

*Cagnasso, Juan Ignacio*

## **SD-OCT como estudio diagnóstico para identificar biomarcadores pre clínicos de enfermedades neurodegenerativas**

Carrera de Especialización en Oftalmología

*Trabajo final 2022*

*Cita sugerida:* Cagnasso JI. SD-OCT como estudio diagnóstico para identificar biomarcadores pre clínicos de enfermedades neurodegenerativas. [trabajo final de especialización] [internet]. [Buenos Aires]: Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires; 2022 [citado AAAA MM DD]. 12 p. Disponible en: <https://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/tesisytr/20230529102734/trabajo-final-cagnasso-juan.pdf>

Este documento integra la colección Tesis y trabajos finales de Trovare Repositorio del Institucional del Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires y del Hospital Italiano de Buenos Aires. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente. Para más información visite el sitio <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/>



Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.  
Carrera de Especialización en Oftalmología.

SD-OCT como estudio diagnóstico para identificar biomarcadores pre clínicos de enfermedades neurodegenerativas.

Juan Ignacio Cagnasso  
DNI 38038788

Fecha de entrega: 20/06/2022

Tutor: Camila Challiol

SD-OCT como estudio diagnóstico para identificar biomarcadores pre clínicos de enfermedades neurodegenerativas.

Cagnasso, Juan Ignacio; Challiol, Camila; Berrios, Waleska; Campora, Nuria; Golimstok, Angel; Fernandez, Maria Cecilia.

## Resumen

La búsqueda de biomarcadores, entre ellos marcadores oculares, para la detección precoz del deterioro cognitivo leve y demencia continúa en investigación.

Se ha demostrado asociación entre enfermedades neurodegenerativas con adelgazamiento de capas de fibras del nervio óptico, del espesor macular y de vasos coroideos mediante tomografía de coherencia óptica, ya que estas estructuras corresponden embriológicamente al mismo origen de las neuronas del sistema nervioso central.

En este trabajo presentamos valores de espesor macular y coroideos medidos por tomografía de coherencia óptica de una población con deterioro cognitivo, incluyendo pacientes con demencia.

### Materiales y Métodos:

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal, comparando los parámetros de tomografía de coherencia óptica (espesor macular y espesor coroideo) entre personas con deterioro cognitivo y un grupo control de pacientes atendidos en los servicios de Neurología y Oftalmología del Hospital Italiano de Buenos Aires entre los años 2009 y 2019. Los datos fueron analizados mediante el test de Kruskal-Wallis y Wilcoxon utilizando el software STATA v14.

### Resultados:

Se incluyeron 26 pacientes con deterioro cognitivo leve y 21 con demencia, los cuales fueron comparados con un grupo control de 30 pacientes. En cuanto al objetivo principal, la medición del espesor macular, se encontraron diferencias estadísticamente significativas únicamente en el cuadrante nasal de los 6 mm del ojo derecho ( $p < 0.02$ ), encontrando en los

cuadrantes restantes valores de espesor muy similares. Tampoco se hallaron diferencias en el espesor coroideo entre los grupos en estudio ( $p = 0.27$  en ojo derecho y  $p = 0.25$  en ojo izquierdo).

Conclusiones:

En este estudio no se pudo determinar la asociación del deterioro cognitivo con el adelgazamiento significativo del espesor macular y del espesor coroideo en estadios tempranos ni de demencia avanzada.

## Introducción

La demencia es un síndrome caracterizado por alteración de las funciones cognitivas, que interfiere con las actividades diarias del paciente. Existen múltiples etiologías siendo el origen neurodegenerativo el responsable de la mayoría de los casos. Dentro de este grupo de patologías se encuentran la enfermedad de Alzheimer, la demencia por cuerpos de Lewy, la enfermedad de Parkinson, entre otras.<sup>1</sup>

La enfermedad de Alzheimer (EA) corresponde a alrededor del 60 al 70 % de las causas de demencia. Esta enfermedad implica un problema de salud pública por el alto costo que demanda el cuidado de la salud de estos pacientes, en una población mundial cada vez más envejecida. Actualmente, se estima que en el mundo hay entre 30 a 40 millones de personas afectadas, con la expectativa de que este número se triplique para el año 2050.<sup>2,3</sup>

Desde que fuera descripta esta patología por primera vez, hace poco más de 110 años, múltiples esfuerzos se han realizado para comprender la fisiopatología y los mecanismos celulares subyacentes a los hallazgos anatomopatológicos y clínicos. En la década de los 80' y 90' se produjo un gran avance en la definición de criterios clínicos específicos, para poder diferenciar la EA de otras formas de demencia y lograr un correcto diagnóstico. Sin embargo, este enfoque no permitió desarrollar un tratamiento que intente frenar o enlentecer el proceso neurodegenerativo; es por esto que a partir de la década del 2000 se cambió el paradigma de estudio, buscando desde entonces el momento en el que se inicia, es decir, poder determinar un diagnóstico preclínico para de esta manera comenzar un tratamiento temprano con el objetivo de mejorar el pronóstico de los pacientes.<sup>4</sup>

En este sentido, el *National Institute on Aging and Alzheimer's disease* de los Estados Unidos en el año 2011 publicó una guía ampliando los síntomas prodrómicos descritos inicialmente

por Petersen et al en 1999, e incorporó la utilización de los biomarcadores en el diagnóstico. Estos últimos se basan principalmente en determinar la presencia de amiloide  $\beta$  y proteína  $T\alpha\upsilon$  en muestras de líquido cefalorraquídeo o mediante estudios de imágenes, desarrollando ligandos de estos materiales que puedan ser identificados por una tomografía por emisión de positrones (PET).<sup>4,5</sup>

A pesar de que estas técnicas aumentaron significativamente la precisión diagnóstica, son estudios costosos e invasivos para el paciente, que no pueden ser utilizados como métodos de rastillaje en población asintomática.

Es por esto que comenzaron a estudiarse los hallazgos retinianos de procesos degenerativos del sistema nervioso central, ya que la retina corresponde embriológica y anatómicamente a una prolongación del mismo. Se ha demostrado la asociación de enfermedades neurodegenerativas con adelgazamiento de la capa de fibras del nervio óptico, del espesor macular y de los vasos coroideos comparándolos con grupos control sanos; sin embargo, se requieren más estudios en diferentes poblaciones para poder incluir estos hallazgos como potenciales biomarcadores preclínicos que nos permitan tomar una conducta terapéutica temprana. Esto implica buscar la correlación del daño en el perfil retinal con el desarrollo del déficit cognitivo leve, ya que se desconoce si el daño en la retina responde a los mismos procesos fisiopatológicos que afectan al sistema nervioso central (SNC) o si representa el reflejo de la neurodegeneración previa.<sup>6,7</sup>

El objetivo principal de este trabajo es comparar los cambios en el espesor macular que presentan personas con deterioro cognitivo neurodegenerativo con respecto a un grupo control sin deterioro cognitivo. A su vez evaluamos el espesor coroideo y la relación de ambas mediciones con respecto a distintos niveles de deterioro cognitivo.

Nuestra hipótesis es que la disminución del espesor macular representa un biomarcador de evolución de la función cognitiva normal al deterioro cognitivo neurodegenerativo, por lo que nos planteamos si existen diferencias en la arquitectura retinal entre personas con deterioro cognitivo neurodegenerativo y un grupo control que concurren al Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA).

## Materiales y métodos

Realizamos un estudio observacional, analítico, de corte transversal, comparando los parámetros de la tomografía de coherencia óptica (OCT) entre los diferentes grupos en estudio. Al ser un estudio observacional retrospectivo no fue necesario obtener consentimientos informados específicos debido a que los pacientes al afiliarse al plan de salud del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) dan su consentimiento para el uso de datos en estudios de investigación. El trabajo cumple con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de protocolos de investigación del HIBA (CEPI).

### Objetivo

El objetivo principal de este trabajo es comparar las diferencias en el espesor macular que presentan personas con deterioro cognitivo neurodegenerativo con respecto a un grupo control sin deterioro cognitivo. A su vez evaluamos el espesor coroideo y la relación de ambas mediciones con respecto a distintos niveles de deterioro cognitivo (deterioro cognitivo leve, enfermedad de Alzheimer).

### Población

Incluimos pacientes de 65 años o más evaluados con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT, por sus siglas en inglés) Spectralis (Heidelberg Engineering) en el Servicio de Oftalmología del HIBA entre el 2009 y 2019, con diagnóstico previo o simultáneo de deterioro cognitivo leve/demencia realizado por el servicio de Neurología del mismo hospital mediante criterios clínicos o evaluación neuropsicológica.

Se excluyeron pacientes con patologías que impliquen un cambio en los espesores maculares y/o coroideos: opacidad de medios (catarata), miopía moderada/alta, uveítis, degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) y otras maculopatías, membrana epirretiniana (MER), oclusión de vena (OVCR) u arteria (OACR) central de la retina, tracción vítreorretinal con o sin foramen macular, retinopatía diabética, retinopatía hipertensiva severa (grado 3/4).

## Intervención

A todos los pacientes se les realizó examen con adquisición de imágenes con Spectralis (Heidelberg Engineering); se utilizaron los protocolos *Fast Retinal* y capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL, por sus siglas en inglés) de la aplicación clásica de glaucoma. El protocolo *Fast Retinal* de Spectralis utiliza un fijador interno que se centra en la fovea del paciente. La resolución axial y transversal de las imágenes fue de 7-10  $\mu\text{m}$  respectivamente. El mapa de análisis retinal representa 9 subcampos definidos por el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS). El espesor promedio a nivel de la fovea es de 270  $\mu\text{m}$  (+/-18.00).

El protocolo RNFL del Spectralis OCT genera un mapa de espesor con el espesor promedio de los cuatro cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal) y el espesor de seis sectores (superonasal, nasal, inferonasal, temporal, inferotemporal y superotemporal). Los defectos de la capa de fibras se detectaron comparando mediciones de cada paciente con la base de datos normativa del equipo. El sistema con la tecnología fovea-disco (FoDi) orienta la anatomía del haz papilo-macular de manera precisa para minimizar la variabilidad de la orientación de la cabeza del paciente. El sistema RNFL-N coloca la región temporal del scan en el centro de la ventana de visión para un mejor análisis de la afección del haz papilomacular, zona que debe evaluarse en pacientes con enfermedades neurológicas debido a la frecuencia de la afección del mismo en estos casos. Se utilizó la versión 5.4b del software de Spectralis.

El espesor corioideo subfoveal (desde el perfil posterior del epitelio pigmentario hasta la interfase esclerocorioidea) se evaluó mediante EDI-OCT (enhanced depth imaging) mediante un scan horizontal simple. Los valores normales de referencia son 287 +/- 76  $\mu\text{m}$  (se reduce 15,6  $\mu\text{m}$  por cada década de edad y 8,7  $\mu\text{m}$  por dioptría de miopía).<sup>8,9</sup>

## Análisis estadístico

Las variables numéricas se presentan con media y desvío estándar, mientras que las categóricas en números enteros y proporciones. Los resultados fueron analizados mediante el test de Kruskal-Wallis y Wilcoxon utilizando el software STATA v14. Se consideraron las diferencias estadísticamente significativas con un valor  $p < 0,05$ .

## Resultados

Incluimos 26 pacientes con deterioro cognitivo leve y 21 pacientes con demencia, los cuales fueron comparados con un grupo control de 30 pacientes. El 66% de los pacientes fue femenino. La edad media total fue de 78 años con un desvío estándar (DE) de 0.47; en los diferentes subgrupos (controles, deterioro cognitivo leve y demencia) las edades medias fueron 74.1 (DE 4.4), 80.6 (DE 5.6) y 81.7 (DE 5.2) años, respectivamente.

En cuanto al objetivo principal, comparar los niveles del espesor macular entre los grupos en estudio, encontramos diferencias estadísticamente significativas únicamente en el cuadrante según ETDRS nasal de los 6 mm del ojo derecho ( $p = 0.02$ ), encontrando en los cuadrantes restantes valores de espesor muy similares entre los grupos de estudio (Tabla 1). No pudimos hallar diferencias en el espesor coroideo entre los grupos en estudio ( $p = 0.27$  en ojo derecho [OD] y  $p = 0.25$  en ojo izquierdo [OI]). Los resultados se encuentran resumidos en la Tabla 1.

## Discusión

En la bibliografía existe evidencia de la asociación entre deterioro cognitivo y adelgazamiento macular. La revisión bibliográfica más reciente demostró que en 30 trabajos con 1257 pacientes con EA y 305 con deterioro cognitivo leve tuvieron una medición de espesores y volúmenes notablemente disminuidos cuando se los comparó con un grupo control. Reportaron que tanto el espesor de capa de células ganglionares y fibras plexiformes internas (Diferencia media estandarizada [DMS],  $-0.46$ ; 95% intervalo de confianza [IC],  $-0.80$  a  $-0.11$ ;  $I^2 = 71\%$ ), el espesor del complejo de células ganglionares (DMS,  $-0.84$ ; 95% IC,  $-1.10$  a  $-0.57$ ;  $I^2 = 0\%$ ), el volumen macular (DMS,  $-0.58$ ; 95% IC,  $-1.03$  a  $-0.14$ ;  $I^2 = 80\%$ ) y el espesor macular en todos los cuadrantes del ETDRS (DMS variable entre  $-0.52$  y  $-0.74$ ; todos ellos con  $p < 0.001$ ) mostraron espesores menores a aquellos pacientes del grupo control sin deterioro cognitivo. Sin embargo, Kwon et al demostraron el adelgazamiento de la capa de fibras del nervio óptico (RNFL) sin que se acompañe de una disminución estadísticamente significativa del espesor macular ( $\{\text{Espesor macular promedio}\}$  controles 280 micras, deterioro cognitivo 282 micras, Alzheimer 282 micras).<sup>10</sup>



Polo et al describieron una mayor diferencia en el espesor macular entre un grupo control (espesor promedio 302 micras) y un grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer (espesor promedio 285 micras), pero también reportaron una asociación más pronunciada en cuanto a la medición del espesor de la RNFL.<sup>11</sup>

Además de la evidencia expuesta, se propone una clara plausibilidad biológica por el mismo origen embriológico de las células retinales y neurológicas. Las células ganglionares reciben estímulos de los fotorreceptores y son las responsables de que ese impulso se transmita a través de sus axones, que en su conjunto, forman el nervio óptico y la primera parte de la vía visual. Estos axones son estructural y funcionalmente iguales a los axones del sistema nervioso central (SNC). A su vez, el ojo posee un sistema inmune privilegiado con respuestas propias, similar a como ocurre en el SNC y la médula espinal.<sup>12</sup> Esto nos hace pensar en que una correlación entre la degeneración retiniana y el deterioro del SNC pueda resultar evidente.

En nuestro trabajo analizamos cada subsector de la mácula según ETDRS con la intención de no obtener un único valor de espesor macular en promedio, buscando identificar cuáles son los sectores que mostraban un mayor adelgazamiento, en línea con los trabajos publicados sobre el tema. Nos encontramos que únicamente un sector (6mm Nasal OD) mostró una diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos, sin entender cual es la causa de esto. Lo que resulta interesante destacar es que, comparando los grupos de deterioro cognitivo leve y demencia, vemos que no solo no hay diferencias estadísticamente significativas entre ellos sino que en la mayoría de los cuadrantes, los pacientes con demencia avanzada tenían un mayor espesor macular (ver Tabla 1). Esto último es muy importante ya que se busca un diagnóstico preclínico de la EA utilizando el OCT, pero en nuestro trabajo no vemos una asociación de mayor adelgazamiento a mayor deterioro cognitivo.

Decidimos incluir el análisis de la capa coriocalpilar, la parte vascular que nutre a los segmentos externos de la retina. Nos pareció importante estudiar el espesor coroideo debido a la hipótesis de que el inicio de estos procesos neurodegenerativos tiene un importante componente vascular, y constituye la base para que el deterioro cognitivo tenga un tratamiento que busque mejorar este perfil cardiovascular.<sup>13</sup> Sin embargo tampoco los resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas y a su vez, la distribución de los datos no fue normal por lo que un análisis estadístico no fue posible. (Figura 1)

Bulut et al demostraron una disminución en los valores de espesor coroideos que fue estadísticamente significativa cuando se compararon pacientes con demencia (espesor coroideo promedio [EC] 180 micras) y deterioro cognitivo ([EC] 188 micras) contra un grupo control sano ([EC] 224 micras). Sin embargo, esta diferencia no ocurría comparando ambos grupos con deterioro cognitivo.<sup>14</sup> Gharbiya et al también hallaron una diferencia significativa entre pacientes con Alzheimer ([EC] 198 micras) y un grupo control ([EC] 243 micras).<sup>15</sup> De todas formas, es llamativo cómo a pesar de lo elevado de los desvíos estándar, obtuvieron una  $p < 0.01$  lo cual haría pensar que tuvieron una distribución normal de los datos, a diferencia de nuestra población, lo que permitió su análisis estadístico.

Las limitaciones de este trabajo son las siguientes: primero, que el sesgo propio de un trabajo observacional retrospectivo puede haber influido en los resultados obtenidos debido a que la muestra de pacientes fue seleccionada con estrictos criterios de exclusión, pudiendo no ser representativa de toda la población de la institución; segundo, que la población de nuestro hospital puede diferir de aquellas estudiadas previamente por lo que podrían existir variables no tenidas en cuenta; finalmente, que únicamente medimos el espesor macular en todo su conjunto por lo que vamos a realizar una nueva medición y análisis estadístico del espesor de la capa de fibras del nervio óptico de nuestra población.

## Conclusiones

En nuestro estudio no pudimos determinar la asociación del deterioro cognitivo con el adelgazamiento significativo del espesor macular o coroideo, ni en estadios tempranos ni en pacientes con demencia diagnosticada, desconociendo si este resultado deriva de la manera en que se seleccionaron pacientes o si existe otro factor desconocido por nuestro grupo de estudio. Nos parece de relevancia presentar estos datos negativos y plantear futuros estudios para aclarar estos resultados.

## Referencias

1. Gale, S. A., Acar, D. & Daffner, K. R. Dementia. *Am. J. Med.* **131**, 1161–1169 (2018).
2. Holtzman, D. M., Morris, J. C. & Goate, A. M. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Sci. Transl. Med.* **3**, 77sr1 (2011).

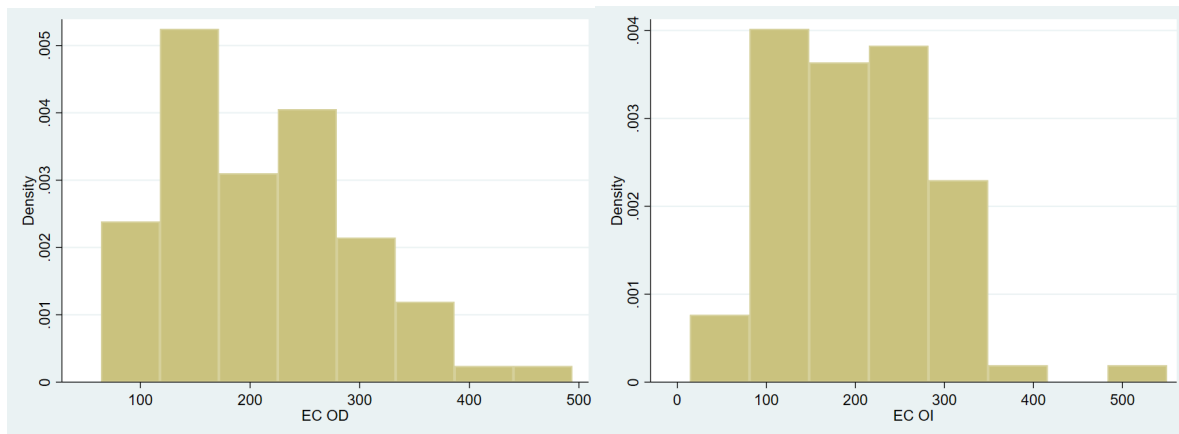
3. Lane, C. A., Hardy, J. & Schott, J. M. Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* **25**, 59–70 (2018).
4. Bondi, M. W., Edmonds, E. C. & Salmon, D. P. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **23**, 818–831 (2017).
5. Tan, C.-C., Yu, J.-T. & Tan, L. Biomarkers for preclinical Alzheimer's disease. *J. Alzheimers. Dis.* **42**, 1051–1069 (2014).
6. London, A., Benhar, I. & Schwartz, M. The retina as a window to the brain—from eye research to CNS disorders. *Nat. Rev. Neurol.* **9**, 44–53 (2013).
7. Chan, V. T. T. *et al.* Spectral-Domain OCT Measurements in Alzheimer's Disease. *Ophthalmology* vol. 126 497–510 (2019).
8. Mrejen, S. & Spaide, R. F. Optical coherence tomography: Imaging of the choroid and beyond. *Survey of Ophthalmology* vol. 58 387–429 (2013).
9. Lavers, H. & Zambarakji, H. Enhanced depth imaging-OCT of the choroid: a review of the current literature. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* vol. 252 1871–1883 (2014).
10. Kwon, J. Y., Yang, J. H., Han, J. S. & Do Gyun, K. Analysis of the Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Korean Journal of Ophthalmology* vol. 31 548 (2017).
11. Polo, V. *et al.* Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer's disease. *Eye* vol. 31 1034–1041 (2017).
12. Cheung, C. Y.-L. *et al.* Retinal Ganglion Cell Analysis Using High-Definition Optical Coherence Tomography in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* vol. 45 45–56 (2015).
13. Berisha, F., Feke, G. T., Trempe, C. L., Wallace McMeel, J. & Schepens, C. L. Retinal Abnormalities in Early Alzheimer's Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* vol. 48 2285 (2007).
14. Bulut, M. *et al.* Choroidal Thickness in Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Type Dementia. *Journal of Ophthalmology* vol. 2016 1–7 (2016).
15. Gharbiya, M. *et al.* Choroidal Thinning as a New Finding in Alzheimer's Disease: Evidence from Enhanced Depth Imaging Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Journal of Alzheimer's Disease* vol. 40 907–917 (2014).

Tabla 1

Tabla 1 - Media espesor macular (EM) y espesor coroideo (EC) en micras. (de-Desvío estándar)					
		Controles	Deterioro cognitivo leve	Demencia	P
EM central	OD	270.7 de 25.6	263.6 de 21.9	268.1 de 21.7	0,56
	OI	266.8 de 25.4	263.8 de 20.9	267.7 de 27.6	0,63
EM 3 mm	Nasal OD	334.6 de 18.4	326.8 de 14.6	330.7 de 18.3	0,10
	Inferior OD	329.6 de 16.7	320.3 de 15.2	327.0 de 18.3	0,051
	Temporal OD	321.4 de 16.4	314.3 de 14.5	316.9 de 20.9	0,25
	Superior OD	332.5 de 16.0	324.4 de 13.5	327.8 de 17.3	0,06
	Nasal OI	332.6 de 18.3	326.2 de 13.6	327.2 de 19.8	0,21
	Inferior OI	327.9 de 17.2	319.8 de 14.4	323.0 de 20.2	0,14
	Temporal OI	319.3 de 17.2	315.3 de 13.3	315.8 de 21.0	0,25
	Superior OI	328.9 de 17.9	324.1 de 13.7	325.5 de 18.8	0,27
EM 6 mm	Nasal OD	300.5 de 17.8	290.2 de 12.4	296.9 de 15.0	0,02
	Inferior OD	278.1 de 18.0	270.4 de 14.4	276.9 de 13.5	0,12
	Temporal OD	276.7 de 14.4	272.6 de 14.7	276.0 de 12.8	0,31
	Superior OD	288.3 de 16.2	280.8 de 12.6	285.9 de 16.7	0,08
	Nasal OI	300.5 de 19.0	292.2 de 11.2	297.0 de 14.7	0,06
	Inferior OI	275.9 de 16.6	271.2 de 10.5	275.5 de 14.1	0,38
	Temporal OI	273.5 de 15.3	273.0 de 12.8	274.7 de 13.5	0,78
	Superior OI	285.2 de 16.3	283.1 de 11.5	286.5 de 14.4	0,38
EC	OD	229.1 de 94.3	193.6 de 71.9	190.6 de 75.4	0,270
	OI	220.1 de 80.7	194.8 de 101.9	184.0 de 74.1	0,250

OD ojo derecho, OI ojo izquierdo, DE desvío estándar

Figura 1



Distribución de datos de EC (espesor corioideo en micras) en toda la muestra.