

UNIVERSIDAD CAMILO JOSÉ CELA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

FACULTAD DE SALUD



Tesis Doctoral

EVALUACIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON, PACIENTES CON MIGRAÑA CRÓNICA Y PACIENTES CON TRASTORNO POR USO DE ALCOHOL

Autor

Isidoro Juan Raga Martínez

Director/es

LÓPEZ MUÑOZ, FRANCISCO

POVEDANO MONTERO, FRANCISCO JAVIER

Tutor

LÓPEZ MUÑOZ, FRANCISCO

JULIO DE 2022

AGRADECIMIENTOS

A los directores, Dr. Francisco López Muñoz y Dr. Francisco Javier Povedano Montero, por toda su ayuda, apoyo y paciencia. Sin ellos hubiera sido imposible la realización de este proyecto de tesis.

A la consulta de Neurología del Hospital 12 de Octubre, por su buena disposición y colaboración.

A la Asociación Provincial de Parkinson de Linares-Jaén, por su cooperación y generosa ayuda.

A todos los pacientes y familiares que participaron en el estudio, por su amable y desinteresada participación.

Y, sobre todo, a mis padres, mi mujer y mis hijos, por su apoyo constante, su paciencia y su amor.

A todos, muchas gracias.

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado,
un esfuerzo total es una victoria completa”

Mahatma Gandhi

ÍNDICE

RESUMEN.....	11
PALABRAS CLAVE.....	12
ABSTRACT.....	13
KEYWORDS.....	14
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	15
ÍNDICE DE TABLAS.....	19
ÍNDICE DE FIGURAS.....	23
1 INTRODUCCIÓN.....	27
1.1 Tomografía de coherencia óptica y su papel para evaluar la retina... 27	
1.2 Enfermedad de Parkinson..... 30	
1.2.1 Etiología..... 31	
1.2.2 Clasificación etiológica de los síndromes parkinsonianos..... 32	
1.2.3 Sintomatología..... 34	
1.2.4 Evaluación clínica..... 37	
1.2.5 Tratamiento..... 44	
1.2.6 Enfermedad de Parkinson y retina..... 46	
1.3 Migraña..... 48	
1.3.1 Etiología..... 49	
1.3.2 Fisiopatología..... 49	
1.3.3 Clasificación..... 53	
1.3.4 Criterios diagnósticos según la ICHD-III..... 55	
1.3.5 Tratamiento..... 59	
1.3.6 Migraña y retina..... 64	
1.4 Trastorno por uso de alcohol..... 65	
1.4.1 Etiología..... 67	

1.4.2	Sintomatología.....	68
1.4.3	Diagnóstico	70
1.4.4	Tratamiento.....	74
1.4.5	Alcohol y retina	78
1.5	Antecedentes y estado actual del tema. Justificación.....	79
2	<i>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN</i>	83
3	<i>MATERIAL Y MÉTODOS.....</i>	85
3.1	Diseño del estudio.....	85
3.2	Sujetos	85
3.2.1	Grupo de investigación “Enfermedad de Parkinson”	86
3.2.2	Grupo de investigación “Migraña crónica”	86
3.2.3	Grupo de investigación “Trastorno por uso de alcohol”	87
3.2.4	Grupo control.....	88
3.3	Criterios de inclusión de los pacientes.....	89
3.4	Criterios de exclusión de los pacientes.....	89
3.5	Consideraciones éticas	91
3.6	Tomógrafo de coherencia óptica.....	91
3.7	Protocolo del estudio	100
3.8	Variables.....	101
3.9	Cálculo del tamaño muestral	101
3.10	Análisis estadístico	102
4	<i>RESULTADOS.....</i>	105
4.1	Enfermedad de Parkinson	105
4.1.1	Correlación entre la severidad de la enfermedad de Parkinson y el espesor de la retina	115

4.2	Migraña crónica	118
4.2.1	Correlación entre los años de diagnóstico de migraña crónica y el espesor de la retina	130
4.2.2	Relación entre el grosor de la retina y la lateralidad del dolor en la migraña crónica.....	132
4.3	Trastorno por uso de alcohol	138
4.3.1	Correlación entre los espesores de la retina con el consumo de alcohol y con el deterioro cognitivo	147
5	<i>DISCUSIÓN</i>	151
5.1	Enfermedad de Parkinson	151
5.2	Migraña crónica	156
5.3	Trastorno por uso de alcohol	161
5.4	Análisis comparativo.....	165
6	<i>CONCLUSIONES</i>.....	169
7	<i>BIBLIOGRAFÍA</i>	171
8	<i>ANEXOS</i>.....	197
8.1	Anexo I: prueba de la escala de evaluación de la discapacidad por migraña (MIDAS)	197
8.2	Anexo II: test de detección de deterioro cognitivo en el alcoholismo (TEDCA)	199
8.3	Anexo III: hoja de información y consentimiento informado al paciente con enfermedad de Parkinson	207
8.4	Anexo IV: hoja de información y consentimiento informado al paciente con migraña crónica	211

8.5	Anexo V: hoja de información y consentimiento informado al paciente con trastorno por uso de alcohol	215
8.6	Anexo VI: hoja de información y consentimiento informado al sujeto control	219
8.7	Anexo VII: informe del comité de ética de la investigación.....	223

RESUMEN

Objetivo: El propósito de esta tesis es conocer las posibilidades que nos ofrece la tomografía de coherencia óptica (OCT) para el estudio de diferentes enfermedades con afectación neurológica y su aplicación, en concreto, en pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), en pacientes con migraña crónica (MC) y en pacientes con trastorno por uso de alcohol (TUA), comparando la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), el espesor de la capa de células ganglionares (CCG) y el grosor macular entre dichos pacientes y controles sanos.

Método: Se realizó un estudio observacional, analítico y transversal en sujetos adultos, mayores de 18 años. El grupo de estudio estaba formado por 50 pacientes con EP, 90 con MC y 21 pacientes abstinentes con TUA, emparejados por edad y género, con adultos sanos. El grosor de las capas de la retina se midió mediante un OCT de dominio espectral (SD-OCT).

Resultados: El grosor de la retina, en la zona macular, se encuentra claramente más adelgazado en los pacientes con EP que en los controles sanos ($p \leq 0,005$). En el resto de las capas analizadas en los pacientes con EP, CFNR peripapilar, CFNR macular y CCG, existe un adelgazamiento en todas ellas, siendo significativo en el cuadrante inferior de la capa CFNR peripapilar ($p = 0,008$), en el grosor medio de la CFNR macular ($p \leq 0,001$) y en el superior temporal e inferior temporal de la CCG ($p \leq 0,05$). El sector más preservado en todas las capas ha sido el nasal.

El espesor medio en la mácula ($p = 0,012$), en la CFNR macular ($p = 0,026$) y en diversos sectores de la CCG ($p \leq 0,007$) es significativamente más delgado en los pacientes con MC que en los controles sanos.

El espesor macular en los pacientes con TUA es significativamente menor en los cuadrantes superior e inferior ($p \leq 0,005$). No se han encontrado diferencias significativas en la capa de fibras nerviosas maculares y papilares. En la CCG se han hallado diferencias en los cuadrantes inferior e inferior nasal ($p \leq 0,007$).

Conclusiones: En todas las enfermedades estudiadas existe una reducción del grosor en las diferentes capas de la retina. Especialmente, la EP está asociada a una disminución del espesor macular, la MC está asociada a una disminución en la CCG y el TUA a una reducción en el espesor macular y la CCG. En todos los casos, detectable mediante la técnica de diagnóstico OCT.

Se encontró una correlación entre la gravedad, en la EP, y la reducción de espesores en la mácula y en la CFNR. De la misma manera, se reveló una correlación entre el tiempo de progresión de la MC y la reducción de espesores en mácula y CCG. También hubo una correlación significativa entre la reducción de espesor en la retina y el deterioro cognitivo, medido con el Test de Detección de Deterioro Cognitivo en el Alcoholismo (TEDCA), pero no con el consumo de alcohol.

La cuantificación del daño axonal podría utilizarse como biomarcador y ayudar en el diagnóstico y seguimiento de estas patologías. Serán necesarios más estudios, sobre todo longitudinales, para corroborar estos hallazgos.

PALABRAS CLAVE

Tomografía de coherencia óptica; retina; enfermedad de Parkinson; migraña crónica; trastorno por consumo de alcohol; espesor de la capa de fibras de la retina.

ABSTRACT

Objective: The purpose of this thesis is to know the possibilities offered by optical coherence tomography (OCT) for the study of different neurological diseases and its application, in particular, in patients with Parkinson's disease (PD), in patients with chronic migraine (CM) and in patients with alcohol use disorder (AUD), comparing the retinal nerve fiber layer (RNFL), the thickness of the ganglion cell layer (GCL) and macular thickness between these patients and healthy controls.

Methods: An analytical and observational cross-sectional study was conducted in adults over 18 years of age. The study group consisted of 50 patients with PD, 90 with CM and 21 abstinent patients with AUD, matched for age and sex with healthy adults. The thickness of the different retinal layers was measured by spectral domain OCT (SD-OCT).

Results: Retinal thickness in the macular area is clearly thinner in PD patients than in healthy controls ($p \leq 0.005$). In the rest of the layers analysed in PD patients, peripapillary RNFL, macular RNFL and GCL, there is thinning in all of them, being significant in the lower quadrant of the peripapillary RNFL layer ($p = 0.008$), in the average thickness of the macular RNFL ($p \leq 0.001$) and in the upper temporal and lower temporal in the GCL ($p \leq 0.05$). The most preserved sector in all layers has been nasal.

The mean thickness in the macula ($p = 0.012$), in the macular CFNR ($p = 0.026$) and in various sectors of the GCL ($p \leq 0.007$), is significantly thinner in patients with CM than in healthy controls.

Macular thickness in the AUD group is significantly lower in the superior and inferior quadrants ($p \leq 0.005$). No significant differences have been found in macular and

papillary nerve fiber layer. In GCL, differences have been found in the nasal inferior and inferior quadrants ($p \leq 0.007$).

Conclusions: In all diseases studied there is a reduction in thickness in the different retinal layers. In particular, PD is associated with a decrease in macular thickness, CM is associated with a reduction in GCL and AUD with a reduction in macular thickness and GCL. In all cases, detectable by OCT diagnostic technique.

A correlation was found between PD severity and reduced macular thickness and RNFL. Similarly, a correlation was found between time of CM progression and macular thinning and GCL. There was also a significant correlation between retinal thinning and cognitive impairment, as measured by the Screening Test for Cognitive Impairment in Alcoholism (TEDCA), but not with alcohol consumption.

Quantification of axonal damage could be used as a biomarker and help in the diagnosis and monitoring of these pathologies. Further studies, especially longitudinal studies, are needed to corroborate these findings.

KEYWORDS

Optical coherence tomography; retina; Parkinson's disease; chronic migraine; alcohol use disorder; retinal fiber layer thickness.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo.

A-SCANS/SEG: imágenes, en sentido axial, obtenidas por segundo.

AUDIT: test para la detección del consumo de alcohol, del inglés *Alcohol Use Disorders Identification Test*.

AV: agudeza visual.

CCG: capa de células ganglionares.

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina.

CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina, del inglés *Calcitonin Gene Related Peptide*.

CNI: capa nuclear interna.

COMT: catecol-O-metiltransferasa.

CPI: capa plexiforme interna.

DA: dopamina.

dB: decibelio.

DCP: depresión cortical propagada.

DM: diabetes *mellitus*.

Dp: dioptrías.

DSM-5: quinta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, del inglés *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*.

EP: enfermedad de Parkinson.

EPR: epitelio pigmentario de la retina.

ETDRS: estudio sobre el tratamiento temprano de la retinopatía diabética, del inglés *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*.

FDA: administración de medicamentos y alimentos de los Estados Unidos, del inglés *U.S. Food and Drug Administration*.

GABA: ácido gamma-aminobutírico, del inglés *gamma-aminobutyric acid*.

GBD2010: estudio sobre la carga mundial de enfermedades de 2010, del inglés *Global Burden of Disease Study 2010*.

GCL+: segmentación de la retina entre la CCG y la CNI.

GCL++: segmentación de la retina entre la MLI y la CNI.

HTA: hipertensión arterial.

HYS: escala de Hoehn y de Yahr, del inglés *Hoehn and Yahr Scale*.

ICHD-III: tercera clasificación internacional de las cefaleas 2018, del inglés *3rd edition of the International Classification of Headache Disorders*.

IHS: sociedad internacional de cefaleas, del inglés *International Headache Society*.

MAO-A: monoaminoxidasa tipo A.

MAO-B: monoaminoxidasa tipo B.

MC: migraña crónica.

MDS: sociedad de trastornos del movimiento, del inglés *Movement Disorders Society*.

ME: migraña episódica.

MHF: migraña hemipléjica familiar.

MIDAS: escala de evaluación de la discapacidad por migraña, del inglés *Migraine Disability Assessment Scale*.

ML: mililitros.

MLI: membrana limitante interna.

Mm Hg: milímetros de mercurio.

MMSE: mini prueba del estado mental, del inglés *Mini-Mental State Examination*.

MOH: dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos, del inglés *Medication Overuse Headache*.

MPTP: *1-metil-4-fenil- 1,2,3,6-tetrahidropiridina*.

NA: noradrenalina.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PALM: Plan de Acción en la Lucha contra la Migraña.

SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, del inglés *Spectral Domain Optical Coherence Tomography*.

SIDA/VIH: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida/ Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

SNR: relación señal-ruido o potencia de la señal, del inglés *Signal to Noise Ratio*.

SS-OCT: tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido, del inglés *Swept Source Optical Coherence Tomography*.

STV: sistema trigémino vascular.

TD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio temporal, del inglés *Time Domain Optical Coherence Tomography*.

TEDCA: test de detección de deterioro cognitivo en el alcoholismo, del inglés *Test of Detection of Cognitive Impairment in Alcoholism*.

TUA: trastorno por uso de alcohol.

UBE: unidad de bebida estándar.

UCJC: Universidad Camilo José Cela.

UPDRS: escala unificada de la enfermedad de Parkinson, del inglés *Unified Parkinson Disease Rating Scale*.

3D: tres dimensiones.

3D-OCT: tomografía de coherencia óptica en tres dimensiones.

4-HNE: 4-hidroxinonenal.

5-HT: 5-hidroxitriptamina o serotonina.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Evolución de la enfermedad de Parkinson según la escala de HYS....	42
Tabla 2. Clasificación internacional de las cefaleas (ICHD-III).	54
Tabla 3. Criterios diagnósticos para el TUA según el DSM-5.....	71
Tabla 4. Test AUDIT de Dependencia Alcohólica.....	73
Tabla 5. Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes con EP y los controles.....	106
Tabla 6. Espesor macular medio (μm) y en cada uno de los nueve cuadrantes alrededor de la mácula.	107
Tabla 7. Espesor medio de la CFNR peripapilar (μm) y en cada uno de los cuatro cuadrantes alrededor de la papila.....	109
Tabla 8. Espesor medio de la CFNR macular (μm) y en cada uno de los nueve cuadrantes alrededor de la mácula.	111
Tabla 9. Espesor medio de la capa GCL++ (μm) y en cada uno de los seis cuadrantes alrededor de la mácula.	113
Tabla 10. Espesor medio de la capa GCL+ (μm) y en cada uno de los seis cuadrantes alrededor de la mácula.	114
Tabla 11. Correlaciones de Pearson entre el espesor macular y la escala de HYS.	116
Tabla 12. Correlaciones de Pearson entre la CFNR peripapilar y la escala de HYS.	117

Tabla 13. Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes con MC y los sujetos control.....	118
Tabla 14. Escala de puntuación MIDAS.	120
Tabla 15. Espesor macular medio (μm) y en cada uno de los nueve cuadrantes alrededor de la mácula.	122
Tabla 16. Espesor medio de la CFNR peripapilar (μm) y en cada uno de los cuatro cuadrantes alrededor de la papila.....	124
Tabla 17. Espesor medio de la CFNR macular (μm) y en cada uno de los nueve cuadrantes alrededor de la mácula.	125
Tabla 18. Espesor medio de la capa GCL++ (μm) y en cada uno de los seis cuadrantes alrededor de la mácula.	127
Tabla 19. Espesor medio de la capa GCL+ (μm) y en cada uno de los seis cuadrantes alrededor de la mácula.	129
Tabla 20. Correlación entre los años con diagnóstico de la MC y el espesor macular medio.....	130
Tabla 21. Correlación entre los años con diagnóstico de la MC y el espesor medio de la capa GLC ++.....	132
Tabla 22. Espesores medio (μm) y por cuadrantes de la CFNR peripapilar en el ojo homolateral a la migraña, el ojo contralateral y un ojo control.....	133
Tabla 23. Espesores medio (μm) y por cuadrantes de la mácula en el ojo homolateral a la migraña, del ojo contralateral y un ojo control.	134
Tabla 24. Espesores medio (μm) y por cuadrantes de la CFNR macular en el ojo homolateral a la migraña, el ojo contralateral y un ojo control.	135

Tabla 25. Espesores medio (μm) y por cuadrantes de la capa GLC++ en el ojo homolateral a la migraña, el ojo contralateral y un ojo control.	136
Tabla 26. Espesores medio (μm) y por cuadrantes de la capa GLC+ en el ojo homolateral a la migraña, el ojo contralateral y un ojo control.	137
Tabla 27. Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes con TUA y los sujetos control.	139
Tabla 28. Espesor macular medio (μm) y en cada uno de los nueve cuadrantes alrededor de la mácula.	140
Tabla 29. Espesor medio de la CFNR peripapilar (μm) y en cada uno de los cuatro cuadrantes alrededor de la papila.	142
Tabla 30. Espesor medio de la CFNR macular (μm) y en cada uno de los nueve cuadrantes alrededor de la mácula.	143
Tabla 31. Espesor medio de la capa GCL++ (μm) y en cada uno de los seis cuadrantes alrededor de la mácula.	145
Tabla 32. Espesor medio de la capa GCL+ (μm) y en cada uno de los seis cuadrantes alrededor de la mácula.	146
Tabla 33. Correlación entre el deterioro cognitivo y el área macular promedio.	148
Tabla 34. Correlación entre el deterioro cognitivo y el espesor promedio de la CFNR.	149

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de los síntomas en la enfermedad de Parkinson.	34
Figura 2. Tomografía computerizada en paciente con enfermedad de Parkinson.	40
Figura 3. Teoría neurovascular o neurogénica.....	52
Figura 4. Síntomas de la migraña.	55
Figura 5. Fases de una crisis de migraña.	58
Figura 6. Daños a largo plazo ocasionados por el consumo de alcohol.	70
Figura 7. Tratamiento del trastorno por uso de alcohol.....	75
Figura 8. 3D OCT-1 Maestro de Topcon.....	92
Figura 9. Protocolo <i>3D Macula Report</i> en la retina.....	93
Figura 10. Mácula desde la ILM al EPR.	94
Figura 11. Cuadrantes ETDRS.	94
Figura 12. CFNR macular desde la MLI a la CFNR.	95
Figura 13. Cuadrantes ETDRS.	95
Figura 14. Protocolo <i>3D Wide Report</i> en la CFNR peripapilar.....	96
Figura 15. CFNR peripapilar desde la MLI a la CCG.	97
Figura 16. Cuadrantes peripapilares.	97
Figura 17. GCL++ desde la MLI a la CNI.....	98
Figura 18. Cuadrantes ETDRS.	98

Figura 19. GCL+ desde la CCG a la CNI.	99
Figura 20. Representación esquemática de los cambios medidos en la mácula de los pacientes con EP.	108
Figura 21. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR peripapilar de los pacientes con EP.	110
Figura 22. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR macular de los pacientes con EP.	112
Figura 23. Representación esquemática de los cambios medidos en la capa GLC++ de los pacientes con EP.	113
Figura 24. Representación esquemática de los cambios medidos en la capa GLC+ de los pacientes con EP.	114
Figura 25. Correlación entre el espesor promedio de la mácula y la escala HYS.	115
Figura 26. Correlación entre el espesor medio de la CFNR peripapilar y la escala HYS.	117
Figura 27. Años desde el diagnóstico de la MC en los participantes del estudio.	119
Figura 28. Representación esquemática de los cambios medidos en la mácula de los pacientes con MC.	123
Figura 29. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR peripapilar de los pacientes con MC.	124
Figura 30. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR macular de los pacientes con MC.	126

Figura 31. Representación esquemática de los cambios medidos en la capa GLC++ de los pacientes con MC.....	128
Figura 32. Representación esquemática de los cambios medidos en la capa GLC+ de los pacientes con MC.	129
Figura 33. Correlación del espesor promedio de la mácula y los años con diagnóstico de la MC.	131
Figura 34. Correlación entre la capa GLC++ y los años con diagnóstico de la MC.	132
Figura 35. Representación esquemática de los cambios medidos en la mácula de los pacientes con TUA.....	141
Figura 36. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR peripapilar de los pacientes con TUA.....	142
Figura 37. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR macular de los pacientes con TUA.	144
Figura 38. Representación esquemática de los cambios medidos en la capa GLC++ de los pacientes con TUA.....	146
Figura 39. Representación esquemática de los cambios medidos en la capa GLC+ de los pacientes con TUA.	147
Figura 40. Correlación entre el espesor promedio de la mácula y TEDCA.	148
Figura 41. Correlación entre el espesor promedio de la CFNR y TEDCA.	149
Figura 42. Representación esquemática de los cambios medidos en la mácula de los pacientes de los tres grupos.....	165

Figura 43. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR peripapilar de los pacientes de los tres grupos.....	166
Figura 44. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR macular de los pacientes de los tres grupos.	166
Figura 45. Representación esquemática de los cambios medidos en la capa GLC++ de los pacientes de los tres grupos.	167

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Tomografía de coherencia óptica y su papel para evaluar la retina

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de diagnóstico por imagen no invasiva que se basa en el principio de interferometría de luz de baja coherencia. Su funcionamiento es similar a la ecografía y a la resonancia magnética, con la diferencia que utiliza haces de luz en lugar de ultrasonidos o de campos magnéticos. Esta técnica emplea la reflexión de luz infrarroja para obtener imágenes tomográficas en escala micrométrica y se usa para analizar las estructuras de tejidos biológicos (1). La luz reflejada sobre el tejido produce imágenes de cortes transversales con una resolución axial de menos de 10 micras (2).

Con relación a la retina, la OCT proporciona una información relevante para el diagnóstico y el estudio de la patogenia de una gran variedad de condiciones asociadas a la degeneración de la retina (2), siendo capaz de obtener mediciones precisas y reproducibles de la capa de fibras nerviosas retiniana (CFNR), el volumen macular y la capa de células ganglionares (CCG) (3, 4).

La OCT fue ideada por Huang et al. en 1991 (3), y actualmente es el instrumento óptico de precisión informatizado más útil en oftalmología para la observación de tejidos que requieran resolución micrométrica y profundidad de penetración milimétrica (3, 5, 6).

Por lo que se refiere a su funcionamiento, se basa en el cálculo de la intensidad y del tiempo que tarda en reflejarse una determinada longitud de onda en cierto tejido. Y ello gracias a los cambios que se generan en la luz a medida que llega a las diferentes capas del tejido a analizar: una parte es absorbida transformándose en calor; otra parte es

transmitida, interactuando con tejidos más profundos; y el resto de la luz es reflejada en la dirección opuesta a la emitida.

Cada capa de la retina presenta sus propias características que determinan su reflectancia, y la OCT es capaz de calcularla y reproducirla por medio de una gradación de grises o diferentes colores. La máxima reflectancia se muestra a través de los colores blanco o rojo, e indica que el tejido está obstaculizando la transmisión de la luz (áreas con fibrosis, epitelio pigmentario de la retina (EPR) y capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)). La mínima reflectancia se simboliza en negro o azul, y es propia de zonas donde hay acúmulo de líquido. La reflectancia intermedia se muestra por medio de los colores gris o verde-amarillo.

La gran ventaja de esta técnica es que la luz se proyecta en la retina directamente y no necesita de ningún transductor; solo precisa que el medio óptico sea suficientemente transparente para obtener una señal detectable, por lo que su uso ha aumentado progresivamente en los últimos años, en gran medida debido a las mejoras tecnológicas como la velocidad de exploración, la sensibilidad y la resolución (2).

La OCT se emplea cada vez más para el estudio del segmento anterior (7, 8) y de la papila en el glaucoma (9-11), aunque la retina y, especialmente la mácula (12-14), sigue siendo su principal aplicación. Las imágenes tomográficas obtenidas permiten el diagnóstico de patologías difíciles de identificar mediante otras técnicas oftalmológicas. Además, la capacidad de explorar la misma zona de la retina en diferentes ocasiones hace posible su monitorización (15).

El software de la OCT brinda una amplia diversidad de exploraciones, incluyendo varios protocolos de adquisición de tomografías o patrones de escaneo y, una vez

obtenidas las imágenes, se puede elegir entre diferentes tipos de análisis tomográficos, entre ellos, unos cuantos están particularmente diseñados para la detección y el seguimiento del daño glaucomatoso, que esencialmente se centran en el examen del nervio óptico y de la CFNR, mientras otros análisis están especializados en el estudio de la mácula. Con las mejoras técnicas en velocidad y sensibilidad es posible realizar exploraciones volumétricas (tridimensionales, en 3D) de tejidos (2).

Por otro lado, la retina, al tratarse de una extensión del sistema nervioso central (SNC) (16, 17), ha atraído el interés de los neurocientíficos como una ventana a los procesos patológicos en el cerebro. La OCT se ha utilizado, durante los últimos años, en múltiples estudios que han demostrado evidencia científica del adelgazamiento de la CFNR y alteraciones de la CCG en diversas enfermedades neurológicas donde se produce algún tipo de trastorno del sistema nervioso. Los resultados de dichos estudios indican que existe una correlación entre el grosor de la CFNR con la atrofia cerebral y clínicamente con la disfunción visual, lo que permite que el ojo pueda ser un modelo para estudiar enfermedades neurodegenerativas (18-21), como la enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple. También se ha encontrado evidencia en otras enfermedades como la migraña, la epilepsia (22) y los trastornos por el consumo de determinadas sustancias, como la cocaína (23).

Inzelberg et al., en 2004 (24), publicaron el primer trabajo relacionado con la EP, y a partir del año 2008 se empiezan a encontrar publicaciones que asocian reducciones del espesor en la CFNR en pacientes con la migraña (25).

1.2 Enfermedad de Parkinson

La EP es un proceso neurodegenerativo que causa pérdida selectiva de neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra a nivel de los ganglios basales. Estas neuronas producen dopamina (DA), responsable de transmitir la información necesaria, entre otras funciones, para el correcto control de los movimientos.

La EP es la segunda enfermedad neurodegenerativa más común en nuestro medio tras la enfermedad de Alzheimer (26). En una revisión sistemática realizada por Hirsch et al. en 2014 (27), se concluye que se puede considerar una incidencia anual, extraída de los estudios mejor diseñados y con metodología comparable, de 17 por 100.000 habitantes al año, que suele aumentar con la edad, aunque tiende a estabilizarse en los sujetos mayores de 80 años, presentando un pico de incidencia entre los 70-79 años. Teniendo en cuenta la incidencia por género, los datos de algunos estudios mostraban un ligero predominio masculino.

Los estudios epidemiológicos de prevalencia en la EP son mucho más frecuentes que los de incidencia. Existe una gran variedad, con diferente metodología y resultados muy dispares. De entre ellos, los más cercanos a la realidad, probablemente, son las entrevistas puerta a puerta con examen clínico posterior de los casos sospechosos. En estos la prevalencia mundial varía entre 167-5.703 por 100.000 habitantes (26, 28).

En España son muchos los estudios de prevalencia realizados, y en ellos los resultados obtenidos varían entre 150 – 1.500 por 100.000 habitantes (29-31). Además, dicha prevalencia aumenta claramente a partir de los 70 años y desciende conforme avanza la edad, probablemente por la mortalidad de los pacientes. La edad promedio de

aparición de esta enfermedad ronda los 55 años, aunque aproximadamente un 10% de los casos debutan en personas con menos de 40 años.

1.2.1 Etiología

La causa de la enfermedad es desconocida, aunque se piensa que puede ser el resultado de la interacción de factores ambientales y factores de predisposición individual (genéticos y no genéticos):

1. *Causas idiopáticas*, posiblemente debidas a:

- Neurotoxinas (32).
- Reacciones oxidativas (teoría del estrés oxidativo): formación de peróxidos u otros radicales libres a partir del metabolismo de la DA por la monoaminoxidasa tipo B (33, 34).
- Disfunción mitocondrial (35-37).
- Una acumulación, a nivel cerebral, de la proteína α -sinucleína en los cuerpos de Lewy neuronales, por lo que disminuye a niveles deficientes tanto la formación como la actividad de la DA producida en ciertas neuronas de la sustancia negra (38).

2. Existe evidencia científica de determinados *factores genéticos* implicados en la aparición de la enfermedad. Algunos autores estiman que hay una historia familiar de EP en el 16% al 24% de los casos y se ha demostrado un riesgo significativamente aumentado de desarrollar la enfermedad en los familiares de primer grado; mayoritariamente, el patrón de herencia es de tipo autosómico dominante (39-41).

3. *Otros hechos:*

1. Parkinsonismo debido a antagonistas dopaminérgicos asociados a antipsicóticos clásicos o típicos (42).

2. Efecto de la toxina MPTP (*1-metil-4-fenil- 1,2,3,6-tetrahidropiridina*): al ser tomada accidentalmente o como excipiente de la meperidina, consumida por toxicómanos, suscita un desorden motor parecido al de la EP (43).

1.2.2 Clasificación etiológica de los síndromes parkinsonianos

Clínicamente, cualquier enfermedad que incluya deficiencia de DA o daño directo en el cuerpo estriado puede conducir al parkinsonismo, síndrome caracterizado por temblor en reposo, rigidez, lentitud o ausencia de movimiento voluntario, inestabilidad postural y bloqueo de la marcha. La EP es la causa más común de parkinsonismo y representa alrededor del 80% de los casos.

- ***Parkinson primario (Idiopático)***

Reconocida como la forma prototipo de parkinsonismo. Está referida a la degeneración de un sistema neuronal, y su cuadro clínico y patológico parece ser una entidad nosológica.

Enfermedad de Parkinson (asociada a cuerpos de Lewy)

Parkinsonismo hereditario

Autosómico dominante (gen α -sinucleína)

Autosómico recesivo (gen *PARKIN* y gen *DJ-1*)

- ***Parkinson plus (asociado a otras enfermedades neurológicas)***

Los síntomas y signos de parkinsonismo pueden presentarse en asociación con otras afecciones degenerativas del SNC.

Ejemplos de ello lo constituyen:

Parálisis supranuclear progresiva

Atrofia multisistémica

Degeneración corticobasal

Complejo parkinsonismo-demencia-esclerosis lateral amiotrófica de Guam

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Enfermedad de Alzheimer

Enfermedad de Pick

Enfermedad de Huntington (variante rígida)

- ***Parkinsonismo secundario (sintomático)***

Se presenta asociado a trastornos que rara vez están implicados como causa de parkinsonismo y que, siendo frecuentes, por localización ocasional comprometen el mesencéfalo y la sustancia nigra.

Infecioso y postinfecioso

Toxinas (manganeso, MPTP, cianuro, monóxido de carbono)

Inducido por fármacos (neurolépticos)

Tumores cerebrales

Traumatismo craneal repetido

Vascular (infartos subcorticales)

Metabólico (enfermedad de Wilson)

Hipoparatiroidismo y calcificación de ganglios basales

1.2.3 Sintomatología

La EP puede aparecer con una variedad de síntomas tanto motores como no motores (Figura 1). Por lo general, se asocia mayormente con limitaciones motoras, pero existen muchas otras afecciones no vinculadas con la movilidad, como las alteraciones del sueño o del olfato, pudiendo incluso adelantarse a las dificultades motoras.

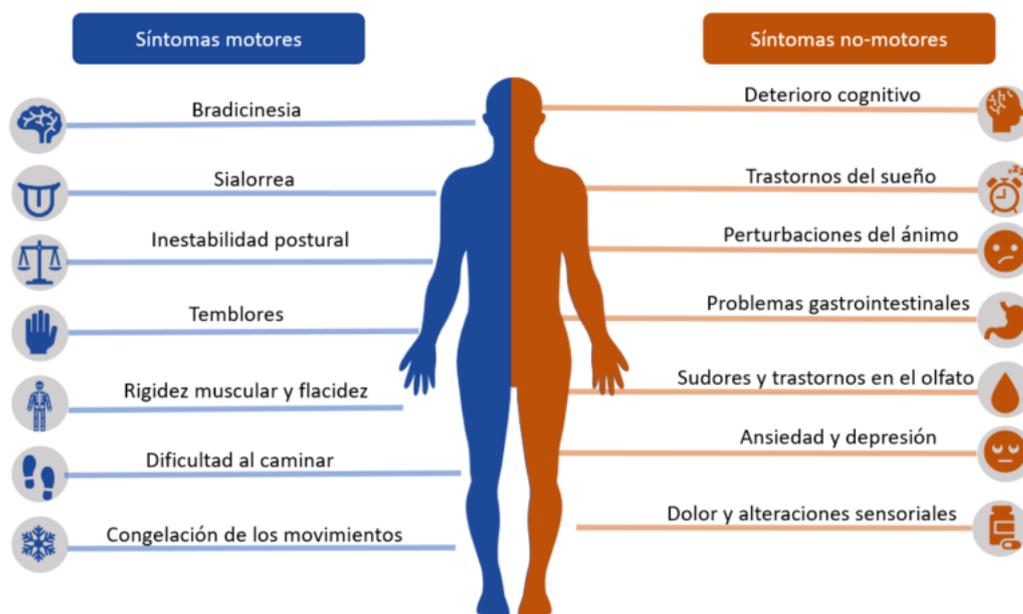


Figura 1. Diagrama de los síntomas en la enfermedad de Parkinson.

Fuente: imagen obtenida de internet. Autor: CarrotsMitHummus.

1.2.3.1 Síntomas Motores

Los síntomas al inicio de la enfermedad suelen ser leves, pudiendo afectar a una o ambas partes del cuerpo. Entre los más característicos se encuentran:

- *Temblor*: suele ser el más notorio y el primero de los síntomas en aparecer. Inicialmente puede manifestarse como un ligero temblor o una pequeña sensación de que una pierna o un pie se encuentra rígido y se desliza. También puede iniciarse con un temblor leve en una mano o en un brazo, aunque puede afectar a todas las extremidades y, de manera eventual, a la cabeza o únicamente a la boca. Es posible que los temblores aparezcan con mayor asiduidad en reposo, aunque no se tiene documentada la aparición de temblores durante el sueño, mientras que suelen disminuir al iniciar una actividad física. Por el contrario, la tensión emocional puede generar que los temblores se presenten.
- *Rigidez*: es uno de los primeros signos de la enfermedad; esto implica que los músculos y las articulaciones son menos flexibles, dificultando realizar acciones tan normales como levantarse o sentarse en una silla. Puede existir dolor y rigidez en los hombros, que al principio puede confundirse con una enfermedad reumática, pero, después de un tiempo, aparecen otros síntomas que revelan que el paciente sufre esta patología neurodegenerativa. Debido a esta rigidez, el paciente adopta una posición encorvada y camina con pasos cortos y rápidos.
- *Bradicinesia*: aparece un retraso en la realización de gestos voluntarios como levantarse, sentarse, vestirse e incluso escribir, que afecta

significativamente los quehaceres diarios. La hipocinesia se refiere a la dificultad para iniciar el movimiento.

- *Inestabilidad postural*: es probable que, debido a la postura encorvada, aparezcan dificultades para mantener el equilibrio, al igual que un mayor impedimento a la hora de andar; por esta razón los pacientes tienen la necesidad de caminar con pasos cortos y rápidos.
- Otros: *hipomimia* o grado reducido de expresión facial, *hipofonía* o tonalidad baja de la voz, *disartria* o dificultad para llevar a cabo una correcta articulación tanto de sonidos como de palabras, *sialorrea* o hipersalivación, *dificultades respiratorias*.

1.2.3.2 Síntomas no motores

- *Neuro-psiquiátricos*: dificultades afectivas, problemas cognitivos, delirios, enajenación mental.
- *Del sueño*: letargo vespertino, sueños intensos, insomnio, síndrome de las piernas inquietas.
- *Autonómicos*: hipotensión ortostática o incapacidad del cuerpo para controlar la presión arterial rápidamente por cambios súbitos en la posición corporal, hiperhidrosis, dermatitis seborreica, trastornos sexuales, disfunción de la vejiga urinaria.
- *Digestivos*: dificultad para la deglución, náuseas, estreñimiento.

- *Sensoriales*: dolor, parestesias o sensación anormal de hormigueo, hiposmia o trastorno en el sentido del olfato, alteraciones visuales.
- *Otros*: fatiga, cambios en el cuerpo, pérdida de peso.

En términos generales, los principales síntomas de la EP son la rigidez muscular, malestar muscular, dificultades para mantener el equilibrio y caminar, hipotensión ortostática, dificultad para tragar, trastorno del lenguaje, falta de expresión facial, pérdida del parpadeo, espalda encorvada, estreñimiento, sudoración, movimientos lentos, temblor en reposo.

Cuando avanza la enfermedad, suelen aparecer además otros síntomas, como angustia, estrés, confusión, demencia, depresión y pérdida de la memoria.

1.2.4 Evaluación clínica

Tanto el diagnóstico como la clasificación de la EP es fundamentalmente clínico, en función del grado de afectación, al no existir actualmente un biomarcador. En consecuencia, el diagnóstico definitivo requiere el examen *post mortem* del cerebro. Uno de los aspectos más relevantes en la evaluación clínica del paciente con EP es la cuantificación de afección motora y no motora del mismo, así como estas influyen en las actividades diarias.

1.2.4.1 Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos expuestos anteriormente, a los que hay que complementar con una buena respuesta del paciente al tratamiento con levodopa

y a la exclusión cuidadosa de parkinsonismos secundarios o asociados a otras enfermedades neurológicas. Los criterios diagnósticos más utilizados por la comunidad científica son los propuestos por el *Parkinson's Disease Society Brain Bank* (44), en él se distinguen tres pasos para constituir el diagnóstico de EP:

1. Diagnóstico del síndrome parkinsoniano: bradicinesia y al menos uno de los siguientes:

- Rigidez muscular.
- Temblor de reposo de 4-6 Hz.
- Inestabilidad postural no explicable por alteración visual primaria, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.

2. Se consideran unos criterios de exclusión para la EP, que podrían orientar con mayor probabilidad a otras etiologías, los siguientes. La presencia de cualquiera de ellos excluye el diagnóstico:

- Historia de accidentes vasculares de repetición con un cuadro de parkinsonismo instalado en escalera.
- Historia de traumas de cráneo repetidos.
- Historia de encefalitis.
- Crisis oculogiras.
- Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas.
- Más de un paciente con parkinsonismo en la familia.
- Remisión sustancial espontánea.

- Cuadro unilateral estricto de más de tres años.
- Parálisis supranuclear de la mirada.
- Signos cerebelosos.
- Síntomas severos de disautonomía de presentación temprana.
- Presentación temprana y severa de demencia con alteraciones de la memoria, lenguaje y praxias.
- Signo de Babinski.
- Presencia de un tumor cerebral o hidrocéfalo comunicante en estudio de neuroimagen.
- Sin respuesta a dosis altas de levodopa, descartando alteraciones de la absorción.
- Exposición a MPTP.

3. Criterios para establecer en forma prospectiva el diagnóstico de EP:

- Inicio unilateral.
- Presencia de temblor en reposo.
- Curso progresivo.
- Persistencia de la asimetría, afectando más el lado de inicio de la enfermedad.
- Excelente respuesta al uso de la levodopa (70% o más, con relación a la evaluación inicial).

- Respuesta a la levodopa durante cinco años o más.
- Curso evolutivo de 10 años o más.

La tomografía computerizada (Figura 2) y la resonancia magnética han mostrado una dilatación ventricular y atrofia cortical moderada presente en algunos pacientes (45). En las primeras etapas de la enfermedad, si el diagnóstico es dudoso, se puede inyectar un radiofármaco denominado DaTSCAN (46), que contiene una forma radioactiva del elemento químico yodo (ioflupano). El DaTSCAN se une específicamente a estructuras presentes en la superficie de las terminaciones de las neuronas del cuerpo estriado en el cerebro responsables del transporte de la DA. Esto puede observarse mediante el uso de una tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT) que detecta el yodo radioactivo y permite evidenciar los casos donde existe una disminución en la captación de DA en el cuerpo estriado. Es una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de la EP precoz, ya que un resultado normal de esta prueba es prácticamente incompatible con el diagnóstico de EP y permite distinguir el temblor esencial de las enfermedades relacionadas con la EP (47), y entre la demencia del cuerpo de Lewy y la enfermedad de Alzheimer.

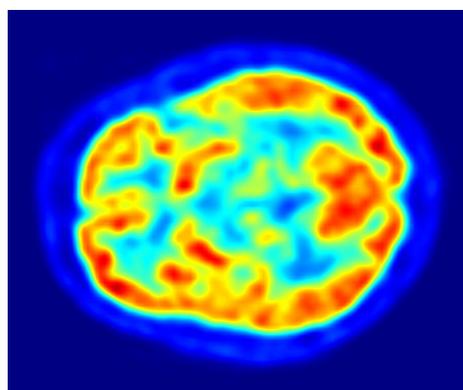


Figura 2. Tomografía computerizada en paciente con enfermedad de Parkinson.

Fuente: imagen obtenida de internet <http://jens-maus.de/>

1.2.4.2 *Estadios clínicos - evolución*

A lo largo de la historia, diversas escalas han sido utilizadas para este fin, muchas de ellas cayendo en desuso con el paso de los años y un mejor conocimiento y entendimiento de la enfermedad. Existe una gran variedad de escalas de evaluación, siendo las más utilizadas:

- *Escala de Hoehn y de Yahr (HYS):* el estadio se determina de acuerdo a características de los síntomas, extensión de la afección y discapacidad física ocasionada (48). El rango de la escala es de 0 a 5 en función de las alteraciones motoras, principalmente:
 1. *Compromiso unilateral con disfunción mínima o funcional.*
 2. *Compromiso bilateral o medial sin daño del equilibrio.*
 3. *Enfermedad bilateral: suave moderada disfunción con reflejo postural alterado; físicamente independiente.*
 4. *Disfunción grave; incapaz de caminar o mantenerse erguido a menos que se le ayude.*
 5. *Confinamiento en cama o silla de ruedas a menos que sea asistido.*

Aunque se sigue utilizando de forma rutinaria, no es considerado como una medida de desenlace en ensayos clínicos, sino más bien una medida descriptiva de la población de estudio (Tabla 1).

Tabla 1. Evolución de la enfermedad de Parkinson según la escala de HYS.

DIAGNÓSTICO RECIENTE		AFECTACIÓN MODERADA		AFECTACIÓN SEVERA
ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IV	ESTADIO V
Afectación unilateral (un lado del cuerpo)	Afectación bilateral (ambos lados del cuerpo) sin alteración del equilibrio	Afectación bilateral con alteración del equilibrio	Aumento del grado de dependencia	Afectación severa y alta dependencia.

Fuente: Tabla de elaboración propia obtenida de *Parkinsonism: Onset, progression, and mortality*.

- *Escala unificada de la enfermedad de Parkinson (UPDRS)*: es un sistema de clasificación diseñado para el seguimiento longitudinal del curso de la EP. Se trata de un instrumento formado por cuatro partes:

I. Mental, conductual y de ánimo.

II. Actividades de la vida diaria.

III. Evaluación motora.

IV. Complicaciones motoras.

Cada uno de los ítems de las partes se califica de “0” (normal) a “4” (afección grave). El rango de puntuación total de la parte I a III es de 0 a 176, donde “0” es ninguna capacidad y “176” equivale a incapacidad total. En la parte IV

algunos de sus ítems se evalúan como presentes o ausentes. Posteriormente se hizo una actualización para adaptarlo a los nuevos avances y resolver problemas concretos, impulsada por la Sociedad de Trastornos del Movimiento (*Movement Disorders Society*, MDS); la MSD-UPDRS (49).

1.2.4.3 Pronóstico

La EP es una enfermedad degenerativa progresiva que presenta inestabilidad postural y problemas cognitivos, en la que el enfermo puede llegar a un estado de inmovilidad total que requiere una asistencia constante. Sin tratamiento, la vida media del paciente, desde la aparición de los primeros síntomas, se estima en unos 9 años (48), lo que representa una mortalidad tres veces mayor que la de la población general. Sin embargo, la mayoría de los enfermos tienen una esperanza de vida alrededor de 20 o 30 años desde el inicio de la enfermedad. Los pacientes en los que el principal síntoma es el temblor y existe una menor alteración del equilibrio y la marcha, tienen un mejor pronóstico. Asimismo, el tratamiento con levodopa ha reducido considerablemente las cifras de mortalidad, y en los pacientes que responden de manera favorable a la medicación, dicha mortalidad se sitúa dentro de los límites de la población general.

1.2.5 Tratamiento

1.2.5.1 Fármacos para síntomas motores

Existen diversos tratamientos médicos, pero hoy en día, todos se basan en suplir el déficit de DA en el cerebro, ya que no se dispone de un tratamiento curativo, con el propósito de aliviar los síntomas, otorgando una mayor calidad de vida a los pacientes:

- Precusores de la DA: la levodopa es un fármaco que se convierte en DA en nuestro cuerpo y que suele combinarse con otros para aumentar su eficacia. No frena el curso de la enfermedad y con el paso del tiempo se reduce su eficacia terapéutica.
- Inhibidores de la dopa-descarboxilasa (carbidopa, benserazida): administrados juntamente con la levodopa, evitan la conversión prematura de la levodopa en DA fuera del cerebro.
- Agonistas dopaminérgicos, como la bromocriptina o el piribedilo: fármacos que activan los receptores de DA. Se suelen combinar con dosis bajas de levodopa para retrasar la aparición de fluctuaciones motoras.
- Inhibidores del metabolismo de la DA, como la selegilina, que es un inhibidor selectivo de la monoaminoxidasa tipo B (MAO-B), o la entacapona, que es un inhibidor reversible y específico de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Consiguen incrementar la biodisponibilidad de la DA en el organismo al inhibir las enzimas que la degradan.
- Fármacos que disminuyen la actividad colinérgica, reduciendo las tasas de acetilcolina y ayudando, igualmente, a disminuir los temblores y la rigidez.

Entre ellos encontramos anticolinérgicos como el biperideno o la benzotropina.

- Liberadores presinápticos de DA (amantadina): fármaco antiviral con efecto antiparkinsoniano que aumenta la liberación de DA e inhibe su recaptación. Se utiliza al inicio de la enfermedad y su efecto es muy limitado en el tiempo.

El tratamiento más eficaz suele ser la combinación de la levodopa con un inhibidor de la dopa-descarboxilasa, y se debe introducir cuando los síntomas de la enfermedad empiezan a disminuir la calidad de vida del paciente, intentando evitarlos hasta ese momento, ya que, tras varios años de tratamiento, la mayoría de los pacientes desarrollan movimientos involuntarios, denominados discinesias, que son difíciles de controlar y afectan significativamente la calidad de vida. El objetivo del tratamiento es, por tanto, alcanzar la dosis mínima efectiva de medicación por todas las complicaciones a largo plazo que tienen dichos fármacos.

La investigación actual está encaminada a la prevención de la degeneración neuronal dopaminérgica, con el desarrollo de fármacos neuroprotectores, pero se encuentra con la dificultad de que no se conocen bien todos los procesos moleculares específicos que provocan la neurodegeneración (50-52).

1.2.5.2 Tratamiento no farmacológico

En casos seleccionados pueden ser útiles ciertos tratamientos quirúrgicos, como trasplantes de células madre embrionarias (53), estimulación cerebral profunda con la

implantación de electrodos (54) o la palidotomía, donde se produce una lesión quirúrgica del *globus pallidus* para controlar la discinesia (55).

Como en todas las enfermedades neurológicas, son muy importantes las terapias de apoyo, como el ejercicio físico (sobre todo el ejercicio de manos), el apoyo psicológico, la nutrición y el tratamiento por logopeda para ayudar a corregir la disfagia, la hipofonía y demás alteraciones del lenguaje.

1.2.6 Enfermedad de Parkinson y retina

Existen cinco tipos de neuronas en la retina: fotorreceptores, células bipolares, células ganglionares, células horizontales y células amacrinas. Una cadena directa de tres neuronas, célula fotorreceptora a célula bipolar a célula ganglionar, es la principal ruta de flujo de información desde los fotorreceptores hasta el nervio óptico. De los otros dos tipos de neuronas, las células horizontales interconectan en la capa plexiforme externa de la retina los axones de los fotorreceptores e integran la información que va a ser transmitida a las neuronas bipolares. Por otra parte, las células amacrinas, que se extienden lateralmente en la capa plexiforme interna y están carentes de prolongaciones típicamente axónicas, son terminales postsinápticos a células bipolares y presinápticos a las dendritas de las células ganglionares.

Existen diferentes subclases de células amacrinas que hacen contribuciones distintas a la función visual. Una de ellas, por ejemplo, desempeña un papel importante conectando las células bipolares, activadas por los bastones, con las células ganglionares, permitiendo, a estas últimas, actuar tanto con luz intensa como con luz débil (56), por lo

que una degeneración de las células amacrinias produce deficiencias en la agudeza visual (AV) (57), percepción del color (58) y sensibilidad al contraste (59).

Además, las neuronas amacrinias utilizan diferentes neurotransmisores, como ácido gamma-aminobutírico (GABA), glicina, DA, acetilcolina, que, en general, son de carácter inhibitorio (60). Las células amacrinias, que son neuronas dopaminérgicas y podrían verse afectadas en la EP, sumado a la pérdida de células ganglionares y al daño axonal producido en las enfermedades neurodegenerativas, podrían ser las causas de una reducción del espesor de la retina medible con OCT (61, 62).

El hallazgo, relativamente reciente, en la capa interna de la retina, de depósitos de la proteína α -sinucleína agregada o “mal plegada” (63) y de α -sinucleína fosforilada (64), el sello patológico de la EP, es una evidencia de implicación retiniana en dicha enfermedad.

Las células de microglía son células del tejido nervioso con capacidad fagocitaria y de soporte. Asimismo, forman el sistema inmunitario del SNC y se ven activadas en todo proceso inflamatorio que se produce en las diferentes enfermedades neurodegenerativas, como la EP, así como en la enfermedad de Alzheimer y en el glaucoma, como enfermedad neurodegenerativa multifactorial del nervio óptico. La α -sinucleína puede inducir la activación microglial, que a su vez puede promover la fagocitosis de la misma y la neuroinflamación (65), degenerando así las neuronas dopaminérgicas y deteriorando la función cerebral y retiniana (66).

1.3 Migraña

La migraña es una cefalea primaria (no se encuentra asociada a ninguna causa subyacente) frecuente, incapacitante, y casi siempre episódica, cuyo síntoma principal es el dolor de cabeza, de tipo pulsátil, unilateral, unido a náuseas o vómitos, sensibilidad a la luz y al sonido. Diversos estudios de investigación médica han demostrado su elevada prevalencia y notable impacto socioeconómico e individual (67-69). Según el estudio sobre la carga mundial de enfermedades (GBD2010), es el tercer trastorno de salud con mayor prevalencia mundial, por detrás de la caries dental y del dolor de cabeza de tipo tensional. Igualmente, en el GBD2015 se clasificó como la tercera causa de discapacidad en menores de 50 años (70). Si se precede de síntomas neurológicos, la clasificamos en migraña con aura, que en el 99% son de carácter visual, y si la migraña se mantiene más de quince días al mes se denomina migraña crónica (MC).

Según la encuesta PALM (Plan de Acción en la Lucha contra la Migraña, www.programapalm.org), realizada en 2006, de los casi 30 millones de personas de entre 18 y 65 años que viven en España, el 12,6% (3.742.177) pueden padecer migraña (según criterios de migraña probable de la *International Headache Society* (IHS)). La prevalencia de la MC se sitúa entre el 1-3% de la población, y su incidencia se estima en un 2,5-3% anual. La MC produce de 4 a 6 veces más discapacidad, disminución de la productividad y alteración en la calidad de vida que la migraña episódica (ME) (71, 72).

Además, la migraña se vincula con multitud de enfermedades y trastornos comórbidos, como el síndrome metabólico. Concretamente existe una relación entre la MC y la obesidad (73), las anomalías de la presión arterial (74) y la hipertensión sistólica aislada (75, 76).

1.3.1 Etiología

Los mecanismos por los que una persona es susceptible de presentar episodios de migraña no son totalmente conocidos. La mayoría de los investigadores coinciden en atribuirle un patrón de herencia autosómico dominante hasta en un 98% de los casos (77). Aunque se presenta con más frecuencia en las mujeres que en los hombres, seguramente hay numerosos genes implicados y de ahí la variedad de sintomatología que presentan los pacientes. La única particularidad se encuentra en una variedad de migraña poco común, la migraña hemipléjica familiar (MHF), como la tipo 1 (MHF 1), una forma autosómica dominante de migraña con aura, donde se ha identificado una mutación del cromosoma 19 (19p 13), que es el responsable de la enfermedad (78).

El paciente hereda un trastorno en la respuesta nociceptiva que conduce a una hipersensibilidad del sistema nervioso frente a diversos estímulos específicos que actúan como facilitadores en aquellos individuos predispuestos. Entre los más usuales se encuentran: fármacos (79), trastornos psicológicos (estrés, ansiedad, depresión) (80), alimentos (chocolate, tomate, enlatados, embutidos) (81), exceso de ejercicio físico (82), olores intensos, luz intensa (83), cambios en la presión atmosférica (84), comorbilidad con enfermedades psicopatológicas (85), ciclo menstrual (86), alteración de las horas de sueño (87) y hábitos de vida (88).

1.3.2 Fisiopatología

Existen múltiples teorías para explicar la fisiopatología de la migraña, entre las que cabe destacar:

- **Teoría de la depresión cortical propagada (DCP)**

Se trata de un fenómeno de laboratorio descubierto por el fisiólogo brasileño Aristide Leao en 1944 (89). Consiste en unas ondas de excitación que se propagan a nivel del córtex visual, seguidas por una onda de depresión neuronal. A la primera corresponde una vasodilatación intensa, seguida por una vasoconstricción también importante. La DCP explicaría el aura de la migraña, aunque no llegaría a explicar la posterior cefalea ni las restantes características de la enfermedad. Cabe señalar que esta teoría no es aceptada, sin embargo, por todos los investigadores. Otto Joachim Grüsser (1991) admite la DCP para explicar el escotoma centelleante, pero indica que los otros rasgos del aura, afasia, parestesias, etc., son atribuibles a la isquemia. Es posible que la DCP cumpla una labor fundamental en la fisiopatología de la migraña y puede ser causada por la liberación excesiva de glutamato a nivel sináptico o por la disminución de la eliminación de glutamato y potasio de la hendidura sináptica.

- **Teoría vascular**

Esta teoría se basa en la vasoconstricción inducida de las arterias por la isquemia intracraneal, que sería responsable del aura, con una vasodilatación posterior y la activación de los nervios nociceptivos perivasculares, lo que resultaría en la producción del dolor de cabeza.

Esta teoría explicaría la mejoría del cuadro al administrar fármacos vasoconstrictores cerebrales como los triptanes, así como la sensación pulsátil que presentan los pacientes en la fase dolorosa. Sin embargo, no explica el pródromo y características asociadas (bostezos, cambio de humor, retención de líquidos, avidez por los dulces). Tampoco explica la eficacia de algunos medicamentos utilizados para tratar

las migrañas que no tienen efecto sobre los vasos sanguíneos y el hecho de que la mayoría de los pacientes no presenten un aura (90).

- **Teoría neurovascular o neurogénica**

Esta hipótesis es la más aceptada actualmente. Según esta teoría, la migraña es principalmente un proceso neurogénico con cambios secundarios en la perfusión cerebral o flujo de sangre al cerebro. Se han propuesto cambios de los vasos sanguíneos del cerebro, trastornos de hipoperfusión y microembolización para causar disfunción neurovascular en las migrañas (91). Hipotéticamente, las personas que padecen migraña tendrían un estado de hiperexcitabilidad neuronal en la corteza cerebral, especialmente en la corteza occipital, que ante determinados estímulos, produciría una DCP que originaría el aura. El hallazgo de hiperexcitabilidad neuronal ha sido demostrado en estudios de neuroimagen con resonancia magnética funcional.

Después del inicio de una migraña por DPC los mecanismos de dolor comienzan a través de la activación del sistema trigémino vascular (STV), iniciándose una serie de eventos neuronales, vasculares e inflamatorios (92, 93). El STV está formado por el nervio trigémino y las fibras nerviosas que inervan los vasos sanguíneos de las meninges extra e intracraneales y el tallo cerebral (Figura 3). La activación de estos mecanismos incluye la liberación de mediadores químicos, como citocinas inflamatorias, péptidos neuroinflamatorios y péptidos relacionados con el gen de la calcitonina (CGRP), siendo estos últimos responsables de la vasodilatación cerebral. La vasodilatación y la inflamación neurogénica activarían las fibras sensoriales trigémino vasculares, que, a su vez, transmiten señales de dolor a través de los núcleos trigeminales al tálamo y de ahí al córtex cerebral, donde se percibe la sensación dolorosa (94).

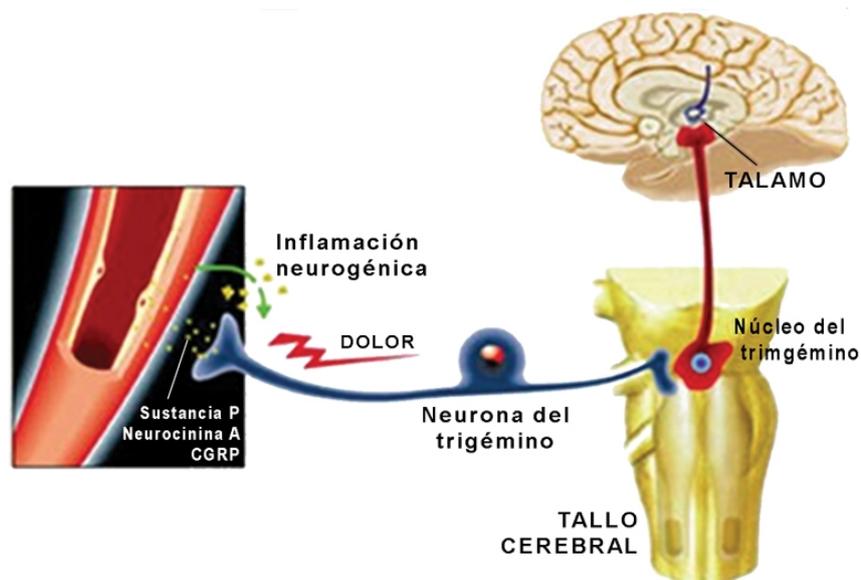


Figura 3. Teoría neurovascular o neurogénica.

Fuente: imagen obtenida de internet. Autor desconocido.

- **Eje intestino-cerebro**

Informes recientes demuestran una mayor frecuencia de trastornos gastrointestinales en pacientes con migraña en comparación con la población general. Infección por *Helicobacter pylori* (95), el síndrome del intestino irritable (96), la gastroparesia (97), los trastornos hepatobiliares (98, 99), la enfermedad celíaca (100, 101) y las alteraciones en la microbiota (102) se han relacionado con la aparición de migraña.

Se han postulado varios mecanismos que involucran el eje intestino-cerebro, como una respuesta inflamatoria crónica con mediadores inflamatorios y vasoactivos que pasan al sistema circulatorio, la modulación de la microbiota intestinal del medio inmunológico entérico y la disfunción del sistema nervioso autónomo y entérico.

1.3.3 Clasificación

Según la IHS en la tercera y última clasificación internacional de las cefaleas (ICHD-III) (103), publicada en 2018, la migraña se divide en dos tipos principales, según los síntomas que presenten los pacientes: la migraña sin aura (1.1) es una cefalea con características propias y síntomas relacionados; la migraña con aura (1.2) se diferencia por ir precedida de fenómenos visuales pasajeros llamados aura, que se aprecian como una distorsión en la visión y que suelen preceder o, en ocasiones, acompañar a la cefalea. En la Tabla 2 se representa la clasificación de las cefaleas según la IHS, con su código correspondiente.

Muchos pacientes experimentan, horas antes de la cefalea, una sensación extraña y presienten que van a presentar un ataque; esto se denomina fase prodrómica y, posteriormente, después de la desaparición del dolor de cabeza, llega una fase resolutoria o posdrómica. Entre los síntomas que se presentan en ambas fases se incluyen la hiperactividad, falta de atención, cansancio, somnolencia, depresión, apetencia por alimentos concretos, sobre todo dulces, y molestias en cuello y nuca (Figura 4).

Tabla 2. Clasificación internacional de las cefaleas (ICHD-III).

Código ICHD-III	Diagnóstico
1.	Migraña
1.1	Migraña sin aura
1.2	Migraña con aura
1.2.1	Migraña con aura típica
1.2.1.1	Aura típica con cefalea
1.2.2.2	Aura típica sin cefalea
1.2.2	Migraña con aura del tronco del encéfalo
1.2.3	Migraña hemipléjica
1.2.3.1	Migraña hemipléjica familiar (MHF)
1.2.3.1.1	Migraña hemipléjica familiar tipo I (MHF-I)
1.2.3.1.2	Migraña hemipléjica familiar tipo II (MHF-II)
1.2.3.1.3	Migraña hemipléjica familiar tipo III (MHF-III)
1.2.3.1.4	Migraña hemipléjica familiar, otros loci
1.2.3.2	Migraña hemipléjica esporádica (MHE)
1.2.4	Migraña retiniana
1.3	Migraña crónica
1.4	Complicaciones de la migraña
1.4.1	Estado migrañoso
1.4.2	Aura persistente sin infarto
1.4.3	Infarto Migrañoso
1.4.4	Crisis epiléptica provocada por aura migrañosa
1.5	Migraña probable
1.5.1	Migraña sin aura probable
1.5.2	Migraña con aura probable
1.6	Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña
1.6.1	Trastorno gastrointestinal recurrente
1.6.1.1	Síndrome de vómitos cíclicos
1.6.1.2	Migraña abdominal
1.6.2	Vértigo paroxístico benigno
1.6.3	Tortícolis paroxística benigna

Fuente: elaboración propia obtenida del ICHD-III.

Si un paciente presenta síntomas compatibles con los criterios de más de una clase de migraña, se debe clasificar y diagnosticar de todos los tipos de migraña. En el caso de un paciente con habituales crisis de migraña con aura y esporádicamente episodios sin aura, sería clasificado como migraña con aura (1.2) y migraña sin aura (1.1). En ocasiones, ambas presentan un patrón de progresión hasta convertirse en migraña crónica (1.3) o en complicaciones de la migraña (1.4).



Figura 4. Síntomas de la migraña.

Fuente: elaboración propia.

1.3.4 Criterios diagnósticos según la ICHD-III

Los criterios diagnósticos de las migrañas más prevalentes son los siguientes:

- **Migraña sin aura (1.1)**

También llamada migraña común o hemicránea simple.

Descripción: cefalea periódica que se presenta mediante ataques con una extensión entre las 4 y las 72 horas. Sus principales particularidades son la localización

unilateral, de índole palpitante, de grado moderado o profundo, el agravamiento con el ejercicio físico y su presentación con vómitos, molestia a la luz e incluso al ruido. Es la variedad más frecuente y afecta al 75% de los casos.

Criterios diagnósticos:

A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.

B. Episodios de cefalea de 4 -72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito).

C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:

1. Localización unilateral.

2. Carácter pulsátil.

3. Dolor de intensidad moderada o grave.

4. Empeora con o impide llevar a cabo la actividad física habitual (p. ej., andar o subir escaleras).

D. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea:

1. Náuseas y/o vómitos.

2. Fotofobia y fonofobia.

E. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

- **Migraña con aura (1.2)**

También llamada migraña clásica, migraña oftálmica, hemiparrestésica, afásica o hemipléjica, migraña acompañada o migraña complicada.

Descripción: se presenta como crisis recurrentes de varios minutos de duración con síntomas visuales, sensitivos o del SNC de localización unilateral y completamente reversibles, que suelen desarrollarse de manera gradual y preceder a una cefalea y a síntomas asociados a migraña. Corresponde al 20% del total de casos.

Criterios diagnósticos:

A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B y C.

B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles:

1. Visuales.
2. Sensitivos.
3. De habla o lenguaje.
4. Motores.
5. Troncoencefálicos.
6. Retinianos.

C. Al menos tres de las siguientes seis características:

1. Propagación gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período ≥ 5 min.
2. Se suceden dos o más síntomas de aura.
3. Cada síntoma de aura tiene una duración de 5-60 minutos.
4. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
5. Al menos uno de los síntomas de aura es positivo.

6. El aura está acompañada de, o le sucede en los siguientes 60 minutos, una cefalea (Figura 5).

D. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III.

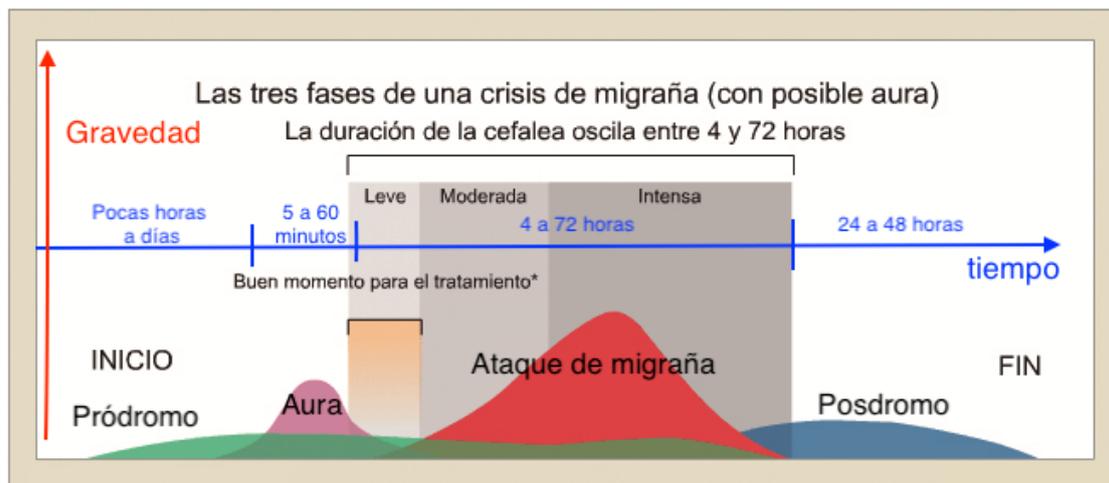


Figura 5. Fases de una crisis de migraña.

Fuente: imagen obtenida de internet, adaptado de Cady RK, 2008.

- **Migraña crónica (1.3)**

Descripción: cefalea que aparece durante 15 o más días al mes durante más de tres meses, y que, al menos durante 8 días al mes, presenta características de cefalea migrañosa.

Criterios diagnósticos:

A. Cefalea (de tipo tensional o migrañoso) que cursa por un período mayor o igual a 15 días al mes durante más de 3 meses y que cumpla los criterios B y C.

B. Cursa en pacientes que han sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura (1.1) y/o los criterios B y C de la migraña con aura (1.2).

C. Por un espacio de tiempo mayor o igual a 8 días al mes durante más de 3 meses que cumple cualquiera de los siguientes:

1. Los criterios C y D para la migraña sin aura (1.1).
2. Los criterios B y C para la migraña con aura (1.2).
3. Si la crisis se puede mitigar mediante la administración de un fármaco.

D. No aplicable a otro diagnóstico de la ICHD-III.

1.3.5 Tratamiento

1.3.5.1 Tratamiento preventivo

El *2000 US Headache Consortium* definió los siguientes objetivos para el tratamiento preventivo (104):

- Disminuir la frecuencia de ataque en un 50% y disminuir la intensidad y la duración.
- Mejorar la capacidad de respuesta a la terapia aguda.
- Mejorar la función y disminuir la discapacidad.
- Prevenir la aparición de un dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos y dolor de cabeza diario crónico.

Para lograr que las crisis sean menos frecuentes e intensas es recomendable mantener una serie de normas de estilo de vida. Puede ser útil mantener cierta regularidad en los patrones de vida, en las horas de sueño y en los horarios de comida. También se sugiere realizar actividad física regular, evitar el estrés y el consumo excesivo de aquellos alimentos que puedan actuar como desencadenantes de las crisis, como la cafeína; se debe además tratar al comorbilidad psiquiátrica (especialmente la ansiedad y la depresión) (105). Se deben evitar los desencadenantes o agravantes del dolor, el abuso de medicación y la utilización de analgésicos combinados, de opiáceos y de ergóticos.

1.3.5.2 Tratamiento farmacológico preventivo

El Estudio Americano de Prevalencia y Prevención de la Migraña describió recomendaciones sobre cuándo se debe iniciar el tratamiento farmacológico diario:

1. Se debe iniciar la prevención, si se produce: dolor de cabeza al menos seis días por mes; al menos cuatro días de dolor de cabeza junto a alguna discapacidad; al menos tres días de dolor de cabeza con discapacidad severa o que requiera reposo en cama.
2. La prevención debe considerarse: cuando hay cuatro a cinco días de migraña por mes con funcionamiento normal; dos o tres días de migraña por mes con alguna discapacidad; dos días de migraña con discapacidad severa.
3. La prevención no está indicada: cuando hay menos de cuatro días de dolor de cabeza por mes y sin deterioro; un día como máximo de dolor de cabeza por mes, independientemente de la discapacidad (106).

Existe una gran variedad de medicamentos para la prevención de la migraña, aunque prácticamente ninguno de ellos se desarrolló específicamente para ella. Entre estos se incluyen fármacos antiepilépticos, antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos y de los canales calcio, algunos antihipertensivos, varios subtipos de antidepresivos y ciertas preparaciones a base de vitaminas o minerales. El mecanismo de acción de la medicación preventiva incluye la inhibición de la DCP a través de una variedad de mecanismos. Estos incluyen el bloqueo de los canales de calcio y sodio, la inhibición de las metaloproteinasas de la matriz, el bloqueo de las uniones al receptor del CGRP y la corrección de la miopatía mitocondrial.

- Antiepilépticos: dentro de la gran variedad de estos agentes, los únicos con eficacia demostrada en migrañas son valproato sódico (107) y el topiramato (108, 109). Los datos sobre la gabapentina siguen siendo insuficientes para determinar la efectividad. Existen estudios clínicos que establecen la ineficacia de la lamotrigina (108) y la oxcarbazepina (110) en la prevención de la migraña.
- Antidepresivos: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (5-HT), como la fluoxetina (110), e inhibidores de la recaptación de 5-HT y noradrenalina (NA), como la venlafaxina (111), se han demostrado eficaces en el tratamiento preventivo. Por el contrario, un antidepresivo tricíclico, como la amitriptilina, ya no se cataloga como eficaz, bajo las últimas directrices del *2012 US Headache Consortium*.
- Antihipertensivos: según los estudios publicados, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (lisinopril) (112) y los antagonistas

del receptor de la angiotensina (candesartán) (113) son posiblemente efectivos en la prevención de la migraña.

- Antagonistas beta-adrenérgicos: el propranolol (114) y el metoprolol (115) han demostrado su eficacia en el tratamiento de las migrañas.
- Antagonistas de los canales de calcio: tanto el verapamilo como la nimodipina se han mostrado poco eficaces bajo las pautas del *2012 US Headache Consortium*, debido a datos confusos sobre estos agentes. En las pautas del 2000, ambos medicamentos fueron calificados como probablemente efectivos para la prevención de la migraña.
- Triptanes: se ha demostrado que tres triptanes, frovatriptán (116), zolmitriptán (117) y naratriptán (118), son efectivos en la prevención a corto plazo de las migrañas relacionadas con la menstruación.
- Toxina botulínica tipo A: está indicada para prevenir la MC. Inicialmente, se pensó que su mecanismo de acción se limitaba a la periferia y se interpretó como una actividad inhibitoria en los procesos asociados con la liberación local de neuropéptidos. Pero cada vez hay más pruebas experimentales disponibles para sugerir que posiblemente estén involucrados mecanismos adicionales, incluida la inhibición directa / indirecta de los procesos de sensibilización en las vías nociceptivas centrales (119, 120).
- Erenumab: anticuerpo monoclonal humano que pertenece a una nueva familia de medicamentos preventivos antimigrañosos. Aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en

el año 2018, actúa uniéndose al receptor del CGRP. El receptor del CGRP se encuentra en el ganglio del trigémino y se ha observado que sus niveles aumentan durante la migraña y se normalizan al término de la crisis (121).

- AINE y otras intervenciones complementarias:
 - Los antihistamínicos se han demostrado eficaces para la reducción general de la frecuencia del dolor de cabeza frente al placebo (122).
 - El uso diario de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) puede resultar en dolor de cabeza por uso excesivo de medicamentos (MOH) (123). Sin embargo, existe evidencia de que el uso a corto plazo de los AINE, entre los 1-4 días por mes, parece proteger contra el desarrollo de MOH, mientras que el uso de 10-15 días por mes parece ser inductor del desarrollo de MOH (124). Por tanto, el uso diario de los AINE en la prevención de la migraña conlleva el riesgo de un empeoramiento paradójico, así como el riesgo de gastroenteropatía analgésica y nefropatía.
 - Preparaciones a base de hierbas, vitaminas y minerales: existen diferentes estudios que evalúan la eficacia de la coenzima Q10 (125), magnesio (126, 127), estrógenos (128), un extracto de raíz de *Petasites hybridus* (129), riboflavina (vitamina B2) (130) donde se muestra que son posiblemente efectivos para la prevención de la migraña.

1.3.6 Migraña y retina

Como se comentó anteriormente en la fisiopatología de la migraña, según la teoría neurogénica, se produce de forma episódica la activación y sensibilización del STV. Las terminaciones nerviosas periféricas del STV, además de localizarse en tejidos blandos intracraneales, también se encuentran en estructuras extracraneales como la retina y la coroides. Su activación provoca inflamación, además de causar vasodilatación y una posterior vasoconstricción en ambas estructuras. Se sabe que dicho estrechamiento vascular y la falta de riego sanguíneo es temporal, tanto a nivel cerebral como ocular, pero la naturaleza crónica de la migraña puede ser la causa de alteraciones estructurales y funcionales permanentes (131-133).

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con migraña y controles en la circulación retrobulbar, que puede implicar una mayor isquemia en los primeros (134). Estas alteraciones en el flujo vascular del globo ocular también podrían llevar a la reducción de la CCG (25, 135) y esto ser el origen de déficits de campo visual que se observan en un tercio de estos pacientes (136, 137). Estos déficits no aparecen como consecuencia del aura visual, ya que han sido encontrados tanto en pacientes con aura como sin aura, siendo más pronunciadas incluso el día después de una migraña y, en muchos casos, todavía están presentes una semana después (138).

Aunque la sintomatología del aura visual en la migraña se debe a la DCP, generalmente precediendo a las crisis (139), también han sido demostrados, en diferentes estudios, déficits de riego sanguíneo a nivel ocular en los períodos intercríticos (140, 141), y en todos ellos se sugiere como explicación plausible la perfusión alterada en la papila del nervio óptico.

Como hemos resaltado, la migraña está relacionada con la disfunción endotelial y se considera una vasculopatía sistémica (142, 143). Curiosamente, las enfermedades vasculares sistémicas también aparecen en personas diagnosticadas de glaucoma y se consideran factores de riesgo vascular (144, 145). Existen varios estudios que relacionan migraña y glaucoma (146, 147), especialmente en los glaucomas normotensos; en concreto, se ha encontrado una coexistencia entre migraña y daños en el nervio óptico similares a los que produce el glaucoma en sujetos sin ninguna sintomatología visual, con presión intraocular normal y en los que se descubrieron defectos de campo visual similares a los glaucomatosos (136, 140). De la misma forma, la migraña también se asocia con un mayor riesgo de glaucoma de ángulo abierto para pacientes sin comorbilidad que tienen menos de 50 años (148).

1.4 Trastorno por uso de alcohol

El consumo excesivo de alcohol constituye actualmente un enorme problema de salud pública a nivel mundial. En el informe de salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicado en 2018 (149) se destacó que, a nivel mundial, 3.100 millones de personas habían consumido alcohol en el último año, de los cuales 2.100 millones eran consumidores habituales. Además, en 2016, el consumo nocivo de alcohol causó aproximadamente 3 millones de muertes en todo el mundo, un 5,3% de las muertes a nivel global, alcanzando tasas incluso más altas que las muertes causadas por la diabetes (DM), el VIH/SIDA y la tuberculosis (149).

El alcohol es una sustancia tóxica que, tras ingerirla, se distribuye por el organismo, afectando a casi todos los órganos, pudiendo producir diferentes manifestaciones clínicas agudas, dependiendo de la concentración que alcance en sangre.

Hay pruebas de que el consumo de alcohol deteriora el SNC (150, 151). Sin embargo, no se utiliza ningún tipo de técnicas rutinarias para evaluar este deterioro en pacientes con consumo de alcohol. Esto se debe a su complejidad y elevado coste.

La retina es una zona accesible del SNC a efectos de examen clínico, por lo que se considera una “ventana al cerebro” (17). En trabajos recientes, se ha propuesto la OCT como una técnica no invasiva, sencilla y económica para evaluar la alteración producida en la retina por diversas sustancias, como la cocaína, y al mismo tiempo se ha relacionado con la atrofia cerebral (23). Algunos autores, como Schwitzer et al. (152), han propuesto que los cambios observados en la retina podrían reflejar cambios en el tejido cerebral y, de este modo, podría constituir un marcador accesible para evaluar el deterioro del SNC. Como se expuso en los apartados anteriores, existen diversos estudios en los que se utilizó la OCT para evaluar el deterioro del SNC en enfermedades neurológicas como la EP o la esclerosis múltiple. Sin embargo, la investigación en relación con las enfermedades mentales es escasa y los resultados son controvertidos (153).

El trastorno por uso de alcohol (TUA) es una enfermedad del SNC, producida por una ingesta continua y excesiva de alcohol, que se caracteriza por la capacidad reducida de la persona a detener o controlar su consumo. Es una dolencia crónica, recurrente y que suele evolucionar hacia un estado de mayor gravedad, causando un empeoramiento progresivo, y a veces irreversible, de las funciones fisiológicas y psíquicas de quien lo sufre, afectando normalmente también a su entorno social.

Debido a la gran cantidad de alcohol que se consume en todo el mundo y a la neurotoxicidad que produce, en esta tesis se pretende realizar un estudio en pacientes alcohólicos abstinentes que cumplan los criterios de los TUA según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5). En virtud del DSM-5, cualquier persona que cumpla con 2 de los 11 criterios que establece el manual, durante el mismo periodo de 12 meses, recibiría un diagnóstico de TUA (Tabla 3). La intensidad de TUA, que puede ser leve, moderada o severa, se basa en el número de criterios que se cumplan.

1.4.1 Etiología

Se desconocen con exactitud los motivos de la adicción al alcohol. En cualquier caso, existen un conjunto de factores genéticos, psicológicos, sociales y ambientales que influyen en cómo afecta el consumo de alcohol a cada individuo y cómo lo hace de una manera diferente. De hecho, se sabe que aproximadamente entre el 40% y el 50% de los descendientes de un padre alcohólico desarrollan una adicción al alcohol.

Se considera que existe una predisposición genética a cierto tipo de metabolismo del alcohol. Existe un gen, muy frecuente en personas alcohólicas, que favorece una reacción adversa más débil al alcohol que la que experimenta una persona no alcohólica, es decir, lo que se conoce como “resaca” es más suave que la de la no alcohólica (154). Pero además de los factores genéticos, existen otras posibles causas de origen neurobiológico como los bajos niveles de la enzima MAO-A (monoaminoxidasa tipo A), relacionados con conductas antisociales, que a su vez constituye un factor de riesgo del alcoholismo.

También se ha demostrado que el alcohol puede interferir con multitud de neurotransmisores del SNC. Esto es debido a la naturaleza liposoluble del alcohol que permite cruzar la barrera hematoencefálica y de esta forma llegar al cerebro. Entre los neurotransmisores susceptibles de interactuar encontramos: GABA, glutamato, opioides endógenos, DA, adrenalina, NA, acetilcolina, 5-HT, cannabinoides endógenos, neuropéptido Y. La dependencia al alcohol se caracteriza por déficits en la capacidad de regulación fisiológica de los sistemas de motivación y recompensa endógenos. Las estructuras cerebrales que se encargan de controlar la conducta humana, el sistema límbico, la amígdala, el hipocampo, el núcleo caudado, el núcleo accumbens y el lóbulo frontal, y las alteraciones que provoca el alcohol en sus mediadores químicos podrían estar relacionados con diferentes fenómenos ligados al alcoholismo como, la dependencia al alcohol, el síndrome de abstinencia y la intoxicación alcohólica aguda.

Aunque puede manifestarse a cualquier edad e incluso comenzar en la adolescencia, el TUA se suele presentar en un rango de edad entre los 20 y los 40 años. Unos antecedentes familiares de adicción, dependencias previas, factores sociales o culturales y una historia de vida de trauma físico o emocional pueden ser los desencadenantes que inciten a una persona a que desarrolle una adicción al alcohol.

1.4.2 Sintomatología

La prevalencia a lo largo de la vida del TUA en España, que incluye el abuso y la dependencia al alcohol, es del 5,2% de la población general (155). Entre los numerosos síntomas que pueden aparecer en este trastorno destacan:

- Tolerancia al consumo de alcohol: necesidad de mayor cantidad para obtener el mismo efecto o bien que el efecto producido es menor con la misma cantidad de bebida.
- Experimentar síntomas de abstinencia: náuseas, sudoración y temblores, cuando no se bebe, o bien beber para calmar esos síntomas.
- Necesidad de beber.
- Beber en escenarios inseguros, como conducir o nadar.
- Imposibilidad de cumplir los compromisos laborales, sociales o familiares.
- Constantes esfuerzos infructuosos por dejar o controlar la ingesta de alcohol.
- Insomnio y/o ansiedad.

El alcohol, aunque inicialmente puede ser un agente estimulante, es un depresor del SNC y su ingesta continuada produce una inhibición del SNC pudiendo afectar, al principio, al habla y a la coordinación motora. Un consumo excesivo de alcohol tiene efectos sobre la salud importantes, afectando diversos órganos y predisponiendo nuestro cuerpo a múltiples enfermedades (Figura 6). De la misma forma, una intoxicación etílica puede llegar a provocar un coma y hasta la muerte.

Pero el consumo excesivo de alcohol no sólo ocasiona complicaciones físicas; además, tiene un alto impacto en la salud mental, en la autoestima y en las relaciones sociales, así como un efecto en la seguridad, ya que al reducir el razonamiento y las inhibiciones puede dar lugar a tomar decisiones erróneas, en determinadas circunstancias,

que favorezcan comportamientos o situaciones peligrosas, que puedan dañar la integridad física, tanto propia, como de otras personas.

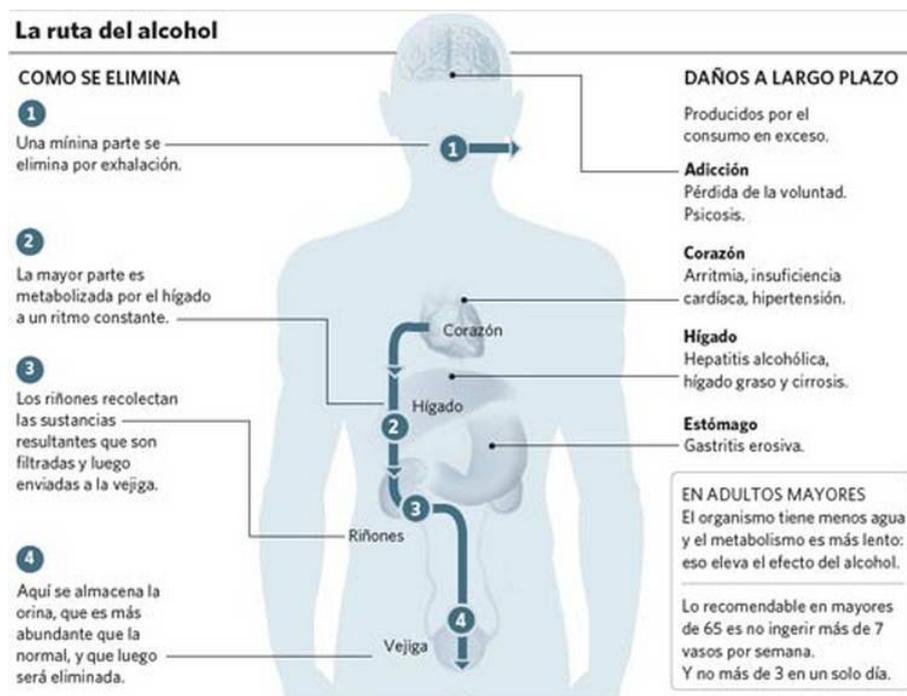


Figura 6. Daños a largo plazo ocasionados por el consumo de alcohol.

Fuente: Imagen obtenida de internet <http://www.psicoglobalia.com/wp-c>.

1.4.3 Diagnóstico

El TUA se diagnostica mediante una entrevista sobre los hábitos de consumo, un examen físico y una evaluación psicológica por parte de un médico o terapeuta utilizando los criterios del DSM-5. Para evaluar si una persona presenta un TUA y para determinar su gravedad, el médico o terapeuta le somete a una serie de 11 preguntas o criterios. Cualquier persona que cumpla con 2 de los 11 criterios, durante el mismo periodo de 12 meses, recibirá un diagnóstico de TUA. En función del número de respuestas afirmativas

o síntomas que presente el sujeto se gradará la intensidad de leve, moderada o grave (Tabla 3).

Tabla 3. Criterios diagnósticos para el TUA según el DSM-5.

DSM-5
Durante el último año:
1. ¿Ha habido veces en que terminó bebiendo más, o por más tiempo, de lo deseado?
2. ¿Ha querido más de una vez reducir o dejar de beber, o lo intentó, pero no pudo?
3. ¿Ha pasado mucho tiempo bebiendo, o sintiéndose enfermo, o recuperándose de otros efectos de haber bebido?
4. ¿Ha deseado tanto beber que no podía pensar en ninguna otra cosa?
5. ¿Ha notado que beber, o sentirse enfermo por beber, a menudo le ha impedido ocuparse de su hogar o su familia?, ¿o le ha causado problemas laborales?, ¿o problemas escolares?
6. ¿Ha continuado bebiendo, aunque le ocasionara problemas con su familia o sus amigos?
7. ¿Ha abandonado o reducido realizar actividades que eran importantes o interesantes para usted, o que le proporcionaban placer, por beber?
8. ¿Se ha encontrado, más de una vez, en situaciones durante o después de beber que han aumentado sus probabilidades de sufrir lesiones (como conducir, nadar, utilizar maquinaria, caminar en una zona peligrosa o tener relaciones sexuales sin protección)?
9. ¿Ha continuado bebiendo a pesar de que le estaba haciendo sentir deprimido o ansioso, o le estaba empeorando otro problema de salud?, ¿o después de haber tenido una laguna mental?

10. ¿Ha tenido que beber mucho más que otras veces para conseguir el efecto que deseaba?, ¿o ha detectado que la cantidad habitual de bebidas tuvo un efecto mucho menor que antes?
11. ¿Ha notado que cuando los efectos del alcohol desaparecieron, tuvo síntomas de abstinencia, como dificultad para dormir, temblores, agitación, náuseas, sudoración, el corazón acelerado o convulsiones?, ¿o percibió cosas que no estaban presentes?
La presencia de al menos 2 de estos síntomas indica trastorno por uso de alcohol (TUA) . La gravedad del TUA se define en función de la cantidad de criterios que cumple una persona: leve (de 2 a 3 síntomas), moderada (de 4 a 5 síntomas) o grave (de 6 o más síntomas).

Fuente: Tabla de elaboración propia obtenida del DSM-5.

La OMS establece los niveles de riesgo relacionados con el alcohol midiéndolos en unidades de bebida estándar (UBE), donde una unidad equivale a 10 gramos de alcohol puro, lo que sería igual a una consumición de bebidas sin destilar o a media consumición de destilados. Por ejemplo, una copa de vino de 100 ml, una lata de cerveza de 220 ml o un vaso de licor de 30 ml equivaldrían a una UBE.

Según la OMS, a partir de 4 UBE al día, en hombres, y 2 UBE en el caso de las mujeres ya se considera un consumo de riesgo, con el que la salud del sujeto se puede ver ya comprometida. Cuando se superan las 6 UBE al día o 42 a la semana en los hombres o las 4 UBE al día o 28 a la semana en el caso de las mujeres, la OMS lo considera un consumo perjudicial; también cuando se produce la ingesta de 5 o más consumiciones en una sola ocasión al menos 4 veces en el mes. A partir del momento que se considera consumo perjudicial, el sujeto afectado puede sufrir graves daños para su salud y es cuando necesitaría comenzar un tratamiento para reducir el consumo de alcohol.

A pesar de la alta prevalencia del TUA, este se encuentra con menos del 20% de los casos diagnosticados, por lo que su diagnóstico pasaría también por utilizar instrumentos de cribado en el ámbito de la atención primaria, como el test para la detección del consumo de alcohol (AUDIT), con lo que podrían ser detectadas hasta el 80% de las personas con TUA (Tabla 4).

Tabla 4. Test AUDIT de Dependencia Alcohólica.

	Pregunta	Respuestas y puntuación
1	¿Con qué frecuencia consumes bebidas alcohólicas?	Nunca (0). Una o menos veces al mes (1). 2 a 4 veces al mes (2). 2 o 3 veces a la semana (3). 4 o más veces a la semana (4)
2	¿Cuántas bebidas alcohólicas consumes normalmente cuando bebes?	1 o 2 (0). 3 o 4 (1). 5 o 6 (2). 7 a 9 (3). 10 o más (4)
3	¿Con que frecuencia tomas 6 o más bebidas alcohólicas en un solo día?	Nunca (0). Menos de una vez al mes (1). Mensualmente (2). Semanalmente (3). A diario o casi a diario (4)
4	¿Con que frecuencia, en el curso del último año, has sido incapaz de parar de beber una vez que habías empezado?	Nunca (0). Menos de una vez al mes (1). Mensualmente (2). Semanalmente (3). A diario o casi a diario (4)
5	¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no pudiste atender tus obligaciones porque habías bebido?	Nunca (0). Menos de una vez al mes (1). Mensualmente (2). Semanalmente (3). A diario o casi a diario (4)
6	¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	Nunca (0). Menos de una vez al mes (1). Mensualmente (2). Semanalmente (3). A diario o casi a diario (4).
7	¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, has tenido remordimientos o sentimientos de culpa después de haber bebido?	Nunca (0). Menos de una vez al mes (1). Mensualmente (2). Semanalmente (3). A diario o casi a diario (4)
8	¿Con qué frecuencia, en el curso del último año, no has podido recordar lo que sucedió la noche anterior porque habías estado bebiendo?	Nunca (0). Menos de una vez al mes (1). Mensualmente (2). Semanalmente (3). A diario o casi a diario (4).
9	Tú o alguna otra persona ¿Habéis resultado heridos porque habías bebido?	No (0). Sí, pero no en el curso del último año (2). Sí, en el último año (4)
10	¿Algún familiar, amigo, médico o profesional sanitario han mostrado preocupación por tu consumo de alcohol, o te han sugerido que dejes de beber?	No (0). Sí, pero no en el curso del último año (2). Sí, en el último año (4).

Fuente: Tabla de elaboración propia obtenida de la OMS.

Dicha prueba fue creada por la OMS con el objetivo de lograr una detección precoz de los problemas del alcoholismo y poner en curso estrategias tempranas de prevención.

Una vez realizado el test se suman los resultados de cada respuesta que está entre paréntesis detrás de la misma. Una puntuación de 8 o más en hombres (de 7 en mujeres) indica una fuerte probabilidad de daños por el consumo de alcohol. Una puntuación de 20 o más implica una dependencia del alcohol.

1.4.4 Tratamiento

El tratamiento del TUA puede variar en función del individuo, pero en líneas generales, este abordaje supone una combinación de enfoques terapéuticos, grupos de apoyo mutuos y medicación (Figura 7). El objetivo es suspender o, como alternativa, reducir el consumo de alcohol y así mejorar la calidad de vida del paciente.

Uno de los principales problemas del tratamiento es que los pacientes con TUA no se ven capaces de conseguir la abstinencia total, por lo que no se encuentran motivados a ser tratados. De hecho, se estima que menos del 10% comienza una terapia, por lo que un nuevo punto de vista más real y aceptado por más de un 40% de las personas con TUA es la reducción del consumo de alcohol en lugar de la abstinencia total (156). Además, está comprobado que el porcentaje de éxito mejora notablemente cuando es el propio paciente el que elige su objetivo terapéutico (157).



Figura 7. Tratamiento del trastorno por uso de alcohol.

Fuente: obtenida de internet, adaptada de Avani K. Patel.

Actualmente existen tres medicamentos aprobados por la *U.S Food and Drug Administration* (FDA) para ayudar a las personas a detener o reducir su consumo de alcohol y prevenir la recaída:

- Naltrexona: es un fármaco antagonista opiáceo derivado de la oximorfona, análogo estructural de la naloxona, que bloquea la respuesta a los opiáceos exógenos y péptidos opioides endógenos, igual que la naloxona, pero con mayor potencia y duración. De efecto antagonista competitivo de los receptores opioides, se utiliza en los programas de deshabituación de

opiáceos para mantener la abstinencia tras la retirada de estos. Verificada la abstinencia, se aplica la prueba de provocación con naltrexona para confirmarla. Se utiliza también en el tratamiento de la bulimia y algunas enfermedades neurológicas. Se administra por vía oral y es de acción prolongada.

- **Acamprosato:** análogo estructural del ácido γ -aminobutírico, antagonista competitivo del receptor NMDA (ácido N-metil-D-aspartico), que modula la neurotransmisión glutamatérgica alterada por el consumo de alcohol. Está indicado en el tratamiento del mantenimiento de la abstinencia alcohólica para prevenir la recaída de pacientes alcohólicos en rehabilitación. Se puede administrar solo o en combinación con naltrexona. Se administra por vía oral.
- **Disulfiram:** inhibidor de la aldehído-deshidrogenasa que impide la degradación del acetaldehído, metabolito del alcohol, a ácido acético, con la acumulación resultante de acetaldehído en el organismo hasta niveles tóxicos. De efecto vasodilatador, produce rubor, palpitaciones en cabeza y cuello, cefalea pulsátil, hipotensión, dificultad respiratoria, vómitos, náuseas, debilidad y confusión cada vez que se consume alcohol. Estos efectos inducen a la aversión al alcohol por lo que se emplea en el tratamiento del alcoholismo crónico. Se administra por vía oral.

Ninguno de estos fármacos es adictivo y puede usarse tanto como un tratamiento único, como en combinación con otras estrategias de desintoxicación y de deshabitación.

Con todo ello, podemos distinguir 3 fases en el tratamiento de la dependencia al alcohol:

1. Desintoxicación: es un proceso medicalizado a través del cual se pretende suspender el consumo de alcohol controlando los aspectos físicos comprometidos, principalmente, intentando eliminar o reducir el síndrome de abstinencia al alcohol. Su principal objetivo es facilitar el inicio de la abstinencia de alcohol dentro del propio entorno del paciente o, si ello no fuera posible, mediante ingreso hospitalario. Se lleva a cabo mediante unas indicaciones y seguimiento por parte del terapeuta, además, si fuera necesario, apoyado por un tratamiento farmacológico.

2. Deshabitación: fase en la que se incluyen todos los medios terapéuticos para facilitar que el paciente intente abandonar el consumo de alcohol y aprenda a vivir sin beber, dejando hábitos nocivos e incorporando nuevos hábitos saludables. Ello se consigue a través de un abordaje farmacológico, con los fármacos anteriormente mencionados, y un manejo psicoterapéutico a través de las múltiples terapias psicológicas conocidas, tanto a nivel individual, como el enfoque conductivo-conductual, el enfoque psicodinámico o el enfoque motivacional, como las terapias de grupo: motivacionales, de discusión, de autoayuda, de prevención de recaídas.

3. Rehabilitación: en esta fase se pretende que el sujeto normalice todos los aspectos de su vida, tanto familiar como social y laboral. En esta etapa puede ser necesaria la participación de un trabajador social que realice un seguimiento pormenorizado de los avances o de las posibles recaídas del paciente.

1.4.5 Alcohol y retina

La neuropatía óptica nutricional y tóxica, que puede afectar a bebedores de alcohol con carencias de proteínas y vitaminas del grupo B, se refiere a un grupo de trastornos médicos definidos por una discapacidad visual debida al daño en el nervio óptico resultante de la exposición a una toxina. Su patogenia exacta es desconocida, pero la desnutrición producida por el consumo de alcohol parece ser una de las principales causas. Las alteraciones a nivel mitocondrial que afectan a la respiración celular (fosforilación oxidativa) son el detonante de la pérdida axonal, afectándose esencialmente las neuronas parvocelulares en el haz papilomacular, de lo que deriva una reducción del grosor de la CFNR (158).

Existen otras líneas de investigación en las que informan de las alteraciones que produce el alcohol en las células ARPE-19. Estas células se encuentran formando una línea celular del EPR de los humanos y se ha determinado que cierta exposición al alcohol induce a la formación de 4-hidroxinonenal (4-HNE), que es un hidroxialquenal α , β -insaturado, por peroxidación de lípidos en las células ARPE-19. El 4-HNE se encuentran en mayor cantidad durante el estrés oxidativo debido al aumento de la reacción en cadena de la peroxidación lipídica. Todo esto, teniendo en cuenta el papel del EPR en la fisiología y fisiopatología de la retina, unido a otras características neurodegenerativas como el daño mitocondrial y la activación de la autofagia que induce la exposición al alcohol, dan nuevos conocimientos sobre el mecanismo de neurodegeneración causado por la toxicidad alcohólica en las células de la retina (159).

1.5 Antecedentes y estado actual del tema. Justificación

Existe un gran interés por encontrar biomarcadores que permitan diagnosticar con mayor prontitud y de la forma menos invasiva posible las diferentes enfermedades neurodegenerativas (EP, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple) y otras patologías (trastornos por abuso de sustancias, migrañas, etc.), facilitando el seguimiento de estas. Hace unos años, a raíz de la introducción del sistema de observación y medida de la retina mediante OCT, se pensó que podría ser utilizado para observar las degeneraciones neuronales trans-sinápticas retrógradas que provoca en las células ganglionares de la retina una enfermedad neurodegenerativa (160), ya que es una técnica de observación no invasiva, rápida, objetiva y reproducible para cuantificar el espesor de la retina.

Diversos trabajos han constatado una reducción del espesor de la CFNR en diferentes enfermedades neurológicas en las que se origina una degeneración a nivel cerebral. Inzelberg et al., en 2004 (24), fueron los primeros en publicar resultados relacionados con la EP, seguidos por Altintas en 2008 (161), Hajee en 2009 (62), Aaker en 2010 (162), Moschos (163) y Archivald (164), ambos en 2011. En estos trabajos, la medida con OCT confirmó un adelgazamiento en la mácula (62, 162) y en la CFNR (165, 166) de pacientes con EP respecto a controles sanos.

Lamirel et al., en 2009 (167), agruparon en un estudio todas las posibilidades que la OCT puede ofrecer en neurología. Del mismo modo, Jindahra et al. en 2010 (168) estudiaron las aplicaciones en neurología del OCT, mostrando su utilidad en esclerosis múltiple, neuromielitis óptica, enfermedad de Alzheimer y EP.

En 2014 se publicó un meta-análisis sobre cambios en la CFNR y EP (169) y otro más reciente, en 2019, centrado en estudios de casos y controles y utilizando un SD-OCT, permitió evaluar todas las capas de la retina por separado (170).

Varios estudios han comparado las alteraciones de la CFNR y de la CCG que se han encontrado en la EP (171, 172) y en la enfermedad de Alzheimer (173, 174) frente a pacientes con glaucoma. El adelgazamiento en las capas de la retina parece ser más pronunciado en el glaucoma que en la EP. Sin embargo, los patrones de adelgazamiento de la CFNR parecen imitar los del glaucoma, con una relativa preservación del sector nasal en el caso de la EP (175). Esto podría indicar una fisiopatología subyacente común, con una variante, más progresiva, que evolucionaría a glaucoma y otra, más leve, relacionada con los pacientes con EP (176, 177).

Algunos autores observaron que el grosor medio de la CFNR peripapilar era más delgado en pacientes con migraña que en controles sanos, y la mayoría advirtieron una reducción de un cuadrante específico (25, 139, 178-181). Según estos autores, la pérdida axonal es un reflejo de la reducción del espesor de la CFNR.

Tan et al. (182) no encontraron reducción en el espesor de la CFNR en pacientes con migraña. Sin embargo, Martínez et al. (183) indicaron que el grosor promedio de la CFNR era significativamente menor en los pacientes con migraña que en los controles. Los mismos investigadores, en otro estudio del año 2008 (25), no apreciaron diferencias en el grosor medio de la CFNR entre los pacientes con migraña y los sujetos control, salvo en el cuadrante temporal que era más delgado en pacientes con migraña. Además, encontraron una fuerte correlación entre la gravedad de la migraña y los parámetros de grosor promedio de la CFNR.

Gipponi et al. (139), en 2013, hallaron un adelgazamiento significativo en el cuadrante superior de la CFNR, pero no apreciaron diferencias en el grosor foveal y el volumen macular en pacientes con migraña en relación a mujeres sanas. Tampoco encontraron una relación entre la reducción del grosor de la CFNR y la duración y frecuencia de la migraña.

En otras investigaciones, donde se estudió específicamente pacientes con migraña con aura, también se encontró adelgazamiento de la CFNR y de las CCG con respecto a los que padecían la migraña sin aura y a los controles (135). Kirbas et al. (178), en 2013, utilizando un SD-OCT para estudiar a pacientes con MC, encontraron que el cuadrante superior fue significativamente menor en los pacientes con MC que en los controles sanos.

En estudios más recientes también se encuentra un adelgazamiento en diversas capas de fibras de la retina en pacientes con migraña (184).

En la mácula, donde la densidad de células ganglionares es máxima y donde otras estructuras anatómicas están ausentes, la medida del grosor y el volumen macular posibilita la valoración de la pérdida neuronal. Diferentes trabajos han utilizado la OCT para estudiar posibles cambios en el espesor macular en pacientes con migraña. Mientras existen estudios donde no se encuentran variación en el grosor macular en pacientes con migraña respecto a los controles sanos (139, 180), en otros, en cambio, sí se informa de adelgazamientos significativos en el grosor y volumen macular (135, 179, 185).

Las discrepancias que se aprecian entre las conclusiones de los diferentes trabajos pueden ser debidas a la diferencia entre los métodos utilizados, la gravedad de la migraña y la edad media de los participantes. También parece ser que influye notablemente la

tecnología utilizada. En los primeros estudios se utilizaba la tecnología TD-OCT. Sin embargo, en los más recientes, el uso de una resolución mejorada, como la de SD-OCT, es capaz de detectar cambios estructurales más finos y últimamente la tecnología de ultra alta resolución SS-OCT va a mejorar la precisión de las medidas y ayudará a poder discernir cambios más sutiles en los espesores retinianos. Incluso el no tener en consideración la longitud axial puede influir, pues la direccionalidad de la reflectancia puede ser muy diferente entre dos ojos de diferente tamaño, y de esta forma, reducir la precisión de la medida del grosor de las capas de la retina. Por esta razón, en esta tesis se limitó el rango de graduación de los pacientes y los controles.

Aun así, casi todos los estudios muestran una reducción del grosor de la CFNR en los pacientes con migraña en comparación con el grupo de control sano, y llegan a la conclusión de que la disminución de células ganglionares retinianas refleja la degeneración de las estructuras cerebrales de los pacientes. Por tanto, la medición del grosor de la CFNR peripapilar, CCG y macular con OCT, unido a la naturaleza no invasiva de la técnica, podría ser una estrategia útil como biomarcador para el diagnóstico y seguimiento de los diferentes trastornos neurológicos, así como para comprender su etiopatogénesis

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

En la presente tesis doctoral, se plantean las siguientes HIPÓTESIS de trabajo:

Existirían diferencias entre los valores de espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina y/o grosor macular entre los pacientes afectados por las patologías estudiadas y los controles sanos, por lo que dichas alteraciones retinianas podrían ser consideradas como un biomarcador temprano de pérdida axonal y neural de la enfermedad.

Esta hipótesis de trabajo puede desdoblarse de la siguiente manera:

1. Existiría una disminución del espesor de la CFNR en pacientes con EP, MC y TUA.
2. Existiría disminución del espesor macular y de la CCG en pacientes con EP, MC y TUA.
3. Existirían diferencias entre las diferentes zonas de la retina analizadas entre EP, MC y TUA.
4. Existiría una relación entre la reducción de los espesores en las capas analizadas y las variables de valoración neurológicas u otras variables, de las diferentes patologías evaluadas.
5. La OCT podría ser una herramienta útil como biomarcador para el diagnóstico temprano y seguimiento de la EP, MC y TUA.

Considerando las hipótesis descritas previamente, los OBJETIVOS planteados en el presente trabajo son los siguientes:

1. Investigar los posibles cambios morfológicos y funcionales retinianos en pacientes con enfermedades neurodegenerativas (concretamente la EP), otras patologías (como la MC) y los producidos por sustancias de abuso (como el alcohol), midiendo el espesor de la CFNR peripapilar, de la CCG y de las fibras maculares, usando un OCT.
2. Encontrar una correlación entre las alteraciones morfológicas en la retina con la duración de la EP y su gravedad.
3. Encontrar una correlación entre las alteraciones morfológicas en la retina con los años de evolución en la MC.
4. Encontrar una relación entre las posibles alteraciones en la retina de los pacientes con MC y la lateralidad del dolor de su migraña.
5. Encontrar una correlación entre las alteraciones morfológicas en la retina y el TUA, intentando determinar las consecuencias del consumo de alcohol en la retina y evaluar si las posibles alteraciones pudieran relacionarse con el consumo de alcohol y el deterioro cognitivo asociado.
6. Valorar la utilidad del OCT como herramienta para el diagnóstico y seguimiento de dichas patologías.

3 MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

En la presente tesis doctoral se ha realizado un estudio observacional, transversal, analítico, en un grupo de sujetos diagnosticados de EP, otro de MC y otro con TUA, comparándolos con controles sanos ajustados por edad y género. Estos fueron sometidos a un reconocimiento no invasivo, con SD-OCT, para establecer una posible presencia de variaciones en la CFNR, en la CCG y en la mácula.

3.2 Sujetos

La muestra poblacional se dividió en dos grupos:

- Grupos de investigación: pacientes con EP, MC y TUA diagnosticados por el especialista correspondiente.
- Grupo control: sujetos sanos reclutados entre las personas que acuden a la consulta de optometría, que acceden voluntariamente a colaborar en el estudio y que son preseleccionados, pareados por edad y género al grupo de enfermos.

Los sujetos fueron seleccionados por muestreo consecutivo entre las personas y pacientes que acudieron a la consulta de optometría en el periodo que duró la toma de muestras, entre abril de 2018 y mayo de 2019. Las medidas fueron tomadas, en todos los casos, en horario matutino, entre las 10 y las 12 horas, para evitar que la hora pudiera influir en el espesor de la retina.

La muestra está formada por 322 sujetos (322 ojos) que cumplen los criterios de inclusión del estudio, y se dividió en cuatro grupos:

3.2.1 Grupo de investigación “Enfermedad de Parkinson”

Este grupo consta de 50 pacientes reclutados a través de la Asociación Provincial de Parkinson de Linares-Jaén. Todos los pacientes incluidos en el estudio estaban diagnosticados por un neurólogo basándose en los criterios diagnósticos internacionalmente aceptados de la *Parkinson's Disease Society Brain Bank* (44). Se registró la historia clínica detallada de los pacientes y se obtuvo información sobre la edad de inicio de la enfermedad, la gradación clínica de gravedad mediante la escala de HYS (48), comorbilidades y medicación.

3.2.2 Grupo de investigación “Migraña crónica”

Este grupo consta de 90 pacientes reclutados a través de la consulta de optometría de Centro Óptico Raga en Linares (Jaén) y la en la consulta de neurología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Los pacientes fueron diagnosticados de migraña crónica por un especialista médico, según los criterios de la IHS (70).

Se registraron los antecedentes y la historia clínica detallada de los pacientes. Asimismo, se obtuvo información sobre la frecuencia de los ataques de migraña, la lateralización del dolor, la edad de inicio de la migraña, años de evolución de la MC, la duración, la presencia o ausencia de aura y la medicación que los pacientes tomaban tanto para la prevención como para el tratamiento de su MC.

Se aplicó el cuestionario MIDAS (*Migraine Disability Assessment Scale*) para valorar como afectó la MC a la calidad de vida en los últimos 3 meses (Anexo I).

3.2.3 Grupo de investigación “Trastorno por uso de alcohol”

Este grupo consta de 21 pacientes que fueron reclutados en los grupos de prevención de recaídas y de terapia de habilidades sociales de la Unidad de Alcoholismo del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Estos grupos psicoterapéuticos se ofrecen a pacientes que ya han completado la fase de desintoxicación del alcohol, y se centran en la adquisición de habilidades para detectar y prevenir las recaídas en una primera etapa. En una segunda etapa, pretenden centrarse en otras habilidades diferentes, como la gestión de la ansiedad, la ira o la culpa, que pueden estar asociadas a la recaída en el consumo de alcohol.

Dichos pacientes se encontraban diagnosticados por un especialista médico, según los criterios del DSM-5 durante al menos 5 años continuos y habían estado abstinentes durante al menos 3 meses.

Se registró su historia clínica, la trayectoria de consumo de alcohol, la edad inicial de consumo de alcohol, la cantidad de consumo de alcohol que habían tenido según la UBE y el tiempo actual de abstinencia.

Para evaluar el deterioro cognitivo asociado al consumo de alcohol, se utilizó el Test de Detección de Deterioro Cognitivo en el Alcoholismo (TEDCA) (Anexo II). Este test incluye tres de las áreas cognitivas que se deterioran con el consumo de alcohol, como son el área visual-espacial, la memoria y el aprendizaje, y las funciones ejecutivas (186). La prueba TEDCA es una herramienta desarrollada para evaluar las alteraciones cognitivas en pacientes dependientes del alcohol. El punto de corte establecido en dicho test es una puntuación de 10,5, de modo que los sujetos con puntuaciones similares o

inferiores presentan déficits cognitivos. El tiempo de aplicación del cuestionario es de 8 a 10 minutos.

3.2.4 Grupo control

Este grupo consta de 211 sujetos sanos, mayores de 18 años y caucásicos. Los controles se seleccionaron entre pacientes que acudían a revisiones optométricas rutinarias y otros voluntarios sanos. Se les informó de la naturaleza del estudio y de las pruebas que se les iba a realizar antes de la firma del consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron:

- Cualquier enfermedad neurológica o sistémica con afectación del SNC.
- Enfermedades sistémicas como DM, hipertensión arterial (HTA) o cualquier otra que pudiera afectar al sistema visual.
- Antecedentes familiares de EP o de migraña.
- Alcoholismo o tabaquismo importante.
- Agudeza visual (AV) inferior a 1,00, con o sin corrección.
- Cataratas que no permitieran una imagen de calidad con OCT.
- Estrabismo u ojo vago.
- Antecedentes de traumatismo o cirugía ocular, a excepción de operados de cataratas.
- Cualquier patología oftalmológica crónica, vascular o inflamatoria.

- Graduaciones, de miopía o hipermetropía, cuyo equivalente esférico fuera mayor de 5 dioptrías (dp) y/o astigmatismos mayores de 3 dp.
- Hipertensión ocular (> 21 mm Hg) y/o sospecha de glaucoma.

3.3 Criterios de inclusión de los pacientes

Todos los pacientes y voluntarios sanos debieron firmar un consentimiento informado, indicando su participación voluntaria en el estudio (Anexos III, IV, V y VI), siendo los criterios de inclusión los siguientes:

- Personas mayores de 18 años y caucásicos.
- En pacientes con EP, diagnóstico por un neurólogo mediante criterios internacionalmente reconocidos (*Parkinson's Disease Society Brain Bank*) y la gradación clínica la enfermedad mediante la escala de HYS.
- En pacientes con MC, cumplir el requisito de estar diagnosticados de MC por un especialista médico, según los criterios de la *International Headache Society* (70).
- En los pacientes con TUA, cumplir los criterios del DSM-5 durante al menos 5 años continuos y haber estado abstinentes durante al menos 3 meses.

3.4 Criterios de exclusión de los pacientes

- Pacientes con síntomas parkinsonianos de otras etiologías: tóxicas, farmacológicas, vasculares-isquémicas, tumorales o infecciosas.

- Pacientes con otra enfermedad neurológica, como enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, epilepsia, tumor o traumatismo craneoencefálico.
- Pacientes con EP en estadios graves de la enfermedad (HYS > 4).
- Pacientes con MC tratados con triptanes (por su efecto vasoconstrictor).
- Pacientes tratados con cualquier otro fármaco con efecto vasoconstrictor como análogos de la vasopresina o los agonistas de los receptores alfa-adrenérgicos (fármacos utilizados principalmente para tratar la hipotensión arterial).
- El consumo activo de alcohol u otras sustancias (a excepción de la nicotina).
- Pacientes con deterioro cognitivo importante.
- Pacientes con patología sistémica que pudiera afectar a su sistema visual (como DM, hipertensión o hipotensión arterial no controlada, dislipemias, trastornos de coagulación, enfermedades cardíacas).
- Pacientes con cualquier enfermedad oftalmológica crónica.
- Pacientes con antecedentes de traumatismo o cirugía ocular, a excepción de los operados de cataratas.
- Pacientes con opacidad de medios, como cataratas maduras o leucomas corneales, que no permita la obtención de las medidas.
- Hipertensión ocular (> 21 mg Hg) y/o sospecha de glaucoma.
- Criterios de calidad de la imagen obtenida por la OCT: tomografías bien centradas en mácula y con una potencia de señal mayor de 20 dB (SNR < 20 dB).

3.5 Consideraciones éticas

El presente estudio se realizó de acuerdo con los Principios Básicos para toda Investigación Médica, Declaración de Helsinki, respetando los principios legales aplicables (generales y autonómicos) sobre la protección de datos personales, así como los referentes a los derechos en materia de información y documentación sanitaria.

Se solicitó la aprobación del estudio al Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Camilo José Cela (UCJC), cuya resolución se adjunta en el Anexo VII, y en la que se certifica que el estudio se encuentra sujeto a las disposiciones éticas institucionales de la UCJC y la Declaración de Helsinki. No existe conflicto de intereses por parte del investigador.

Previo a la inclusión de los pacientes al estudio se les explicó el procedimiento y finalidad del proyecto, se solicitó la firma del consentimiento informado y se cumplió la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPD).

3.6 Tomógrafo de coherencia óptica

El dispositivo OCT utilizado fue el modelo Topcon 3D OCT-1 Maestro (Topcon, Itabashi-ku, Tokio, Japón) (Figura 8), versión del *firmware* 1.29. Se trata de un OCT de dominio espectral (SD-OCT) que combina una cámara de fondo de ojo a color de alta resolución con la última tecnología OCT de dominio de Fourier y proporciona una alta velocidad de captura de 50.000 A-Scans/seg (imágenes, en sentido axial, obtenidas por segundo), una resolución transversal de 20 μm y de 6 μm de resolución axial.

Con este instrumento se evaluó el espesor de la CFNR peripapilar, de la CFNR macular, de la CCG y macular. Los escaneos, para todos los participantes, fueron realizados bajo las mismas condiciones de iluminación tenue y por el mismo técnico experimentado (I.R-M).



Figura 8. 3D OCT-1 Maestro de Topcon.

Fuente: imagen tomada del catálogo del fabricante Topcon.

Se utilizó un objetivo de fijación interna en todos los escaneos con el sistema totalmente automatizado de alineación, enfoque y captura, además de seguimiento ocular en tiempo real, autocentrado de fovea y papila, para ajustar el movimiento ocular.

El espesor macular y de la CFNR en la mácula, medido en micras, fue determinado y analizado automáticamente por el software *Fast Map v.8.40* del OCT, mediante el protocolo *3D Macula Report* (Figura 9). La evaluación del grosor macular por el programa incluía una exploración de 6,0 x 6,0 mm (horizontal/vertical), con una resolución de 512 x 128 píxeles, centrada en la fóvea y configurada en nueve cuadrantes. El protocolo *3D Macula Report*, tras el análisis del mapa macular, muestra los promedios numéricos de las mediciones para cada uno de los nueve cuadrantes, según lo definido por la cuadrícula del círculo ETDRS (Estudio del Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética; del inglés, *Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*). Los diámetros de los círculos concéntricos fueron 1, 3 y 6 mm para la exploración macular.

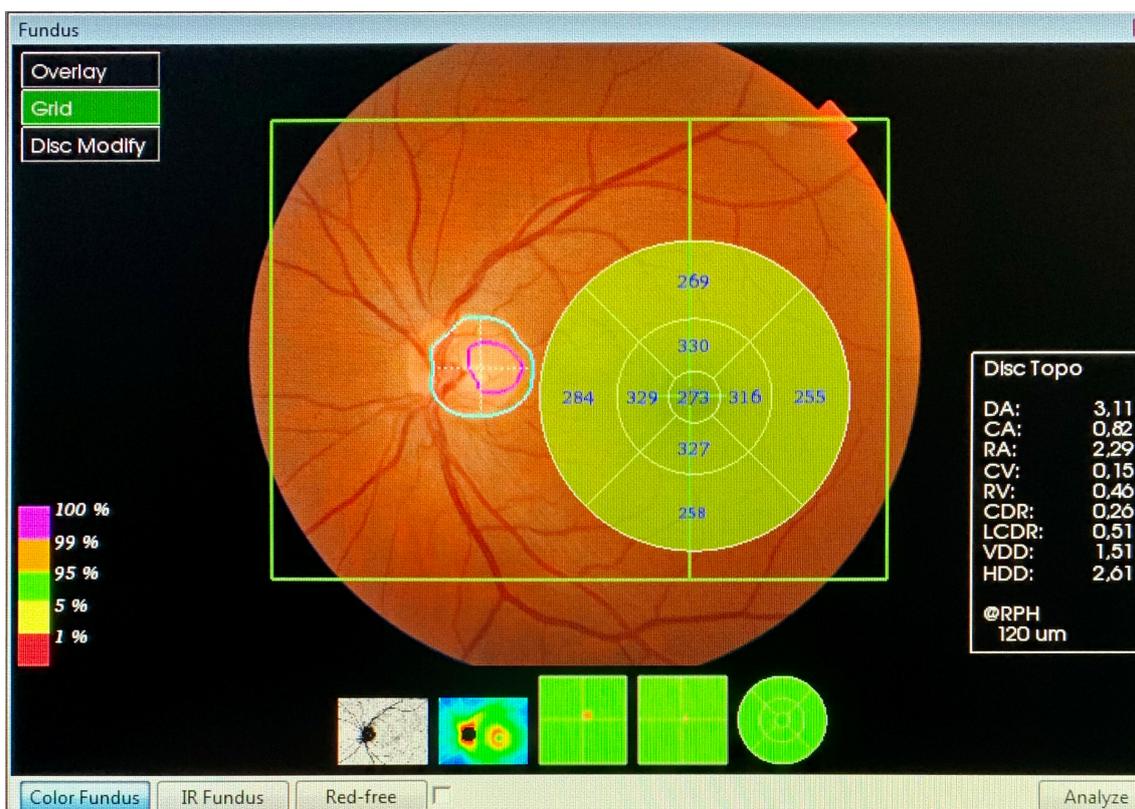


Figura 9. Protocolo *3D Macula Report* en la retina.

Fuente: propia, imagen tomada de uno de los pacientes del estudio.

Este software proporcionó un perfil de grosor de:

- Mácula: desde la membrana limitante interna (MLI) al epitelio pigmentario de la retina (EPR) incluidos (Figura 10), en 9 cuadrantes ETDRS; superior periférico, superior, central, inferior, inferior periférico, temporal periférico, temporal, nasal periférico. Centrados en fóvea (Figura 11).

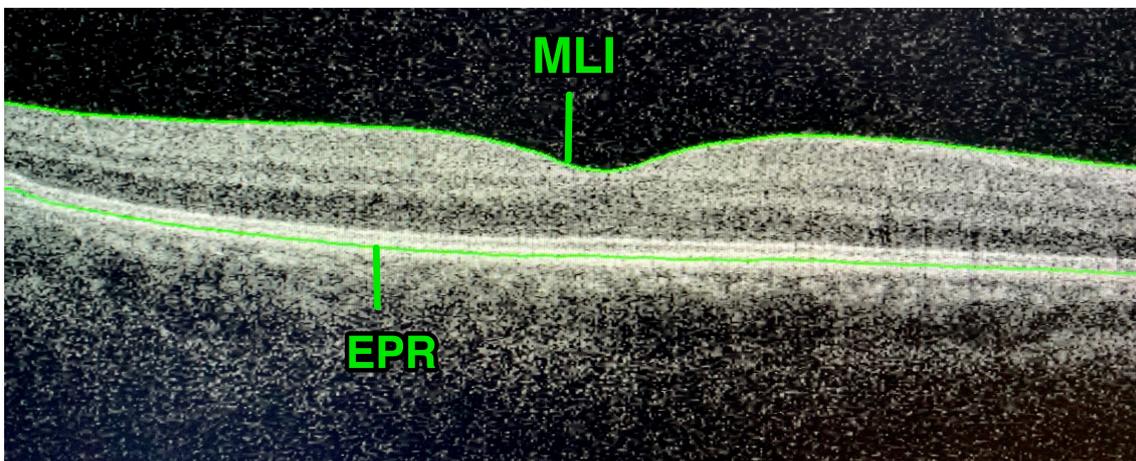


Figura 10. Mácula desde la ILM al EPR.

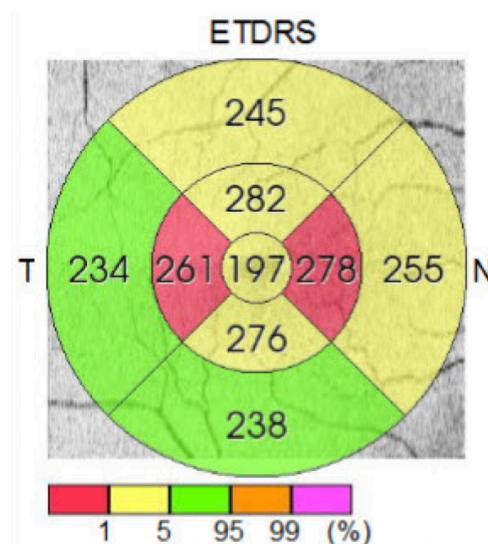


Figura 11. Cuadrantes ETDRS.

Fuente: propia, imágenes tomadas de uno de los pacientes del estudio.

- CFNR macular: desde la MLI a la CFNR incluidas (Figura 12), en 9 cuadrantes ETDRS; superior periférico, superior, central, inferior, inferior periférico, temporal periférico, temporal, nasal periférico. Centrados en fovea (Figura 13).

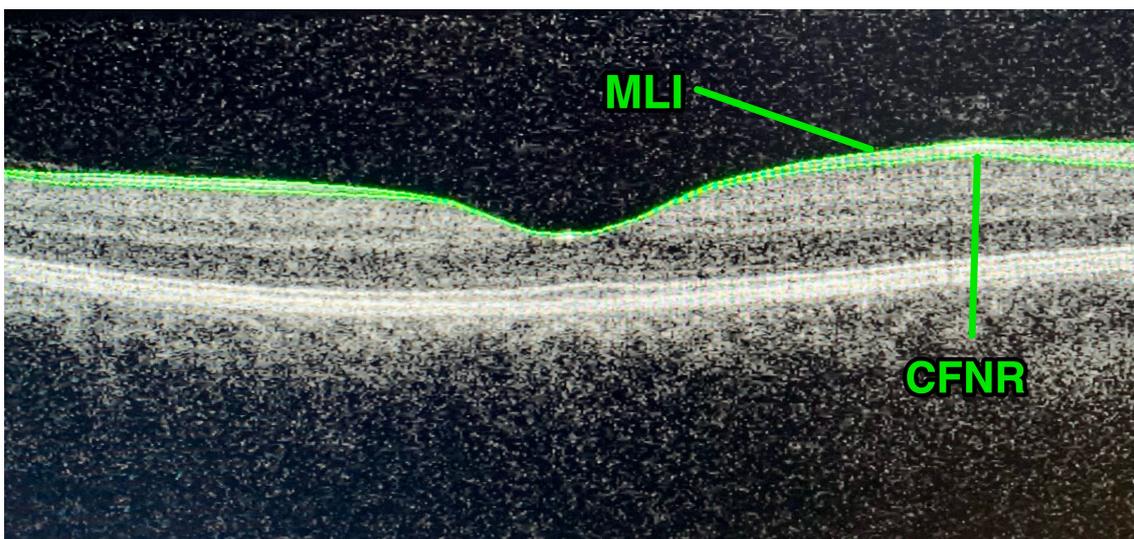


Figura 12. CFNR macular desde la MLI a la CFNR.

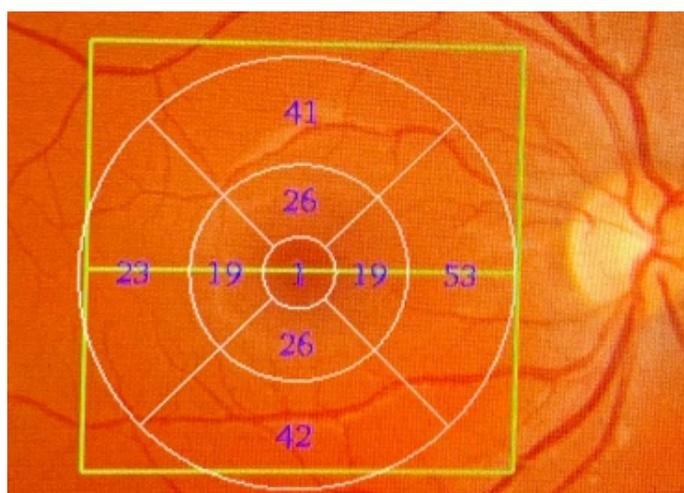


Figura 13. Cuadrantes ETDRS.

Fuente: propia, imágenes tomadas de uno de los pacientes del estudio.

Los parámetros de espesor peripapilar de la CFNR, GCL++ y GCL+ se calcularon automáticamente mediante el protocolo *3D Wide Report* (Figura 14). Un escáner de 12 x 9 mm (horizontal/vertical) con resolución de 512 x 128 píxeles, junto con una segmentación, utilizando algoritmos automatizados, de 6 capas de la retina (desde la MLI hasta el EPR) proporciona la medición y los mapas topográficos del nervio óptico y mácula en un solo escáner.

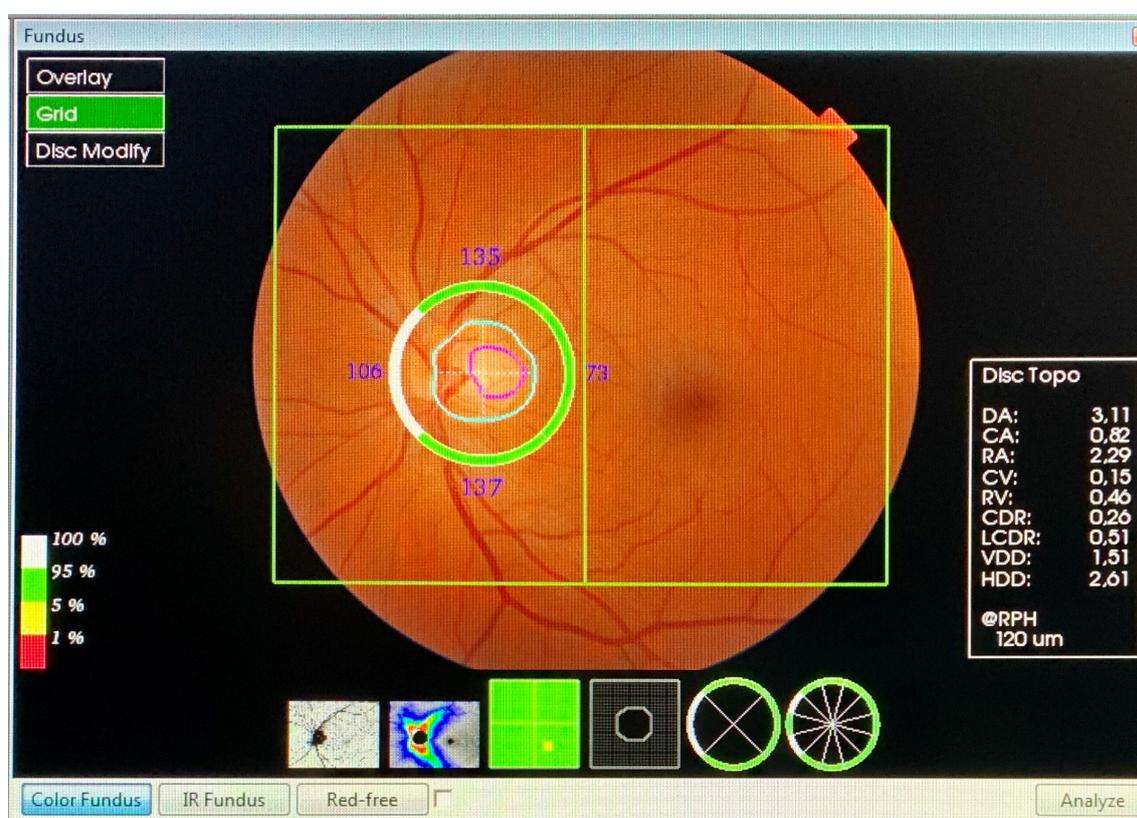


Figura 14. Protocolo *3D Wide Report* en la CFNR peripapilar.

Fuente: propia, imagen tomada de uno de los pacientes del estudio.

Este software proporcionó un perfil de grosor de:

- CFNR peripapilar: desde la MLI a la CCG incluidas (Figura 15), en cuatro cuadrantes; superior, inferior, nasal y temporal. Centrados en el nervio óptico (Figura 16).

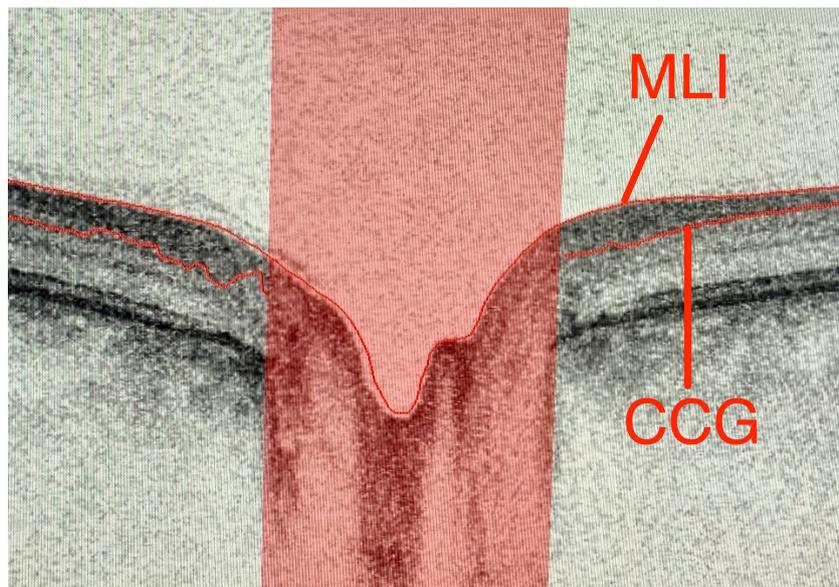


Figura 15. CFNR peripapilar desde la MLI a la CCG.

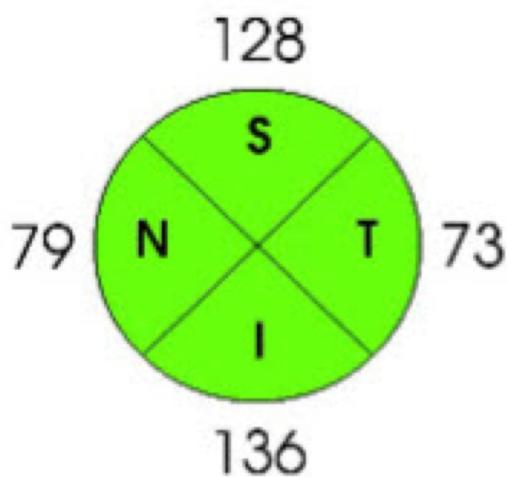


Figura 16. Cuadrantes peripapilares.

Fuente: propia, imágenes tomadas de uno de los pacientes del estudio.

- GCL++: segmentación de la retina desde la MLI a la capa nuclear interna (CNI) incluidas (Figura 17), en seis cuadrantes ETDRS; superior, superior temporal, superior nasal, inferior, inferior temporal, inferior nasal. Centrados en la fóvea (Figura 18).

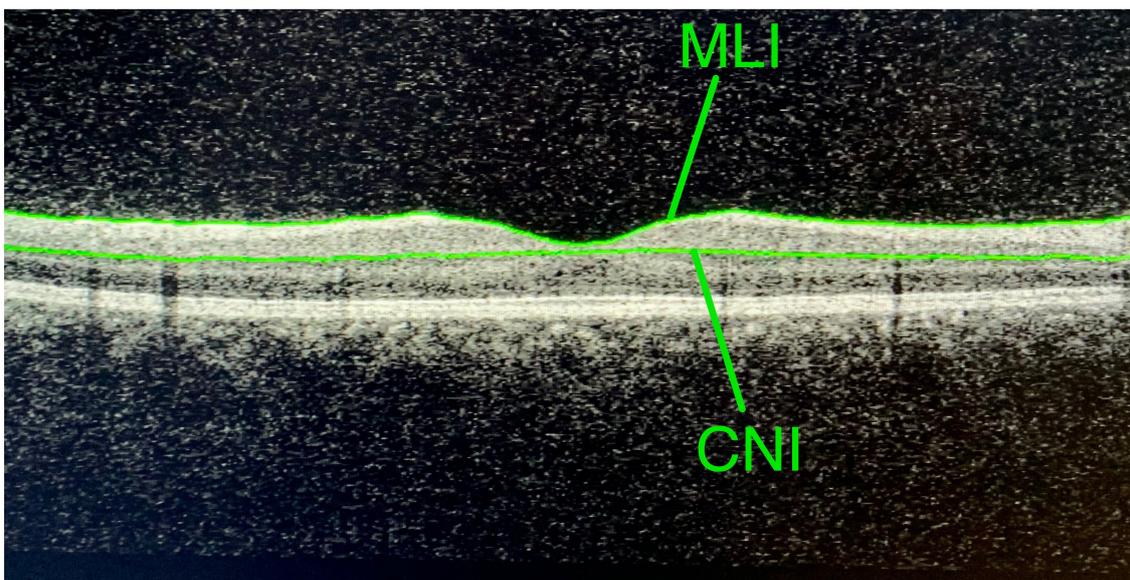


Figura 17. GCL++ desde la MLI a la CNI.

Fuente: propia, imagen tomada de uno de los pacientes del estudio.

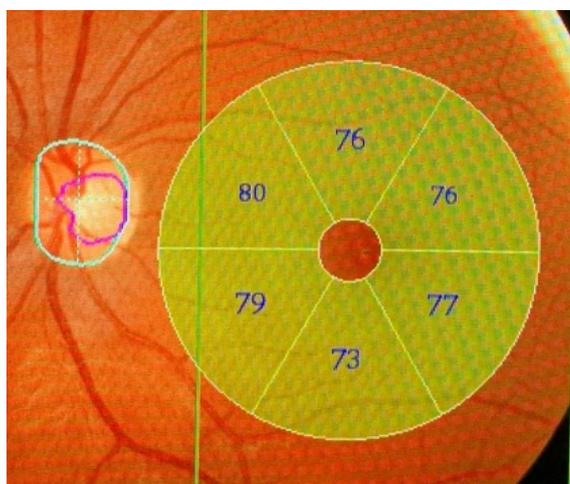


Figura 18. Cuadrantes ETDRS.

Fuente: propia, imagen tomada de uno de los pacientes del estudio.

- GCL+: segmentación de la retina desde la CCG hasta la CNI incluidas ambas (Figura 19), en seis cuadrantes ETDRS; superior, superior temporal, superior nasal, inferior, inferior temporal, inferior nasal. Centrados en la fóvea (Figura 18).

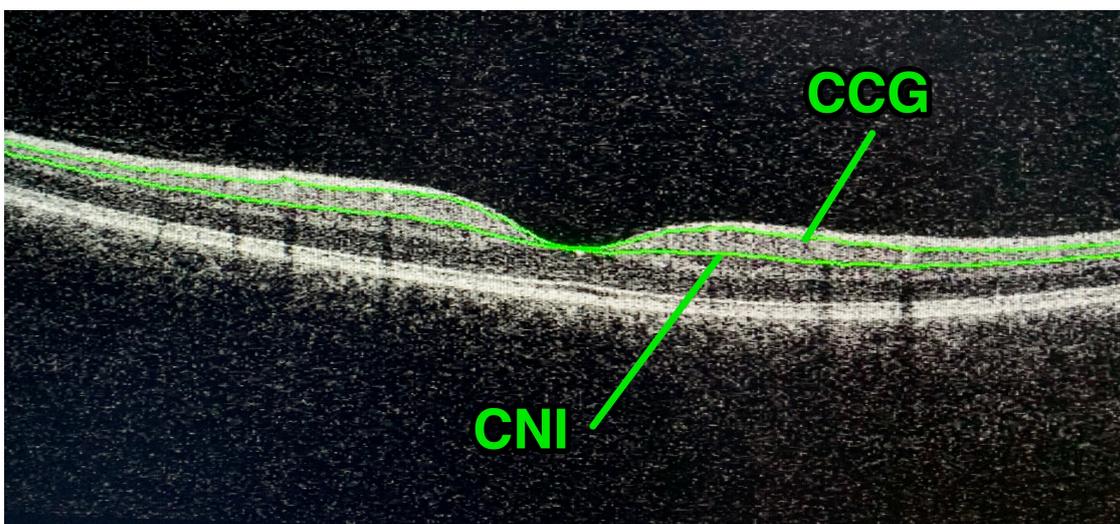


Figura 19. GCL+ desde la CCG a la CNI.

Fuente: propia, imagen tomada de uno de los pacientes del estudio.

3D OCT-1 Maestro utiliza una estimación de señal a ruido (SNR en dB) para indicar la calidad de las medidas realizadas. Después de todas las exposiciones, los escaneos no centrados o con SNR < 20 dB fueron excluidos del estudio. El informe del análisis también proporcionó una descripción del percentil ($\leq 95^\circ$ a $> 5^\circ$, normal; $\leq 5^\circ$ a 1° , límite; y $< 1^\circ$, anormal) en el que se encontraba el grosor de la CFNR, según la base de datos del fabricante de valores normales corregidos por edad.

3.7 Protocolo del estudio

En el marco del protocolo del estudio, se tomaron toda una serie de datos necesarios para el mismo:

1. Datos personales: nombre, género, edad y fecha de nacimiento.
2. Antecedentes de enfermedades personales y familiares, tanto orgánicas como oculares.
3. Años de evolución de la enfermedad (desde el diagnóstico). Puntuación en la escala de valoración neurológica HYS en EP. Cuestionario MIDAS en MC, y TEDCA en caso de TUA.
4. Tratamiento actual para la enfermedad neurodegenerativa y otros fármacos para cualquier enfermedad crónica.
5. Examen optométrico completo: pupilas, motilidad ocular, refracción ocular, mejor agudeza visual con corrección, medida de la presión intraocular (PIO), biomicroscopía y fondo de ojo.
6. OCT, utilizando los siguientes protocolos:
 - *3D Macula Report*: espesor de la retina en la mácula y espesor de la CFNR macular.
 - *3D Wide Report*: espesor de la CFNR peripapilar, de la capa GCL++ y de la capa GCL+.

3.8 Variables

Para el análisis de los resultados, se contemplaron las siguientes variables:

- *Variables de valoración neurológica*: tiempo transcurrido desde el diagnóstico y puntuación en las escalas de valoración antes descritas. Solo para MC: lateralidad del dolor de la migraña. Solo para TUA: TEDCA.

- *Variables de valoración oftalmológica*: espesores de la CFNR peripapilar (5 variables) y macular (10 variables), espesor retiniano macular (10 variables) y espesores de la capa GCL ++ y de la capa GCL + (7 variables) medidos con OCT para controles sanos, pacientes con EP, pacientes con MC y pacientes con TUA.

- *Otras variables*: edad, género, toma de la PIO, equivalente esférico de la graduación y AV. Sólo para TUA: cantidad de consumo de alcohol y tiempo medio de abstinencia.

3.9 Cálculo del tamaño muestral

Se utilizó el programa estadístico G*Power 3.1 para el cálculo de la muestra necesaria para detectar posibles diferencias entre grupos independientes (pacientes en estudio y sujetos control) con relación al adelgazamiento de las diferentes capas de la retina. Precizando 1 caso por cada control y esperando una diferencia de medias o un tamaño del efecto entre pacientes y controles de acuerdo con estudios previos (170, 187, 188), se precisarían:

- EP: con un tamaño del efecto esperado de 0,50, se necesitarían 51 pacientes con EP y 51 sujetos control para obtener un nivel de confianza

del 95% (riesgo $\alpha = 0,05$ o 5%) y un poder estadístico del 80% (riesgo $\beta = 0,20$ o 20%).

- MC: con un tamaño del efecto esperado de 0,38, se necesitarían 87 pacientes con MC y 87 sujetos control para obtener un nivel de confianza del 95% (riesgo $\alpha = 0,05$) y un poder estadístico del 80% (riesgo $\beta = 0,20$).
- TUA: con un tamaño del efecto esperado de 0,80, se necesitarían 21 pacientes con TUA y 21 sujetos control para obtener un nivel de confianza del 95% (riesgo $\alpha = 0,05$) y un poder estadístico del 80% (riesgo $\beta = 0,20$).

3.10 Análisis estadístico

Los análisis estadísticos se realizaron con el *software* de IBM *SPSS Statistics* versión 25 para *MacOS* (SPSS Inc. Chicago, IL). En primer lugar, se calculó el valor medio y la desviación estándar (DE) para todo el conjunto de variables medidas. Posteriormente se verificó el ajuste de las distintas variables cuantitativas a la normalidad mediante la prueba Kolmogórov-Smirnov para un nivel de significación del 5%, considerando la normalidad cuando el p-valor asociado al estadístico era superior al 0,05. Tras constatar la normalidad y homogeneidad de las varianzas, se utilizó estadística paramétrica.

Para evaluar si existían diferencias significativas entre las dos muestras, grupo de pacientes y grupo de controles, para las diferentes variables cuantitativas medidas en el

estudio, se utilizó la prueba T (estadístico t de Student) para muestras independientes. La significación estadística se consideró con un valor $p \leq 0,05$. Por tratarse de comparaciones múltiples se aplicó la corrección de Bonferroni, dividiendo el valor p entre el número de variables que se estudian en cada caso: en mácula, 10 variables ($p \leq 0,005$); en nervio óptico, 5 variables ($p \leq 0,01$); en GLC+ y GLC++, 7 variables ($p \leq 0,007$). El objetivo de Bonferroni consiste en ajustar el error de tipo I dependiendo del número de comparaciones que se hagan, y de esta forma no aumentar la probabilidad de obtener significación por azar, o sea, de hallar resultados solo por el mero hecho de efectuar muchos análisis en diferentes variables obtenidas en la muestra, evitando el incremento de falsos positivos (error tipo I). Se trata del método más conservador para ajustar el error tipo I en comparaciones múltiples.

También se utilizó el programa estadístico G*Power 3.1 en todas aquellas variables que resultaron significativas con $p \leq 0,05$, para el cálculo del tamaño del efecto (d), que representa el grado de separación entre la hipótesis nula y la hipótesis alternativa (o grado en que las dos hipótesis no se superponen), proporcionando una estimación del alcance de los hallazgos, cuantificando la magnitud de la diferencia entre las dos medias (d = 0,20 pequeño, d = 0,50 mediano o medio, d = 0,80 grande), y de la potencia estadística (P). Este parámetro constituye un índice de la validez de los resultados estadísticos obtenidos, describiendo la probabilidad de detectar un resultado cuando está presente y reduciendo el error tipo II (falsos negativos). La potencia estadística ($1-\beta$) debería, en todos los casos, superar el nivel mínimo exigido del 80%.

Con el propósito de conocer una posible relación entre la duración de la EP y su gravedad (medida con la escala HYS), con las variables medidas a través de la OCT, se

realizó la prueba del coeficiente de correlación de Pearson en aquellas capas donde se encontraron mayores diferencias de espesor entre pacientes y controles; mácula y CFNR peripapilar. De la misma manera, en la MC, para saber si existía correlación entre los años de desarrollo de la enfermedad y los espesores obtenidos en las diferentes capas, se realizó la prueba de Pearson para las capas macular y GLC++. Y en el caso del TUA, se buscó la relación entre las variables medidas de la mácula y de la CFNR peripapilar con el consumo de alcohol, y también, con la variable obtenida en la prueba TEDCA.

Por último, en el caso de la MC, para buscar una relación entre la lateralidad de la MC y la diferencia de grosor de la retina de cada ojo, se utilizó la prueba de ANOVA de un factor con corrección post-hoc de Tukey para comparaciones múltiples ($p \leq 0,05$).

En todos los casos, sólo se eligió al azar un ojo por paciente para el estudio, con objeto de evitar un sesgo en la estadística.

4 RESULTADOS

4.1 Enfermedad de Parkinson

En el estudio se incluyeron un total de 50 pacientes con EP, que cumplían los criterios de inclusión, y 50 controles sanos emparejados por edad y género. La media de edad (\pm DE) de la muestra es de $66,5 \pm 11,2$ años en el grupo de EP y de $67,9 \pm 10,5$ años en el grupo control y el rango de 42 a 80 años en ambos grupos.

Tanto el conjunto de pacientes con EP como los sujetos control están integrados por 23 mujeres (46%) y 27 varones (54%). No existen diferencias en edad, género, equivalente esférico, AV y PIO entre los dos grupos ($p > 0,05$).

El tiempo medio desde el diagnóstico de los pacientes con EP es de $8,4 \pm 2,7$ años. La puntuación media en la escala HYS es de $2,5 \pm 0,9$. No existen comorbilidades dignas de mención por no haberse incluido pacientes con enfermedades sistémicas que pudieran afectar a su sistema visual. En la Tabla 5 se resumen los datos sociodemográficos y clínicos de la muestra.

Todos los pacientes recibían tratamiento farmacológico para la EP: el 100% se encontraba medicado con levodopa, como su principal tratamiento para la EP, combinada con agonistas dopaminérgicos y/o agentes inhibidores enzimáticos (inhibidores de la dopa-descarboxilasa o inhibidores del metabolismo de la DA).

Tabla 5. Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes con EP y los controles.

	Pacientes con EP (n = 50)	Controles (n = 50)
Edad (años)	66,5 (11,2)	67,9 (10,5)
Hombres/mujeres	27 (46%) / 23 (54%)	27 (46%) / 23 (54%)
Presión intraocular (mm Hg)	16,3 (3,7)	15,8 (2,1)
Equivalente esférico (dp)	0,32 (1,24)	0,26 (1,16)
Agudeza visual (decimal)	0,92 (0,22)	1,02 (0,02)
Años evolución EP	8,4 (2,7)	
Puntuación HYS	2,5 (0,9)	

Valores medios (desviación estándar). EP: enfermedad de Parkinson. HYS: estadios de *Hoehn-Yahr*.

Los resultados de la prueba t de Student (T-Test) evidencian la existencia de diferencias estadísticamente significativas en el espesor macular medio, teniendo en cuenta la corrección de Bonferroni ($p \leq 0,005$), con un tamaño de efecto medio y una potencia estadística alta, $t_{98} = 2,895$; $p = 0,005$; IC 95% = (2,385; 12,787); $d = 0,58$; $P = 0,89$, siendo más delgado en los pacientes con EP ($273,90 \pm 14,19 \mu\text{m}$) que en controles sanos ($281,49 \pm 11,91 \mu\text{m}$), con una diferencia de $7,58 \mu\text{m}$ (Tabla 6).

Tabla 6. Espesor macular medio (μm) y en cada uno de los nueve cuadrantes alrededor de la mácula.

	Sujetos control	EP	Dif.	Valor p	d	P
Espesor macular medio	281,49 (11,91)	273,90 (14,19)	7,58	0,005*	0,58	0,89
Cuadrantes (x9):						
Superior periférico	270,70 (14,71)	264,62 (15,83)	6,08	0,038	0,42	0,67
Superior	310,22 (14,96)	300,34 (16,20)	9,88	0,002*	0,63	0,93
Central	246,70 (14,67)	238,06 (31,02)	8,64	0,079	0,36	0,55
Inferior	308,22 (13,82)	300,04 (15,56)	8,18	0,007	0,56	0,87
Inferior periférico	263,68 (13,36)	257,74 (19,04)	5,94	0,038	0,36	0,56
Temporal periférico	256,32 (14,05)	248,34 (15,52)	7,98	0,008	0,54	0,85
Temporal	301,06 (10,34)	292,20 (19,81)	8,86	0,006	0,56	0,87
Nasal temporal	285,10 (12,51)	278,26 (16,32)	6,84	0,021	0,47	0,76
Nasal	313,68 (10,44)	303,74 (23,64)	9,94	0,008	0,54	0,85

Valor medio (DE) del grosor macular (μm) en cada uno de los cuadrantes de 90° alrededor de la mácula de los sujetos control y de los pacientes con EP (enfermedad de Parkinson). Significación de la diferencia t-test: valor p. Diferencia entre medias (Dif.), tamaño del efecto (d) y potencia estadística (P). Datos estadísticamente significativos, en negrita ($p \leq 0,05$). Considerando la corrección de Bonferroni, con asterisco ($p \leq 0,005$).

El grosor macular es menor en todos los cuadrantes, en los que se dividió la mácula, en los enfermos con EP en comparación con los controles, siendo estadísticamente significativo, con un tamaño del efecto medio y una potencia estadística alta, en los cuadrantes:

- Superior, $t_{98} = 3,168$; $p = 0,002$; IC 95% = (3,690; 16,069); $d = 0,63$; $P = 0,93$.
- Inferior, $t_{98} = 2,779$; $p = 0,007$; IC 95% = (2,337; 14,022); $d = 0,56$; $P = 0,87$.
- Temporal periférico, $t_{98} = 2,694$; $p = 0,008$; IC 95% = (2,102; 13,857); $d = 0,54$; $P = 0,85$.
- Temporal, $t_{98} = 2,803$; $p = 0,006$; IC 95% = (2,587; 15,132); $d = 0,56$; $P = 0,87$.
- Nasal, $t_{98} = 2,719$; $p = 0,008$; IC 95% = (2,685; 17,194); $d = 0,54$; $P = 0,85$.

Se realiza una representación esquemática de las zonas alteradas en la mácula de los pacientes con EP en función del nivel de significancia obtenido (Figura 20).

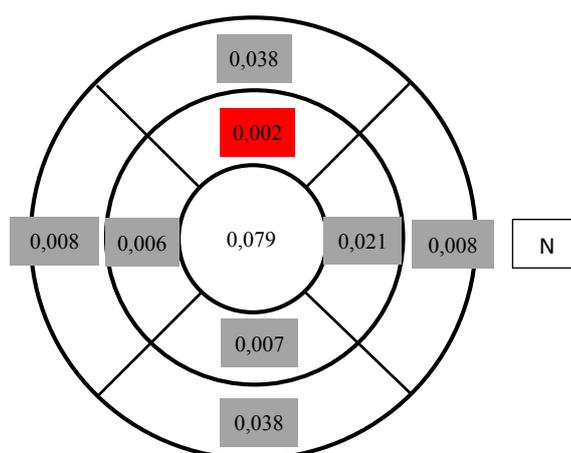


Figura 20. Representación esquemática de los cambios medidos en la mácula de los pacientes con EP.

Zonas en gris representan áreas afectadas ($p \leq 0,05$). N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia. En rojo, según la corrección de Bonferroni ($p \leq 0,005$).

A nivel de la papila, no se encuentran diferencias significativas en la media del espesor de la CFNR peripapilar, $t_{98} = 1,547$; $p = 0,125$; IC 95% = (-1,04, 8,459); $d = 0,31$; $P = 0,46$ (Tabla 7; Figura 21). Sin embargo, sí aparecen diferencias significativas ($p \leq 0,01$) con un tamaño del efecto medio y una potencia estadística alta, $t_{98} = 2,721$; $p = 0,008$; IC 95% = (2,529, 16,150); $d = 0,54$; $P = 0,86$, en el cuadrante inferior. En el sector nasal se encuentra un engrosamiento, aunque éste no es significativo.

Tabla 7. Espesor medio de la CFNR peripapilar (μm) y en cada uno de los cuatro cuadrantes alrededor de la papila.

	Sujetos control	EP	Dif	Valor <i>p</i>	<i>d</i>	<i>P</i>
Espesor medio CFNR peripapilar	102,75 (12,74)	99,04 (11,15)	3,70	0,125	0,31	0,46
Cuadrantes (x4):						
Superior	125,22 (17,47)	119,30 (18,61)	5,92	0,104		
Inferior	130,50 (16,94)	121,16 (17,37)	9,34	0,008*	0,54	0,86
Temporal	72,90 (11,00)	71,36 (13,33)	1,54	0,530		
Nasal	83,50 (17,48)	84,36 (12,99)	-0,36	0,781		

Valor medio (DE) del grosor macular (μm) en cada uno de los cuadrantes de 90° alrededor de la mácula de los sujetos control y de los pacientes con EP (enfermedad de Parkinson). Significación de la diferencia t-test: valor *p*. Diferencia entre medias (Dif), tamaño del efecto (*d*) y potencia estadística (*P*). Datos estadísticamente significativos, en negrita ($p \leq 0,05$). Considerando la corrección de Bonferroni, con asterisco ($p \leq 0,01$).

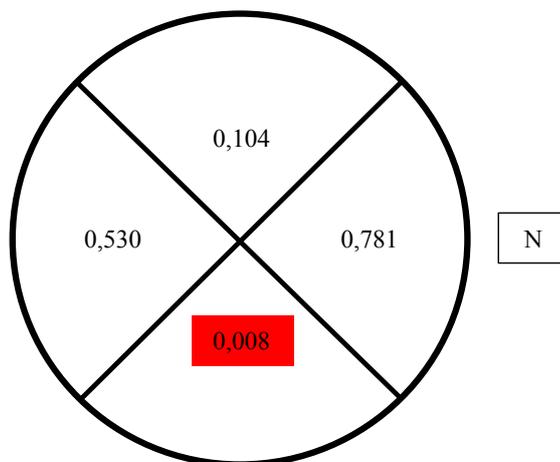


Figura 21. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR peripapilar de los pacientes con EP.

N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia. En rojo, según la corrección de Bonferroni ($p \leq 0,01$).

En cuanto a la capa de fibras nerviosas en la zona macular (CFNR macular) (Figura 22), se encuentran diferencias significativas, teniendo en cuenta la corrección de Bonferroni, con un tamaño del efecto medio y una potencia estadística alta en los valores medios, $t_{98} = 3,302$; $p = 0,001$; IC 95% = (0,738; 2,960); $d = 0,66$; $P = 0,95$. Cuando se analizan los diferentes cuadrantes (Tabla 8), las mayores diferencias, con un tamaño del efecto mediano, se encuentran en los cuadrantes:

- Inferior; $t_{98} = 1,987$; $p = 0,050$; IC 95% = (0,01; 2,678); $d = 0,40$; $P = 0,63$.

- Temporal periférico; $t_{98} = 2,062$; $p = 0,042$; IC 95% = (0,080; 4,199); $d = 0,41$; $P = 0,67$.

- Temporal; $t_{98} = 2,565$; $p = 0,012$; IC 95% = (0,316; 2,483); $d = 0,51$; $P = 0,82$.

Tabla 8. Espesor medio de la CFNR macular (μm) y en cada uno de los nueve cuadrantes alrededor de la mácula.

	Sujetos control	EP	Dif.	Valor <i>p</i>	d	P
Espesor CFNR macular medio	27,72 (2,85)	25,87 (2,74)	1,84	0,001*	0,66	0,95
Cuadrantes (x9):						
Superior periférico	38,58 (5,19)	38,38 (5,40)	0,20	0,851		
Superior	27,44 (3,07)	26,28 (3,62)	1,16	0,088		
Central	4,36 (2,36)	3,92 (2,46)	0,44	0,364		
Inferior	27,72 (3,14)	26,38 (3,58)	1,34	0,050	0,40	0,63
Inferior periférico	39,98 (5,89)	39,10 (6,20)	0,88	0,469		
Temporal periférico	22,70 (5,24)	20,56 (5,13)	2,14	0,042	0,41	0,67
Temporal	20,40 (2,44)	19,00 (2,98)	1,40	0,012	0,51	0,82
Nasal temporal	47,92 (7,38)	46,84 (7,46)	1,08	0,469		
Nasal	23,52 (2,32)	22,76 (2,53)	0,76	0,121		

Valor medio (SD) del grosor macular de la CFNR (μm) en cada uno de los cuadrantes de 90° alrededor de la mácula de los sujetos de control y pacientes con EP (enfermedad de Parkinson). Significación de la diferencia t-test: valor *p*. Diferencia entre medias (Dif), tamaño del efecto (d) y potencia estadística (P). Datos estadísticamente significativos, en negrita ($p \leq 0,05$). Considerando la corrección de Bonferroni, con asterisco ($p \leq 0,005$).

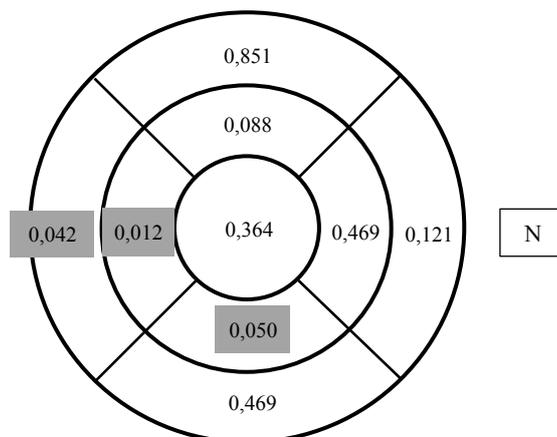


Figura 22. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR macular de los pacientes con EP.

Zonas en gris representan áreas afectadas ($p \leq 0,05$). N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia.

En la CCG, tanto para la capa GCL++ (Tabla 9; Figura 23) como para la capa GCL+ (Tabla 10; Figura 24), no se encuentran diferencias significativas, según la corrección de Bonferroni, en los valores medios, ni en los cuadrantes. Las mayores diferencias se encuentran en GLC++, cuadrantes: superior temporal ($t_{98} = 2,444$; $p = 0,016$; IC 95% = (0,884, 8,516); $d = 0,49$; $P = 0,80$) e inferior temporal ($t_{98} = 2,515$; $p = 0,014$; IC 95% = (0,929, 7,911); $d = 0,50$; $P = 0,80$), y en GLC+, cuadrante inferior temporal ($t_{98} = 2,288$; $p = 0,024$; IC 95% = (0,454, 6,388); $d = 0,46$; $P = 0,74$). En todos los casos, con un tamaño del efecto medio y una potencia estadística alta.

Tabla 9. Espesor medio de la capa GCL++ (μm) y en cada uno de los seis cuadrantes alrededor de la mácula.

	Sujetos control	EP	Dif.	Valor <i>p</i>	d	P
Espesor medio GCL++	105,58 (8,22)	102,97 (8,97)	2,61	0,133	0,30	0,45
Cuadrantes (x6):						
Superior	105,92 (8,77)	103,60 (8,72)	2,32	0,188		
Superior temporal	95,52 (8,22)	90,82 (10,82)	4,70	0,016	0,49	0,80
Superior nasal	114,48 (9,13)	113,52 (9,49)	1,86	0,608		
Inferior	105,42 (8,19)	102,72 (10,16)	2,70	0,147		
Inferior temporal	98,30 (7,61)	93,88 (9,82)	4,42	0,014	0,50	0,80
Inferior nasal	115,52 (9,37)	112,18 (12,47)	3,34	0,133		

EP (enfermedad de Parkinson); Valor medio (DE) del grosor medio peripapilar de la capa GCL++ (μm). Significación de la diferencia t-test: valor *p*. Diferencia entre medias (Dif), tamaño del efecto (d) y potencia estadística (P). Datos estadísticamente significativos, en negrita ($p \leq 0,05$).

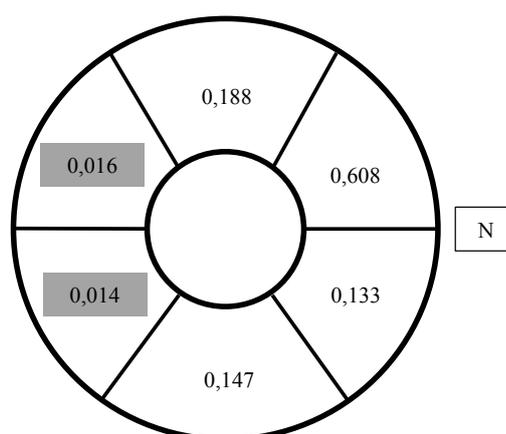


Figura 23. Representación esquemática de los cambios medidos en la capa GLC++ de los pacientes con EP.

Zonas en gris representan áreas afectadas ($p \leq 0,05$). N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia.

Tabla 10. Espesor medio de la capa GCL+ (μm) y en cada uno de los seis cuadrantes alrededor de la mácula.

	Sujetos control	EP	Dif	Valor <i>p</i>	d	P
Espesor medio GCL+	71,00 (5,86)	69,17 (6,30)	1,83	0,135	0,30	0,44
Cuadrantes (x6):						
Superior	69,54 (6,24)	68,16 (6,20)	1,38	0,270		
Superior temporal	70,44 (6,37)	68,16 (7,11)	2,18	0,110		
Superior nasal	73,26 (6,56)	72,58 (7,07)	0,68	0,620		
Inferior	68,04 (5,97)	66,14 (6,07)	1,90	0,118		
Inferior temporal	72,46 (6,66)	69,04 (8,20)	3,42	0,024	0,46	0,74
Inferior nasal	72,70 (6,13)	70,84 (7,90)	1,86	0,192		

EP (enfermedad de Parkinson); Valor medio (DE) del grosor medio peripapilar de la capa GCL+ (μm). Significación de la diferencia t-test: valor *p*. Diferencia entre medias (Dif), tamaño del efecto (d) y potencia estadística (P). Datos estadísticamente significativos, en negrita ($p \leq 0,05$).

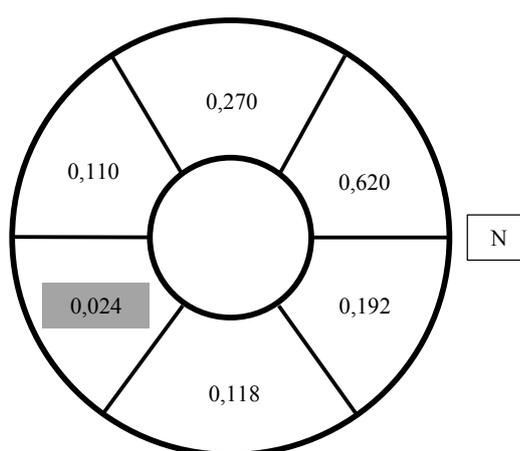


Figura 24. Representación esquemática de los cambios medidos en la capa GLC+ de los pacientes con EP.

Zonas en gris representan áreas afectadas ($p \leq 0,05$). N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia.

4.1.1 Correlación entre la severidad de la enfermedad de Parkinson y el espesor de la retina

Se ha realizado una prueba estadística del coeficiente de correlación de Pearson entre las diferentes variables en aquellas capas donde se encontraron mayores diferencias de espesor, mácula y CFNR peripapilar, para conocer la relación entre ellas y la severidad de la EP.

El espesor macular medio se relaciona de forma significativa ($p \leq 0,01$) con la escala HYS, con una correlación negativa media ($r = -0,381$), lo que implica que cuanto mayor sea la escala HYS menor será el espesor promedio (Figura 25). En cuanto a la relación con los diferentes cuadrantes, no se encuentra una relación significativa entre ellos y la escala HYS.

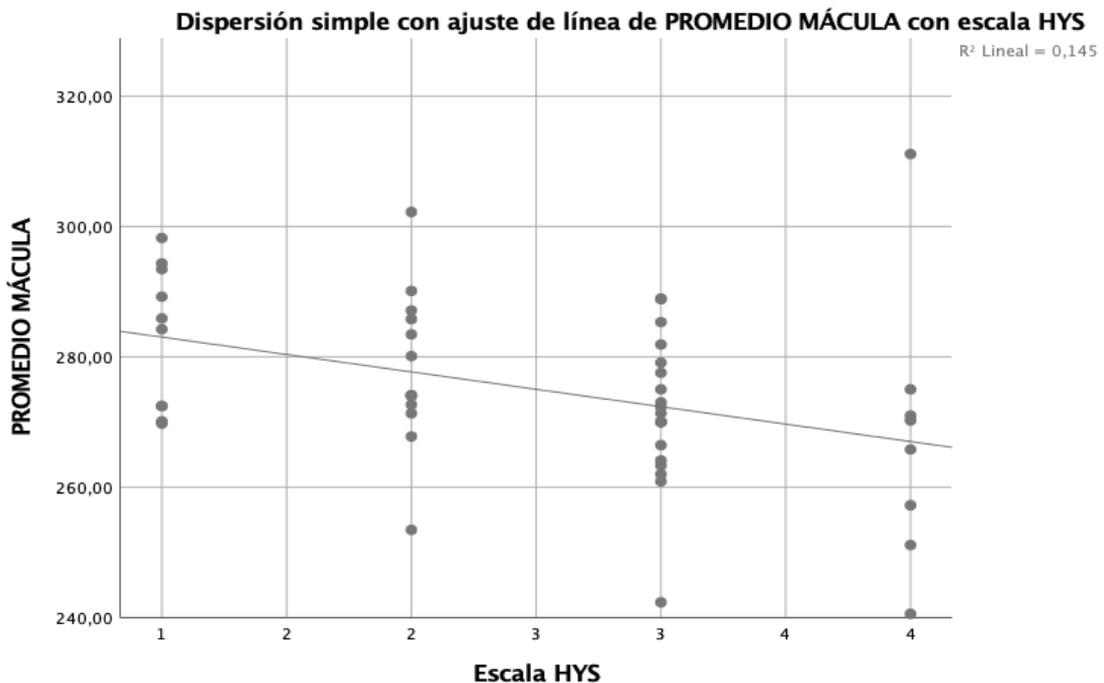


Figura 25. Correlación entre el espesor promedio de la mácula y la escala HYS.

En los diferentes cuadrantes sí se encuentra una correlación significativa entre ellos salvo en el central, en este caso la correlación es positiva, lo que significa que sí en un cuadrante se reduce espesor en el otro también ocurre lo mismo (Tabla 11).

Tabla 11. Correlaciones de Pearson entre el espesor macular y la escala de HYS.

	Escala HYS	Prom. mácula	Sup. perif.	Sup.	Central	Inf.	Inf. perif.	Temporal perif.	Temporal	Nasal temporal	Nasal
Escala HYS	1	-0,381	- 0,079	- 0,060	0,080	-0,004	0,006	0,069	0,118	-0,110	0,046
Promedio mácula	-0,381	1	- 0,117	- 0,102	-0,017	-0,156	- 0,163	-0,117	-0,112	-0,188	- 0,188
Superior periférico	-0,079	-0,117	1	0,762	0,144	0,707	0,749	0,734	0,671	0,639	0,514
Superior	-0,060	-0,102	0,762	1	0,218	0,886	0,636	0,490	0,697	0,475	0,693
Central	0,080	-0,017	0,144	0,218	1	0,343*	0,268	0,253	0,367	0,456	0,603
Inferior	-0,004	-0,156	0,707	0,886	0,343*	1	0,824	0,528	0,726	0,612	0,773
Inferior periférico	0,006	-0,163	0,749	0,636	0,268	0,824	1	0,661	0,633	0,716	0,593
Temporal periférico	0,069	-0,117	0,734	0,490	0,253	0,528	0,661	1	0,714	0,576	0,483
Temporal	0,118	-0,112	0,652	0,697	0,367	0,726	0,633	0,714	1	0,487	0,769
Nasal temporal	-0,110	-0,188	0,639	0,475	0,456	0,612	0,716	0,576	0,487	1	0,685
Nasal	0,046	-0,103	0,514	0,693	0,603	0,850	0,593	0,483	0,769	0,685	1

En **negrita**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

El espesor medio de la CFNR se relaciona de forma sólida, con una correlación positiva, con todos los cuatro cuadrantes en los que se divide la papila, y de igual forma, pero con una correlación negativa muy intensa ($r = -0,922$), con la escala HYS (Figura 26). Entre los diferentes cuadrantes también se encuentra, en la mayoría, una correlación positiva significativa ($p \leq 0,01$), salvo entre el nasal y el temporal (Tabla 12).

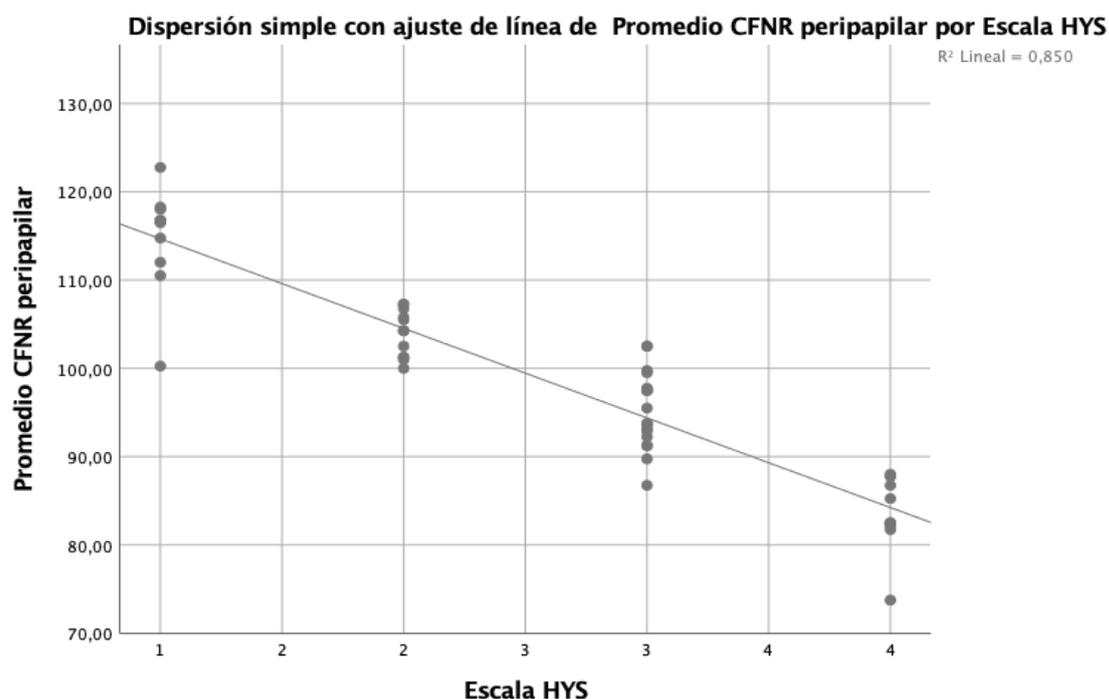


Figura 26. Correlación entre el espesor medio de la CFNR peripapilar y la escala HYS.

Tabla 12. Correlaciones de Pearson entre la CFNR peripapilar y la escala de HYS.

	Escala HYS	Promedio CFNR peripapilar	Superior	Inferior	Temporal	Nasal
Escala HYS	1	-0,497	-0,348*	-0,440	-0,414	-0,308*
Promedio CFNR peripapilar	-0,497	1	0,844	0,820	0,678	0,645
Superior	-0,348*	0,844	1	0,680	0,430	0,363
Inferior	-0,440	0,820	0,680	1	0,521	0,286*
Temporal	-0,414	0,678	0,430	0,521	1	0,201
Nasal	-0,308*	0,645	0,363	0,286*	0,201	1

En **negrita**. La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

* La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

4.2 Migraña crónica

En el estudio se incluyeron un total de 90 pacientes (90 ojos) con MC, que cumplían los criterios de inclusión, y 90 controles sanos (90 ojos) emparejados por edad y género. La media de edad (\pm DS) es de $42,3 \pm 9,2$ años en el grupo con MC y de $41,6 \pm 10,6$ años en el grupo control y el rango de 18 a 65 años en ambos grupos.

Tabla 13. Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes con MC y los sujetos control.

	Pacientes con MC (n = 90)	Controles (n = 90)
Edad (años)	42,3 (9,2)	41,6 (10,6)
Hombres/mujeres	12 (14,33%) / 78 (85,67%)	12 (14,33%) / 78 (85,67%)
Presión intraocular (mm Hg)	15,9 (2,1)	15,7 (1,2)
Equivalente esférico (dp)	0,19 (1,98)	0,15 (1,82)
Agudeza visual (decimal)	0,96 (0,18)	1,06 (0,05)
Años evolución ME	20,4 (10,3)	
Años evolución MC	8,8 (3,8)	
Lateralidad de la MC	54 pacientes (60%) DCHO. 36 pacientes (40%) IZQDO.	
Aura visual	16 mujeres (15,55%) 2 hombres (2,22%)	
Ataques por mes	18,4 (4,7)	
Escala MIDAS	38,5 (13,7) Grado IV	

Valores medios (desviación estándar). ME: migraña episódica. MC: migraña crónica. MIDAS: escala de evaluación de la discapacidad por migraña.

Tanto el grupo de pacientes con MC como el grupo control está formado por 78 mujeres (85,67%) y 12 hombres (14,33%). En cuanto a la lateralidad de su migraña, 54 pacientes (60%) declaraban una preferencia del dolor de la migraña en el lado derecho y 36 pacientes (40%) afirmaban un predominio en el lado izquierdo. En 16 de los pacientes del estudio (17,78%) su MC era con aura visual, de los cuales 2 eran hombres y 14 mujeres. No existen diferencias significativas entre ambos grupos en edad, género, equivalente esférico, PIO y AV ($p > 0,05$). En la Tabla 13 se resumen los datos sociodemográficos y clínicos de la muestra.

Los sujetos incluidos en el estudio habían sido diagnosticados de MC desde hacía más de 3 años y menos de 15, siendo la edad media de $8,8 \pm 3,8$ años (Figura 27) desde el diagnóstico de MC y de $20,4 \pm 10,3$ años desde el inicio de la migraña. La frecuencia de los ataques de migraña es de $18,4 \pm 4,7$ ataques por mes.

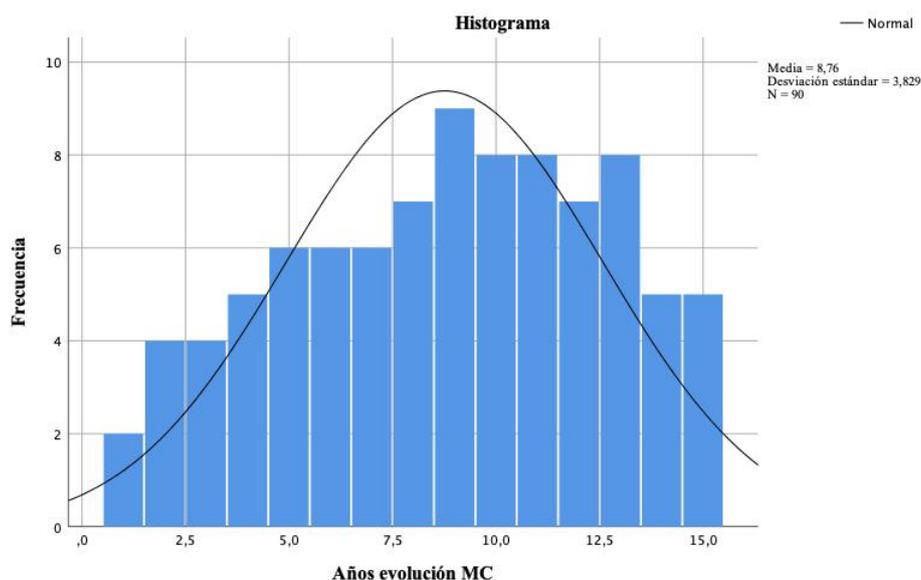


Figura 27. Años desde el diagnóstico de la MC en los participantes del estudio.

Tras la aplicación de la escala MIDAS, la puntuación media obtenida es de 38,5 \pm 13,7, lo que supone una afectación muy grave de la calidad de vida de los pacientes, según dicha escala (Tabla 14). No existen comorbilidades dignas de mención, ya que no se incluyó a ningún paciente con enfermedades sistémicas que pudieran afectar a la visión.

Tabla 14. Escala de puntuación MIDAS.

Grado MIDAS	Definición	Puntuación MIDAS
I	Limitaciones ligeras y pocas necesidades de tratamiento	0 – 5
II	Limitaciones y necesidades moderadas de tratamiento	6-10
III	Limitaciones graves y grandes necesidades de tratamiento	11- 20
IV	Limitaciones muy graves y grandes necesidades de tratamiento	21+

Fuente: tabla de elaboración propia obtenida de la Sociedad Española de Neurología.

De todos los pacientes con MC, 72 de ellos (80%) tomaban algún tratamiento sintomático durante la fase aguda del dolor: naproxeno, 38 pacientes (42,2%), ibuprofeno, 22 pacientes (24,4%) y paracetamol, 12 pacientes (13,3%). Se excluyeron del estudio 6 sujetos cuya medicación, triptanes, podría afectar al grosor de la retina por su efecto vasoconstrictor.

En cuanto al tratamiento preventivo, era utilizado por 42 pacientes (46,6%): 4 pacientes (4,4%) con betabloqueantes (propranolol), 10 pacientes (11,1%) con antagonistas de los canales del calcio (flunaricina), 14 pacientes (15,6%) con antiepilépticos (10 pacientes con ácido valproico, y 4 con topiramato) y 14 pacientes (15,6%) con antidepresivos (amitriptilina). Todos los pacientes del estudio tomaban, a lo sumo, 10 comprimidos de AINE al mes para el tratamiento en la fase aguda del dolor, por lo que no se puede considerar a ningún paciente con abuso de la medicación.

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas, con un tamaño de efecto medio, en el espesor macular medio, siendo más delgado en $4,57 \mu\text{m}$ de media en los pacientes con migraña ($281,51 \pm 12,41 \mu\text{m}$) que en los controles sanos ($286,09 \pm 11,74 \mu\text{m}$): $t_{178} = 2,536$; $p = 0,012$; IC 95% = (1,013; 8,122); $d = 0,38$; $P = 0,81$ (Tabla 15).

El grosor macular es menor en los principales cuadrantes (superior, inferior, inferior periférico, temporal y nasal) en los pacientes con MC en comparación con los controles, a excepción del central. Teniendo en cuenta la corrección de Bonferroni, se han encontrado diferencias significativas solo en el cuadrante superior, $t_{178} = 3,213$; $p = 0,002$; IC 95% = (2,542; 10,635); $d = 0,48$; $P = 0,94$, con un tamaño del efecto medio y una potencia estadística alta. En la Figura 28, se realiza una representación esquemática de las zonas afectadas en la mácula de los pacientes con MC en función del nivel de significancia obtenido.

Tabla 15. Espesor macular medio (μm) y en cada uno de los nueve cuadrantes alrededor de la mácula.

	Sujetos control	MC	Dif.	Valor <i>p</i>	d	P
Espesor macular medio	286,09 (11,74)	281,51 (12,41)	4,57	0,012	0,38	0,81
Cuadrantes (x9):						
Superior periférico	275,49 (14,61)	272,02 (13,70)	3,46	0,102		
Superior	315,33 (12,50)	308,74 (14,90)	6,58	0,002*	0,48	0,94
Central	239,52 (18,45)	234,12 (21,13)	5,40	0,070		
Inferior	313,14 (12,42)	307,42 (15,15)	5,72	0,006	0,41	0,87
Inferior periférico	267,80 (16,47)	261,87 (13,55)	5,93	0,009	0,39	0,84
Temporal periférico	257,81 (14,28)	254,93 (12,83)	2,87	0,157		
Temporal	301,07 (11,95)	296,26(15,32)	4,81	0,020	0,35	0,76
Nasal temporal	289,13 (15,65)	285,72 (14,46)	3,41	0,131		
Nasal	315,84 (12,89)	310,08 (15,68)	5,76	0,008	0,40	0,85

Valor medio (DE) del grosor macular (μm) en cada uno de los cuadrantes de 90° alrededor de la mácula de los sujetos control y de los pacientes con migraña crónica (MC). Significación de la diferencia t-test: valor *p*. Diferencia de medias (Dif.), tamaño del efecto (d) y potencia estadística (P). Datos estadísticamente significativos, en negrita ($p \leq 0,05$). Considerando la corrección de Bonferroni, con asterisco ($p \leq 0,005$).

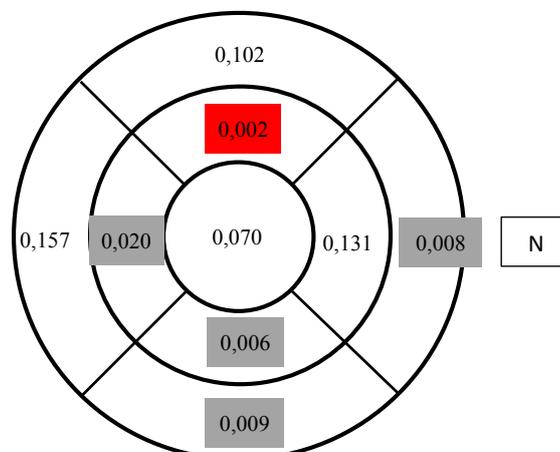


Figura 28. Representación esquemática de los cambios medidos en la mácula de los pacientes con MC.

Zonas en gris representan áreas afectadas. N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia. En rojo, según la corrección de Bonferroni ($p \leq 0,005$).

A nivel de la papila, no se encuentran diferencias significativas en la media del espesor de la CFNR peripapilar, $t_{178} = 1,129$; $p = 0,261$; IC 95% = (-1,170; 4,297); $d = 0,17$; $P = 0,30$, (Tabla 16). Donde se encuentran mayores diferencias, sin llegar a ser significativas, fue en el cuadrante superior, $t_{178} = 1,826$; $p = 0,070$; IC 95% = (-0,327; 8,393); $d = 0,27$; $P = 0,38$. Se encuentra un engrosamiento en el sector nasal sin llegar a ser significativo (Figura 29).

Tabla 16. Espesor medio de la CFNR peripapilar (μm) y en cada uno de los cuatro cuadrantes alrededor de la papila.

	Sujetos control	MC	Dif.	Valor <i>p</i>	d	P
Espesor medio CFNR peripapilar	106,53 (9,36)	104,96 (9,23)	1,56	0,261	0,17	0,30
Cuadrantes (x4):						
Superior	129,90 (15,43)	127,87 (14,19)	4,03	0,070	0,27	0,38
Inferior	136,81 (15,23)	133,31 (14,65)	3,50	0,118		
Temporal	74,24 (11,81)	72,57 (11,20)	1,68	0,329		
Nasal	74,80 (14,61)	75,69 (12,57)	-0,88	0,662		

Valor medio (DE) del grosor de la CFNR peripapilar (μm) para cada uno de los cuadrantes de 90° de los grupos de control y de pacientes con migraña crónica (MC). Significación de la diferencia t-test: valor *p*. Diferencia entre medias (Dif.), tamaño del efecto (*d*) y potencia estadística (*P*).

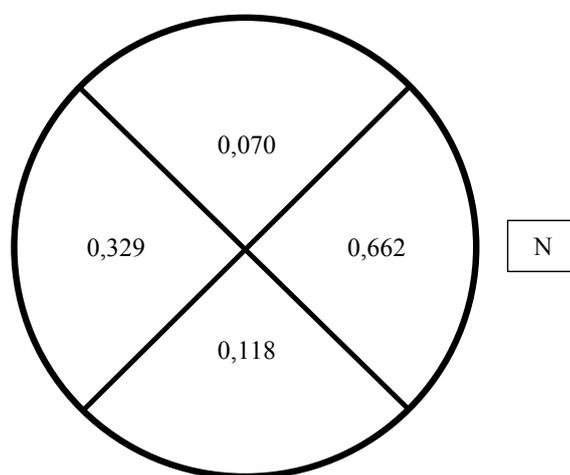


Figura 29. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR peripapilar de los pacientes con MC.

N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia.

En cuanto a la capa de fibras nerviosas en la zona macular (CFNR macular), a diferencia de lo que ocurre con la peripapilar (CFNR peripapilar), se encuentran

diferencias significativas en los valores medios, $t_{178} = 2,24$; $p = 0,026$; IC 95% = (0,917; 1,451); $d = 0,33$; $P = 0,72$, (Tabla 17), sin tener en cuenta la corrección de Bonferroni. Cuando se analizan los diferentes cuadrantes se encuentran las mayores diferencias, con un tamaño del efecto medio y una potencia estadística alta, en los cuadrantes superior periférico, inferior, inferior periférico, nasal temporal y nasal (Figura 30).

Tabla 17. Espesor medio de la CFNR macular (μm) y en cada uno de los nueve cuadrantes alrededor de la mácula.

	Sujetos control	MC	Dif.	Valor <i>p</i>	d	P
Espesor medio CFNR macular	28,90 (2,01)	28,13 (2,58)	0,77	0,026	0,33	0,72
Cuadrantes (x9):						
Superior periférico	40,08 (3,78)	38,79 (3,95)	1,29	0,026	0,33	0,72
Superior	27,32 (2,25)	26,80 (2,25)	0,52	0,121		
Central	3,94 (2,19)	3,60 (2,67)	0,34	0,345		
Inferior	28,41 (4,07)	27,27 (2,41)	1,14	0,023	0,34	0,74
Inferior periférico	41,77 (3,67)	40,38 (5,54)	1,38	0,050	0,30	0,63
Temporal periférico	22,89 (2,43)	22,91 (2,50)	-0,02	0,952		
Temporal	20,68 (1,87)	20,22 (1,92)	0,45	0,109		
Nasal temporal	51,52 (5,05)	48,89 (8,74)	2,63	0,014	0,37	0,80
Nasal	23,82 (1,91)	23,11 (2,31)	0,71	0,026	0,34	0,73

Valor medio (SD) del grosor macular de la CFNR (μm) en cada uno de los cuadrantes de 90° alrededor de la mácula de los sujetos de control y pacientes con migraña crónica (MC). Significación de la diferencia t-test: valor p. Diferencia entre medias (Dif.), tamaño del efecto (d) y potencia estadística (P). Datos estadísticamente significativos, en negrita ($p \leq 0,05$).

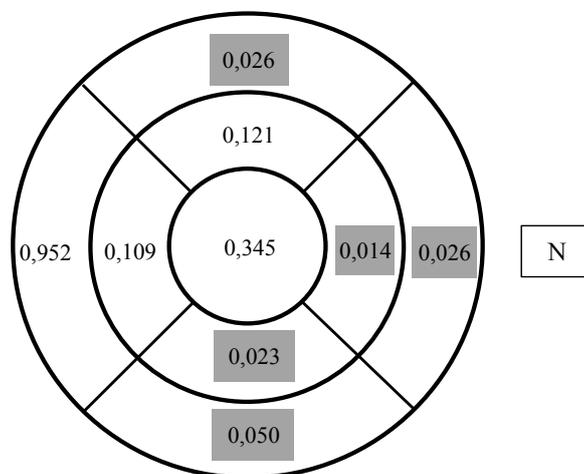


Figura 30. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR macular de los pacientes con MC.

Zonas en gris representan áreas afectadas. N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia.

En la CCG, en el espesor medio de la capa GLC++ (Tabla 18) se encuentra una diferencia de grosor de 2,89 μm , con tamaño del efecto medio y un poder estadístico alto, $t_{178} = 2,540$; $p = 0,012$; IC 95% = (0,645; 5,147); $d = 0,38$; $P = 0,81$. En el espesor medio de la capa GLC+ (Tabla 19) se encuentra una diferencia de 2,08 μm , también con un tamaño del efecto medio y una potencia estadística alta, $t_{178} = 2,599$; $p = 0,010$; IC 95% = (0,500; 3,659); $d = 0,37$; $P = 0,80$.

Tabla 18. Espesor medio de la capa GCL++ (μm) y en cada uno de los seis cuadrantes alrededor de la mácula.

	Sujetos control	MC	Dif.	Valor p	d	P
Espesor medio GCL++	108,76 (6,55)	105,85 (8,61)	2,89	0,012	0,38	0,81
Cuadrantes (x6):						
Superior	109,83 (6,97)	106,61 (7,67)	3,21	0,004*	0,44	0,90
Superior temporal	96,46 (6,00)	94,11 (7,26)	2,34	0,085		
Superior nasal	118,17 (13,55)	113,84 (16,09)	4,32	0,050	0,41	0,87
Inferior	107,81 (6,96)	105,00 (9,01)	2,81	0,021	0,40	0,84
Inferior temporal	99,56 (8,45)	97,46 (11,70)	2,10	0,169		
Inferior nasal	121,93 (7,19)	118,46 (11,16)	3,47	0,014	0,034	0,696

MC (migraña crónica). Valor medio (DE) del grosor peripapilar de la capa GCL++ (μm). Significación de la diferencia t-test: valor p. Diferencia entre medias (Dif.), tamaño del efecto (d) y potencia estadística (P). Datos estadísticamente significativos, en negrita ($p \leq 0,05$). Considerando la corrección de Bonferroni, con asterisco ($p \leq 0,007$).

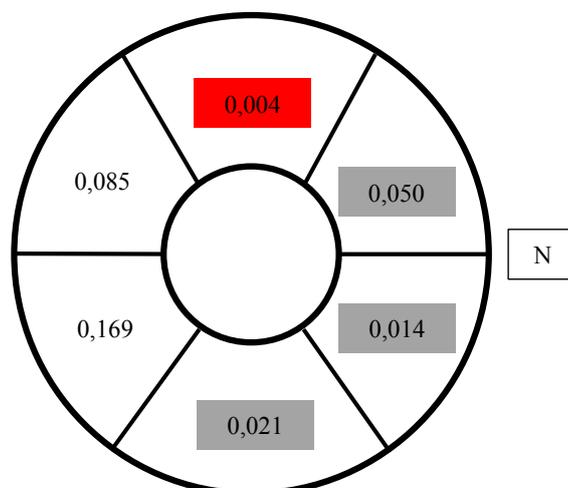


Figura 31. Representación esquemática de los cambios medidos en la capa GLC++ de los pacientes con MC.

Zonas en gris representan áreas afectadas. N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia. En rojo, según corrección de Bonferroni ($p \leq 0,007$).

Por cuadrantes, tanto para la capa GCL++ (Figura 31) como para la capa GCL+ (Figura 32), se encuentran diferencias significativas en todos los cuadrantes, salvo el inferior temporal y superior temporal de la capa GLC++. Teniendo en cuenta la corrección de Bonferroni, se encuentran diferencias significativas en los cuadrantes:

- GLC++: superior, $t_{178} = 2,939$; $p = 0,004$; IC 95% = (1,054; 5,367); $d = 0,44$; $P = 0,90$.
- GLC+: superior, $t_{178} = 2,806$; $p = 0,006$; IC 95% = (0,656; 3,766); $d = 0,42$; $P = 0,88$, y superior temporal, $t_{178} = 2,707$; $p = 0,007$; IC 95% = (0,632; 4,035); $d = 0,41$; $P = 0,75$.

Tabla 19. Espesor medio de la capa GCL+ (μm) y en cada uno de los seis cuadrantes alrededor de la mácula.

	Sujetos control	MC	Dif.	Valor p	d	P
Espesor medio GLC+	73,76 (5,20)	71,68 (5,53)	2,08	0,010	0,37	0,80
Cuadrantes (x6):						
Superior	73,26 (5,17)	71,04 (5,40)	2,21	0,006*	0,42	0,88
Superior temporal	72,50 (12,50)	70,17 (6,13)	2,33	0,007*	0,41	0,75
Superior nasal	76,38 (5,94)	74,52 (5,84)	1,85	0,036	0,32	0,68
Inferior	70,42 (5,25)	68,37 (5,44)	2,05	0,011	0,38	0,82
Inferior temporal	74,63 (5,54)	72,32 (6,69)	2,31	0,012	0,38	0,81
Inferior nasal	75,94 (5,75)	73,92 (5,63)	2,02	0,018	0,36	0,77

MC (migraña crónica). Valor medio (DE) del grosor medio peripapilar de la capa GCL+ (μm). Significación de la diferencia t-test: valor p. Diferencia entre medias (Dif.), tamaño del efecto (d) y potencia estadística (P). Datos estadísticamente significativos, en negrita ($p \leq 0,05$). Considerando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples, con asterisco ($p \leq 0,007$).

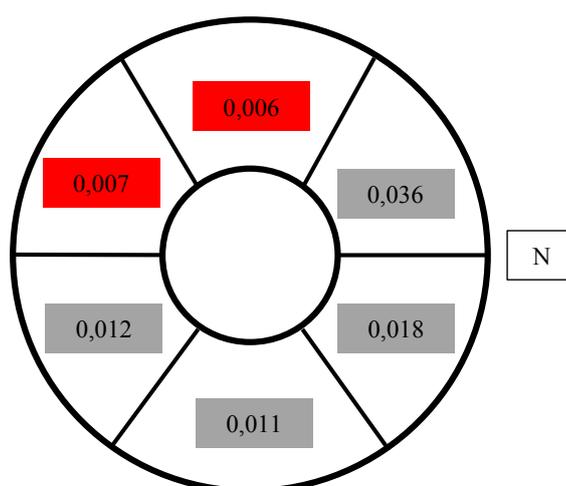


Figura 32. Representación esquemática de los cambios medidos en la capa GLC+ de los pacientes con MC.

Zonas en gris representan áreas afectadas ($p \leq 0,05$). N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia. En rojo, según corrección de Bonferroni ($p \leq 0,007$).

4.2.1 Correlación entre los años de diagnóstico de migraña crónica y el espesor de la retina

Se ha realizado una prueba estadística del coeficiente de correlación de Pearson entre las diferentes variables en aquellas capas donde se encontraron mayores diferencias de espesor, mácula y GLC ++, para conocer la relación entre ellas y los años de diagnóstico de la MC.

El espesor macular medio se relaciona intensamente ($p \leq 0,01$) con los años de diagnóstico de la MC, con una correlación negativa muy potente ($r = -0,873$), lo que implica que cuantos más años se sufra de MC, menor será el espesor promedio (Figura 33). En cuanto a la relación con los diferentes cuadrantes, también existe una relación significativa ($p \leq 0,01$) entre todos ellos y los años con MC. En los diferentes cuadrantes se encuentra una correlación significativa entre ellos, salvo en el central; en este caso la correlación es positiva, lo que significa que sí en un cuadrante se reduce espesor, en el otro también ocurre lo mismo. En la Tabla 20 se incluye sólo el espesor medio y los años con MC para evitar representar una gran cantidad de datos.

Tabla 20. Correlación entre los años con diagnóstico de la MC y el espesor macular medio.

		Promedio mácula	Años MC
Promedio mácula	Correlación de Pearson	1	- 0,873*
	Sig. (bilateral)		< 0,01
	<i>n</i>	90	90
Años MC	Correlación de Pearson	- 0,873*	1
	Sig. (bilateral)	< 0,01	
	<i>n</i>	90	90

* La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral).

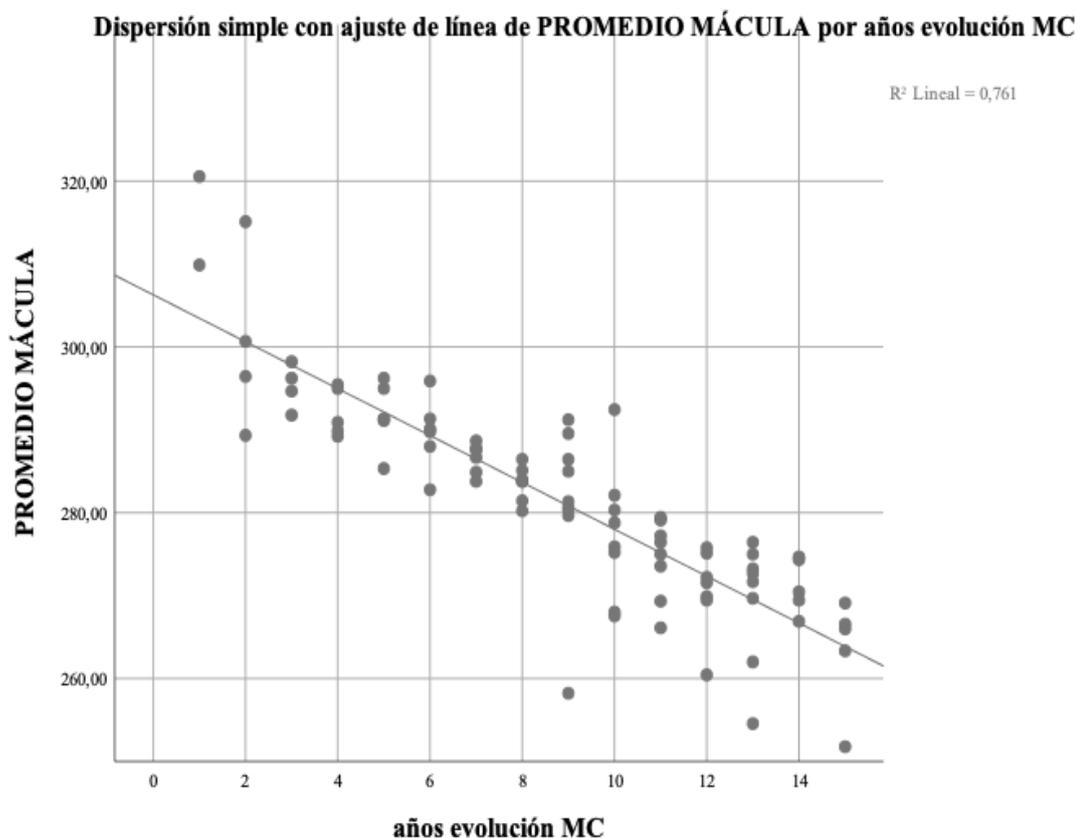


Figura 33. Correlación del espesor promedio de la mácula y los años con diagnóstico de la MC.

Igualmente, en la capa GLC ++, existe una correlación de forma significativa ($p \leq 0,01$) con los años de diagnóstico de la MC, con una correlación negativa media ($r = -0,545$), lo que implica que cuantos más años se sufra de MC, menor será el espesor promedio de la CGG (Tabla 21 y Figura 34). Igual ocurre con la correlación entre los cuatro cuadrantes y el espesor medio, siendo, en este caso, de nuevo positiva.

Tabla 21. Correlación entre los años con diagnóstico de la MC y el espesor medio de la capa GLC ++.

		Promedio GLC ++	Años MC
Promedio GLC ++	Correlación de Pearson	1	-0,545*
	Sig. (bilateral)		< 0,01
	<i>n</i>	90	90
Años MC	Correlación de Pearson	-0,545*	1
	Sig. (bilateral)	< 0,01	
	<i>n</i>	90	90

* La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral).

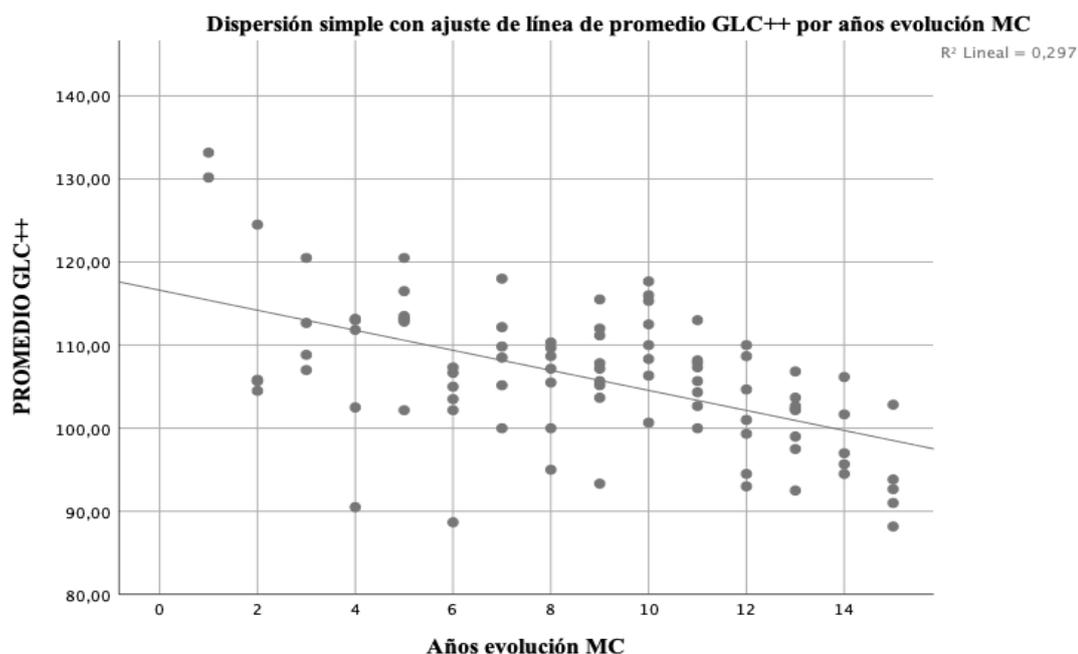


Figura 34. Correlación entre la capa GLC++ y los años con diagnóstico de la MC.

4.2.2 Relación entre el grosor de la retina y la lateralidad del dolor en la migraña crónica

No se han encontrado diferencias significativas ($p \leq 0,05$), según la corrección *post hoc* de Tukey para comparaciones múltiples, cuando se contrastaron las diferencias

entre los espesores medios del ojo homolateral al dolor de la migraña con el ojo contralateral, en ninguna de las capas ni cuadrantes de los pacientes con MC (Tabla 22 a 26).

Tabla 22. Espesores medio (μm) y por cuadrantes de la CFNR peripapilar en el ojo homolateral a la migraña, el ojo contralateral y un ojo control.

CFNR peripapilar	Ojo homolateral migraña (n = 90)	Ojo contralateral (n = 90)	Ojo control (n = 90)	p valor
Promedio	102,21 (9,46)	104,96 (9,23)	106,53 (9,36)	0,008*; 0,006#; 0,501 ⁺ ; 0,120 [^]
Superior	125,87 (14,18)	127,33 (12,88)	130,13 (15,81)	0,130*; 0,115#; 0,391 ⁺ ; 0,772 [^]
Inferior	131,29 (18,84)	133,31 (14,65)	136,81 (15,23)	0,074*; 0,062#; 0,324 ⁺ ; 0,685 [^]
Temporal	72,57 (11,20)	76,01 (11,74)	76,28 (10,90)	0,050*; 0,072#; 0,986 ⁺ ; 0,103 [^]
Nasal	75,69 (12,57)	86,67 (14,83)	84,94 (14,90)	0,008*; 0,006#; 0,501 ⁺ ; 0,120 [^]

Valor medio (DS). *ANOVA de un factor, #Comparación entre el ojo control y el ipsilateral mediante prueba *post hoc* de Tukey, ⁺Comparación entre ojo control y contralateral mediante prueba *post hoc* de Tukey. [^]Comparación entre ojo homolateral y contralateral mediante prueba *post hoc* de Tukey ($p \leq 0,05$).

Tabla 23. Espesores medio (μm) y por cuadrantes de la mácula en el ojo homolateral a la migraña, del ojo contralateral y un ojo control.

Mácula	Ojo homolateral migraña (n = 90)	Ojo contralateral (n = 90)	Ojo control (n = 90)	p valor
Promedio	281,42 (12,33)	281,52 (12,41)	286,09 (11,74)	0,014*; 0,029#; 0,033+; 0,998^
Superior periférico	272,02 (13,70)	273,61 (13,61)	276,69 (15,06)	0,081*; 0,071#; 0,312+; 0,732^
Superior	308,74 (14,90)	308,90 (16,05)	315,33 (12,50)	0,003*; 0,007#; 0,009+; 0,997^
Central	234,12 (21,12)	235,58 (21,51)	239,52 (18,47)	0,187*; 0,180#; 0,399+; 0,882^
Inferior	131,29 (18,84)	133,31 (14,65)	136,81 (15,23)	0,074*; 0,062#; 0,324+; 0,685^
Inferior periférico	261,66 (14,46)	261,86 (13,55)	267,80 (16,47)	0,008*; 0,016#; 0,022+; 0,995^
Temporal periférico	254,93 (12,83)	255,04 (13,71)	257,81 (14,28)	0,277*; 0,333#; 0,362+; 0,998^
Temporal	296,26 (15,32)	297,32 (15,64)	301,10 (12,50)	0,066*; 0,068#; 0,192+; 0,875^
Nasal temporal	285,72 (14,46)	286,01 (14,29)	289,53 (16,85)	0,177*; 0,216#; 0,270+; 0,991^
Nasal	310,08 (15,67)	310,18 (15,68)	315,99 (13,05)	0,010*; 0,022#; 0,025+; 0,999^

Valor medio (DS). *ANOVA de un factor, #Comparación entre el ojo control y el ipsilateral mediante prueba *post hoc* de Tukey, +Comparación entre ojo control y contralateral mediante prueba *post hoc* de Tukey. ^Comparación entre ojo homolateral y contralateral mediante prueba *post hoc* de Tukey. ($p \leq 0,05$).

Tabla 24. Espesores medio (μm) y por cuadrantes de la CFNR macular en el ojo homolateral a la migraña, el ojo contralateral y un ojo control.

CFNR Macular	Ojo homolateral migraña (n = 90)	Ojo contralateral (n = 90)	Ojo control (n = 90)	p valor
Promedio	27,92 (2,46)	28,13 (2,58)	28,90 (2,01)	0,014*; 0,015#; 0,074+; 0,819^
Superior periférico	38,79 (3,95)	39,08 (4,42)	40,29 (4,15)	0,040*; 0,071#; 0,044+; 0,888^
Superior	26,80 (2,25)	27,40 (3,02)	27,92 (2,25)	0,013*; 0,009#; 0,350+; 0,251^
Central	3,49 (2,59)	3,60 (2,67)	3,94 (2,19)	0,442*; 0,438#; 0,623+; 0,952^
Inferior	27,27 (2,41)	27,78 (2,62)	28,41 (4,07)	0,049*; 0,038#; 0,362+; 0,515^
Inferior periférico	40,38 (5,54)	40,20 (5,70)	41,77 (3,97)	0,083*; 0,166#; 0,103+; 0,971^
Temporal periférico	22,32 (2,10)	22,91 (2,50)	22,89 (2,43)	0,165*; 0,241#; 0,998+; 0,215^
Temporal	19,89 (1,90)	20,22 (1,92)	20,68 (1,87)	0,021*; 0,016#; 0,243+; 0,467^
Nasal temporal	48,89 (8,75)	49,11 (7,13)	51,52 (5,05)	0,024*; 0,037#; 0,062+; 0,976^
Nasal	23,11 (2,31)	23,20 (2,09)	23,86 (2,01)	0,041*; 0,053#; 0,102+; 0,958^

Valor medio (DS). *ANOVA de un factor, #Comparación entre el ojo control y el ipsilateral mediante prueba *post hoc* de Tukey, +Comparación entre ojo control y contralateral mediante prueba *post hoc* de Tukey. ^Comparación entre ojo homolateral y contralateral mediante prueba *post hoc* de Tukey ($p \leq 0,05$).

Tabla 25. Espesores medio (μm) y por cuadrantes de la capa GLC++ en el ojo homolateral a la migraña, el ojo contralateral y un ojo control.

GLC++	Ojo homolateral migraña (n = 90)	Ojo contralateral (n = 90)	Ojo control (n = 90)	p valor
Promedio	105,86 (8,62)	106,05 (8,47)	108,76 (6,55)	0,025*; 0,040#; 0,059 ⁺ ; 0,986 [^]
Superior	106,62 (8,18)	106,61 (7,68)	109,82 (6,72)	0,006*; 0,014#; 0,014 ⁺ ; 1,000 [^]
Superior temporal	94,11 (11,36)	94,23 (7,26)	96,46 (6,00)	0,117*; 0,157#; 0,189 ⁺ ; 0,995 [^]
Superior nasal	113,84 (16,09)	115,27 (14,32)	118,38 (10,42)	0,081*; 0,073#; 0,288 ⁺ ; 0,769 [^]
Inferior	105,00 (9,10)	106,04 (8,56)	108,19 (9,88)	0,062*; 0,054#; 0,263 ⁺ ; 0,727 [^]
Inferior temporal	97,46 (11,70)	97,13 (7,65)	99,66 (8,45)	0,175*; 0,295#; 0,198 ⁺ ; 0,971 [^]
Inferior nasal	116,68 (12,13)	118,46 (11,16)	121,93 (7,19)	0,003*; 0,002#; 0,065 ⁺ ; 0,485 [^]

Valor medio (DS). *ANOVA de un factor, #Comparación entre el ojo control y el ipsilateral mediante prueba *post hoc* de Tukey, +Comparación entre ojo control y contralateral mediante prueba *post hoc* de Tukey. ^Comparación entre ojo homolateral y contralateral mediante prueba *post hoc* de Tukey. ($p \leq 0,05$).

Tabla 26. Espesores medio (μm) y por cuadrantes de la capa GLC+ en el ojo homolateral a la migraña, el ojo contralateral y un ojo control.

GLC+	Ojo homolateral migraña (n = 90)	Ojo contralateral (n = 90)	Ojo control (n = 90)	p valor
Promedio	71,68 (5,53)	72,01 (5,61)	73,84 (5,20)	0,017*; 0,022#; 0,065 ⁺ ; 0,909 [^]
Superior	70,77 (5,55)	71,04 (5,40)	73,26 (5,17)	0,003*; 0,006#; 0,017 ⁺ ; 0,936 [^]
Superior temporal	70,17 (6,13)	71,46 (5,95)	73,14 (5,39)	0,003*; 0,002#; 0,129 ⁺ ; 0,301 [^]
Superior nasal	74,52 (5,84)	74,52 (6,18)	76,44 (6,09)	0,050*; 0,085#; 0,085 ⁺ ; 1,000 [^]
Inferior	68,37 (5,44)	68,51 (5,77)	70,42 (5,25)	0,021*; 0,034#; 0,053 ⁺ ; 0,983 [^]
Inferior temporal	72,32 (6,68)	72,87 (6,55)	74,63 (5,54)	0,037*; 0,038#; 0,144 ⁺ ; 0,830 [^]
Inferior nasal	73,92 (12,83)	73,69 (6,25)	257,81 (14,28)	0,019*; 0,057#; 0,029 ⁺ ; 0,962 [^]

Valor medio (DS). *ANOVA de un factor, #Comparación entre el ojo control y el ipsilateral de la migraña mediante prueba *post hoc* de Tukey, +Comparación entre ojo control y contralateral mediante prueba *post hoc* de Tukey. ^Comparación entre ojo homolateral y contralateral mediante prueba *post hoc* de Tukey. ($p \leq 0,05$).

4.3 Trastorno por uso de alcohol

En el estudio se incluyó una muestra final integrada por 21 pacientes con TUA mayores de 18 años y 21 controles sanos emparejados por edad. En ambos grupos, los participantes son varones caucásicos con una edad media de $51,7 \pm 4,6$ años para el grupo de TUA y de $52,3 \pm 5,3$ años para el grupo de control. Las agudezas visuales mejor corregidas, los exámenes del segmento anterior y posterior, la presión intraocular y los reflejos de luz pupilar son normales en ambos ojos de todos los participantes. No existen diferencias en edad, equivalente esférico, AV y PIO entre los dos grupos ($p > 0,05$). Los pacientes no presentaban comorbilidades dignas de mención, al no incluir ningún paciente con DM, ni HTA. No se excluyó ninguno de los ojos de la muestra debido a que las exploraciones SD-OCT no fueran fiables.

La edad media inicial de consumo de alcohol en la muestra de pacientes con TUA es de $14,6 \pm 2,6$ años, y la edad media a la que los pacientes con TUA cumplieron los criterios de consumo perjudicial fue de $24,1 \pm 6,8$ años. La cantidad media de consumo de alcohol, antes de la desintoxicación, ateniéndonos a las UBE era de $24,4 \pm 12,5$. Por último, el tiempo medio de abstinencia, teniendo en cuenta que se requería un período de 3 meses de abstinencia para la inclusión en este estudio, fue de $8,7 \pm 7,3$ meses. La puntuación media en el TEDCA fue de $11,4 \pm 2,5$ puntos. En la Tabla 27 se resumen los datos sociodemográficos y clínicos de la muestra.

Tabla 27. Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes con TUA y los sujetos control.

	Pacientes con TUA (n = 21)	Controles (n = 21)
Edad (años)	51,7 (4,6)	52,3 (5,3)
Hombres/mujeres	21 (100%) / 0 (0%)	21 (100%) / 0 (0%)
Presión intraocular (mm Hg)	15,4 (2,1)	15,3 (1,9)
Equivalente esférico (dp)	0,15 (1,37)	0,18 (1,40)
Agudeza visual (decimal)	0,96 (0,14)	1,03 (0,02)
Edad inicial consumo alcohol	14,5 (2,6)	
Edad consumo perjudicial	24,1 (6,8)	
Consumo de alcohol (UBE)	24,4 (12,5)	
Tiempo abstinencia (meses)	8,7 (7,3)	
Puntuación TEDCA	11,4 (2,5)	

Valores medios (desviación estándar). TUA: Trastorno por uso de alcohol. UBE: unidad de bebida estándar. TEDCA: prueba de deterioro cognitivo en población alcohólica.

El grosor macular medio es significativamente más delgado, con un tamaño del efecto grande, en los pacientes con TUA ($281,68 \pm 10,22 \mu\text{m}$) que en los controles sanos ($289,93 \pm 10,22 \mu\text{m}$), $t_{40} = 2,569$; $p = 0,014$; IC 95% = (1,758; 14,739); $d = 0,81$; $P = 0,82$ (Tabla 28).

Tabla 28. Espesor macular medio (μm) y en cada uno de los nueve cuadrantes alrededor de la mácula.

	Sujetos control	TUA	Dif.	Valor <i>p</i>	d	P
Espesor macular medio	289,93 (10,22)	281,68 (10,22)	8,24	0,014	0,81	0,82
Cuadrantes (x9):						
Superior periférico	276,10 (16,10)	272,12 (12,77)	4,00	0,378		
Superior	321,43 (13,12)	309,76 (11,27)	11,66	0,004*	0,95	0,92
Central	250,48 (13,50)	237,62 (34,09)	12,86	0,116		
Inferior	317,85 (12,33)	305,76 (12,93)	12,09	0,004*	0,96	0,92
Inferior periférico	266,43 (16,85)	258,33 (12,92)	8,09	0,088		
Temporal periférico	261,19 (15,05)	255,90 (13,39)	5,28	0,236		
Temporal	308,10 (13,22)	297,10 (12,95)	11,00	0,010	0,98	0,93
Nasal temporal	287,86 (14,49)	283,71 (8,92)	4,14	0,271		
Nasal	321,10 (10,25)	311,19 (12,77)	9,90	0,008	0,86	0,86

Valor medio (DE) del grosor macular (μm) en cada uno de los cuadrantes de 90° alrededor de la mácula de los sujetos control y de los pacientes con TUA (Trastorno por uso de alcohol). Significación de la diferencia t-test: valor *p*. Diferencia entre medias (Dif.), tamaño del efecto (d) y potencia estadística (P). Datos estadísticamente significativos, en negrita ($p \leq 0,05$). Considerando la corrección de Bonferroni, con asterisco ($p \leq 0,005$).

El grosor macular es significativamente menor en los principales cuadrantes (superior, inferior, temporal y nasal), a excepción del central, con un tamaño del efecto grande, en los pacientes con TUA en comparación con los controles. Donde se han encontrado diferencias significativas, teniendo en cuenta la corrección de Bonferroni, es

en el cuadrante superior, $t_{40} = 3,090$; $p = 0,004$; IC 95% = (4,036; 19,297); $d = 0,95$; $P = 0,92$, y el inferior $t_{40} = 3,102$; $p = 0,004$; IC 95% = (4,213; 19,976); $d = 0,96$; $P = 0,92$.

Se ha realizado una representación esquemática de las zonas afectadas en la mácula de los pacientes con TUA en función del nivel de significancia obtenido (Figura 35).

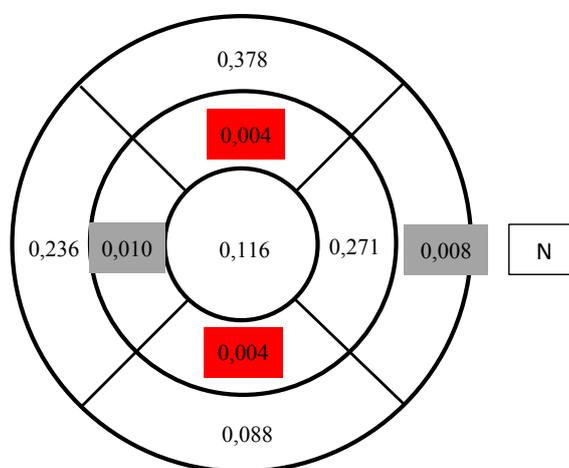


Figura 35. Representación esquemática de los cambios medidos en la mácula de los pacientes con TUA.

Zonas en gris representan áreas afectadas ($p \leq 0,05$). N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia. En rojo, según la corrección de Bonferroni ($p \leq 0,005$).

A nivel de papila, no se encuentran diferencias significativas en el espesor medio de la capa de fibras nerviosas, $t_{40} = 1,371$; $p = 0,178$; IC 95% = (-2,563; 13,372); $d = 0,42$; $P = 0,38$, con un tamaño del efecto medio y una potencia estadística insuficiente ($\beta < 0,80$). Tampoco se han hallado diferencias significativas al analizarlo por sectores (Tabla 29), aunque en todos hubo adelgazamiento, siendo el tamaño del efecto medio (Figura 36).

Tabla 29. Espesor medio de la CFNR peripapilar (μm) y en cada uno de los cuatro cuadrantes alrededor de la papila.

	Sujetos control	TUA	Dif.	Valor <i>p</i>	d	P
Espesor medio CFNR peripapilar	102,33 (11,06)	96,92 (14,28)	5,40	0,178	0,42	0,38
Cuadrantes (x4):						
Superior	128,48 (11,63)	120,76 (23,31)	7,71	0,182	0,40	0,37
Inferior	132,81 (13,11)	129,52 (23,99)	3,29	0,585	0,17	0,16
Temporal	74,71 (12,86)	68,43 (13,53)	6,28	0,131	0,46	0,45
Nasal	74,86 (15,13)	69,67 (17,00)	5,19	0,302	0,32	0,27

Valor medio (DE) del grosor de la CFNR peripapilar (μm) para cada uno de los cuadrantes de 90° de los grupos de control y de pacientes con TUA (Trastorno por uso de alcohol). Significación de la diferencia t-test: valor *p*. Diferencia entre medias (Dif.), tamaño del efecto (d) y potencia estadística (P).

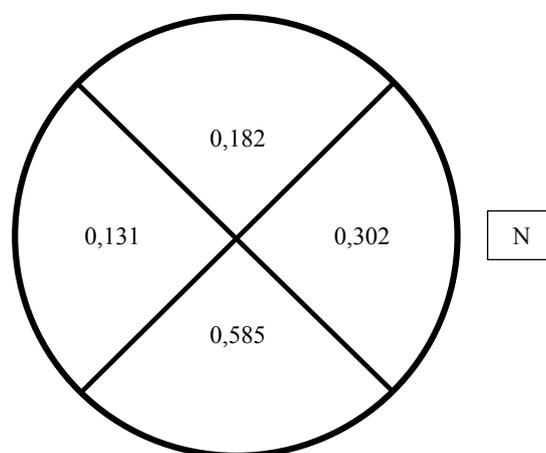


Figura 36. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR peripapilar de los pacientes con TUA.

N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia.

En cuanto a la capa de fibras nerviosas en el área macular (CFNR macular), existe una pérdida de espesor en pacientes con TUA frente a los controles, pero esas diferencias que se encuentran tampoco son significativas (Tabla 30). En el espesor medio se

encuentra que el tamaño del efecto es mediano, pero sin alcanzar una potencia estadística suficiente, $t_{40} = 1,789$; $p = 0,081$; IC 95% = (-0,155; 2,546); $d = 0,56$; $P = 0,56$. Cuando se analiza por cuadrantes, se encuentra un tamaño del efecto grande en los cuadrantes superior, central, nasal temporal y, sobre todo en nasal, $t_{40} = 0,458$; $p = 0,650$; IC 95% = (1,464; 2,335); $d = 1,30$; $P = 0,99$, donde aparece un tamaño del efecto grande con una potencia estadística alta (Figura 37).

Tabla 30. Espesor medio de la CFNR macular (μm) y en cada uno de los nueve cuadrantes alrededor de la mácula.

	Sujetos control	TUA	Dif.	Valor p	d	P
Espesor medio	28,96 (2,09)	27,77 (2,13)	1,19	0,081	0,56	0,56
Cuadrantes (x9):						
Superior periférico	38,67 (3,53)	37,71 (4,76)	0,95	0,466	0,23	0,18
Superior	28,57 (1,98)	27,29 (2,26)	1,28	0,057	0,60	0,61
Central	4,67 (2,26)	4,33 (2,33)	0,34	0,660	0,69	0,71
Inferior	29,76 (5,17)	27,95 (3,76)	1,81	0,202	0,44	0,41
Inferior periférico	40,90 (5,26)	38,95 (4,13)	1,95	0,189	0,41	0,37
Temporal periférico	22,67 (3,26)	21,71 (3,97)	0,96	0,401	0,26	0,21
Temporal	21,00 (2,23)	20,19 (2,63)	0,81	0,290	0,33	0,28
Nasal temporal	49,76 (4,73)	47,29 (2,73)	2,47	0,135	0,64	0,65
Nasal	24,76 (2,19)	24,33 (3,69)	0,43	0,650	1,30	0,99

Valor medio (SD) del grosor macular de la CFNR (μm) en cada uno de los cuadrantes de 90° alrededor de la mácula de los sujetos de control y pacientes con TUA (Trastorno por uso de alcohol). Significación de la diferencia t-test: valor p . Diferencia entre medias (Dif.), tamaño del efecto (d) y potencia estadística (P).

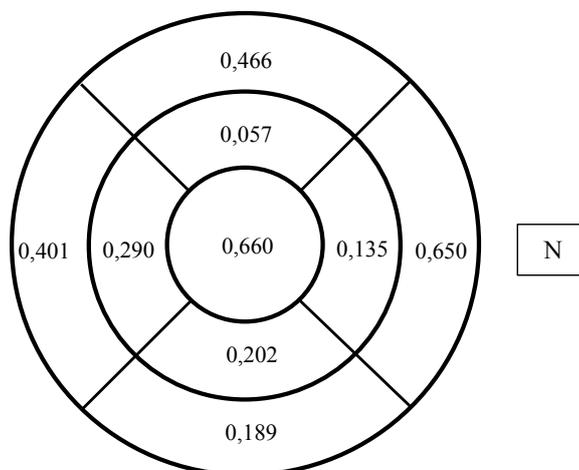


Figura 37. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR macular de los pacientes con TUA.

N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia.

En la CCG, se encuentran diferencias significativas en los espesores medios, en la capa GLC++, $t_{40} = 2,587$; $p = 0,013$; IC 95% = (1,319, 10,743); $d = 0,80$; $P = 0,82$ (Tabla 31 y Figura 38), y en la capa GLC+, $t_{40} = 2,321$; $p = 0,025$; IC 95% = (0,513; 7,423); $d = 0,72$; $P = 0,74$, y en todos los cuadrantes, a excepción de los cuadrantes inferior temporal y superior de la capa GLC+ (Tabla 32 y Figura 39).

En la capa GLC++, se han encontrado reducciones en los pacientes con TUA en comparación con los controles con un tamaño del efecto grande y una potencia estadística grande, de forma significativa según la corrección de Bonferroni, en los siguientes cuadrantes:

- Inferior, $t_{40} = 3,511$; $p = 0,001$; IC 95% = (3,011; 11,180); $d = 1,08$; $P = 0,60$.
- Inferior nasal, $t_{40} = 2,949$; $p = 0,005$; IC 95% = (2,082; 11,156); $d = 0,91$; $P = 0,90$.

En la capa GLC+, se encuentran mayores diferencias en el cuadrante inferior nasal, $t_{40} = 2,808$; $p = 0,008$; IC 95% = (1,387; 8,517); $d = 0,87$; $P = 0,87$, también con un tamaño del efecto y una potencia estadística grandes.

Tabla 31. Espesor medio de la capa GCL++ (μm) y en cada uno de los seis cuadrantes alrededor de la mácula.

	Sujetos control	TUA	Dif.	Valor p	d	P
Espesor medio GCL++	109,12 (8,45)	103,09 (6,52)	6,03	0,013	0,80	0,82
Cuadrantes (x6):						
Superior	109,00 (8,17)	98,09 (22,56)	10,90	0,044	0,64	0,66
Superior temporal	98,43 (7,53)	93,29 (8,48)	5,14	0,042	0,64	0,65
Superior nasal	118,95 (7,45)	114,28 (8,07)	4,67	0,050	0,60	0,60
Inferior	109,38 (6,81)	102,29 (6,27)	7,09	0,001*	1,08	0,60
Inferior temporal	102,00 (7,66)	97,14 (6,64)	4,86	0,034	0,68	0,70
Inferior nasal	120,81 (7,09)	114,19 (7,44)	6,62	0,005*	0,91	0,90

TUA: Trastorno por uso de alcohol. Valor medio (DE) del grosor medio peripapilar de la capa GCL++ (μm). Significación de la diferencia t-test: valor p . Diferencia entre medias (Dif.), tamaño del efecto (d) y potencia estadística (P). Datos estadísticamente significativos, en negrita ($p \leq 0,05$). Considerando la corrección de Bonferroni, con asterisco ($p \leq 0,007$).

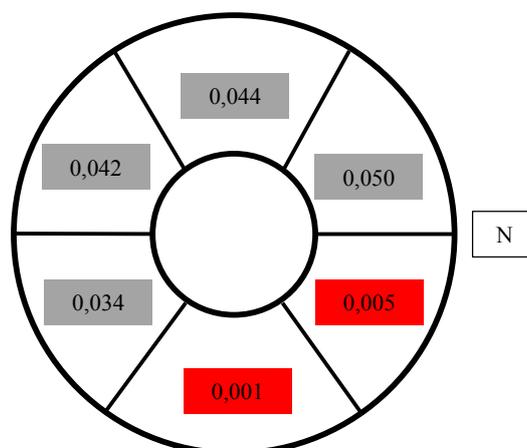


Figura 38. Representación esquemática de los cambios medidos en la capa GLC++ de los pacientes con TUA.

Zonas en gris representan áreas afectadas ($p \leq 0,05$). N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia. En rojo, según corrección de Bonferroni ($p \leq 0,007$).

Tabla 32. Espesor medio de la capa GCL+ (μm) y en cada uno de los seis cuadrantes alrededor de la mácula.

	Sujetos control	TUA	Dif.	Valor <i>p</i>	d	P
Espesor medio GLC+	74,87 (5,23)	70,90 (5,82)	3,96	0,025	0,72	0,74
Cuadrantes (x6):						
Superior	73,71 (5,18)	70,04 (7,16)	3,67	0,065	0,59	0,59
Superior temporal	75,52 (5,97)	70,86 (7,99)	4,67	0,038	0,66	0,68
Superior nasal	76,95 (6,23)	72,80 (5,38)	4,14	0,026	0,72	0,73
Inferior	70,90 (4,84)	67,71 (5,30)	3,19	0,048	0,63	0,64
Inferior temporal	75,90 (7,31)	72,10 (6,43)	3,81	0,081	0,55	0,55
Inferior nasal	75,90 (5,65)	70,95 (5,77)	4,95	0,008	0,87	0,87

TUA: Trastorno por uso de alcohol. Valor medio (DE) del grosor medio peripapilar de la capa GCL+ (μm). Significación de la diferencia t-test: valor *p*. Diferencia entre medias (Dif.), tamaño del efecto (d) y potencia estadística (P). Datos estadísticamente significativos, en negrita ($p \leq 0,05$). Considerando la corrección de Bonferroni, con asterisco ($p \leq 0,007$).

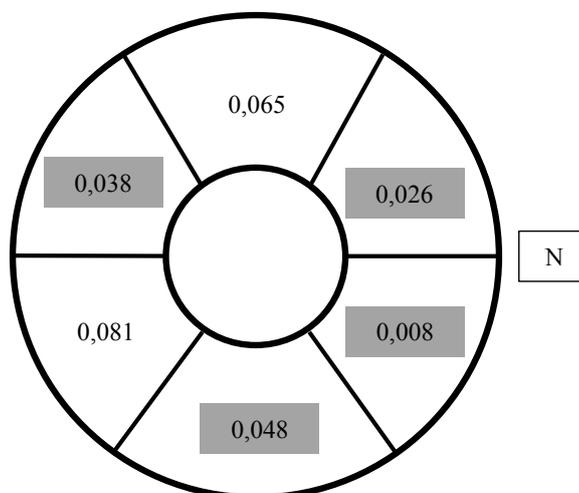


Figura 39. Representación esquemática de los cambios medidos en la capa GLC+ de los pacientes con TUA.

Zonas en gris representan áreas afectadas ($p \leq 0,05$). N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia.

4.3.1 Correlación entre los espesores de la retina con el consumo de alcohol y con el deterioro cognitivo

No se han hallado correlaciones significativas entre el espesor de la retina y el consumo de alcohol (utilizando las UBE) en ninguno de los cuadrantes explorados. Sin embargo, sí se ha encontrado relación entre el grosor de la retina en el área macular con el deterioro cognitivo. El espesor medio macular se relaciona con el deterioro cognitivo mediante una correlación positiva media ($r = +0,566$), lo que implica, a menor puntuación TEDCA, menor espesor (Figura 40 y Tabla 33). En los diferentes cuadrantes, se encuentra una correlación significativa positiva considerable ($p \leq 0,01$) en los cuadrantes nasal temporal ($r = +0,854$), superior periférico ($r = +0,823$), inferior periférico ($r = +0,775$) y periférico temporal ($r = +0,775$).

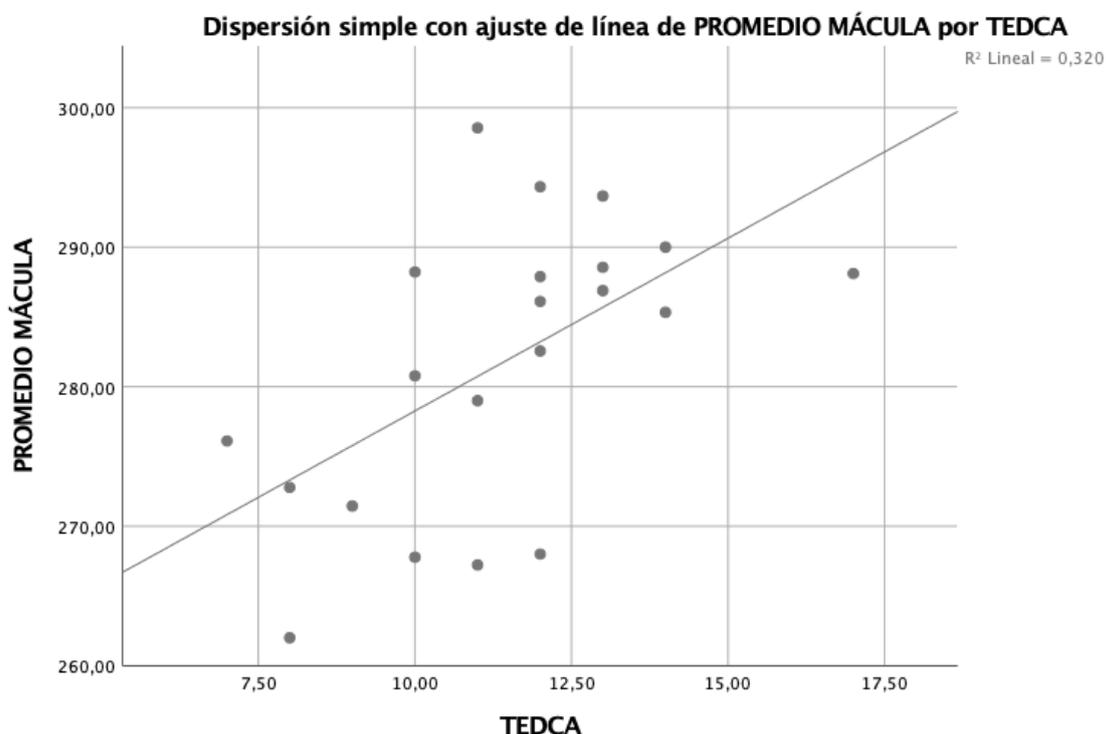


Figura 40. Correlación entre el espesor promedio de la mácula y TEDCA.

Tabla 33. Correlación entre el deterioro cognitivo y el área macular promedio.

		Promedio macular	TEDCA
Promedio macular	Correlación de Pearson	1	+0,566 *
	Sig. (bilateral)		0,008
	n	21	21
TEDCA	Correlación de Pearson	+0,566 *	1
	Sig. (bilateral)	0,008	
	n	21	21

* La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral).

De la misma forma, se ha encontrado una correlación entre la CFNR y el deterioro cognitivo. En el espesor medio de la CFNR existe una correlación positiva considerable ($r = +0,787$) con la prueba TEDCA (Figura 41 y Tabla 34). Por cuadrante, se encuentra una correlación positiva media significativa ($p \leq 0,05$) con el deterioro cognitivo en todos

ellos: inferior ($r = +0,636$), superior ($r = +0,680$), temporal ($r = +0,435$) y nasal ($r = +0,499$). Esto implica que, a mayor deterioro cognitivo, menores espesores.

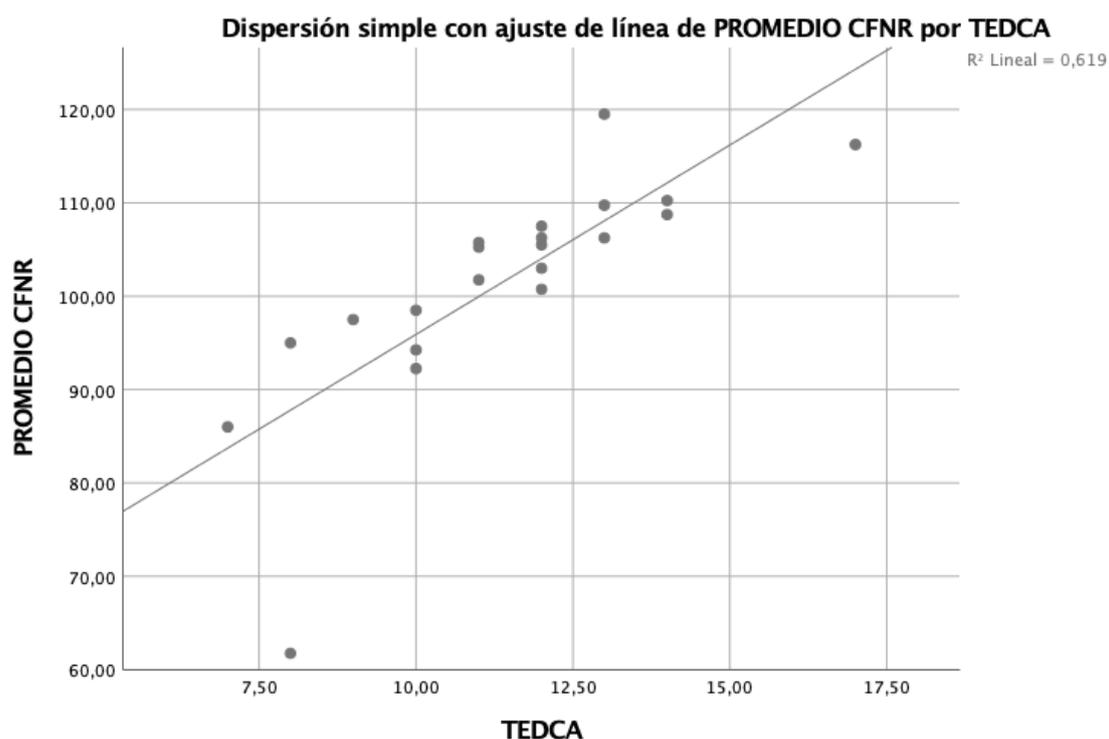


Figura 41. Correlación entre el espesor promedio de la CFNR y TEDCA.

Tabla 34. Correlación entre el deterioro cognitivo y el espesor promedio de la CFNR.

		Promedio CFNR	TEDCA
Promedio CFNR	Correlación de Pearson	1	+0,787 *
	Sig. (bilateral)		0,001
	<i>n</i>	21	21
TEDCA	Correlación de Pearson	+0,7877 *	1
	Sig. (bilateral)	0,001	
	<i>n</i>	21	21

* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

5 DISCUSIÓN

5.1 Enfermedad de Parkinson

Los pacientes con EP analizados en este estudio presentan retinas más delgadas en comparación con los controles sanos de edad y género similares. Las diferencias más significativas ($p \leq 0,005$), con un tamaño de efecto medio ($d = 0,58$), se encuentran en la zona macular donde, tanto el espesor medio como todos los cuadrantes analizados, salvo el central, se hallan significativamente más delgados ($p \leq 0,05$), sobre todo en el cuadrante superior ($p \leq 0,005$). Este hallazgo coincide con los resultados obtenidos en los principales estudios realizados en EP con OCT hasta la fecha, donde se ha analizado el espesor macular (61, 176, 189-195). En estos estudios, la diferencia media, teniendo en cuenta los nueve cuadrantes, es de $7,32 \mu\text{m}$, con un tamaño de efecto también medio ($d = 0,41$), siendo en nuestro estudio de $7,58 \mu\text{m}$. Por cuadrantes, los más adelgazados, han sido los del cuadrante principal por el siguiente orden; nasal ($9,94 \mu\text{m}$), superior ($9,88 \mu\text{m}$), temporal ($8,86 \mu\text{m}$) e inferior ($8,18 \mu\text{m}$), en todos ellos con un tamaño del efecto medio y una potencia estadística alta, como se indicó en los resultados. El hecho de no hallar diferencias significativas en la reducción del espesor central de la mácula y sí encontrarlas en el resto de los sectores, podría ser debido a la menor presencia, de forma fisiológica, de fibras nerviosas y a la ausencia de células ganglionares en la fovea.

En cuanto a la CFNR peripapilar no se encuentran diferencias significativas en el espesor medio, aunque el adelgazamiento medido en esta capa es de $3,70 \mu\text{m}$, con un tamaño de efecto pequeño ($d = 0,31$), en lo que se coincide con el estudio de Aaker et al. en 2010 (196), Chorostecki et al. (197) y Bittersohl et al. (194), ambos en 2015, donde tampoco el adelgazamiento encontrado fue significativo. En otros estudios (172, 189,

191, 193, 195, 198-203), en los que también se midió el grosor de la CFNR peripapilar, sí encontraron diferencias significativas en su espesor medio, situando el adelgazamiento en una diferencia de 4,2 μm y un tamaño del efecto medio ($d = 0,42$) (170). Por sectores, se observa que el inferior es el que aparece significativamente ($p \leq 0,01$) más adelgazado (9,34 μm), con un tamaño de efecto medio ($d = 0,54$), lo que coincide con los resultados de todos los estudios anteriores, que hallan este cuadrante como el más adelgazado, con una diferencia de 6 μm y un tamaño de efecto pequeño ($d = 0,33$). Igualmente, la mayor parte de los estudios concuerdan que el sector nasal es donde no existe un adelgazamiento tan evidente. En nuestro análisis se encuentra incluso más engrosado, aunque de forma no significativa, lo que coincide con trabajos que muestran una relativa preservación del sector nasal en pacientes con EP (175).

En la CFNR macular, se han encontrado diferencias significativas ($p \leq 0,001$) en el espesor medio (diferencia 1,84 μm), con un tamaño de efecto medio-grande ($d = 0,66$) y una potencia estadística alta. Mientras que por cuadrantes se encuentran diferencias significativas ($p \leq 0,05$) en el temporal periférico (2,14 μm), temporal (1,40 μm) e inferior (1,34 μm), con tamaños de efecto medianos. No es posible comparar estos resultados con otros estudios que midieran esta capa, ya que estos valores no se han aportado.

En la CCG, tanto en la capa GLC++ como en la capa GLC+, también se encuentra un adelgazamiento en su espesor medio (2,61 μm y 1,83 μm , respectivamente), con un tamaño de efecto pequeño ($d = 0,30$), aunque esas diferencias no fueron significativas para nuestra muestra, al igual que reportaron Chorostecki et al. (197). En otros estudios (61, 195) sí han encontrado diferencias significativas, con una diferencia de espesor medio en total de 3,6 μm y un tamaño del efecto también pequeño ($d = 0,39$). Donde sí

se observa un adelgazamiento de manera significativa ($p \leq 0,007$), con un tamaño de efecto mediano ($d = 49$), es en el cuadrante inferior temporal de ambas capas (4,42 μm y 3,62 μm , respectivamente) y superior temporal de la capa GLC ++ (4,70 μm). En otros estudios analizados (192, 195, 198, 200, 204-207) también se encuentran diferencias significativas en el espesor medio de la CCG, con una diferencia de 3,6 μm y un tamaño del efecto mediano ($d = 0,40$) (170).

Aunque, en líneas generales, los resultados obtenidos coinciden con la mayoría de los principales estudios realizados hasta la fecha con OCT en pacientes con EP, las diferencias encontradas pueden ser debidas a los diferentes orígenes étnicos de las muestras y a los diferentes tipos de OCT utilizados.

El adelgazamiento de las capas de la retina que hemos encontrado podría explicarse por la pérdida de células amacrinas y ganglionares de la retina. Las neuronas amacrinas, que se localizan en la CNI, utilizan diferentes neurotransmisores como GABA, glicina, DA, acetilcolina, que en general son de naturaleza inhibitoria (60). La neurodegeneración de la parte de las células amacrinas, que son neuronas dopaminérgicas y podrían verse afectadas en la EP, sumado a la pérdida de células ganglionares y al daño axonal producido por la afectación del SNC en las enfermedades neurodegenerativas, podrían ser las causas de una reducción del espesor de la retina medible con OCT (61, 62). Otra posible causa, que se podría unir a las anteriores, fue introducida por Kromer et al., en 2016 (208). Estos autores postulaban unos cambios en la morfología de los vasos venosos de la retina en pacientes con EP. Estas alteraciones no se producirían en las arterias, ni en el número de venas, ni siquiera en el tamaño de su luz, pero, según estos

autores, dichas modificaciones estructurales en las venas podrían ser otro posible motivo de disminución del espesor retiniano en estos pacientes.

Por otro lado, existen mecanismos fisiopatológicos que muestran similitudes entre EP, enfermedad de Alzheimer y glaucoma. Tras un hallazgo relativamente reciente en la capa interna de la retina de depósitos de la proteína α -sinucleína agregada (63) y de α -sinucleína fosforilada (64), que son el sello patológico de la EP, se encuentra una evidencia de implicación retiniana en dicha enfermedad. Otro factor común es la activación microglial. Las células de microglía, con capacidad fagocitaria y de soporte, forman parte del sistema inmunitario del SNC y se ven activadas en los procesos inflamatorios producidos en las diferentes enfermedades neurodegenerativas, como la EP, así como en la enfermedad de Alzheimer y en el glaucoma, como enfermedad neurodegenerativa multifactorial del nervio óptico. La α -sinucleína puede inducir la activación microglial, que a su vez puede promover la fagocitosis de la misma y la neuroinflamación (65), favoreciendo así la degeneración de las neuronas dopaminérgicas y deteriorando la función cerebral y retiniana (66).

Al analizar la correlación entre la disminución de espesores en las diferentes capas retinianas con la duración y la severidad de la EP medida con los estadios de HYS, se encuentra que el espesor macular medio se relaciona de forma significativa ($p \leq 0,01$, bilateral) con la escala HYS, con una correlación negativa media y un índice de correlación $r = -0,381$, lo que implica que cuanto mayor sea la puntuación en la escala HYS, menor será el espesor promedio. En cuanto a la relación con los diferentes cuadrantes, no se encuentra una relación significativa entre ellos y la escala HYS.

Con respecto a los diferentes cuadrantes en los que se divide la mácula, sí se ha encontrado una correlación significativa ($p \leq 0,01$, bilateral) entre todos ellos, salvo en el central. En este caso, la correlación es positiva, lo que implica que, si en un cuadrante se reduce el espesor, en el otro también ocurre lo mismo.

Estas observaciones coinciden con los resultados publicados en la mayoría de los estudios hasta el momento, que también relacionan las diferencias encontradas en los espesores maculares con la duración y severidad de la enfermedad (161, 193, 209).

El espesor medio de la CFNR se relaciona de forma sólida ($p \leq 0,01$), con una correlación positiva, con todos los cuatro cuadrantes en los que se divide la papila, y de igual forma, pero con una correlación negativa media y un índice de correlación $r = -0,497$, con la puntuación en la escala HYS. Entre los diferentes cuadrantes también se encuentra, en la mayoría, una correlación positiva significativa ($p \leq 0,01$), salvo entre el nasal y el temporal. Otros estudios también han mostrado esta correlación entre la severidad de la enfermedad y la disminución del espesor de la CFNR peripapilar (176, 209).

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el presente estudio, y todos los que lo han precedido, es muy probable que esta línea de investigación sea apropiada para poder encontrar algún biomarcador de la EP, midiendo el adelgazamiento de las capas internas de la retina, sobre todo teniendo en cuenta la velocidad a la que avanza la tecnología y la mayor precisión con la que se podrá medir las diferentes capas de la retina en un futuro muy próximo. Sería interesante, ya que la inmensa mayoría de los estudios que se han realizado hasta ahora han sido transversales, realizar estudios longitudinales, analizando los cambios retinianos en los pacientes con el paso del tiempo, ya que podrían

ayudar a establecer una causalidad entre los síntomas de la enfermedad y las variaciones en el espesor de la retina. También sería importante realizar estudios con más población, correlacionándolos con los diferentes estadios de la enfermedad, ya que hasta la actualidad éstos son muy escasos.

5.2 Migraña crónica

La migraña afecta de forma predominante al género femenino (210), como se manifiesta en la muestra incluida en este estudio, ya que un 85,67% de la misma fueron mujeres frente a un 14,33% varones. La enfermedad puede comenzar a cualquier edad, aunque la primera crisis suele presentarse durante la adolescencia, llegando a su máxima incidencia entre los 30-50 años y, de forma gradual, se vuelven menos intensas y frecuentes en las siguientes décadas. En nuestro estudio la edad media de los pacientes fue de $42,3 \pm 9,2$ años.

En los pacientes con MC de este estudio se han encontrado diferencias en el espesor medio, tanto a nivel macular, CFNR macular y CCG, siendo significativamente más delgado que en los controles sanos. También se encuentran diferencias estadísticamente significativas en varios sectores de esas mismas capas.

En el espesor macular medio se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) con un tamaño de efecto medio ($d = 0,38$), siendo más delgado en $4,57 \mu\text{m}$ en los pacientes con MC que en los controles sanos. El espesor macular fue menor en los principales cuadrantes (superior, inferior, inferior periférico, temporal y nasal) en los pacientes con MC, a excepción del central. Teniendo en cuenta la corrección

de Bonferroni ($p \leq 0,005$), se encontraron diferencias significativas sólo en el cuadrante superior, con un tamaño del efecto medio ($d = 0,48$) y una potencia estadística alta. Los resultados obtenidos en otros estudios en los que se analizan los cambios en el espesor macular en pacientes con migraña son contrapuestos, pues mientras que en algunos estudios no se encuentran diferencias entre pacientes y controles (132, 139), en otros se reportan reducciones del espesor macular (179, 185).

En este estudio, no hemos encontrado diferencias en el espesor medio de la CFNR a nivel peripapilar. Sin embargo, donde aparecen mayores diferencias ($4,03 \mu\text{m}$), con un tamaño del efecto pequeño ($d = 0,27$) es en el cuadrante superior. Estos datos coinciden con los aportados por Gipponi et al. (139) y Kirbas et al. (178), quienes también encontraron diferencias sólo en ese cuadrante. No obstante, otros estudios reportan diferencias significativas en el resto de los cuadrantes. Colak et al. (185) encontraron reducción del espesor de la CFNR, además de en el cuadrante superior, en el cuadrante inferior. Y Dermican et al. (132) lo hallaron solo en el sector nasal.

En cuanto a la capa de fibras nerviosas en la zona macular (CFNR macular), a diferencia de lo que ocurrió con la peripapilar (CFNR peripapilar), se encuentran diferencias significativas ($p \leq 0,05$) en los valores medios, sin tener en cuenta la corrección de Bonferroni, con un tamaño del efecto pequeño. Cuando se analizan los diferentes cuadrantes, se encuentran las mayores diferencias, con un tamaño del efecto medio y una potencia estadística alta, en los cuadrantes superior periférico, inferior, inferior periférico, nasal temporal y nasal. Estos datos no se han podido contrastar en otros estudios.

En la CCG, en el espesor medio de la capa denominada GLC++, encontramos una diferencia de grosor de 2,89 μm , con tamaño del efecto medio y un poder estadístico alto. En el espesor medio de la capa GLC+ se encuentra una diferencia de 2,08 μm , también con un tamaño del efecto medio y una potencia estadística alta. Por cuadrantes, tanto para la capa GCL++ como para la GCL+, se encuentran diferencias significativas en todos los sectores, salvo en el inferior temporal y superior temporal de la GLC++. Todos los estudios publicados previamente confirman que la CCG se encuentra reducida en los pacientes con migraña (135, 181, 185), resaltando los datos aportados por Reggio et al. (179), el único estudio que incluyó pacientes con MC.

Las diferencias encontradas entre los diferentes estudios pueden ser debidas a la desigualdad en las muestras de cada uno de ellos, tanto por el número de pacientes como por la diversidad de la población estudiada, por la duración de la migraña, por el hecho de que sean migrañas con aura o sin aura, episódicas o crónicas, e incluso, por la toma de datos con diferentes tipos de OCT. No obstante, en lo que sí coinciden la mayoría de los estudios es en la existencia de una disminución significativa en el grosor de la CFNR y en la correlación entre el grosor, la duración de la historia de la migraña y su gravedad.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, así como en el de otros autores, podrían explicarse por la relación de la migraña con cierta disfunción endotelial, que se consideraría como una vasculopatía sistémica (142, 143). Curiosamente, las enfermedades vasculares sistémicas también se encuentran en pacientes con glaucoma y se consideran factores de riesgo vascular (144, 145). De hecho, existen varios estudios que relacionan migraña y glaucoma (146, 147), especialmente los glaucomas normotensos, donde se ha encontrado una coexistencia entre migraña y daños en el nervio

óptico similares al glaucoma en sujetos sin ninguna sintomatología visual, con presión intraocular normal y en los que se encontraron defectos de campo visual similares a los glaucomatosos (136, 140). Esta hipoperfusión secundaria del nervio óptico podría ser la causante de la degeneración de las células ganglionares y la consecuente reducción del grosor en las diferentes zonas de la retina, tanto a nivel de la mácula como a nivel peripapilar. Además, esta relación podría ser apoyada por la hipótesis, cada vez más extendida, de que la migraña, cuanto más se cronifica, más se asemeja a una enfermedad degenerativa progresiva, con cambios anatómicos bien conocidos a nivel cerebral (38) y quizá oculares.

Tras la aplicación, en nuestro estudio, de la escala MIDAS, la puntuación media obtenida fue de $38,5 \pm 13,7$ puntos, lo que indica unas limitaciones muy graves de la calidad de vida de los pacientes con MC, así como importantes necesidades de tratamiento farmacológico. En el trabajo de Martínez et al. (25), en el que estudiaron a 70 pacientes con migraña frente a 53 controles sanos, comparando el espesor de la CFNR, también se aplicó la escala MIDAS y la puntuación media obtenida fue de 34,3 puntos, encontrándose también una fuerte correlación entre la puntuación obtenida y el espesor medio de la CFNR.

Otro resultado obtenido en nuestro estudio es la estrecha relación ($p \leq 0,01$) entre el espesor macular medio y la CCG y los años diagnosticados con MC, con una correlación negativa, lo que implica que cuantos más años de historial de MC se tengan, menores serán dichos espesores. En cuanto a la relación con los diferentes cuadrantes, también existe una relación significativa ($p \leq 0,01$) entre todos ellos y los años de diagnóstico de MC. En otros estudios, donde sólo estudiaron ME y la CFNR, no

encontraron correlación entre la reducción de espesores (139, 181) y los años de diagnóstico de la migraña. Esto podría deberse a que la correlación no se hizo en la zona macular y en la CCG que es donde, según los datos obtenidos en nuestro análisis, existen mayores diferencias de grosor entre pacientes y controles, y a que la migraña estudiada fue ME, no MC.

En cuanto a la relación de la afectación del grosor de la retina en función de la lateralidad de la migraña, a pesar de haber encontrado diferencias de espesor entre el ojo homolateral a la migraña y el contralateral en la inmensa mayoría de las capas de la retina analizadas, este hallazgo no tiene relevancia clínica, ya que las diferencias encontradas no son significativas ($p > 0,05$). Los datos coinciden con los aportados por Gunes et al. (211), quienes, a pesar de encontrar también diferencias en el adelgazamiento de la CFNR relacionadas con la lateralización de la migraña, sus resultados tampoco alcanzaron significación estadística. De confirmarse, en posteriores estudios, una relación entre la lateralización del dolor de la migraña y una mayor pérdida de grosor en el mismo ojo, Gunes et al., apuntan en su trabajo que podría deberse a la disminución del flujo sanguíneo de la retina en el ojo homolateral a la migraña.

A la vista de los resultados obtenidos en pacientes con MC, sería interesante continuar esta línea de investigación, ya que la tecnología OCT, por la facilidad con la que permite medir el espesor de las diferentes capas de la retina, puede ser una herramienta muy útil para evaluar la evolución de la enfermedad, o incluso para comprobar si tratamientos preventivos pudieran reducir o ralentizar las anomalías observadas en la retina de los pacientes con MC.

5.3 Trastorno por uso de alcohol

Los resultados de nuestro estudio muestran que los pacientes con antecedentes de consumo crónico de alcohol presentan un deterioro de la retina en todos los cuadrantes, aunque este deterioro no se correlaciona con la cantidad máxima de consumo de alcohol calculada en UBE. Sin embargo, se encontraron correlaciones significativas entre el deterioro de la retina y el deterioro cognitivo.

En la presente investigación, se comprobó que los pacientes con TUA muestran una reducción estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$) del grosor total de la mácula y de la CCG en todos los cuadrantes. Los resultados relativos a la alteración de la CCG indican una posible alteración axonal. En este sentido, hay que señalar que el deterioro causado en la CFNR y en la CCG se correlaciona con el deterioro cerebral (21, 212, 213).

El único estudio publicado hasta la fecha sobre el consumo crónico de alcohol y el grosor de la CFNR es el del grupo de Ahuja (187). En ese trabajo, que incluyó a 100 pacientes que consumían alcohol de forma regular, se encontró una reducción significativa del grosor de la CFNR en todos los cuadrantes, menos en el nasal, al compararlo con el grupo de control emparejado por edad.

En dicho estudio, entre el deterioro en la retina y el consumo de alcohol se encontró una correlación negativa, que indica que, a mayor consumo de alcohol, menor espesor en la retina. Los pacientes que obtuvieron una puntuación superior a 20 en la escala AUDIT mostraron una mayor reducción del grosor de la CFNR. Sin embargo, esas diferencias no alcanzaron significación estadística, al igual que ha sucedido en el presente trabajo.

Una posible explicación de esta falta de significación en la correlación entre el consumo de alcohol y el grosor de la CFNR puede estribar en que la cantidad de consumo de alcohol fue informada subjetivamente por los pacientes durante la entrevista clínica, por lo que dicho consumo podría haber sido subestimado o sobreestimado.

Anteriormente, el grupo de Moura publicó un estudio que incluía a tres pacientes que consumían alcohol y tabaco (214). Utilizando la OCT, descubrieron que dos pacientes mostraban una reducción del grosor de la retina del cuadrante temporal. Pero la escasa muestra poblacional limita enormemente la significación clínica de las observaciones.

Por otra parte, no existe ninguna investigación previa que haya explorado la correlación de las alteraciones en el grosor de la retina con pruebas cognitivas a pacientes con TUA abstemios. En consecuencia, se puede considerar que los resultados obtenidos en este estudio podrían ser relevantes en este campo.

Por lo que se refiere al consumo de otras sustancias, en un estudio publicado recientemente, en el que se evaluó la CFNR con la misma técnica que en esta investigación, y en el que se incluyó a 17 consumidores de cocaína que se compararon con 18 controles sanos, se demostró que los consumidores de cocaína presentaban una reducción estadísticamente significativa del espesor de la CFNR en el cuadrante inferior, superior y nasal (23). Este deterioro se correlacionó con el efecto vasoconstrictor que tiene la cocaína en los vasos de la retina.

Dentro de los trastornos mentales, varios estudios realizados utilizando la técnica OCT, principalmente en población esquizofrénica (215-219) y trastorno bipolar (220, 221), mostraron cambios en las fibras nerviosas de la retina, mientras en otros, como en el trastorno depresivo mayor, no se encontraron alteraciones (153).

Se ha estimado que entre el 50 y el 70% de los pacientes que padecen un TUA presentan algún tipo de deterioro cognitivo (222, 223). Estas alteraciones afectan principalmente a la memoria anterógrada y retrógrada, al pensamiento visual-espacial, a las habilidades cognitivas y a la atención (224).

Por un lado, se conoce, mediante el uso de técnicas de neuroimagen en personas con problemas por alcohol, la existencia de cambios estructurales y funcionales en su cerebro (223), pero no existen trabajos que utilicen la técnica de la OCT para evaluar el deterioro cognitivo causado por el consumo de alcohol. En el presente estudio, se encontraron diferencias significativas en el área macular y en el nervio óptico, que se correlacionan con un mayor deterioro cognitivo evaluado por la escala TEDCA.

A pesar de que no hay constancia de estudios previos en los que se correlacione el deterioro de la retina con el deterioro cognitivo causado por el consumo de alcohol, existen múltiples estudios que han descrito estos mismos hallazgos respecto al grosor de la retina en otras enfermedades en las que se presenta deterioro cognitivo, concretamente en la enfermedad de Alzheimer. Utilizando la OCT, se encontró una reducción de la CFNR al comparar a los pacientes con el grupo control. De este modo, la OCT se ha propuesto como una técnica no invasiva para el diagnóstico precoz de esta patología (225).

En metaanálisis recientes (226, 227) se comprobó que las reducciones en la CFNR eran significativamente mayores en los pacientes diagnosticados de enfermedad de Alzheimer o deterioro cognitivo leve en comparación con los controles. Algunos estudios informan de que estos hallazgos afectan a todos los cuadrantes de la retina, mientras que

otros concluyen que sólo hay zonas específicas deterioradas, centrándose algunos de ellos en los cuadrantes superiores y otros en los inferiores (228).

También existen algunos trabajos donde se halló una relación significativa entre el área macular y la pérdida cognitiva. En concreto, en un estudio en el que se utilizó el mini-examen del estado mental (MMSE) para evaluar la gravedad del deterioro cognitivo en los enfermos de Alzheimer, se encontró una correlación significativa entre las puntuaciones en el MMSE y la reducción del volumen de la mácula (229).

En cualquier caso, una limitación de nuestro trabajo es el pequeño tamaño de la muestra, que podría comprometer la generalización de los resultados. Sin embargo, por el tamaño del efecto encontrado en muchas de las capas estudiadas, y como se vio en el apartado sobre el cálculo del tamaño muestral, con 21 pacientes con TUA y 21 controles se obtiene un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%, por lo que la muestra puede ser suficiente para extender a la población los resultados obtenidos.

Otra posible limitación del estudio es que no se controlaron variables como la dieta o la ingesta de agua que pueden estar relacionadas con cambios en la retina. Sin embargo, al ser la OCT una técnica objetiva y fácilmente cuantificable, quedan abiertas las puertas para seguir indagando en futuros trabajos de investigación, ya que aún no se ha explicado completamente la razón por la que algunos cuadrantes específicos, la mácula o el nervio óptico, están más deteriorados en comparación con otros en este grupo de pacientes.

5.4 Análisis comparativo

Si comparamos las alteraciones en el espesor de retina obtenidas en nuestro estudio entre las tres patologías analizadas, encontramos una serie de diferencias notables.

En la EP es donde se encuentra más afectada la mácula. Por sectores, el cuadrante superior es el que aparece más significativamente reducido en las tres enfermedades, y por adelgazamiento medio comparando enfermos con controles, donde se encuentra una mayor pérdida de espesor es en el TUA, con una diferencia de 8,24 μm (Figura 42).

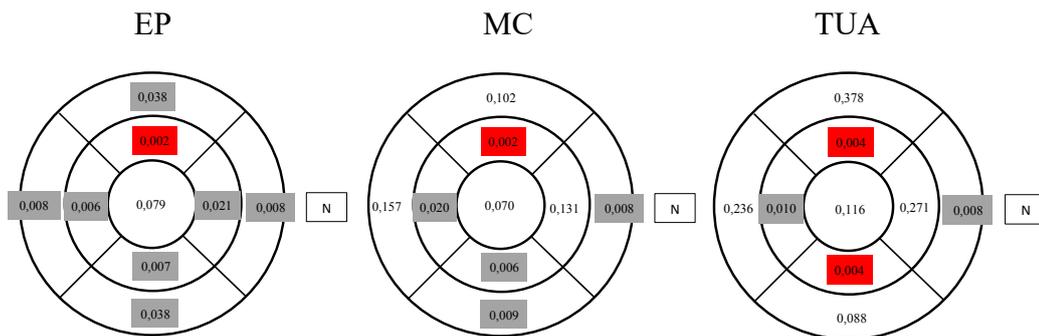


Figura 42. Representación esquemática de los cambios medidos en la mácula de los pacientes de los tres grupos.

Zonas en gris representan áreas afectadas ($p \leq 0,05$). N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia. En rojo, según la corrección de Bonferroni ($p \leq 0,005$).

En la CFNR peripapilar, de nuevo es en la EP en la que se encuentra más afectada en términos generales, siendo, en este caso, el cuadrante inferior el más afectado con diferencia, aunque en las otras dos enfermedades (MC y TUA) donde hay más adelgazamiento es en el cuadrante superior. Por reducción de espesores medios, de nuevo se encuentra más pérdida en los pacientes con TUA, con 5,40 μm (Figura 43).

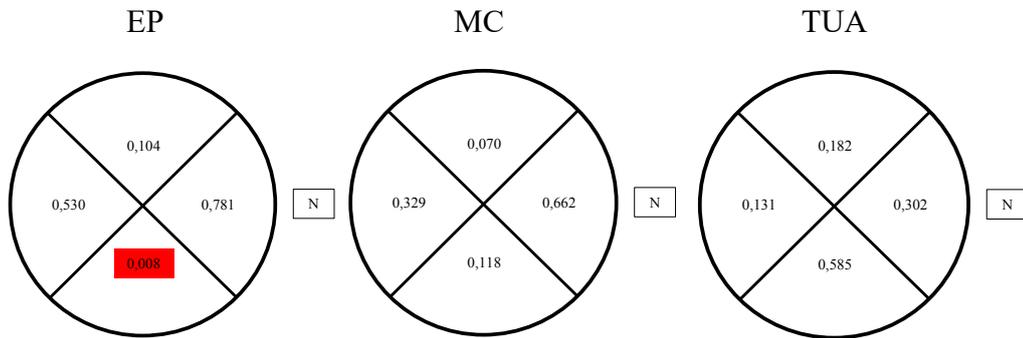


Figura 43. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR peripapilar de los pacientes de los tres grupos.

N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia. En rojo, según la corrección de Bonferroni ($p \leq 0,01$).

En la CFNR macular, la patología en la que se encuentra una mayor afectación, desde la perspectiva estadística, es en la MC, destacando el sector inferior, que es el que podría facilitar más información. El espesor macular medio se encuentra más reducido en los pacientes con EP con $1,84 \mu\text{m}$ (Figura 44).

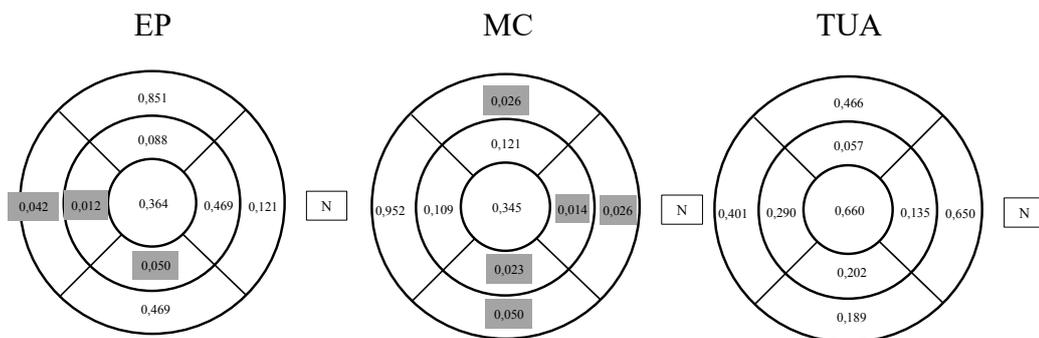


Figura 44. Representación esquemática de los cambios medidos en la CFNR macular de los pacientes de los tres grupos.

Zonas en gris representan áreas afectadas ($p \leq 0,05$). N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia.

En la CCG, centrándonos en la capa GLC++, la enfermedad que parece más afectada es el TUA. Por sectores, no hay ninguno que parezca ofrecer más información.

En cuanto al espesor medio, se encuentra más diferencia en pacientes con TUA, con 6,03 μm (Figura 45).

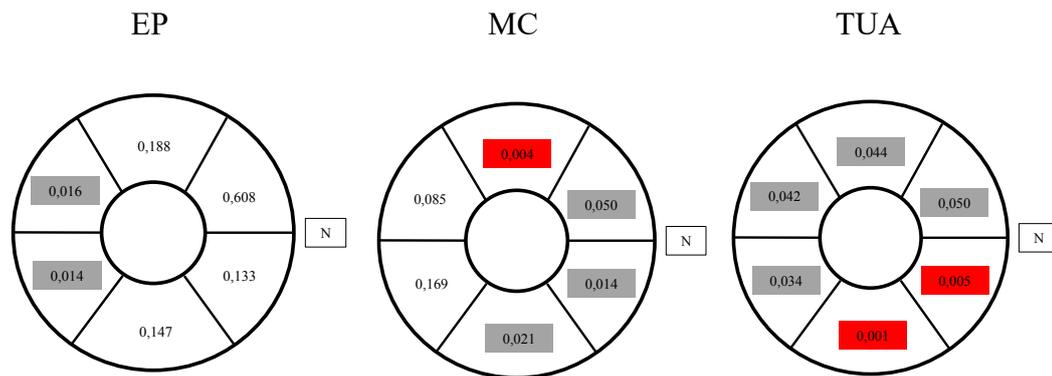


Figura 45. Representación esquemática de los cambios medidos en la capa GLC++ de los pacientes de los tres grupos.

Zonas en gris representan áreas afectadas ($p \leq 0,05$). N indica sector nasal. Los números muestran el nivel de significancia. En rojo, según la corrección de Bonferroni ($p \leq 0,007$).

6 CONCLUSIONES

1. El grosor de la retina, en la zona macular, parece claramente más adelgazado en los pacientes con enfermedad de Parkinson en comparación con los controles sanos, ajustados por edad y género. El cuadrante donde se encuentra menos diferencia es en el central, pudiendo ser debido a la menor presencia de fibras nerviosas y a la ausencia de células ganglionares.
2. En el resto de las capas analizadas en los pacientes con enfermedad de Parkinson, CFNR peripapilar, CFNR macular y CCG, existe un adelgazamiento de todas ellas. El sector más preservado en todas las capas ha sido el nasal.
3. El espesor macular medio y de la CFNR en pacientes con enfermedad de Parkinson se correlacionan negativamente y de forma sólida con la severidad de la enfermedad.
4. El espesor medio macular, la CFNR macular y la CCG son significativamente más delgados en los pacientes con migraña crónica que en los controles sanos, ajustados por edad y género. En el espesor medio de la CFNR peripapilar de estos pacientes no se encuentran diferencias significativas. Por cuadrantes, el superior es donde se encuentran más diferencias.
5. Existe una fuerte correlación negativa entre el espesor medio en la mácula y de la CFNR con los años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico de migraña crónica. Por el contrario, no se encontró ninguna relación significativa entre la lateralidad de la migraña y la afectación de la retina en ninguna de sus capas.

6. Los pacientes con trastorno por uso de alcohol presentan una reducción estadísticamente significativa del grosor total de la mácula y de la CCG en los cuadrantes principales. En la CFNR macular y peripapilar no se encuentran diferencias significativas.
7. Existen correlaciones significativas entre el deterioro de la retina y el deterioro cognitivo de los pacientes con trastorno por uso de alcohol.
8. Las capas de la retina que muestran mayores diferencias en los tres grupos de pacientes analizados (enfermedad de Parkinson, migraña crónica y trastorno por uso de alcohol) son la macular y la CCG.
9. El análisis del espesor medio de cada una de las capas de la retina podría ser un buen biomarcador para el seguimiento y progresión de las tres enfermedades estudiadas (enfermedad de Parkinson, migraña crónica y trastorno por uso de alcohol).

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Fercher AF, Drexler W, Hitzenberger CK, Lasser T. Optical coherence tomography - Principles and applications. *Reports on Progress in Physics*. 2003;66(2):239-303.
2. Gabriele ML, Wollstein G, Ishikawa H, Kagemann L, Xu J, Folio LS, et al. Optical coherence tomography: History, current status, and laboratory work. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2011;52(5):2425-36.
3. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-81.
4. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2000;107(12):2278-82.
5. Zysk AM, Nguyen FT, Oldenburg AL, Marks DL, Boppart SA. Optical coherence tomography: A review of clinical development from bench to bedside. *Journal of Biomedical Optics*. 2007;12(5):051403. doi: 10.1117/1.2793736
6. Heiferman MJ, Fawzi AA. Progression of subclinical choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *PLoS ONE*. 2019;14(6):e0217805. doi: 10.1371/journal.pone.0217805
7. Grulkowski I, Liu JJ, Potsaid B, Jayaraman V, Lu CD, Jiang J, et al. Retinal, anterior segment and full eye imaging using ultrahigh speed swept source OCT with vertical-cavity surface emitting lasers. *Biomedical Optics Express*. 2012;3(11):2733-51.
8. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: A new era for ophthalmic diagnosis? *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(4):551-7.

9. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna Jr R, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;139(1):44-55.
10. Ran AR, Cheung CY, Wang X, Chen H, Luo LY, Chan PP, et al. Detection of glaucomatous optic neuropathy with spectral-domain optical coherence tomography: a retrospective training and validation deep-learning analysis. *The Lancet Digital Health*. 2019;1(4):e172-e82.
11. Daneshvar R, Yarmohammadi A, Alizadeh R, Henry S, Law SK, Caprioli J, et al. Prediction of Glaucoma Progression with Structural Parameters: Comparison of Optical Coherence Tomography and Clinical Disc Parameters. *American Journal of Ophthalmology*. 2019;208:19-29.
12. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113(3):363-72.e5.
13. Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, Ko T, Schuman JS, Kowalczyk A, et al. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2005;112(10):1734-46.
14. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998;105(2):360-70.
15. Thomas D, Duguid G. Optical coherence tomography - A review of the principles and contemporary uses in retinal investigation. *Eye*. 2004;18(6):561-70.
16. Gupta S, Zivadinov R, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B. Optical coherence tomography and neurodegeneration: are eyes the windows to the brain? *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016;16(7):765-75.

17. London A, Benhar I, Schwartz M. The retina as a window to the brain - From eye research to CNS disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2013;9(1):44-53.
18. Ratchford JN, Saidha S, Sotirchos ES, Oh JA, Seigo MA, Eckstein C, et al. Active MS is associated with accelerated retinal ganglion cell/inner plexiform layer thinning. *Neurology*. 2013;80(1):47-54.
19. Maldonado RS, Mettu P, El-Dairi M, Bhatti MT. The application of optical coherence tomography in neurologic diseases. *Neurology: Clinical Practice*. 2015;5(5):460-9.
20. Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, Bhargava P, Oh J, Newsome SD, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis: A four-year study. *Annals of Neurology*. 2015;78(5):801-13.
21. Ascaso FJ, Cruz N, Modrego PJ, Lopez-Anton R, Santabárbara J, Pascual LF, et al. Retinal alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: An optical coherence tomography study. *Journal of Neurology*. 2014;261(8):1522-30.
22. González de la Aleja J, Guerrero-Molina M, Saíz-Díaz RA, López-Muñoz F, Raga-Martínez I, Hernández-Gallego J, et al. Peripapillary retinal nerve fibre layer thinning in genetic generalized epilepsy. *Seizure*. 2019;71:201-6.
23. Gemelli H, Fidalgo TM, Gracitelli CPB, de Andrade EP. Retinal nerve fiber layer analysis in cocaine users. *Psychiatry Research*. 2019;271:226-9.
24. Inzelberg R, Ramirez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Research*. 2004;44(24):2793-7.
25. Martinez A, Proupim N, Sanchez M. Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients. *British Journal of Ophthalmology*. 2008;92(8):1069-75.

26. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: A review of the evidence. *European Journal of Epidemiology*. 2011;26 (Suppl 1):S1-S58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6
27. Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T. The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2016;46(4):292-300.
28. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*. 2006;5(6):525-35.
29. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S, et al. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*. 2004;62(5):734-41.
30. Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM. Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Movement Disorders*. 2003;18(3):267-74.
31. Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Boix R, Acosta J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F, et al. Dementia, stroke and Parkinson's disease in Spanish populations: A review of door-to-door prevalence surveys. *Neuroepidemiology*. 2005;24(4):179-88.
32. Bové J, Prou D, Perier C, Przedborski S. Toxin-induced models of Parkinson's disease. *NeuroRx*. 2005;2(3):484-94.
33. Jenner P. Oxidative stress in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders. *Pathologie Biologie*. 1996;44(1):57-64.
34. Barnham KJ, Masters CL, Bush AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004;3(3):205-14.
35. Westermann B. Mitochondrial fusion and fission in cell life and death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010;11(12):872-84.

36. Wallace DC. Mitochondrial genetics: A paradigm for aging and degenerative diseases? *Science*. 1992;256(5057):628-32.
37. Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, Taylor GA, Reeve AK, Perry RH, et al. High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nature Genetics*. 2006;38(5):515-7.
38. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α -synuclein in Lewy bodies [8]. *Nature*. 1997;388(6645):839-40.
39. Zimprich A. Genetics of Parkinson's disease and essential tremor. *Current Opinion in Neurology*. 2011;24(4):318-23.
40. Pankratz N, Foroud T. Genetics of Parkinson disease. *Genetics in Medicine*. 2007;9(12):801-11.
41. Klein C, Westenberger A. Genetics of Parkinson's disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2012;2(1):a008888. doi: 10.1101/cshperspect.a008888
42. Hirose G. Drug induced parkinsonism: A review. *J Neurol*. 2006;253(Suppl 3):22-4.
43. Langston JW, Irwin I, Langston EB, Forno LS. 1-Methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺): Identification of a metabolite of MPTP, a toxin selective to the substantia nigra. *Neuroscience Letters*. 1984;48(1):87-92.
44. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. 1992;55(3):181-4.
45. Sanz AC, Polo CG, Ríos RG, Rodríguez AM. Neuroimaging in parkinsonisms: Magnetic resonance imaging and transcranial sonography. *Revista de Neurologia*. 2012;54:S23-S31.

46. Catafau AM, Tolosa E, Laloux P, Vander Borgh T, Van Zandijcke M, De Geeter F, et al. Impact of dopamine transporter SPECT using 123I-Ioflupane on diagnosis and management of patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes. *Movement Disorders*. 2004;19(10):1175-82.
47. Benamer HTS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, De Bruin K, Van Royen E, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: The [123I]-FP-CIT study group. *Movement Disorders*. 2000;15(3):503-10.
48. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression, and mortality. *Neurology*. 1967;17(5):427-42.
49. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stebbins GT, et al. Movement disorder society-sponsored revision of the unified Parkinson's disease rating scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Movement Disorders*. 2007;22(1):41-7.
50. Dunkel P, Chai CL, Sperlágh B, Huleatt PB, Mátyus P. Clinical utility of neuroprotective agents in neurodegenerative diseases: Current status of drug development for Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, and amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2012;21(9):1267-308.
51. Olanow CW, Schapira AH, LeWitt PA, Kieburtz K, Sauer D, Olivieri G, et al. TCH346 as a neuroprotective drug in Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurology*. 2006;5(12):1013-20.
52. Youdim MBH, Kupersmidt L, Amit T, Weinreb O. Promises of novel multi-target neuroprotective and neurorestorative drugs for Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2014;20(Suppl.1):S132-S6.
53. Trounson A, McDonald C. Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. *Cell Stem Cell*. 2015;17(1):11-22.

54. Deuschl G, Schade-Brittinger C, Krack P, Volkmann J, Schäfer H, Bötzel K, et al. A randomized trial of deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(9):896-908.
55. Linazasoro G, Gorospe A, Rodríguez MC, Guridi J, Ramos E, Mozo A, et al. Pallidotomy in the treatment of complicated Parkinson's disease: Clinical results at two years and analysis of prognostic factors. *Neurologia*. 1999;14(2):53-61.
56. Kolb H. Amacrine cells of the mammalian retina: Neurocircuitry and functional roles. *Eye*. 1997;11(6):904-23.
57. Jones RD, Donaldson IM, Timmings PL. Impairment of high - contrast visual acuity in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 1992;7(3):232-8.
58. Price MJ, Feldman R, Adelberg D, Kayne H. Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in parkinson's disease. *Neurology*. 1992;42(4):887-90.
59. Diederich NJ, Raman R, Leurgans S, Goetz CG. Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease. *Archives of Neurology*. 2002;59(8):1249-52.
60. Kolb H, Nelson R, Ahnelt P, Cuenca N. Cellular organization of the vertebrate retina. *Progress in Brain Research*. 2001;131:3-26.
61. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, Satue M, Marques ML, Alarcia R, et al. Distribution of retinal layer atrophy in patients with parkinson disease and association with disease severity and duration. *American Journal of Ophthalmology*. 2014;157(2):470-8.e2.
62. Hajee ME, March WF, Lazzaro DR, Wolintz AH, Shrier EM, Glazman S, et al. Inner Retinal Layer Thinning in Parkinson Disease. *Archives of Ophthalmology*. 2009;127(6):737-41.
63. Bodis-Wollner I, Kozlowski PB, Glazman S, Miri S. α -synuclein in the inner retina in parkinson disease. *Annals of Neurology*. 2014;75(6):964-6.

64. 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. *Neuroscience Letters*. 2014;571:34-8.
65. Cao S, Standaert DG, Harms AS. The gamma chain subunit of Fc receptors is required for alpha-synuclein-induced pro-inflammatory signaling in microglia. *Journal of Neuroinflammation*. 2012;9:259. doi: 10.1186/1742-2094-9-259
66. Ramirez AI, de Hoz R, Salobarra-Garcia E, Salazar JJ, Rojas B, Ajoy D, et al. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's disease, Parkinson, and glaucoma. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2017;9:214. doi: 10.3389/fnagi.2017.00214
67. Ferrari MD. The economic burden of migraine to society. *Pharmacoeconomics*. 1998;13(6):667-76.
68. Edmeads J, Mackell JA. The economic impact of migraine: An analysis of direct and indirect costs. *Headache*. 2002;42(6):501-9.
69. Doane MJ, Gupta S, Fang J, Laflamme AK, Vo P. The Humanistic and Economic Burden of Migraine in Europe: A Cross-Sectional Survey in Five Countries. *Neurology and Therapy*. 2020;9(2):535-49.
70. Belvís R, Mas N, Roig C. Changes introduced into the recent international classification of headache disorders: ICHD-III beta classification. *Revista de Neurologia*. 2015;60(2):81-9.
71. Da Silva Jr A, Costa EC, Gomes JB, Leite FM, Gomez RS, Vasconcelos LP, et al. Chronic headache and comorbidities: A two-phase, population-based, cross-sectional study. *Headache*. 2010;50(8):1306-12.
72. Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: Epidemiology and disease burden. *Current Pain and Headache Reports*. 2011;15(1):70-8.
73. Guldiken B, Guldiken S, Taskiran B, Koc G, Turgut N, Kabayel L, et al. migraine in metabolic syndrome. *Neurologist*. 2009;15(2):55-8.

74. Granello F, Farina S, Malferrari G, Manzoni GC. Drug Abuse in Chronic Headache: A Clinico-Epidemiologic Study. *Cephalalgia*. 1987;7(1):15-9.
75. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, Lipton RB. Chronic daily headache: Identification of factors associated with induction and transformation. *Headache*. 2002;42(7):575-81.
76. Barbanti P, Aurilia C, Egeo G, Fofi L. Hypertension as a risk factor for migraine chronification. *Neurological Sciences*. 2010;31(Suppl.1):S41-S3.
77. Ducros A. Genetics of migraine. *Pathologie Biologie*. 2000;48(7):658-62.
78. González De La Aleja Tejera J, Porta-Etessam J, Sepúlveda-Sánchez JM, Rodríguez Peña-Marín M. The pathophysiology of migraine. Reflections on the glutamatergic hypothesis. *Revista de Neurologia*. 2006;43(8):481-8.
79. Krymchantowski AV. Overuse of symptomatic medications among chronic (transformed) migraine patients: Profile of drug consumption. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2003;61(1):43-7.
80. Torelli P, D'Amico D. An updated review of migraine and co-morbid psychiatric disorders. *Neurological Sciences*. 2004;25(Suppl. 3):S234-S5.
81. Egger J, Wilson J, Carter CM, Turner MW, Soothill JF. IS MIGRAINE FOOD ALLERGY?. A Double-blind Controlled Trial of Oligoantigenic Diet Treatment. *The Lancet*. 1983;322(8355):865-9.
82. Amin FM, Aristeidou S, Baraldi C, Czapinska-Ciepiela EK, Ariadni DD, Di Lenola D, et al. The association between migraine and physical exercise. *The Journal of Headache and Pain*. 2018;19(1):83.
83. Shepherd AJ. Visual stimuli, light and lighting are common triggers of migraine and headache. *Journal of Light and Visual Environment*. 2010;34(2):94-100.

84. Kimoto K, Aiba S, Takashima R, Suzuki K, Takekawa H, Watanabe Y, et al. Influence of barometric pressure in patients with migraine headache. *Internal Medicine*. 2011;50(18):1923-8.
85. Guillem E, Pelissolo A, Lepine JP. Epidemiology and comorbidity of migraine and mental disorders. *Encephale*. 1999;25(5):436-42.
86. MacGregor EA, Hackshaw A. Prevalence of migraine on each day of the natural menstrual cycle. *Neurology*. 2004;63(2):351-3.
87. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: Examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache*. 2005;45(7):904-10.
88. Nazari F, Safavi M, Mahmudi M. Migraine and its relation with lifestyle in women. *Pain Practice*. 2010;10(3):228-34.
89. Somjen GG. Aristides Leão's discovery of cortical spreading depression. *Journal of neurophysiology*. 2005;94(1):2-4.
90. Shevel E. The extracranial vascular theory of migraine - A great story confirmed by the facts. *Headache*. 2011;51(3):409-17.
91. Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. *The Lancet Neurology*. 2010;9(3):309-17.
92. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009;161(2):327-41.
93. Ayata C. Cortical Spreading Depression Triggers Migraine Attack: Pro. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2010;50(4):725-30.
94. Busija DW, Bari F, Domoki F, Horiguchi T, Shimizu K. Mechanisms involved in the cerebrovascular dilator effects of cortical spreading depression. *Progress in Neurobiology*. 2008;86(4):417-33.

95. Su J, Zhou XY, Zhang GX. Association between *Helicobacter pylori* infection and migraine: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(40):14965-72.
96. Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome and migraine: Bystanders or partners? *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2013;19(3):301-11.
97. Aurora SK, Papapetropoulos S, Kori SH, Kedar A, Abell TL. Gastric stasis in migraineurs: Etiology, characteristics, and clinical and therapeutic implications. *Cephalalgia*. 2013;33(6):408-15.
98. Rodríguez RR, Saccone J, Véliz MA. Headache and liver disease: Is their relationship more apparent than real. *Digestive Diseases and Sciences*. 2004;49(6):1016-8.
99. Nilsson S, Edvinsson L, Malmberg B, Johansson B, Linde M. A relationship between migraine and biliary tract disorders: Findings in two Swedish samples of elderly twins. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2010;122(4):286-94.
100. Dimitrova AK, Ungaro RC, Lebwohl B, Lewis SK, Tennyson CA, Green MW, et al. Prevalence of migraine in patients with celiac disease and inflammatory bowel disease. *Headache*. 2013;53(2):344-55.
101. Bürk K, Farecki ML, Lamprecht G, Roth G, Decker P, Weller M, et al. Neurological symptoms in patients with biopsy proven celiac disease. *Movement Disorders*. 2009;24(16):2358-62.
102. Hindiyeh N, Aurora SK. What the Gut Can Teach Us About Migraine. *Current Pain and Headache Reports*. 2015;19(7). doi: 10.1007/s11916-015-0501-4
103. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
104. Silberstein SD, Winner PK, Chmiel JJ. Migraine preventive medication reduces resource utilization. *Headache*. 2003;43(3):171-8.

105. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglente GA, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: Results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013;53(4):644-55.
106. Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: Disability and economic costs. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(8):813-8.
107. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002;58(11):1652-9.
108. Gupta P, Singh S, Goyal V, Shukla G, Behari M. Low-dose topiramate versus lamotrigine in migraine prophylaxis (the Lotolamp study). *Headache*. 2007;47(3):402-12.
109. Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2008;118(5):301-5.
110. Silberstein S, Saper J, Berenson F, Somogyi M, McCague K, D'Souza J. Oxcarbazepine in migraine headache: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2008;70(7):548-55.
111. Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Ertas M, Disci R. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache*. 2005;45(2):144-52.
112. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): Randomised, placebo controlled, crossover study. *British Medical Journal*. 2001;322(7277):19-22.

113. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2003;289(1):65-9.
114. Rao BS, Das DG, Taraknath VR, Sarma Y. A double blind controlled study of propranolol and cyproheptadine in migraine prophylaxis. *Neurology India*. 2000;48(3):223-6.
115. Diener HC, Hartung E, Chrubasik J, Evers S, Schoenen J, Eikermann A, et al. A comparative study of oral acetylsalicylic acid and metoprolol for the prophylactic treatment of migraine. A randomized, controlled, double-blind, parallel group phase III study. *Cephalalgia*. 2001;21(2):120-8.
116. Silberstein SD, Elkind AH, Schreiber C, Keywood C. A randomized trial of frovatriptan for the intermittent prevention of menstrual migraine. *Neurology*. 2004;63(2):261-9.
117. Tuchman MM, Hee A, Emeribe U, Silberstein S. Oral zolmitriptan in the short-term prevention of menstrual migraine: A randomized, placebo-controlled study. *CNS Drugs*. 2008;22(10):877-86.
118. Newman L, Mannix LK, Landy S, Silberstein S, Lipton RB, Pait Putnam DG, et al. Naratriptan as short-term prophylaxis of menstrually associated migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2001;41(3):248-56.
119. Martinelli D, Arceri S, Tronconi L, Tassorelli C. Chronic migraine and Botulinum Toxin Type A: Where do paths cross? *Toxicon*. 2020;178:69-76.
120. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Degryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804-14.
121. Kaplon H, Reichert JM. Antibodies to watch in 2019. *mAbs*. 2019;11(2):219-38.

122. Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Benjamín TH, Tene CE. $N\alpha$ -methyl histamine safety and efficacy in migraine prophylaxis: Phase III study. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2006;33(2):195-9.
123. Silberstein SD, Olesen J, Bousser MG, Diener HC, Dodick D, First M, et al. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition (ICHD-II) - Revision of criteria for 8.2 Medication-overuse headache. *Cephalalgia*. 2005;25(6):460-5.
124. Bigal ME, Rapoport AM, Sheftell FD, Tepper SJ, Lipton RB. Transformed migraine and medication overuse in a tertiary headache centre - Clinical characteristics and treatment outcomes. *Cephalalgia*. 2004;24(6):483-90.
125. Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Neurology*. 2005;64(4):713-5.
126. Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: A randomized trial. *Headache*. 2004;44(9):885-90.
127. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: Results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia*. 1996;16(4):257-63.
128. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: A systematic review. *Journal of the American Medical Association*. 2006;295(15):1824-30.
129. Lipton RB, Göbel H, Einhüpl KM, Wilks K, Mauskop A. *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology*. 2004;63(12):2240-4.
130. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Neurology*. 1998;50(2):466-70.

131. Karalezli A, Simsek C, Celik G, Eroglu FC. Evaluation of choroidal thickness using spectral-domain optical coherence tomography in migraine patients during acute migraine attacks: A comparative study. *Eye (Basingstoke)*. 2014;28(12):1477-81.
132. Demircan S, Ataş M, Arik Yüksel S, Ulusoy MD, Yuvaci I, Arifoğlu HB, et al. The impact of migraine on posterior ocular structures. *Journal of Ophthalmology*. 2015;2015:868967. doi: 10.1155/2015/868967
133. Abdul-Rahman AM, Gilhotra J, Selva D. Dynamic focal retinal arteriolar vasospasm in migraine. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2011;59(1):51-3.
134. Kara SA, Erdemoğlu AK, Karadeniz MY, Altmok D. Color Doppler sonography of orbital and vertebral arteries in migraineurs without aura. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2003;31(6):308-14.
135. Ekinçi M, Ceylan E, Çağatay HH, Keleş S, Hüseyinoğlu N, Tanyildiz B, et al. Retinal nerve fibre layer, ganglion cell layer and choroid thinning in migraine with aura. *BMC Ophthalmology*. 2014;14(1). doi: 10.1186/1471-2415-14-75
136. McKendrick AM, Vingrys AJ, Badcock DR, Heywood JT. Visual field losses in subjects with migraine headaches. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2000;41(5):1239-47.
137. Lewis RA, Vijayan N, Watson C, Keltner J, Johnson CA. Visual Field Loss in Migraine. *Ophthalmology*. 1989;96(3):321-6.
138. McKendrick AM, Badcock DR. Decreased visual field sensitivity measured 1 day, then 1 week, after migraine. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2004;45(4):1061-70.
139. Gipponi S, Scaroni N, Venturelli E, Forbice E, Rao R, Liberini P, et al. Reduction in retinal nerve fiber layer thickness in migraine patients. *Neurological Sciences*. 2013;34(6):841-5.

140. Çomoğlu S, Yarangümeli A, Köz ÖG, Elhan AH, Kural G. Glaucomatous visual field defects in patients with migraine. *Journal of Neurology*. 2003;250(2):201-6.
141. McKendrick AM, Cioffi GA, Johnson CA. Short-wavelength sensitivity deficits in patients with migraine. *Archives of Ophthalmology*. 2002;120(2):154-61.
142. Tietjen GE. Migraine as a systemic vasculopathy. *Cephalalgia*. 2009;29(9):987-96.
143. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: Possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009;72(21):1864-71.
144. Yanagi M, Kawasaki R, Wang JJ, Wong TY, Crowston J, Kiuchi Y. Vascular risk factors in glaucoma: A review. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2011;39(3):252-8.
145. Kim C, Kim TW. Comparison of risk factors for bilateral and unilateral eye involvement in normal-tension glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2009;50(3):1215-20.
146. Drange S, Anderson DR, Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal-tension glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2001;131(6):699-708.
147. Jie Jin W, Mitchell P, Smith W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104(10):1714-9.
148. Huang JY, Su CC, Wang TH, Tsai IJ. Migraine and increased risk of developing open angle glaucoma: A population-based cohort study. *BMC Ophthalmology*. 2019;19(1):50. doi: 10.1186/s12886-019-1062-9
149. WHO. *Global Status Report on Alcohol and Health 2018*. In: Organisation WH, editor. Geneva, Switzerland 2018.

150. González CS, Oliveró MB, Solé AG. Alcohol related brain damage. State of the art and a call for action. *Adicciones*. 2014;26(3):199-207.
151. Erdozain AM, Morentin B, Bedford L, King E, Tooth D, Brewer C, et al. Alcohol-related brain damage in humans. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e93586. doi: 10.1371/journal.pone.0093586
152. Schwitzer T, Schwan R, Bubl E, Lalanne L, Angioi-Duprez K, Laprevote V. Looking into the brain through the retinal ganglion cells in psychiatric disorders: A review of evidences. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017;76:155-62.
153. García-Portilla MP, García-Álvarez L, de la Fuente-Tomás L, Velasco-Iglesias Á, Sáiz PA, González-Blanco L, et al. Could structural changes in the retinal layers be a new biomarker of mental disorders? A systematic review and thematic synthesis. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*. 2019;12(2):116-29.
154. Escarabajal MD. Alcoholism-related genetic alteration. *Revista de Neurologia*. 2003;37(5):471-80.
155. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplement*. 2004;109(420):21-7.
156. Guardia-Serecigni J. The reduction of alcohol consumption. A new treatment target for low severity alcoholism. *Adicciones*. 2015;27(1):3-7.
157. Gual A, He Y, Torup L, van den Brink W, Mann K. A randomised, double-blind, placebo-controlled, efficacy study of nalmefene, as-needed use, in patients with alcohol dependence. *European Neuropsychopharmacology*. 2013;23(11):1432-42.
158. Sharma P, Sharma R. Toxic optic neuropathy. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2011;59(2):137-41.

159. Flores-Bellver M, Bonet-Ponce L, Barcia JM, Garcia-Verdugo JM, Martinez-Gil N, Saez-Atienzar S, et al. Autophagy and mitochondrial alterations in human retinal pigment epithelial cells induced by ethanol: Implications of 4-hydroxy-nonenal. *Cell Death and Disease*. 2014;5(7):e1328. doi: 10.1038/cddis.2014.288
160. Keller J, Sánchez-Dalmau BF, Villoslada P. Lesions in the posterior visual pathway promote trans-synaptic degeneration of retinal ganglion cells. *PLoS ONE*. 2014;9(5): e97444. doi: 10.1371/journal.pone.0097444
161. Altintas O, Iseri P, Orzkan B, Caglar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Documenta Ophthalmologica*. 2008;116(2):137-46.
162. Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henchcliffe C, Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clinical Ophthalmology*. 2010; 4:1427-32. doi: 10.2147/opth.s15136.
163. Moschos MM, Tagaris G, Markopoulos I, Margetis I, Tsapakis S, Kanakis M, et al. Morphologic changes and functional retinal impairment in patients with Parkinson disease without visual loss. *European Journal of Ophthalmology*. 2011;21(1):24-9.
164. Archibald NK, Clarke MP, Mosimann UP, Burn DJ. Retinal thickness in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2011;17(6):431-6.
165. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, et al. Ability and reproducibility of Fourier-domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson's disease. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2161-7.
166. 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. *Neurological Sciences*. 2013;34(5):689-93.

167. Lamirel C, Newman N, Biousse V. The use of optical coherence tomography in neurology. *Reviews in neurological diseases*. 2009;6(4):E105-20.
168. Jindahra P, Hedges TR, Mendoza-Santiesteban CE, Plant GT. Optical coherence tomography of the retina: applications in neurology. *Current Opinion in Neurology*. 2010;23(1): 16-23.
169. Yu JG, Feng YF, Xiang Y, Huang JH, Savini G, Parisi V, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2014;9(1).
170. Chrysou A, Jansonius NM, van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2019;64:40-9.
171. Eraslan M, Balci SY, Cerman E, Temel A, Suer D, Elmaci NT. Comparison of Optical Coherence Tomography Findings in Patients with Primary Open-angle Glaucoma and Parkinson Disease. *Journal of Glaucoma*. 2016;25(7):e639-e46.
172. Matlach J, Wagner M, Malzahn U, Schmidtmann I, Steigerwald F, Musacchio T, et al. Retinal changes in Parkinson's disease and glaucoma. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2018;56:41-6.
173. Doustar J, Torbati T, Black KL, Koronyo Y, Koronyo-Hamaoui M. Optical coherence tomography in Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neurology*. 2017;8:701. doi: 10.3389/fneur.2017.00701
174. Jones-Odeh E, Hammond CJ. How strong is the relationship between glaucoma, the retinal nerve fibre layer, and neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and multiple sclerosis. *Eye (Basingstoke)*. 2015;29(10):1270-84.
175. Kansal V, Armstrong JJ, Pintwala R, Hutnik C. Optical coherence tomography for glaucoma diagnosis: An evidence based meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(1).

176. Satue M, Rodrigo MJ, Obis J, Vilades E, Gracia H, Otin S, et al. Evaluation of progressive visual dysfunction and retinal degeneration in patients with parkinson's disease. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2017;58(2):1151-7.
177. Ma LJ, Xu LL, Mao CJ, Fu YT, Ji XY, Shen Y, et al. Progressive Changes in the Retinal Structure of Patients with Parkinson's Disease. *Journal of Parkinsons Disease*. 2018;8(1):85-92.
178. Kirbas S, Tufekci A, Turkyilmaz K, Kirbas A, Oner V, Durmus M. Evaluation of the retinal changes in patients with chronic migraine. *Acta Neurologica Belgica*. 2013;113(2):167-72.
179. Reggio E, Chisari CG, Ferrigno G, Patti F, Donzuso G, Sciacca G, et al. Migraine causes retinal and choroidal structural changes: evaluation with ocular coherence tomography. *Journal of Neurology*. 2017;264(3):494-502.
180. Simsek IB. Retinal Nerve Fibre Layer Thickness of Migraine Patients with or without White Matter Lesions. *Neuro-Ophthalmology*. 2017;41(1):7-11.
181. Yülek F, Dirik EB, Eren Y, Simavli H, Uşurlu N, Çatıl N, et al. Macula and retinal nerve fiber layer in migraine patients: Analysis by spectral domain optic coherence tomography. *Seminars in Ophthalmology*. 2015;30(2):124-8.
182. Tan FU, Akarsu C, Güllü R. Retinal nerve fiber layer thickness is unaffected in migraine patients. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2005;112(1):19-23.
183. Martinez A, Proupim N, Sanchez M. Scanning laser polarimetry with variable corneal compensation in migraine patients. *Acta Ophthalmologica*. 2009;87(7):746-53.
184. Tunç A, Güngen BD, Evliyaoğlu F, Aras YG, Tekeşin AK. Evaluation of retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer and macular changes in patients with migraine. *Acta Neurologica Belgica*. 2017;117(1):121-9.

185. Colak HN, Kantarci FA, Tatar MG, Eryilmaz M, Uslu H, Goker H, et al. Retinal nerve fiber layer, ganglion cell complex, and choroidal thicknesses in migraine. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2015;79(2):78-81.
186. Jurado-Barba R, Martínez A, Sion A, Álvarez-Alonso MJ, Robles A, Quinto-Guillen R, et al. Development of a screening test for cognitive impairment in alcoholic population: TEDCA. *Actas Espanolas de Psiquiatria*. 2017;45(5):201-17.
187. Ahuja S, Kumar PS, Kumar VP, Kattimani S, Akkilagunta S. Effect of chronic alcohol and tobacco use on retinal nerve fibre layer thickness: A case-control study. *BMJ Open Ophthalmology*. 2016;1(1):e000003. doi: 10.1136/bmjophth-2016-000003
188. Feng YF, Guo H, Huang JH, Yu JG, Yuan F. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in Migraine: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Current Eye Research*. 2016;41(6):814-22.
189. Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, et al. Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. *Eye (Basingstoke)*. 2013;27(4):507-14.
190. Garcia-Martin E, Satue M, Otin S, Fuertes I, Alarcia R, Larrosa JM, et al. Retina measurements for diagnosis of parkinson disease. *Retina*. 2014;34(5):971-80.
191. Garcia-Martin E, Rodriguez-Mena D, Satue M, Almarcegui C, Dolz I, Alarcia R, et al. Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate parkinson disease severity. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2014;55(2):696-705.
192. Lee JY, Kim JM, Ahn J, Kim HJ, Jeon BS, Kim TW. Retinal nerve fiber layer thickness and visual hallucinations in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. 2014;29(1):61-7.
193. Satue M, Seral M, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease. *British Journal of Ophthalmology*. 2014;98(3):350-5.

194. Bittersohl D, Stemplewitz B, Keserü M, Buhmann C, Richard G, Hassenstein A. Detection of retinal changes in idiopathic Parkinson's disease using high-resolution optical coherence tomography and heidelberg retina tomography. *Acta Ophthalmologica*. 2015;93(7):e578-e84.
195. Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Alarcia R, Bambo MP, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson's disease: An observational cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6(5):e009658. doi: 10.1136/gmjopen-2015-009658
196. Aaker GD, Myung JS, Ehrlich JR, Mohammed M, Henschcliffe C, Kiss S. Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol*. 2010. p. 1427-32.
197. Chorostecki J, Seraji-Bozorgzad N, Shah A, Bao F, Bao G, George E, et al. Characterization of retinal architecture in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015;355(1-2):44-8.
198. Albrecht P, Müller AK, Südmeyer M, Ferrea S, Ringelstein M, Cohn E, et al. Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e34891. doi: 10.1371/journal.pone.0034891
199. Bayhan HA, Aslan Bayhan S, Tanik N, Gürdal C. The association of spectral-domain optical coherence tomography determined ganglion cell complex parameters and disease severity in Parkinson's disease. *Current Eye Research*. 2014;39(11):1117-22.
200. Pillai JA, Bermel R, Bonner-Jackson A, Rae-Grant A, Fernandez H, Bena J, et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thinning in Alzheimer's Disease: A Case-Control Study in Comparison to Normal Aging, Parkinsons Disease, and Non-Alzheimers Dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*. 2016;31(5):430-6.
201. Huang J, Li Y, Xiao J, Zhang Q, Xu G, Wu G, et al. Combination of multifocal electroretinogram and spectral-domain OCT can increase diagnostic efficacy of

Parkinson's disease. *Parkinson's Disease*. 2018 Mar 1;2018:4163239. doi: 10.1155/2018/4163239.

202. Ma LJ, Xu LL, Mao CJ, Fu YT, Ji XY, Shena Y, et al. Progressive changes in the retinal structure of patients with Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's Disease*. 2018;8(1):85-92.

203. Moschos MM, Chatziralli IP. Evaluation of Choroidal and Retinal Thickness Changes in Parkinson's Disease Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Seminars in Ophthalmology*. 2018;33(4):494-7.

204. Schneider M, Müller HP, Lauda F, Tumani H, Ludolph AC, Kassubek J, et al. Retinal single-layer analysis in Parkinsonian syndromes: An optical coherence tomography study. *Journal of Neural Transmission*. 2014;121(1):41-7.

205. Roth NM, Saidha S, Zimmermann H, Brandt AU, Isensee J, Benkhellouf-Rutkowska A, et al. Photoreceptor layer thinning in idiopathic Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2014;29(9):1163-70.

206. Ucak T, Alagoz A, Cakir B, Celik E, Bozkurt E, Alagoz G. Analysis of the retinal nerve fiber and ganglion cell – Inner plexiform layer by optical coherence tomography in Parkinson's patients. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2016;31:59-64.

207. Unlu M, Gulmez Sevim D, Gultekin M, Karaca C. Correlations among multifocal electroretinography and optical coherence tomography findings in patients with Parkinson's disease. *Neurological Sciences*. 2018;39(3):533-41.

208. Kromer R, Buhmann C, Hidding U, Keserü M, Keserü D, Hassenstein A, et al. Evaluation of retinal vessel morphology in patients with Parkinson's disease using optical coherence tomography. *PLoS ONE*. 2016;11(8):e0161136. doi: 10.1371/journal.pone.0161136

209. Pilat A, McLean RJ, Proudlock FA, Maconachie GDE, Sheth V, Rajabally YA, et al. In vivo morphology of the optic nerve and retina in patients with Parkinson's disease. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2016;57(10):4420-7.
210. Kowalska M, Predecki M, Kozubski W, Lianeri M, Dorszewska J. Molecular factors in migraine. *Oncotarget*. 2016;7(31):50708-18.
211. Gunes A, Demirci S, Tok L, Tok O, Kutluhan S. Is Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Change Related to Headache Lateralization in Migraine? *Korean Journal of Ophthalmology*. 2016;30(2):134-9.
212. Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;69(16):1603-9.
213. Mutlu U, Ikram MK, Roshchupkin GV, Bonnemaier PWM, Colijn JM, Vingerling JR, et al. Thinner retinal layers are associated with changes in the visual pathway: A population-based study. *Human Brain Mapping*. 2018;39(11):4290-301.
214. Moura FC, Monteiro ML. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in patients with tobacco-alcohol-induced toxic optic neuropathy. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2010;58(2):143-6.
215. Yilmaz U, Küçük E, Ülgen A, Özköse A, Demircan S, Ulusoy DM, et al. Retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement in patients with schizophrenia. *European Journal of Ophthalmology*. 2016;26(4):375-8.
216. Lee WW, Tajunisah I, Sharmilla K, Peyman M, Subrayan V. Retinal nerve fiber layer structure abnormalities in schizophrenia and its relationship to disease state: Evidence from optical coherence tomography. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2013;54(12):7785-92.
217. Gagné AM, Hébert M, Maziade M. Revisiting visual dysfunctions in schizophrenia from the retina to the cortical cells: A manifestation of defective

- neurodevelopment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2015;62:29-34.
218. Chu EMY, Kolappan M, Barnes TRE, Joyce EM, Ron MA. A window into the brain: An in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. *Psychiatry Research - Neuroimaging*. 2012;203(1):89-94.
219. Celik M, Kalenderoglu A, Sevgi Karadag A, Bekir Egilmez O, Han-Almis B, Şimşek A. Decreases in ganglion cell layer and inner plexiform layer volumes correlate better with disease severity in schizophrenia patients than retinal nerve fiber layer thickness: Findings from spectral optic coherence tomography. *European Psychiatry*. 2016;32:9-15.
220. Mehraban A, Samimi SM, Entezari M, Seifi MH, Nazari M, Yaseri M. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2016;254(2):365-71.
221. Kalenderoglu A, Sevgi-Karadag A, Celik M, Egilmez OB, Han-Almis B, Ozen ME. Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Comprehensive Psychiatry*. 2016;67:66-72.
222. Glass JM, Buu A, Adams KM, Nigg JT, Puttler LI, Jester JM, et al. Effects of alcoholism severity and smoking on executive neurocognitive function. *Addiction*. 2009;104(1):38-48.
223. Sachdeva A, Chandra M, Choudhary M, Dayal P, Anand KS. Alcohol-related dementia and neurocognitive impairment: A review study. *International Journal of High Risk Behaviors and Addiction*. 2016;5(3):e27976. doi: 10.5812/ijhrba.27976
224. Frías-Torres C, Moreno-España J, Ortega L, Barrio P, Gual A, Teixidor L. Remediation therapy in patients with alcohol use disorders and neurocognitive disorders: A pilot study. *Adicciones*. 2018;30(2):93-100.

225. Liao H, Zhu Z, Peng Y. Potential Utility of Retinal Imaging for Alzheimer's Disease: A Review. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2018;10:188. doi: 10.3389/fnagi.2018.00188
226. Thomson KL, Yeo JM, Waddell B, Cameron JR, Pal S. A systematic review and meta-analysis of retinal nerve fiber layer change in dementia, using optical coherence tomography. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. 2015;1(2):136-43.
227. Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, Martelli F, Fadda A, Manni G, et al. Optical coherence tomography in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(8):e0134750. doi: 10.1371/journal.pone.0134750
228. Moreno-Ramos T, Benito-León J, Villarejo A, Bermejo-Pareja F. Retinal nerve fiber layer thinning in dementia associated with parkinson's disease, dementia with lewy bodies, and alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2013;34(3):659-64.
229. Iseri PK, Altınış Ö, Tokay T, Yüksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2006;26(1):18-24.

8 ANEXOS

8.1 Anexo I: prueba de la escala de evaluación de la discapacidad por migraña (MIDAS)

Paciente n° _____

____ / ____ / 2019

PRUEBA MIDAS

La prueba MIDAS es un cuestionario que se utiliza para medir el impacto que tienen los dolores de cabeza en su calidad de vida. La información que proporcione este cuestionario se utilizará para el trabajo de investigación del que ha sido previamente informado y ha firmado el consentimiento.

INSTRUCCIONES

Responda a las siguientes preguntas sobre TODOS los dolores de cabeza que ha tenido en los últimos 3 meses. Seleccione su respuesta en la línea junto a cada pregunta. Seleccione cero si no tuvo la actividad en los últimos 3 meses.

1. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses faltó al trabajo o al colegio/universidad debido a sus dolores de cabeza? _____

2. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo su productividad en el trabajo o el colegio/universidad a la mitad o más debido a sus dolores de cabeza? (No incluya los días que contó en la pregunta 1 en los que perdió el trabajo o la escuela). _____

3. ¿En cuántos días en los últimos 3 meses no realizó los quehaceres domésticos (dentro de ellos se incluyen: tareas domésticas, reparaciones y mantenimiento del hogar, compras, el cuidado de niños y familiares) debido a sus dolores de cabeza? _____

4. ¿Cuántos días en los últimos 3 meses se redujo a la mitad su productividad en las tareas domésticas debido a sus dolores de cabeza? (No incluya los días que contó en la pregunta 3 en los que no hizo tareas domésticas). _____

5. ¿En cuántos días en los últimos 3 meses te perdiste las actividades familiares, sociales o de ocio debido a tus dolores de cabeza? _____

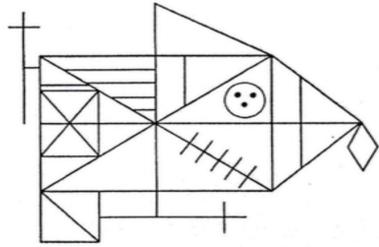
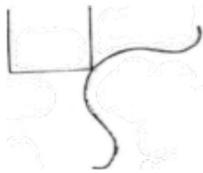
Puntuación total (preguntas 1-5) _____

A. ¿Cuántos días del último mes tuvo dolor de cabeza? (Si un dolor de cabeza duró más de 1 día, cuente cada día) _____

B. En una escala de 0 a 10, ¿en promedio qué tan dolorosos fueron estos dolores de cabeza? (Donde 0=sin dolor en absoluto, y 10= dolor lo más grave posible) _____

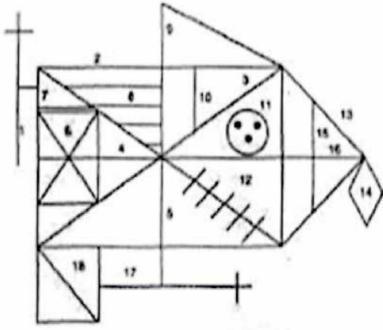
8.2 Anexo II: test de detección de deterioro cognitivo en el alcoholismo (TEDCA)

Rosa Jurado-Barba, et al. | Desarrollo de un test de detección de deterioro cognitivo en población alcohólica: TEDCA

Anexo 1		TEST DE DETECCIÓN DE DETERIORO COGNITIVO EN ALCOHOLISMO (TEDCA)	
TEST DE DETECCIÓN DE DETERIORO COGNITIVO EN ALCOHOLISMO (TEDCA)		Nombre:	Edad:
		Fecha de nacimiento:	Fecha de evaluación:
		Edad de inicio de consumo:	Tiempo abstinencia:
			Código:
Cognición Viso-Espacial (___ / 6)		Puntuación adaptada (___ / 4)	
Ítem 1: Figura Compleja de Rey			
		Puntuación: ___ / 36	
Ítem 2: Figura de Bender		Puntuación adaptada (___ / 2)	
			
Memoria/Aprendizaje (___ / 6)		Puntuación adaptada (___ / 4)	
Ítem 3: Dígitos (___ / 1)		Ítem 4: Letras y Números (___ / 1)	
Directos: 4-2-7-3-1		T-9-A-3 (3-9-A-T)	
Inversos: 3-2-7-9 (9-7-2-3)		V-1-J-5 (1-5-J-V)	
Ítem 5: Lista de Aprendizaje			
Palabras	Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 3
Diana			
Dedo			
Sol			
Cocodrilo			
Moneda			
Metro			
Estudiante			
Tráfico			
Pino			
Función Ejecutiva (___ / 6)		Puntuación Total: ___ / 18	
Ítem 6: TMT-B (___ / 2)		Tiempo:	Errores:
Ítem 7: Semejanzas (___ / 2)			
A: Calcetines y Zapatos:		B: Comida y Gasolina:	
Ítem 8: Pruebas Go-Nogo (___ / 2)			
A: 1-2-2-2-1-1-2-1-2-1-1-1-2-2-1-1-2-1-2-2 (___)		B: 1-2-2-2-1-1-2-1-2-1-1-1-2-2-1-1-2-1-2-2 (___)	
		Normal > 10,5	

Rosa Jurado-Barba, et al.

Desarrollo de un test de detección de deterioro cognitivo en población alcohólica: TEDCA

Anexo 1	Continuación
Plantilla Corrección Figura Compleja De Rey	
Elementos	Puntos
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cruz izquierda, fuera del rectángulo 2. Rectángulo grande 3. Diagonal 4. Línea media horizontal del rectángulo 2 5. Línea vertical 6. Rectángulo pequeño dentro de 2, a la izquierda. 7. Segmento pequeño encima de 6 8. Líneas pequeñas paralelas dentro de 2, arriba a la izquierda 9. Triángulo encima de 2 10. Pequeña línea vertical, dentro de 2, debajo de 9 11. Círculo con tres puntos dentro, dentro de 2 12. 5 líneas paralelas dentro de 2, que cruzan 3 13. Lados del triángulo unidos a 2 14. Cuadrado unido a 3 15. Línea vertical dentro del triángulo 13, paralela a la vertical 2 16. Línea horizontal dentro de 13. Continuación de 4 a la derecha 17. Cruz en la parte inferior 18. Cuadrado unido a 2, abajo izquierda <p>TOTAL</p>	
<p>Notas Adicionales:</p>	

Rosa Jurado-Barba, et al.

Desarrollo de un test de detección de deterioro cognitivo en población alcohólica: TEDCA

Anexo 2	TEST DE DETECCIÓN DE DETERIORO COGNITIVO EN ALCOHOLISMO (TEDCA)
Protocolo de aplicación y corrección	
DIMENSIÓN 1: COGNICIÓN VISO-ESPACIAL Esta dimensión está formada por los ítems 1 y 2 (Figura de Compleja de Rey y Figura de Bender respectivamente). La puntuación total de esta dimensión es de 6 puntos.	
Ítem 1: Figura Compleja de Rey Instrucciones de aplicación: Se le mostrará la figura y se le explicará que su tarea consiste en copiarlo en el interior del cuadro de la derecha, sin necesidad de que sea exacto pero es necesario que preste atención a las proporciones y a no olvidar ningún elemento.	
Instrucciones de corrección: Para la corrección de esta prueba el evaluador tendrá en cuenta 2 aspectos: La calidad de la reproducción de los elementos específicos de la figura y la colocación de los mismos.	
En base a la plantilla de corrección facilitada, se puntuará la ejecución de cada elemento de la figura según los siguientes criterios.	
<ul style="list-style-type: none">· Ejecución correcta:<ul style="list-style-type: none">o Mal colocada: 1 puntoo Bien colocada: 2 puntos· Ejecución distorsionada o incompleta:<ul style="list-style-type: none">o Mal colocada: 0,5 puntoso Bien colocada: 1 punto· Elemento ausente o irreconocible: 0 puntos	
Puntuación total: 36 puntos. Los rangos de valores para la asignación final de puntuación sobre un máximo de 4 serían los siguientes:	
<ul style="list-style-type: none">· 0-15 puntos → 0· 16-20 puntos → 1· 21-25 puntos → 2· 26-30 puntos → 3· 31-36 puntos → 4	
Nota: A la hora de evaluar esta prueba es recomendable disponer de un conocimiento de las aptitudes psicomotoras del sujeto. Un déficit en este aspecto puede provocar una pobre ejecución de la tarea, que sin embargo, no es debida a ninguna deficiencia viso-perceptiva.	
Ítem 2: Figura de Bender Instrucciones de aplicación: Se le mostrará la figura y se le explicará que su tarea consiste en copiarlo en el interior del cuadro de la derecha, prestando atención a las proporciones a no olvidar ningún elemento.	
Instrucciones de corrección: La evaluación de esta prueba sigue los siguientes criterios:	
<ul style="list-style-type: none">· Perfecta ejecución → 2 puntos· Ejecución con rotación o integración → 1 punto· Ejecución con rotación e integración → 0 puntos	

Rosa Jurado-Barba, et al.

Desarrollo de un test de detección de deterioro cognitivo en población alcohólica: TEDCA

Anexo 2	Continuación
<p>DIMENSIÓN 2: MEMORIA/APRENDIZAJE Esta dimensión está formada por los ítems 3, 4 y 5 (Dígitos, Letras y Números y Lista de Aprendizaje respectivamente). La puntuación total de esta dimensión es de 6 puntos.</p> <p>Ítem 3: Dígitos Instrucciones de aplicación: La prueba se compone de 2 fases, cuyas instrucciones son las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none">· Se explicará al sujeto que se procederá a leerle unas secuencias de dígitos, que él ha de recordar y repetir a continuación.o Directos: Se leerá al paciente en voz alta la secuencia de dígitos. A continuación se le pide que los repita en el mismo orden.o Inversos: Se indica al sujeto que esta vez el recuerdo deberá hacerse en orden inverso. A continuación se leerá al sujeto la secuencia de dígitos y acto seguido se le pide que los diga en orden inverso (3-2-7-9 → 9-7-2-3). <p>Podrá realizarse un pequeño ensayo para asegurarnos de que el paciente entendió correctamente el recuerdo inverso. Por ejemplo: "4-2-9-5 → 5-9-2-4" (Nunca ensayar con la misma secuencia de la prueba).</p> <p>Instrucciones de corrección: Se puntuará de la siguiente forma:</p> <ul style="list-style-type: none">· Directos e Inversos correctos → 1 punto· Directos o/y Inversos incorrectos → 0 puntos <p>Ítem 4: Letras y Números Instrucciones de aplicación:</p> <ul style="list-style-type: none">· Se compone de 2 secuencias de letras y números.· Se explicará al sujeto que a continuación se leerán una serie de letras y números, y su tarea consistirá en responder los números en orden ascendente y las letras por orden alfabético (T-9-A-3 → 3-9-A-T). <p>Instrucciones de corrección:</p> <ul style="list-style-type: none">· La forma de puntuar es la siguiente:<ul style="list-style-type: none">o Ejecución correcta de las dos secuencias → 1 puntoo Ejecución incorrecta de una o dos secuencias → 0 puntos <p>Ítem 5: Lista de Aprendizaje Instrucciones de aplicación: Se compone de 3 ensayos. En cada uno de ellos, el evaluador leerá al sujeto la lista de palabras facilitada, la cual el sujeto ha de recordar. A continuación se pedirá a este que repita las palabras que recuerde (en cualquier orden), las cuales serán anotadas en la columna correspondiente al ensayo.</p> <p>Instrucciones de corrección: Cuando se finalicen los 3 ensayos se hará un recuento de todas las palabras recordadas en todos los ensayos.</p> <ul style="list-style-type: none">· La forma de puntuar es la siguiente:<ul style="list-style-type: none">o 0-15 palabras recordadas → 0 puntoso 16-18 palabras recordadas → 1 puntoo 19-21 palabras recordadas → 2 puntoso 22-24 palabras recordadas → 3 puntoso 25-27 palabras recordadas → 4 puntos	

Rosa Jurado-Barba, et al.

Desarrollo de un test de detección de deterioro cognitivo en población alcohólica: TEDCA

Anexo 2	Continuación
<p>DIMENSIÓN 3: FUNCIÓN EJECUTIVA Esta dimensión está formada por los ítems 6, 7 y 8 (TMT-B, Semejanzas y Pruebas Go-No Go respectivamente). La puntuación total de esta dimensión es de 6 puntos.</p> <p>Ítem 6: TMT-B Instrucciones de aplicación: La ejecución de esta prueba se realizará sobre el documento anexo. Las instrucciones que se indican al sujeto son las que siguen:</p> <ul style="list-style-type: none">· La tarea consistirá en unir mediante trazos con lapicero los círculos en orden ascendente, comenzando por el "1" y finalizando en el "13". De igual manera se indicará al sujeto que evite en la medida de lo posible atravesar círculos mientras realice los trazos.· Se deberá a su vez, alternar los números y las letras a medida que se avance en la secuencia (1-A-2-B-3-C...).· Se registrará el tiempo que tarde y los fallos del sujeto al realizar la tarea.· Cualquier alteración de la secuenciación correspondería a un fallo. <p>Instrucciones de corrección: Las puntuaciones finales asignadas serán:</p> <ul style="list-style-type: none">o 2 o más fallos en la secuenciación → 0 puntoso 1 fallo en la secuenciación → 1 puntoo 0 fallos en la secuenciación → 2 puntos <p>Nota: Para la valoración de la prueba se deberá tener en cuenta las aptitudes psicomotoras del sujeto así como el estado de su visión (debe ser capaz de discriminar visualmente los diferentes círculos).</p> <p>Ítem 7: Semejanzas Instrucciones de aplicación: Se realizará la siguiente pregunta al sujeto: "¿En que se parecen o que tienen en común...?"</p> <ol style="list-style-type: none">1- Calcetines y Zapatos.2- Comida y Gasolina. <p>Instrucciones de corrección: Se asignarán las siguientes puntuaciones:</p> <ul style="list-style-type: none">· La respuesta a la primera pregunta es correcta si es: Para (cubren/se ponen en) los pies; Ropa (calzado/prendas) para los pies; Prenda de vestir/ropa/complementos; Calzado; Ropa para andar (caminar).· La respuesta a la primera pregunta es correcta si es: Energía; Son fuentes (tipos/formas) de energía; Dan (producen) energía; Combustibles; Que permiten funcionar; Comida/Alimento; Necesidades/Necesarios; Hacen que algo (personas/cosas) se ponga en marcha (movimiento).· Las puntuaciones finales asignadas serán:<ul style="list-style-type: none">o 2 aciertos → 2 puntoso 1 acierto → 1 puntoo 0 aciertos → 0 puntos	

Rosa Jurado-Barba, et al.

Desarrollo de un test de detección de deterioro cognitivo en población alcohólica: TEDCA

Anexo 2	Continuación																																																																																		
<p>DIMENSIÓN 3: FUNCIÓN EJECUTIVA (Continuación)</p> <p>Ítem 8: Pruebas Go-No Go Instrucciones de aplicación: Se compone de 2 secuencias de números, A y B, el evaluador golpeará la mesa en función de la secuencia: "1" → 1 golpe, "2" → 2 golpes.</p> <ul style="list-style-type: none"> · Secuencia A: Se indicará al sujeto que cada vez que demos 1 golpe deberá dar 2 golpes en la mesa, y si damos 2 golpes deberá dar 1 golpe en la mesa. · Secuencia B: Se indicará al sujeto que cada vez que demos 1 golpe deberá dar 2 golpes en la mesa, y si damos 2 golpes no deberá dar ningún golpe en la mesa. <p>Instrucciones de corrección:</p> <ul style="list-style-type: none"> · La forma de puntuar es la siguiente: <ul style="list-style-type: none"> o Ejecución correcta de las dos secuencias → 2 puntos o Ejecución correcta de una de las dos secuencias → 1 punto o Ejecución incorrecta de las dos secuencias → 0 puntos 																																																																																			
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="7">PUNTUACIÓN TEDCA</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Valor Ítem</th> <th>0</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Prueba</td> <td>Figura compleja Rey</td> <td>Pe <20</td> <td><40</td> <td><60</td> <td><80</td> <td>≤100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Pd ≤15</td> <td>16-20</td> <td>21-25</td> <td>26-30</td> <td>≥31</td> </tr> <tr> <td>Figura de Bender</td> <td></td> <td>Ejecución con rotación e integración</td> <td>Ejecución con rotación o integración</td> <td>Ejecución correcta</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dígitos</td> <td></td> <td>1 o 2 fallos</td> <td>Sin fallos</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Letras y Números</td> <td></td> <td>1 o 2 fallos</td> <td>Sin fallos</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Lista de Aprendizaje</td> <td>Pe</td> <td><20</td> <td><40</td> <td><60</td> <td><80</td> <td>≤100</td> </tr> <tr> <td>Pd</td> <td>≤15</td> <td>16-18</td> <td>19-21</td> <td>22-24</td> <td>25-27</td> </tr> <tr> <td>TMT-B</td> <td></td> <td>2 fallos</td> <td>1 fallo</td> <td>Sin fallos</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Semejanzas</td> <td></td> <td>2 fallos</td> <td>1 fallo</td> <td>Sin fallos</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Go/no go</td> <td></td> <td>2 fallos</td> <td>1 fallo</td> <td>Sin fallos</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Pe: Percentil; Pd: Puntuación Directa.</p>		PUNTUACIÓN TEDCA							Valor Ítem		0	1	2	3	4	Prueba	Figura compleja Rey	Pe <20	<40	<60	<80	≤100		Pd ≤15	16-20	21-25	26-30	≥31	Figura de Bender		Ejecución con rotación e integración	Ejecución con rotación o integración	Ejecución correcta			Dígitos		1 o 2 fallos	Sin fallos				Letras y Números		1 o 2 fallos	Sin fallos				Lista de Aprendizaje	Pe	<20	<40	<60	<80	≤100	Pd	≤15	16-18	19-21	22-24	25-27	TMT-B		2 fallos	1 fallo	Sin fallos			Semejanzas		2 fallos	1 fallo	Sin fallos			Go/no go		2 fallos	1 fallo	Sin fallos		
PUNTUACIÓN TEDCA																																																																																			
Valor Ítem		0	1	2	3	4																																																																													
Prueba	Figura compleja Rey	Pe <20	<40	<60	<80	≤100																																																																													
		Pd ≤15	16-20	21-25	26-30	≥31																																																																													
Figura de Bender		Ejecución con rotación e integración	Ejecución con rotación o integración	Ejecución correcta																																																																															
Dígitos		1 o 2 fallos	Sin fallos																																																																																
Letras y Números		1 o 2 fallos	Sin fallos																																																																																
Lista de Aprendizaje	Pe	<20	<40	<60	<80	≤100																																																																													
	Pd	≤15	16-18	19-21	22-24	25-27																																																																													
TMT-B		2 fallos	1 fallo	Sin fallos																																																																															
Semejanzas		2 fallos	1 fallo	Sin fallos																																																																															
Go/no go		2 fallos	1 fallo	Sin fallos																																																																															

Anexo 2		Continuación	
BAREMOS POR GRUPOS DEL TEDCA			
Puntuaciones Directas			
Centil	Controles	Pacientes	
100	16<	12<	
98	15		
96		11	
85		10	
81	14		
75		9	
68	13		
66		8	
60		7	
58	12		
46	11	6	
37	10		
35		5	
31	9		
27		4	
23	8		
18		3	
16		2	
12	7		
10	6		
9	5	1	
5	4		
3		0	
2	3		
1	2		
0	0		
Media	11,79	7,30	
(DT)	(3,65)	(3,85)	
La desviación típica se muestra entre paréntesis.			

8.3 Anexo III: hoja de información y consentimiento informado al paciente con enfermedad de Parkinson

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Se le va a realizar una exploración optométrica, valorando:

- Su mejor agudeza visual corregida; consiste en cuantificar cuántas letras puede diferenciar a 6 metros de distancia.
- Su tensión intraocular; consiste en tomar la medida de presión intraocular de sus ojos mediante un aparato llamado tonómetro de no contacto.
- Una exploración de las estructuras de la porción anterior de sus ojos; se trata de observar, mediante un dispositivo óptico llamado biomicroscopio, todas las estructuras externas y medias de sus ojos; párpados, conjuntiva, cornea, iris, cristalino y humor vítreo.
- Un fondo de ojo con una OCT, dispositivo que sirve para observar las estructuras de su retina, y de esta forma valorar si se encuentran afectados el nervio óptico y la mácula como consecuencia de la degeneración neuronal que aparece, de modo subagudo, a lo largo de la evolución de la enfermedad de Parkinson.

También se van a registrar sus antecedentes e historia clínica detallada.

El estudio es totalmente gratuito y su único objetivo es determinar, mediante el trabajo de investigación que va asociado a él, si dicha evaluación puede ser útil como biomarcador de progresión de la enfermedad.

Todas las pruebas son no invasivas, ni dolorosas y se llevarán a cabo en esta consulta de optometría. También nos permitirán evaluar el estado de su sistema visual y detectar, en el caso de que existan, patologías que pueden ser tratadas posteriormente si se considera oportuno.

Los datos que se obtengan serán recogidos y tratados de un modo totalmente confidencial y se utilizarán posteriormente en el proyecto de investigación llevado a cabo por mí, Isidoro Raga Martínez, quedando a su disposición para cualquier consulta que quiera realizar a lo largo del periodo que dura el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Yo,.....
....., he leído la hoja de información que se me ha facilitado y he recibido suficiente información sobre el proyecto, EVALUACIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON, MIGRAÑA CRÓNICA Y TRASTORNOS POR USO DE ALCOHOL, por parte del investigador, Isidoro Raga Martínez, al que he podido realizar todas las preguntas que he estimado oportunas sobre el estudio a realizar.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del proyecto cuando desee sin tener que dar ninguna explicación.

Doy mi conformidad para participar y para que mis datos clínicos sean analizados para los fines de este, siendo consciente de que este consentimiento es revocable.

Recibo una copia de este consentimiento informado.

Fecha y firma del paciente:

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

Firma del investigador:

Óptico-Optometrista, N.º Colegiado: 5511

8.4 Anexo IV: hoja de información y consentimiento informado al paciente con migraña crónica

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE CON MIGRAÑA CRÓNICA

Se le va a realizar una exploración optométrica valorando:

- Su mejor agudeza visual corregida; consiste en cuantificar cuántas letras puede diferenciar a 6 metros de distancia.
- Su tensión intraocular; consiste en tomar la medida de presión intraocular de sus ojos mediante un aparato llamado tonómetro de no contacto.
- Una exploración de las estructuras de la porción anterior de sus ojos; se trata de observar, mediante un dispositivo óptico llamado biomicroscopio, todas las estructuras externas y medias de sus ojos; párpados, conjuntiva, cornea, iris, cristalino y humor vítreo.
- Un fondo de ojo con una OCT, dispositivo que sirve para observar las estructuras de su retina, y de esta forma valorar si se encuentran afectados el nervio óptico y la mácula como consecuencia de la degeneración neuronal que podría aparecer, de modo subagudo, a lo largo de la evolución de la migraña.

También se van a registrar sus antecedentes e historia clínica detallada.

El estudio es totalmente gratuito y su único objetivo es determinar, mediante el trabajo de investigación que va asociado a él, si dicha evaluación puede ser útil como biomarcador de progresión de la enfermedad.

Todas las pruebas son no invasivas, ni dolorosas y se llevarán a cabo en esta consulta de optometría. También nos permitirán evaluar el estado de su sistema visual y detectar, en el caso de que existan, patologías que pueden ser tratadas posteriormente si se considera oportuno.

Los datos que se obtengan serán recogidos y tratados de un modo totalmente confidencial y se utilizarán posteriormente en el proyecto de investigación llevado a cabo por mí, Isidoro Raga Martínez, quedando a su disposición para cualquier consulta que quiera realizar a lo largo del periodo que dura el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES CON **MIGRAÑA**

Yo,.....
....., he leído la hoja de información que se me ha entregado
y he recibido suficiente información sobre el proyecto, EVALUACIÓN DE LAS CAPAS
DE LA RETINA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN
PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON, MIGRAÑA CRÓNICA Y
TRASTORNOS POR USO DE ALCOHOL, por parte del investigador Isidoro Raga
Martínez, al que he podido realizar todas las preguntas que he estimado oportunas sobre
el estudio a realizar.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme de él cuando
deseo sin tener que dar ninguna explicación.

Doy mi conformidad para participar y para que mis datos clínicos sean analizados
para los fines de este, siendo consciente de que este consentimiento es revocable.

Recibo una copia de este consentimiento informado.

Fecha y firma del paciente:

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

Firma del investigador:

Óptico-Optometrista, N.º Colegiado: 5511

8.5 Anexo V: hoja de información y consentimiento informado al paciente con trastorno por uso de alcohol

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE CON TRASTORNO POR USO DE ALCOHOL

Se le va a realizar una exploración optométrica valorando:

- Su mejor agudeza visual corregida; consiste en cuantificar cuántas letras puede diferenciar a 6 metros de distancia.
- Su tensión intraocular; consiste en tomar la medida de presión intraocular de sus ojos mediante un aparato llamado tonómetro de no contacto.
- Una exploración de las estructuras de la porción anterior de sus ojos; se trata de observar, mediante un dispositivo óptico llamado biomicroscopio, todas las estructuras externas y medias de sus ojos; párpados, conjuntiva, cornea, iris, cristalino y humor vítreo.
- Un fondo de ojo con una OCT, dispositivo que sirve para observar las estructuras de su retina, y de esta forma valorar si se encuentran afectados el nervio óptico y la mácula como consecuencia de la degeneración neuronal que podría aparecer, de modo subagudo, a lo largo de la evolución de la migraña.

También se van a registrar sus antecedentes e historia clínica detallada.

El estudio es totalmente gratuito y su único objetivo es determinar, mediante el trabajo de investigación que va asociado a él, si dicha evaluación puede ser útil como biomarcador de progresión de la enfermedad.

Todas las pruebas son no invasivas, ni dolorosas y se llevarán a cabo en esta consulta de optometría. También nos permitirán evaluar el estado de su sistema visual y detectar, en el caso de que existan, patologías que pueden ser tratadas posteriormente si se considera oportuno.

Los datos que se obtengan serán recogidos y tratados de un modo totalmente confidencial y se utilizarán posteriormente en el proyecto de investigación llevado a cabo por mí, Isidoro Raga Martínez, quedando a su disposición para cualquier consulta que quiera realizar a lo largo del periodo que dura el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES CON TRASTORNO POR USO DE ALCOHOL

Yo,.....
....., he leído la hoja de información que se me ha entregado
y he recibido suficiente información sobre el proyecto, EVALUACIÓN DE LAS CAPAS
DE LA RETINA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON, MIGRAÑA CRÓNICA Y
TRASTORNOS POR USO DE ALCOHOL, por parte del investigador, Isidoro Raga
Martínez, al que he podido realizar todas las preguntas que he estimado oportunas sobre
el estudio a realizar.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme de él cuando
deseo sin tener que dar ninguna explicación.

Doy mi conformidad para participar y para que mis datos clínicos sean analizados
para los fines de este, siendo consciente de que este consentimiento es revocable.

Recibo una copia de este consentimiento informado.

Fecha y firma del paciente:

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

Firma del investigador:

Óptico-Optometrista, N.º Colegiado: 5511

8.6 Anexo VI: hoja de información y consentimiento informado al sujeto control

HOJA DE INFORMACIÓN AL SUJETO CONTROL

Se le va a realizar una exploración optométrica valorando:

- Su mejor agudeza visual corregida; consiste en cuantificar cuántas letras puede diferenciar a 6 metros de distancia.
- Su tensión intraocular; consiste en tomar la medida de presión intraocular de sus ojos mediante un aparato llamado Tonómetro de no contacto.
- Una exploración de las estructuras de la porción anterior de sus ojos; se trata de observar, mediante un dispositivo óptico llamado biomicroscopio, todas las estructuras externas y medias de sus ojos; párpados, conjuntiva, cornea, iris, cristalino y humor vítreo.
- Un fondo de ojo con un OCT, aparato que sirve para observar las estructuras de su retina.

También se van a registrar sus antecedentes e historia clínica detallada.

El estudio es totalmente gratuito y su único objetivo es determinar, mediante el trabajo de investigación que va asociado a él, si dicha evaluación puede ser útil como biomarcador de progresión de las enfermedades estudiadas.

Todas las pruebas son no invasivas, ni dolorosas y se llevarán a cabo en esta consulta de optometría. También nos permitirán evaluar el estado de su sistema visual y detectar, en el caso de que existan, patologías que pueden ser tratadas posteriormente si se considera oportuno.

Los datos que se obtengan serán recogidos y tratados de un modo totalmente confidencial y se utilizarán posteriormente en el proyecto de investigación llevado a cabo por mí, Isidoro Raga Martínez, quedando a su disposición para cualquier consulta que quiera realizar a lo largo del periodo que dura el estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA SUJETOS CONTROL

Yo,.....
....., he leído la hoja de información que se me ha entregado
y he recibido suficiente información sobre el proyecto, EVALUACIÓN DE LAS CAPAS
DE LA RETINA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON, MIGRAÑA CRÓNICA Y
TRASTORNOS POR USO DE ALCOHOL, por parte del investigador, Isidoro Raga
Martínez, al que he podido realizar todas las preguntas que he estimado oportunas sobre
el estudio a realizar.

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme de él cuando
deseo sin tener que dar ninguna explicación.

Doy mi conformidad para participar y para que mis datos clínicos sean revisados
para los fines de este, siendo consciente de que este consentimiento es revocable.

Recibo una copia de este consentimiento informado.

Fecha y firma del paciente:

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

Firma del investigador:

Óptico-Optometrista, N.º Colegiado: 5511

8.7 Anexo VII: informe del comité de ética de la investigación



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Dr. Francisco López Muñoz, Presidente del Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Camilo José Cela (CEI-UCJC)

INFORMA

Que habiendo analizado el proyecto de investigación correspondiente a la Tesis Doctoral:

Título: Evaluación del espesor y de las capas de la retina mediante tomografía de coherencia óptica en la enfermedad de Parkinson y en pacientes con migraña.

Investigador principal (doctorando): Isidoro Juan Raga Martínez.

NO ES NECESARIO la realización de la preceptiva evaluación por el Comité de Ética de la Investigación, dado **que la propuesta NO engloba** ninguno de los siguientes aspectos con implicaciones éticas o sobre la bioseguridad, según la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, Título 1 (art. 1):

- Experimentación clínica con seres humanos y ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios.
- Investigaciones relacionadas con la salud humana que impliquen procedimientos invasivos.
- Donación y utilización de ovocitos, espermatozoides, preembriones, embriones y fetos humanos o de sus células, tejidos u órganos con fines de investigación biomédica y sus posibles aplicaciones clínicas.
- Experimentación animal.
- Realización de análisis genéticos y el tratamiento de datos genéticos de carácter personal.
- Tratamiento de muestras biológicas.
- Almacenamiento y movimiento de muestras biológicas.
- Biobancos.

No obstante, tal y como expresa el equipo de investigación, el estudio se encuentra sujeto a las disposiciones éticas institucionales de la Universidad Camilo José Cela y la Declaración de Helsinki. No existe conflicto de intereses por parte de los investigadores.

Y para que conste, se expide el presente certificado, en Madrid, a 6 de Julio de 2020

Francisco
López Muñoz

Firmado digitalmente
por Francisco López
Muñoz
Fecha: 2020.07.06
14:52:55 +02'00'

Firmado: Dr. D. Francisco López Muñoz
Presidente del Comité de Ética de la Investigación

