognitivo al que conducen. También se observa extensión de los agregados de alfa sinucleína hacia la corteza insular, subgeniculada y el cíngulo anterior que resulta en afección autonómica.
- En el estadio 6 los cuerpos de Lewy se han acumulado ya hasta en las áreas primarias somatosensoriales, premotora y motora primaria. El daño severo en los sistemas autonómicos, límbicos y somatomotores conduce finalmente a la demencia e inmovilización del paciente.

La progresión previamente descrita se ha encontrado en la mayoría pero no en todos los pacientes con enfermedad de Parkinson (14, 15).

Las mutaciones puntuales y duplicaciones del gen SNCA que codifica la α -sinucleína se encuentran en la enfermedad de Parkinson genética; así como polimorfismos de nucleótido único en regiones no codificantes de este gen, modifican la susceptibilidad de desarrollar enfermedad de Parkinson tipo esporádica y su fenotipo (16). Se cree que la α -sinucleína tiene funciones dentro del citosol como el tráfico intracelular, en las mitocondrias, tal vez en la dinámica de las vesículas sinápticas y probablemente como chaperona (17).

Se dice que la α -sinucleína adquiere propiedades neurotóxicas una vez que pasa de su forma habitual monomérica y soluble hasta formar agregados en forma de fibrillas grandes e insolubles conocidas como cuerpos de Lewy; los desencadenantes de este proceso son múltiples: sobreproducción, alteración en las vías moleculares de degradación y las mutaciones que conducen al mal plegamiento y oligomerización de la proteína (18, 19).

La α -sinucleína tiene varias implicaciones en la homeostasis de la dopamina: regula la actividad del transportador de dopamina DAT implicado en la recaptura presináptica del neurotransmisor, aunque la forma en la que lo hace aún es incierta. Su concentración también afecta la densidad de transportador vesicular de dopamina VMAT2 en una relación inversa. Por lo tanto, la sobreexpresión de α -sinucleína conduce al acumulo de dopamina citosólica y la ausencia de ésta (de ésta o de su función normal) causa un recaptación disminuida de dopamina en el cuerpo estriado, disminución de niveles estriatales de tirosina hidroxilasa y disminución del número de neuronas dopaminérgicas en la sustancia nigra; el desarrollo normal de α -sinucleína evita la muerte celular y/o promueve la diferenciación de las neuronas dopaminérgicas en el sistema nervioso (18,20).

La homeostasis intracelular de la α -sinucleína se mantiene por las acciones proteolíticas del sistema ubiquitina-proteasoma y el sistema de autofagia lisosomal, el cual se encuentra reducido en la edad adulta mayor, consistente con el hecho de que el incremento en la edad es un factor de riesgo para desarrollar enfermedad de Parkinson. A su vez se ha observado una especie de círculo vicioso en el que a su vez la acumulación de α -sinucleína interrumpe el sistema de autofagia (21,22). Se han encontrado diversas mutaciones en pacientes con enfermedad de Parkinson genética, las cuales también alteran el sistema de degradación. (1)

Aunado a lo anterior, recientemente se ha encontrado que la deficiencia en el sistema de autofagia lisosomal propicia la exocitosis de agregados de α -sinucleína al espacio extracelular, que a su vez pueden ser captados por neuronas vecinas, convirtiéndose en moldes de proteína mal plegada que serán replicados exponencialmente en el sistema nervioso central, que recuerda al modelo de propagación de un priónico (23).

En modelos animales, la acumulación de α -sinucleína dentro de las mitocondrias genera déficit en el complejo I de la cadena respiratoria, lo que produce estrés oxidativo; por otro lado la inactivación génica del PPAR γ coactivador-1 α que participa en la biogénesis mitocondrial y el metabolismo oxidativo, aumenta la susceptibilidad de las células para formar oligómeros de α -sinucleína. De este modo ambos procesos patogénicos podrían exacerbarse y perpetuarse el uno al otro. Además, cuando el factor de transcripción mitocondrial A se agota selectivamente en las neuronas dopaminérgicas de ratones MitoPark, las mitocondrias en las neuronas dopaminérgicas de la

sustancia negra desarrollan una cadena de transporte de electrones defectuosa, lo que conduce a la degeneración neuronal que inicia a nivel axonal (24). El estrés oxidativo también se ha encontrado en la enfermedad de Parkinson genética, por ejemplo en su forma genética recesiva asociada a los genes PARK2 y PINK1, éstos codifican proteínas que participan en la eliminación de mitocondrias dañadas (1).

La teoría del estrés oxidativo como clave en la patogenia de esta sinucleinopatía, explica en parte la susceptibilidad preponderante que tienen las neuronas dopaminérgicas localizadas en la sustancia nigra estriatal, a degenerarse con mayor rapidez que el resto de las neuronas dopaminérgicas dentro del sistema nervioso central; y es que éstas poseen axones desmielinizados particularmente largos con una alta densidad de sinapsis que demandan mayor energía, aunado a una actividad autónoma a manera de marcapasos basada en oscilaciones de calcio citosólico que dependen del metabolismo energético (25).

Por si fuera poco, todos los mecanismos de daño previamente mencionados pueden generar incremento en la expresión de complejo mayor de histocompatibilidad I en neuronas dopaminérgicas, tras lo cual se inicia una reacción inflamatoria mediada por linfocitos T citotóxicos que culmina en muerte celular. Lo anterior se ha observado en cultivos de células murinas en respuesta a microglia activada por neuromelanina o alfa-sinucleína, así como por la exposición a interferón γ y tras la exposición crónica al precursor de dopamina L-DOPA (L-dihidroxifenilalanina) a altas dosis que difieren de las usadas en la práctica clínica (26).

2.1.3 DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El diagnóstico de certeza es histopatológico, sin embargo ello resulta clínicamente inútil. Así, se han diseñado criterios basados en la presencia de signos clínicos, la progresión de los mismos de acuerdo a la historia natural de la enfermedad y la ausencia de aquellos que son más comunes en otros tipos de Parkinsonismo. La sensibilidad de los mismos varía de acuerdo a la experiencia y grado de especialización de quien los aplica así como el momento con respecto a la evolución de la enfermedad en que el paciente es observado (14, 27). Se ha reportado que el diagnóstico inicial

realizado antes de los dos años de evolución de los síntomas motores sólo fue correcto en aproximadamente 65% de los pacientes, además que el tiempo promedio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico final es de 5 años, con un rango sumamente amplio de 1.5 hasta 19 años en el peor de los casos. Cuando los criterios son aplicados por médicos neurólogos especialistas en movimientos anormales, la sensibilidad es tan alta como 91.1%, el valor predictivo positivo de 98.6% y una especificidad entre el 95 -98 %. La información es controversial con respecto a si ha incrementado la precisión del diagnóstico entre médicos neurólogos generales conforme se ha profundizado en conocimiento, experiencia y calidad en estudios de imagen que ayudan a descartar diagnósticos diferenciales, con una variabilidad de diagnóstico corroborado por histopatología entre 70% y 90%; la sensibilidad del diagnóstico de otros parkinsonismos atípicos sigue siendo menor que para el Parkinson idiopático tanto entre especialistas de movimientos anormales como neurólogos generales (28, 29).

Se han propuesto diferentes criterios diagnósticos, los más recientes revisados por la Move Disorder Society han dado más peso que antes a los síntomas no motores sobre la base de que éstos inician tempranamente y a lo largo de la evolución pueden mermar la calidad de vida; sin embargo los síntomas motores siguen siendo cardinales. A continuación presentamos los criterios que se han propuesto previamente.

TABLA 1. UK PARKINSON'S DISEASE SOCIETY BRAIN BANK'S CLINICAL CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF PROBABLE PARKINSON DISEASE
<p>Paso 1</p> <p>Bradicinecia, más al menos uno de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Rigidez -Temblor de reposo de 4-6 Hz -Inestabilidad postural no causada por disfunción primaria visual, vestibular, cerebelar o propioceptiva.
<p>Paso 2</p> <p>Exclusión de otras causas de parkinsonismo</p>
<p>Paso 3</p> <p>Al menos tres de los siguientes criterios de apoyo (prospectivo):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inicio unilateral - Temblor de reposo - Progresivo - Asimetría persistente afectando predominantemente el sitio de inicio - Excelente respuesta (70-100%) a levodopa

- Corea severa inducida por levodopa (discinesia)
- Respuesta a levodopa por 5 años o más
- Curso clínico por 10 años o más

TABLA 2. NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE (NINDS) DIAGNOSTIC CRITERIA FOR PARKINSON'S DISEASE

Grupo A de características (características de Enfermedad de Parkinson)

- Temblor de reposo
- Bradicinecia
- Rigidez
- Inicio asimétrico

Grupo B de características (sugestivas de diagnóstico alternativo)

- Características inusuales al inicio del curso clínico
- Inestabilidad postural prominente en los primeros 3 años después del inicio de los síntomas
- Fenómeno de congelamiento en los primeros 3 años
- Alucinaciones no relacionadas con medicación en los primeros 3 años
- Demencia que precede a los síntomas motores o que se presenta en el primer año
- Parálisis supranuclear progresiva o sacadas verticales lentas
- Disautonomía sintomática severa no relacionada con efecto de medicamento
- Documentación de otra condición que puede producir parkinsonismo bajo una explicación plausible

Criterios

Enfermedad de Parkinson definida:

- Todos los criterios para probable Parkinson se han cumplido y
- La confirmación histopatológica del diagnóstico se obtiene por autopsia

Enfermedad de Parkinson probable:

- Al menos tres de las características del grupo A se encuentran presentes y
- Ninguna de las características del grupo B se encuentran presentes (en pacientes con 3 o más años de evolución de los síntomas) y
- Respuesta sustancial y sostenida a levodopa o agonistas dopaminérgicos.

Enfermedad de Parkinson posible:

- Al menos dos de las características del grupo A, siendo alguna de esas dos temblor o bradicinecia
- Ninguna de las características del grupo B se encuentran presentes o los síntomas han estado presentes 3 o menos años
- Hay respuesta sustancial y sostenida a levodopa o agonistas dopaminérgicos o el paciente no ha tenido adecuado tratamiento con

levodopa o agonistas dopaminérgicos

TABLA 3. MDS CLINICAL DIAGNOSTIC CRITERIA FOR PD—EXECUTIVE SUMMARY/COMPLETION FORM

El primer criterio esencial es el parkinsonismo, que se define como bradicinecia, en combinación con al menos 1 de temblor o rigidez en reposo. El examen de todas las manifestaciones cardinales debe llevarse a cabo como se describe en la escala de clasificación MDS-UPDRS. Una vez que se ha diagnosticado el parkinsonismo:

El diagnóstico de EP clínicamente establecida requiere:

1. Ausencia de criterios de exclusión absoluta.
2. Al menos dos criterios de apoyo, y
3. No hay banderas rojas

El diagnóstico de EP clínicamente probable requiere:

1. Ausencia de criterios de exclusión absoluta.
2. Presencia de banderas rojas contrarrestadas por criterios de apoyo.
Si 1 bandera roja está presente, también debe haber al menos 1 criterio de apoyo
Si 2 banderas rojas, se necesitan al menos 2 criterios de apoyo
No se permiten más de 2 banderas rojas para esta categoría.

Criterios de soporte

1. Respuesta beneficiosa clara y dramática a la terapia dopaminérgica. Durante el tratamiento inicial, el paciente volvió al nivel de función normal o casi normal. En ausencia de una documentación clara de la respuesta inicial, una respuesta dramática se puede clasificar como:

- a) Mejora marcada con aumentos de dosis o empeoramiento marcado con disminuciones de dosis. Los cambios leves no califican. Documente esto de manera objetiva (> 30% en UPDRS III con cambio en el tratamiento) o subjetivamente (historial claramente documentado de cambios marcados de un paciente o cuidador confiable).
- b) Fluctuaciones de activación / desactivación inequívocas y marcadas, que en algún momento deben haber incluido el desgaste predecible al final de la dosis.

2. Presencia de discinesia inducida por levodopa
3. Temblor en reposo de una extremidad, documentado en el examen clínico (en el pasado o en el examen actual)
4. La presencia de pérdida olfatoria o denervación simpática cardíaca en la gammagrafía MIBG

Criterios de exclusión absoluta: la presencia de cualquiera de estas características descarta PD:

1. Anormalidades cerebelosas inequívocas, como marcha cerebelosa, ataxia de extremidades o anomalías oculomotoras cerebelosas (p. Ej., Nistagmo evocado por la mirada sostenida, sacudidas de ondas cuadradas macro, sacadas hiperométricas)

2. Parálisis de la mirada supranuclear vertical hacia abajo, o ralentización selectiva de las sacadas verticales hacia abajo
3. Diagnóstico de probable demencia frontotemporal variante conductual o afasia progresiva primaria, definida de acuerdo con criterios de consenso 31 dentro de los primeros 5 años de enfermedad
4. Características parkinsonianas restringidas a las extremidades inferiores durante más de 3 años.
5. Tratamiento con un bloqueador del receptor de dopamina o un agente que agota la dopamina en una dosis y un curso de tiempo consistente con el parkinsonismo inducido por fármacos.
6. Ausencia de una respuesta observable a las dosis altas de levodopa a pesar de una gravedad de la enfermedad al menos moderada
7. Pérdida sensorial cortical inequívoca (es decir, grafiestesia, estereognosis con modalidades sensoriales primarias intactas), apraxia ideomotora de extremidad clara o progresiva afasia
8. Neuroimagen funcional normal del sistema dopaminérgico presináptico
9. Documentación de una condición alternativa que se sabe que produce parkinsonismo y está plausiblemente relacionada con los síntomas del paciente, o que el experto evalúa médico, basado en la evaluación diagnóstica completa, considera que un síndrome alternativo es más probable que la EP

Banderas rojas:

1. Rápida progresión de la deficiencia de la marcha que requiere el uso regular de la silla de ruedas dentro de los 5 años del inicio
2. Una ausencia completa de progresión de los síntomas o signos motores durante 5 o más años a menos que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento
3. Disfunción bulbar temprana: disfonía severa o disartria (habla ininteligible la mayor parte del tiempo) o disfagia severa (que requiere alimentos blandos, sonda NG o alimentación por gastrostomía) dentro de los primeros 5 años
4. Disfunción respiratoria inspiratoria: estridor inspiratorio diurno o nocturno o suspiros inspiratorios frecuentes.
5. Insuficiencia autonómica severa en los primeros 5 años de la enfermedad. Esto puede incluir:
 - a) Hipotensión ortostática: disminución ortostática de la presión arterial dentro de los 3 minutos de estar de pie por al menos 30 mm Hg sistólica o 15 mm Hg diastólica, en ausencia de deshidratación, medicamentos u otras enfermedades que podrían explicar la disfunción autonómica, o
 - b) Retención urinaria severa o incontinencia urinaria en los primeros 5 años de la enfermedad (excluyendo la incontinencia de esfuerzo de larga duración o pequeña en mujeres), eso no es simplemente incontinencia funcional. En los hombres, la retención urinaria no debe ser atribuible a la enfermedad de la próstata, y debe estar asociada con la disfunción eréctil.
6. Recurrente (> 1 / a) cae debido al saldo deteriorado dentro de los 3 años de inicio
7. Anterócollis (distónico) desproporcionado o contracturas de manos o pies dentro de los primeros 10 años
8. Ausencia de cualquiera de las características no motoras comunes de la

enfermedad a pesar de 5 años de duración de la enfermedad. Estos incluyen disfunción del sueño (insomnio de mantenimiento del sueño, somnolencia diurna excesiva, síntomas del trastorno del comportamiento del sueño REM), disfunción autónoma (estreñimiento, urgencia urinaria diurna, ortostasis sintomática), hiposmia o disfunción psiquiátrica (depresión, ansiedad o alucinaciones)

9. Signos inexplicables del tracto piramidal, definidos como debilidad piramidal o hiperreflexia patológica clara (excluyendo asimetría refleja leve y respuesta plantar extensora aislada).

10. Parkinsonismo simétrico bilateral. El paciente o el cuidador informan inicio de síntomas bilaterales sin predominio lateral, y no se observa predominio lateral en el examen objetivo

Criterios de aplicación

1. ¿Tiene el paciente parkinsonismo, según lo definido por los criterios de MDS?

En caso negativo, no se puede diagnosticar una EP probable ni una EP clínicamente establecida. En caso afirmativo:

2. ¿Hay algún criterio de exclusión absoluta presente?

En caso afirmativo, ni la EP probable ni la EP clínicamente establecida pueden diagnosticarse. Si no:

3. Número de banderas rojas presentes _____

4. Número de criterios de apoyo presentes _____

5. ¿Hay al menos 2 criterios de apoyo y no hay banderas rojas?

En caso afirmativo, el paciente cumple con los criterios para la EP clínicamente establecida. Si no:

6. ¿Hay más de 2 banderas rojas?

En caso afirmativo, la probable EP no se puede diagnosticar. Si no:

7. ¿El número de banderas rojas es igual o menor que el número de criterios de apoyo?

En caso afirmativo, el paciente cumple con los criterios de probable EP

Los últimos son más confiables y precisos y son los que se han propuesto para el diagnóstico en protocolos de investigación (30).

Actualmente el diagnóstico sigue siendo clínico, pero se siguen investigando diversos estudios: la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) pueden evaluar la densidad de las terminales dopaminérgicos presinápticas dentro del cuerpo estriado a través de las siguientes medidas:

- Actividad de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos con 18F-dopa PET

- Disponibilidad de transportadores de dopamina presinápticos con ^{123}I -2 β -carbometoxi-3 β -(4-yodofenil) tropano (^{123}I -CIT) SPECT o ^{123}I -2 β -carbometoxi-3 β -(4-yodofenil) -N-(3-fluoropropilo) SPECT de nortropano (^{123}I -FP-CIT)
- Cantidad de transportador de monoamina vesicular (VMAT2) con PET con ^{11}C -dihidrotetrabenazina (^{11}C -DTBZ) o PET con ^{18}F -dihidrotetrabenazina (^{18}F -DTBZ)

Dichos estudios de imagen tienen la ventaja de no ser invasivos y diferenciar entre trastornos con y sin deficiencia terminal dopaminérgica presináptica, sin embargo no se puede distinguir entre diferentes patologías con neurodegeneración de la pars compacta de la sustancia nigra como la parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal, demencia con cuerpos de Lewy. Además no se encuentran disponibles ampliamente y tienen un alto costo.

Otros test diagnósticos que puedan servir como biomarcador para el diagnóstico temprano y seguimiento, se siguen investigando: entre ellos la resonancia magnética de muy alta resolución (7 teslas), proteínas en líquido cefalorraquídeo como alfa sinucleína, DJ-1, tau, beta amiloide y beta glucocerebrosidasa. Dada la penetrancia incompleta en las formas genéticas, la positividad en las pruebas genéticas no es diagnóstica en pacientes asintomáticos (31).

2.1.4 RETINOPATÍA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

La visión es una función compleja que inicia con la captación de estímulos fóticos en la retina, que a través de su compleja organización son descompuestos, combinados y seleccionados para hacerlos llegar como señales eléctricas por la vía visual hasta la corteza occipital donde son interpretados y pueden percibirse de forma consciente.

La retina de los mamíferos está compuesta por más de 60 tipos diferentes de neuronas con funciones específicas que se organizan histológicamente en 10 capas (epitelio pigmentado, capa de células fotorreceptoras, capa limitante externa, capa nuclear externa, capa plexiforme externa, capa nuclear interna, capa plexiforme interna, capa de células ganglionares, capa de fibras del nervio óptico y capa limitante interna, enumerados desde la parte más superficial) y en tres niveles

básicos de procesamiento: en el primer nivel los estímulos de salida generados por los fotorreceptores (elementos aferentes) se distribuyen de forma paralela; en el segundo nivel estos estímulos son captados por células ganglionares (elementos eferentes) que tienen una respuesta selectiva a cada uno de ellos; finalmente en el tercer nivel los estímulos seleccionados son codificados por la actividad conjunta de las células bipolares, amacrinas y horizontales (llamadas en conjunto elementos intrínsecos) (32).

Las células amacrinas controlan la respuesta de las células ganglionares, también hacen sinapsis con las células bipolares a las que retroalimentan y entre sí; la mayoría se localiza en la capa nuclear interna y plexiforme interna. Tienen una gran diversidad estructural y sus funciones principales dentro del complejo procesamiento de la visión es crear efectos contextuales para las respuestas de las células ganglionares (campo amplio), mantener la comunicación vertical entre las diferentes capas de la retina (campo estrecho) y tareas específicas diversas (33). Hasta ahora, se han identificado alrededor de treinta subpoblaciones distintas de células amacrinas; éstas pueden clasificarse en función de la morfología de la dendrita, sus características funcionales y más fácilmente por el tipo de neurotransmisor que expresan. De acuerdo a esto último, se clasifican en dos subpoblaciones principales: tipos GABAérgicos y glicinérgicos; las células amacrinas GABAérgicas se distribuyen tanto en la capa ganglionar como plexiforme interna, en su mayoría son de campo amplio y pueden subclasificarse por su expresión de neurotransmisores y neuropéptidos tales como colina acetil transferasa (ChAT), neuropéptido Y (NPY), tirosina hidroxilasa (TH) u óxido nítrico sintasa. Funcionalmente, las células amacrinas dopaminérgicas tirosina hidroxilasa positivas modulan la adaptación a la luz y participan por tanto en el ritmo circadiano (34).

El desarrollo de la células amacrinas de la retina depende de factores genéticos regulados por Pax6, Sox2, Bclaf1, Foxn4, Neurod6, Neurod4, Neurod1 y Barhl2 hasta ahora identificados (34).

Las células amacrinas y células interplexiformes de la retina, ambas dopaminérgicas, al igual que otras neuronas dopaminérgicas del sistema nervioso en la sustancia nigra, presentan actividad autónoma generando potenciales de acción aun en ausencia de estímulo sináptico, dicha actividad puede ser regulada a su vez por otras neuronas amacrinas gabaérgicas de acuerdo a la presencia o ausencia de estímulo luminoso. Dentro de los estudios que se han realizado para profundizar el conocimiento acerca de estas células, se observó que la inducción de fosfatasa alcalina placentaria mediante la adición de cDNA al promotor de la secuencia del gen para tirosina hidroxilasa, como marcador de superficie en las células amacrinas dopaminérgicas de roedores transgénicos, también se expresó en otras células dopaminérgicas del sistema nervioso central como las del bulbo olfatorio y la sustancia negra mesencefálica; por tanto se infiere que se trata de células similares (35).

La densidad de interneuronas dopaminérgicas en la retina de los humanos es de 20 células por mm^2 , que equivale a un total aproximado de 20 000. Dichas neuronas se reducen en cantidad durante el envejecimiento normal. Desde finales de los 80's se observó que en pacientes con Enfermedad de Parkinson el circuito dopaminérgico a nivel retiniano también se encuentra afectado; en ese entonces se identificó con estudios histopatológicos, a través del electroretinograma y potenciales evocados visuales o incluso pruebas sencillas de sensibilidad al contraste; los mismos cambios en los estudios paraclínicos se documentaron en voluntarios sanos tras la administración de antagonistas dopaminérgicos. Se postuló entonces que los defectos visuales se deben a la falta de regulación de las células dopaminérgicas sobre las células ganglionares lo cual disminuye su respuesta de campo receptivo, es decir que disminuye su capacidad de responder a un estímulo fótico localizado en un espacio determinado y la tasa de impulsos electroquímicos que genera (35-37). Esto se refleja en una disminución de la sensibilidad de contraste dinámico, déficit visoespacial y mala adaptación a la transición luz/oscuridad; por lo último, incluso se ha reportado disminución en la duración de la imagen negativa que se produce tras el cambio de intensidad de luz en el ambiente (38-43).

Las alteraciones de la visión como parte de los síntomas no motores e incluso tempranos en la Enfermedad de Parkinson han sido reportados desde hace varias décadas, sin embargo hasta ahora no forman parte de la evaluación en la progresión de dicho padecimiento (36,44,45). Estas alteraciones, las derivadas de la disfunción del circuito dopaminérgico de la retina mejoran parcialmente con el uso de L-DOPA (46). Otras alteraciones visuales con fisiopatología diferente también se han descrito dentro del padecimiento: glaucoma, alteraciones en el movimiento ocular y efectos adversos de medicamentos que habrá que diferenciar (44). Todas estas alteraciones disminuyen el mecanismo compensatorio de la visión ante una retroalimentación cinética reducida (47). También se ha observado relación entre el déficit de la visión de contraste con el deterioro cognitivo (48).

La capa de Células Ganglionares (GCL) es la vía final en el flujo de la información visual hacia el nervio óptico, la cual será conducida a través de la capa de fibras nerviosas. Las células retinianas dopaminérgicas están alteradas en los pacientes con EP, llevando al adelgazamiento de las capas retinianas internas, incluyendo la red de fibras nerviosas de la retina (RNFL) y GCL. Con el refinamiento de la tecnología aplicada en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, se han podido observar cambios en el grosor de las capas internas de la retina. Aunque hay varios estudios que han demostrado el adelgazamiento retiniano, específicamente RNFL peripapilar en pacientes con Parkinson, la patogénesis de la enfermedad incluye la degeneración no solo de los axones, sino también de los cuerpos celulares y las dendritas, por lo que la degeneración dopaminérgica progresiva a nivel de la retina causa la pérdida de las células amácrinas que conllevan a la alteración también de las células ganglionares. (49).

La mayoría de estudios que demuestran disminución en la capa de fibras nerviosas, lo han marcado principalmente en los cuadrantes inferotemporales de la mácula y alrededor del disco óptico. El grosor foveal y perifoveal (una zona anular de 0,75 a 1,5 mm) se había usado anteriormente para estimar la degeneración de las células ganglionares, ya que cerca del 50% de ellas se localizan a menos de 4.5mm de la fóvea. Esta zona está casi desprovista de fibras de nervio óptico y se superpone parcialmente a la zona avascular foveal dejando al descubierto la

capa ganglionar y plexiforme interna donde se localizan la mayor parte de las células amacrinas dopaminérgicas (49-51). Dicho adelgazamiento de la retina es significativamente mayor en pacientes con enfermedad de Parkinson con respecto a los controles sanos; se relaciona con el tiempo de evolución, con la severidad de la discapacidad e incluso con la asimetría de los síntomas (52-56) pero los resultados son variables (57, 58).

Además del adelgazamiento en zonas específicas de la retina, se ha encontrado a su vez depósitos de alfa sinucleína en la capa plexiforme interna y capa ganglionar, con una disposición que difiere de la encontrada en el envejecimiento o en otras sinucleinopatías como la enfermedad de Alzheimer o la demencia por cuerpos de Lewy (59, 60).

Así, los cambios característicos de la enfermedad de Parkinson que se han descrito en la sustancia nigra mesencefálica en estudios postmortem, ahora son identificables también in vivo, en una extensión del sistema nervioso central que es la retina. De este modo, los ojos no solo son un reflejo del alma como se acuña poéticamente; sus estructuras, en este caso preciso la retina, también es reflejo de procesos patológicos que suceden en otras regiones del sistema nervioso central y por lo tanto pueden servir como biomarcadores que nos ayuden a evaluar a futuro la progresión de la enfermedad y su respuesta a tratamientos diversos.

2.1.5 TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA OPTICA

La retina fue descrita como tejido desde el siglo IV a.C. por Herófilo, padre de la anatomía; sin embargo su observación in vivo en modelos animales y en humanos no fue hasta el siglo XVIII, y una descripción histopatológica detallada no fue posible hasta finales del siglo XIX. Su compleja estructura anatómica y más aún su compleja organización funcional siguen siendo objeto de estudio. Para ello la tomografía de coherencia óptica ha sido una de las innovaciones tecnológicas más importantes en el campo de la oftalmología (61).

La tomografía de coherencia óptica (OCT) como un método de estudio clínico y una herramienta de investigación no invasiva, permite obtener un espectro completamente nuevo de imágenes transversales y volumétricas de estructuras tisulares, sin contacto, in vivo, en tiempo real, de alta resolución y en escala micrométrica que se acerca a la de la histología (1-15 μ m); incluso se ha llamado biopsia óptica. Su uso inicial y hasta ahora el principal campo de aplicación es el de la Oftalmología, puesto que los medios transparentes permiten una mejor resolución.

La máquina OCT disponible comercialmente de Humphrey Instruments Ltd (San Leandro, CA, EE. UU.), fue desarrollada en 1991 por un equipo de bioingenieros y oftalmólogos del Massachusetts Institute of Technology (Huang y cols); la primera demostración in vivo de imágenes retinianas tuvo lugar en 1993 y estudios clínicos se llevaron a partir de 1994. La máquina OCT consiste en un escáner conectado a una lámpara de hendidura, un monitor de video, una computadora y una impresora. Después de su lanzamiento comercial en 1995, ha tenido mejoras ergonómicas y de resolución pero continúa trabajando con el mismo principio, la interferometría de baja coherencia (62).

La tomografía de coherencia óptica utiliza la reflexión de luz de longitud de coherencia corta (generalmente longitud de onda de 830 nm a una velocidad de $3 \cdot 10^8$ m / s). Inicialmente, en la técnica llamada de Dominio temporal el proceso inicia proyectando un haz luz de 200 mW desde un diodo superluminiscente a través de una lámpara de hendidura, el cual se refleja en la interfaz de cada estructura ocular del segmento posterior. El tiempo de reflexión debido a las propiedades ópticas de los tejidos biológicos, permite el reconocimiento de estructuras en capas pues permite calcular la distancia y la posición relativa de las estructuras en comparación con un haz de referencia (63).

La velocidad de la luz hace que sea imposible analizar la información adquirida directamente, ya que sería del orden de femtosegundos, por lo que se utiliza la técnica óptica conocida como interferometría de baja coherencia. Un interferómetro Michaelson de fibra óptica divide la luz de baja coherencia en dos haces utilizando un espejo parcialmente reflectante. El haz de referencia es reflejado por el espejo de referencia hacia un detector. El haz transmitido que pasa al ojo, como se ha mencionado antes, se refleja desde las diversas estructuras oculares hacia el divisor del rayo

como un rayo de medición. En el divisor de haz, un eco de referencia único y un eco de medición complejo se combinan produciendo interferencia óptica, que es detectado por una célula fotoeléctrica. Posteriormente se cambió a una técnica llamada de dominio espectral en la que se utiliza información de frecuencia de luz en lugar de datos de retraso de tiempo para determinar la ubicación espacial de la luz reflejada; en este caso la señal es detectada simultáneamente por un dispositivo de carga acoplada. Más recientemente la luz fue sustituida por un láser de ancho de banda estrecho en la técnica llamada fuente de barrido. Con estos cambio se ha incrementado la velocidad de escaneo de 4000 hasta 75 000 escaneos axiales/segundo, teniendo en cuenta que mayor velocidad de escaneo representa mayor resolución por la cantidad de cortes axiales recolectados así como disminución en el artefacto de movimiento (62,64).

Cuando se mide la polaridad de la luz además de su intensidad y retraso, es posible evaluar no solo la estructura sino la funcionalidad del tejido y con ello poder observar alteraciones que preceden a los cambios estructurales en diferentes patologías, a dicha técnica se le conoce como OCT sensible a la polarización (62).

Las intensidades de los diversos retornos de señal se convierten en una escala de colores que comienza con el negro y el extremo azul del espectro, progresando a través de verde, amarillo, rojo a blanco en creciente orden de reflectividad. La señal reflejada es, por lo tanto, una exploración A de una pequeña sección transversal del ojo y si el eje del escaneo se mueve horizontalmente, las secciones secuenciales se pueden alinear para crear una imagen compuesta en color de sección transversal (63).

2.1.6 BIOMARCADORES

Un biomarcador es una “observación biológica que sustituye e idealmente predice un punto final clínicamente relevante o un resultado intermedio que es más difícil de observar” (Aronson, 2017).

El concepto de un marcador sustituto en el área biomédica se comenzó a utilizar a partir de la década de los 50s cuando en ausencia de pruebas específicas se podían medir cambios en otras más accesibles. El uso de biomarcadores es útil no solo en la actividad clínica sino también en el área de investigación, pues permite realizar ensayos clínicos con poblaciones más pequeñas y ayudan a evitar problemas asociados a la medición de puntos finales clínicos indeseables.

Los biomarcadores se pueden clasificar en extrínsecos e intrínsecos; los primeros con frecuencia son factores de riesgo o situaciones que implican uno. Los segundos a su vez pueden dividirse según si son clínicos físicos o psicológicos y paraclínicos. Estos a su vez, los paraclínicos, de acuerdo al nivel de efecto: molecular, celular, tisular, orgánico o sistémico.

Los biomarcadores pueden utilizarse en diferentes puntos de un proceso patológico: detección, diagnóstico, caracterización, monitoreo de la evolución, pronóstico y evaluación de la respuesta a un tratamiento instaurado. Para ello, debe existir plausibilidad en la relación fisiopatológica que tiene el biomarcador a medir con el proceso fisiopatológico en el que se estudia y con la variable de interés principal a la cual se quiere sustituir. Además de lo anterior, el valor de un biomarcador también depende de su variabilidad (mínima), su capacidad de cambiar rápidamente en respuesta a los cambios en la condición que se estudia y la probabilidad (poca) con la que puede ser influido por otras variables que generen "ruido", es decir debe diferenciar los cambios clínicamente importantes a lo largo del tiempo de los valores de fondo, como las fluctuaciones biológicas a corto plazo y los errores de medición técnica (relación señal/ruido). Se desea también que sea accesible en todo sentido; así los biomarcadores clínicos por ejemplo, son los más simples y accesibles.

Un biomarcador es más útil cuando cumple con las siguientes condiciones: fuerte asociación con el resultado; es consistente, es decir el resultado es replicable; específico, que tenga relación temporal estrecha con el resultado y que sea coherente con la historia natural de la enfermedad.

Es importante reconocer que cada trastorno tiene, por lo general, más de un mecanismo causal, que bajo un efecto aditivo desencadena una vía común final; bajo esta premisa, es probable que

entre más cerca esté el biomarcador de esta vía común o punto final, aporte más información como criterio, si bien cualquier observación por debajo de la medida de resultado real podría considerarse como un biomarcador.

Es deseable que las pruebas sean no invasivas, económicas y fáciles de ejecutar, con resultados rápidos; especialmente cuando lo que se desea es monitorear la respuesta a un tratamiento (65).

2.2 ANTECEDENTES

2.2.1 HALLAZGOS EN LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA OPTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Los hallazgos al respecto son contradictorios. A continuación se realiza una pequeña recopilación de los estudios previos (Ver tabla 4).

TABLA 4. ANTECEDENTES DE LA EVALUACION DEL GROSOR DE LA RETINA POR MEDIO DE OCT EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

REFERENCIA	MUESTRA	EQUIPO Y PROTOCOLO	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	HALLAZGOS
Inzelberg, et. al. 2004 (55)	10 pacientes, 10 ojos (1 ojo de cada paciente, elegido al azar) vs 10 ojos de 10 controles sanos	No mencionado	50% hombres, 57±11 años de edad (promedio, DE), 7±4 años de evolución	Adelgazamiento de la RNFL en cuadrante inferotemporal entre 108 y 185 micras Sin relación con el tiempo de evolución.
Altinaş et al. 2008 (66)	17 pacientes, 34 ojos vs 22 ojos de 11 controles sanos	Stratus Model 3000 unit		Adelgazamiento de la RNFL en campo superior de la mácula; cuadrantes inferior temporal y nasal fuera de la mácula. El adelgazamiento de la fóvea se correlacionó con la severidad de la enfermedad.
Hajee, et. al. 2009 (56)	23 pacientes, 46 ojos vs 31 ojos de 17 controles sanos	OCT de dominio de Fourier (RTvue; Optovue, Inc; Fremont, California). Protocolo para glaucoma que incluye mapa de la cabeza del nervio (NHM4) y mapa macular (MM7).	63.5 ± 10.7 años de edad (promedio, DE) 2.9 años de evolución promedio. Estadio 2-3 Hoehn y Yahr	Adelgazamiento de la capa interna de la retina, con 88.79 (11.3) micras (promedio, DE). Sin relación con el tiempo de duración ni con el tratamiento farmacológico.

REFERENCIA	MUESTRA	EQUIPO Y PROTOCOLO	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	HALLAZGOS
Aaker, et. al. 2010 (67)	9 pacientes, 18 ojos vs 19 ojos de 16 controles sanos	OCT de dominio espectral (Heidelberg Spectralis® HRA + OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Programa: Heidelberg Eye Explorer software (Version 1.6.2.0) Protocolo: scanner de un diámetro de 3.4 mm centrado en la cabeza del nervio óptico, escáner volumétrico centrado en la fóvea.	66% hombres 67 años de edad (52-75) Estadios 1 a 3 de Hoehn y Yahr	Adelgazamiento a nivel macular en el subcampo superior externo. Sin diferencias en el grosor de la RNFL ni en la capa interna de la retina.
Moschos, et. al. 2010 (54)	16 pacientes, 32 ojos vs 40 ojos de 20 controles sanos	Stratus modelo 3000 (Humphrey Instruments, Carl Zeiss, Inc., Dublin, CA). Escaner alrededor de la fóvea con un diámetro de 6 mm Escaner alrededor del disco óptico con diámetro de 3.4 mm	56.2% hombres 57 ± 11 (media, DE) 7 ± 3 años de evolución (media, DE)	Adelgazamiento en los cuadrantes inferior y temporal
Archibald, et. al. 2011 (68)	37 pacientes, 74 ojos vs 38 ojos de 19 pacientes	Zeiss Stratus 3000 Protocolo: para RNFL un escaneo de 3.4 mm de diámetro alrededor del disco óptico, para la mácula un radio de 6 mm alrededor.	60% hombres 71±7.8 años de edad (media, DE)	Sin diferencia en el grosor de la RNFL peripapilar y macular.

REFERENCIA	MUESTRA	EQUIPO Y PROTOCOLO	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	HALLAZGOS
Albert, et. al. 2012 (69)	40 pacientes, 80 ojos vs 70 ojos de 35 controles sanos; además 19 pacientes con AMS, 10 con DCB y 15 con PSP.	OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) con software de seguimiento ocular de alineación de imágenes (TruTrack, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) Protocolo: Volumen perifoveolar en un área de 6x6 mm, RNFL peripapilar con escáner circular de 3.4 mm de diámetro.	61.2±2 años (media, DE) 8.1±0.8 años de evolución 2.5 ± 0.2 en la escala Hoehn y Yahr 35.7 ± 3.3 pts de UPDRS III en OFF	Sin diferencias en el grosor de la RNFL en pacientes con EP vs control. Se observó adelgazamiento de la capa ganglionar, plexiforme interna y externa de pacientes con PSP vs control y EP.
García-Martin, et. al. 2012 (70)	75 pacientes, 75 ojos (selección al azar) vs 75 ojos de 75 controles sanos	OCT Cirrus (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA) y Spectralis (Heidelberg Engineering, Inc., Heidelberg, Germany) Protocolos: Para la RNFL peripapilar se compararon Cirrus HD-OCT instrument, protocolo de RNFL en glaucoma y RNFL-N axonal analytic del OCT spectralis; para mácula se usó el cubo de 512x128 del OCT Cirrus.	66% hombres 64.4 años (51-75) 7.5 años de evolución (6 meses -17 años)	En los tres protocolos se encontró adelgazamiento de la RNFL, con mayor sensibilidad para el Nsite Axonal Analytics del OCT Spectralis. Sin diferencias en el volumen macular.

REFERENCIA	MUESTRA	EQUIPO Y PROTOCOLO	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	HALLAZGOS
La Morgia, et. al. 2012 (71)	43 pacientes, 86 ojos vs 86 ojos de 86 controles sanos	StratusOCT, software version 4.0.1; Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA, USA. Protocolo: 3.4 para RNFL (tres escaneos en círculo de 3.4 mm)	55.8% hombres 65.5 ± 8.4 años de edad (media, DE) 9.1 ± 6.5 años de evolución Hoehn y Yahr 2.21 ± 0.9 25.9 ± 12.4 puntos de UPDRS III en OFF	Adelgazamiento de la RNFL en sector temporal tanto en casos genéticos como esporádicos (60.9 ± 12.8 micras)
Tsironi, et. al. 2012 (72)	24 pacientes, 24 ojos (selección al azar) vs 24 ojos de 24 controles sanos	Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) Protocolo no especificado	58% hombres 66.6 ± 10.2 años de edad (media, DE)	Sin diferencia en el grosor de la RNFL peripapilar entre grupos.
Kirbas, et. al. 2013 (73)	42 pacientes, 84 ojos vs 80 ojos de 40 controles sanos	Cirrus HD SD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) Protocolo: RNFL peripapilar con escáner de disco óptico cubo de 200x200	57.1% hombres 59.3 ± 4.9 años de edad (media, DE) Todos recién diagnosticados y sin tratamiento Hoehn y Yahr 1-2	Se encontró adelgazamiento general de la RNFL (77± 11.56 micras), aún mayor en sector temporal (66±6.7).
Rohani, et. al. 2013 (74)	27 pacientes, 54 ojos vs 50 ojos de 25 controles sanos.	3D-OCT 1000 Mark II Protocolo no especificado	74.1% hombres 54.55 ± 10.37 años de edad (media, DE) 7.4% con diabetes mellitus 7.4% con hipertensión	Se encontró adelgazamiento de RNFL en los cuatro sectores (temporal, nasal, inferior y superior) con 91.18 ± 10.50 nm. Sin diferencia clara entre variedad rígido acinética y tremorígena.

REFERENCIA	MUESTRA	EQUIPO Y PROTOCOLO	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS	HALLAZGOS
Saute, et. al. 2013 (75)	100 pacientes, 200 ojos vs 200 ojos de 100 controles sanos	Cirrus and Spectralis OCT (Cirrus software version 3.0; Carl Zeiss Meditec) Protocolo: protocolo de disco óptico de Cirrus OCT 200x200 y protocolo Cirrus macular cubo 200x200.	81.8% hombres 64 (54-74) años de edad 5.25 (2.85-7.65) años de evolución Hoehn y Yahr 1.5-3.0	Se encontró adelgazamiento de la RNFL en sectores inferior (126.1 ± 21.3 micras), inferotemporal (142.1 ± 24.9 micras) y superotemporal (132.7 ± 18.6). Se encontró adelgazamiento de la mácula a nivel foveolar (260.5 ± 24.7 micras) [media, DE)
Spund, et. al. 2013 (76)	30 pacientes, 50 ojos vs 50 ojos de 27 controles sanos	OCT de dominio de Fourier (RTVue Model RT 100; Optovue, Inc.; Fremont, CA, USA) Protocolo no especificado	No especificado	LA fovea es más delgada en una zona de 0.5 a 2 mm de radio.

Podemos observar que en la mayoría de ellos las muestras fueron pequeñas, la mayoría de ellos encuentra diferencias significativas en el grosor de la retina en sitios específicos: a nivel macular en el área de la fóvea y en la RNFL peripapilar en sectores temporal e inferior. Solo algunos buscaron intencionadamente diferencias entre variedades de Enfermedad de Parkinson o entre lados afectados, sin encontrarlas; tampoco se identificó que el adelgazamiento se correlacionase con el tiempo de evolución, aunque ninguno de ellos fue un estudio longitudinal y sólo uno encontró una relación positiva entre el grado de adelgazamiento a nivel foveal y la severidad de la enfermedad. Hay muy pocos reportes del grosor de la capa de células ganglionares en pacientes con enfermedad de Parkinson, pero al igual que la capa RNFL, se ha encontrado disminución respecto a los grupos control. En contraste con el grosor de RNFL, la reducción de la capa de células ganglionares parece ser generalizada y no por sectores, como en los estudios previamente señalados. Ahora es posible medir directamente la capa de células ganglionares y sus dendritas con los equipos SS-OCT. (49).

El advenimiento de nueva tecnología en la imagenología oftalmológica ha permitido el estudio más a fondo de patologías neurodegenerativas mediante el OCT, específicamente, la llegada de la tecnología swept-source (SS) OCT que tiene una mayor longitud de onda (1050nm) respecto a su predecesor, el OCT de dominio espectral (840nm) ha permitido la segmentación de las distintas capas de la retina a una mayor resolución e incluso obtener datos importantes de la coroides, la cual también se ha comenzado a medir entre pacientes con enfermedad de Parkinson. La velocidad de scan del SS OCT alcanza los 100 000 A scan por segundo (77).

El adelgazamiento retiniano y la pérdida axonal también se han observado en otros procesos neurodegenerativos, como enfermedad de Alzheimer y esclerosis múltiple. En ellos la pérdida axonal también es detectable mediante imagenología oftalmológica. En el estudio realizado por Satue et al, los pacientes presentaron también disminución del grosor de capas de fibras nerviosas retiniana (RNFL) principalmente en los cuadrantes temporal superior e inferior (78).

3. JUSTIFICACION

La enfermedad de Parkinson es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente a nivel mundial, la cual ha incrementado en incidencia y prevalencia secundario al incremento en la esperanza de vida; con mayor prevalencia en países hispanos, entre los cuales se encuentra México. En su mayoría, tras varios años de progresión, resulta ser altamente discapacitante y con menor respuesta al tratamiento farmacológico sintomático, afectando a parte importante de la población económicamente activa; incluso después de 10 años de progresión, la esperanza de vida disminuye.

Por ello continuar desarrollando estrategias que nos ayuden a evaluar y mejorar su tratamiento es importante.

Los cambios neurodegenerativos en el sistema dopaminérgico nigroestriatal inician tempranamente, con gran neurodegeneración durante los primeros 5 años, por lo cual, cualquier tratamiento implementado con la finalidad de retrasar dicho daño, deberá iniciarse antes de este tiempo.

Hasta el momento el seguimiento de los pacientes con enfermedad de Parkinson es clínico y se centra principalmente en la evolución de los síntomas motores y poco menos de los síntomas no motores. Dentro de los síntomas no motores se encuentran las alteraciones de la visión previamente descritas que se presentan desde un inicio y evolucionan conforme lo hacen los síntomas motores; dichas alteraciones visuales se encuentran en relación con la degeneración de células dopaminérgicas que se ha descrito degeneran de forma similar como las del sistema nigroestriatal.

La evaluación de la degeneración de las capas profundas de la retina en zonas estratégicas en pacientes con enfermedad de Parkinson, gracias a la tecnología de la tomografía de coherencia

óptica es un procedimiento no invasivo, estandarizado y con resultados inmediatos, disponible en medio privado y actualmente en centros de salud de tercer nivel.

Tener una forma aproximada y objetiva de medir la degeneración neuronal dopaminérgica en pacientes con enfermedad de Parkinson puede ayudar a evaluar el potencial terapéutico de tratamientos actuales (como la estimulación cerebral profunda) y futuros.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad de Parkinson es uno de los padecimientos neurodegenerativos más frecuentes y discapacitantes en adultos. Hasta el momento no se cuenta con un biomarcador paraclínico bien estandarizado que demuestre el grado de degeneración de la sustancia nigra y que pueda usarse de forma más objetiva que la evolución clínica para evaluar el valor de cada tratamiento en el retraso de la progresión de esta enfermedad.

En la retina se encuentran células dopaminérgicas, las cuales se cree que degeneran al igual que las localizadas en la sustancia nigra mesencefálica, puesto que en varios estudios se ha observado disminución del grosor de la retina en las regiones de mayor densidad de éstas.

Creemos que encontrar un patrón de degeneración de la retina en sus capas profundas a lo largo de la evolución de este padecimiento, nos ayudará a evaluar la respuesta a tratamientos actuales y futuros que intenten disminuir la neurodegeneración de las células dopaminérgicas. Para ello y de forma inicial se requiere probar que en nuestra población existen variaciones en el grosor de la retina de pacientes con enfermedad de Parkinson y que la severidad de las mismas tiene relación con la severidad de la enfermedad.

Los hallazgos de Tomografía de coherencia óptica en pacientes con Parkinson son diferentes en distintas poblaciones en los estudios revisados. Al momento no se ha evaluado un estudio similar en nuestra población.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la diferencia en el grosor de la retina a nivel peripapilar y foveolar evaluado por Tomografía de coherencia óptica, en relación el grado de severidad de la enfermedad de Parkinson de los pacientes con criterios clínicos de la Move Disorder Society atendidos en la clínica de movimientos anormales del Hospital de especialidades CMN Siglo XXI?

6. HIPÓTESIS

HIPOTESIS NULA: No existe diferencia entre el grosor de la retina a nivel peripapilar y foveolar evaluado por TCO en los diferentes grados de severidad de la enfermedad de Parkinson evaluada por escala de Hoehn y Yahr, de los pacientes con criterios clínicos de la Move Disorder Society atendidos en la clínica de movimientos anormales del Hospital de especialidades CMN Siglo XXI

HIPOTESIS ALTERNATIVA: Existe diferencia en el grosor de la retina a nivel peripapilar y foveolar evaluado por TCO en los diferentes grados de severidad de la enfermedad de Parkinson evaluada por escala de Hoehn y Yahr, de los pacientes con criterios clínicos de la Move Disorder Society atendidos en la clínica de movimientos anormales del Hospital de especialidades CMN Siglo XXI

7. OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar el grosor de la retina foveolar (capa de células ganglionares y RNFL) y peripapilar (RNFL) en pacientes con enfermedad de Parkinson clínicamente establecida de acuerdo a los criterios de la Move Disorder Society con diferentes grados de discapacidad de acuerdo a las escala Hoehn & Yahr

ESPECÍFICOS

- Realizar una evaluación clínica neurológica de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Parkinson clínicamente establecida de acuerdo a los criterios de la Move Disorder Society para determinar el UPDRS en OFF y clasificarles en un estadio de severidad de acuerdo a la escala Hoehn y Yahr modificada.
- Realizar un examen oftalmológico que incluya fondo de ojo, tonometría y agudeza visual, en pacientes con Enfermedad de Parkinson clínicamente establecida de acuerdo a los criterios de la Move Disorder Society, para descartar patología ocular previa.
- Realizar la medición peripapilar de la RNFL con Enfermedad de Parkinson clínicamente establecida de acuerdo a los criterios de la Move Disorder Society en los que se haya descartado patología ocular previa.
- Realizar medición del espesor foveolar (RNFL y capa de células ganglionares + plexiforme interna) en pacientes con Enfermedad de Parkinson clínicamente establecida de acuerdo a los criterios de la Move Disorder Society en los que se haya descartado patología ocular previa.

- Comparar la medida del grosor de la retina (RNFL peripapilar, RNFL y GCL foveolar) obtenida a partir de la evaluación realizada de todos los pacientes con Enfermedad de Parkinson clínicamente establecida de acuerdo a los criterios de la Move Disorder Society en los que se haya descartado patología ocular previa contra los estándares propuestos para la población sana.
- Comparar la medida del grosor de la retina retina (RNFL y capa de células ganglionares peripapilar y espesor foveolar) obtenida a partir de la evaluación realizada de todos los pacientes con Enfermedad de Parkinson clínicamente establecida de acuerdo a los criterios de la Move Disorder Society en los que se haya descartado patología ocular previa, de acuerdo a grados de severidad establecidos en la escala de Hoehn y Yahr.

SECUNDARIOS

- Comparar el grosor de la retina (RNFL y capa de células ganglionares peripapilar y espesor foveolar) entre pacientes con diferentes fenotipos de Enfermedad de Parkinson (rígido acinéptico, tremorígeno y de la marcha) que tengan similar tiempo de evolución y severidad.
- Comparar el grosor de la retina (RNFL y capa de células ganglionares peripapilar y espesor foveolar) entre pacientes con y sin actividad física al inicio de la enfermedad y similar tiempo de evolución.
- Comparar el grosor de la retina (RNFL y capa de células ganglionares peripapilar y espesor foveolar) entre pacientes con diferente tiempo de evolución medido por años.

- Comparar el grosor de la retina peripapilar (RNFL y capa de células ganglionares peripapilar y espesor foveolar) entre ojo derecho e izquierdo en pacientes con afección unilateral.
- Comparar el patrón de adelgazamiento retiniano encontrado en los pacientes con enfermedad de Parkinson contra otros patrones de afección descritos para otras patologías oculares o neurodegenerativas.

8. MATERIAL Y METODO

8.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio transversal, observacional, analítico y prospectivo.

Se consideró este estudio como piloto, puesto que no se tiene antecedente de un estudio similar para estimar la muestra.

8.2. MUESTRA

UNIVERSO: personas con diagnóstico de enfermedad de Parkinson esporádica o familiar de acuerdo a los criterios diagnósticos del banco de cerebros.

POBLACIÓN: pacientes con diagnóstico de enfermedad de Parkinson clínicamente establecida de acuerdo a los criterios de la Move Disorder Society, esporádica o familiar, que reciben atención en el Hospital de especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI en la clínica de Movimientos anormales en el periodo comprendido de abril a agosto de 2020.

MUESTRA: Se realizó un muestreo por conveniencia de pacientes consecutivos que acudieron a consulta en la clínica de movimientos anormales en el periodo de tiempo comprendido entre el 01 Julio y 01 de Noviembre de 2020.

8.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que cumplieron criterios diagnósticos para Enfermedad de Parkinson clínicamente establecida de acuerdo a los criterios de la Move Disorder Society.
- Pacientes que tuvieron datos completos en historial clínico requeridos para este estudio
- Pacientes con tratamiento farmacológico estable
- Pacientes en los que se puede evaluar UPDRS-MDS en estado OFF.
- Pacientes que aceptaron participar en el estudio con firma de consentimiento informado.

8.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con intervenciones oculares previas, alguna patología oftalmológica previa, diabetes o hipertensión que pudieran impedir la evaluación por OCT o predisponer a retinopatía.
- Pacientes con errores de refracción severos (mayor a 5 dioptrías de refracción esférica equivalente o 3 dioptrías de astigmatismo).
- Pacientes con otra patología sistémica o neurológica además de enfermedad de Parkinson.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento quirúrgico para enfermedad de Parkinson.
- Pacientes que no aceptaron realizarse la tomografía de coherencia óptica
- Pacientes que no firmaron consentimiento informado

8.5. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que tras la evaluación oftalmológica se hayan identificado con glaucoma u otra retinopatía.
- Pacientes que por su trastorno de movimiento no pudieron realizarse OCT
- Pacientes que solicitaron abandonar el protocolo de estudio

8.6. MATERIAL

RECURSOS HUMANOS:

- Médico residente de Neurología (autor de tesis)
- Médico residente de alta especialidad en retina
- Personal técnico que realizó el estudio OCT
- Médico neurólogo tutor de tesis

RECURSOS MATERIALES:

- Computadora portátil modelo Sony 4-297-667-11 con paquete estadístico SPSS versión 21 para Windows
- Tomógrafo de coherencia óptica de barrido modelo DRI OCT Triton
- Lámpara de hendidura
- Tonómetro de aplanación
- 1 CD-ROM por paciente evaluado

RECURSOS FINANCIEROS

- Propios del Instituto Mexicano del Seguro Social
 - o Estudio OCT
 - o Fotocopias

8.7.METODO

1.- Pacientes consecutivos que acudieron a evaluación a la clínica de movimientos anormales que cumplieron con los criterios para enfermedad de Parkinson clínicamente definida de acuerdo a la Move Disorder Society, que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión, fueron invitados a participar en el protocolo de estudio: se informó a los pacientes a cerca de la evaluación clínica y paraclínica a realizar y se solicitó su consentimiento informado.

2.- A los pacientes que aceptaron participar y que al momento de la evaluación en consulta no se encontraban en estado OFF se les agendó una cita en turno vespertino para realizar la evaluación clínica neurológica en estado OFF, para tal fin se les solicitó omitir la toma previa de Levodopa/agonistas dopaminérgicos previa a la cita concertada.

3.- Durante la consulta neurológica se realizó una entrevista para obtener o corroborar los datos encontrados en el expediente clínico: datos demográficos (sexo, edad, antecedente de actividad física), años de evolución y diagnóstico así como los datos del tratamiento actual.

4.- Durante la consulta neurológica se realizó exploración neurológica completa, UPDRS-MDS en OFF y se les clasificó de acuerdo a la escala Hoehn y Yahr modificada.

5.- Una vez evaluados neurológicamente se agendó una cita en el servicio de oftalmología para realizar estudio OCT, para tal fin se dispuso de dos días a la semana en un turno de 9:00 a 15:00 hrs; los pacientes se enviaron al Hospital de Oftalmología CMN siglo XXI con el formato indicado en el ANEXO 4 La exploración de fondo de ojo con lámpara de hendidura, tonometría y examen de agudeza visual se difirió con la intención de disminuir el contacto, estancia en ambiente hospitalario y riesgo de contagio de COVID19 tanto para pacientes, acompañantes y personal médico. Solo se

dio consulta oftalmológica a un paciente que refería datos de ojo seco. En su lugar se tomó una foto clínica del fondo de ojo durante el mismo estudio OCT, para evidenciar datos de otra retinopatía y valorar la excavación del disco óptico en busca de cambios asociados a glaucoma. No se solicitó un estado ON/OFF específico para esta evaluación.

6.- Se obtuvieron los siguientes reportes de OCT en cada caso (ver ANEXO 5):

- 3D Wide (5LineCross) [Scan 3D Wide(H)(12.09x9.0 mm- 512x 256]
- 5 Line Cross [Scan 5Line Cross 9.00mm -1024], normal y red-free
- 3D Wide(H) Glaucoma [Scan 3D(12.0x9.0mm-512x256]

7.- Los reportes se grabaron en CD-ROM y se entregaron al médico investigador.

8.- Los datos del cuestionario clínico, UPDRS-MDS, Hoehn & Yahr y el reporte de OCT se vaciaron en una base de datos realizada en el paquete estadístico SPSS 21 para su análisis posterior.

8.8. VARIABLES

Se recolectarán las siguientes variables (Ver tabla 5):

TABLA 5. CLASIFICACION DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	CATEGORIZACIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE
Edad	Independiente, cuantitativa	NA	Número de años cumplidos a partir de su fecha de nacimiento.	Discreta, de razón	Años	Historia clínica
Sexo	Independiente, cualitativa	Femenino Masculino	Sexo asignado de acuerdo a las características de los genitales externos.	Nominal	1=F 2=M	Historia clínica
Fenotipo de EP	Independiente, cualitativa	Tremorígena Rígido acinética De la marcha	Clasificación de la EP de acuerdo al síntoma más discapacitante	Nominal	1=Tremorígena 2=Rígido acinética 3=de la marcha	Historia clínica
Años de diagnóstico	Independiente, cuantitativa	NA	Número de años cumplidos a partir del de que se emitió el diagnóstico de EP	Discreta, de razón	Años	Historia clínica
Años de evolución desde el inicio de los síntomas motores	Independiente, cuantitativa	NA	Número de años cumplidos desde que presentó el primer síntoma motor (temblor, rigidez, alteración de la marcha)	Discreta, de razón	Años	Historia clínica
Lado predominante	Independiente, cualitativa	Derecho Izquierdo	Lado corporal más afectado por los síntomas motores evidenciado por una puntuación en más alta en el UPDRS-MDS III	Nominal	1=D 2=I	Historia clínica

VARIABLE	TIPO	CATEGORIZACIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE
Años de evolución desde los síntomas prodrómicos	Independiente, cuantitativa	NA	Número de años cumplidos desde que presentó alguno de los siguientes síntomas: hiposmia, trastorno del comportamiento del sueño REM, estreñimiento)	Discreta, de razón	años	Historia clínica
UPDRS-MDS I	Independiente, cuantitativa	NA	Puntuación obtenida tras la evaluación realizada en el apartado I del UPDRS-MDS	Discreta, de razón	Número obtenido de la sumatoria	Historia clínica
UPDRS-MDS II	Independiente, cuantitativa	NA	Puntuación obtenida tras la evaluación realizada en el apartado II del UPDRS-MDS	Discreta, de razón	Número obtenido de la sumatoria	UPDRS-MDS
UPDRS-MDS III	Independiente, cuantitativa	NA	Puntuación obtenida tras la evaluación realizada en el apartado III del UPDRS-MDS, en OFF	Discreta, de razón	Número obtenido de la sumatoria	UPDRS-MDS
UPDRS-MDS IV	Independiente, cuantitativa	NA	Puntuación obtenida tras la evaluación realizada en el apartado IV del UPDRS-MDS	Discreta, de razón	Número obtenido de la sumatoria	UPDRS-MDS
Actividad física	Independiente, cualitativa	Con actividad Sin actividad	Antecedente de actividad física al menos 3 veces por semana por un una hora desde el inicio de la enfermedad hasta actual	Nominal	0=sin actividad 1=con actividad	Historia clínica

VARIABLE	TIPO	CATEGORIZACIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE
Hoehn y Yahr	Independiente, cualitativa	<p>0 - No hay signos de enfermedad.</p> <p>1.0 - Enfermedad exclusivamente unilateral.</p> <p>1.5 - Afectación unilateral y axial.</p> <p>2.0 - Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.</p> <p>2.5 - Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión. (Test del empujón)</p> <p>3.0 - Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.</p> <p>4.0 - Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.</p> <p>5.0 - Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.</p>	Severidad de la enfermedad de Parkinson por su afección unilateral, bilateral, axial y grado de movilidad, de acuerdo a la clasificación Hoehn y Yahr.	Ordinal	<p>1=0</p> <p>2=1.0</p> <p>3=1.5</p> <p>4=2.0</p> <p>5=2.5</p> <p>6=3.0</p> <p>7=4.0</p> <p>8=5.0</p>	UPDRS-MDS

VARIABLE	TIPO	CATEGORIZACIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE
Complejidad del tratamiento farmacológico	Independiente, cuantitativa	NA	Numero de medicamentos antiparkinsonicos (de cualquier clase) que se encuentra tomando actualmente, siempre que los haya tomado durante los últimos 6? Meses	Discreta, de razón	#	Historia clínica
Dosis de levodopa	Independiente, cuantitativa	NA	Cuantos miligramos de levodopa se encuentra tomando al día	Discreta, de razón	mg/día	Historia clínica
Dosis equivalente de levodopa	Independiente, cuantitativa	NA	El resultado de multiplicar los mg/día de cada fármaco de acuerdo a los siguientes factores de conversión y realizar la sumatoria total (79): Levodopa de liberación inmediata (x1) Levodopa de liberación retardada (x 0.75) Entacapone (dosis de LD x0.33) Tolcapone (dosis de LD x0.5) Duodopa (x1.11) Pramipexol (x 100) Ropirinol (x 20) Rotigotina (x 30) Selegilina oral (x 10) Selegilina sublingual (x 80) Rasagilina (x 100) Amantadina (x 1)	Discreta, de razón	mg/día	Historia clínica

VARIABLE	TIPO	CATEGORIZACIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE
Inicio de Levodopa	Independiente, cuantitativa	NA	Número de años cumplidos con el diagnóstico de EP al inicio de LD	Discreta, de razón	#	Historia clínica
Grosor de la retina peripapilar total (RNFL)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la RNFL peripapilar	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica
Grosor de la retina peripapilar temporal (RNFL)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la RNFL peripapilar en el sector temporal	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica
Grosor de la retina peripapilar nasal (RNFL)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la RNFL peripapilar en el sector nasal	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica
Grosor de la retina peripapilar inferior (RNFL)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la RNFL peripapilar en el sector inferior	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica
Grosor de la retina peripapilar superior (RNFL)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la RNFL peripapilar en el sector superior	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica
Grosor de la retina macular total (RNFL)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la RNFL a nivel macular	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica

VARIABLE	TIPO	CATEGORIZACIÓN	OPERACIONALIZACIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA	FUENTE
Grosor de la retina macular temporal(RNFL)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la RNFL a nivel macular en sector temporal	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica
Grosor de la retina macular nasal (RNFL)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la RNFL a nivel macular en sector temporal	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica
Grosor de la retina macular inferior (RNFL)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la RNFL a nivel macular en sector temporal	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica
Grosor de la retina macular superior (RNFL)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la RNFL a nivel macular en sector temporal	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica
Grosor de la retina macular total (GCL+)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la GCL + IPL	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica
Grosor de la retina macular temporal (GCL+)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la GCL + IPL en sector temporal	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica
Grosor de la retina macular nasal (GCL+)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la GCL + IPL en sector nasal	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica
Grosor de la retina macular superior (GCL+)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la GCL + IPL en sector superior	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica
Grosor de la retina macular inferior (GCL+)	Dependiente, cuantitativa	NA	Espesor promedio en micras que tiene la GCL + IPL en sector inferior	Continua, de razón	micras	Tomografía de coherencia óptica

9. ANALISIS ESTADÍSTICO

Los datos obtenidos se vaciarán en una base de datos con el paquete estadístico SPSS versión 21 para Windows. Se revisarán datos faltantes o errores de captura, aquellas variables con más del 15% de valores faltantes no se utilizaron para el análisis estadístico. Dado el tamaño de la muestra obtenida se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar si las variables numéricas seguían una distribución normal.

Posteriormente se realizó la estadística descriptiva de los datos demográficos de la población, así como para el resto de las variables clínicas y paraclínicas: Sólo los datos correspondientes a la edad y años de diagnóstico presentaron distribución normal y sus resultados se expresaron en media y DE, los datos obtenidos para las variables nominales u ordinales se describieron con frecuencias y proporciones; finalmente los datos correspondientes a MDS-UPDRS y medidas del grosor de la retina que no presentaron distribución normal, se expresaron por medio de medianas y rangos intercuartiles.

La evaluación interobservador para la aplicación del MDS UPDRS no se requirió pues siempre fue realizado por el mismo observador.

Para el análisis inferencial se determinó si existe diferencia en el grosor de la retina evaluado por TCO de los pacientes correspondientes a cada estadio Hoehn y Yahr con el equivalente no paramétrico de ANOVA, Kruskal Wallis; en los casos que se consideró necesario los grupos se fusionaron en dos y fueron comparados con U de Mann Whitney. Del mismo modo se hizo la comparación con grupos conformados de acuerdo a los años de evolución, lateralidad de los síntomas, fenotipo y antecedente de actividad física.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se ajusta a las normas en materia de investigación científica en seres humanos de acuerdo a las declaraciones de Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre de 1975; por la 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre 1978 y por la 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong en septiembre de 1989 con modificación en Edimburgo, Escocia en octubre 2002.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la Salud, título segundo de Aspectos éticos, artículo 17 fracción II, esta investigación se considera un estudio de riesgo mínimo puesto que empleará la realización de mediciones en el paciente que pueden generar molestia con muy baja probabilidad de generar daño.

Para el estudio se garantizará la confidencialidad de los datos otorgando una clave alfanumérica a cada paciente. Se considera que el balance riesgo-beneficio es mayor hacia el beneficio de la población por los conocimientos que pueda aportar, sin embargo los pacientes no recibirán un beneficio directo de su participación en el estudio.

11. RESULTADOS

En el periodo comprendido del 1 de Julio a 1 de Noviembre de 2020 se identificaron 183 pacientes con enfermedad de Parkinson clínicamente definida de acuerdo a los criterios de la Move Disorder Society. Si bien no fue un criterio de exclusión el lugar de residencia, 29 de ellos eran foráneos y no podían viajar antes de su siguiente cita a la consulta externa, por lo que no pudieron participar, 4 pacientes no aceptaron participar. Se excluyeron 137 pacientes por comorbilidad, antecedente de cirugía ocular o cirugía funcional de Parkinson. Se lograron reclutar 13 pacientes y de ellos se eliminaron cinco casos en los que no se pudo completar la evaluación: uno, ya que decidió abandonar el protocolo de estudio y el resto dado que el equipo de tomografía de coherencia óptica debió mandarse a mantenimiento durante el último mes (figura 1). Finalmente se realizó el análisis estadístico con los datos obtenidos de 8 pacientes, en todos los casos se utilizaron las medidas de ambos ojos, analizando así 16 muestras independientes.



FIGURA 1. Diagrama de flujo: selección y reclutamiento

La edad promedio de los pacientes fue 59.87 años, la mayoría fueron del sexo masculino y sin antecedente de haber realizado actividad física previa, tomando esta como al menos una hora de ejercicio tres veces por semana. En promedio, los pacientes ya tenían 10.37 años de evolución a partir del inicio de los síntomas motores, con un mínimo de 2 y un máximo de 14. Aunque los síntomas no motores iniciaron claramente cuatro años antes en uno de los casos, para el resto iniciaron al mismo tiempo o no lograron especificarlo, dando por hecho que al menos tenían el mismo tiempo de evolución que los síntomas motores; sólo uno los refirió de inicio un año después. Todos los pacientes presentaban compromiso bilateral y solo uno con severa discapacidad. Al clasificarlos por fenotipo, 75% presentaba el rígido-acinético. El lado más afectado fue el izquierdo. Ver tabla 6.

TABLA 6. PERFIL DEMOGRÁFICO Y CLÍNICO

PERFIL DEMOGRÁFICO	
Edad	59.87 (±8.47)
Sexo masculino	6 (75)
Actividad física previa	2 (25)
PERFIL CLÍNICO	
Años de diagnóstico	9.12 (±3.56)
Años de inicio de los síntomas motores	10.37 (±3.66)
Años de inicio de los síntomas no motores	10.50 (±4.03)
Estadio Hohen y Yahar	
1	0
1.5	0
2	2 (25)
2.5	4 (50)
3	1 (12.5)
4	1 (12.5)
5	0
Lado más afectado	
Izquierdo	6 (75)
Fenotipo	
Rígido-acinético	6 (75)
Tremorigeno	2 (25)

Al no haber podido contar con un grupo representativo para cada estadio Hoehn y Yahr modificado, para el análisis estadístico con respecto al grosor de las capas de la retina, se decidió agrupar los estadios en BAJO (igual o menor a 2.5), INTERMEDIO (3) ALTO (igual o mayor a 4), tomando como referencia la capacidad para mantener el equilibrio y la necesidad de asistencia para la marcha.

TABLA 7. PUNTAJE MDS UPDRS EN ESTADO OFF POR ESTADIO HOEHN Y YAHAR (TRES GRUPOS)

H&Y	n	MDS UPDRS TOTAL	MDS UPDRS PARTE 1	MDS UPDRS PARTE 2	MDS UPDRS PARTE 3	MDS UPDRS PARTE 4
BAJO	6	64.50 (40)	12 (14)	17 (24)	34 (23)	7.5 (5)
INTERMEDIO	1	83.00	16.00	17.00	50.00	8.00
ALTO	1	100.00	14.00	21.00	52.00	13.00

Dado el tamaño de la muestra en total y en cada grupo se han utilizado las medianas y los rangos para el grupo BAJO, sin embargo solo hubo un caso en los grupos restantes. Por ello, se decidió realizar también la fusión de los grupos intermedio y alto para los análisis subsecuentes.

TABLA 8. PUNTAJE MDS UPDRS EN ESTADO OFF POR ESTADIO HOEHN Y YAHAR (DOS GRUPOS)

H&Y	n	MDS UPDRS TOTAL	MDS UPDRS PARTE 1	MDS UPDRS PARTE 2	MDS UPDRS PARTE 3	MDS UPDRS PARTE 4
BAJO	6	64.50 (40)	12 (14)	17 (24)	34 (23)	7.5 (5)
ALTO	2	91.5 (17)	15 (2)	19 (4)	51 (2)	10.50 (5)

La calidad de señal promedio para las imágenes obtenidas por OCT fue 56.56 ± 6.9 en el reporte 3D Wide (5LineCross) [Scan 3D Wide(H)(12.09x9.0 mm- 512x 256] del que se tomaron los datos para la RNFL macular, y de 56.75 ± 7.0 en el reporte 3D Wide(H) Glaucoma [Scan 3D(12.0x9.0mm-512x256] a partir del cual se tomaron los datos para la RNFL peripapilar y GCL+ macular.

A continuación se presentan las medianas y rangos para el grosor de la retina a nivel macular y peripapilar, tanto en el total de la circunferencia medida como por sectores superior, inferior, nasal y temporal; por cuestión de practicidad no se analizaron en sectores horarios. Estos valores se compararon por grupos de severidad de EPI de acuerdo al Hoehn y Yahr modificado y codificado como se mencionó anteriormente. Se observa la tendencia a la reducción en el espesor de la retina conforme más severa se ha clasificado la discapacidad, sin embargo no se encontraron diferencias significativas al contrastarse (Kruskal-Wallis y U de Mann Whitney, respectivamente; $p < 0.05$). Ver tablas 9 y 10, figuras 2-4.

TABLA 9. GROSOR DE LA RETINA POR GRUPO HOHEN Y YAHAR (TRES GRUPOS)

CAPA DE LA RETINA	HYY BAJO (n12)	HYY INTERMEDIO (n2)	HYY ALTO (n2)	p
MACULAR				
RNFL TOTAL	106.50 (32.00)	99.75 (12.50)	96.25 (7.50)	0.135
RNFL SUPERIOR	128.00 (50.00)	131.00 (2.00)	96.00 (30.00)	0.134
RNFL INFERIOR	148.00 (59.00)	125.00 (36.00)	139.00 (8.00)	0.389
RNFL TEMPORAL	68.00 (31.00)	67.00 (9.89)	58.00 (8.00)	0.201
RNFL NASAL	93.00 (52.00)	76.00 (26.00)	92.00 (8.00)	0.345
GCL+ TOTAL	70.75 (19.83)	70.50 (1.66)	61.75 (0.50)	0.084
GCL+ SUPERIOR	69.00 (19.00)	68.50 (3.00)	60.00 (4.00)	0.096
GCL+ INFERIOR	66.50 (21.00)	65.00 (2.00)	58.50 (1.00)	0.092
GCL +TEMPORAL	72.25 (26.00)	75.00 (3.00)	62.00 (1.00)	0.121
GCL+ NASAL	71.00 (23.00)	69.75 (5.50)	64.00 (1.00)	0.283
PERIPAPILAR				
RNFL TOTAL	106.33 (32.08)	99.95 (12.75)	96.46 (7.42)	0.146
RNFL SUPERIOR	128.00 (51.00)	130.66 (2.67)	96.16 (29.67)	0.142
RNFL INFERIOR	146.33 (58.67)	125.49 (35.67)	139.66 (0.67)	0.469
RNFL TEMPORAL	68.16 (31.00)	67.17 (13.00)	57.83 (7.00)	0.185
RNFL NASAL	93.33 (53.67)	76.50 (25.66)	92.16 (7.67)	0.337

TABLA 10. GROSOR DE LA RETINA POR GRUPO HOHEN Y YAHAR (DOS GRUPOS)

CAPA DE LA RETINA	HYY BAJO (n12)	HYY ALTO (n4)	p
MACULAR			
RNFL TOTAL	106.50 (32.00)	96.75 (13.50)	0.058
RNFL SUPERIOR	128.00 (50.00)	120.50 (51.00)	0.446
RNFL INFERIOR	148.00 (59.00)	139.00 (36.00)	0.212
RNFL TEMPORAL	68.00 (31.00)	61.00 (20.00)	0.133
RNFL NASAL	93.00 (52.00)	88.50 (33.00)	0.262
GCL+ TOTAL	70.75 (19.83)	65.83 (9.83)	0.170
GCL+ SUPERIOR	69.00 (19.00)	64.50 (12.00)	0.133
GCL+ INFERIOR	66.50 (21.00)	61.50 (8.00)	0.103
GCL +TEMPORAL	72.25 (26.00)	68.00 (15.00)	0.521
GCL+ NASAL	71.00 (23.00)	65.75 (9.00)	0.316
PERIPAPILAR			
RNFL TOTAL	106.33 (32.08)	96.87 (13.58)	0.078
RNFL SUPERIOR	128.00 (51.00)	120.16 (50.67)	0.446
RNFL INFERIOR	146.33 (58.67)	139.66 (35.67)	0.262
RNFL TEMPORAL	68.16 (31.00)	61.00 (19.34)	0.133
RNFL NASAL	93.33 (53.67)	88.83 (32.33)	0.262

FIGURA 2. COMPARACIÓN DE LA RNFL MACULAR ENTRE GRUPOS DE SEVERIDAD DE EPI

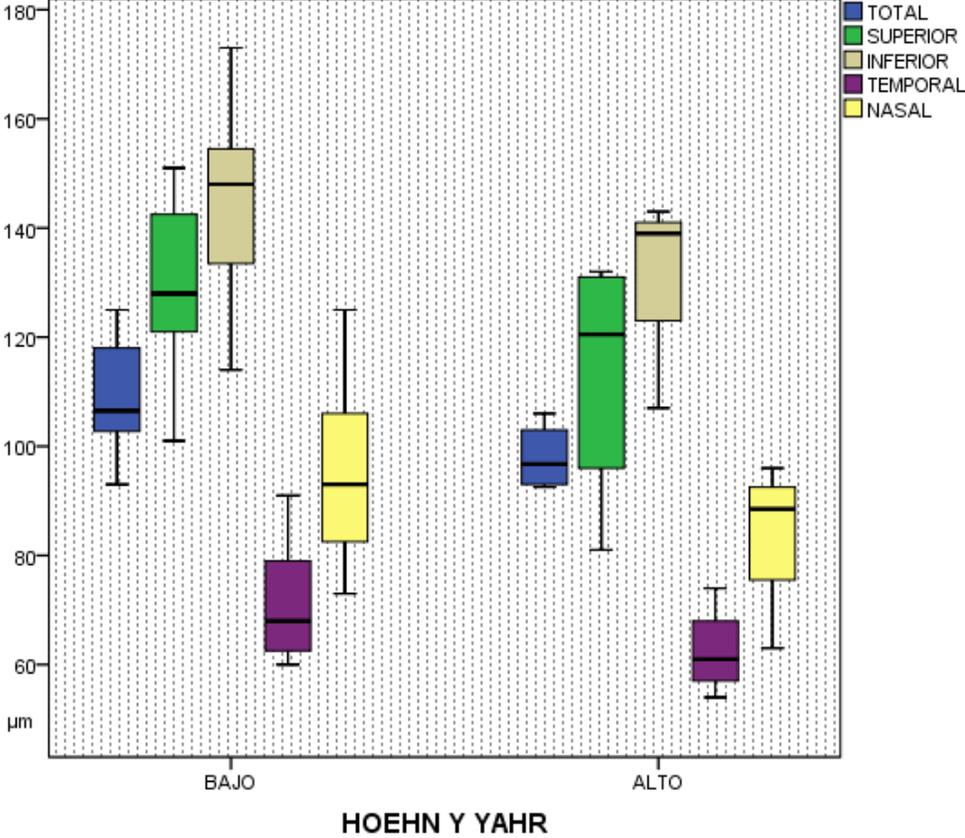


FIGURA 3. COMPARACION DE LA GCL+ MACULAR ENTRE GRUPOS DE SEVERIDAD DE EPI

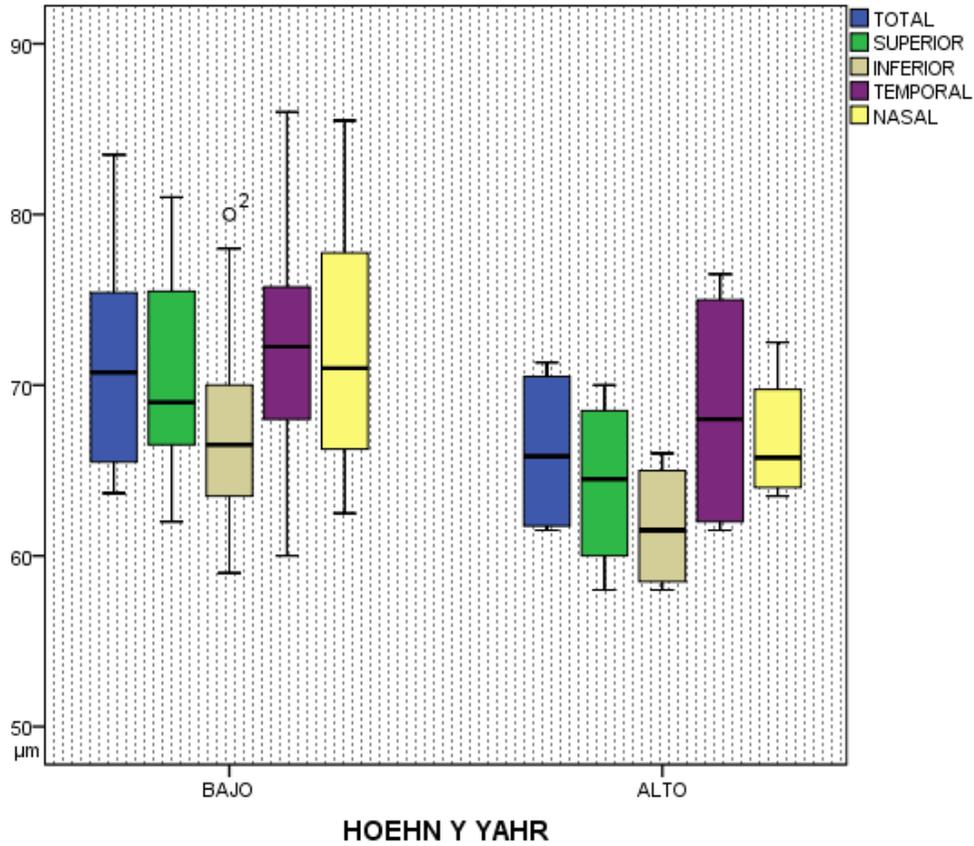
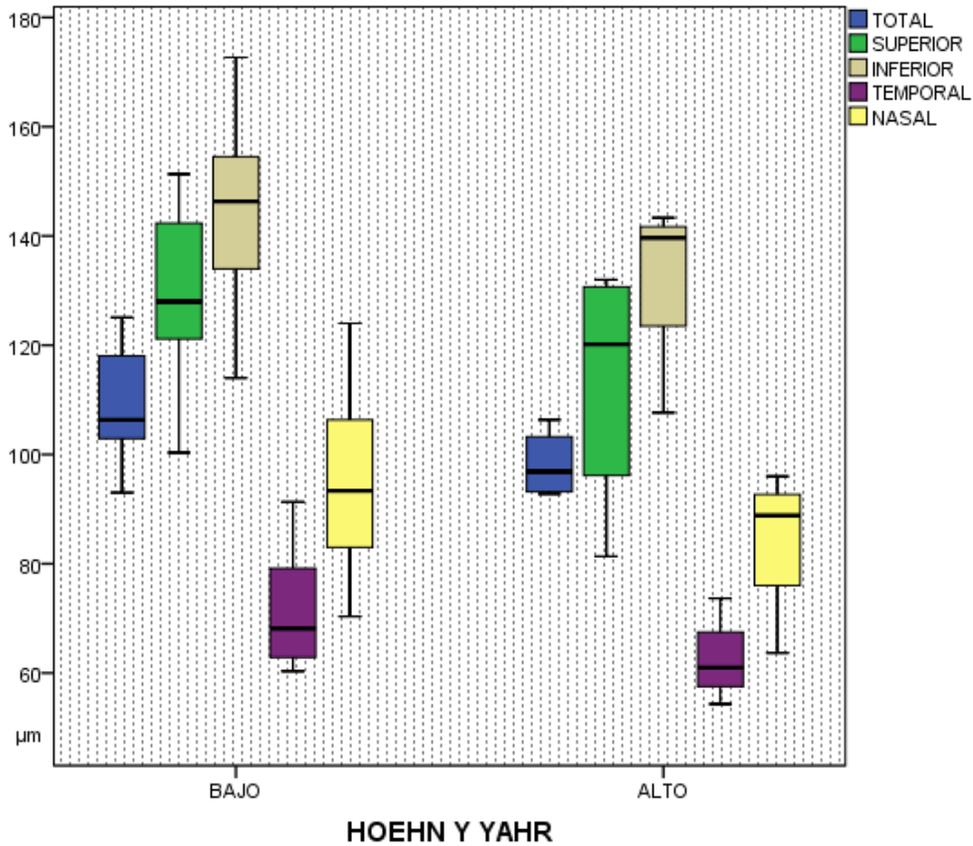


FIGURA 4. COMPARACION DE LA RNF PERIPAPILAR ENTRE GRUPOS DE SEVERIDAD DE EPI



Dado que la evolución en cada paciente puede diferir a lo largo del tiempo, también se comparó el grosor de la retina por grupos de tiempo de evolución a partir del inicio de los síntomas motores, ya que los prodrómicos no fueron recordados con claridad por la mayoría de los pacientes y el diagnóstico puede variar en años con respecto al inicio de la enfermedad.

TABLA 11. PUNTAJE MDS UPDRS EN OFF POR TIEMPO DE EVOLUCIÓN A PARTIR DEL INICIO DE SINTOMAS MOTORES

H&Y	n	MDS UPDRS TOTAL	MDS UPDRS PARTE 1	MDS UPDRS PARTE 2	MDS UPDRS PARTE 3	MDS UPDRS PARTE 4
1-5 AÑOS	1	64	5	11	42	6
6-10 AÑOS	3	83 (35)	16 (9)	20 (18)	38 (18)	8 (5)
11-15 AÑOS	4	64.5 (37)	14 (8)	17 (10)	33 (33)	9 (7)

TABLA 12. GROSOR DE LA RETINA COMPARADA POR GRUPOS DE TIEMPO DE EVOLUCION A PARTIR DE INICIO DE SINTOMAS MOTORES.

CAPA DE LA RETINA	1-5 AÑOS (n2)	5-10 AÑOS (n6)	11-15 AÑOS (n8)	p
MACULAR				
RNFL TOTAL	110.50 (11.50)	105.75 (13.50)	108.71 (32.50)	0.774
RNFL SUPERIOR	127.50 (5.00)	129.00 (35.00)	124.50 (70)	0.994
RNFL INFERIOR	145.50 (9.00)	137.00 (43.00)	145.00 (59.00)	0.368
RNFL TEMPORAL	64.50 (3.00)	61.50 (14.00)	74.00 (37.00)	0.257
RNFL NASAL	104.50 (29.00)	85.00 (62.00)	93.00 (25.00)	0.523
GCL+ TOTAL	68.24 (5.17)	70.17 (6.34)	69.92 (22.00)	0.985
GCL+ SUPERIOR	66.00 (8.00)	68.00 (5.00)	70.00 (23.00)	0.807
GCL+ INFERIOR	64.50 (1.00)	65.50 (6.00)	66.00 (22.00)	0.950
GCL +TEMPORAL	71.25 (6.50)	72.25 (8.50)	69.50 (26.00)	0.977
GCL+ NASAL	68.25 (4.50)	69.25 (11.50)	72.50 (22.00)	0.513
PERIPAPILAR				
RNFL TOTAL	110.54 (11.42)	105.75 (13.25)	108.29 (32.33)	0.774
RNFL SUPERIOR	127.33 (4.67)	128.50 (36.00)	124.66 (70.00)	0.986
RNFL INFERIOR	145.50 (9.66)	137.00 (42.01)	145.50 (58.67)	0.369
RNFL TEMPORAL	64.83 (3.00)	61.66 (13.34)	74.16 (37.00)	0.310
RNFL NASAL	104.50 (28.34)	85.33 (60.33)	93.00 (25.67)	0.486

La tendencia al adelgazamiento de la retina a mayor tiempo de evolución fue menos clara y constante que en los grupos comparados por severidad, con rangos más amplios entre las muestras obtenidas a partir de pacientes con evolución más prolongada. No se encontraron diferencias significativas en el grosor de la retina macular o peripapilar entre los grupos ($p < 0.05$). Ver tabla 12 y figuras 5-7.

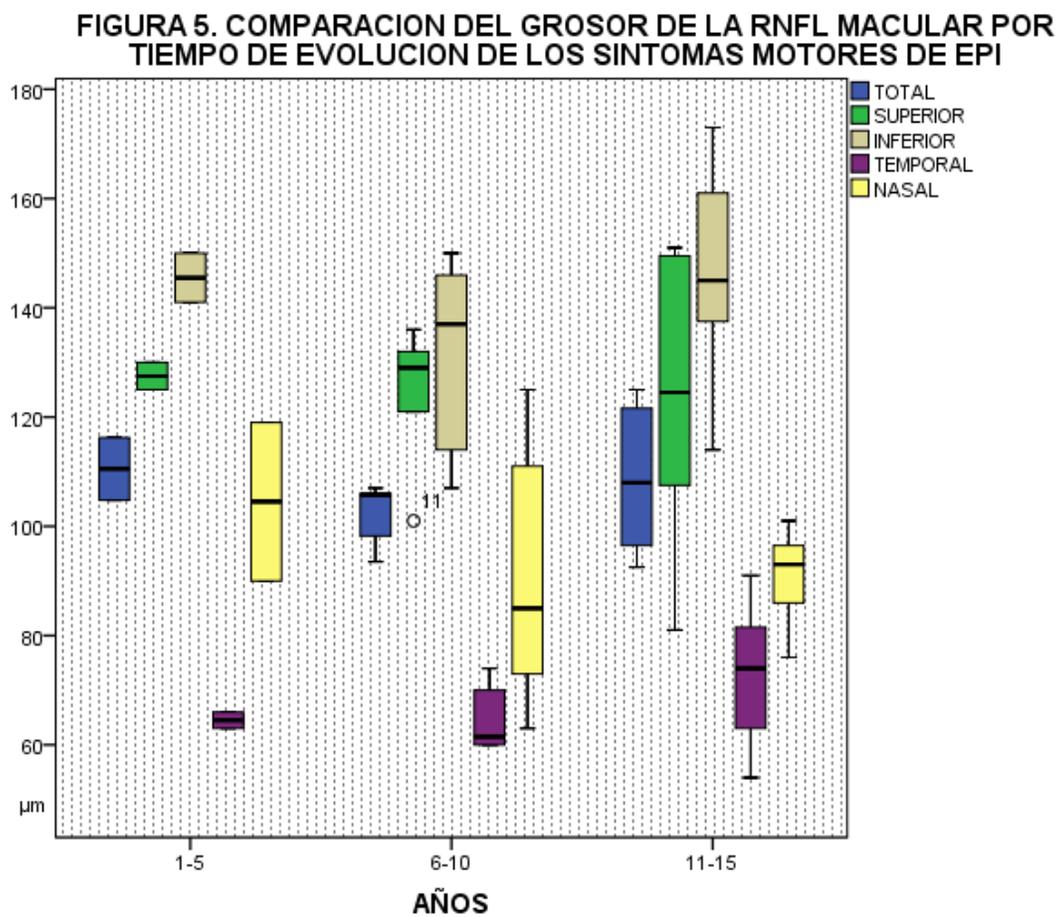


FIGURA 6. COMPARACION DEL GROSOR DE GCL+ MACULAR POR TIEMPO DE EVOLUCION DE LOS SINTOMAS NO MOTORES DE EPI

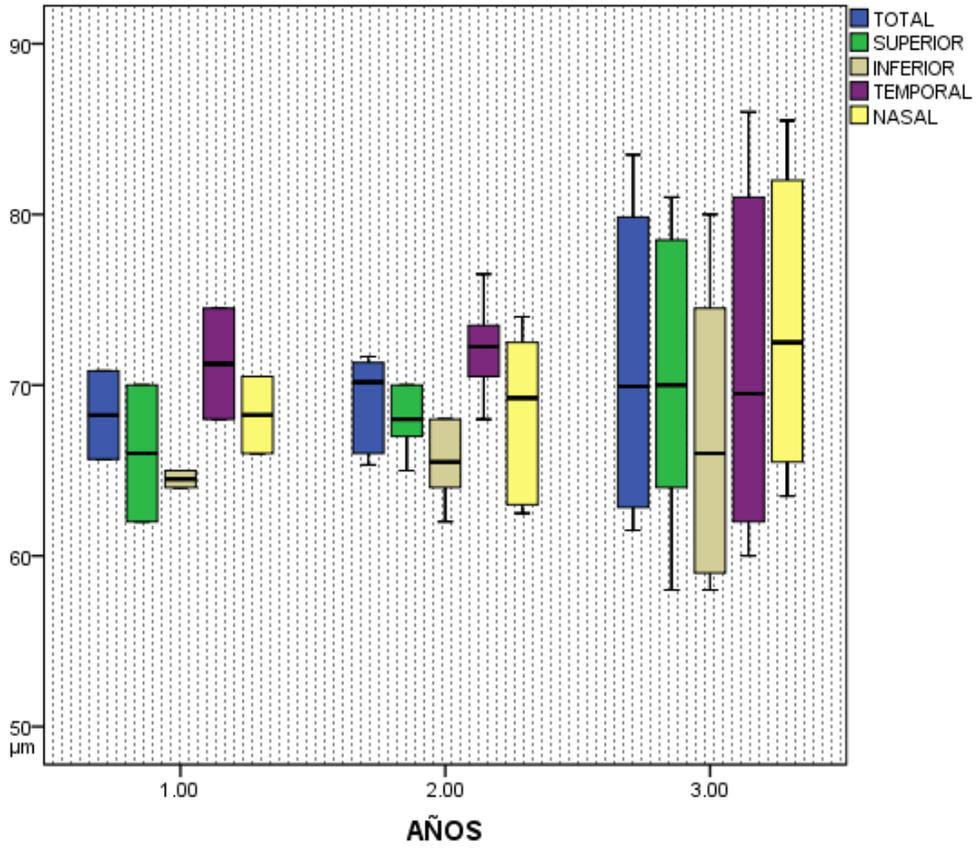
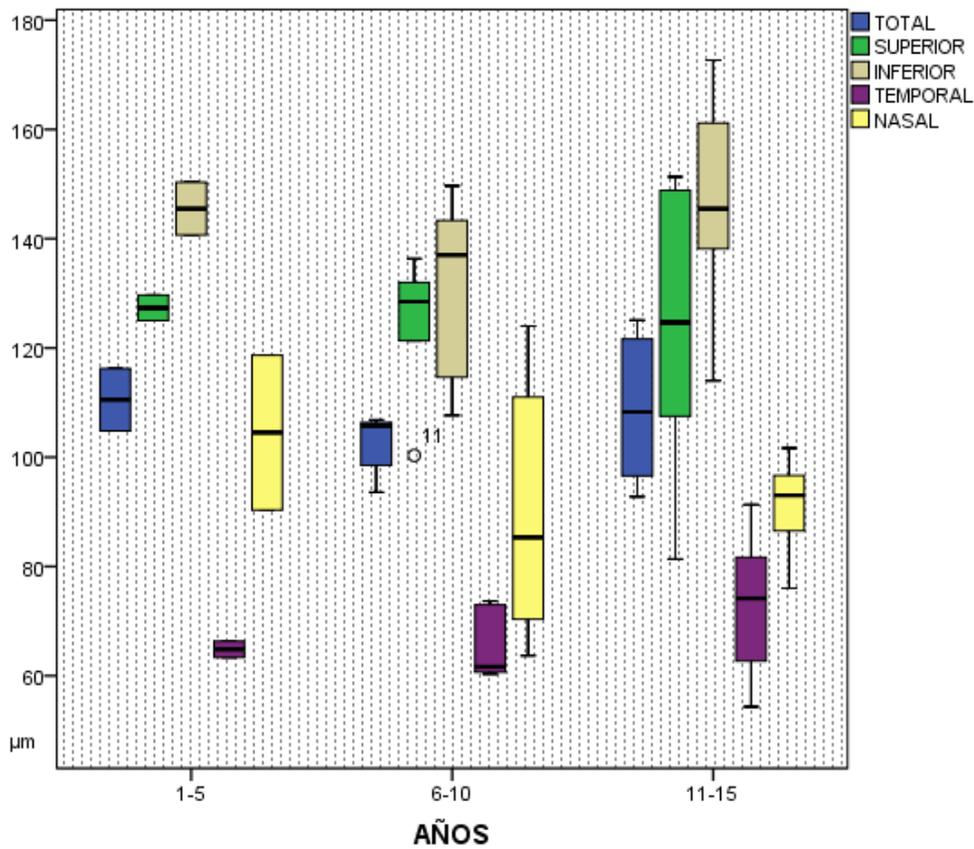


FIGURA 7. COMPARACION DEL GROSOR DE LA RNFL PERIPAPILAR POR TIEMPO DE EVOLUCION DE LOS SINTOMAS MOTORES DE EPI



Debido a que encontramos mayor adelgazamiento a mayor severidad de la discapacidad pero no necesariamente a mayor tiempo de evolución, decidimos realizar una correlación lineal bivariada (por la distribución de los datos así como el tamaño de la muestra se utilizó correlación de Kendall). Encontramos correlación lineal moderada con el grado de severidad, principalmente entre la RNFL temporal y la severidad medida por MDS-UPDRS, aunque no tanto por Hoehn y Yahr. Ver tabla 13.

TABLA 13. CORRELACIÓN DEL GROSOR DE LA RETINA CON TIEMPO DE EVOLUCIÓN Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA

	TIEMPO DE EVOLUCIÓN	MDS-UPDRS TOTAL	MDS-UPDRS III	HOEHN Y YAHR
MACULAR				
RNFL TOTAL	-0.063 (0.747)	-0.326 (0.091)	-0.407 (0.033)	-0.430 (0.035)
RNFL SUPERIOR	0.027 (0.890)	-0.400 (0.039)	-0.341 (0.076)	-0.242 (0.239)
RNFL INFERIOR	0.163 (0.406)	-0.409 (0.035)	-0.384 (0.045)	-0.333 (0.105)
RNFL TEMPORAL	0.163 (0.406)	-0.543 (0.005)	-0.533 (0.005)	-0.383 (0.062)
RNFL NASAL	-0.081 (0.678)	-0.035 (0.855)	-0.052 (0.785)	-0.241 (0.239)
GCL+ TOTAL	0.054 (0.782)	-0.459 (0.017)	-0.485 (0.011)	-0.360 (0.078)
GCL+ SUPERIOR	0.119 (0.547)	-0.433 (0.027)	-0.584 (0.003)	-0.337 (0.104)
GCL+ INFERIOR	0.082 (0.678)	-0.456 (0.019)	-0.570 (0.003)	-0.375 (0.069)
GCL+ TEMPORAL	0.054 (0.782)	-0.354 (0.067)	-0.365 (0.056)	-0.241 (0.239)
GCL+ NASAL	0.251 (0.197)	-0.580 (0.003)	-0.535 (0.005)	-0.259 (0.203)
PERIPAPILAR				
RNFL TOTAL	-0.054 (0.782)	-0.334 (0.082)	-0.397 (0.037)	-0.418 (0.040)
RNFL SUPERIOR	0.018 (0.927)	-0.404 (0.036)	-0.362 (0.057)	-0.259 (0.203)
RNFL INFERIOR	0.143 (0.461)	-0.387 (0.044)	-0.345 (0.069)	-0.319 (0.117)
RNFL TEMPORAL	0.143 (0.461)	-0.509 (0.008)	-0.535 (0.005)	-0.378 (0.063)
RNFL NASAL	-0.090 (0.645)	-0.053 (0.784)	-0.052 (0.785)	-0.259 (0.203)

Dada la clara lateralidad con la que inicia la enfermedad de Parkinson idiopática y su característica asimetría, nos preguntamos si también es posible identificar neurodegeneración asimétrica de células dopaminérgicas de la retina, evidenciada al menos por este método de estudio de forma indirecta. Dado que la asimetría es constante a lo largo de la evolución clínica, se analizaron las muestras de todos los pacientes independientemente de los años de diagnóstico, inicio de los síntomas o grado de discapacidad. Apneas se encontró dicha tendencia a nivel de la RNFL macular, sin encontrar diferencia significativa; en la mayoría del resto de las medidas, incluso se encuentran valores más altos para el lado clínicamente más comprometido. Ver tabla 14 y gráfico 8-10.

TABLA 14. GROSOR DE LA RETINA POR LATERALIDAD DE LOS SINTOMAS MOTORES DE EPI

CAPA DE LA RETINA	MENOS AFECTADO	MÁS AFECTADO	P
MACULAR			
RNFL TOTAL	105.12 (32.50)	106.00 (25.525)	0.574
RNFL SUPERIOR	129.00 (70.00)	124.50 (49.00)	0.645
RNFL INFERIOR	140.00 (66.00)	146.00 (33.00)	0.382
RNFL TEMPORAL	67.00 (26.00)	64.00 (31.00)	0.878
RNFL NASAL	93.00 (62.00)	88.50 (43.00)	0.878
GCL+ TOTAL	67.83 (22.00)	70.75 (21.50)	0.878
GCL+ SUPERIOR	66.50 (23.00)	69.00 (17.00)	0.421
GCL+ INFERIOR	64.50 (19.00)	65.50 (22.00)	1.000
GCL +TEMPORAL	71.25 (25.50)	73.00 (23.00)	0.721
GCL+ NASAL	67.75 (23.00)	71.00 (22.00)	1.000
PERIPAPILAR			
RNFL TOTAL	105.25 (32.33)	106.08 (25.00)	0.574
RNFL SUPERIOR	128.50 (70.00)	124.83 (49.00)	0.721
RNFL INFERIOR	140.00 (65.01)	146.50 (33.33)	0.328
RNFL TEMPORAL	68.50 (25.67)	64.33 (31.00)	0.878
RNFL NASAL	93.16 (60.33)	88.83 (42.67)	0.878

FIGURA 8. COMPARACION DEL GROSOR DE RNFL MACULAR INTRERLADO

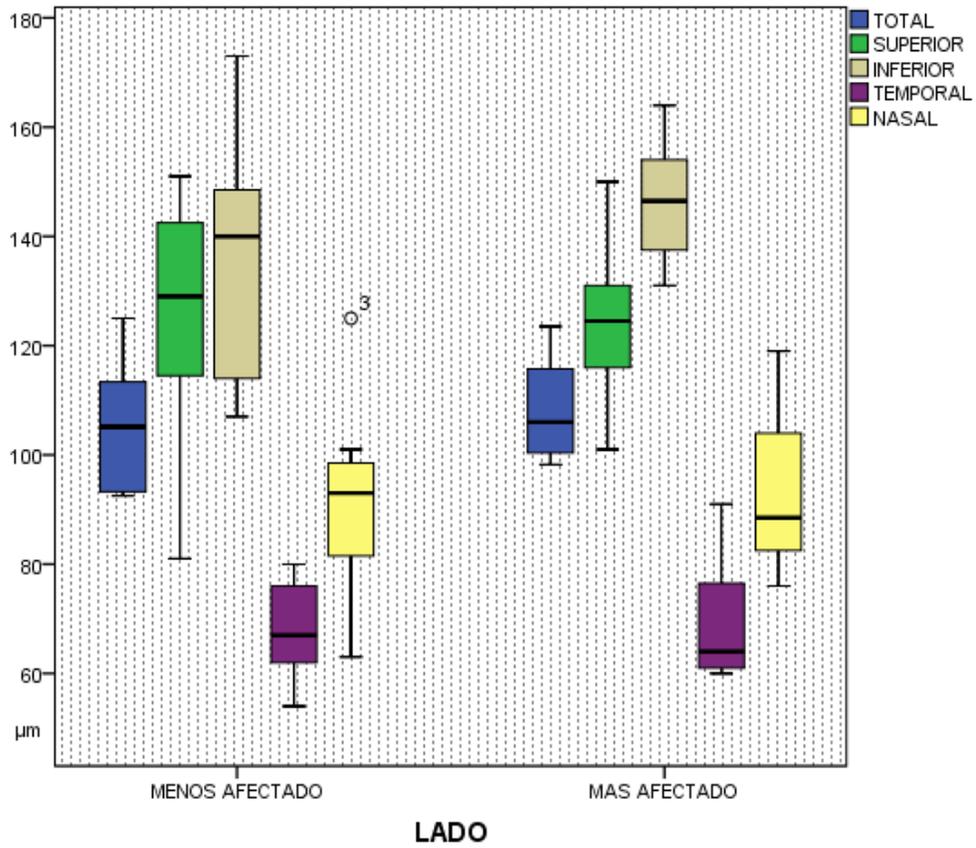


FIGURA 9. COMPARACION INTERLADODEL GROSOR DE GCL+ MACULAR

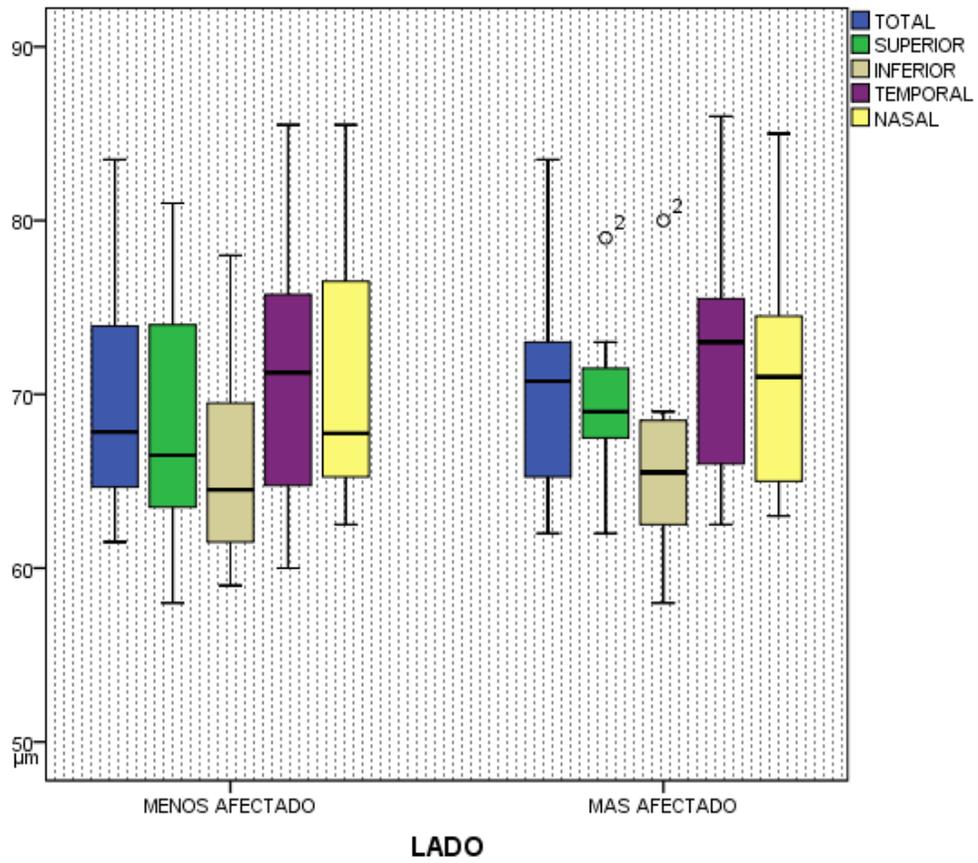
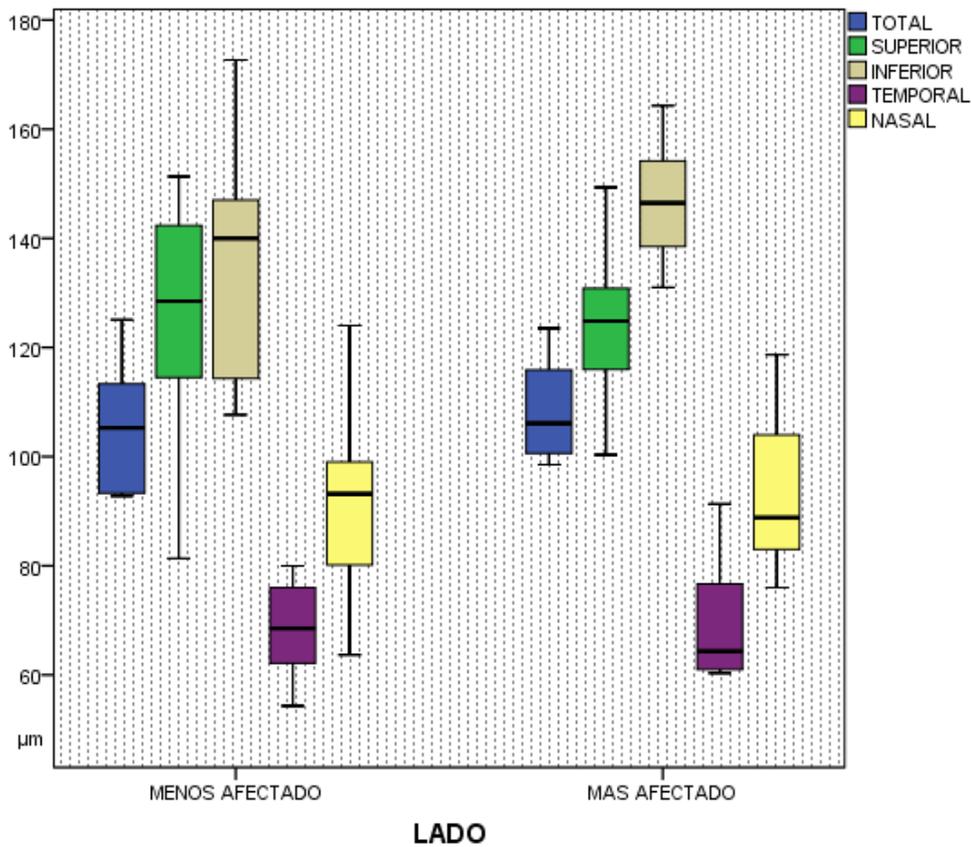


FIGURA 10. COMPARACION INTERLADO DEL GROSOR DE LA RNFL PERIPAPILAR



Por otro lado, dado que se ha observado que la progresión de los pacientes con fenotipo clínico tremorígeno o tremulante es más lenta que los pacientes con fenotipo rígido-acinético; se comparó el grosor de la retina en pacientes con similar tiempo de evolución y fenotipos diferentes.

Se observó que el grosor de la capa ganglionar y plexiforme interna fue apenas menor en los pacientes con fenotipo rígido acinética que en los pacientes con variante tremorígena en el subgrupo de los pacientes con una evolución de 6 a 10 años tras el inicio de los síntomas motores de la enfermedad de Parkinson; esta tendencia se observa tanto a nivel macular como peripapilar,

tanto en la capa ganglionar como en la red de fibras nerviosas, en pacientes con una enfermedad más prolongada; sin embargo no se pudo identificar una diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los dos subgrupos evaluados. Ver tabla 15 y 16, figuras 11 a 13.

TABLA 15. GROSOR DE LA RETINA POR FENOTIPO EN EL GRUPO DE PACIENTES CON 6-10 AÑOS DE EVOLUCIÓN.

CAPA DE LA RETINA	RIGIDO-ACINÉTICO	TREMORÍGENO	P
MACULAR			
RNFL TOTAL	106.00 (13.50)	101.87 (7.25)	0.533
RNFL SUPERIOR	129.00 (31.00)	128.50 (15.00)	1.000
RNFL INFERIOR	128.50 (43.00)	138.50 (15.00)	1.000
RNFL TEMPORAL	61.50 (14.00)	65.00 (10.00)	0.800
RNFL NASAL	100.00 (62.00)	77.00 (8.00)	0.533
GCL+ TOTAL	67.83 (6.00)	71.17 (1.00)	0.267
GCL+ SUPERIOR	67.50 (5.00)	69.00 (2.00)	0.533
GCL+ INFERIOR	64.50 (4.00)	68.00 (0.00)	0.133
GCL +TEMPORAL	72.00 (8.50)	72.25 (0.50)	1.000
GCL+ NASAL	65.00 (10.00)	72.75 (2.50)	0.267
PERIPAPILAR			
RNFL TOTAL	106.08 (13.25)	102.08 (7.17)	0.533
RNFL SUPERIOR	128.50 (31.67)	128.83 (15.00)	1.000
RNFL INFERIOR	129.00 (42.01)	137.00 (12.00)	1.000
RNFL TEMPORAL	61.66 (13.00)	66.66 (12.67)	0.800
RNFL NASAL	100.16 (60.33)	75.83 (11.00)	0.533

FIGURA 11. COMPARACION DE LA RNFL MACULAR POR FENOTIPO EN EL GRUPO DE PACIENTES CON 6-10 AÑOS DE EVOLUCION DE LOS SINTOMAS MOTORES

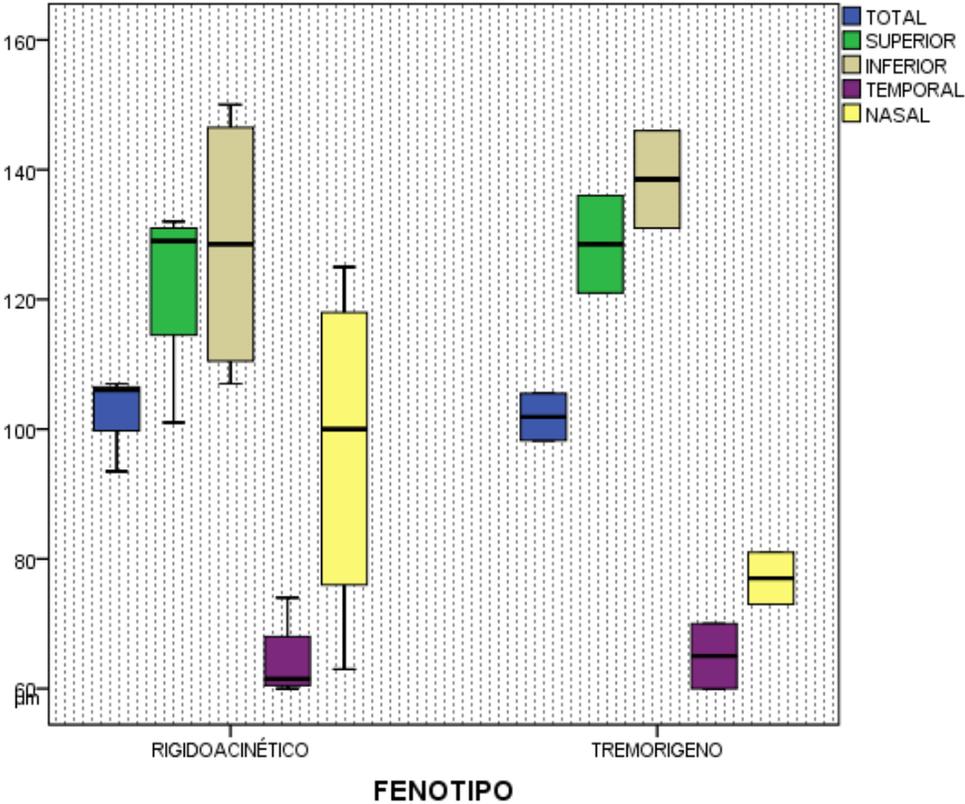


FIGURA 12. COMPARACION DE LA GCL+ MACULAR POR FENOTIPO EN EL GRUPO DE PACIENTES CON 6 A 10 AÑOS DE EVOLUCION DE LOS SINTOMAS MOTORES

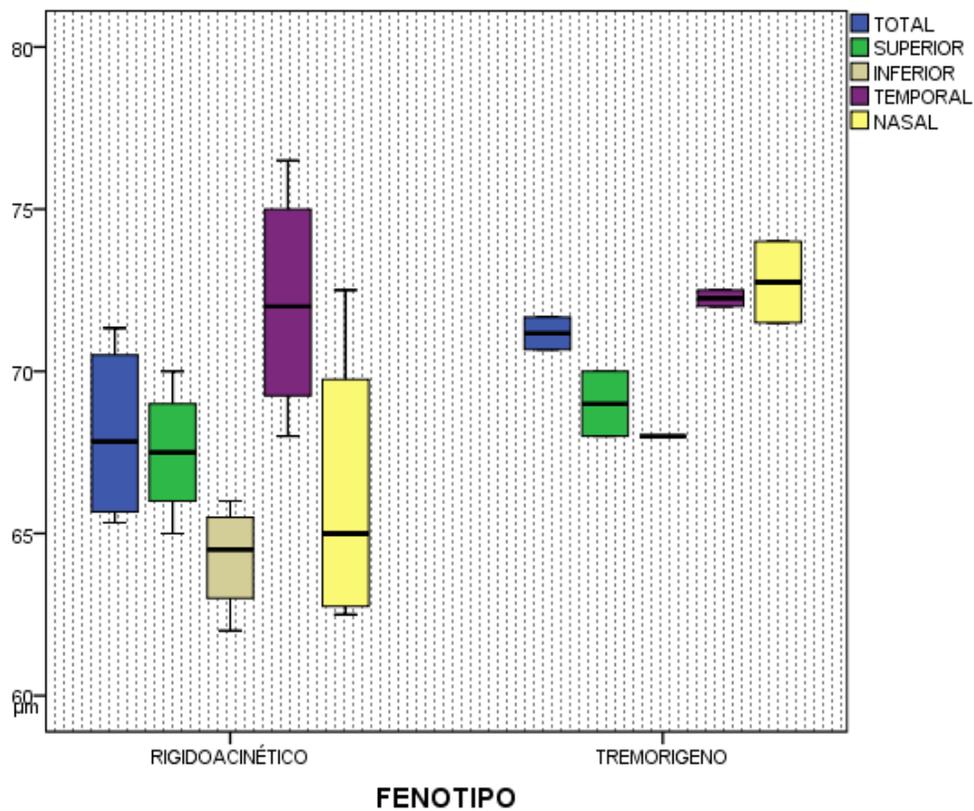


FIGURA 13. COMPARACION DE LA RNFL PERIPAPILAR POR FENOTIPO EN EL GRUPO DE PACIENTES CON 6-10 AÑOS DE EVOLUCION DE LOS SINTOMAS MOTORES

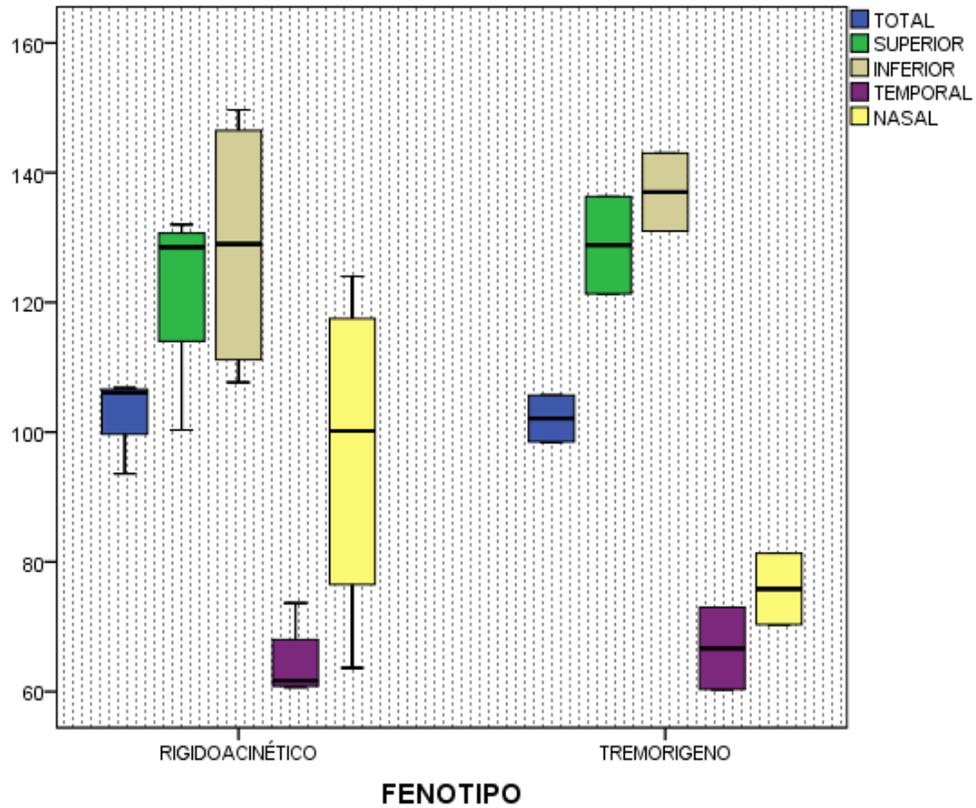


TABLA 16. GROSOR DE LA RETINA POR FENOTIPO EN PACIENTES CON 11 A 15 AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LOS SINTOMAS MOTORES

CAPA DE LA RETINA	RIGIDO-ACINÉTICO	TREMORÍGENO	p
MACULAR			
RNFL TOTAL	100.37 (32.50)	117.50 (4.50)	0.643
RNFL SUPERIOR	116.00 (70.00)	138.50 (21.00)	0.643
RNFL INFERIOR	139.00 (59.00)	154.50 (7.00)	0.643
RNFL TEMPORAL	67.00 (29.00)	84.50 (13.00)	0.286
RNFL NASAL	93.00 (21.00)	92.50 (17.00)	1.000
GCL+ TOTAL	64.42 (22.00)	75.42 (1.50)	0.643
GCL+ SUPERIOR	66.50 (23.00)	75.50 (5.00)	0.643
GCL+ INFERIOR	61.00 (22.00)	70.00 (2.00)	0.643
GCL +TEMPORAL	63.25 (26.00)	75.75 (1.50)	0.643
GCL+ NASAL	67.50 (22.00)	77.75 (2.50)	0.643
PERIPAPILAR			
RNFL TOTAL	100.58 (32.33)	117.70 (4.25)	0.643
RNFL SUPERIOR	116.00 (27.10)	138.33 (20.00)	0.643
RNFL INFERIOR	139.66 (58.67)	154.50 (7.00)	0.643
RNFL TEMPORAL	67.00 (29.00)	84.83 (13.00)	0.286
RNFL NASAL	93.00 (21.00)	93.17 (17.00)	1.00

FIGURA 14. COMPARACION DE LA RNFL MACULAR POR FENOTIPO EN PACIENTES CON 11 A 15 AÑOS DE EVOLUCION DE LOS SINTOMAS MOTORES

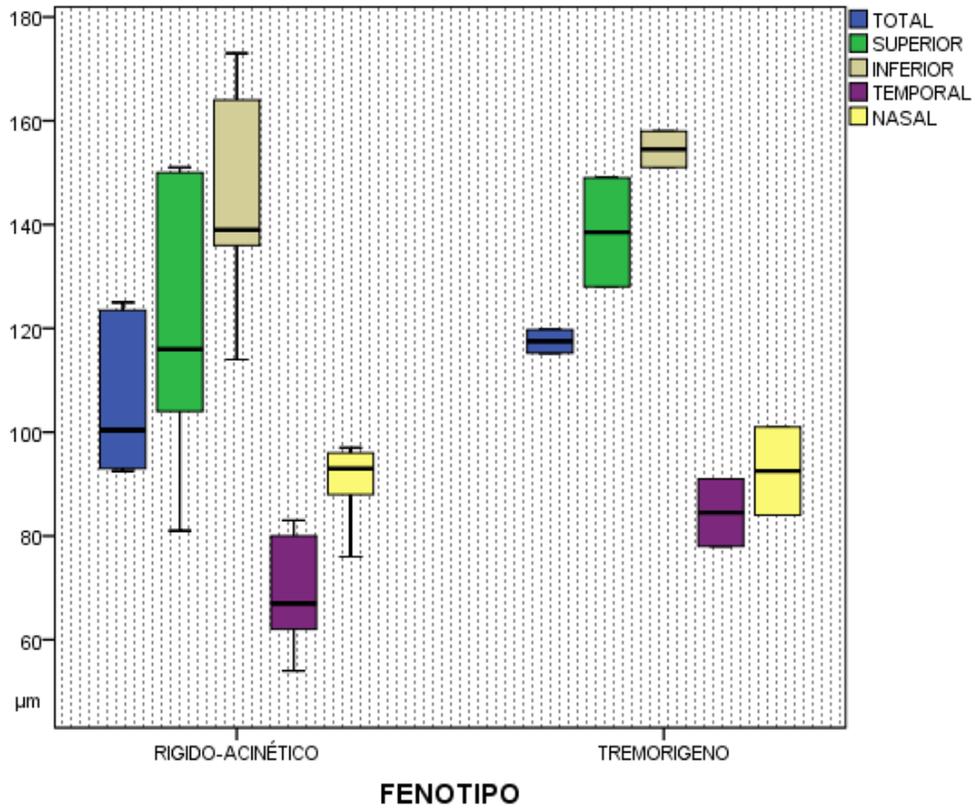


FIGURA 15. COMPARACION DE LA GCL+ MACULAR POR FENOTIPO EN PACIENTES CON 11 A 15 AÑOS DE EVOLUCION DE LOS SINTOMAS MOTORES

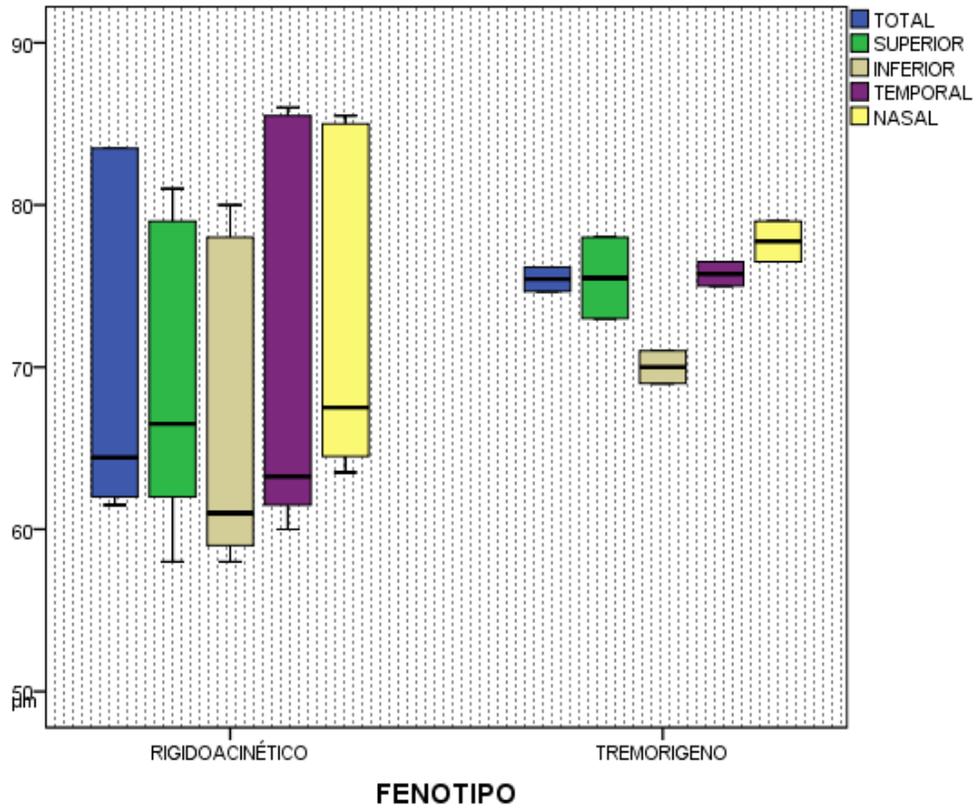
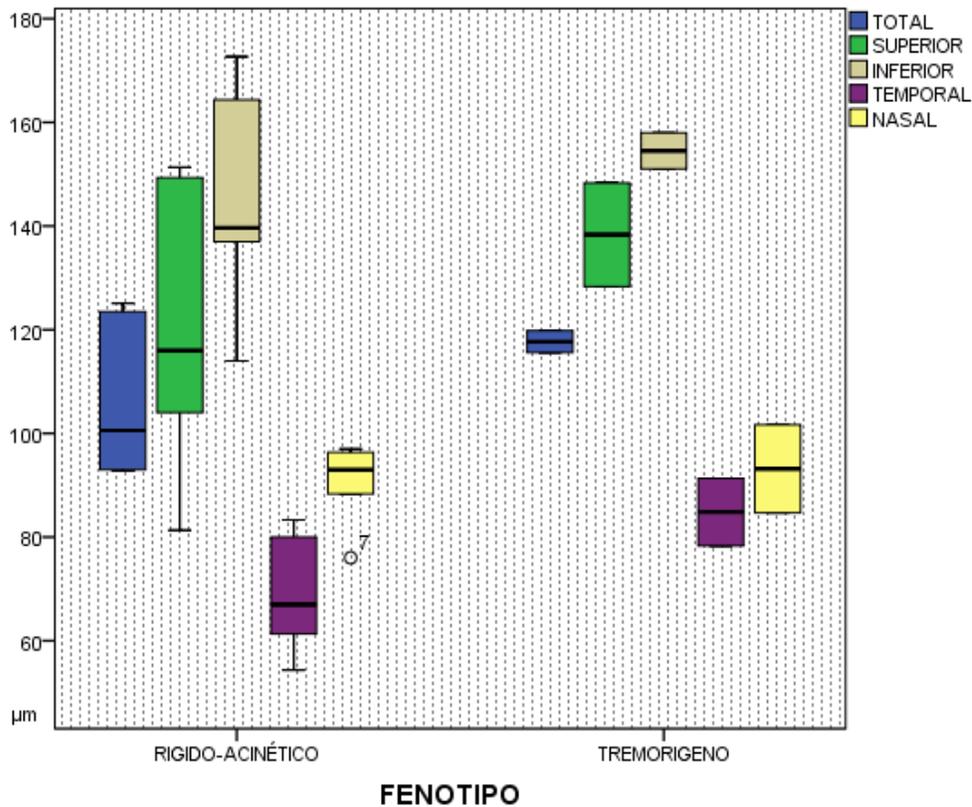


FIGURA 16. COMPARACION DE LA RNFL PERIPAPILAR POR FENOTIPO EN PACIENTES CON 11 A 15 AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LOS SINTOMAS MOTORES



Clínicamente se ha observado que el ejercicio es un factor de protección contra diversas enfermedades neurodegenerativas entre las que se encuentra la enfermedad de Parkinson. Pese a las limitaciones que pueden generar los síntomas motores, aquellos que continúan una rutina de ejercicio o acuden a terapia física parecen presentar una progresión más lenta independientemente del fenotipo. Ninguno de nuestros pacientes reclutados llevaba una rutina al momento de la evaluación o durante el último año; dos de ellos realizaban actividad física al menos 3 veces por semana al inicio de la enfermedad.

Por ello se decidió comparar el grosor de la retina en pacientes con similar tiempo de evolución, con y sin antecedente de actividad física. Si bien se observa que las medianas obtenidas en el grupo de los pacientes con actividad física previa superan las de las obtenidas en pacientes sin este antecedente hasta en 14 de las 16 mediciones realizadas, al observar la distribución de los datos se observa que el rango se traslapa y no se logró encontrar diferencia significativa (U de Mann Whitney, $p < 0.05$). Ver tabla 17 y figuras 17 a 19.

TABLA 17. GROSOR DE LA RETINA EN PACIENTES CON Y SIN ANTECEDENTE DE ACTIVIDAD FÍSICA EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES CON 11-15 AÑOS DE EVOLUCIÓN A PARTIR DEL INICIO DE LOS SINTOMAS MOTORES

CAPA DE LA RETINA	SIN ACTIVIDAD FISICA (n4)	CON ACTIVIDAD FÍSICA (n4)	p
MACULAR			
RNFL TOTAL	108.00 (26.75)	111.75 (32.50)	1.00
RNFL SUPERIOR	124.50 (45.00)	130.50 (70.00)	1.00
RNFL INFERIOR	143.50 (44.00)	151.50 (34.00)	0.343
RNFL TEMPORAL	74.00 (27.00)	71.00 (29.00)	0.686
RNFL NASAL	87.00 (25.00)	96.00 (9.00)	0.486
GCL+ TOTAL	69.92 (12.50)	72.75 (22.00)	1.000
GCL+ SUPERIOR	70.00 (12.00)	70.50 (23.00)	1.000
GCL+ INFERIOR	66.00 (12.00)	68.50 (22.00)	1.000
GCL +TEMPORAL	69.50 (16.50)	74.00 (24.50)	0.686
GCL+ NASAL	72.50 (12.50)	74.75 (22.00)	1.000
PERIPAPILAR			
RNFL TOTAL	108.29 (26.83)	111.83 (32.33)	1.000
RNFL SUPERIOR	124.66 (44.33)	130.16 (70.00)	1.000
RNFL INFERIOR	144.00 (44.00)	152.00 (33.34)	0.343
RNFL TEMPORAL	74.16 (27.33)	70.66 (29.00)	0.686
RNFL NASAL	87.33 (25.67)	96.16 (8.67)	0.486

FIGURA 17. COMPARACION DE LA RNFL MACULAR DE ACUERDO AL ANTECEDENTE DE ACTIVIDAD FISICA AL INICIO DE LA EPI

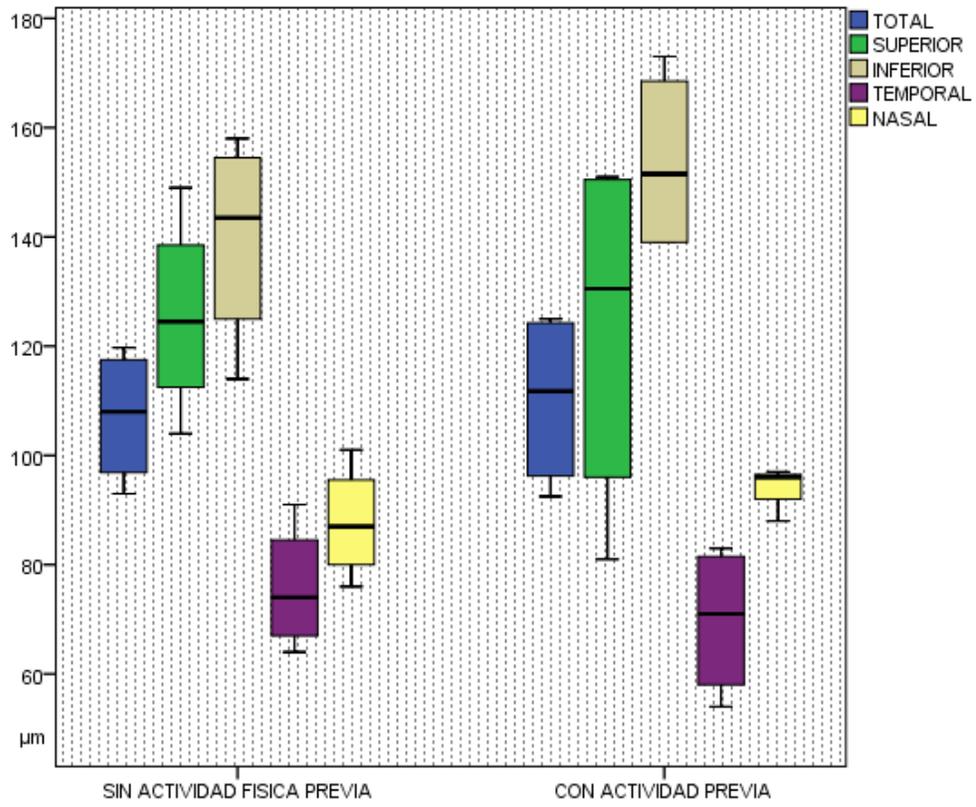
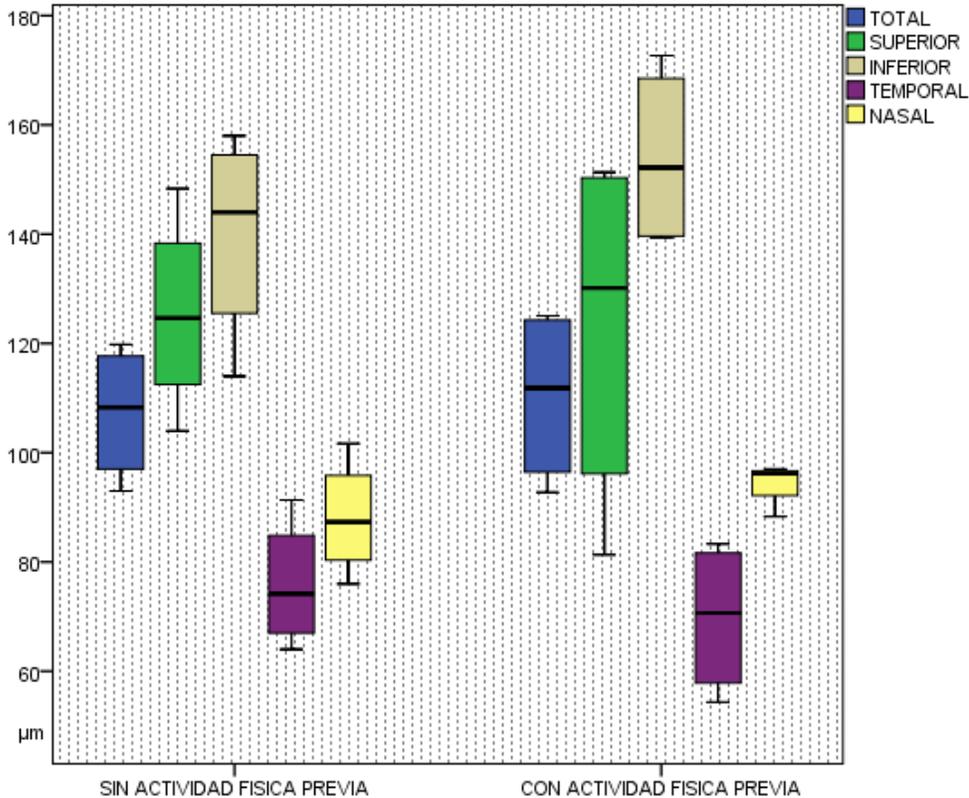


FIGURA 19. COMPARACION DE LA RNFL PERIPAPILAR DE ACUERDO AL ANTECEDENTE DE ACTIVIDAD FISICA AL INICIO DE LA EPI



Ya que de acuerdo a la distribución de los haces de fibras nerviosas es asimétrica en los diferentes sectores siendo mayor a nivel temporal, no es posible comparar las medianas entre sectores. Para tratar de identificar si existe un patrón de adelgazamiento en los pacientes con enfermedad de Parkinson se tomó como referencia los parámetros estandarizados por edad con los que dispone el OCT, tomando un rango del 5.1 al 90% como normal, 1.1 a 5 % como limítrofe y 1% o menos como anormal de acuerdo a lo referido en cada reporte (Ver anexo 5). Se tomó como alterado en caso de tener 5% o menos en algún sector por cuadrantes u horario. Ver tabla 18.

TABLA 18. PATRON DE ADELGAZAMIENTO DE LA RETINA

RNFL MACULAR				GCL + MACULAR				RNFL PERIPAPILAR			
S	I	N	T	S	I	N	T	S	I	N	T
4	4	0	5	1	0	2	3	4	5	0	3
(25%)	(25%)	(0%)	(31.3%)	(6.3%)	(0%)	(12.5%)	(18.8%)	(25%)	(31.3%)	(0%)	(18.8%)

S: superior; I: inferior; N: nasal; T: temporal

Se observa que el sector afectado con más frecuencia a nivel macular es el temporal, seguido del superior e inferior en la RNFL y nasal en la GCL. A nivel peripapilar los sectores más afectados fueron el inferior y el superior.

También podemos observar que de las 16 muestras no más de 5 se encontraron *estrictamente adelgazadas* de acuerdo a los estándares de población que contrasta el OCT.

12. DISCUSIÓN

12.1. DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS

La edad promedio de los participantes en torno a los 60 años de edad es similar a la reportada en estudios previamente mencionados, por lo que se estima que el efecto del envejecimiento en el grosor de la retina es de magnitud equivalente, de este modo nuestras observaciones pueden ser comparables, al menos en ese sentido. Predominó el sexo masculino, acorde con la epidemiología descrita para la enfermedad de Parkinson.

Los años de diagnóstico fueron variables en estudios previos, en su mayoría entorno a los 7 años con rangos estrechos y amplios, excepto en aquellos en los que el criterio de inclusión necesario fuera el diagnóstico reciente. En nuestro caso los años de diagnóstico fueron 9.12 (± 3.56), con un mínimo de 2 y un máximo de 14 años, no siendo un criterio de inclusión o exclusión el tiempo de evolución, acorde con la finalidad del estudio de encontrar pacientes en diferentes grados de severidad. Si bien en nuestro estudio encontramos que el diagnóstico se hizo en promedio un año después del inicio de los síntomas motores, se sabe que el diagnóstico puede verse retrasado hasta 5 años e incluso más (29), por lo que consideramos un mejor marcador del tiempo de evolución el inicio de los síntomas motores. No a si para el inicio de los síntomas no motores, los cuales de acuerdo a la literatura algunos se presentan como síntoma prodrómico, que ya que a lo largo del seguimiento del paciente con frecuencia se subestiman, son inespecíficos y pueden no haber sido notados por los familiares y cuidadores, se recuerda su inicio con menos precisión, tal vez excepto para el trastorno del comportamiento del sueño REM dadas sus características muy llamativas.

Dado que el estudio se realizó en un centro de tercer nivel, se encontró a ningún paciente en estadios de severidad menor a 2 ni de reciente diagnóstico, pues a menudo estos pacientes continúan manejo dentro de la consulta de segundo nivel, siendo enviados a nuestro servicio aquellos con diagnóstico dudoso en cuyo caso frecuentemente terminan diagnosticándose como parkinsonismo atípico, o cuando la complejidad de las fluctuaciones motoras se considera

suficiente como para plantearse el tratamiento quirúrgico que se ofrece en nuestra unidad. Más aún, durante la mayor parte del tiempo destinado a la recolección de datos, la consulta de primera vez se suspendió con motivo de la contingencia sanitaria, lo que nos impidió ver pacientes de novo. Por otro lado, consideramos que aquellos con discapacidad severa correspondiente a estadio 5 de la clasificación Hoehn y Yahr que pertenecen a nuestra población, no acudieron a consulta en esta temporada tanto por la dificultad de transporte, como por el temor de contagio al ser pacientes que por la edad y la postración se encuentran vulnerables a presentar un cuadro severo, por lo que tampoco pudieron ser reclutados para este estudio. De este modo solo se pudieron reclutar pacientes con afección bilateral, con y sin compromiso del equilibrio en mayor o menor grado; por lo que el objetivo del estudio desde este punto, solo se ha cumplido parcialmente.

Se observa claramente que los estadios Hoehn y Yahr guardan relación con la puntuación obtenida del MDS UPDRS, tanto el total como en cada uno de sus apartados, siendo mayor entre mayor sea el grado de discapacidad. En cambio, no se observa así cuando la puntuación MDS UPDRS se promedia por grupo de tiempo de evolución; de modo que el tiempo de evolución puede variar en cada paciente para alcanzar un grado de discapacidad dado (ver tablas 7, 8 y 11); esto puede tener relación con el fenotipo y el lado de inicio, el cual se ha discutido tiene influencia en la progresión de los síntomas motores, algunos de los no motores y el deterioro cognitivo asociado a enfermedad de Parkinson (82). Sin embargo al no ser nuestro objetivo de estudio, ni contar con una muestra suficientemente amplia para realizar tal comparación, no se realizaron más análisis al respecto.

12.2 DIFERENCIAS EN EL GROSOR DE LA RETINA MEDIDA POR SD-OCT EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON CLINICAMENTE DEFINIDA

Como se comentó antes, no pudimos encontrar pacientes para todos los estadios de la clasificación Hoehn y Yahr, con la finalidad de poder realizar un análisis estadístico, se

subclasificaron para formar tres y dos grupos de severidad (ver tabla 9 y 10). Para esta subclasificación se tomó en cuenta el compromiso de la estabilidad postural, sin embargo pese a ello fue arbitraria pues no tenemos conocimiento de que con anterioridad se hubiesen establecido grupos similares.

Cuando se comparó en grupos de baja, intermedia y alta discapacidad, se observó reducción en el grosor de la retina a mayor severidad, en el promedio para la RNFL macular y peripapilar, así como en la GCL+ macular; por sectores con afección constante a nivel temporal y superior. Mientras que cuando los pacientes se dividieron dicotómicamente en grupos de discapacidad, la tendencia a mostrar una relación inversa entre el grosor de la retina y la severidad de la enfermedad, fue más clara y para todos los sectores.

Si bien algunos estudios no lograron identificar diferencias en el grosor de la retina entre pacientes sanos y con EP (67,68 y 72), la mayoría lo ha hecho (49, 52, 54, 55, 66, 71, 73, 75, 83); sin embargo pocos han tratado de identificar su relación con el grado de discapacidad y con métodos diferentes entre sí. Altinas (66) realizó una aproximación de la correlación entre el volumen foveal y la severidad de la enfermedad medida por puntuación UPDRS, siendo inversa y estadísticamente significativa para el total y el apartado III ($r = -0.660$, $r = -0.625$, respectivamente); también lo hizo Jiménez (84) encontrando una correlación inversa entre la RNFL peripapilar y la puntuación UPDRS ($r = -0.615$; $p < 0.001$). Saute en 2017 publicó uno de los pocos estudios longitudinales que se han realizado al respecto con un seguimiento a 5 años, en él se encontró que el adelgazamiento de la retina a nivel macular (capa interna, externa y RNFL) fue más severo en pacientes con enfermedad de Parkinson que en controles sanos y que incrementó conforme lo hizo la severidad medida por estadio Hoehn y Yahr, aunque no se encuentra en sus resultados el grosor promedio por estadio, por lo que no es comparable del todo con nuestros resultados (78).

Pese al adelgazamiento observado en nuestros resultados, los resultados en ningún caso fueron estadísticamente significativos. Como es de esperarse, consideramos que muestras más grandes incrementarían la potencia de la prueba para detectar diferencias, que en este momento sólo quedan como una tendencia.

Para realizar la comparación del grosor de la retina de acuerdo al tiempo de evolución se realizaron grupos quinquenales. De acuerdo a este análisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de evolución y la tendencia al adelgazamiento fue menos evidente que cuando se realizó la comparación por severidad de la discapacidad; únicamente se observó en el promedio total de la RNFL macular así como en su sector superior y nasal, en el sector nasal de la RNFL peripapilar y en ninguna de las medianas estimadas en la GCL+. Coincidimos en la observación realizada por Inzelberg (55) en que el adelgazamiento de la retina no se relaciona estrechamente con el tiempo de evolución. Por otro lado Jiménez, et. al. describieron una correlación inversa y estadísticamente significativa pero menos fuerte que con el UPDRS ($r = -0.303$, $p = 0.002$ vs $r = -0.615$, $p = 0.001$) (84). Dado que la degeneración neuronal se asocia con la progresión de la discapacidad, consideramos que estos hallazgos y los nuestros refuerzan la idea de que la degeneración neuronal dopaminérgica puede seguir un curso de tiempo diferente entre cada paciente.

Por nuestra parte encontramos correlación inversa moderada entre la RNFL tanto a nivel macular como peripapilar y la puntuación MDS_UPDRS total, especialmente a nivel temporal ($r = -0.543$, $p = 0.005$ y $r = -0.509$, $p = 0.008$), con respecto a la GCL+ macular la correlación más fuerte fue con el sector nasal y sin correlación significativa con el sector temporal ($r = -0.580$, $p = 0.003$). Pese a la tendencia observada en la comparación de medianas con respecto a la escala Hoehn y Yahr, sólo se aprecia una correlación moderada con el grosor promedio de la RNFL macular y peripapilar, inversa y moderada, que no se aprecia cuando se explora por sectores. Esta discrepancia tal vez se deba a que la correlación entre la puntuación obtenida para ambas escalas de severidad en nuestra muestra, es moderada y más fuerte entre la puntuación total MDS-UPDRS y Hoehn y Yahr que entre ésta última y la subescala MDS-UPDRS III ($r = 0.672$, $p = 0.002$ y $r = 0.536$, $p = 0.010$, respectivamente). Ver tabla 13. Cuál de las dos escalas es más confiable para evaluar la progresión de la enfermedad es algo que se ha discutido en el campo de los movimientos anormales, ambas han demostrado tener relación con la reducción del transportador de dopamina en imágenes funcionales y la calidad de vida e incluso se han propuesto puntos de corte

correspondientes entre una y otra (85 - 87); consideramos que ambas escalas deben ser consideradas en estudios futuros.

Por otro lado, dado que la pérdida de células dopaminérgicas es más rápida durante los primeros cinco años de evolución de la enfermedad, valdría la pena también, con una muestra mayor, realizar grupos de comparación con un periodo temporal más estrecho y como lo ha hecho Saute (78) realizar una estimación del adelgazamiento por año en estudios longitudinales.

Las medidas obtenidas de la RNFL del disco óptico (peripapilar) en el grupo de discapacidad baja fueron $109.658 \pm 10.22 \mu\text{m}$ como media, $128.554 \pm 16.30 \mu\text{m}$ cuadrante superior, $143.861 \pm 17.94 \mu\text{m}$ inferior, $71.109 \pm 10.10 \mu\text{m}$ temporal y $95.110 \pm 16.56 \mu\text{m}$ inferior; mientras que en el grupo de discapacidad alta la media fue $98.207 \pm 6.35 \mu\text{m}$, en el cuadrante superior $113.415 \pm 23.33 \mu\text{m}$, inferior $132.580 \pm 16.70 \mu\text{m}$, temporal $62.500 \pm 8.08 \mu\text{m}$ y nasal $84.33 \pm 14.18 \mu\text{m}$.

Algunos trabajos se han realizado para proponer estándares de medida con diferentes equipos de OCT, en los cuales predomina la población caucásica. En comparación con las medidas obtenidas por el equipo de Alasil, las medias obtenidas en el grupo de pacientes con discapacidad baja fueron más grandes; para el grupo de discapacidad alta solo el cuadrante temporal se encontró con una media menor. De acuerdo a los datos de Huang y colaboradores, se observan discrepancias entre las medidas obtenidas de la misma muestra por tres equipos diferentes; en comparación con éstos datos, el grupo de pacientes con discapacidad baja obtuvo medias de la RNFL a menudo similares o más altas; sin embargo, pese a las discrepancias entre equipos se observa que las medias obtenidas del grupo de pacientes con discapacidad alta fueron siempre más bajas, excepto en el cuadrante nasal y con mayor diferencia en el sector temporal. Ver tabla 18.

En promedio, para nuestros datos se observa respetada la regla ISNT en el anillo neuroretiniano.

Cabe mencionar que como lo demostró Huang, los resultados obtenidos entre equipos de diferentes marcas y modelos aún con tecnología espectral, no son intercambiables. Dada su

introducción reciente en el mercado latinoamericano, no sabemos hasta el momento de algún estudio en el que se haya probado a gran escala y en población hispana la tecnología swept source con la que hemos realizado este estudio. Las medidas obtenidas para mácula que hemos realizado no son comparables con respecto a la de los estudios presentados en la tabla 19, ya que en estos casos se realizó una medición del grosor total mientras que en nuestro estudio se realizó con segmentación automatizada. Aunque los estudios en los que se ha comparado la retina de pacientes con EP vs controles sanos si se presenta segmentación de las capas de la retina, ninguno tiene una población de controles tan amplia ya que no fue su objetivo estandarizar medidas normales en su población, por lo cual no hemos realizado comparación con estos datos, además de no ser el mismo equipo y ni raza, que de acuerdo a Alasil varía entre caucásicos e hispanos. Finalmente, el equipo DRI OCT Triton incluye una base de datos normativa para realizar comparativas estadísticas de mapas de grosor en las que se toma en cuenta la edad y es hasta ahora con las que se han comparado nuestros datos para determinar de acuerdo a las percentilas 90 y 5 los rangos de normalidad como lo marca el reporte.

TABLA 19. VALORES NORMALES PARA OCT DE DOMINIO ESPECTRAL

REFERENCIA	EQUIPO	MUESTRA	RESULTADOS
Alasil T, et. al. 2013 (88)	Spectralis, Heidelberg Engineering	190 pacientes 67% mujeres 66% caucásicos 14% afroamericanos 8% asiáticos 7% hispanos 5% otras razas 53.7± 16.3 años	RNFL (disco óptico) Media 97.3± 9.6 µm (total) 102.9± 11 µm (hispanos) Superior: 117.2± 16.3 µm Inferior: 126± 15.8 µm Temporal: 70.6± 10.8 µm Nasal: 75± 14 µm solo 80/190 (42%) seguían la regla ISNT Por cada década la RNFL media era más delgada en aproximadamente 1,5 mm [IC del

			95%, 0,24-0,07].
Chaglasian M. et. al, 2018 (89)	Topcon Maestro 3D OCT	399 ojos de 504 pacientes 46.3 (± 16.3) años, rango 18-88 años. 57% mujeres 18% hispanos	Mácula (scan 12 x9 mm) FRT: 237.079 (20.899) μm GCL + IPL: 71.363 (5.924) μm GCC : 105.949 (8.533) μm RNFL: 104.720 (11.829) μm
Huang J, et.al, 2011 (90)	- Stratus OCT -Cirrus HD-OCT -Topcon 3D OCT-1000	60 ojos, 60 pacientes. 40.87 \pm 10.17 años (rango 20-60) 55% hombres	RNFL (disco óptico) <u>Straus OCT</u> - Media: 110.74 \pm 9.43 μm - Superior: 142.25 \pm 16.57 μm - Nasal: 82.63 \pm 13.72 μm - Inferior: 136.40 \pm 16.61 μm - Temporal: 81.31 \pm 11.93 μm <u>Cirrus HD-OCT</u> - Media: 101.49 \pm 8.46 μm - Superior: 128.83 \pm 16.32 μm - Nasal: 70.34 \pm 10.47 μm - Inferior: 135.19 \pm 14.88 μm - Temporal: 71.55 \pm 9.98 <u>Topcon 3D OCT1000</u> - Media: 106.75 \pm 6.64 μm - Superior: 132.56 \pm 13.30 μm - Nasal: 86.03 \pm 11.90 μm - Inferior: 133.11 \pm 10.73 μm - Temporal: 75.29 \pm 9.82 μm

FRT: full retinal thickness (grosor completo de la retina); GCC: complejo celular ganglionar; GCL: capa de células ganglionares; IPL: capa plexiforme interna; RNFL: capa de fibras nerviosas de la retina

Es característico de esta patología el inicio unilateral de los síntomas motores, con progresión gradual hacia el resto del cuerpo que permanece con severidad asimétrica. Algunos estudios genéticos han encontrado que las neuronas de los pacientes con EP tienen una asimetría hemisférica extensa en la metilación del ADN (metilación del ADN que afectan a los genes

implicados en la patología fisiológica de la enfermedad) superior a la de los individuos de control. Si bien la asimetría interhemisférica en la metilación del ADN es parte de la conformación en el patrón de desarrollo neuronal normal, con el envejecimiento tiende a la simetría; sin embargo, la asimetría permanece marcada en los pacientes con EP y con el tiempo los cambios epigenéticos son más evidentes en el hemisferio que se corresponde con el lado predominante de la presentación de los síntomas (91). Si esto puede contribuir a la asimetría de los síntomas y en qué medida, hasta ahora se desconoce, pero es claro que tiene una base anatómica y funcional aun poco descritas.

Consideramos en un principio que la asimetría puede también evidenciarse en el patrón de adelgazamiento de la retina, aun de forma incierta si es mayor para el lado ipsilateral o contralateral al lado más afectado por los síntomas motores. Pocos estudios han evaluado esta posibilidad, algunos sin encontrar asimetría tanto en pacientes control como con EP y en un estudio disminución del volumen foveal de mayor intensidad en el ojo contralateral al hemicuerpo más sintomático (92). Por nuestra parte comparamos las medidas tomadas ipsilaterales al lado más afectado contra las del lado menos afectado. No obstante, no encontramos algún patrón claro de adelgazamiento, con medianas inferiores en algunos cuadrantes de la RNFL macular y peripapilar para el lado más afectado y con medianas inferiores para todos los sectores de la GCL+ macular para el lado menos afectado, y en ningún caso con significancia estadística ($p > 0.05$). Ver tabla 13.

Cabe mencionar que la clasificación de grupos se realizó con respecto a la lateralización de los síntomas motores y no de acuerdo a la evaluación de los síntomas visuales, especialmente la sensibilidad al contraste, consideramos en el siguiente estudio realizar una evaluación visual dirigida y clasificar con respecto a la misma.

Ya desde 1967 Hoehn y Yahr habían reportado que el tipo de manifestación motora predominante en la enfermedad de Parkinson podría influenciar la evolución de la discapacidad. Al respecto se ha encontrado que el inicio cuando la enfermedad inicia en el lado derecho y temblor como síntoma principal, existe menor riesgo de presentar deterioro cognitivo; mientras que aquellos con

fenotipo rígido-acinético tienen un incremento anual en la puntuación UPDRS III más alto que aquellos con fenotipo tremorígeno, también mayor propensión al desarrollo de deterioro cognitivo, alucinaciones visuales, síntomas depresivos y cursan con más fluctuaciones motoras. Lo anterior puesto que el déficit dopaminérgico nigroestriatal se asocia más con la bradicinecia que con el temblor de reposo, el cual guarda mayor relación con la falla del circuito cerebelo-talamo-cortical (93). De ser así, esperamos que los pacientes con fenotipo rígido acinético degeneración neuronal dopaminérgica más severa, por ende, mayor tendencia al adelgazamiento de la retina. Ya en 2012, Mohammad y colaboradores en un estudio donde se analizaron 54 ojos de 27 pacientes, encontraron que los sectores nasal e inferior de la RNFL del disco óptico se encontraban más delgados en pacientes con fenotipo rígido acinético (74).

Al comparar pacientes con similar tiempo de evolución y fenotipos diferentes, encontramos que en aquellos con 6-10 años de iniciados los síntomas motores, no se encuentra una diferencia clara en el adelgazamiento entre fenotipos siendo variable para la RNFL tanto macular como peripapilar y apenas con medias más bajas para el fenotipo rígido acinético a nivel de GCL+, claramente no significativas ($p > 0.05$). Sin embargo, en aquellos con 11-15 años de evolución se observan medianas más pequeñas para casi todas las estimaciones en el grupo de pacientes rígido-acinético, aunque tampoco estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

Consideramos que esta tendencia en el grupo de pacientes con más tiempo de evolución es acorde con nuestro planteamiento.

Ya se ha comentado el efecto antioxidante del ejercicio como factor protector para enfermedades neurodegenerativas; en modelos animales de EP se ha demostrado incremento en factores neurotróficos y reducción de las manifestaciones motoras, clínicamente también se ha documentado que los pacientes sometidos a programas de entrenamiento físico presentan mejoría de la marcha en seguimientos de 6-16 meses, con reducción de las caídas a 12 meses y por si fuera poco también retrasa el deterioro cognitivo que se presenta en las fases avanzadas de la enfermedad (94).

No contamos con ningún paciente que hasta el momento hubiese continuado haciendo actividad física, solo alguno con antecedente de la misma de forma rutinaria al inicio del padecimiento y sin especificar durante cuantos años más. Por lo tanto no esperábamos encontrar alguna diferencia significativa entre unos y otros pacientes, se compararon con similar tiempo de evolución y aunque se encontraron medianas más bajas para aquellos sin antecedente de actividad física, el resultado fue el supuesto.

Puesto que el grosor de la retina varia en diferentes cuadrantes, siguiendo a nivel del anillo neuroretiniano la regla ISNT (el cuadrante inferior más grueso que el superior, éste más que el nasal y finalmente el temporal), no es posible compararlos entre ellos. Para encontrar un patrón de adelgazamiento consideramos mejor guiarnos por el mapa de datos normativos que reporta el equipo, dando por alterado aquel sector que se encontrara con una media o un sector horario dentro del mismo por debajo del percentil 5.

De acuerdo a los mapas normativos del equipo, encontramos alterado con mayor frecuencia el campo temporal a nivel macular, tanto en la RNFL como en la GCL+ (31.3% y 18.8%, respectivamente) seguido de los cuadrantes superior e inferior; a nivel peripapilar el inferior seguido del superior (31.3% y 25%). Nuestros datos coinciden con los de Hajee, Moschos, Inzelberg, Saute, Sari y Adam, los cuales describen adelgazamiento de la RNFL peripapilar a nivel superior e inferior en combinación con el temporal.

En comparación con los estudios realizados en otras enfermedades neurodegenerativas, se ha descrito adelgazamiento también en el temblor esencial e igualmente asimétrico interlado, pero de menor intensidad con respecto a los pacientes con EP, y a su vez parece que la afección en las capas internas de la retina es aún mayor en pacientes con parálisis supranuclear progresiva (92, 69). En la enfermedad de Alzheimer (EA) se describe predominio de la afección en los sectores superior e inferior, mientras que en la EP el adelgazamiento se describe como temporosuperior-temporoinferior (96). En la atrofia de múltiples sistemas (AMS) la degeneración se encuentra en los

sectores nasal, superior e inferior, con preservación del sector temporal; se cree que esta diferencia se debe a que las células ganglionares que se pierden en la AMS se proyectan al nervio óptico por la vía magnocelular y se encuentran periféricas, por lo tanto tienen menor implicación en la agudeza visual a diferencia de las células ganglionares que se proyectan por la vía parvocelular, localizadas predominantemente a nivel temporal y que juegan un papel más importante en la agudeza visual; esto explica la diferencia entre los síntomas visuales que predominan en la enfermedad de Parkinson. Otra premisa para pensar que el sector temporal es el más afectado en la retina de pacientes con EP, es que la retinopatía en estos pacientes está fuertemente asociada al estrés oxidativo; las neuropatías ópticas mitocondriales en las que existe déficit en el complejo I de la cadena respiratoria, mismo que se afecta con la acumulación de alfa-sinucleína a nivel mitocondrial tiene lesión preferente del haz papilomacular que ingresa al disco óptico por su porción inferotemporal. En la enfermedad de Huntington también se ha descrito afección de la GCL temporal.

Con nuestros resultados podemos encontrar similitudes con el patrón descrito para EP solo a nivel macular (afección temporo-superior /temporo-inferior), mientras que a nivel peripapilar nuestros datos coinciden con el patrón descrito para la EA. No realizamos el estudio en pacientes con otros parkinsonismos.

12.3. TAMAÑO MUESTRAL

Este estudio determina el grosor de la retina estimado por grupos de severidad que servirá para realizar el cálculo de tamaño muestral acorde al tipo de estudio que se realice posteriormente.

12.4. METODOLOGÍA

12. 4. 1. RECLUTAMIENTO

La finalidad del estudio era evaluar los cambios de la retina en diferentes estadios de la EP de acuerdo a la clasificación Hoehn y Yahr, sin embargo pocos pacientes se encontraron en nuestra consulta con diagnóstico reciente o severamente afectados. Consideramos oportuna la participación de unidades de segundo nivel para el reclutamiento de este tipo de pacientes.

Otra limitante en el reclutamiento fue la contingencia sanitaria ocurrida durante este año, pues disminuyó el número de pacientes que acudieron a consulta y posibles candidatos, e incluso algunos rechazaron la participación en el protocolo para evitar la exposición al ambiente hospitalario; lamentablemente este es un factor en el que no podemos influir y esperamos la reducción paulatina y continua en la tasa de contagios para retomar las actividades asistenciales y de investigación con normalidad.

Finalmente los pacientes foráneos no pudieron participar por la falta de viáticos que respalde las actividades de investigación en la unidad.

12.4.2. EVALUACIÓN NEUROLÓGICA

La evaluación neurológica promedio duró entre 30 y 60 minutos, por lo que al incrementar el número de pacientes reclutados deberá incrementar el número de médicos investigadores que puedan realizar la evaluación; en tal caso se recomienda realizar la evaluación de la variabilidad interobservador para la aplicación del MDS-UPDRS.

Ya que la subescala III es susceptible a las fluctuaciones motoras asociadas a medicamentos dopaminérgicos/levodopa, se recomienda un “ayuno” de estos medicamentos de al menos 12 hrs para obtener un puntaje OFF confiable. Esto generalmente no es posible para aquellos pacientes que se evalúan de forma ambulatoria pues representa compromiso en su calidad de vida por el tiempo en que se mantenga sin tratamiento farmacológico, especialmente para aquellos en estadios avanzados; además de los efectos adversos que puede representar la suspensión abrupta en aquellos con dosis elevadas de levodopa y su equivalente dopaminérgico. Para tal fin pueden reclutarse también pacientes que ingresan a hospitalización para evaluación de cirugía

funcional en quienes se realizará reto de levodopa. Para nuestro estudio se solicitó suspensión de la toma previa a la evaluación, sin embargo algunos pacientes refirieron haber llegado a la consulta de evaluación neurológica aun con efecto de levodopa, por lo que se tuvo que retrasar la evaluación lo cual representa consumo de tiempo tanto para el paciente como para el médico investigador. Se sugiere solicitar suspensión de medicamentos con un ayuno establecido por intervalo de tiempo fijo de acuerdo a la latencia y duración del efecto así como la complejidad de las fluctuaciones motoras y no por dosis.

12.4.3. EVALUACIÓN OFTALMOLÓGICA

La aceptación de la prueba al ser no invasiva y rápida fue buena.

Se ofertó un horario flexible con la finalidad de que pudieran acudir en el momento óptimo para que las manifestaciones motoras intervinieran lo menos posible durante la toma del estudio. Aquellos pacientes con discinecias severas deberán ir en estadio ON u OFF dependiendo del tipo de discinecia; para aquellos sin discinecias en ON o de breve duración se sugiere acudir en ON para reducir el temblor o mejorar la postura.

La calidad de las imágenes fue aceptable al estar por arriba de 50 puntos, sin embargo no fue la deseable y puede influir en el resultado que se presenta. Se sugiere trabajar con imágenes de calidad 70 o más.

Se recomienda realizar una evaluación de la sensibilidad al contraste para poder identificar y correlacionar la degeneración neuronal con la severidad no solo de los síntomas motores sino también de los visuales.

La evaluación oftalmológica con lámpara de hendidura y tonómetro para descartar glaucoma no pudo ser realizada dada la contingencia sanitaria con la finalidad de disminuir el contacto entre paciente y personal médico, para tal fin se evaluó la fotografía clínica de fondo de ojo para buscar cambios asociados y con base en el antecedente diagnóstico. Consideramos fue una medida sanitaria adecuada para este estudio piloto.

13. CONCLUSIONES

Se observó tendencia al adelgazamiento de la retina a nivel macular y peripapilar, especialmente de la RNFL, conforme incrementa la severidad de la enfermedad, tanto cuando esta es valorada por MDS-UPDRS como por clasificación Hoehn y Yahr. Este adelgazamiento a nivel macular fue de predominio en el sector temporal con extensión hacia cuadrante superior e inferior. En la RNFL tanto macular como peripapilar se preservó la el espesor del sector nasal. En las mediciones del anillo neuroretiniano se afectó principalmente el sector superior seguido del inferior y con menor frecuencia el temporal. Este patrón de adelgazamiento a nivel peripapilar concuerda en parte con el descrito en otros estudios para la Enfermedad de Parkinson y la Enfermedad de Alzheimer, difiere con el descrito para AMS y probablemente con el PSP pues el adelgazamiento generalmente se reportó entre las percentilas 1 y 5, por lo tanto no es tan severo.

Nuestros resultados no son comparables 100% con los publicados en otros estudios, ya que nuestra población es de raza hispana en quienes de acuerdo a datos escasos, el grosor promedio de la retina es más alto; tampoco lo es debido a las diferencias de equipo.

Coincidimos en que los cambios en la retina se encuentran relacionados más estrechamente con la severidad que con el tiempo de evolución, lo cual apoya la observación clínica de que la progresión puede variar a lo largo del tiempo; tal vez como se ha descrito desde hace muchos años, dependiendo del fenotipo. La tendencia al adelgazamiento fue mayor en pacientes con fenotipo rígido acinéutico, lo cual sólo se observó en el grupo de más de diez años de evolución de los síntomas motores.

No se encontró un patrón claro de asimetría en el grosor de la retina en sus capas internas tanto a nivel macular como peripapilar, cuando los pacientes fueron agrupados con respecto al hemisferio más afectado por los síntomas motores. No contamos con la muestra necesaria para evaluar el efecto del ejercicio sobre la degeneración neuronal en la retina.

Estudios más grandes y longitudinales se requieren para evaluar el potencial que tienen los cambios en la retina como biomarcador de progresión en la enfermedad de Parkinson.

Ninguno de nuestros resultados obtuvo significancia estadística, consideramos que con muestras más grandes se incrementará la potencia de las pruebas para identificar posibles diferencias; el tamaño muestral para estudios subsecuentes que pretendan identificar las diferencias en el grosor de la retina de acuerdo a grupos de severidad podrá ser estimado

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17013. doi:10.1038/nrdp.2017.13
2. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en un tercer nivel de atención. México: Secretaria de Salud, 2010.
3. Ascherio, A. & Schwarzschild, M. A. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 15, 1257–1272 (2016).
4. Twelves D, Perkins KS, Counsell C. Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003 Jan; 18(1):19-31.
5. Van Den Eeden, S. K. et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am. J. Epidemiol.* 157, 1015–1022 (2003).
6. Pinter, B. et al. Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study. *Mov. Disord.* 30, 266–269 (2015).
7. Damier, P., Hirsch, E. C., Agid, Y., & Graybiel, A. M. (1999). The substantia nigra of the human brain. *Brain*, 122(8), 1437–1448.
8. Kordower JH, Olanow CW, Dodiya HB, Chu Y, Beach TG, Adler CH, Halliday GM, Bartus RT. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. *Brain.* 2013 Aug; 136(Pt 8):2419-31.
9. Chu Y, Kordower JH. Age-associated increases of alpha-synuclein in monkeys and humans are associated with nigrostriatal dopamine depletion: Is this the target for Parkinson's disease? *Neurobiol Dis* 2007; 25: 134–49.
10. Eriksen, N., Stark, A. K., & Pakkenberg, B. (2009). Age and Parkinson's Disease-Related Neuronal Death in the Substantia Nigra Pars Compacta. *Birth, Life and Death of Dopaminergic Neurons in the Substantia Nigra*, 203–213.

11. Nalls MA, Pankratz N, Lill CM, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease. *Nat Genet.* 2014; 46(9):989–993. doi:10.1038/ng.3043
12. Dijkstra, A. A., Voorn, P., Berendse, H. W., Groenewegen, H. J., Rozemuller, A. J. M., & van de Berg, W. D. J. (2014). Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 29(10), 1244–1251.
13. Kim, C. and Lee, S.-J. (2008), Controlling the mass action of α -synuclein in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 107: 303-316.
14. H. Morales-Briceño, et al.: Diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson. *Gaceta Médica de México*. 2011; 147: 22-32.
15. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H y Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* (2004) 318: 121–134.
16. Soldner, F., Stelzer, Y., Shivalila, C. et al. Parkinson-associated risk variant in distal enhancer of α -synuclein modulates target gene expression. *Nature* 533, 95–99 (2016).
17. Wales, Pauline et al. 'Limelight on Alpha-Synuclein: Pathological and Mechanistic Implications in Neurodegeneration'. 1 Jan. 2013: 415 – 459.
18. Burré, J. The Synaptic Function of α -Synuclein. *Journal of Parkinson's Disease*, vol. 5, no. 4, pp. 699-713, 2015.
19. Vekrellis, K., Xilouri, M., Emmanouilidou, E., Rideout, H. J. & Stefanis, L. Pathological roles of alpha-synuclein in neurological disorders.
20. Garcia-Reitboeck, P., Anichtchik, O., Dalley, J. W., Ninkina, N., Tofaris, G. K., Buchman, V. L., & Spillantini, M. G. (2013). Endogenous alpha-synuclein influences the number of dopaminergic neurons in mouse substantia nigra. *Experimental Neurology*, 248, 541–545.
21. Kaushik, S. & Cuervo, A. M. Proteostasis and aging. *Nat. Med.* 21, 1406–1415 (2015).
22. Xilouri, M., Brekk, O. R. & Stefanis, L. Alphasynuclein and protein degradation systems: a reciprocal relationship. *Mol. Neurobiol.* 47, 537–551 (2013).
23. George, S., Rey, N. L., Reichenbach, N., Steiner, J. A., & Brundin, P. (2013). α -Synuclein: The Long Distance Runner. *Brain Pathology*, 23(3), 350–357.

24. Bose, A. & Beal, M. F. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 139 (Suppl. 1), 216–231 (2016).
25. Surmeier, D. J., Guzman, J. N., Sanchez-Padilla, J. & Schumacker, P. T. The role of calcium and mitochondrial oxidant stress in the loss of substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Neuroscience* 198, 221–231 (2011).
26. Cebrian, C. et al. MHC-I expression renders catecholaminergic neurons susceptible to T-cell-mediated degeneration. *Nat. Commun.* 5, 3633 (2014).
27. Quattrone A, Morelli M, Vescio B, et. al. Refining Initial Diagnosis of Parkinson's Disease After Follow-Up: A 4-Year Prospective Clinical and Magnetic Resonance Imaging Study. *Movement Disorders*, Vol. 34, No. 4, 2019
28. Hughes AJ, Daniel SE, Ben Shlomo Y, Lees AJ. The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. *Brain.* 2002; 125(part 4):861-70
29. Joutsa J, Gardberg M, Röyttä M, Kaasinen V. Diagnostic accuracy of parkinsonism syndromes by general neurologists. *Parkinsonism & Related Disorders* (2014). 20 (8), 1-5
30. Postuma R, Berg D, Stern M, et. al. MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, Vol. 30, No. 12, 2015.
31. Kalia L, Lang A. Parkinson's disease. *SEMINAR 2015*, Vol. 386, No 9996: 896-912.
32. Afifi A, Bergman R. Sentidos especiales, en *Neuroanatomía funcional*. McGrawHill 2ed. México, 2006. Cap 2, pp 304-22.
33. Masland, R. H. (2012). The Neuronal Organization of the Retina. *Neuron*, 76(2), 266–280. doi:10.1016/j.neuron.2012.10.002
34. Balasubramanian R, Gan L. Development of Retinal Amacrine Cells and Their Dendritic Stratification. *Curr Ophthalmol Rep.* 2014 September 1; 2(3): 100–106.
35. Gustincich S, Feigenspan A, Wu D, Koopman L & Raviola E. (1997) Control of Dopamine Release in the Retina: a transgenic approach to neural networks. *Neuron*, 18 (5), 723-736.
36. Bodis-Wollner, I. (1990). Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 296–302

37. Djamgoz, M. B. A., Hankins, M. W., Hirano, J., & Archer, S. N. (1997). Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vision Research*, 37(24), 3509–3529.
38. Khadjevand, F., Shahzadi, S., & Abbassian, A. (2010). Reduction of negative afterimage duration in Parkinson's disease patients: A possible role for dopaminergic deficiency in the retinal Interplexiform cell layer. *Vision Research*, 50(3), 279–283.
39. Jones, R. D., Donaldson, I. M., & Timmings, P. L. (1992). Impairment of high-contrast visual acuity in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 7(3), 232–238.
40. Jones, R. D., & Donaldson, I. M. (1995). Fractionation of visuoperceptual dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 131(1), 43–50.
41. Price, M. J., Feldman, R. G., Adelberg, D., & Kayne, H. (1992). Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology*, 42(4), 887–887. doi:10.1212/wnl.42.4.887
42. Büttner, T., Kuhn, W., Klotz, P., Steinberg, R., Voss, L., Bulgaru, D., & Przuntek, H. (1993). Disturbance of colour perception in Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission - Parkinson's Disease and Dementia Section*, 6(1), 11–15.
43. Diederich, N. J., Raman, R., Leurgans, S., & Goetz, C. G. (2002). Progressive Worsening of Spatial and Chromatic Processing Deficits in Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, 59(8), 1249.
44. Armstrong RA. Visual signs and symptoms of Parkinson's disease. *Clin Exp Optom*. 2008 Mar; 91(2):129-38.
45. Harris, J. (1998). Vision in Parkinson's disease: what are the deficits and what are their origins? *Neuro-Ophthalmology*, 19(3), 113–135.
46. mm. Masson, G., Mestre, D., & Blin, O. (1993). Dopaminergic modulation of visual sensitivity in man. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 7(8), 449–463.
47. Davidsdottir, S., Cronin-Golomb, A., & Lee, A. (2005). Visual and spatial symptoms in Parkinson's disease. *Vision Research*, 45(10), 1285–1296.

48. Ridder, A., Müller, M. L. T. M., Kotagal, V., Frey, K. A., Albin, R. L., & Bohnen, N. I. (2017). Impaired contrast sensitivity is associated with more severe cognitive impairment in Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 34, 15–19.
49. Sari ES, Koc R, Yazici A, Sahin G, Ermis SS. Ganglion cell-inner plexiform layer thickness in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *J Neuroophthalmol*. 2015 Jun;35(2):117-21.
50. Spund, B., Ding, Y., Liu, T., Selesnick, I., Glazman, S., Shrier, E. M., & Bodis-Wollner, I. (2012). Remodeling of the fovea in Parkinson disease. *Journal of Neural Transmission*, 120(5), 745–753.
51. Bodis-Wollner I. Foveal vision is impaired in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19:1–14
52. Adam, C. R., Shrier, E., Ding, Y., Glazman, S., & Bodis-Wollner, I. (2013). Correlation of Inner Retinal Thickness Evaluated by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Contrast Sensitivity in Parkinson disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 33(2), 137–142.
53. Shrier, E. M., Adam, C. R., Spund, B., Glazman, S., & Bodis-Wollner, I. (2012). Interocular Asymmetry of Foveal Thickness in Parkinson Disease. *Journal of Ophthalmology*, 2012, 1–6.
54. Moschos, M. M., & Chatziralli, I. P. (2017). Evaluation of Choroidal and Retinal Thickness Changes in Parkinson's Disease Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Seminars in Ophthalmology*, 33(4), 494–497.
55. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res*. 2004; 44:2793–7.
56. Hajee, M. E. (2009). Inner Retinal Layer Thinning in Parkinson Disease. *Archives of Ophthalmology*, 127(6), 737.
57. Lee, J.-Y., Kim, J. M., Ahn, J., Kim, H.-J., Jeon, B. S., & Kim, T. W. (2013). Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, 29(1), 61–67.

58. Shahnaz Miri, Sofya Glazman, and Ivan Bodis-Wollner. OCT and Parkinson's Disease. En Grzybowski A, Barboni P. OCT in Central Nervous System Diseases. Suiza: Springer; 2016. p 105-121.
59. Bodis-Wollner I, Kozlowski PB, Glazman S, Miri S. Alpha-synuclein in the inner retina in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2014; 75(6):964–6.
60. Beach TG, Carew J, Serrano G, Adler CH, Shill HA, Sue LI, et al. Phosphorylated α -synuclein-immunoreactive retinal neuronal elements in Parkinson's disease subjects. *Neurosci Lett*. 2014; 571:34–8.
61. Grzybowski A, Barboni P. Introduction: Retina Imaging – Past and Present. En OCT in Central Nervous System Diseases. Suiza: Springer; 2016. p 1-5.
62. Tigran Kostanyan, Gadi Wollstein, and Joel S. Schuman. OCT Technique – Past, Present and Future. En OCT in Central Nervous System Diseases. Suiza: Springer; 2016. p 7-34.
63. Thomas, D., & Duguid, G. (2004). Optical coherence tomography—a review of the principles and contemporary uses in retinal investigation. *Eye*, 18(6), 561–570.
64. Nassif, N., Cense, B., Hyle Park, B., Yun, S. H., Chen, T. C., Bouma, B. E.,... de Boer, J. F. (2004). In vivo human retinal imaging by ultrahigh-speed spectral domain optical coherence tomography. *Optics Letters*, 29(5), 480.
65. Aronson, J.K., & Ferner, R.E. (2017). Biomarkers—A general review. *Current Protocols in Pharmacology*, 76, 9.23.1-9.23.17.
66. Altıntaş O, Işeri P, Ozkan B, Çağlar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol*. 2008 Mar; 116(2):137-46.
67. Aaker G, Myung J, Ehrlich J, Mohammed M, Henschcliffe C, Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clinical Ophthalmology* 2010;4 1427–1432
68. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Retinal thickness in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17:431–6

69. Albrecht P, Muller AK, Sudmeyer M, et al. Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes [serial online]. *PLoS One*. 2012; 7:e34891.
70. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I, 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.
71. La Morgia C, Barboni P, Rizzo G, et al. Loss of temporal retinal nerve fibers in Parkinson disease: a mitochondrial pattern? *Eur J Neurol*. 2013;20:198–201
72. Tsironi EE, Dastiridou A, Katsanos A, et al. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC Ophthalmol*. 2012; 12:54.
73. Kirbas S, Turkyilmaz K, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in Parkinson disease. *J Neuroophthalmol*. 2013; 33:62–5.
74. Rohani M, Langroodi AS, Ghourchian S, Falavarjani KG, Soudi R, Shahidi G. Retinal nerve changes in patients with tremor dominant and akinetic rigid Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2013;34:689–93
75. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, 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.
76. Spund B, Ding Y, Liu T, Selesnick I, Glazman S, Shrier EM, Bodis-Wollner I. Remodeling of the fovea in Parkinson disease. *J Neural Transm*. 2013;120:745–53
77. Satue M, Obis J, Alarcia R, et al. (2018) Retinal and Choroidal Changes in Patients with Parkinson's Disease Detected by Swept-Source Optical Coherence Tomography, *Current Eye Research*, 43:1, 109-115.
78. Satue M, Rodrigo MJ, Obis J, et al. Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal degeneration in patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58:1151–1157.
79. Tomlinson, C. L., Stowe, R., Patel, S., Rick, C., Gray, R., & Clarke, C. E. (2010). Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 25(15), 2649–2653. doi:10.1002/mds.23429
80. Goetz C.G, Fahn S, et al. The MDS-sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale. International Parkinson and Movement Disorder Society, 2008.

81. Aaaa. Goetz, C. G., Poewe, W., Rascol, O., Sampaio, C., et. al. (2004). Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations The Movement Disorder Society Task Force on rating scales for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 19(9), 1020–1028
82. Christian R. Baumann, Held U, et. al. Body Side and Predominant Motor Features at the Onset of Parkinson's Disease Are Linked to Motor and Nonmotor Progression. *Movement Disorders*, Vol. 29, No. 2, 2014
83. Young, J. B., Godara, P., Williams, V., Summerfelt, P., Connor, T. B., Tarima, S., ... Carroll, J. (2019). Assessing Retinal Structure in Patients with Parkinson Disease. *Journal of Neurology & Neurophysiology*, 10(1).
84. Jiménez B, Ascaso FJ, Cristóbal JA, López del Val J. Development of a prediction formula of Parkinson disease severity by optical coherence tomography. *Mov Disord*. 2014 Jan;29(1):68-74.
85. Nakajimaa S, Shimoab Y, Sekimotoa S, et. al. Dopamine transporter imaging predicts motor responsiveness to levodopa challenge in patients with Parkinson's disease: A pilot study of DATSCAN for subthalamic deep brain stimulation. *Journal of the Neurological Sciences* 385 (2018) 134–139.
86. Staffen W, Trinka Eugen, Unterrainer J, et.al. Measuring the progression of idiopathic Parkinson's disease with [123I] β-CIT SPECT. *Journal of Neural Transmission* 107(5):543-52
87. Evers L, Krijthe J, Meinders M, et. al. Measuring Parkinson's Disease Over Time: The Real-World Within-Subject Reliability of the MDS-UPDRS. *Movement Disorders*, Vol. 34, No. 10, 2019.
88. Alasil, T., Wang, K., Keane, P. A., Lee, H., Baniyadi, N., de Boer, J. F., & Chen, T. C. (2013). Analysis of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness by Age, Sex, and Race Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Journal of Glaucoma*, 22(7), 532–541..
89. Chaglasian, M., Fingeret, M., Guvant Davey, P., Huang, W., Leung, D., Ng, E., & Reisman, C. (2018). The development of a reference database with the Topcon 3D OCT-1 Maestro. *Clinical Ophthalmology* 2018:12.

90. Huang, J., Liu, X., Wu, Z., Guo, X., Xu, H., Dustin, L., & Sadda, S. (2011). Macular and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurements in Normal Eyes With the Stratus OCT, the Cirrus HD-OCT, and the Topcon 3D OCT-1000. *Journal of Glaucoma*, 20(2), 118–125.
91. Li P, Ensink E, Lang S, et. al. Hemispheric asymmetry in the human brain and in Parkinson's disease is linked to divergent epigenetic patterns in neurons. *Genome Biology* (2020) 21:61
92. Cubo, E., Tedejo, R. P., Rodríguez Méndez, V., López Peña, M. J., & Trejo Gabriel y Galán, J. M. (2010). Retina thickness in Parkinson's disease and essential tremor. *Movement Disorders*, 25 (14), 2461–2462.
93. Christian R. Baumann, Held U, et. al. Body Side and Predominant Motor Features at the Onset of Parkinson's Disease Are Linked to Motor and Nonmotor Progression. *Movement Disorders*, Vol. 29, No. 2, 2014
94. Ahlskog, JE. Aerobic Exercise: Evidence for a Direct Brain Effect to Slow Parkinson Disease Progression. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(3):360-372.
95. Mak, M., Wong-Yu, I., Shen, X. et al. Long-term effects of exercise and physical therapy in people with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 13, 689–703 (2017).
96. Yap TE, Balendra SI, Almonte MT y Cordeiro MF. Retinal correlates of neurological disorders. *Ther Adv Chronic Dis* 2019, Vol. 10: 1–32

15. ANEXOS

ANEXO 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ,
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
NEUROLOGÍA**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre del protocolo: **DIFERENCIA EN EL GROSOR DE LA RETINA EVALUADA POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA OPTICA EN LAS DISTINTAS ETAPAS DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON IDIOPÁTICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPULVEDA” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

Lugar y Fecha: **México, D.F. a _____ de _____ de 20_____.**
Número de registro: R20203601

Se le está invitando a participar en un estudio de investigación, le pedimos que revise la siguiente información y pregunte si tiene alguna duda.

Justificación y objetivo del estudio: **El objetivo es realizar un trabajo de investigación para evaluar una capa de su ojo que permite la visión (la retina) a través de un estudio llamado tomografía de coherencia óptica para estudiar si las capas de la retina tienen cambios por su enfermedad de Parkinson. Se estudiará si hay diferencia en la gravedad de la enfermedad de Parkinson y las capas de la retina para tener una forma de medir la evolución y respuesta a tratamientos de nuestros pacientes.**

Procedimientos: **Se revisarán expedientes personales para la obtención de información general del paciente como edad, género, escolaridad, así como de los datos clínicos de su enfermedad, se registrarán los datos y solo los investigadores tendrán acceso a la información. Si Usted acepta participar en el estudio se le harán algunas preguntas y se revisará de la forma habitual que se revisa en la consulta. Además se le hará una evaluación de sus ojos por un Oftalmólogo y se le realizará el estudio de Tomografía de coherencia óptica. El estudio no usa radiación, solo luz, además de que no provoca dolor y tiene una duración aproximada de 10 minutos.**

Posibles riesgos y molestias: **El trabajo de investigación no genera al paciente un riesgo o molestia de daño físico. Solo se tomarán sus datos y resultados de algunos estudios y se le realizará la evaluación del Oftalmólogo y el estudio. Su participación consistirá en acudir a las citas y permitir la realización del estudio.**

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: **Los datos obtenidos del trabajo de investigación contribuirán de manera importante para la toma de decisiones tanto para el abordaje diagnóstico como para la evaluación de posibles respuestas a tratamiento, con la finalidad de mejorar el control de la enfermedad y bienestar del paciente. El paciente participante no recibirá algún beneficio directo de su participación en el estudio.**

Participación o retiro: **Se garantiza durante la realización del trabajo de investigación responder y aclarar las dudas del paciente participante y en caso que decida retirar el consentimiento o abandonar el estudio, no se le impedirá u obstaculizará tal decisión, y de ninguna forma afectará la atención médica que se otorgue en esta unidad.**

Privacidad y confidencialidad: **La información obtenida será utilizada únicamente con fines científicos y médicos, garantizando por parte del responsable de la investigación la confidencialidad de la información, no se utilizará el nombre del paciente participante en publicaciones o presentaciones que se deriven de este estudio, toda la información se guardará en una base de datos con un número para cada paciente y solo los investigadores participantes tendrán acceso a dicha información.**

En caso de dudas y aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse al número 55-56-27-69-00 de lunes a viernes de 8am a 14hrs a la extensión 21504 con los investigadores: **Dra. Alejandra Calderón Vallejo**. Colaboradores: Dra. Wendy Ivonne Rivera López, Dr. Carlos Martínez Cortés, Dr. Raúl Carrera Pineda.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores México D. F., C. P. 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com.

Con fundamento en la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud, el suscrito (Paciente o persona responsable) _____ con número de afiliación _____, en pleno uso de mis facultades mentales DECLARO lo siguiente:

1. Expreso mi libre voluntad de que se analicen con fines de investigación los datos clínicos de mi expediente personal y la información clínica y paraclínica que ahí se contienen.
2. Se me ha permitido externar todas las dudas que me han surgido, derivadas de la información recibida, por lo que manifiesto estar enteramente satisfecho(a) y he comprendido cabalmente los alcances, riesgos y alternativas de los posibles resultados del estudio.
3. La información obtenida será utilizada únicamente con fines científicos y médicos, garantizando por parte del responsable de la investigación la confidencialidad de la información.

En su caso en mi carácter de representante legal manifiesto haber sido informado de todos y cada uno de los puntos anteriores, los cuales hago míos a nombre del paciente, **ACEPTÁNDOLOS** en todos sus términos al estampar mi firma.

Nombre y firma del paciente, familiar,
tutor o representante legal.

Nombre y firma de quien

ANEXO 2. MSD UPDRS (80)

_____	_____	____ - ____ - ____ (mm-dd-yyyy) Assessment Date	_____
Patient Name or Subject ID	Site ID		Investigator's Initials

MDS UPDRS Score Sheet

1.A	Source of information	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Caregiver <input type="checkbox"/> Patient + Caregiver	3.3b	Rigidity- RUE	
			3.3c	Rigidity- LUE	
Part I			3.3d	Rigidity- RLE	
1.1	Cognitive impairment		3.3e	Rigidity- LLE	
1.2	Hallucinations and psychosis		3.4a	Finger tapping- Right hand	
1.3	Depressed mood		3.4b	Finger tapping- Left hand	
1.4	Anxious mood		3.5a	Hand movements- Right hand	
1.5	Apathy		3.5b	Hand movements- Left hand	
1.6	Features of DDS		3.6a	Pronation- supination movements- Right hand	
1.6a	Who is filling out questionnaire	<input type="checkbox"/> Patient <input type="checkbox"/> Caregiver <input type="checkbox"/> Patient + Caregiver	3.6b	Pronation- supination movements- Left hand	
			3.7a	Toe tapping- Right foot	
1.7	Sleep problems		3.7b	Toe tapping- Left foot	
1.8	Daytime sleepiness		3.8a	Leg agility- Right leg	
1.9	Pain and other sensations		3.8b	Leg agility- Left leg	
1.10	Urinary problems		3.9	Arising from chair	
1.11	Constipation problems		3.10	Gait	
1.12	Light headedness on standing		3.11	Freezing of gait	
1.13	Fatigue		3.12	Postural stability	
Part II			3.13	Posture	
2.1	Speech		3.14	Global spontaneity of movement	
2.2	Saliva and drooling		3.15a	Postural tremor- Right hand	
2.3	Chewing and swallowing		3.15b	Postural tremor- Left hand	
2.4	Eating tasks		3.16a	Kinetic tremor- Right hand	
2.5	Dressing		3.16b	Kinetic tremor- Left hand	
2.6	Hygiene		3.17a	Rest tremor amplitude- RUE	
2.7	Handwriting		3.17b	Rest tremor amplitude- LUE	
2.8	Doing hobbies and other activities		3.17c	Rest tremor amplitude- RLE	
2.9	Turning in bed		3.17d	Rest tremor amplitude- LLE	
2.10	Tremor		3.17e	Rest tremor amplitude- Lip/jaw	
2.11	Getting out of bed		3.18	Constancy of rest tremor	
2.12	Walking and balance			Were dyskinesias present?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
2.13	Freezing			Did these movements interfere with ratings?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes
3a	Is the patient on medication?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes		Hehn and Yahr Stage	
3b	Patient's clinical state	<input type="checkbox"/> Off <input type="checkbox"/> On	Part IV		
3c	Is the patient on levodopa?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Yes	4.1	Time spent with dyskinesias	
3.C1	If yes, minutes since last dose:		4.2	Functional impact of dyskinesias	
Part III			4.3	Time spent in the OFF state	
3.1	Speech		4.4	Functional impact of fluctuations	
3.2	Facial expression		4.5	Complexity of motor fluctuations	
3.3a	Rigidity- Neck		4.6	Painful OFF-state dystonia	

ANEXO 3. ESCALA HOEHN Y YAHR MODIFICADA (81)

Modified Hoehn and Yahr scale

- 1.0: Unilateral involvement only
- 1.5: Unilateral and axial involvement
- 2.0: Bilateral involvement without impairment of balance
- 2.5: Mild bilateral disease with recovery on pull test
- 3.0: Mild to moderate bilateral disease; some postural instability; physically independent
- 4.0: Severe disability; still able to walk or stand unassisted
- 5.0: Wheelchair bound or bedridden unless aided

ANEXO 4. SOLICITUD DE ESTUDIO OCT

SOLICITUD DE TRITON SS – OCT TOPCON PARA PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN CON NEUROLOGÍA

Nombre del paciente:_____ Fecha:_____

Acudir el Día Martes:___ Jueves:___ De 09:00 – 15:00 hrs 3R PISO OFTALMOLOGÍA AL SERVICIO DE OCT

FAVOR DE REALIZAR SS OCT 3D 5 LINEAS 12 X 9 MM Y GRABAR:			
		OJO DER	OJO IZQ
IMAGEN 1	CSI (COROIDES) MACULAR MAPA SECTORIAL C VALORES		
IMAGEN 2	CGL + MÁCULA CON MAPA SECTORIAL		
IMAGEN 3	CGL + NERVIO ÓPTICO CON MAPA SECTORIAL		
IMAGEN 4	CGL ++ MÁCULA CON MAPA SECTORIAL		
IMAGEN 5	CGL ++ NERVIO ÓPTICO CON MAPA SECTORIAL		
IMAGEN 6	RNFL NERVIO ÓPTICO CON MAPA SECTORIAL		
IMAGEN 7	GROSOR MACULAR CENTRAL ETDRS		
IMAGEN 8	GROSOR DE RETINA PERIPAPILAR (ISNT)		
IMAGEN 9	FOTO CLINICA DE FONDO DE OJO		
IMAGEN 10	FOTO LIBRE DE ROJO		

DR ERIC SANCHEZ HERNANDEZ - RETINA Y VÍTREO
DRA WENDY IVONNE RIVERA LOPEZ – R3 NEUROLOGÍA
DR OSCAR CERVANTES R5 RETINA Y VÍTREO

3D Wide (5LineCross) Report

Triton

Print Date: 24/09/2020 15:35:31



ID: 7581651056

Ethnicity:

Technician:

Name: Rovelo Barbosa Jaime

Gender: Male

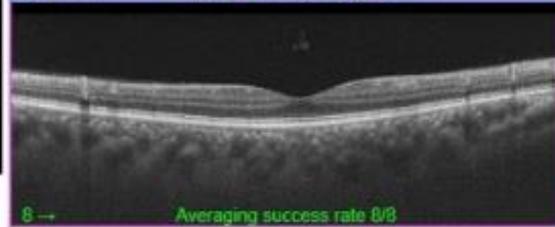
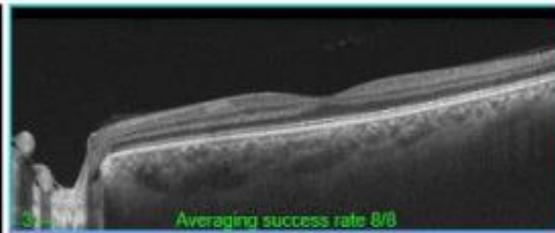
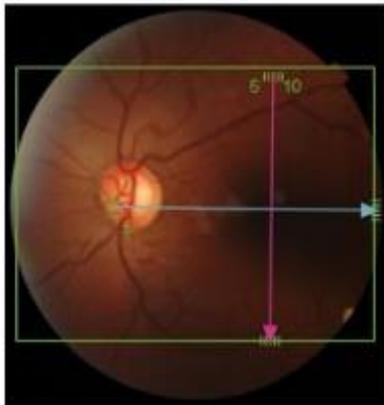
Fixation: Wide

DOB: 12/09/1965 Age: 54

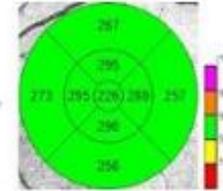
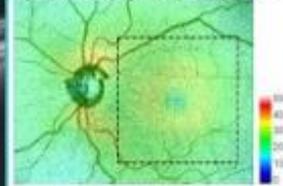
Scan: 3D(12.0x9.0mm - 512x256)

OS(L)

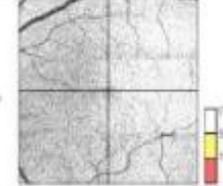
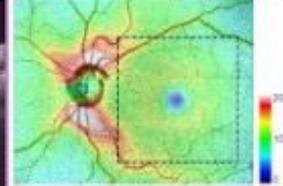
Image Quality: 66 Analysis mode Fine (2.0.7)
Capture Date: 13/08/2020



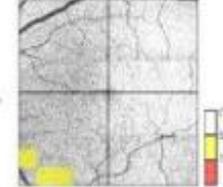
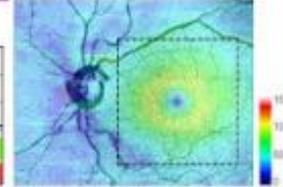
Retina ThicknessMap / ETDRS Grid



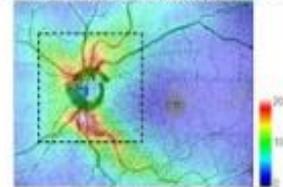
GCL++ ThicknessMap / SuperPixel-600



GCL+ ThicknessMap / SuperPixel-600



RNFL ThicknessMap / SuperPixel-200



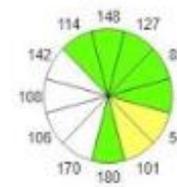
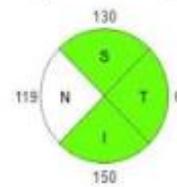
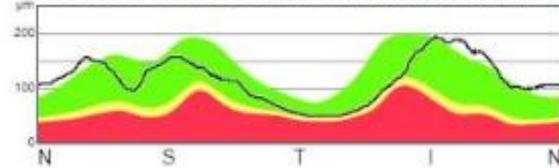
ILM Surface



OS/RPE Surface



RNFL Circular Thickness Dia.3.4mm Average 116 µm



Comments:

Signature:

Date:

Act

3D Wide(H) Glaucoma Report

Triton

Print Date:
24/09/2020 15:35:31



ID: 7581651056

Ethnicity:
Gender: Male

Technician:
Fixation: Wide

Name: Rovelo Barbosa Jaime

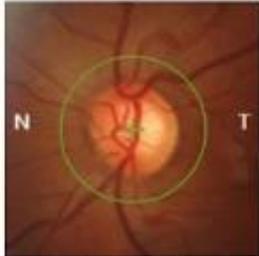
DOB: 12/09/1965 Age: 54

Scan: 3D(12.0x9.0mm - 512x256)

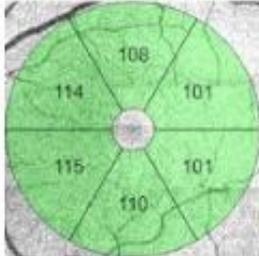
OS(L)

Image Quality: 66 Analysis mode: Fine (2.0.7)
Capture Date: 13/08/2020

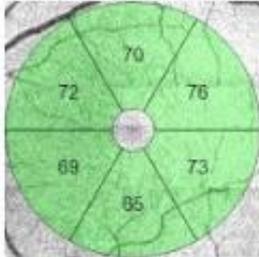
Color photo



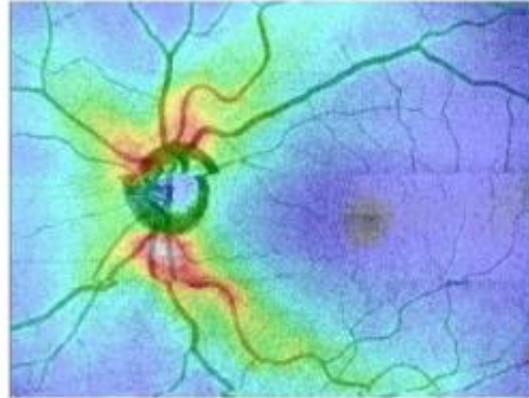
GCL++ Macula 6Sector Grid



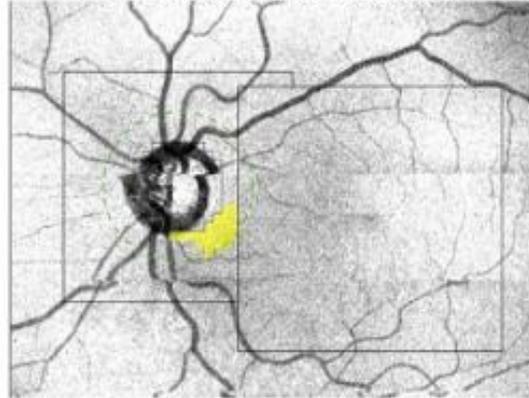
GCL+ Macula 6Sector Grid



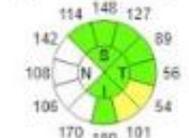
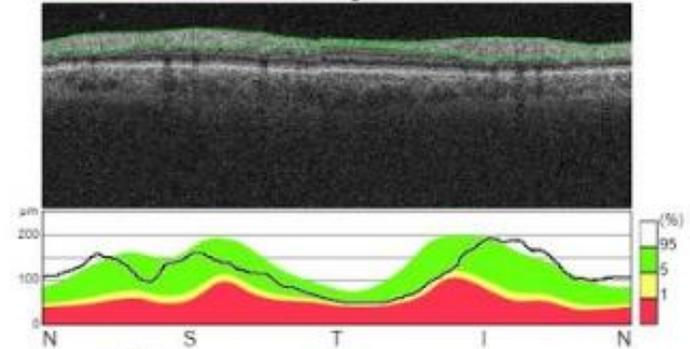
RNFL ThicknessMap



SuperPixel-200 (Disc:RNFL/Macula:GCL++)

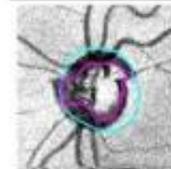


RNFL Circular Tomogram / Thickness



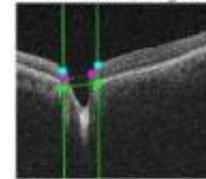
Average thickness RNFL(µm)	
Total Thickness	116
Superior	130
Inferior	150

Disc Topography



Parameter	Value
Rim Area (mm ²)	1.78
Disc Area (mm ²)	3.69
Linear CDR	0.72
Vertical CDR	0.67
Cup Volume (mm ³)	0.50

Horizontal Tomogram



Disc parameters are determined at the reference plane height of 120 microns from the RPE plane in this version.

Comments:

Signature:

Date:

5Line Cross Report

Triton plus (Ver.10.15)

Print Date : 9/24/2020 **TOPCON**

ID : 7088580060

Ethnicity :

Technician :

Name: Juan Revelo Sanchez

Gender : Male

Fixation : OD(R) Macula

DOB : 7/17/1958

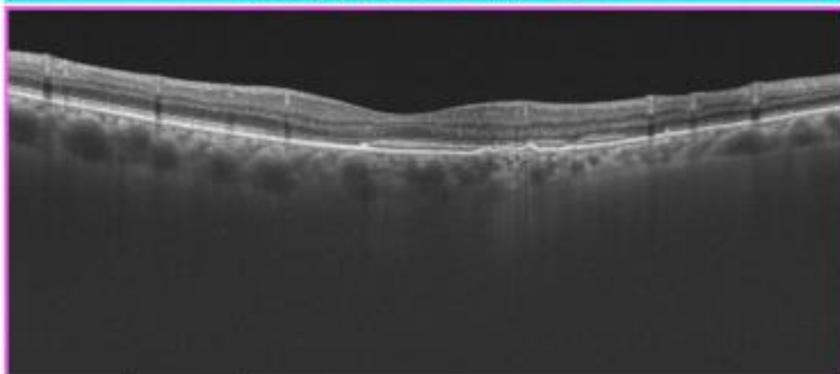
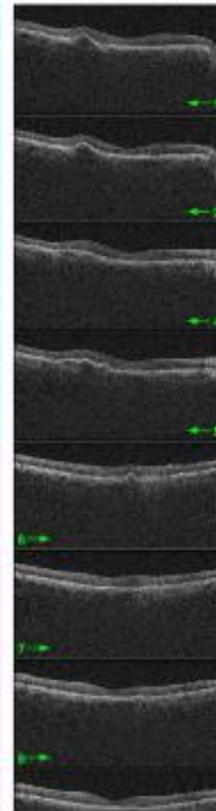
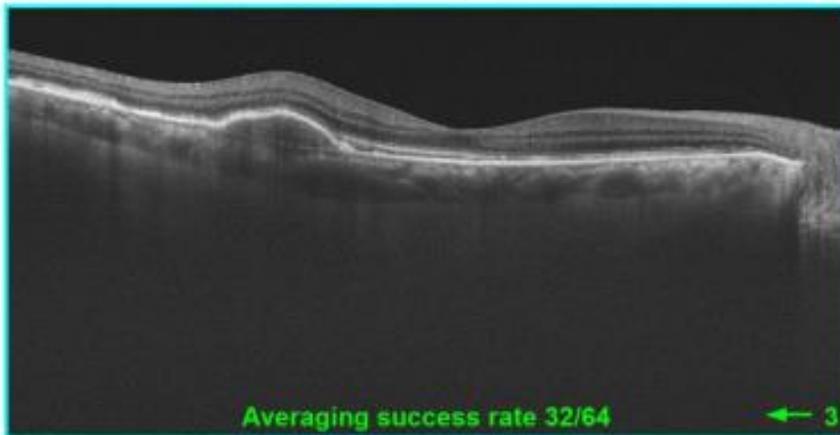
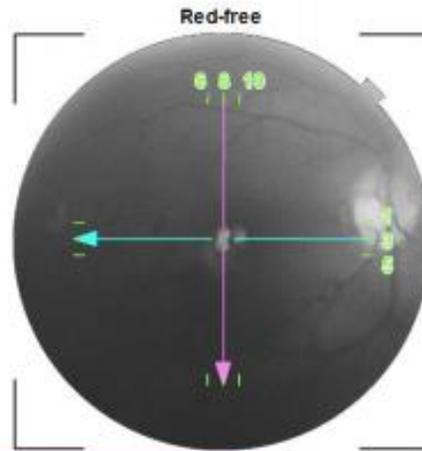
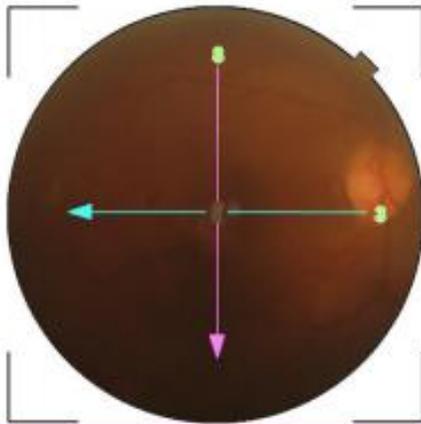
Age : 62

Scan : 5Line Cross(9.0mm - 1024)

OD(R)

TopQ Image Quality: **61** mode: Fine(2.0.7)

Capture Date: 9/24/2020 O.E.M: 1.000x



Charles Darwin escribió en el Origen de las especies (1859):

Suponer que el ojo con todos sus inimitables artilugios para ajustar el foco a diferentes distancias, para admitir diferentes cantidades de luz y para corregir la aberración esférica y cromática, pudo haber sido formado por selección natural, parece, lo confieso, absurdo en el grado más alto.

Esta fue su opinión al tratar de dilucidar los mecanismos tan complejos y precisos que rigen la visión, la cual tan solo es una de las funciones controladas magistralmente por el sistema nervioso, cuya perfección sigue siendo un secreto para el mundo.