



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Centro de Estudios de Postgrado

Trabajo Fin de Máster

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA COMO DIAGNÓSTICO PRECOZ EN PACIENTES CON ALZHEIMER: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Alumno/a: Zurita López, Agustina

Tutor/a: Prof^a. D^a. Isabel M^a López Medina

Dpto.: Departamento Enfermería

Octubre, 2020



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Centro de Estudios de Postgrado

Trabajo Fin de Máster

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA COMO DIAGNÓSTICO PRECOZ EN PACIENTES CON ALZHEÍMER: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Alumno/a: Zurita López, Agustina

Tutor/a: Prof^a. D^a. Isabel M^a López Medina

Dpto.: Departamento Enfermería

Octubre, 2020

AGRADECIMIENTOS

Isabel M^a López Medina gracias por guiarme y aconsejarme en estos meses, sin su colaboración no hubiera podido llevar a cabo este trabajo.

A mis padres por su apoyo incondicional siempre en cada objetivo que me propongo, por enseñarme que todo se puede alcanzar con esfuerzo y dedicación.

Antonio, mi compañero de vida, gracias por creer en mí, por escucharme, comprenderme y compartir conmigo mis ilusiones.

INDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	7
2. ABSTRACT	8
3. INTRUDUCCIÓN.....	9
3.1. Enfermedad de Alzheimer	10
3.2. Fases del Alzheimer.....	13
3.3. Sintomatología.....	15
3.4. Etiología, factores de riesgo y protectores.	16
3.5. Tratamiento farmacológico.....	17
3.6. Tratamientos no farmacológicos	20
3.7. Diagnóstico	21
4. JUSTIFICACIÓN	25
5. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA	26
5.1. Utilidad en la clínica de TCO	26
6. OBJETIVOS	27
6.1. Objetivo general.....	27
6.2. Objetivos específicos	27
7. METODOLOGÍA	28
7.1. Estrategia de búsqueda	28
7.2. Criterios de inclusión.....	30
7.3. Criterios de exclusión	30
8. RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....	32
8.1. Descripción general de los artículos incluidos en los resultados ..	32

8.2.Relación entre el grosor macular en EA, DCL y QSM medido por TCO.	33
8.3.Diferencia de espesor de la Capa de fibras nerviosas de la retina y capa de células ganglionares en pacientes DCL y EA con TCO	37
8.4.Relación entre la densidad vascular y grosor del coroides en la EA y DCL medido por TCO	43
8.5.Otros resultados.....	46
9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	47
10.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
11.ANEXOS.....	54

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

Figura 1: Neuropatología de la Enfermedad de Alzheimer	12
Figura 2: Etapas y Evolución del enfermo de Alzheimer	14
Figura 3: Mini Mental State Examination (MMSE)	23
Figura 4: Diagrama de flujo I	31
Figura 5: Diagrama de flujo II	32

Tablas

Tabla 1. Cadena de búsqueda bibliográfica	28
---	----

Tabla 2: Grosor macular.....	35
Tabla 3: Espesor capa de fibras nerviosas de la retina y capa de células ganglionares.....	39
Tabla 4: Densidad vascular en la retina, zona avascular foveal (FAZ) y capa coroides	44

1. RESUMEN

El Alzheimer es una patología degenerativa, continua e irreversible, en ella se produce una gran pérdida neuronal. Es una enfermedad de gran repercusión debido a que está aumentando en los últimos años. Su tratamiento farmacológico se centra principalmente en la sintomatología. La enfermedad del Alzhéimer (EA) se inicia mucho antes de que aparezcan los primeros síntomas, de ahí la necesidad de buscar un diagnóstico precoz. El objetivo principal fue realizar una revisión sistemática acerca de la tomografía de coherencia óptica (TCO) como reciente método diagnóstico no invasivo para la EA. Para ello se tomó en cuenta el grosor macular de la retina, la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), de células ganglionares (CCG), coroides y densidad vascular. Se realizaron varias búsquedas bibliográficas en importantes bases de datos de ciencias de la salud: MEDLINE, Pubmed, Isi Web of Knowledge, Dialnet plus y Scopus. Tras aplicar los criterios de exclusión e inclusión, seleccionamos un total de 12 artículos. Los resultados fueron positivos, se comprobó que el grosor macular, disminuyó en pacientes con Alzheimer, deterioro cognitivo leve (DCL) y quejas subjetivas de memoria (QSM) con respecto a pacientes sanos. El espesor de CFNR y CCG también se redujo significativamente. El mayor descenso de CFNR se dio en el anillo macular interior en el sector inferior en pacientes con DCL frente individuos sanos y en el sector superior pero si comparabas DCL con EA. La capa coroides también redujo su espesor. El único engrosamiento que hubo fue en la zona avascular foveal (FAZ), en pacientes con EA. Como conclusión podemos decir que la TCO

es eficaz como diagnóstico precoz en EA, utilizándose en etapas tempranas de la enfermedad como un futuro biomarcador.

Palabras clave: Alzheimer, Tomografía de coherencia óptica, diagnóstico precoz, retina

2. ABSTRACT

Alzheimer's is a degenerative, continuous and irreversible pathology, in it there is a great neuronal loss. It is a disease of great repercussion because it is increasing in recent years. Its pharmacological treatment is mainly focused on symptoms. AD begins long before the first symptoms appear, hence the need to seek an early diagnosis. The main objective was to carry out a systematic review about optical coherence tomography (OCT) as a recent non-invasive diagnostic method for Alzheimer's disease. For this, the macular thickness of the retina, the retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cells (CCG), choroid and vascular density were taken into account. To do this, several bibliographic searches have been carried out in important health science databases: MEDLINE, Pubmed, Isi Web of Knowledge, Dialnet plus and Scopus. After applying exclusion and inclusion criteria, we selected a total of 12 articles. The results were positive, it was found that macular thickness decreased in patients with Alzheimer's, mild cognitive impairment (MCI) and subjective memory complaints (QSM) compared to healthy patients. The thickness of CFNR and CCG was also significantly reduced. The greatest decrease in RNFL occurred in the inner macular ring in the lower sector in patients with MCI versus healthy individuals and in the upper sector, but if you compared MCI with AD. The

choroid layer also reduced in thickness. The only thickening that occurred was in the foveal avascular zone (FAZ), in patients with AD. In conclusion, we can say that OCT is effective as an early diagnosis in AD, being used in the early stages of the disease as a future biomarker.

Key words: Alzheimer's, Optical coherence tomography, early diagnosis, retina

3. INTRODUCCIÓN

En la actualidad el Alzheimer es una enfermedad de gran importancia y repercusión porque está aumentado en las últimas décadas. La enfermedad del Alzheimer es la causa más común de demencia y una de las primeras causas de muerte en el adulto mayor.(1)

Según la Confederación Española de Alzheimer (CEAFA), hay más de 1,2 millones de personas que sufren esta enfermedad. Además de esto habría que añadir los casos que no están diagnosticados que rondan el 30%-40% de la población española, según Sociedad Española de Neurología (SEN).(1) España se sitúa en el tercer país con más prevalencia de demencia. Según la OMS, entre un 60%-70% de la población mundial sufre esta patología.(1)

Se ha estimado que dentro de unos años estas cifras podrían duplicarse debido al envejecimiento progresivo en la población, es por ello que da una idea de la importancia de investigar nuevas técnicas de diagnóstico precoz y así alcanzar tratamientos más efectivos para esta enfermedad. (1)

3.1. Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad del Alzheimer (EA) se encuentra dentro de las enfermedades denominadas “demencias degenerativas”. La demencia es un deterioro de las capacidades cognitivas, en él se produce la daño neuronal y pérdida sináptica como consecuencia del depósito cerebral de proteínas insolubles intra y/o extracelulares.(2)

Según la OMS (Organización Mundial de la Salud), el alzhéimer es un “síndrome crónico que se produce de forma progresiva y que cursa con alteración de las funciones cognitivas (memoria, comprensión, orientación, calculo, aprendizaje, capacidad de juicio...) y también alteraciones emocionales, motivacionales y sociales. No es considerada una enfermedad propia del envejecimiento.”(3)

Se trata de una enfermedad que afecta a las actividades básicas de la vida diaria de las personas que la sufren. En los comienzos de la enfermedad, no existe una clínica definida, situación que puede permanecer durante muchos años.

En el Alzheimer suceden una serie de acontecimientos, que impiden o dificultan el desarrollo normal de las funciones neuronales, esto afecta a diferentes zonas cerebrales. Estas alteraciones cognitivo-conductuales son consecuencia de las distintas alteraciones neuropatológicas entre los que se incluyen modificaciones estructurales y alteraciones en los sistemas de neurotransmisión. Las partes más afectadas por este trastorno neurodegenerativo, son el hipocampo y la corteza cerebral, aunque a medida que avanza la enfermedad afecta a otras regiones cerebrales. Se producen

principalmente dos tipos de daño uno a nivel extracelular (placas amieloides) y otra intracelular (ovillos neurofibrilares).(4)

Las placas amieloides (figura 1) se crean por el almacenamiento de péptidos neurotóxicos llamados péptidos β -amiloides. La aglomeración de estas placas altera y destruye las sinapsis dando lugar a la pérdida y muerte neuronal. Se cree que estos péptidos activan un mecanismo inflamatorio que provoca la liberación de citoquinas proinflamatorias (neurotóxicas) y produce daño oxidativo en las células de alrededor. Esto provoca la muerte mitocondrial al unirse óxido nítrico, con el anión superóxido (O_2^-). (4)

Además de depositarse en el espacio intersticial la APP (proteína precursora de la amiloide) se adhiere a la pared de pequeñas arterias y arteriolas corticales provocando una alteración vascular conocida como angiopatía amiloide.(5)

Los ovillos neurofibrilares por otra parte son filamentos helicoidales que se obtienen de la proteína TAU hiperfosforilada. La proteína Tau favorece la comunicación entre los axones de las células vecinas estabilizando los microtúbulos, no obstante en condiciones anormales, cuando esta se hiperfosforila, desestabiliza los microtúbulos dando lugar al bloqueo del intercambio de nutrientes entre las neuronas, lo que genera la disfunción de las células. (4)

Otras alteraciones encontradas microscópicamente son los cambios de las neuronas en los que se percibe la presencia en el citoplasma de pequeñas vacuolas agrupadas, cada una de ellas contiene en su interior un gránulo

basófilo. Este gránulo está formado por diversas proteínas distintas, entre las que se encuentran tubulina, neurofilamentos, tau y ubiquitina entre otras.(5)

Cuerpos de Hirano son lesiones eosinófilas que se encuentran en el espacio extracelular perineuronal, formados por distintas proteínas, como actina y tropomiosina. En la EA también se produce una pérdida sustancial de conexiones sinápticas y espinas dendríticas. Existe una disminución de la noradrenalina, acetilcolina, GABA, dopamina, serotonina y neuropéptidos hipofisarios de la corteza cerebral.(4,6)

Desde el punto de vista macroscópico en EA se aprecia una atrofia de las áreas de asociación frontotemporales, hidrocefalia (agrandamiento de los ventrículos).(4)

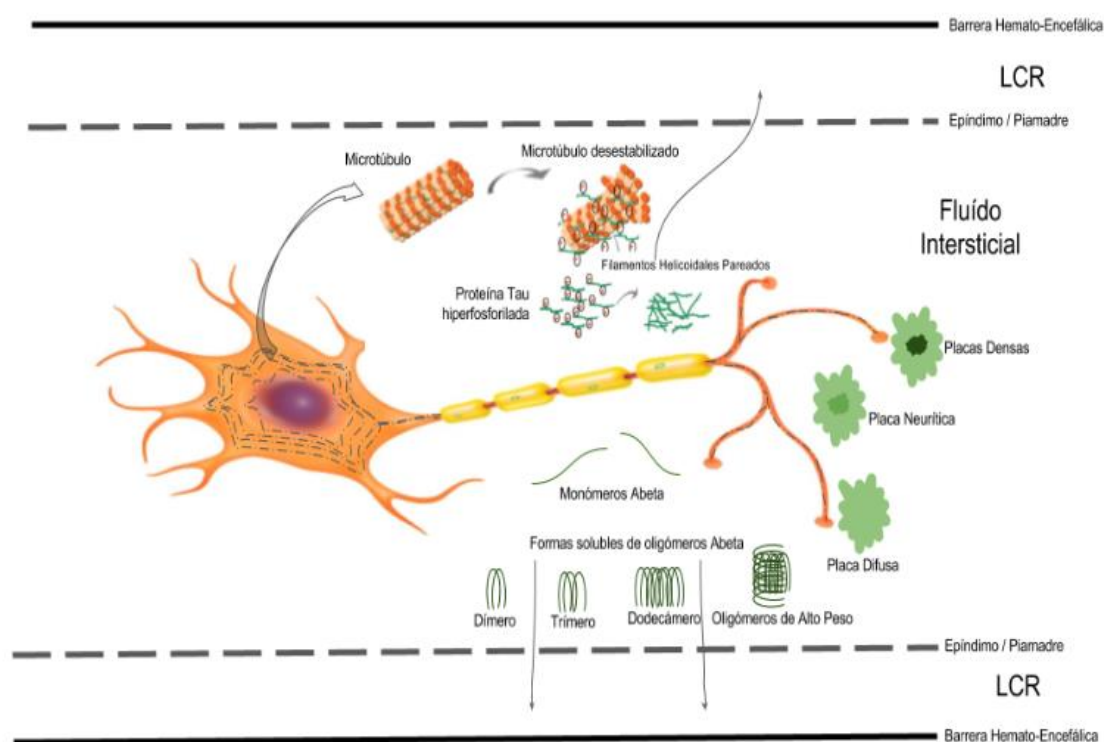


Figura 1:González, M et al (7)

3.2. Fases del Alzheimer

Se puede decir que se experimentan 4 fases en el transcurso de la enfermedad:

- 1ª Fase: prodrómica o preclínica

En esta etapa empiezan aparecer déficit de palabras, alteración en algunos episodios de la memoria, empiezan a notarse cambios en el cerebro y aparición de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo pero no hay un diagnóstico claro. Los individuos pueden realizar su vida normal. De esta fase a la siguiente puede pasar incluso 10 años.(4,8)

- 2ª Fase: demencia leve

En esta fase disminuye la capacidad de aprendizaje y existe pérdida de memoria de hechos recientes. Además de dificultad para gestionar la economía y formar ideas complejas. Todos estos cambios repercuten en la persona a nivel emocional por lo que pueden presentar sentimientos de tristeza, angustia, ansiedad, apatía o agresividad. En esta fase puede evidenciarse un diagnóstico de la enfermedad.(4,8)

- 3ª Fase: Demencia moderada

Cuando llegan a esta fase se suele acentuar más los cambios cognitivos sufridos y emocionales. A nivel cognitivo se produce afasia (problemas de lenguaje), agnosia (reconocimiento), apraxia (funciones de aprendizaje) y se incrementa el deterioro de la memoria reciente y remota. Todo ello da lugar a la incapacidad de poder realizar las actividades de la vida cotidiana. En cuanto

a nivel emocional se producen de forma más frecuentes los delirios y alucinaciones, agresividad o apatía.(4,8)

- 4ª Fase: Demencia grave o severa

En esta fase el deterioro es severo. El enfermo es totalmente dependiente, presenta rigidez muscular, disfagia, incontinencia urinaria y fecal, haciendo vida cama-sillón (figura 2). (8)



Figura 2: Antúñez, M et al. (9)

La EA se inicia mucho antes de que aparezcan los primeros signos y síntomas, es por ello que comparte algunas características con el envejecimiento normal no patológico. El deterioro cognitivo leve (DCL) sería el concepto que mejor define el estado transitorio del envejecimiento normal y la demencia. (10)

Por otro lado se ha incrementado la demanda de consultas y derivaciones de neurología de personas con problema de pérdida de memoria en las que

aparentemente no existe causa que las origine, estos síntomas los han englobado dentro del mismo síndrome quejas subjetivas de memoria (QSM). Este síndrome podría suponer el estadio precoz de EA.(10)

3.3. Sintomatología

Las manifestaciones clínicas del EA son muy diferentes dependiendo del curso evolutivo de la enfermedad afectando a las funciones cognitivas, emocionales y conductuales. Si los signos y síntomas aparecen antes de los 65 años la EA es de inicio precoz o presenil y si aparece después de los 65 años la EA se considera de inicio tardío o senil. Las alteraciones que se producen son las siguientes:(11)

- Deterioro de memoria y conciencia
- Delirios
- Alucinaciones (auditivas, visuales)
- Cambios de humor (depresión, enojos, ansiedad)
- Agitación y agresividad.
- Alteraciones de la personalidad (irritabilidad, apatía)
- Identificación inadecuada.
- Alteraciones del sueño
- Conducta alimenticia inadecuada.
- Cambios en la actividad sexual
- Alteraciones en la actividad psicomotora (vagabundeo, inquietud)(11)

3.4. Etiología, factores de riesgo y protectores

Se desconoce el origen de la enfermedad, aunque se cree que la etiología de la enfermedad es multifactorial. Los factores de riesgo que interviene son:

- Edad: la edad avanzada es un factor de riesgo aunque la enfermedad también puede darse en personas jóvenes.
- Sexo: debido a que las mujeres perduran más que los hombres, lo sufren con mayor frecuencia.
- Antecedentes familiares: las personas con 2 o más familiares afectados de Alzheimer tienen más probabilidad de sufrir la enfermedad. Los factores hereditarios o ambientales (o ambos) pueden ser importantes.
- Genética: Los genes están involucrados en la enfermedad, hay dos tipos que influyen en el desarrollo de la enfermedad: los genes de riesgo o genes deterministas. Los genes de riesgo incrementan la posibilidad desarrollar una enfermedad, pero no garantizan que suceda. Los genes deterministas producen directamente la enfermedad, la persona que los hereda desarrollará la enfermedad. Los genes que codifican tres proteínas: la proteína precursora amiloidea (APP), presenilina-1 (PS-1) y presenilina-2 (PS-2). Cuando la enfermedad es causa de esta variable se denomina “enfermedad del Alzheimer familiar”, en ella se ven afectados varias generaciones familiares. Las personas con estos genes desarrollan síntomas a temprana edad entre los 40 y los 50 años. El Alzheimer hereditario representa solo el 1% de los casos.
- Factores medioambientales: algunos factores de riesgo de padecer la patología son el tabaco, colesterol y estatinas, enfermedades cardiovasculares y Diabetes Mellitus. En el tabaco, la nicotina disminuye

el flujo sanguíneo, acelera la atrofia cerebral y fomenta el estrés oxidativo haciendo que el riesgo de sufrir una demencia aumente. Los niveles altos en colesterol y el uso de estatinas como medicación, disminuyen los depósitos de la β - amiloide. (12)

Por otro lado hay factores protectores de la enfermedad como son:

- *Dieta:* Seguir una dieta mediterránea y consumir alimentos ricos en omega 3 y pescado reduce el riesgo de padecer la patología.
- *Ejercicio físico:* realizar ejercicio físico aporta grandes beneficios porque aumenta el flujo sanguíneo y el crecimiento neuronal.
- *Antioxidantes:* impiden la fabricación de sustancias tóxicas y su liberación obstaculizando de esta manera a que se produzca daño e inflamación neuronal, algunos de estos nutrientes con función oxidativo son flavonoides, vitaminas E y C.
- *Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos:* disminuyen los depósitos de tau y β - amiloide. A excepción del ácido acetilsalicílico que no hay estudios que muestre que sea beneficioso. (12)

3.5. Tratamiento farmacológico

Hoy en día se sabe que el EA no tiene cura, es una enfermedad progresiva e irreversible. El tratamiento farmacológico se centra en la sintomatología para mejorar la cognición y los cambios conductuales con el objetivo de conservar la función. Los tratamientos utilizados se dividen en dos grupos, los fármacos anticolinesterásicos (inhibidores de la acetilcolinesterasa) y los moduladores de

la transmisión glutamatérgica (antagonistas de los receptores N-metil-D-Aspartato).(13)

Los fármacos anticolinesterásicos son los siguientes:

✚ Donepecilo: se utiliza para EA leve a severa. Es un inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa, presenta una vida media plasmática de 70 horas, alcanzando el equilibrio a las tres semanas desde que se inicia el tratamiento. Su metabolismo es hepático pero carece de efecto hepatotóxico. El donepecilo interacciona con fármacos como ketoconazol y quinidina, inhibidores de la CYP3A4 (itraconazol, eritromicina) y de la CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina). Su acción con otros fármacos de acción anticolinérgica aumenta la relajación muscular y la conducción cardíaca.(13)

✚ Rivastigmina: se utiliza para EA leve a moderada. es un inhibidor pseudoreversible, que facilita la neurotransmisión colinérgica por disminuir la velocidad de liberación de la acetilcolina. Se absorbe rápidamente por vía oral y tiene escasa interacción otros fármacos, sí que interacciona con relajantes musculares al igual que el donepecilo. Presenta una vida media de 1 a 10 horas. Su metabolismo es en los riñones.(4,13)

✚ Galantamina: se utiliza para EA leve a severa. Es un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa, presenta una semivida de 7 a 8 horas. Su metabolismo es a nivel renal. Puede interactuar con paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, quinidina, eritromicina, ritonavir, ketoconazol. Al igual que el donepecilo puede interactuar con fármacos

anticolinérgicos para aumentar la relajación muscular en la anestesia.(4,13)

Los efectos adversos que originan estos fármacos son: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, insomnio, síncope, bradicardia, pérdida del apetito y de peso.

Los fármacos moduladores de la transmisión glutamatérgica utilizados son los siguientes:

✚ Memantina: se utiliza para EA de moderada a severa. Es un antagonista del receptor N-metil D-aspartato (NMDA) no competitivo que actúa sobre el glutamato. Este es un neurotransmisor que actúa en los procesos de aprendizaje y memoria. Una actividad glutamatérgica excesiva tiene efectos tóxicos en las neuronas. Su vida media es de 60 a 100 horas y se metaboliza por vía hepática.(13)

Las reacciones adversas más frecuentes de la memantina son la agitación y las alucinaciones.

Estos medicamentos son los más frecuentes pero hay otros como:

✚ Cerebrolisina: péptidos con acción neurotrófica, estos son derivados del cerebro porcino. La cerebrolisina reduce la fosforilación de la proteína precursora del amiloide y de la producción del péptido β - amiloide. Se ha mostrado su eficacia en la EA de grado leve a moderado.

✚ Vitamina E: se ha demostrado que hay poca evidencia para la eficacia de la misma en el tratamiento de la EA.

✚ Piracetam, selegilina, pentoxifilina y ginkgo-biloba: no se ha demostrado eficacia.(13)

3.6. Tratamientos no farmacológicos

El tratamiento no farmacológico no es sustituto del tratamiento médico, pero es un complemento que contribuye a ralentizar el deterioro cognitivo y funcional y además controlar la conducta, mejorando la calidad de vida de estos pacientes. Algunas de estas terapias son:

- Terapias de intervención cognitiva: son unas tareas o actividades que estimulan y entrenan de forma individual la memoria, las capacidades ejecutivas o la atención, mediante ejercicios de memoria, dibujos para colorear, hojas de cálculo etc. (14)
- Musicoterapia: consiste en la aplicación de la música como terapia. La música provoca un impacto en el cerebro es capaz de activar emociones, causando sensaciones de placer y bienestar. Además tiene efectos positivos sobre la comunicación, el lenguaje y la percepción de recuerdos. En pacientes con Alzheimer aporta beneficios sobre alteraciones conductuales, ansiedad, la agitación y la depresión.(15)
- Actividad social/cognitiva: se asocian a mejor memoria y capacidad verbal.(16)
- Reminiscencia: trata de que el paciente haga una revisión de su vida de manera natural, mediante las vivencias pasadas y los conflictos sin resolver. (17)

- Ejercicio físico: la práctica deportiva de ejercicios de flexibilidad o aeróbic beneficia a las personas con EA porque mejoran anomalías psicológicas y orgánicas que cursan con la enfermedad.(18)
- Terapia con animales: es una herramienta para ralentizar el deterioro cognitivo. Si mantienen el contacto con ellos disminuye la depresión porque fomentan el contacto social. En este tipo de pacientes donde la tristeza es muy frecuente, los animales ayudan a mantener un ambiente alegre, aseguran diversión, risa y el juego.(19)

3.7. Diagnóstico

La EA se diagnostica mediante criterios clínicos. Las pruebas complementarias que se realizan de forma frecuente cuando existe un caso de sospecha no van dirigidas a comprobar la enfermedad, sino únicamente a excluir otros sucesos que pueden producir un cuadro clínico semejante. Un ejemplo de ello es realizar una analítica con niveles de vitamina B12 y ácido fólico para descartar deterioro cognitivo carencial, TSH (sigla en inglés de hormona estimulante de la tiroides) para excluir hipotiroidismo, serologías para eliminar la sospecha de enfermedades infecciosas del sistema nervioso central (SNC) y una prueba de imagen cerebral, normalmente un TAC craneal (Tomografía axial computarizada) para excluir hidrocefalia normotensiva, lesiones vasculares o lesiones ocupantes de espacio.(20)

Para evaluar los signos y síntomas el neurólogo revisará la historia clínica y antecedentes personales. Podrá solicitar un análisis del estado mental para evaluar las habilidades de razonamiento y memoria, pruebas neuropsicológicas y entrevista a familiares y amigos.

El estudio neuropsicológico es importante en la etapa inicial del deterioro para detectar los déficit cognitivos. Existen pruebas psicométricas que ayudan a ver el grado de deterioro y a predecir la probabilidad de sufrir la enfermedad. Algunas de las pruebas más utilizadas para la valoración del funcionamiento intelectual son el Mental Status Questionnaire (MSQ) y el Mini-Mental State Examination (MMSE), que en español se traduce como Mini-Mental Cognitivo o Cognoscitivo (MEC) (Figura 3) (10). El MMSE es un test para medir demencias y a su vez permite el seguimiento evolutivo de las mismas. Las puntuaciones de 26 o más se consideran normales.

Cuando tengamos el diagnóstico orientado es necesario establecerlo mediante una serie de criterios específicos de la enfermedad, denominados DSM-IV dirigidos por American Psychiatric Association.

Figura 3: Navarro Morejón, L et al. (21)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)			
Nombre:		Varón [] Mujer []	
Fecha:	F. nacimiento:	Edad:	
Estudios/Profesión:		N. H ^a :	
Observaciones:			
¿En qué año estamos? 0-1 ¿En qué estación? 0-1 ¿En qué día (fecha)? 0-1 ¿En qué mes? 0-1 ¿En qué día de la semana? 0-1		ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1 ¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1 ¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1 ¿En qué provincia estamos? 0-1 ¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1		ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		N° de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (0 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)		ATENCIÓN-CÁLCULO (Máx.5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)		RECUERDO diferido (Máx.3)	
.DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 .REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 .ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1 .LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 .ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 .COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1		Lenguaje (Máx.9)	
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12 : demencia		Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)	

Para descartar la presencia de la enfermedad de Alzheimer existen unos estudios denominados biomarcadores de Alzheimer. Actualmente hay cuatro tipos de biomarcadores aprobados para confirmar el diagnóstico de EA: las pruebas de laboratorio, la neuroimagen estructural, la neuroimagen funcional y la neuroimagen molecular.(20)

❖ Pruebas De Laboratorio:

Las formas solubles de proteína beta-amiloide y proteína tau se esparcen desde el fluido intersticial al Líquido Cefalorraquídeo donde pueden ser cuantificadas. Tanto la disminución de la concentración de proteína beta-amiloide, como la elevación de proteína tau, son marcadores sensibles y específicos de la EA. A pesar de ser demostrada su utilidad, presentan algunos inconvenientes debido a la necesidad de realizar punción lumbar. Es por ello que se requiere de pruebas de laboratorio que puedan realizarse sobre muestras periféricas (plasma, orina o saliva).(20)

❖ Neuroimagen Estructural:

Mediante la resonancia magnética se puede ver la atrofia característica que produce la enfermedad. La volumetría del hipocampo resulta ser una técnica sensible y específica de la enfermedad, además presenta las ventajas de ser una técnica no es invasiva y reproducible. Este método no es tan rápido como los bioquímicos, por lo que no es útil en fases presintomáticas además requiere de conocimientos radiológicos específicos y considerable tiempo para su ejecución. (20)

❖ Neuroimagen funcional:

El PET de glucosa (FDG-PET) mide el metabolismo cerebral. En la EA se produce un patrón de metabólico característico, con hipometabolismo en regiones posteriores del lóbulo parietal, precúneo, y regiones de la corteza frontal, respetando la corteza sensitivo-motora y visual. En

pacientes con deterioro cognitivo leve tiene un elevado valor predictivo, tanto positivo como negativo.(20)

❖ Neuroimagen molecular:

Los PET de amiloide (tomografía por emisión de positrones) y de tau nos permiten ver en vivo si un paciente tiene un depósito de una amiloide y/o depósito de tau en el cerebro. PET de amiloide tiene un elevado valor de predicción si es negativo, excluye la enfermedad. Sin embargo, un PET de amiloide positivo, no es sinónimo de sufrir la enfermedad. La validez de los descubrimientos de PET-amiloide y PET-Tau ha sido corroborada por investigaciones neuropatológicas postmortem. (20)

4. JUSTIFICACIÓN

Un diagnóstico precoz de la enfermedad es imprescindible para poder realizar ensayos clínicos de medicamentos modificadores del curso evolutivo de la dolencia y mostrar su eficacia en fases lo más tempranas posibles, preferiblemente en la fase preclínica o prodrómica. Debido a la necesidad de tratamientos para la EA en fases muy iniciales, su detección precoz se ha transformado en uno de los objetivos fundamentales en la investigación en el campo de las enfermedades neurodegenerativas. Es por ello la necesidad de realizar una búsqueda de los nuevos procedimientos diagnósticos, como es la tomografía de coherencia óptica.

5. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA OPTICA.

La Tomografía de Coherencia Óptica (Optical Coherence Tomography - TCO) es un método reciente de diagnóstico que produce imágenes de alta resolución de tejidos biológicos. La alta tecnología de estos dispositivos ha logrado diferenciar estructuras con una resolución de 10-20 micras.(10)

El funcionamiento de la TCO es parecido al de un ecógrafo, con la diferencia de que en la TCO se emplea luz en lugar de ondas acústicas. La TCO es fundamentalmente práctica en oftalmología, dada la sencillez con la que la luz consigue llegar a las estructuras oculares en el segmento anterior y posterior.(10)

5.1. Utilidad en la Clínica de TCO

La TCO actualmente es un procedimiento de fácil ejecución en la clínica que permite la realización “in vivo” de mediciones cuantitativas tanto del espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina como a nivel macular permite por tanto, el estudio minucioso de las células ganglionares del nervio óptico y del grosor macular, lo que da mucha información acerca de diferentes afecciones retinianas.(10)

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo general

El objetivo general es realizar una revisión sistemática acerca de la tomografía de coherencia óptica como nuevo método diagnóstico no invasivo para la enfermedad del Alzheimer.

6.2. Objetivos específicos

Como objetivos secundarios, se pueden exponer los siguientes objetivos:

1. Comprobar cuando la tomografía de coherencia óptica es más eficaz para detener la progresión de la enfermedad.
2. Analizar la relación que existe entre el grosor macular en enfermedad Alzhéimer, deterioro cognitivo leve y quejas subjetivas de memoria medido por tomografía de coherencia óptica.
3. Conocer mediante tomografía de coherencia óptica la relación entre la progresión del deterioro cognitivo y enfermedad de Alzhéimer y el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y la capa de células ganglionares.
4. Observar alteraciones en otras capas y vasculatura retiniana cuando comparamos personas sanas y personas con Alzhéimer.

7. METODOLOGÍA

7.1. Estrategia de búsqueda

El presente trabajo consiste en una revisión sistemática. La búsqueda de información se inició en el mes de junio de 2020 hasta septiembre 2020, las bases de datos empleadas para la búsqueda bibliográfica han sido PUBMED, MEDLINE, ISI Web of Knowledge (Web of Science), Dialnet plus y SCOPUS. En el buscador “google académico” se realizó también una búsqueda con la misma terminología.

Se seleccionaron los artículos indispensables para dar respuesta al objetivo general y específicos. Ha sido necesario adaptar el idioma y la utilización de palabras clave y descriptores para conseguir una correcta cadena de búsqueda bibliográfica en las diversas bases de datos para lograr los resultados necesarios (ver Tabla 1).

Tabla 1. Cadena de búsqueda bibliográfica. (Elaboración propia).

BASE DATOS	DE PALABRAS CLAVE	CADENA DE BÚSQUEDA
PUBMED	Alzheimer's Disease, early diagnosis, early intervention, efficacy optical coherence tomography,	((Alzheimer's disease) AND ("early diagnose"[All Fields]) OR (early intervencion) AND efficacy optical coherence tomography) (Alzheimer's disease) AND (benefits OR advantage) AND (optical coherence tomography)

	benefits, advantage	
DIALNET PLUS	Alzheimer, diagnostico precoz, tomografía	alzheimer AND Diagnostico precoz And tomografía
MEDLINE	Alzheimer's Disease, early diagnosis, early intervention, optical coherence tomography,	Alzheimer's disease AND early diagnosis OR early intervención AND optical coherence tomography Alzheimer's disease AND early diagnosis OR early intervención AND tomography
SCOPUS	Alzheimer's Disease, early diagnosis, early intervention, optical coherence tomography,	Alzheimer's disease AND early diagnosis OR early intervención AND optical coherence tomography
ISI Web of Knowledge (Web of science)	Alzheimer's disease, diagnosis, optical coherence tomography	(TS= (Alzheimer's disease) AND TS=DIAGNOSIS AND TS= optical coherence tomography)

7.2. Criterios de inclusión

Dada la elevada cantidad de información y resultados encontrados en las bases de datos sobre este tema, se introdujeron en este trabajo sólo los artículos que correspondieran con estos criterios de inclusión:

Estudios originales cuantitativos de tipo ensayos clínicos, cohortes, descriptivos transversales, revisiones sistemáticas y meta análisis.

Que estudien pacientes con enfermedad del Alzheimer diagnosticada, deterioro cognitivo leve (DCL) y pacientes con quejas subjetivas de memoria (QSM).

Que utilice la tomografía de coherencia óptica para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

Que los artículos fueran lo más actuales posibles, para ello se seleccionaron estudios que tuvieran una fecha de publicación del año 2010-2020

El idioma tenía que ser español e inglés.

Artículos disponibles a texto completo desde los servicios de biblioteca de la universidad de Jaén.

7.3. Criterios de exclusión

Publicaciones que hablaran de otras enfermedades neurodegenerativas que no fuese Alzheimer ejemplo: Demencia por cuerpos de Lewy. Demencia fronto-temporal (Enfermedad de Pick), Enfermedad de Parkinson, etc.

Pacientes con enfermedad macular (glaucoma o degeneración macular),
neuropatía existente y/o pacientes psiquiátricos.

FIGURA 4: Diagrama de flujo I (Elaboración propia)

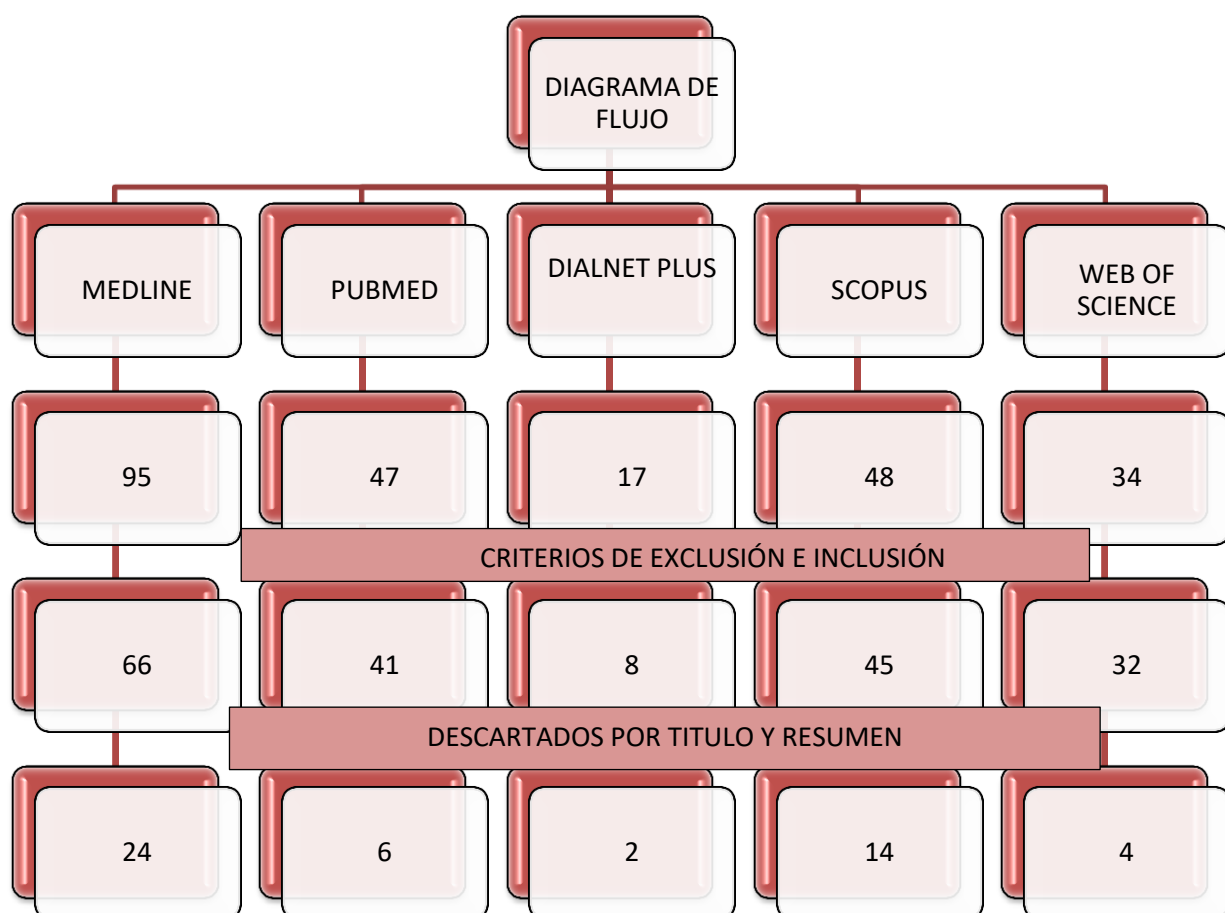
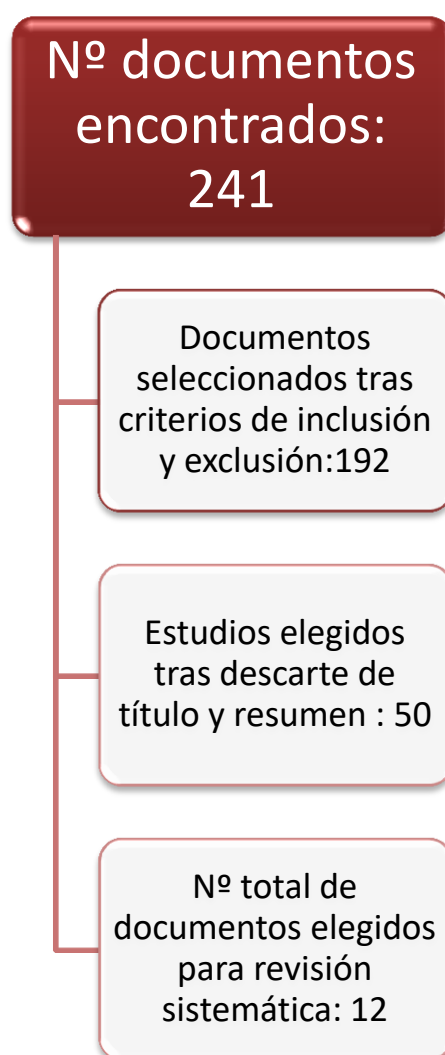


Figura 5: Diagrama de flujo II (Elaboración propia)



8. RESULTADOS DE BÚSQUEDA

8.1. Descripción general de los artículos incluidos en los resultados.

Tras concluir la búsqueda bibliográfica, haciendo un descarte por artículos duplicados y aplicándole los criterios de exclusión e inclusión, obtuvimos un total de 50 estudios, tras una lectura exhaustiva, seleccionamos 12 artículos

para el presente trabajo (figura 4 y 5). En relación al diseño del estudio 10 eran estudios transversales (10,22-30), otro estudio era prospectivo de casos y controles (31) y una revisión sistemática (32). El inglés fue el idioma utilizado por todos (22-29,31,32), excepto dos en español(10,30).

De los 12 artículos recopilados, cuatro fueron publicados en un periodo comprendido entre el año 2012-2014 (22,26,31,32) y otros ocho entre el año 2016-2020 (10,23-25,27-30).

Con respecto a la información proporcionada, de los doce estudios, cuatro(10,28-30) de ellos se utilizaron para verificar la diferencia de grosor macular en EA, DCL y QSM medido con TCO (Tabla 2). El grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) lo analizaron ocho estudios (10,25-27,29-32), de los cuáles cuatro hacían referencia también al espesor de la capa de células ganglionares (25,27,30,31). Otras dos investigaciones abordaron cómo se afectaban la capa coroides(22,24) y densidad vascular y zona avascular foveal (FAZ)(23,24). Todo lo descrito anteriormente, se recoge más detallado en el “Anexo1: Análisis de los estudios incluidos”.

8.2. Relación entre el grosor macular en EA, DCL y QSM medido por TCO

La retina es una prolongación del SNC, esto hace que comparta numerosas similitudes con el cerebro y el ojo un órgano accesible. Debido a esto la retina puede utilizarse para estudiar las enfermedades del sistema nervioso como es el alzhéimer utilizando para ello la tomografía de coherencia óptica.

De los estudios que hemos analizado encontramos que cuatro de ellos analizan el grosor macular(10,28,30,33). En ellos se han encontrado diferencias en el

espesor macular de la retina. Se observó que mediante la utilización de TCO para realizar mediciones maculares en ambos ojos de personas QSM (quejas subjetivas de memoria) existía una diferencia estadísticamente significativa con respecto al GC ($p=0,020$). Se producía una reducción del grosor de la mácula (10,28). Al comparar el grupo control frente a pacientes con DCL la diferencia se acentúa más ($p=0,006$)(10,28). En pacientes diagnosticados de EA la reducción del grosor estaba más marcada siendo esta diferencia más estadísticamente significativa ($p<0,05$) aún con respecto al grupo control. Estos resultados demostraban que cuanto menor era el grosor macular, más avanzada se encontraba la enfermedad.(10,28,33)

Cuando las mediciones maculares se realizaban por sectores circulares concéntricos, es decir la mácula se dividía en tres anillos concéntricos de diferentes diámetros, centrados en la fóvea y con los dos anillos macular interior y exterior, estos a su vez divididos en cuatro cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal), había un descenso del grosor significativo en general pero más significativo en la fóvea cuando comparábamos pacientes con patología de EA leve y personas sanas ($p<0,001$).(30). La parte superior e inferior del anillo interior mostro un adelgazamiento significativo ($p <0,001$) mientras que el anillo macular exterior el sector inferior fue el único sector que tuvo un incremento del grosor en 1,4% frente al grupo control.(30,33)

A diferencia de esto, en los hallazgos encontrados entre grupos de pacientes diagnosticados, EA leve y moderada, el grosor macular de la retina se incrementa en EA moderada. Estos incrementos se vieron en la fóvea ($p<0,05$) y en el anillo macular interior (superior, $p=0,040$, inferior $p=0,025$ y temporal $p=0,015$). El resto de parámetros maculares examinados aunque no

presentaron significación estadística mostraron un incremento del espesor en todas las medidas analizadas en el grupo EA moderada respecto al grupo EA leve.(30)

Tabla 2: Grosor macular (Elaboración propia).

Autores	PARTICIPANTES Y DISEÑO DE ESTUDIO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Giménez Castejón, D et al. (10) (2016)	Estudio analítico y transversal. N= 130	Medir grosor macular mediante TCO	Los principales hallazgos fueron: -Grosor macular de la retina menor estadísticamente significativo en QSM con respecto al grupo control (p=0,020). En personas con DCL la reducción del grosor fue más marcada frente al GC (grupo control) (p=0,006). En EA la pérdida continua, siendo la diferencia de p<0,005 frente al GC. Estos resultados muestran que menor grosor macular en retina a medida que avanza la enfermedad.
Salobrar García, E et al. (30)(2019)	Estudio analítico y transversal. N=100	Medir grosor macular mediante TCO	Cuando las mediciones maculares se realizaban por sectores circulares concéntricos mediante TCO en los sujetos que padecían EA leve

respecto a los controles, existía un descenso significativo de espesor en la fovea ($p < 0,01$), y en el anillo macular interior en los sectores, inferior ($p < 0,01$) y temporal ($p < 0,01$).

EA moderada respecto al GC ninguno de los valores maculares analizados mediante el análisis de círculos concéntricos tuvo significación estadística ($p > 0,05$)

EA moderada respecto al grupo de EA leve se encontró que había un incremento significativo ($p < 0,05$) de los grosores de retina en el grupo de EA moderada en algunos de los sectores analizados.

Cunha João P et al. (33) (2017)	Estudio transversal. N=202	Medir grosor macular mediante TCO	El análisis mostró que el grosor macular fue más delgado casi todos los sectores centrados en la fovea en EA ($p < 0.001$), aunque fue más pronunciado en los sectores superiores.
Giménez Castejón D,	Estudio observacional,	Medir grosor macular	En el estudio se observó diferencia estadísticamente significativa en la

et al. (28) (2016)	transversal y mediante TCO retrospectivo. N=82	macula en cuanto al espesor grupo QSM con diferencia al grupo control ($p < 0,05$). Al comparar el grupo de control con el DCL también se apreció una disminución del grosor macular, pero más evidente que para el grupo QSM ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre DCL y QSM ($p = 0,75$). Sin embargo, la media del grosor macular fue menor en el grupo DCL.
-------------------------------------	--	--

8.3. Diferencia de espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y capa de células ganglionares en pacientes DCL y EA con TCO.

La retina está compuesta por varios tipos de células conectados entre sí. En ella existen diferentes tipos de neuronas, por ejemplo las células ganglionares de la retina, que están posicionadas en el tejido de una manera estratificada dando lugar a 10 capas. (30)

La tomografía de coherencia óptica (OCT), (recordemos que es un procedimiento diagnóstico, del cual se obtiene imágenes de tejidos biológicos de alta resolución), (10) se utiliza para realizar mediciones de la capa de fibra nerviosa de la retina (CFNR) y capa de células ganglionares (CCG).

Analizando ocho estudios de los seleccionados, se quería comprobar si realizando mediciones con OCT se encontraba diferencia de grosor en las capas CFNR (capa formada por los axones de células ganglionares que componen el nervio óptico) y CCG (capa formada por los núcleos de las células ganglionares) en pacientes que presentaban QSM, DCL y EA. Los hallazgos encontrados fueron los siguientes.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en pacientes que presentaban QSM y DCL con respecto al grupo control (GC) ($p=0.032$ en QSM y $p=0,007$ DCL) datos que sugerían una disminución del espesor en general de la CFNR.(10,32,34) Esta disminución resultaba más marcada cuando los pacientes presentaba una EA leve y moderada ($p<0,05$). (10,25,26,30,33) Si las mediciones se reflejaban por cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal) existía un adelgazamiento en todos los cuadrantes (25,32) El mayor descenso de espesor de la CFNR se dio en el anillo macular interior en el sector inferior en pacientes con DCL frente individuos sanos ($p=0,018$). (25,26,30,34). Aunque varios análisis coinciden en que el cuadrante que más disminuye es el sector superior ($p=0,019$) pero si comparabas DCL con EA. (26,34) Mientras que no hubo diferencia significativa usando SD-OCT Spectralis en las capas externas de la retina ($p=0.666$). (31)

En un estudio prospectivo de casos y controles no se pudo determinar si el grosor estaba afectado a la capa de células ganglionares en personas con Alzheimer. (31) Pero sí en estudios más recientes se monstro diferencia significativa en cuanto al grosor de esta capa. Se vio que estaba más reducida en EA que en sujetos sanos ($p<0,05$)(25,30). Esta reducción en un estudio transversal ya se monstro significativa en DCL frente al grupo control, sobre todo en el sector temporal ($p=0,015$). Las diferencias cuando ambos grupos (DCL y EA) se compararon con los controles, el adelgazamiento fue significativo de GCL en todas las ubicaciones ($P=0.014$).(34)

Tabla 3: Espesor capa de fibras nerviosas de la retina y capa de células ganglionares (Elaboración propia).

AUTORES	PARTICIPANTES Y DISEÑO DE ESTUDIO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Gimenez Castejón D, et al. (10) (2016)	Estudio analítico y transversal. N=130	Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) mediante OCT	Se encontró diferencia estadísticamente significativa en pacientes que presentaban QSM y DCL con respecto al grupo control ($p=0.032$ en QSM y $p=0,007$ DCL) datos que sugerían una disminución de la CFNR. La reducción fue más marcada

			en EA leve y moderada (p<0,05).
Salobar García, E et al. (30) (2019)	Estudio analítico y transversal. N=100	Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y capa de células ganglionares (CCG) mediante OCT	EA leve respecto a los controles mostraron un adelgazamiento significativo de la CFNR en todos los sectores en general. El mayor descenso de espesor de la CFNR se dio en el anillo macular inferior en el sector inferior (p=0,045). En CCG la reducción fue significativa en cuanto al volumen total en EA (p<0,05).
Cunha João P et al.(33) (2017)	Estudio transversal. N=202	Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) mediante OCT	Los resultados encontrados muestran una diferencia significativa en la disminución de CFNR cuando se comparan sujetos diagnosticados de Alzheimer con sujetos sanos (p<0,001).
Marziani, E et al (31) (2013)	Estudio prospectivo casos y controles. N=42	Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y capa de células	Hubo diferencia significativa en el espesor de la retina, produciéndose un adelgazamiento en casi todos los sectores.

		ganglionares (CCG) mediante OCT	No hubo diferencia significativa usando SD-OCT Spectralis en las capas externas de la retina ($p=0.666$). No se pudo determinar si el grosor estaba afectado en CCG en personas con alzhéimer mediante mediciones de OCT.
He Xue, F et al. (32) (2012)	Revisión sistemática. N=162	Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) mediante OCT	Hubo una diferencia significativa de grosor de la CFNR en todos los cuadrantes entre los dos grupos EA frente a grupo control.
López de Eguileta, A et al (34) (2019)	Estudio transversal. N=66	Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y capa de células ganglionares (CCG) mediante OCT	Espesor medio de la CFNR y cuadrante temporal-inferior fueron significativamente reducido en DCL en comparación con los ojos de control ($p=0,05$, $p=0,018$). En EA y DCL el adelgazamiento fue más significativo en el sector superior frente al grupo control ($p=0,019$).

			Si se comparaba EA y DCL no se encontraban diferencias significativas entre ambos grupos aunque el adelgazamiento tendía a ser más pronunciado en EA. El espesor de CCG mostró una reducción significativa en todo el Grupo DCL en el sector temporal en comparación con el grupo control ($p=0,015$). Las diferencias fueron más significativas cuando ambos grupos (DCL y EA) se compararon con los controles, produciéndose un adelgazamiento en todas las ubicaciones de CCG ($P=0,014$).
Kirbas Serkan (26) (2013)	N=80	Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) mediante OCT	El estudio demostró un adelgazamiento significativo de la CFNR en el cuadrante superior en pacientes con EA ($p = 0,001$).

			No hubo diferencia significativa en el grosor de la CFNR entre pacientes y controles en los otros 3 cuadrantes.
García Martin, E et al. (25)(2016)	Estudio transversal N=225	Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y capa de células ganglionares (CCG) mediante OCT	Espesor medio de la CFNR fue significativamente menor en pacientes con EA en comparación con sujetos sanos, siendo más significativo en temporal-inferior. ($p<0,001$). La capa de las células ganglionares se redujo significativamente en EA con respecto al control ($p=0,004$).

8.4. Relación entre la densidad vascular y grosor del coroides en la EA y DCL medido por TCO.

La vasculatura retiniana es similar a la cerebral, se encarga de enviar la sangre a la capa coroides y esta a su vez nutre el exterior de capas de la retina, manteniendo así la barrera hematoretiniana y el correcto flujo de oxígeno sanguíneo, además de eliminar producto de desecho metabólico. (22,24)

La coroides es la capa vascular que recubre el ojo, se encuentra entre la retina y la esclerótica. En la enfermedad del Alzheimer esta capa y la vasculatura sufre alteraciones. Estas alteraciones sufridas analizándolas con tomografía de coherencia óptica (OCT), se encontraron los siguientes resultados:(22,24)

Existen tres documentos de los seleccionados que muestran que realizando mediciones con OCT sobre el espesor de la capa coroides en personas con alzhéimer era significativamente más delgada que en ojos de personas sanas ($p < 0,05$)(22). Además de esta alteración, la densidad vascular comparada en ambos grupos, DCL y EA con sujetos sanos reveló que se reducía significativamente en la zona macular ($p = 0,002$), foveal ($p = 0,004$) y parafoveal ($p = 0,015$)(23,24). No se encontró diferencias significativas con respecto al flujo coroideo aunque si fue ligeramente menor en EA.(24) Sin embargo hubo un aumento de la zona avascular foveal (FAZ) ($p = 0,001$)(23,24)

Tabla 4: Densidad vascular en la retina, zona avascular foveal (FAZ) y capa coroides (Elaboración propia).

AUTORES	PARTICIPANTES Y DISEÑO DEL ESTUDIO	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Bulut M, et al. (24) (2018)	N=52	Medir densidad vascular en la retina,	La comparación de la densidad vascular entre los grupos reveló que el grupo de pacientes con EA

		avascular foveal tenía una densidad (FAZ) y grosor significativamente menor en toda capa coroides la zona macular ($p = 0,002$), foveal mediante OCT. ($p = 0,004$) y parafoveal ($p = 0,015$) zona comparada con el grupo de control. Tasa de flujo era ligeramente menor en el grupo de pacientes con EA mientras que la diferencia no fue significativo. Sin embargo, se encontró que el área FAZ estaba significativamente agrandado en el grupo de pacientes en comparación con el grupo de control ($p = 0,001$).
Criscuolo C, et al (23) (2020)	N=56	Medir densidad vascular en la retina, zona área FAZ aumentó avascular foveal significativamente en personas con (FAZ) mediante DCL en comparación con el GC ($p < 0,001$). OCT.
Gharbiya, M et al. (22) (2014)	N=42 Estudio transversal prospectivo.	Medir grosor capa coroides mediante OCT. Las mediciones de espesor coroides fue significativamente más delgado en la EA en comparación con los ojos del

8.5. Otros resultados

En los documentos observados ambos grupos, personas con patología de Alzheimer y sanos, eran semejantes en cuanto a edad y sexo. No se observó que existieran diferencias que interfirieran en los resultados obtenidos.(23-26).

Todos los grupos se sometían a evaluaciones oftalmológicas entre ellas la agudeza visual medida con la escala decimal de Snellen. En ellos la agudeza visual era más debilitada conforme aumentaba la severidad de la enfermedad debido a que existe una mayor prevalencia a las cataratas según algunos estudios ($p < 0.01$). (10,30) La sensibilidad al contraste medido con el test CS1000E sufría un descenso significativo ($p < 0,01$) en todas las frecuencias espaciales (30) .

En la presión intraocular (PIO) medida por tonómetro de aplanación de Goldman no se encontraban diferencias significativas en los diferentes grupos para la muestra ($p > 0,05$)(22,24,30).

Las puntuaciones del MMSE fueron significativamente más bajas en grupos de pacientes con EA y DCL que en el grupo control ($p < 0,001$)(22-24).

9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El Alzheimer es una enfermedad de gran importancia y repercusión porque está aumentando en los últimos años. El alzhéimer es la forma más común de demencia y uno de los principales motivos de muerte en el anciano (1). Hoy en día se sabe que el EA no tiene cura, es un proceso progresivo e irreversible. El tratamiento farmacológico se centra principalmente en la sintomatología para mejorar la cognición y las alteraciones conductuales con el objetivo de mantener la función. (13) La EA se inicia muchos años antes de que aparezcan los primeros síntomas, de ahí la necesidad de buscar un diagnóstico precoz para poder llevar a cabo ensayos clínicos de medicamentos que modifiquen el curso evolutivo de la enfermedad y demostrar su eficacia en fases lo más tempranas posibles, principalmente en la fase preclínica o prodrómica. La tomografía de coherencia óptica es un nuevo método de exploración que a diferencia de otras pruebas, es un procedimiento no invasivo y económico, además no causa molestias ni efectos secundarios al paciente. Este método podría ser la clave para el futuro y el ojo la ventana al cerebro. (30)

Han sido muchos los científicos que han investigado sobre el concepto de que "los ojos son el espejo del alma", en busca de evidencias que podrían ser útiles en la investigación del cerebro. El ojo es una representación del cerebro ya que deriva del encéfalo y la retina está formada por capas de neuronas especializadas interconectadas a través de las sinapsis.(35)

El objetivo de esta revisión era conocer si la tomografía de coherencia óptica es un método de diagnóstico precoz en la EA para ello había que observar las alteraciones que se producen en las capas oculares y vascularización de estos

pacientes y comprobar si pueden ser un biomarcador indirecto del SNC. En este estudio se ha analizado el grosor macular, el espesor de las capas coroides, fibras nerviosas de la retina y células ganglionares, además de vascularización. Tras analizar los 12 artículos que quedaron incluidos para nuestros resultados, llegamos a la conclusión de que hay una gran evidencia de que la TCO es eficaz en la detección precoz de EA, ya que aporta datos para detectar estos cambios. Se observó que el grosor macular medido con OCT disminuye no solo en pacientes diagnosticados de patología de alzhéimer si no en pacientes con QSM y DCL. Los estudios revelaron que el volumen descendía a medida que el deterioro cognitivo empeoraba. Aunque las QSM están asociadas al envejecimiento natural, de no ser así podría conducirnos hacia futuros casos de demencia.(28) El motivo de que disminuya el grosor macular se cree que es debido a la pérdida de células ganglionares, puede que incluso anteceder a las fibras nerviosas de la retina, situándola como un biomarcador aún más precoz si cabe de la enfermedad de Alzheimer.(10)

En nuestra investigación este suceso podría ser posible ya que se encontró evidencia en estudios recientes de que había diferencia significativa en cuanto al grosor de la capa de células ganglionares, estaba más reducida en EA y DCL(25,30). En la CFNR descubrió diferencia estadísticamente significativa en el espesor en pacientes que presentaban QSM y DCL con respecto al grupo control. Esta disminución resultaba más marcada cuando los pacientes presentaban una EA leve y moderada.(10,25,26,30,33) Si las mediciones se reflejaban por cuadrantes, existía un adelgazamiento en todos los cuadrantes (25,32) El mayor descenso de espesor de la CFNR se dio en el anillo macular

interior en el sector inferior en pacientes con DCL frente individuos sanos y en el sector superior ($p=0,019$) pero si comparabas DCL con EA. (26,34)

No solo en las capas de la retina hay alteraciones, la densidad vascular también se redujo significativamente en la zona macular, foveal y parafoveal. Esta es la encargada de enviar el flujo sanguíneo a las capas coroides, la cual también se redujo significativamente en EA.(23,36)

En este estudio no solo se encontraron adelgazamientos si no también zonas de engrosamientos como en la zona avascular foveal (FAZ). Este incremento podría corresponder con el aumento de depósitos A β y pTau típicos y procesos inflamatorios en las capas más externas.(30)

De cara a un futuro en la línea de investigación, con los resultados obtenidos destaco la carencia estudios longitudinales que midan el espesor de estas capas con los mismos individuos, seleccionando datos en diferentes períodos de tiempo con el objetivo de ir comparándolos. Otro aspecto que destaco es la falta de estudios realizados en personas con QSM, este hecho tendría su justificación a que es un término reciente y muchos neurólogos lo consideran normal en el envejecimiento. Esto ocasiona que los pacientes sean remitidos a su médico de cabecera y no a un especialista, perdiendo así la oportunidad de obtener un diagnostico precoz. A esto habría que sumarle la carga de trabajo en los profesionales, la realización de TCO es una compleja tarea que consume tiempo en el hospital y recursos.(30)

Destaco de ello nuestra labor asistencial como enfermeras en oftalmología, las enfermeras son el primer contacto con el paciente, realizando una consulta previa y anotando una serie de parámetros y valoraciones necesarias para el

diagnóstico y tratamiento. Además de examinar su agudeza visual, refracción y presión intraocular. (2)

La oftalmología está muy unida a la tecnología, ya que en la mayoría de intervenciones se usan dispositivos complejos y esto nos obliga a las enfermeras a actualizar nuestros conocimientos, adquirir habilidad y aptitudes necesarias en este campo (3). Sin olvidar los cuidados que proporcionamos al paciente con enfermedad del alzhéimer, este requiere un abordaje multidisciplinar en el que participan profesionales de la salud como familiares de los pacientes.

Como conclusión consideramos que TCO es un método de diagnóstico precoz muy eficaz en etapas tempranas de la enfermedad, aunque queda todavía un largo camino en la investigación de este campo. Se necesitarían más estudios que corroboren que el espesor de las capas y el volumen de densidad disminuyen en la Alzheimer y no debido a otras alteraciones en la visión como son el glaucoma o al envejecimiento normal. Por otro lado sería recomendable que este procedimiento se pudiera incluir entre los criterios diagnósticos de forma rutinaria.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- (1) de Alzheimer CE, Sanitas F. El cuidador en España. Contexto actual y perspectivas de futuro. Propuestas de intervención. 2016.
- (2) de trabajo de la Guía, Grupo. de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad (TRUNCADO) 2010.
- (3) Organización Mundial de la Salud. Demencia: Una prioridad en salud pública. 2013.
- (4) Ares Arriaga M. Papel de la enfermería en el paciente con Alzheimer. 2018.
- (5) Tomlinson B, Kitchener D. Granulovacuolar degeneration of hippocampal pyramidal cells. J Pathol 1972;106(3):165-185.
- (6) Galloway PG, Perry G, Gambetti P. Hirano body filaments contain actin and actin-associated proteins. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology 1987;46(2):185-199.
- (7) González MM, García C, Suárez-Sanmartín E, Fernández S, Álvarez-Escudero R, Blázquez M. Biomarcadores para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer. Biomedicina 2017;2.
- (8) González R. estimación cognitiva. 2018; Available at: <https://www.estimacioncognitiva.info/2016/06/23/c%C3%BAal-es-la-evoluci%C3%B3n-de-una-persona-que-tiene-enfermedad-de-alzheimer-las-4-fases-del-alzheimer/>. Accessed 09/05, 2020.
- (9) Antúnez MLB. La enfermedad de Alzheimer y el cuidador principal. Nuberos Científica 2013;2(10).
- (10) Domingo Gimenez Castejon. Utilidad de la tomografía de coherencia óptica en la enfermedad de Alzheimer y el deterioro cognitivo.; 2016.
- (11) Rogers HL, Lasprilla JCA. Signos y síntomas comportamentales y psicológicos más comunes en la enfermedad de Alzheimer. Artículos en PDF disponibles desde 1994 hasta 2013. A partir de 2014 visítenos en www.elsevier.es/sumapsicol 2010;9(1):35-53.
- (12) Sánchez López I, Romero Riera R, Rodríguez Simón E, García Heredia B. Alzheimer. 2016.
- (13) López Locanto Ó. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Archivos de Medicina Interna 2015;37(2):61-67.

- (14) García-Alberca JM. Las terapias de intervención cognitiva en el tratamiento de los trastornos de conducta en la enfermedad de Alzheimer. Evidencias sobre su eficacia y correlaciones neurobiológicas. *Neurología* 2015;30(1):8-15.
- (15) García-Casares N, Moreno-Leiva RM, García-Arnés JA. Efecto de la musicoterapia como terapia no farmacológica en la enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática. *Revista de neurología* 2017;65(12):529-538.
- (16) Archibaldo Donoso S, Delgado C. Perspectivas en la prevención y tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer. *Revista médica de Chile* 2009;137(2):289-295.
- (17) González-Arévalo KA. Terapia de reminiscencia y sus efectos en los pacientes mayores con demencia. *Psicogeriatría* 2015;5(3):101-111.
- (18) Nascimento CMC, Varela S, Ayan C, Cancela J. Efectos del ejercicio físico y pautas básicas para su prescripción en la enfermedad de Alzheimer. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte* 2016;9(1):32-40.
- (19) Sánchez CT, Castro FV, Herrera SS, Acuña MG. Estado del arte sobre los efectos de la terapia asistida con perros en el tratamiento de enfermos de Alzheimer. *International Journal of Developmental and Educational Psychology* 2013;1(2):271-281.
- (20) González MM, García C, Suárez-Sanmartín E, Fernández S, Álvarez-Escudero R, Blázquez M. Biomarcadores para el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer. *Biomedicina* 2017;2.
- (21) Navarro Morejón L. Detección Precoz De La Demencia Desde Atención Primaria. *Detección Precoz De La Demencia Desde Atención Primaria* 2019:1-0.
- (22) Gharbiya M, Trebbastoni A, Parisi F, Manganiello S, Cruciani F, D'Antonio F, et al. Choroidal thinning as a new finding in Alzheimer's disease: evidence from enhanced depth imaging spectral domain optical coherence tomography. *J Alzheimers Dis* 2014;40(4):907-917.
- (23) Criscuolo C, Cennamo G, Montorio D, Carotenuto A, Strianese A, Salvatore E, et al. Assessment of retinal vascular network in amnesic mild cognitive impairment by optical coherence tomography angiography. *PLoS One* 2020 JUN 3;15(6):e0233975.
- (24) Bulut M, Kurtuluş F, Gözkaya O, Erol MK, Cengiz A, Akıdan M, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *Br J Ophthalmol* 2018 02;102(2):233-237.
- (25) Garcia-Martin E, Bambo MP, Marques ML, Satue M, Otin S, Larrosa JM, et al. Ganglion cell layer measurements correlate with disease severity in patients with Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol* 2016;94(6):e454-e459.

- (26) Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* 2013 03;33(1):58-61.
- (27) López-de-Eguileta A, Lage C, López-García S, Pozueta A, García-Martínez M, Kazimierczak M, et al. Ganglion cell layer thinning in prodromal Alzheimer's disease defined by amyloid PET. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv* 2019;5:570-578.
- (28) Giménez Castejón D, Dudekova M, Gómez Gallego M, Lajara Blesa J. Macular Thickness in Subjective Memory Complaints and Mild Cognitive Impairment: A Non-Invasive Biomarker. *Neuroophthalmology* 2016 01/19;40(1):16-22.
- (29) Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A, Almeida R, Águas H, Alves M, et al. OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255(9):1827-1835.
- (30) Elena Salobar García. Detección precoz de demencia tipo alzheimer mediante pruebas oftalmológicas psicofísicas y tomografía de coherencia óptica como pruebas diagnósticas complementarias; 2019.
- (31) Marziani E, Pomati S, Ramolfo P, Cigada M, Giani A, Mariani C, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer thickness in Alzheimer's disease using spectral-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(9):5953-5958.
- (32) He X, Liu Y, Peng C, Zhang F, Zhuang S, Zhang J. Optical coherence tomography assessed retinal nerve fiber layer thickness in patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Int J Ophthalmol* 2012;5(3):401-405.
- (33) Cunha JP, Proença R, Dias-Santos A, Almeida R, Águas H, Alves M, et al. OCT in Alzheimer's disease: thinning of the RNFL and superior hemiretina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017 09;255(9):1827-1835.
- (34) López-de-Eguileta A, Lage C, López-García S, Pozueta A, García-Martínez M, Kazimierczak M, et al. Ganglion cell layer thinning in prodromal Alzheimer's disease defined by amyloid PET. *Alzheimers Dement (N Y)* 2019 10/09;5:570-578.
- (35) El ojo una ventana al cerebro. *Anales de la Real Academia de Doctores de España: Real Academia de Doctores de España*; 2017.
- (36) Bulut M, Kurtuluş F, Gözkaya O, Erol MK, Cengiz A, Akıdan M, et al. Evaluation of optical coherence tomography angiographic findings in Alzheimer's type dementia. *Br J Ophthalmol* 2018;102(2):233-237.

11. ANEXOS

ANEXO 1: Análisis de los estudios incluidos en la revisión sistemática

AUTORES	PARTICIPANTES	DISEÑO DE ESTUDIO	INTERVENCIÓN	INSTRUMENTOS DE MEDIDA	RESULTADOS
Gimenez Castejón, D et al. (10) (2016)	N=130 GC: 26 QSM: 23 DCL:34 AD: 36 (28 leve y 8 moderado) Media edad: 68-74 años Sexo: 44% varones	Estudio analítico y transversal	-Valoración neurológica. -Exploración clínica (test de MMSE, test del reloj, fototest..) -Pruebas neuropsicológicas (test de stroop, test de dominación de Boston..). -Valoración oftalmológica (AV, anamnesis, PIO, Biomicroscopía de polo anterior, Exploración del fondo de ojo..)	-Escala decimal de Snellen -Tonómetro de aplanación de Goldman - Lámpara de hendidura - Cirrus HD-TCO -Análisis estadístico IBM SPSS Statistics v.21 -ANOVA -OCT Spectralis	Los principales hallazgos fueron un grosor macular de la retina menor estadísticamente significativo en QSM con respecto al grupo control (p=0,020). En personas con DCL la reducción del grosor fue más marcada frente al GC (p=0,006). En EA la pérdida continua, siendo la diferencia de p<0,005 frente al GC. Estos resultados muestran un menor grosor macular en retina a medida que avanza la enfermedad. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en pacientes que presentaban QSM y DCL con respecto al grupo control (p=0.032 en QSM y p=0,007 DCL) datos que sugerían una disminución de la CFNR.

			-Grosor Macular -Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).		La reducción fue más marcada en EA leve y moderada ($p<0,05$).
Salobrar García, E et al. (30)(2019)	N=100 GC:40 AD: 60 (39 leve y 21 moderada) Media de edad: 72-82 Sexo: 61-74% mujeres y 28- 35% hombres.	Estudio analítico y transversal	-Historia del paciente (enfermedad actual, antecedentes médicos y familiares, historia psicosocial...). -Examen físico (signos vitales, peso, altura...). -Examen neurológico (lenguaje, reflejos, fuerza.). -Evaluación	-Escala decimal de Snellen -Retinoscopio de franja Elite de Welch Allyn -Lámpara de hendidura -Tonometría de aplanación -Test CSV1000E -OCT Spectralis	OCT macular mediante sectores circulares concéntricos se observó en los pacientes con EA leve respecto a los controles que había un descenso significativo de espesor en la fovea ($p<0,01$), y en el anillo macular interior en los sectores, inferior ($p<0,01$) y temporal ($p<0,01$). EA moderada respecto a los controles ninguno de los valores maculares medidos mediante el análisis de círculos concéntricos tuvo significación estadística ($p>0,05$) EA moderada respecto al grupo de EA leve se encontró que había un incremento significativo ($p<0,05$) de los grosores de

cognitiva (MMSE, test del reloj, test de stroop, test de dominación de Boston...).

-Evaluación funcional (Barthel, Lawton, katz..).

-Exploración oftalmológica (AV, biomicroscopía, retinografía, sensibilidad al contraste

-Grosor macular

-Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).

-Grosor capa de células ganglionares

retina en el grupo

de EA moderada en algunos de los sectores analizados.

EA leve respecto a los controles mostraron un adelgazamiento significativo de la CFNR en todos los sectores en general. El mayor descenso de espesor de la CFNR se dio en el anillo macular interior en el sector inferior ($p=0,045$).

En CCG la reducción fue significativa en cuanto al volumen total en EA ($p<0,05$).

(CCG).

Cunha João P et al. (33) (2017)	N=202 EA leve:50 GC: 152 Edad media: 73 en EA y 71 en GC Sexo: 32% hombres en EA y 36% en GC	Estudio transversal	MMSE -Datos demográficos. -Antecedentes -Examen oftalmológico completo -Agudeza visual -Tonometría -Bimetría ultrasónica -PIO -Presión arterial sistólica y diastólica -Grosor macular -Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).	-Tonometría de aplanación de Goldmann -SD-OCT software 6.0 tablas de Snellen esfigmomanómetro automático SPSS Statistic	El análisis mostró que el grosor macular fue más delgado casi todos los sectores centrados en la fóvea en EA ($p < 0.001$), aunque fue más pronunciado en los sectores superiores. Los resultados encontrados muestran una diferencia significativa en la disminución de CFNR cuando se comparan sujetos diagnosticados de Alzheimer con sujetos sanos ($p < 0,001$).
--	--	------------------------	---	---	--

Gimenez Castejón D, et al. (28)	N=82 GC:25 QSM:24 DCL:33 Edad media: 66-76	Estudio observacional, transversal y retrospectivo.	-Examen neurológico -Historial médico -Examen oftálmico completo -MMSE prueba fotográfica prueba del reloj. Boston Naming Prueba, 21 Escala de inteligencia adulta de Wechsler IV (WAIS-IV), 22 y prueba de Stroop23. AV biomicroscopía, presión intraocular y	-Escala de Snellen, -Cirrus HD-OCT	En el estudio se observó diferencia estadísticamente significativa en la macula en cuanto al espesor grupo QSM con diferencia al grupo control ($p < 0,05$). Al comparar el grupo de control con el DCL también se apreció una disminución del grosor macular, pero más evidente que para el grupo QSM ($p < 0,05$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre DCL y QSM ($p = 0,75$). Sin embargo, la media del grosor macular fue menor en el grupo DCL.
--	--	---	--	---------------------------------------	---

fondo de ojo -Grosor macular					
Marziani, E et al (31) (2013)	N=42 GC:21 EA:21 Edad media en grupo control 79 y en EA 77. Participaron 17 mujeres en EA y 16 en GC. Los hombres fueron 4 en EA y 5 en GC	Estudio prospectivo casos y controles.	-MMSE -Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y capa células ganglionares (CCG) -Examen oftalmológico completo (AV, refracción, motilidad ocular, reflejos pupilares) -Biomicroscopía del segmento anterior y posterior -Examen del fondo de ojo dilatado	-SD-OCT -ANOVA -Tonómetro de aplanación Goldmann	Hubo diferencia significativa en el espesor de la retina, produciéndose un adelgazamiento en casi todos los sectores. No hubo diferencia significativa usando SD-OCT Spectralis en las capas externas de la retina (p=0.666). No se pudo determinar si el grosor estaba afectado en CCG en personas con alzhéimer mediante mediciones de OCT.

He Xue, F et al. (32) (2012)	N=162	Revisión sistemática (7 estudios)	-Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR).	-STATA 11.0 -SD-OCT	Hubo una diferencia significativa de grosor de la CFNR en todos los cuadrantes entre los dos grupos EA frente a grupo control.
López de Eguileta, A et al (34) (2019)	N=66 DCL:25 EA:6 GR:31 Edad media:57-85	Estudio transversal.	-Grosor capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y capa de células ganglionares (CCG) -Batería neuropsicológica integral -Evaluación oftálmica -Agudeza visual - PIO -Biomicroscopía -Examen del fondo	-PET / TC -SD-OCT -Software de segmentación de Heidelberg. -Gráficos de Snellen -Tonómetro de aplanación Goldmann - Autorefractómetro o -SPSS Statistics	Espesor medio de la CFNR y cuadrante temporal-inferior fueron significativamente reducido en DCL en comparación con los ojos de control (p=0,05, p=0,018). En EA y DCL el adelgazamiento fue más significativo en el sector superior frente al grupo control (p=0,019). Si se comparaba EA y DCL no se encontraban diferencias significativas entre ambos grupos aunque el adelgazamiento tendía a ser más pronunciado en EA. El espesor de CCG mostró una reducción significativa en todo el Grupo DCL en el

			de ojo dilatado.	V.20.0	sector temporal en comparación con el grupo control (p=0,015). Las diferencias fueron más significativas cuando ambos grupos (DCL y EA) se compararon con los controles, produciéndose un adelgazamiento en todas las ubicaciones de CCG (P=0,014).
Kirbas, S et al. (26) (2013)	N=80 EA:40 (22 hombres y 18 mujeres) Edad media:64-80 GC:40 (20 hombres y 20 mujeres) Edad media:60-79	Estudio transversal.	-Mini Examen del Estado Mental (MMSE). -Examen ocular detallado -Agudeza visual -PIO -Espesor de la córnea -Pruebas de visión del color -Pruebas de campo	-Tonometría de aplanación de Goldmann. -Ultrasonidos Pocket Precision Paquímetro. -Lámpara de hendidura -Placas pseudoisocromáticas de Ishihara -Perimetría	El estudio demostró un adelgazamiento significativo de la CFNR en el cuadrante superior en pacientes con EA (p = 0,001). No hubo diferencia significativa en el grosor de la CFNR entre pacientes y controles en los otros 3 cuadrantes.

			visual	automatizada.
			-Grosor de CFNR	-SD-OCT -SPSS
García Martin, E et al. (25)(2016)	N=225 EA:150 (66 hombres y 84 mujeres) GC:75 (33 hombres y 42 mujeres). Edad media: 60- 90 años	Estudio transversal.	- MMSE -AV - Presión intraocular -Evaluación del nervio óptico - Examen del campo Examen -Grosor de CCG y CFNR.	-Gráfico de Snellen -Tonometría de aplanación de Goldmann -Oftalmoscopia - Analizador de campo Humphrey - SPSS 19.0 - SD-OCT de Espesor medio de la CFNR fue significativamente menor en pacientes con EA en comparación con sujetos sanos, siendo más significativo en temporal- inferior. (p<0,001). La capa de las células ganglionares se redujo significativamente en EA con respecto al control (p=0,004).
Bulut M, et al. (24) (2018)	N=52 EA:26 (11 hombres y 15 mujeres) GC:26 Edad media:55- 85	Estudio transversal	-MMSE -Examen neurológico -Bioquímica -Examen oftálmico completo -Agudeza visual	-Resonancia magnética -Tonometría de aplanación de Goldmann - Paquímetro óptico La comparación de la densidad vascular entre los grupos reveló que el grupo de pacientes con EA tenía una densidad significativamente menor en toda la zona macular (p = 0,002), foveal (p = 0,004) y parafoveal (p = 0,015) zona comparada con el grupo de control. La tasa

			-Grosor corneal central (CCT) -Examen gonioscópico -Examen del fondo de ojo dilatado -Densidad vascular en la retina -Zona avascular foveal (FAZ). -Grosor capa coroides	-Lámpara de hendidura -Biometría óptica -SPSS V.20 software -OCTA	de flujo era ligeramente menor en el grupo de pacientes con EA mientras pero la diferencia no fue significativa. Sin embargo, se encontró que el área FAZ estaba significativamente agrandado en el grupo de pacientes en comparación con el grupo de control (p = 0,001).
Criscuolo C, et al (23) (2020)	N=56 DCL:27 GC:29 Edad media:74 ± 6 años)	Estudio transversal.	-Batería neuropsicológica -Evaluación neuropsicológica -Apolipoproteína E e4 (apoE4) -Examen oftálmico -Biomicroscopía	-Resonancia magnética cerebral. -PET -Lámpara de hendidura -Espectral (SD) - OCT y	La densidad vascular fue reducida en toda la región macular y en área FAZ aumentó significativamente en personas con DCL en comparación con el GC (p <0,001).

				-Examen del fondo de ojo	angiografía OCT -SPSS versión 20.0	
				-Mini Evaluación del Estado Mental	- ANOVA	
Gharbiya, M (22) (2014)	N=42 EA leve y moderada: 21 (11 mujeres y 10 hombres) Edad media:56-84 GC:21 (14 mujeres y 7 hombres) Edad media:55-82	Estudio transversal prospectivo.	- Evaluación física y neurológica -Pruebas de laboratorio estándar -Evaluación neuropsicológica completa - MMSE - Examen de la vista - agudeza visual - biometría ocular -Biomicroscopía -Presión intraocular -Examen de fondo de ojo dilatado y fondo de ojo	- Goldmann Tonometría - espectral (SD) – OCT - software - V 17.0, SPSS	Las mediciones de espesor coroideo fue significativamente más delgado en la EA en comparación con los ojos del grupo control (p <0.05).	

fotografía.

