

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

FACULTAD DE MEDICINA

FUNDACIÓN AVAO-UNIDAD OFTALMOLÓGICA DE CARACAS

POSTGRADO DE OFTALMOLOGÍA

**BIOMARCADORES ESTRUCTURALES PRESENTES EN PACIENTES CON  
TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR TIPO ENFERMEDAD DE  
ALZHEIMER MEDIANTE SD-OCT Y A-OCT**

**Autor:** Dra. Soiret Yuliana Gomez García

**Tutor:** Dra. Vanessa Jaimes Serrano

**Asesor:** Lic. Rafael Quintana

Caracas, 2024.

**BIOMARCADORES ESTRUCTURALES PRESENTES EN PACIENTES CON  
TRASTORNO NEUROCOGNITIVO MAYOR TIPO ENFERMEDAD DE  
ALZHEIMER MEDIANTE SD-OCT Y A-OCT**

www.bdigital.ula.ve

Trabajo especial de grado presentado por el Médico Cirujano **Soiret Yuliana Gomez**  
**García**, CI V-21.219.053, ante el consejo de la Facultad de Medicina de la **Universidad de**  
**Los Andes**, como credencial de mérito para la obtención del grado de **Especialista en**  
**Oftalmología**

**AUTOR:** Dra. Soiret Yuliana Gomez García.

Médico Cirujano. Universidad de Los Andes

Residente de Postgrado de Oftalmología Fundación AVAO-Universidad de los Andes.

**TUTOR:** Dra. Vanessa Jaimes Serrano.

Médico Cirujano. Universidad Central de Venezuela

Médico Oftalmólogo, Fundación AVAO-ULA.

Especialista en Retina y Vítreo. Fundación AVAO

**ASESOR ESTADISTICO:** Lic. Rafael A. Quintana L.

Licenciado en Fisioterapia. Universidad Central de Venezuela

Especialista en Terapia Respiratoria

Coordinador de Prácticas Profesionales II

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme estar en este camino y hacerme un instrumento de su voluntad, por siempre mostrarme el camino correcto y hacer de sus tiempos el momento perfecto. A él que me concede día a día la dicha de despertar y labrar mi futuro.

A mis papás, Nelson Moret y Marilyn García, a ellos dedico mi esfuerzo y este sueño materializado, quienes me han dado todo y las herramientas necesarias para lograrlo. Gracias por todo su amor, apoyo, comprensión, por cada consejo y el acompañamiento que siempre me han dado. Especialmente a mi madre, quien es mi motor de vida y no tengo palabras para agradecer todo lo que ha hecho por mí, sin ella nada de esto hubiese sido posible. Es ella mi mayor orgullo y espero lograr tener al menos su fuerza y valentía. A mi papá, Julio Cesar Gómez, porque sé que aún con su ausencia física, su alma siempre me acompaña y me ilumina el sendero.

A mi novio, Rafael Quintana por hacer mis días mejores y darme ánimo en los días grises, por incentivar me a creer en mí siempre y en mis capacidades, por la paciencia y todo su amor y entusiasmo para recordarme que la llegada a la meta estaba cada vez más cerca y por entregarme su tiempo, ayuda, apoyo y asesoramiento para la realización de este trabajo.

A los *hermanos*, que me regaló el postgrado, Jesús Briceño y Rubén García gracias por haber hecho el camino tan ameno, espero hayan disfrutado este viaje tanto como yo. Son el mejor equipo con el que pude contar. Les deseo un mundo lleno de éxitos profesionales y hermosos momentos personales.

A todos aquellos amigos, que hice en este transitar y me siguen acompañando y formando parte importante de mi vida, gracias.

A la Fundación AVAO y Unidad Oftalmológica de Caracas, por ser la sede para labrar este sueño, por brindarme las mejores herramientas para formarme como oftalmólogo y por hacerme sentir como en casa a pesar de que mi origen lo tengo a cientos de kilómetros. A todos mis adjuntos, profesores y mentores gracias por compartir sus conocimientos, por la excelencia académica y por confiar en mis habilidades, talentos y destrezas, ustedes son mi ejemplo a seguir. En especial a mi tutora, la Dra. Vanessa Jaimes, por su apoyo y asesoría para el presente trabajo de investigación. A todo el personal que allí labora, gracias por toda su gentileza y ayuda en el día a día durante esta etapa de crecimiento profesional y personal.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## INDICE GENERAL

Índice general	7
Resumen	8-9
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>10</b>
1. Planteamiento del problema	11-13
2. Delimitación de la investigación	13
3. Justificación e importancia de la investigación	13-14
4. Factibilidad y viabilidad	14-15
5. Objetivo general y objetivos específicos	15-16
6. Hipótesis general	16
<b>II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES</b>	<b>16</b>
1. Marco teórico	16-32
2. Antecedentes	32-33
<b>III. MÉTODOS</b>	<b>33</b>
1. Tipo de investigación	33
2. Población y muestra.	34
2.1 Criterios inclusión y exclusión	34-35
3. Materiales y procedimientos	35-37
4. Sistema de variables	37-38
<b>IV. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS</b>	<b>38-59</b>
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>59-60</b>
<b>VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>60-62</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>63-64</b>

## RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa un desafío para la salud global, con una prevalencia proyectada de más de 107 millones de casos para 2025. A pesar de los avances en la identificación de biomarcadores asociados con la progresión de la enfermedad, aún no se dispone de un biomarcador confiable para predecir el riesgo de aparición o su progresión. La detección temprana es crucial, ya que la degeneración neurológica y vascular ocurre mucho antes de que aparezcan los síntomas, y para cuando el deterioro cognitivo se manifiesta, la enfermedad suele estar en etapas avanzadas con pocas opciones de tratamiento.

El estudio de la retina, a través de OCT, se está considerando como alternativa viable para detectar y monitorear cambios relacionados con la EA. Sin embargo, es necesario estandarizar estos métodos para su uso confiable en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Los estudios de imagen por OCT en estos pacientes revelan cambios significativos en la retina, particularmente en la capa de fibras nerviosas en los cuadrantes nasal e inferior y el complejo de células ganglionares, así como en algunas regiones del plexo capilar superficial por A-OCT.

Las diferencias en el perfil macular no son estadísticamente significativas. Aunque la A-OCT muestra potencial para detectar cambios en la retina relacionados con la EA, se necesitan más estudios con muestras mayores para validar su utilidad como biomarcador y para confirmar estos hallazgos. Se recomienda integrar evaluaciones oftalmológicas en el manejo de pacientes con EA.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer, biomarcadores, retina, OCT (Tomografía de Coherencia Óptica).

## ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) represents a global health challenge, with a projected prevalence of more than 107 million cases by 2025. Despite advances in identifying biomarkers associated with disease progression, a reliable biomarker for predicting late-onset risk or progression remains unavailable. Early detection is crucial, as neurological and vascular degeneration occurs long before symptoms appear, and by the time cognitive decline manifests, the disease is often in advanced stages with few treatment options.

Retinal imaging using OCT is being considered as a viable alternative for detecting and monitoring AD-related changes. However, these methods need to be standardized for reliable use in the diagnosis and treatment of the disease. OCT imaging studies in these patients reveal significant changes in the retina, particularly in the nerve fiber layer in the nasal and inferior quadrants and the ganglion cell complex, as well as in some regions of the superficial capillary plexus by A-OCT.

Differences in macular profile are not statistically significant. Although A-OCT shows potential for detecting retinal changes related to AD, further studies with larger samples are needed to validate its utility as a biomarker and to confirm these findings. It is recommended that ophthalmologic assessments be integrated into the management of patients with AD.

**Keywords:** Alzheimer's disease, biomarkers, retina, OCT.



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una patología neurodegenerativa que se caracteriza por la pérdida gradual y progresiva de la memoria y de las funciones cognitivas y sociales debido a un deterioro de neuronas en el hipocampo y, progresivamente, en otras regiones del cerebro. La principal causa de neurotoxicidad es la acumulación extracelular de péptidos  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ ), un producto del procesamiento anormal de la proteína precursora de amiloide (APP), y la acumulación intracelular de *proteína Tau*, una proteína estabilizadora de microtúbulos, en forma de ovillos neurofibrilares (NFT). (1,2)

Es la forma más común de demencia y afectó a aproximadamente 35,6 millones de personas en todo el mundo en el año 2010 y se estima que a 115 millones de personas en el año 2050. Lo que afectará los sistemas de salud y las economías de todo el mundo. La mayoría de las personas mueren dentro de los 7 años posteriores al diagnóstico. Si bien la mayoría de los casos de EA son esporádicos, menos del 3% de los casos de EA son autosómicos dominantes familiares. (2–4)

El diagnóstico de EA es principalmente clínico, aunque los biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo (LCR) proporcionan evidencia que lo corrobora. Los biomarcadores más fiables y utilizados con frecuencia son los niveles elevados de  $A\beta_{142}$  (forma más tóxica de  $A\beta$ ), tau total (ttau) y tau hiperfosforilada (ptau) en el LCR. Los cambios relacionados con la visión son comunes en la EA; atribuibles a la degeneración que ocurre a nivel de la corteza cerebral, que siendo la retina una extensión embriológica de este tejido, finalmente se ve afectada en su estructura tanto anatómica como funcional. (5)

El adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL) debido a la muerte selectiva de las células ganglionares de la retina (RGC) ha surgido como una prueba

diagnóstica potencial para la EA a través de la evaluación objetiva de la retina por imágenes en vivo obtenidas por tomografía de coherencia óptica (OCT). Los estudios han sugerido que los cambios en la retina y las anomalías microvasculares de ésta pueden estar relacionadas con la EA y el deterioro cognitivo. (5)

El interés en el estudio de biomarcadores que sean confiables en la EA, se ha visto impulsado por los desafíos en el diagnóstico de esta entidad y que representa la principal causa de demencia, además del reto que representa hacer seguimiento de su progresión, así como una respuesta terapéutica.

En esta investigación se analizarán estudios de imagen realizados a pacientes con trastorno neurocognitivo mayor tipo Enfermedad de Alzheimer con el fin de identificar biomarcadores estructurales presentes en la retina por Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral (SD-OCT) y Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (A-OCT)

## **PLANTEAMIENTO Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

La EA presenta uno de los principales desafíos sanitarios del siglo XXI. Si bien se han identificado biomarcadores que pueden correlacionarse con la progresión o el subtipo de la enfermedad para la monitorización o el diagnóstico diferencial, hasta ahora no se dispone de un biomarcador que permita predecir de forma fiable el riesgo de enfermedad de aparición tardía o su progresión. Esta deficiencia de biomarcadores predictivos confiables, junto con la naturaleza devastadora de la enfermedad, coloca a la EA en una alta prioridad para la medicina predictiva, preventiva y personalizada. Se especula que retrasar la aparición de la enfermedad de Alzheimer en tan solo uno o dos años disminuirá la mortalidad mundial y la carga de enfermedad en 2050 en 12 millones o 23 millones de casos, respectivamente. (2)

Una de las razones por las que resulta importante detectar o diagnosticar la EA de manera temprana es la degeneración neurológica y vascular que ocurre mucho antes de presentar síntomas, ya que para el momento en el que el paciente empieza a evidenciar deterioro cognitivo (motivo de consulta más común), la enfermedad suele encontrarse ya en etapas avanzadas y sin muchas opciones de tratamiento disponible para enlentecer su progreso y preservar las funciones básicas del paciente. Razón por la cual cobran especial importancia la identificación y análisis de los biomarcadores disponibles para el momento. Dada la dificultad inherente al diagnóstico preciso de la EA y a la escasez de estudios no invasivos que sean económicos y técnicamente sencillos de realizar, se ha empezado a considerar el estudio de la retina como una opción viable no solo para detectar los cambios a nivel ocular producidos por la enfermedad, sino para evaluar su progresión en el tiempo.

A pesar de existir numerosos estudios a la fecha que hablan a favor de la identificación de los biomarcadores presentes en los cambios estructurales de la retina ocasionados por la EA, sigue siendo necesario estandarizarlos para que la OCT empiece a ser utilizada como una herramienta diagnóstica confiable en la detección y tratamiento de la EA.

¿Por qué la EA presenta un desafío tan formidable para la gestión sanitaria y el descubrimiento de nuevos fármacos? Es un trastorno neurológico que se presenta con una disminución en los dominios de la cognición, la memoria y las actividades cotidianas. Además de las devastadoras pérdidas de calidad de vida y productividad que experimentan los pacientes, sus cuidadores gastan más de 94 mil millones de dólares al año en los EEUU en costos de atención médica relacionados con la EA. (2)

Dicho esto, se procede a formular la siguiente pregunta de investigación:

¿Es posible identificar los biomarcadores presentes en los cambios estructurales de la retina en pacientes con trastorno neurocognitivo mayor tipo Enfermedad de Alzheimer mediante Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral (SD-OCT) y Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (A-OCT)?

## **DELIMITACION DE LA INVESTIGACIÓN**

Nuestro estudio se realizará con pacientes de la Fundación Alzheimer de Venezuela y pacientes que acudan a consulta privada con la Dra. Andrea Bonelli, especialista en medicina interna en el Hospital de Clínicas Caracas; que presenten trastorno neurocognitivo mayor tipo Enfermedad de Alzheimer, con el fin de medir los biomarcadores estructurales presentes en la retina mediante SD-OCT y A-OCT. Así mismo realizaremos los mismos estudios a una población control sin deterioro cognitivo, patologías del nervio óptico o enfermedades maculares.

## **JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN**

La detección temprana de la EA es especialmente importante ya que permite a los pacientes contar con más tiempo para elaborar un plan de acción que ellos aprueben y que les permita desde cuidar sus relaciones interpersonales, hasta tomar decisiones determinantes como participar en ensayos clínicos de fármacos emergentes, organizar sus finanzas y asuntos legales, entre otros. Tal y como se ha mencionado anteriormente, para la fecha existen algunas alternativas para el diagnóstico con las que no es necesario invadir a los pacientes, contrario al caso de la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o la Punción Lumbar (PL) para la evaluación del LCR. Además de las evaluaciones clínicas a través de pruebas cognitivas, el uso de la OCT ha cobrado relevancia en los últimos años ya que permite evaluar

la retina de manera funcional y estructural. Además, las características como el bajo costo, la no invasividad y la fácil accesibilidad hacen que las imágenes de retina sean adecuadas para el cribado poblacional a gran escala de la EA. (6)

Dicho esto, también es importante mencionar que al continuar con las investigaciones acerca de la relación de los biomarcadores presentes en la retina de pacientes con EA, se está generando un aporte no solo para lograr estandarizar y facilitar en el futuro los procesos de detección y diagnóstico, sino para brindarle a los pacientes la posibilidad de evaluar la progresión de la misma y de esa forma tomar las acciones pertinentes. Así como también hacer un aporte de un método científico que permita la posibilidad de examinar la evidencia sobre el valor potencial de los biomarcadores como fuente confiable de cambios oculares en la EA.

Se espera que esta investigación oriente el enriquecimiento de los ensayos clínicos y futuros estudios de investigación para acelerar el desarrollo de medicamentos preventivos y pautas que permitan tanto el diagnóstico precoz como el seguimiento de la enfermedad.

## **FACTIBILIDAD Y VIABILIDAD**

Ya que contamos con el equipo de Tomografía de Coherencia Óptica Cirrus HD-5000 (Carl Zeiss Meditec, Inc. California, USA) necesario para la obtención de imágenes de la retina, digitalización y medición del perfil retiniano, así como obtener información del plexo vascular y la zona avascular foveal por angiografía con Tomografía de Coherencia Óptica bajo el software de Angioplex ® del Cirrus HD-5000 (Carl Zeiss Meditec, Inc. California, USA), que serán objeto de estudio. Así como también la disposición de la Fundación Alzheimer de Venezuela y Dra. Andrea Bonelli, para facilitar data de historias medicas de los

pacientes con deterioro cognitivo de tipo Alzheimer y de los pacientes y familiares dispuestos a colaborar con el proyecto de investigación previo consentimiento informado, consideramos que nuestro estudio es factible.

Adicionalmente contamos con la aprobación de los directivos de la institución y jefes del departamento por lo cual nuestro estudio es viable.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Identificar los biomarcadores estructurales de la retina en pacientes con trastorno neurocognitivo mayor tipo Enfermedad de Alzheimer mediante Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral (SD-OCT) y Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica (A-OCT).

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Comparar los cambios de los resultados obtenidos en los estudios de imagen de la población con presunta enfermedad de Alzheimer con los obtenidos de la población control.
2. Correlacionar los cambios en los biomarcadores de la retina con la severidad del deterioro cognitivo en la muestra de estudio.
3. Medir cuantitativamente el grosor del complejo de células ganglionares con la capa plexiforme interna; la capa de fibras nerviosas de la retina, el volumen y espesor macular mediante OCT macular.

4. Determinar los cambios de la densidad de vasos y densidad de perfusión en el plexo capilar superficial y la zona avascular foveal (ZAF) mediante angiografía por OCT.

## **HIPÓTESIS GENERAL**

Los pacientes con Enfermedad de Alzheimer que sean evaluados mediante SD-OCT y A-OCT presentaran disminución de la capa plexiforme interna de células ganglionares; grosor de la capa de fibras nerviosas; así como también cambios vasculares en el plexo capilar superficial, densidad vascular y zona avascular foveal comparados con individuos sin deterioro cognitivo.

## **II. MARCO TEÓRICO**

### **ENFERMEDAD DE ALZHEIMER**

La EA es un trastorno degenerativo del sistema nervioso de aparición lenta y progresiva, se caracteriza por atrofia cerebral en la materia gris y blanca cortical y subcortical, especialmente en el hipocampo y la corteza entorrinal. La pérdida de materia gris está relacionada con el deterioro cognitivo leve (DCL) progresivo y la conversión o progresión a enfermedad demencial. La cognición es el conjunto de actividades cerebrales que nos permiten ser conscientes de nosotros mismos, de los demás y de nuestro entorno. (7)

Se considera principalmente una afección de la vejez, siendo el trastorno neurodegenerativo más común entre las personas mayores en los países desarrollados. Sin embargo, según la edad de inicio, puede definirse como EA de inicio temprano (<65 años) o EA de inicio tardío (>65 años). En general, la EA de aparición temprana es causada principalmente por mutaciones autosómicas dominantes, siendo los genes de la proteína

precursora  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ -APP) uno de los más estudiados. Estas mutaciones representan menos del 1% de los casos. Por el contrario, la EA de aparición tardía representa la mayoría de los casos, aunque su etiología sigue sin estar clara debido a la naturaleza multifactorial donde están involucrados factores de riesgo tanto ambientales como genéticos. (7)

La evidencia clínica, genética, fisiológica y bioquímica sugiere que el evento patológico primario y más temprano que conduce a la EA es la acumulación de  $A\beta$  en el cerebro, que aparece como resultado neto del desequilibrio entre la producción y la eliminación. (1)

La  $\beta$ -APP es una glicoproteína de membrana y un componente habitual de las neuronas. Tiene funciones en el crecimiento y la adhesión celular y sufre múltiples eventos de escisión para generar péptidos  $A\beta$ . Se acumula dentro de las neuronas cuando se daña el citoesqueleto y en cualquier circunstancia en la que se dañen los axones, tal como la hipoxia, alteraciones metabólicas, y cualquier otra causa de edema cerebral y aumento de la presión intracraneal que puedan conducir a un daño axonal difuso. Actualmente, la detección de placas y NFT mediante examen histológico del cerebro en la autopsia proporciona el diagnóstico más definitivo de EA. (8,9)

Las dos características fisiopatológicas de la enfermedad son los depósitos o placas de proteína beta-amiloide a nivel extracelular y ovillos o agregados intracelulares neurofibrilares de proteína Tau hiperfosforilada (pTau), las cuales son consideradas biomarcadores específicos de la enfermedad. (7,10)

Dichas acumulaciones de proteínas desencadenan vías celulares que subyacen a la muerte neuronal, pero también median la activación de células de la microglía y los



astrocitos, lo que conduce a un mayor daño de los tejidos circundantes a través de procesos inflamatorios, dando como resultado la presencia de atrofia progresiva de las estructuras cerebrales, incluidos los diferentes lóbulos (frontal, temporal y parietal), la corteza entorrinal, la amígdala, el hipocampo, entre otros. (7)

La microglía son las células inmunes del sistema nervioso central (SNC), estas células activadas secretan factores inflamatorios, incluidas especies reactivas de oxígeno (ROS), en las primeras etapas de la EA, cuando el estrés oxidativo está presente la glía y las neuronas son muy sensibles a esto, a medida que las células cerebrales responden al estrés oxidativo, entran en un ciclo de mayor generación de ROS, lo que provoca más estrés oxidativo y daño mitocondrial, que en última instancia conduce a la muerte celular. Las células microgliales participan en el mantenimiento de la homeostasis y desempeñan un papel vital en la plasticidad y el desarrollo del cerebro mediante la eliminación de sinapsis de los cuerpos celulares neuronales. La microglía intenta eliminar las proteínas tóxicas, así como los desechos generalizados de las células muertas. Aunque los astrocitos y la microglía todavía no parecen desempeñar un papel directo en la degeneración de las sinapsis, las neuronas parecen ser más activas en este proceso. (1)

La progresión de la EA contempla desde cambios cerebrales que son imperceptibles para el paciente hasta cambios cerebrales que causan síntomas de memoria y eventualmente discapacidad física, a esto se le conoce como continuo de la EA. En este continuo hay 3 fases amplias: EA preclínica, deterioro cognitivo leve (DCL) debido a EA y demencia debida a la EA. La fase de demencia esta aún más dividida en: leve, moderada y grave, que reflejan el grado en el que los síntomas interfieren con la capacidad para llevar a cabo sus actividades diarias. Se desconoce cuánto tiempo pasan las personas en cada parte del continuo ya que su duración varía o esta influenciado por la edad, genética, sexo biológico y otros factores. (11)

En el pasado, la EA se utilizaba a menudo para describir la fase de demencia de la enfermedad, hoy se sabe que la demencia es solo una parte de la misma. En el periodo de DCL los individuos presentan cambios cognitivos sutiles que no interfieren con sus actividades cotidianas y debido a que pueden funcionar de forma independiente resultan un grupo de pacientes con interés clave para los investigadores involucrados en el desarrollo de fármacos con la finalidad de evitar que progresen a demencia y que tenga el menor impacto posible en la calidad de vida, la carga del cuidador y costos de atención. (11)

El DCL es un deterioro cognitivo más acentuado de lo esperado para la edad, pero no lo suficiente para comprometer las actividades de la vida diaria. Una de las principales preocupaciones de los pacientes con DCL es el riesgo potencial de conversión a EA. La tasa de conversión a demencia es del 1% al 2% anual en la población general, del 5% al 10% en sujetos con DCL y hasta el 50% en 30 meses para la forma demencial de deterioro cognitivo moderado. Sin embargo, muchos pacientes con DCL permanecen estables y no desarrollan demencia. Aunque los mecanismos responsables de la aparición y progresión del deterioro cognitivo leve han estado sujeto a muchos estudios, quedan preguntas, especialmente sobre la transición del DCL a EA y su predicción de conversión.(12)

Los signos de la demencia de Alzheimer se pueden comparar con los cambios típicos relacionados con la edad, donde la primera puede caracterizarse por: pérdida de la memoria que trastoca la vida diaria, especialmente el olvido de información aprendida recientemente, desafíos para planificar o resolver problemas o trabajar con números, así como tardar más tiempo en hacer las cosas que antes hacían, tiene dificultad para realizar las tareas diarias (conducir a un lugar conocido, recordar las reglas de sus juego favorito), también presentan confusión de tiempo o lugar (pierden noción de fechas, estaciones o incluso olvidan donde se encuentran y como llegaron allí), problemas para comprender imágenes y relaciones

espaciales (leer, juzgar distancias, y dificultades para reconocer los colores), limitaciones o problemas para articular palabras o escribir, extraviar cosas, juicio disminuido o deficiente, retiro del trabajo o actividades sociales (alejarse de sus pasatiempos, proyectos laborales o deportes) y cambios de humor y personalidad. (11)

Con el tiempo, estos cambios moleculares e histopatológicos impactan negativamente en las funciones cognitivas corticales como la memoria, las funciones motoras y del lenguaje, que pueden promover o exacerbar estados de depresión o ansiedad, a pesar de todo esto aun no existen tratamientos fiables para frenar la progresión de la EA o su aparición. Además, la falta de una prueba diagnóstica precoz que determine con precisión la aparición de la EA hace que los tratamientos disponibles sean casi ineficaces. Hoy en día el diagnóstico se basa en criterios clínicos, cognitivos y funcionales mediante pruebas cognitivas breves como el Mini-examen del estado mental (MMSE), técnicas de neuroimagen (tomografía cerebral, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones), análisis de biomarcadores en LCR y pruebas genéticas. (7)

Las pruebas cognitivas evalúan la memoria y la función cognitiva, mientras que las técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética (MRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET), pueden detectar cambios estructurales y proteicos en el cerebro. El análisis del LCR y los análisis de sangre proporcionan información sobre los biomarcadores asociados con la EA, y las pruebas genéticas pueden identificar mutaciones en formas familiares de la enfermedad. Sin embargo, sólo se puede hacer un diagnóstico definitivo mediante la autopsia. (1)

Sin embargo, estos estudios hacen que las técnicas actuales sean poco aplicables para la detección en toda la población, que deberían ser de forma ideal, herramientas o estudios

no invasivos, técnicamente simples y económicas y que puedan ser reproducibles en el tiempo para evaluar de forma eficaz y objetiva la progresión de la enfermedad.

La neuroimagen PET y las pruebas de LCR se encuentran entre las pruebas de biomarcadores de diagnóstico más utilizadas en ensayos clínicos y en cierta práctica clínica, y proporcionan sensibilidad y especificidad satisfactorias para ser consideradas herramientas útiles para aumentar la certeza del diagnóstico de un individuo. Sin embargo, estas herramientas tienen una disponibilidad limitada y pueden ser invasivos y tienen un alto costo lo que representa una barrera para su uso generalizado. (5)

Aunque ha habido avances significativos en la comprensión de la EA durante las últimas dos décadas, todavía no existen tratamientos para frenar la progresión o determinar su aparición. Las evaluaciones oftalmológicas han evidenciado varios cambios oculares que ocurren en pacientes con trastornos del sistema nervioso central y pueden preceder a los síntomas cerebrales, lo que podría sugerir un diagnóstico temprano. (7)

Dado que el ojo constituye una extensión del tejido cerebral, es relativamente accesible para su evaluación, observación y manipulación in vivo, a lo cual podemos sumar que las técnicas de imagen permiten su visualización y estudio mediante un enfoque no invasivo.

La EA puede afectar diferentes aspectos del procesamiento visual, paciente con daño en la región dorsal tienen funciones deterioradas como la discriminación angular, percepción del movimiento; mientras que los pacientes con daño en la región ventral tienen problemas para discriminar los rostros, el color y la forma. Y se ha sugerido que una capa de fibras nerviosas de la retina más delgada se asocia con un deterioro cognitivo. (7)

Los pacientes con EA pueden además presentar pérdida del campo visual, disminución de la sensibilidad al contraste, discromatopsias, déficit visoespacial, prosopagnosia, ataxia óptica, alteración de la fijación, dificultad en el análisis y síntesis visual, agnosia aperceptiva visual (lo que implica gran dificultad para identificar objetos y pérdida de la capacidad para construir formas). (13)

El ojo muestra muchas características de la fisiopatología de la EA que se observa en el cerebro. En este sentido, existen numerosos cambios estructurales y funcionales relacionados a su progresión, pero debido a la falta de un diagnóstico temprano efectivo como un tratamiento que pueda revertir la enfermedad, es necesario obtener nuevas estrategias curativas tempranas. (7)

## **RETINA**

Es un tejido neurosensorial con células que tienen la capacidad y función de convertir el estímulo luminoso en imágenes a nivel de la corteza cerebral, este tejido recubre la superficie interna del ojo y está compuesta por 10 capas diferentes (de interior a exterior): la membrana limitante interna (ILM), la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL), capa de células ganglionares (GCL), capa plexiforme interna (IPL), capa nuclear interna, capa plexiforme externa, capa nuclear externa, membrana limitante externa (ELM), capa de células fotorreceptoras y epitelio pigmentario de la retina (RPE). En la región central, se encuentra una estructura denominada mácula que comprende múltiples capas de células ganglionares y suministra aproximadamente el 50% de la información visual a la corteza. La fovea, una delgada zona retiniana, ubicada en el centro de la macula, está compuesta exclusivamente de conos y permite la mejor agudeza visual, los detalles finos y percepción del color. (7)

En particular, la microglía, concretamente las células gliales de Müller, y los astrocitos, son importantes para la homeostasis de la retina. La célula de Müller es el tipo de célula glial más abundante en la retina y requiere grandes cantidades de energía para mantener sus funciones, como garantizar la supervivencia de las células ganglionares de la retina (RGC). Se ha demostrado que niveles elevados de estrés oxidativo disminuyen el transporte de glutamato y reducen tanto la actividad glucolítica como la función respiratoria mitocondrial en la célula de Müller. Dado que los cambios en las células gliales y la energía celular están implicados tanto en la EA como en la disfunción retiniana, un creciente conjunto de investigaciones sugiere que la inestabilidad energética en la retina puede ser un predictor de la EA. (1)

La retina comparte vías estructurales y patogénicas con el SNC incluyendo la microvasculatura cerebral y las células neurales. La disposición de las células de la retina conforma múltiples capas: tres capas de nervios y cuerpos celulares gliales y tres capas de sinapsis. Los fotorreceptores capturan la información visual y la transmiten a través de interneuronas a las células ganglionares de la retina (RGC). Estas células, que se extienden desde la retina interna, establecen conexiones sinápticas directas con el SNC a través del nervio óptico y las vías ópticas. (5)

Este tejido se origina en el tubo neural como parte del SNC durante el desarrollo embrionario. La RNFL está compuesta principalmente por axones, mientras que la capa plexiforme interna de células ganglionares (GC-IPL) contiene principalmente cuerpos celulares y dendritas. En términos del parénquima cerebral, la sustancia blanca del cerebro es compuesta principalmente por axones, mientras que la materia gris está compuesta principalmente por cuerpos celulares y dendritas de neuronas. Las investigaciones han

demostrado que el adelgazamiento de la GC-IPL está significativamente asociado con la materia gris, lo cual sugiere que las células ganglionares de la retina son potenciales biomarcadores de la neurodegeneración cerebral. (7)

En cuanto a la microvasculatura alrededor de la mácula, la capa interna de la retina es irrigada por la arteria oftálmica a través de la arteria retiniana central. La arteria oftálmica se origina en la arteria carótida interna y los vasos coroideos irrigan la retina. El suministro de sangre del disco óptico se deriva de la circulación de la arteria ciliar posterior, y la circulación retiniana irriga la capa de fibras nerviosas superficiales. Las arteriolas y vénulas retinianas, con diámetros de 100µm a 300µm, tienen características anatómicas y propiedades fisiológicas similares a los vasos cerebrales pequeños, lo que proporciona una "ventana" única y accesible para estudiar la patología microvascular subclínica del cerebro. (14)

Como una de las principales características patológicas de la EA, el Aβ no solo se asocia con los vasos sanguíneos, sino que también se produce en la estructura neuronal de la retina. Los investigadores han descubierto que las placas retinianas son detectables antes que las del cerebro y se acumulan con la progresión de la enfermedad en modelos animales. Koronyo y sus colegas detectaron placas de Aβ marcadas con curcumina en pacientes in vivo y demostraron que la carga de Aβ en la retina estaba correlacionada cuantitativamente con la carga de amiloide en el cerebro. (14)

En comparación con otras estructuras del SNC, el ojo es relativamente accesible para su manipulación y observación in vivo. La percepción visual ayuda a las personas a adquirir información sobre el entorno y cuando la percepción visual se deteriora, la calidad de vida empeora y complica la evaluación de otros déficits cognitivos. La EA no es una excepción,

ya que la mayoría de los pacientes con EA experimentan defectos en el reconocimiento visual como consecuencia de daños en las áreas visuales asociativas.

En general, estos déficits tempranos de reconocimiento visual incluyen alteración de la fijación ocular y dificultad en el análisis y la síntesis visual. En particular, estos pacientes suelen mostrar dificultades para describir el contenido de una fotografía compleja, reconocer figuras presentadas desde perspectivas inusuales o identificar letras incompletas. En estadios avanzados de la EA, los pacientes muestran agnosia aperceptiva visual, lo que implica gran dificultad para identificar objetos y pérdida de la capacidad de reconstruir formas. De hecho, frecuentemente reportan dificultad para reconocer rostros familiares (prosopagnosia). Estos pacientes tampoco pueden localizar objetos en el espacio y presentan una falta de coordinación visión-mano (ataxia óptica). (7)

El nervio óptico es un conjunto de aproximadamente 1,2 millones de axones de células ganglionares de la retina que transportan la información visual desde la retina hasta el cerebro. El nervio óptico está mielinizado por oligodendrocitos que no se regeneran después de sufrir daños. Al establecer esta conexión puede permitir el cruce de sustancias, entre ellas la proteína precursora de amiloide (APP) desde las células ganglionares de la retina hasta la corteza y viceversa. Estos cambios subyacen a la atrofia o muerte de las diferentes células retinales, así como modificaciones estructurales y funcionales en la morfología y vasculatura de la retina. (4,15)

Considerando la retina como extensión del diencefalo y que ambos son tejidos metabólicamente muy activos y comparten patrones similares de vascularización, incluida una función de barrera, autorregulación y sistemas de extracción de oxígeno relativamente bajo y alto, que consta de múltiples capas de células neurales y fotorreceptoras, junto con



fibras nerviosas y vasculares, se ha informado que la morfología de la retina está alterada en la EA y el DCL incluyendo cambios en la región macular, la vasculatura retiniana, el disco óptico, la pérdida de células retinianas y el adelgazamiento de la capa de la RNFL. (8)

Los cambios en la vasculatura retiniana han podido relacionarse con la progresión del deterioro cognitivo y cada vez hay más pruebas que apuntan a un componente neurovascular como el desencadenante del desarrollo de la EA. Es importante destacar que se ha sugerido que la disfunción vascular comienza en la etapa presintomática de la enfermedad. De manera similar a los cambios histopatológicos, las alteraciones vasculares retinianas pueden ser la base de la patología cerebrovascular de la EA; por lo tanto, las imágenes de la retina parecen ser un enfoque prometedor para caracterizar los vasos sanguíneos in vivo e identificar marcadores relacionados con la microvasculatura cerebral en la EA. Sin embargo, existe controversia sobre la relación de los cambios vasculares con el desarrollo de la EA dado que existen estudios que no muestran cambios importantes entre el deterioro cognitivo y sujetos control. (7)

Se cree que la retina causa cambios microvasculares similares a los observados en la microvasculatura cerebral en la EA. Se desconoce el mecanismo subyacente a la reducción de la densidad de los vasos retinianos en la EA, pero se ha propuesto una disminución de la angiogénesis por el secuestro del factor de crecimiento endotelial vascular en las placas beta amiloide y la unión competitiva del b-amiloide al receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular. De hecho, un estudio reciente demostró en el tejido de la retina de pacientes con DCL y pacientes con EA la acumulación de A $\beta$ 40 y A $\beta$ 42 en vasos sanguíneos, especialmente capilares, y que esto se asoció con la aparición temprana y pérdida progresiva

del factor de crecimiento derivado de plaquetas de la retina, receptor beta y pericitos, que son componentes clave de las barreras hematorretiniana y hematoencefálica. (5,16)

El depósito de b-amiloide alrededor de las paredes vasculares altera la membrana basal de los vasos pequeños, provocando daño endotelial y reduciendo la luz vascular. En un estudio histológico de seguimiento realizado por Koronyo y colaboradores de 37 participantes con EA y un grupo control, las placas de beta amiloide se observaron en las paredes de los vasos de la retina. El estudio también utilizó la administración sistémica de curcumina en 16 participantes humanos vivos para mostrar un marcado aumento en la fluorescencia de los depósitos de b-amiloide en la retina a los 10 días a través de un oftalmoscopio láser de barrido. Aunque la curcumina permite la visualización directa de las placas de beta amiloide, la administración sistémica es invasiva y requiere un tiempo considerable para lograr una fluorescencia óptima de las placas, lo que dificulta su adaptación a la práctica clínica. La asociación de placas de beta amiloide con vasos sanguíneos de la retina en estudios histológicos refuerza el argumento a favor del uso de OCTA para detectar anomalías microvasculares en las características patológicas de la EA. (16)

### **TOMOGRAFIA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)**

La OCT es una técnica de imagen sin contacto, no invasiva que genera imágenes bidimensionales transversales de tejido con alta resolución por el principio de interferometría de baja coherencia con mediciones cuantitativas y reproducibles tanto del disco óptico como de la mácula. Por lo tanto, es especialmente valioso en órganos donde el diagnóstico microscópico tradicional de tejido mediante biopsia no está disponible, como el ojo humano. Proporciona imágenes in vivo sin afectar el tejido del que se obtienen. Las rápidas

velocidades de escaneo y el rápido procesamiento de señales permiten la visualización de imágenes en tiempo real y a velocidad de video.(14,17)

Utilizando datos de interferencia de múltiples exploraciones rápidas, el escáner OCT genera mapas 3D de la retina, que permiten medir el grosor de la capa RNFL, compuesta por axones; la GCL que comprende principalmente los somas neuronales; las capas IPL y OPL compuestas de microglía y la retina externa donde se encuentran los fotorreceptores. Esta herramienta fue introducida por primera vez clínicamente a mediados de la década de 1990. En 2001 se introdujo una tecnología avanzada denominada OCT de dominio espectral (SD-OCT) que ofrece una velocidad de escaneo más rápida y resoluciones axiales más altas. (5,18)

A menudo se compara con la ecografía médica debido a que sus principios de funcionamiento son similares. Ambas técnicas de imágenes médicas dirigen ondas al tejido que se examina, donde las ondas hacen eco en la estructura del tejido. Se analizan las ondas reflejadas y se mide su retraso para revelar la profundidad a la que se produjo la reflexión. La OCT utiliza luz en el infrarrojo cercano, que viaja mucho más rápido que el ultrasonido. Los retrasos de las ondas reflejadas no se pueden medir directamente, por lo que se utiliza una medición de referencia. Mediante el uso de un interferómetro, parte de la luz se dirige a la muestra y otra se envía a un brazo de referencia con una longitud conocida. (17)

La FD-OCT basada en espectrómetro, que comúnmente se conoce como OCT de dominio espectral (SD-OCT), fue propuesta por primera vez por Fercher et al en 1995. El espectrómetro utiliza un elemento difractivo para separar espacialmente las diferentes contribuciones de longitud de onda en una imagen lineal que es registrada por una cámara de escaneo lineal de alta velocidad. (17)

Los avances recientes en la SD-OCT han hecho posible medir automáticamente la RNFL y la GC-IPL. Los axones amielínicos de las células ganglionares de la retina forman la RNFL, mientras que la GC-IPL contiene los cuerpos celulares y las dendritas de estas células. (17)

Es una técnica de diagnóstico ampliamente utilizada en oftalmología y recientemente se ha utilizado para el análisis de cambios retinianos en enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson y la EA. (19)

La señal de OCT que se origina en los vasos sanguíneos muestra una variación mucho mayor en comparación con la señal de OCT del tejido estacionario. Las alteraciones de la señal en los vasos se deben al flujo de partículas que se retrodispersan (principalmente eritrocitos). Para las imágenes A-OCT, se adquieren repetidamente B-Scan en la misma posición y se desarrollaron sofisticados algoritmos matemáticos y estadísticos para discriminar las estructuras vasculares del tejido estacionario en función de la variación de la señal OCT. (17)

Como hito en el desarrollo de la tecnología de imágenes de retina, la A-OCT puede detectar el movimiento de los glóbulos rojos en el lumen vascular a través de cambios en la señal OCT medidos por múltiples exploraciones en la misma sección transversal. Combinado con información continua del movimiento de las células sanguíneas en modo “en-face”, se puede lograr una imagen tridimensional completa de los vasos de la retina y la coroides. Esta es una técnica de imagen novedosa que puede representar de manera no invasiva y rápida la microvasculatura en diferentes capas de la retina con alta resolución. Se puede obtener a partir de la A-OCT imágenes para detectar cambios microvasculares sutiles en la etapa temprana de las retinopatías y las enfermedades neurodegenerativas. (14)

Estos algoritmos enfrentan varios desafíos: la presencia de movimientos oculares rápidos (movimiento masivo) provoca una variación de la señal también para el tejido estacionario, que debe separarse de la variación causada por el flujo sanguíneo de la retina. El flujo sanguíneo en los vasos más grandes dentro de la retina interna también puede causar los llamados artefactos de proyección en el plexo vascular más profundo. (17)

Recientemente, los avances en las pruebas neuroelectrofisiológicas y en las imágenes ópticas han permitido detectar manifestaciones específicas de enfermedades neurodegenerativas en el ojo; en particular, las alteraciones microvasculares de la retina con actividad bioeléctrica anormal de las células ganglionares de la retina, los fotorreceptores y el nervio óptico se han asociado con el deterioro cognitivo y las alteraciones cerebrales en relación con el envejecimiento y las anomalías cerebrales en la EA temprana. Además, mediante OCT se ha informado evidencia de pérdida de células ganglionares y daño de fotorreceptores observados en pacientes con EA. Con base en la evidencia mencionada anteriormente, los investigadores incluso han sugerido que, si se puede establecer una asociación entre el amiloide en el cerebro y manifestaciones particulares en el ojo, entonces sería factible diagnosticar la EA mediante un examen ocular específico. (3)

Los errores en la adquisición de datos o la calidad de la imagen, así como la anatomía ocular y enfermedades como la hipertensión o la diabetes, pueden afectar las lecturas de la OCT-A. Al igual que con la OCT, otras enfermedades oculares también pueden afectar las lecturas. Además, debe tenerse en cuenta que los valores de OCT y A-OCT pueden verse alterados por la raza, la edad o el género.

## **BIOMARCADORES**

Son moléculas biológicas que se encuentran en la sangre, otros líquidos o tejidos del cuerpo, y cuya presencia es un signo de un proceso normal o anormal, de una afección o de una enfermedad. Un biomarcador es sustancia utilizada como indicador de un estado biológico. Debe poder medirse objetivamente y ser evaluado como un indicador de un proceso biológico, estado patogénico, de respuesta a un tratamiento farmacológico o de desarrollar una enfermedad (por ejemplo: el nivel de glucosa en sangre es un biomarcador de diabetes y el nivel de colesterol un biomarcador del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares). (11)

Un biomarcador de OCT es una característica morfológica mensurable e identificable que aparece en las imágenes de la retina que se obtienen con la OCT asociada a un estado patológico o de respuesta al tratamiento farmacológico (ejemplo: anti angiogénicos, antiinflamatorios). La presencia o no de biomarcadores podrían mejorar el asesoramiento del paciente, la estratificación del riesgo y el manejo clínico de la enfermedad ocular. (14)

### **TEST “MINIMENTAL” (MMSE)**

El Mini-Mental State Examination (MMSE) es una prueba escrita que se utiliza habitualmente como parte del proceso cuando se considera un diagnóstico de demencia, con una puntuación máxima de 30, en la que las puntuaciones inferiores indican problemas cognitivos más graves. Es una de las herramientas más utilizada a nivel mundial por su brevedad y fácil aplicación, cuenta con 10 áreas de valoración: orientación espaciotemporal, registro de tres palabras, fijación de atención, memoria, nominación verbal, repetición y comprensión, lectura, escritura y construcción viso espacial. El punto de corte establecido

para el MMSE define la función cognitiva "normal" y se fija en 24, y según su grado de severidad puede categorizar 3 grupos: sin deterioro cognitivo, deterioro cognitivo leve y deterioro cognitivo severo.(20)

## **ANTECEDENTES**

Con un enfoque similar al nuestro Stephen P. Yoon, en 2019 realizó un estudio sobre la microvasculatura retiniana y los cambios neurodegenerativos en el Alzheimer. Con el propósito de evaluar y comparar la microvasculatura retiniana en el plexo capilar superficial (SCP) en la enfermedad de Alzheimer (EA), deterioro cognitivo leve (DCL) y controles cognitivamente intactos mediante angiografía OCT. Tomando imágenes de 39 participantes con EA, 72 ojos de 37 participantes con DCL y 254 ojos de 133 participantes de control, utilizando Zeiss Cirrus HD-5000 con AngioPlex (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) se les realizó una evaluación cognitiva con un miniexamen del estado mental. Y obtuvieron como resultados que los pacientes con Alzheimer mostraron una disminución significativa del plexo capilar superficial, densidad vascular y densidad de perfusión en comparación con controles cognitivamente intactos. Así como también mostraron una disminución significativa del espesor de la capa de células ganglionares en comparación con los controles.

Almeida.A, et al, en 2019 correlacionaron el deterioro cognitivo y la pérdida neuronal de la retina en pacientes con deterioro cognitivo leve, comparando las mediciones de la capa de fibras nerviosas peripapilares de la retina y del espesor macular en pacientes con DCL y sujetos de control mediante tomografía de coherencia óptica de fuente de barrido (SS-OCT). Midieron la capa de fibras nerviosas peripapilares de la retina y el espesor macular en 23 pacientes y 24 sujetos control utilizando SS-OCT y el estado cognitivo lo hicieron a través de Mini-Mental, Evaluación Cognitiva de Montreal y Cuestionario de Pfeffer. Obtuvieron

como resultados que la mayoría de los parámetros de espesor de la capa interna de la retina fueron significativamente menores en pacientes con DCL, especialmente mediciones del espesor del complejo de células ganglionares maculares. Los resultados del miniexamen del estado mental y de la evaluación cognitiva de Montreal se correlacionaron significativamente con la mayoría de los cambios maculares. Las capas internas de la retina medidas por SS-OCT de pacientes con deterioro cognitivo leve mostraron adelgazamiento, especialmente en el área macular central.

Por otra parte, Victor Chan, et al, en el año 2018 realizan una revisión sistemática y un metaanálisis sobre las mediciones del OCT de dominio espectral (SD-OCT) en EA, para lo cual identificaron 30 estudios transversales que involucraban a 1257 pacientes con EA, 305 con DCL y 1460 controles. Observando que en términos de la estructura macular, los pacientes con EA mostraron diferencias significativas en el grosor de GC-IPL, espesor del CCG, volumen macular y espesor macular de todos los sectores internos y externos en comparación con los controles. El espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina también arrojó perfiles más delgados en pacientes con EA. Concluyen que sus resultados confirman las asociaciones entre las mediciones retinianas de SD-OCT y EA, destacando la utilidad potencial de las mismas como posibles biomarcadores de EA.

### **III. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

- Tipo de investigación: Descriptiva, correlacional.
- Diseño de investigación: Transversal, cohorte de análisis prospectivo, no aleatorizado.



- Muestra de Estudio: pacientes que acuden a la Fundación Alzheimer de Venezuela y a la consulta privada de la Dra. Andrea Bonelli, especialista en Medicina Interna, en el Hospital de Clínicas Caracas, Dr. Jorge Domínguez, especialista en Medicina Interna en ejercicio privado en Clínica El Ávila, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.
- Muestra Control: Pacientes sin deterioro cognitivo que acuden a la consulta de la fundación AVAO (Asociación Venezolana para Avances en la Oftalmología) y Unidad Oftalmológica de Caracas.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes que acuden a la Fundación Alzheimer de Venezuela y consulta privada de la Dra. Andrea Bonelli (esp. Medicina Interna) en Hospital de Clínicas Caracas.
- Edad entre 60 y 95 años.
- Pacientes que cursan con trastorno neurocognitivo mayor tipo Enfermedad de Alzheimer, con informes y tomografía o resonancia previa que descartaran otras causas de deterioro cognitivo y confirmaran el diagnóstico demencial.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con glaucoma, presión intraocular mayor de 21mmHg o patología macular.
- Errores refractivos extremos, más de 5D esféricas y 3D cilíndricas.
- Presencia de signos oftalmoscópicos de retinopatía diabética, oclusiones vasculares retinianas y enfermedad macular o neuropatía glaucomatosa.
- Artefactos de movimiento.

- Estudios obtenidos con intensidad de señal baja (menor a 6/10) o imágenes con artefactos de movimiento por falta de cooperación para el estudio.

## **GRUPO CONTROL**

- Pacientes sin diagnóstico de deterioro cognitivo leve o trastorno neurocognitivo mayor tipo EA con evaluación oftalmológica y características demográficas similares al grupo de estudio que acuden a la consulta de la fundación AVAO (Asociación Venezolana para Avances en la Oftalmología) y Unidad Oftalmológica de Caracas.
- Errores refractivos dentro de 5D esféricas y 3D cilíndricas.
- PIO menor a 21mmHg.
- Examen del fondo de ojo con apariencia clínica normal.

## **PROCEDIMIENTO**

Selección de paciente que cumpla los criterios de inclusión y exclusión.

Se realizó una única visita y evaluación oftalmológica completa.

### **En la visita a la Unidad Oftalmológica de Caracas o Fundación AVAO:**

1. Interrogatorio.
2. Aplicación de instrumento para evaluar función cognitiva con el Test “Minimental”.
3. Explicación de las bases de la investigación y procedimiento del estudio al paciente y su familiar o acompañantes.
4. Revisión en lámpara de hendidura para evaluar el segmento anterior y posterior, toma de PIO con tonometría de aplanación de Goldman.
5. Dilatación pupilar con 1 gota de Tropicamida al 0.8% + Fenilefrina al 5%.

6. Escaneo de mácula y disco óptico el equipo Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) Cirrus HD-5000 (Carl Zeiss Meditec, Inc. California, USA) así como también análisis de la información del plexo vascular superficial y la zona avascular foveal por angiografía con Tomografía de Coherencia Óptica (A-OCT) bajo el software de Angioplex ® del Cirrus HD-5000 (Carl Zeiss Meditec, Inc. California, USA) con protocolos de angiografía 3x3 y 6x6 centrado en fovea.

### **Imágenes SD-OCT y A-OCT**

La segmentación de imágenes se definió automáticamente por el software (11.5.2) incorporado en el equipo, así como los límites anatómicos, de acuerdo con el mapa del Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ETDRS) ya configurado en dicho dispositivo.

- Análisis de SD-OCT cuantitativo de Protocolos: Macular Cube 512x128 para análisis del grosor central y volumen macular y análisis de células ganglionares de la capa plexiforme interna (GC-PLI). Protocolo Optic Disc Cube 200x200 para el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (RNFL).
- Análisis de A-OCT cuantitativo de la densidad vascular (DV), densidad de perfusión (DP) y la zona avascular foveal (FAZ) con centrado macular; segmentación del plexo capilar superficial con límite interno la MLI y límite externo la CPI, determinado de forma automática por el software en mapas topográficos 3x3 y 6x6.
- El software cuantifica automáticamente el espesor del subcampo central (CST) como el espesor entre la membrana limitante interna y el epitelio pigmentario de la retina en la fovea del cubo macular. El espesor promedio de GC-IPL se

cuantificó automáticamente sobre el área del anillo elíptico de 14,13 mm<sup>2</sup> en la fovea y más de 6 sectores del anillo, incluidos los sectores superotemporal, superior, superonasal, inferotemporal, inferior e inferonasal. El espesor promedio de la RNFL se cuantificó automáticamente sobre un círculo de 3,46 mm de diámetro centrado en el disco óptico y sobre 4 sectores del círculo, incluidos los sectores inferior, superior, nasal y temporal.

- La A-OCT realiza 68000 A-Scan por segundo, longitud de onda central de 840nm y seguimiento de movimiento (*Fast-Track*) para reducir los artefactos de movimiento y un algoritmo de microangiografía óptica para su análisis.
- El software cuantificó la DV y la DP utilizando una cuadrícula superpuesta de acuerdo con los subcampos estándar del ETDRS. La DV se definió como la longitud total de la microvasculatura retiniana perfundida por unidad de área en la región de medición, mientras que la DP se definió como el área total de la microvasculatura retiniana perfundida por unidad de área en una región de medición.
- La DV y la DP se calcularon para el círculo de 3mm y el anillo de 3mm para 3 imágenes de 3mm y para todo el círculo ETDRS de 6mm para 6 exploraciones de 6mm. El software calculó automáticamente los límites de la ZAF.

## **SISTEMA DE VARIABLES**

### **Variables independientes:**

- Edad
- Sexo
- Estado cognitivo

- Resultados del Test Mini-Mental

#### **Variables dependientes:**

- Grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina por cuadrantes (RNFL).
- Grosor promedio del complejo capa de células ganglionares y capa plexiforme interna de la retina (GC-IPL).
- Grosor macular central, volumen macular y promedio de grosor macular.
- Densidad de vasos y densidad de perfusión del plexo capilar superficial y zona avascular foveal.

#### **IV. PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS**

Se analizaron 13 pacientes con trastorno neurocognitivo mayor tipo enfermedad de Alzheimer como muestra de estudio, para un total de 16 ojos y 9 pacientes sin deterioro cognitivo como muestra control para un total de 16 ojos. Se excluyen 10 ojos de la muestra de estudio por factores como: artefactos de movimiento o parpadeo, baja señal y enfermedad macular previa.

Es importante destacar que para el estudio de A-OCT se analizan un total de 11 ojos de pacientes con trastorno neurocognitivo mayor tipo EA dado que los parámetros para obtener un estudio confiable se vieron limitados en aquellos pacientes con deterioro cognitivo severo. En ambas poblaciones se analizó mediante OCT de nervio óptico y macular: el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina, grosor promedio del complejo de células ganglionares-capla plexiforme interna, perfil macular (grosor, volumen, y promedio del grosor). Por A-OCT con centrado en mácula: densidad vascular y densidad de perfusión en el plexo capilar superficial en mapas de 3x3 y 6x6, la segmentación de los mismos está

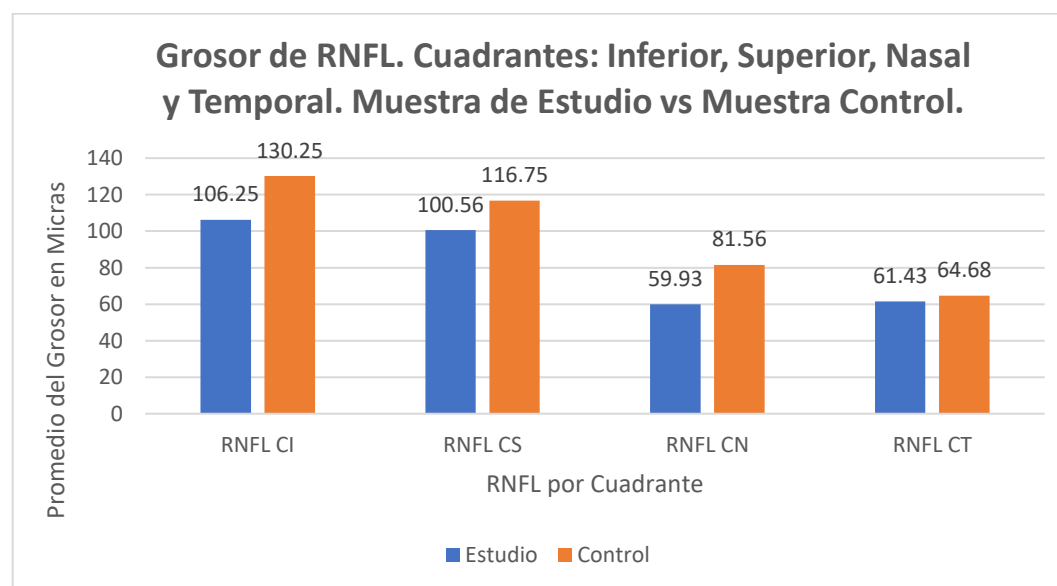
estandarizada según el ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Se comparan además según la severidad del deterioro cognitivo de la muestra de estudio con la muestra control y para evitar sesgos de la misma se considera mismo grupo etario entre el grupo de estudio y control. Se estableció la diferencia estadística entre los grupos aplicando la prueba T-Student de dos colas. Se consideró significativo una  $p < 0.05$ . Los datos obtenidos se presentan en tablas y gráficos.

**Tabla1. Grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina. Cuadrantes: Inferior, Superior, Nasal y Temporal. Muestra de Estudio vs Muestra Control.**

	N	Estudio		Control		Valor P
		Prom (um)	DE	Prom (um)	DE	
<b>RNFL CI</b>	16	106.25	± 10.72	130.25	± 26.43	0.00307557
<b>RNFL CS</b>	16	100.56	± 11.56	116.75	± 18.24	0.00607353
<b>RNFL CN</b>	16	59.93	± 7.06	81.56	± 10.50	2.9871E-07
<b>RNFL CT</b>	16	61.43	± 8.45	64.68	± 8.26	0.28034343

RNFL= capa de fibras nerviosas, CI= Cuadrante Inferior, CS= Cuadrante Superior, CN= Cuadrante Nasal, CT= Cuadrante Temporal. N= población o muestra. Prom (um)= promedio en micras. DE= desviación estándar

**Gráfico 1.**



Se aprecia una disminución del grosor de la RNFL en el cuadrante inferior en 14 ojos de la muestra de estudio que representan el 87,5% en comparación con la muestra control, siendo el valor promedio para la población de estudio de 106.25 micras comparado con 130.25 micras para la muestra control, lo que representa una  $p=0.003$ , siendo esta diferencia significativamente estadística. En cuanto al cuadrante superior en la muestra de estudio existe una disminución en 13 ojos que representan el 81.25% con un promedio de 100.56 micras, comparado con la muestra control que evidencia un mayor grosor con valor promedio de 116.75 micras. Sin embargo, la población de estudio presenta una desviación estándar de 11.56 micras mientras que la población control tiene una desviación estándar de 18.24 micras, que refleja una muestra ampliamente dispersa. A pesar de esto se obtiene una  $p=0.006$ , siendo una diferencia entre poblaciones estadísticamente significativa.

En el análisis del cuadrante nasal se evidencia una marcada diferencia en el grosor de la RNFL entre el grupo de estudio y el grupo control, donde el 100% de la muestra con presunta enfermedad de Alzheimer presenta disminución de dicho cuadrante. Con promedio para el grupo de estudio de 59.93 micras y 81.56 micras para el grupo control, la muestra contempla una desviación estándar de 7.06 micras para el grupo de estudio y de 10.50 micras para el grupo control, por lo que se considera una muestra homogénea y con poca dispersión de los datos obtenidos, así como una significancia estadística fuerte de  $p=0.00000029871$ .

Para el cuadrante temporal se evidencia que el grupo control tiene una media ligeramente mayor que el grupo estudio con valores de 61.43 y 64.68 micras respectivamente. Observando que el 37.5% de los ojos del grupo de estudio se encuentran por encima del grupo control. Ambas varianzas son bastante similares, lo que sugiere que la dispersión de

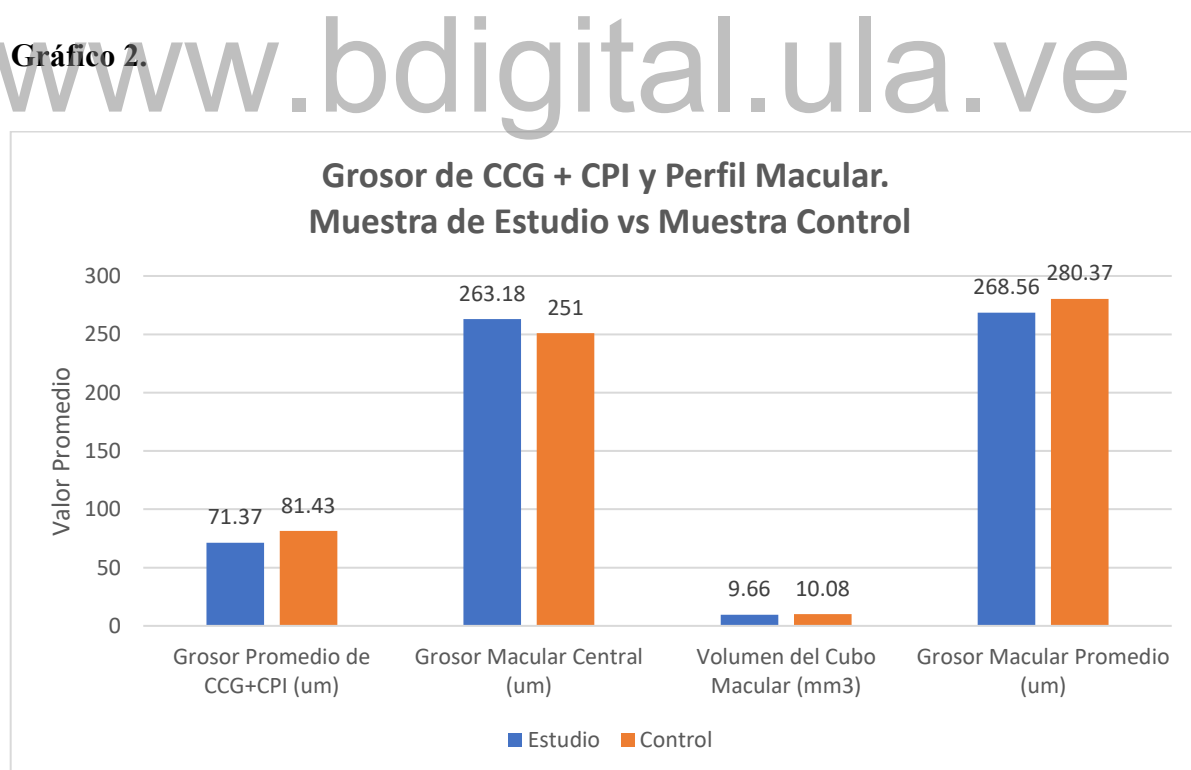
los datos en ambos grupos es comparable. No se puede concluir que hay una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos con una  $p=0.28$ .

**Tabla 2. Grosor del Complejo Células Ganglionares + Capa Plexiforme Interna y Perfil Macular (grosor central, cubo macular y grosor promedio). Muestra de Estudio vs Muestra Control**

	N	Estudio		Control		Valor P
		Prom	DE	Prom	DE	
<b>Grosor Promedio de CCG+CPI (um)</b>	16	71.37	± 8.42	81.43	± 6.32	0.00067607
<b>Grosor Central (um)</b>	16	263.18	± 37.99	251	± 31.21	0.32968317
<b>Volumen del Cubo (mm3)</b>	16	9.66	± 0.65	10.08	± 0.63	0.08117109
<b>Grosor Promedio (um)</b>	16	268.56	± 18.14	280.37	± 18.11	0.07529229

CCG+CPI= Complejo Células Ganglionares + Capa Plexiforme Interna. um= micras. N= población o muestra. Prom= promedio. DE= desviación estándar.

**Gráfico 2.**





Se aprecia en el análisis del grosor de las células ganglionares con la capa plexiforme interna que la media del grupo control (81.43 micras) es mayor que la del grupo de estudio (71,37 micras), lo que sugiere que, en promedio, el grupo control tiene valores consistentemente más altos. En el grupo de estudio, 14 de los ojos analizados (87.5%) tienen valores por debajo del grupo control y los 2 ojos restantes, tienen el mismo grosor que la muestra control. En cuanto a la desviación estándar, la del grupo de estudio es mayor (8.42 vs 6,32 micras) y por tanto, los datos en este grupo están más dispersos alrededor de su media. Se obtiene una  $p=0.001$ , por lo que los resultados obtenidos indican una diferencia real y estadísticamente significativa entre los dos grupos.

En el análisis del grosor macular central se puede evidenciar que el valor promedio para la muestra de estudio es de 263.18 micras comparado con 251 micras como valor promedio para la muestra control, lo que sugiere que el grupo de estudio tiene una media ligeramente más alta que el grupo control. Estos resultados sugieren que no hay evidencia suficiente para concluir que existe una diferencia entre los dos grupos. A pesar de que la muestra de estudio tiene una media ligeramente más alta, esta diferencia podría ser debido al azar y no a una relación entre el deterioro cognitivo y la disminución del grosor macular central. Dado que el valor  $p=0.32$ , se concluye que no es estadísticamente significativo.

Se observa en cuanto al volumen del cubo macular que el grupo control tiene un valor promedio mayor (10.08mm<sup>3</sup>) que el grupo de estudio (9.66mm<sup>3</sup>). Ambas varianzas son bastante similares, lo que sugiere que la dispersión de los datos en ambos grupos es comparable. En el caso del grupo de estudio, el 62.5% presenta disminución del valor en mm<sup>3</sup> comparado con la muestra control, mientras que el 37.5% del grupo anteriormente

mencionado mostró valores ligeramente mayores a los de la muestra control. No hay valores estadísticamente significativos entre los grupos ya que el valor  $p=0.08$ .

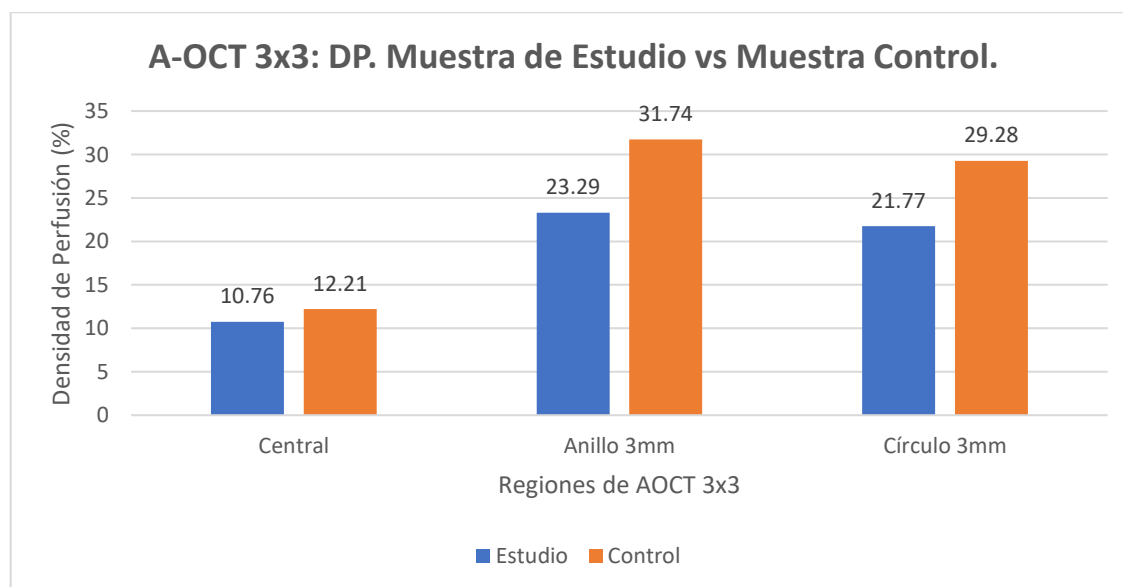
Se puede apreciar que en el grosor macular promedio ambas muestras son similares en cuanto a la dispersión de sus datos, con una desviación estándar de 18.14 micras para la muestra de estudio y 18.11 micras para la muestra control. Podemos observar que 10 de los 16 ojos estudiados (62.5%) están disminuidos con respecto a la muestra control mientras que los restantes se encuentran aumentados. Sin embargo, al obtener una  $p=0.07$ , estas diferencias no son estadísticamente significativas.

**Tabla 3. A-OCT 3x3: Densidad de Perfusión Central, Anillo 3mm, Círculo 3mm. Muestra de Estudio vs Muestra Control.**

A-OCT 3x3 DP (%)	N	Estudio		Control		Valor P
		Promedio	DE	Promedio	DE	
Central	11	10.76	± 5.84	12.21	± 4.53	0.5220465
Anillo 3mm	11	23.29	± 5.97	31.74	± 3.72	0.00096899
Círculo 3mm	11	21.77	± 5.20	29.28	± 3.83	0.00116742

DP= Densidad de Perfusión. N= población o muestra. DE= desviación estándar

**Gráfica 3.**



En la densidad de perfusión de la región central, se observa que la media del grupo control es ligeramente mayor que la del grupo de estudio, 12.21 y 10.76% respectivamente, indicando que, en promedio, el grupo control tiene valores un poco más altos. La desviación estándar pudiera considerarse similar para ambos grupos,  $\pm 5.84\%$  para el grupo de estudio y  $\pm 4.53\%$  para el grupo control, siendo así una muestra homogénea y comparable. El menor valor para la muestra de estudio fue de 4.4% mientras que para el grupo control fue de 5.2%. El mayor valor para la muestra de estudio fue de 25.2% comparado con 21.2% para el grupo control. Se obtiene una  $p=0.5$  lo que indica que no es una diferencia estadísticamente significativa.

En el análisis de la densidad de perfusión para el anillo 3mm podemos observar que el promedio para la muestra de estudio fue de 23.29%, mientras que para la muestra control fue de 31.74%, siendo esta notablemente mayor. La desviación estándar para el grupo control fue  $\pm 3.72\%$ , por tanto, los datos son cercanos en dicho grupo mientras que, para la muestra de estudio, la desviación estándar fue ligeramente mayor con  $\pm 5.97\%$ . El porcentaje de mayor valor para la muestra de estudio fue de 34.9%, siendo el menor valor 15.6%. Para la muestra control el mayor valor fue 36.6%, con el valor más bajo de 24.2%. Se obtiene una  $p=0.0009$ , siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

En el análisis de la densidad de perfusión para el círculo 3mm, se obtuvo que el promedio para la muestra de estudio fue 21.77%, mientras que para la muestra control fue 29.28%, siendo esta ligeramente mayor. La desviación estándar para el grupo control fue  $\pm 3.83\%$  por tanto, los datos son cercanos en dicho grupo mientras que para la muestra de estudio la desviación estándar fue mayor con  $\pm 5.20\%$ . El porcentaje de mayor valor para la muestra de estudio fue de 31.5%, siendo el menor valor 15%. Para la muestra de estudio el

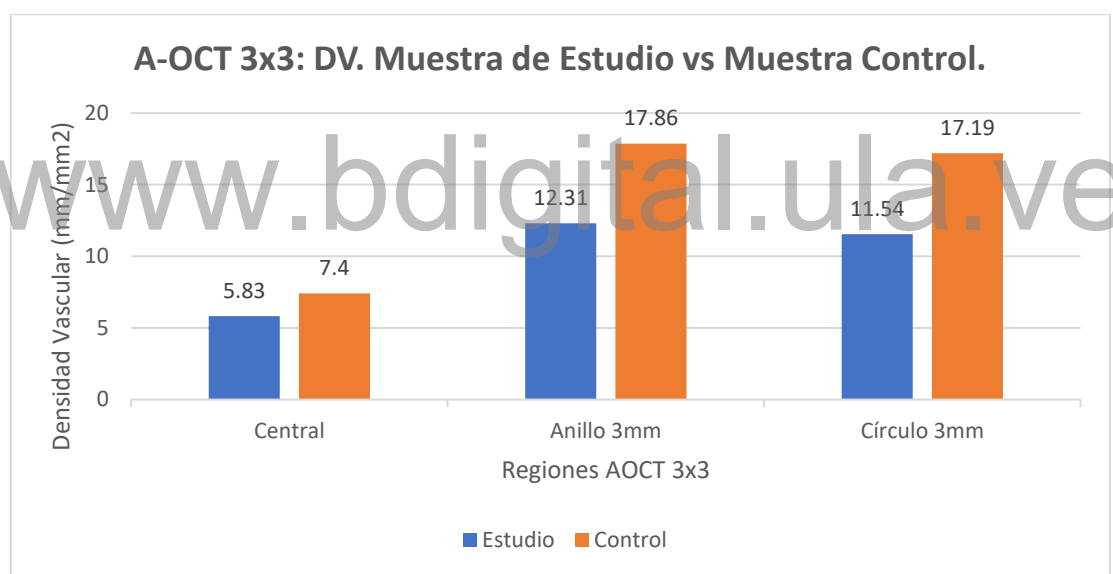
mayor valor fue 33.8%, con el valor más bajo de 22%. Se obtiene una  $p=0.0011$ , por lo que se considera estadísticamente significativo

**Tabla 4. A-OCT 3x3: Densidad Vascular Central, Anillo 3mm y Círculo 3mm. Muestra de Estudio vs Muestra Control**

A-OCT 3x3 DV (mm/mm <sup>2</sup> )	N	Estudio		Control		Valor P
		Promedio	DE	Promedio	DE	
<b>Central</b>	11	5.83	± 2.87	7.4	± 2.46	0.18338204
<b>Anillo 3mm</b>	11	12.31	± 3.57	17.86	± 3.08	0.00090453
<b>Círculo 3mm</b>	11	11.54	± 3.15	17.19	± 2.33	0.00015391

DV= Densidad vascular. N= población o muestra. DE= desviación estándar

**Gráfica 4.**



Es posible apreciar que la densidad vascular en la región central de la muestra de estudio se encuentra disminuida con un valor promedio de 5.83mm/mm<sup>2</sup> comparado con la muestra control que tiene un promedio de 7.4mm/mm<sup>2</sup>. En el 72.72% de los ojos de la población de estudio la densidad vascular se encuentra disminuida comparada con el grupo control. El 27,28% restante que corresponden a 3 ojos de la muestra, se encuentran por

encima del valor de su grupo control. Sin embargo, el valor  $p=0.18$ , por tanto, esta diferencia no se considera estadísticamente significativa.

Se evidencia que en el anillo 3mm existe un promedio mayor para la población control con una media de 17.86 mm/mm<sup>2</sup> comparado con el grupo de estudio que arrojó una media de 12.31 mm/mm<sup>2</sup>. La desviación estándar corresponde a  $\pm 3.15$  y 2.91 mm/mm<sup>2</sup> para la muestra de estudio y muestra control respectivamente por lo que puede inferirse que la dispersión de datos de ambos grupos es baja, siendo entonces poblaciones homogéneas. El único y mayor valor para la población de estudio fue de 19.1 mm/mm<sup>2</sup> con la cifra de menor valor que fue 8 mm/mm<sup>2</sup>. Para la muestra control, el mayor valor fue 24.4mm/mm<sup>2</sup> y el menor valor correspondió a 12.9 mm/mm<sup>2</sup>. Estas cifras sugieren que, de la muestra de estudio, el 81.81% tiene menor densidad vascular que la muestra control. El 18,19% restante corresponden a dos ojos de estudio que resultaron mayores que su control. Con una  $p=0.0009$ , la diferencia entre muestras se considera estadísticamente significativa

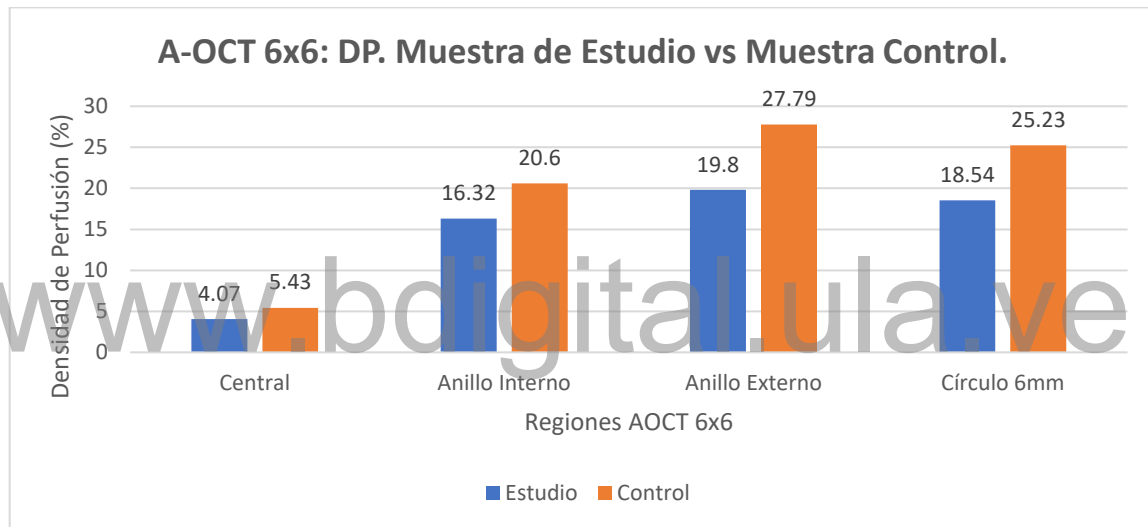
Los valores de la densidad vascular en el círculo de 3mm para la muestra control son mayores que los valores de la muestra de estudio. Representan el 90.90% comparado con la muestra de estudio que representa el 9.1% y que corresponde a un ojo de la muestra de estudio que supera el valor en sólo 1,6 mm/mm<sup>2</sup> con respecto a su control. Considerando que la media para la población de estudio fue de 11.54 y 17.49 mm/mm<sup>2</sup> para la muestra control, se corrobora la diferencia entre las muestras analizadas y con una  $p=0.00015$  esta diferencia es estadísticamente significativa.

**Tabla 5. A-OCT 6x6: Densidad de Perfusión Central, Anillo Interno, Anillo Externo, Círculo 6mm. Muestra de Estudio vs Muestra Control**

A-OCT 6x6 DP (%)	N	Estudio		Control		Valor P
		Promedio	DE	Promedio	DE	
<b>Central</b>	11	4.07	± 4.09	5.43	± 5.19	0.50408771
<b>Anillo Interno</b>	11	16.32	± 9.96	20.6	± 11.47	0.36128666
<b>Anillo Externo</b>	11	19.8	± 8.83	27.79	± 7.96	0.03749916
<b>Círculo 6mm</b>	11	18.54	± 8.82	25.23	± 9.87	0.1092791

DP= Densidad de perfusión. N= población o muestra. DE= desviación estándar

**Gráfica 5.**



Al hacer el análisis de la densidad de perfusión central en la muestra control se evidencia una desviación estándar de  $\pm 5.19\%$  mayor que la de la muestra control con  $\pm 4.09\%$ , lo que indica que la muestra control tiene mayor dispersión de sus datos. Aunque la media del grupo control es mayor que la del grupo de estudio con 5.43 vs 4.07%, esta diferencia no es lo suficientemente grande como para ser considerada significativa dado el tamaño de las muestras y la variabilidad de los datos. Estos resultados sugieren que no hay evidencia suficiente para concluir que existe una diferencia entre los dos grupos. Con una  $p=0.50$ , se establece que no es una diferencia estadísticamente significativa.

En el análisis de la región del anillo interno el promedio de la muestra control fue de 20.6% y la muestra de estudio con una media de 16.32%, evidenciando así valores más altos para la primera categoría. Estos resultados sugieren que hay una diferencia notable entre las dos variables, pero se obtiene una  $p=0.36$  que hace que esta diferencia entre las muestras analizadas no sea estadísticamente significativa, por lo que sería beneficioso aumentar el tamaño de la muestra en futuros estudios para obtener resultados más concluyentes. Además, es importante considerar el contexto práctico de estas variables y si la diferencia observada es relevante más allá de la significancia estadística.

En cuanto al anillo externo la media del grupo control es mayor que la de la muestra de estudio, 27.79 y 19.8% respectivamente, lo que indica que, en promedio, éste último tiene valores mucho más bajos. Ambos conjuntos de datos tienen una dispersión alrededor de sus medias con una desviación estándar de  $\pm 7.96\%$  para la muestra control vs  $\pm 8.83\%$  para la muestra de estudio. Se obtiene una  $p=0.03$  lo que hace de esta diferencia un resultado estadísticamente significativo.

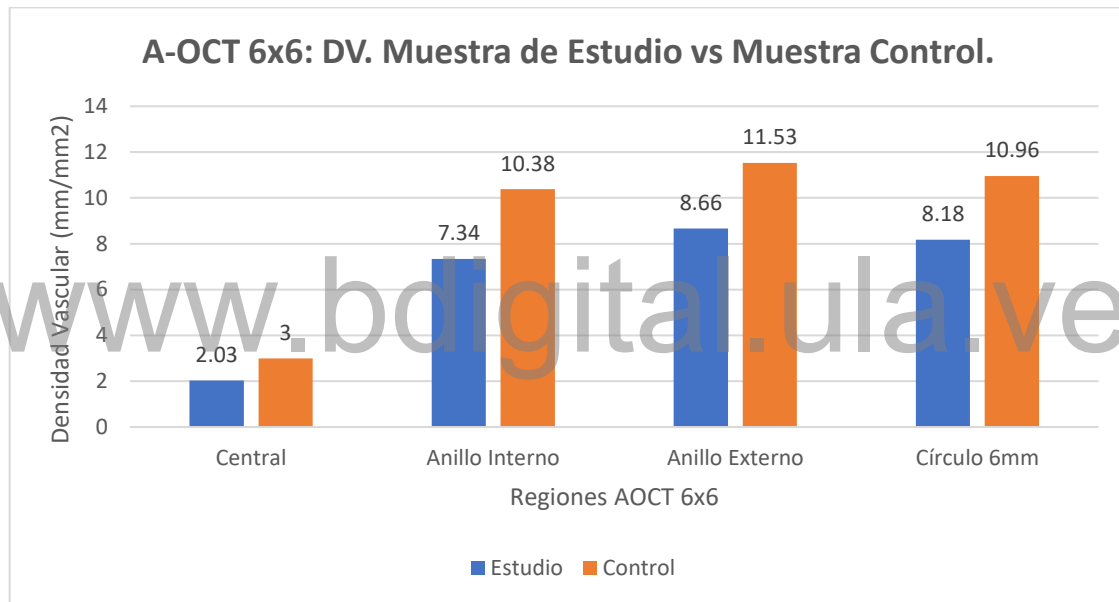
En el área del círculo 6mm se puede apreciar como los valores de densidad de perfusión son más altos para la muestra control comparado con la muestra de estudio, con una media para el grupo de estudio de 18.54% y para el grupo control de 25.23%. De los 11 ojos analizados en la muestra de estudio, sólo 4 de ellos mostraron valores más altos que la muestra control, lo que equivale al 36.36% de la muestra. Sin embargo, con una  $p=0.10$  se considera que esta diferencia entre grupos no es estadísticamente significativa.

**Tabla 6. A-OCT 6x6: Densidad Vascular Central, Anillo Interno, Anillo Externo, Círculo 6mm. Muestra de Estudio vs Muestra Control**

A-OCT 6x6 DV (mm/mm <sup>2</sup> )	N	Estudio		Control		Valor P
		Promedio	DE	Promedio	DE	
<b>Central</b>	11	2.03	± 1.99	3	± 2.14	0.2871189
<b>Anillo Interno</b>	11	7.34	± 4.22	10.38	± 3.73	0.08959362
<b>Anillo Externo</b>	11	8.66	± 3.65	11.53	± 3.46	0.07290157
<b>Círculo 6mm</b>	11	8.18	± 3.68	10.96	± 3.59	0.08863509

DV= Densidad vascular. N= población o muestra. DE= desviación estándar

**Gráfica 6.**



Se puede observar que la densidad vascular central de la muestra de estudio se encuentra disminuida con respecto a la muestra control en un 63.6% de los ojos estudiados. Al mismo tiempo, se puede apreciar un cambio de patrón en la variabilidad de los resultados, observando un aumento de los valores de la muestra de estudio sobre la muestra control en el 36.4% de los ojos restantes. Sin embargo, la diferencia entre ambos grupos no es estadísticamente significativa ya que el valor de  $p=0.28$ .



En el anillo interno se puede evidenciar que la densidad vascular se encuentra disminuida en el 63.6% de los ojos de la muestra de estudio con respecto al control, pero la diferencia con la región central es que la dispersión entre los datos es un poco mayor, lo que ocasiona una variabilidad más alta con una desviación estándar de  $\pm 3.73$  y  $\pm 4.22\text{mm/mm}^2$  para el grupo control y de estudio respectivamente. El promedio del grupo de estudio fue de  $7.34\text{ mm/mm}^2$  mientras que para el control fue de  $10.38\text{mm/mm}^2$ . El valor de  $p=0.08$ , por lo tanto, esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Se hace evidente que la densidad vascular del anillo externo, al igual que la del interno, se encuentra disminuido en la muestra de estudio con respecto a la muestra control en un 63.6% de los ojos estudiados. El 36.4% restante se encuentra aumentado en la muestra de estudio respecto al control y ambas desviaciones estándar son bastante similares ( $\pm 3.65$  vs  $\pm 3.46\text{mm/mm}^2$ ), pero la diferencia entre ambas muestras no es estadísticamente significativa con un  $p=0.07$ .

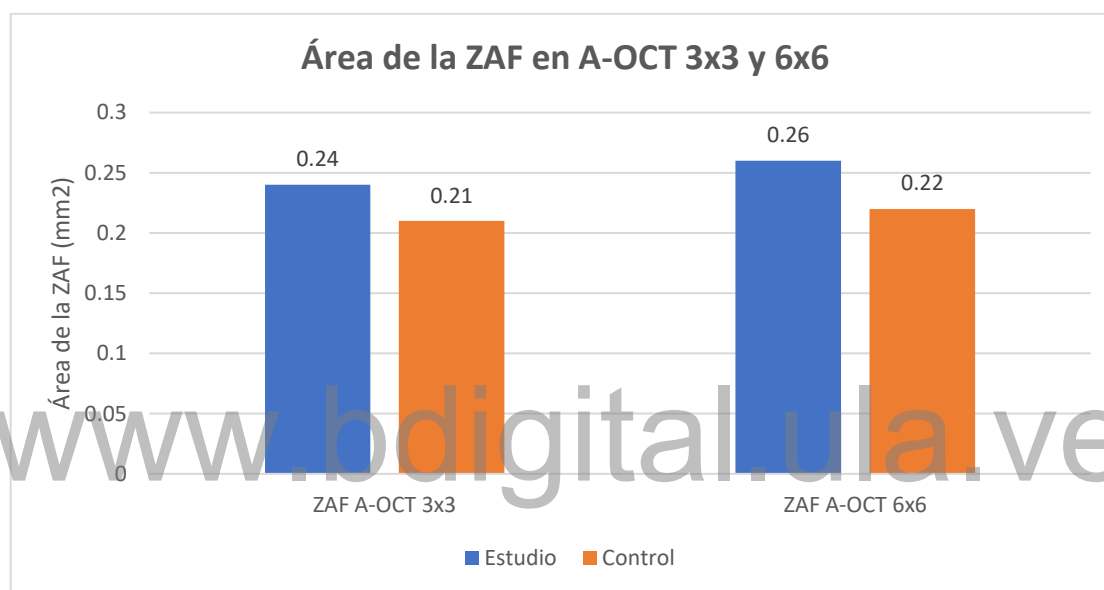
En el círculo 6mm se puede observar que, la densidad vascular también se encuentra disminuida en el 63.6% que representa 7 de los ojos de la muestra de estudio con respecto a la muestra control, mientras que el 36.4% restante se encuentra por encima. El valor promedio de la muestra de estudio fue de  $8.18\text{ mm/mm}^2$  mientras que el control tuvo  $10.96\text{mm/mm}^2$ , obteniendo un valor de  $p=0.08$ , indica que la diferencia entre ambas muestras no es estadísticamente significativa.

**Tabla 7. Área de la Zona Avascular Foveal en A-OCT 3x3 y 6x6. Muestra de Estudio vs Muestra Control**

Area de la ZAF (mm2)	N	Estudio		Control		Valor P
		Promedio	DE	Promedio	DE	
<b>AOCT 3x3</b>	11	0.24	± 0.12	0.21	± 0.10	0.55134087
<b>AOCT 6x6</b>	11	0.26	± 0.06	0.22	± 0.07	0.23878914

ZAF= Zona Avascular Foveal. AOCT=angiografía por tomografía de coherencia óptica. N= población o muestra. DE= Desviación Estándar

**Gráfica 7.**



En el área de la ZAF de la angiografía 3x3 y 6x6 se obtuvieron valores bastante semejantes entre sí, con un promedio de 0.24 mm<sup>2</sup> en la AOCT 3x3 y 0.26 mm<sup>2</sup> en la AOCT 6x6 para la muestra de estudio, con poca diferencia si se compara con el grupo control, en quien se obtuvo una media de 0.21 mm<sup>2</sup> y 0.22 mm<sup>2</sup> en la AOCT 3x3 y 6x6 respectivamente. En ambos grupos de estudio es posible observar que la dispersión de los datos de cada muestra es mínima. Se hace evidente que no es posible discriminar o concluir que la muestra de estudio presente cambios atribuibles al deterioro cognitivo comparado con el grupo control. Obteniendo valores de p=0.55 y 0.23 estas diferencias no son estadísticamente significativas. Por el hecho de que ningún ojo estudiado tanto en la población con presunta

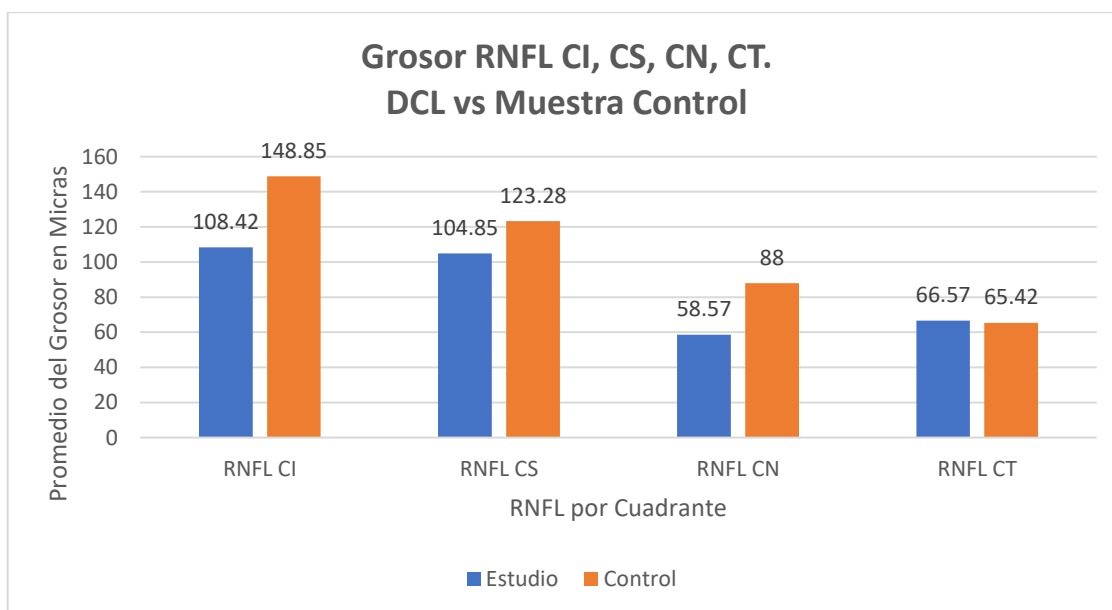
EA como en la población control tuviese pérdida de capilares que conduzcan a su agrandamiento por isquemia o cualquier alteración, se puede inferir que esta zona no se ve afectada por los cambios en la microvasculatura ocular observados frecuentemente en pacientes con EA.

**Tabla 8. Grosor de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina. Cuadrantes: Inferior, Superior, Nasal y Temporal. Muestra de Estudio con Deterioro Cognitivo Leve vs Muestra Control.**

	DCL			Control		Valor P
	N	Prom (um)	DE	Prom (um)	DE	
<b>RNFL CI</b>	7	108.42	± 13.26	148.85	± 50.34	0.07898239
<b>RNFL CS</b>	7	104.85	± 12.10	123.28	± 30.23	0.17268828
<b>RNFL CN</b>	7	58.57	± 6.70	88	± 17.61	0.00329503
<b>RNFL CT</b>	7	66.57	± 7.43	65.42	± 9.03	0.80045933

RNFL= Capa de fibras nerviosas de la retina, CI= Cuadrante Inferior, CS= Cuadrante Superior, CN= Cuadrante Nasal, CT= Cuadrante Temporal. N= población o muestra. DCL= deterioro cognitivo leve. Prom (um)= promedio en micras. DE= desviación estándar

**Gráfica 8.**



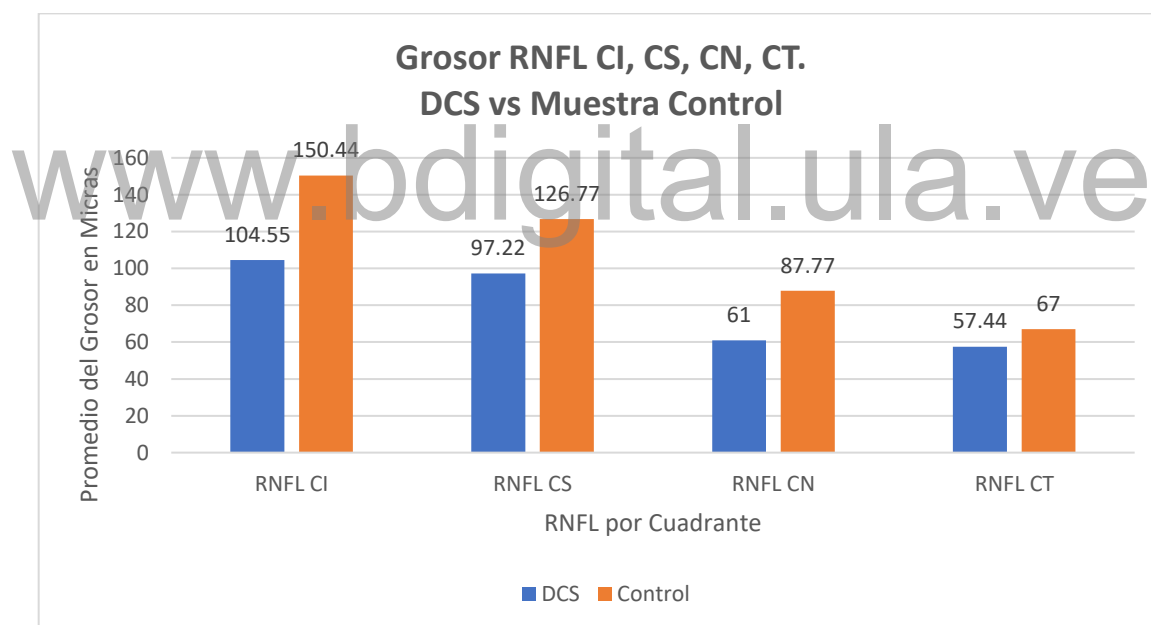
Si la muestra de estudio se analiza según su criterio de gravedad para deterioro cognitivo leve comparado con una muestra control sin deterioro cognitivo podemos observar que, de los 7 ojos analizados, la totalidad de los mismos tienen valores más altos para la población control, con una media de 148.85 micras para la muestra control vs 108.42 micras para la muestra de estudio en el cuadrante inferior. Esta diferencia es estadísticamente significativa con una  $p=0.07$ . En el caso del grosor del cuadrante superior no es tal la diferencia observada en el cuadrante inferior, pues en este caso a pesar de que se observa que la muestra control tiene valores más altos que la muestra de estudio, en 3 ojos de los 7 evaluados se presentan valores más altos para el grupo de estudio. Sin embargo, la media para el grupo control es considerablemente mayor con 123.28 micras comparado con la media de estudio en 104.85 micras. Estas diferencias no son estadísticamente significativas ya que se obtiene una  $p=0.17$ . En el cuadrante nasal, se evidencia que el comportamiento de las muestras es similar al cuadrante inferior, ya que el 100% de la muestra control presenta valores más altos que la muestra de estudio, pero para el cuadrante nasal la diferencia entre ambos grupos es considerablemente mayor, con una media para el grupo control de 88 micras y para la muestra de estudio una media de 58.57 micras. Se obtiene una  $p=0.003$  que indica que la diferencia es estadísticamente significativa. En el análisis del cuadrante temporal, se puede apreciar que la diferencia entre grupos no es marcada, de los 7 ojos analizados, 4 de éstos presentan valores mayores en la muestra de estudio con respecto a la muestra control, lo que equivale al 57.14%. Así mismo se puede observar que existe poca dispersión de los datos en ambas categorías. Al obtener una  $p=0.8$  se establece que la diferencia obtenida en este parámetro no es estadísticamente significativa.

**Tabla 9. Grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina. Cuadrantes: Inferior, Superior, Nasal y Temporal. Muestra de Estudio con Deterioro Cognitivo Severo vs Muestra Control.**

		DCS		Control		Valor P
	N	Prom (um)	DE	Prom (um)	DE	
<b>RNFL CI</b>	9	104.55	± 8.73	150.44	± 41.10	0.00958524
<b>RNFL CS</b>	9	97.22	± 10.59	126.77	± 23.72	0.00580028
<b>RNFL CN</b>	9	61	± 7.28	87.77	± 14.79	0.00038405
<b>RNFL CT</b>	9	57.44	± 7.17	67	± 10.5	0.04075977

RNFL= grosor de capa de fibras nerviosas, CI= Cuadrante Inferior, CS= Cuadrante Superior, CN= Cuadrante Nasal, CT= Cuadrante Temporal. N= población o muestra. DCS= deterioro cognitivo severo. Prom (um)= promedio en micras. DE= desviación estándar

**Gráfica 9.**



En el análisis del grosor de la capa de fibras nerviosas del cuadrante inferior podemos observar cómo sin excepción, es decir el 100% de la muestra control arroja valores considerablemente más altos comparado con la muestra de estudio, reflejado además en una media de 150.44 micras vs 104.55 micras respectivamente. Con una  $p=0.009$  se puede inferir que la amplia diferencia entre las variables es estadísticamente significativa. Así como se

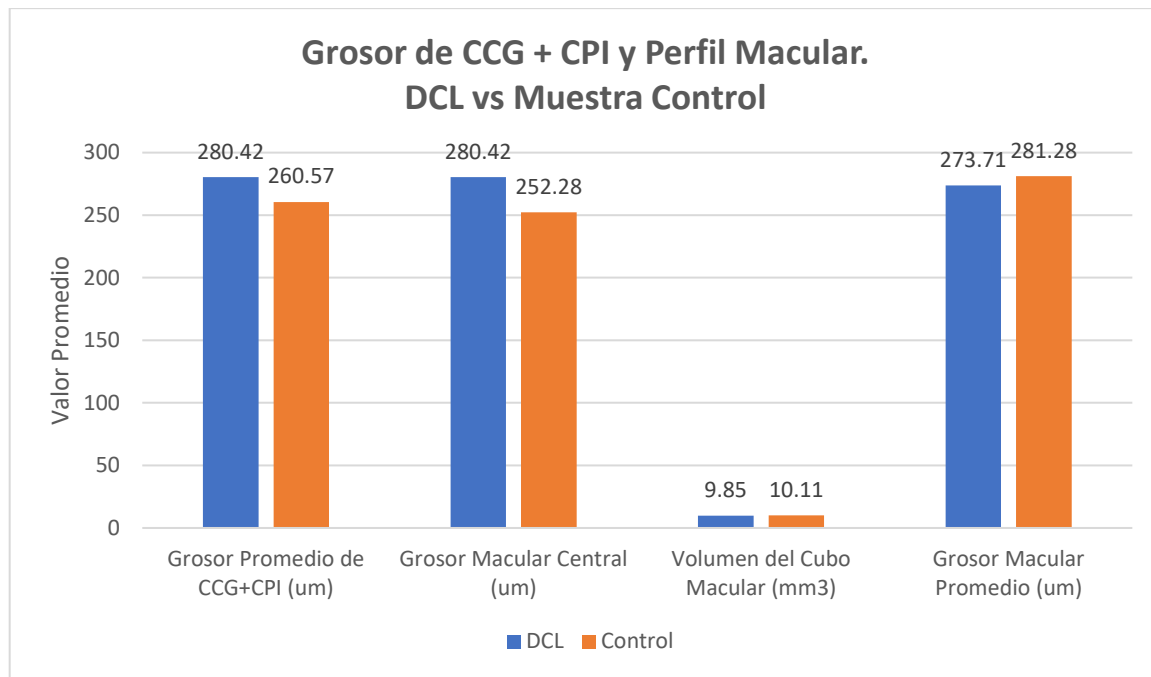
pudo evidenciar que el grosor de la capa de fibras nerviosas en el cuadrante inferior se encuentra disminuido en el grupo de estudio, de igual forma en el cuadrante superior la muestra control en su totalidad muestra valores más altos que el grupo de estudio. Se obtuvieron valores promedio de 126.77 micras para el grupo control comparado con 97.22 micras para la muestra de estudio. Estas diferencias son estadísticamente significativas, ya que el valor  $p=0.005$ . En el cuadrante nasal la diferencia entre los valores obtenidos para la muestra de estudio y la muestra control es bastante notable, con valores promedio de 61 y 87.7 micras respectivamente. A pesar de que la desviación estándar es mayor para el grupo control con  $\pm 14.79$  micras, dichas diferencias son estadísticamente significativas con un valor  $p=0.0003$ . En el grosor del cuadrante temporal, los valores obtenidos para la muestra de estudio y la muestra control son similares con promedios de 57.44 micras y 67 micras para el control, sin embargo, en 5 ojos de la muestra analizada los valores son mayores para el grupo control. En el grupo de estudio 3 de los ojos se encuentran por encima del control y 1 solo ojo tuvo igual valor que su control. Las diferencias anteriormente mencionadas son estadísticamente significativas con un valor  $p=0.04$ .

**Tabla 10. Grosor del Complejo Células Ganglionares + Capa Plexiforme Interna y Perfil Macular (Grosor Central, Cubo Macular y Grosor Promedio) en pacientes con Deterioro Cognitivo Leve vs Muestra Control.**

	N	DCL		Control		Valor P
		Prom	DE	Prom	DE	
<b>Grosor Promedio de CCG+CPI (um)</b>	7	280.42	$\pm 11.37$	260.57	$\pm 3.72$	0.21335264
<b>Grosor Macular Central (um)</b>	7	280.42	$\pm 34.23$	252.28	$\pm 19.76$	0.12706508
<b>Volumen del Cubo Macular (mm3)</b>	7	9.85	$\pm 0.88$	10.11	$\pm 0.48$	0.51765958
<b>Grosor Macular Promedio (um)</b>	7	273.71	$\pm 24.91$	281.28	$\pm 13.71$	0.49910485

CCG+CPI= Complejo Células Ganglionares + Capa Plexiforme Interna. um= micras. N= población o muestra. DCL= deterioro cognitivo leve. Prom= promedio. DE= desviación estándar

**Gráfica 10.**



Se puede observar que el grosor de CCG + CPI se encuentra disminuido en el 85.7% de los ojos con DCL. Con valores promedio de 280.42 micras para el grupo con DCL y 260.57 para el grupo control. Se obtiene un valor  $p=0.21$  que indica que la diferencia no es estadísticamente significativa. Si se observa el grosor macular central, podemos evidenciar que en el grupo sin deterioro cognitivo solo 1 ojo de la muestra refleja un valor mayor que el grupo de estudio con 275 micras que corresponde al 14.2%. El 71.4%, correspondiente a 5 ojos reflejan valores mayores para la muestra de estudio y el 14.2% restante que corresponde a 1 ojo de la muestra, tienen valores iguales en 259 micras. Con una  $p=0.12$ , no es una diferencia estadísticamente significativa. En cuanto al volumen del cubo macular en los pacientes con deterioro cognitivo leve se encuentra por debajo de la muestra control en 4 de 7 ojos estudiados (57.1%), mientras que en los 3 ojos restantes (42.9%), este valor se encuentra por encima. Ambos promedios son bastante parecidos con 9.85 micras para el grupo con DCL y 10.11 micras para la muestra control; con un valor  $p=0.51$  las diferencias

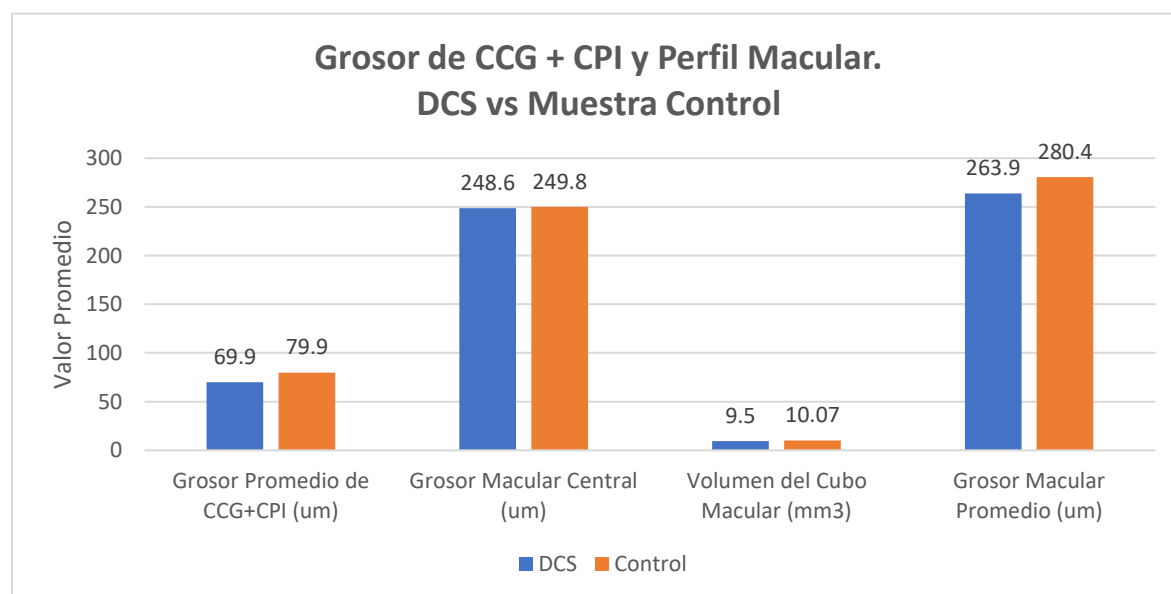
apreciadas no son estadísticamente significativas. Se puede observar que el grosor macular promedio se encuentra disminuido en 4 de 7 ojos estudiados (57.1%) en los pacientes con deterioro cognitivo leve con respecto a los pacientes sin deterioro cognitivo. Sin embargo, los valores en ambas muestras permanecen cercanos entre sí, obteniendo un valor  $p=0.4$ . Estas diferencias no son estadísticamente significativas

**Tabla 11. Grosor Promedio del complejo Células Ganglionares + Capa Plexiforme Interna en pacientes con Deterioro Cognitivo Severo vs Muestra Control.**

	N	DCS		Control		Valor P
		Prom	DE	Prom	DE	
<b>Grosor Promedio de CCG+CPI (um)</b>	9	69.9	± 5.13	79.9	± 3.07	0.00009
<b>Grosor Central (um)</b>	9	248.6	± 35.04	249.8	± 22.85	0.92892211
<b>Volumen del Cubo (mm3)</b>	9	9.5	± 0.38	10.07	± 0.45	0.00767869
<b>Grosor Promedio (um)</b>	9	263.9	± 10.12	280.4	± 12.69	0.0051013

CCG+CPI= Complejo Células Ganglionares + Capa Plexiforme Interna. um= micras. N= población o muestra. DCS= deterioro cognitivo severo. Prom= promedio. DE= desviación estándar

**Gráfica 11.**





En el análisis de células ganglionares con la capa plexiforme interna, en el grupo con deterioro cognitivo severo comparado con la muestra de estudio podemos evidenciar como el primer grupo presenta valores por debajo en el 100% de los ojos analizados con respecto a aquellos sin deterioro cognitivo. Es posible observar que el valor promedio para el grupo de estudio es de 69.9 micras mientras que para el grupo control es de 79.9 micras. Según lo obtenido se puede concluir que el deterioro de las células ganglionares comparado con controles sanos es mayor cuando se trata de aquellos pacientes con deterioro cognitivo severo. Se obtiene una  $p=0.000009$ , por lo que la diferencia entre ambos grupos es estadísticamente significativa. Se observa que el grosor macular central se encuentra disminuido en 6 de 10 (60%) de los ojos estudiados con deterioro cognitivo severo con respecto a los de la muestra control. Al igual que el grosor macular central en los ojos con deterioro cognitivo leve, las diferencias entre la muestra de estudio y la muestra control no es estadísticamente significativa, pues el valor  $p=0.9$ . Se puede apreciar que el volumen del cubo macular se encuentra disminuido en 9 de 10 ojos estudiados (90%) para la muestra de estudio con respecto a la muestra control. El grupo con DCS tiene un valor promedio de 9.5 mm<sup>3</sup> y el grupo control de 10.07mm<sup>3</sup>, ambos con poca dispersión de sus datos dado por una desviación estándar de  $\pm 0.38$  y  $\pm 0.45$  mm<sup>3</sup> respectivamente. Se obtiene un valor  $p=0.007$ , por lo que las diferencias observadas son estadísticamente significativas. En cuanto al grosor macular promedio es posible apreciar que se encuentra disminuido en 9 de 10 ojos estudiados (90%) para los pacientes con DCS. Con promedios de 263.9 micras y 280.4 micras para el grupo control. Ambas muestras presentan datos bastante cercanos entre si con desviaciones estándar de  $\pm 10.12$  micras para la muestra de estudio y  $\pm 12.69$  micras para la muestra control. Con un valor  $p=0.005$ , las diferencias observadas son estadísticamente significativas.

**Tabla 12. Valor *P* según significancia estadística y grados de severidad en la capa de fibras nerviosas retinales y perfil macular**

	DCL		DCS
RNFL CN	0.00329503	Grosor Promedio CCG+CPI	0.00009102
RNFL CI	0.07898239	RNFL CN	0.00329503
Grosor Macular Central	0.12706508	RNFL CS	0.00580028
RNFL CS	0.17268828	Grosor Macular Promedio	0.00510130
Grosor Promedio CCG+CPI	0.21335264	Volumen del Cubo Macular	0.00767869
Grosor Macular Promedio	0.49910485	RNFL CI	0.00958524
Volumen del Cubo	0.51765958	RNFL CT	0.04075977
RNFL CT	0.80045933	Grosor Macular Central	0.92892211

## V. DISCUSIÓN

En la comparación de los resultados obtenidos en este estudio con los antecedentes de investigaciones previas nuestros hallazgos, revelan cambios significativos en la retina de pacientes con presunta enfermedad de Alzheimer (EA), especialmente en la capa de fibras nerviosas y el complejo de células ganglionares, con diferencias estadísticamente significativas en todos los cuadrantes excepto en el cuadrante temporal. Sin embargo, los cambios del perfil macular no alcanzan significancia estadística. Estos resultados están en línea con los estudios de Yoon (2019) y Chan et al. (2018), quienes también encontraron disminuciones significativas en el grosor de GC-IPL, sin embargo, Chang et al. encontraron diferencias estadísticamente significativas también en el perfil macular en pacientes con EA. Almeida et al. (2019) observaron adelgazamiento en pacientes con DCL, en especial en el complejo de células ganglionares. Nuestras observaciones sobre la densidad de perfusión y el espesor macular en pacientes con EA no siempre fueron significativas, en contraste con los hallazgos de Yoon, quienes encontraron disminución significativa del plexo capilar superficial, densidad vascular y de perfusión, lo que sugiere la necesidad de una muestra más

amplia para confirmar estos hallazgos. La investigación sugiere que la evaluación de la retina puede ser útil para el seguimiento de la EA, pero no se puede concluir con certeza su utilidad para la detección precoz con base a los resultados actuales. Los antecedentes destacan el potencial de las mediciones retinianas como biomarcadores para EA, corroborando la necesidad de estudios adicionales para validar estos resultados y mejorar la aplicación clínica de estas técnicas.

## **VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

1. Al comparar los estudios de imagen se puede concluir que la población con presunta EA presenta cambios significativos en la mayoría de los parámetros analizados, la RNFL se afecta en todos los cuadrantes, excepto el CT, sin embargo, sucede a predominio del CI y CN, el CT no fue estadísticamente significativo. En cuanto al CCG-CPI se evidencia cambios estadísticamente significativos en la población con presunta EA. Si analizamos los parámetros maculares (grosor macular, volumen macular y grosor macular promedio) podemos evidenciar que aquellos pacientes en el grupo de estudio presentan perfiles más delgados, sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En el análisis del plexo capilar superficial, la DP y DV por A-OCT 3x3, se encuentran diferencias estadísticamente significativas en las regiones del anillo 3mm y círculo 3mm, mas no así para la región central. En los análisis de DP por A-OCT 6x6 se pudo evidenciar que solo la región del anillo externo tuvo una diferencia estadísticamente significativa; la región central, el anillo interno y el círculo 6mm no reflejaron una diferencia estadísticamente significativa, por lo que sería beneficioso aumentar el tamaño de la muestra en futuros estudios para

obtener resultados más concluyentes. Para la DV ninguno de los parámetros analizados fue estadísticamente significativo a pesar de ser valores más bajos para la muestra de estudio comparados con el grupo control. Por último, en la ZAF, tampoco se obtienen valores con significancia estadística, por lo cual no es posible concluir que la muestra de estudio presente cambios atribuibles al deterioro cognitivo.

2. Pudiera considerarse aquellos cambios en la RNFL y CCG como posibles biomarcadores para la EA. A pesar de que la A-OCT muestra algunos valores estadísticamente significativos, se plantea obtener una muestra poblacional mayor para que los resultados puedan ser más firmes y puedan considerarse como posibles biomarcadores.
3. Al correlacionar los cambios tomográficos según criterio de severidad del deterioro cognitivo podremos evidenciar que en la muestra con DCL coincide que la RNFL CN sufre alteración con una diferencia estadísticamente significativa comparada con el grupo control, sin embargo el análisis macular y de CG, las diferencias no son estadísticamente significativas, por tanto esta investigación no puede concluir que los biomarcadores presentes en el grupo con DCL permitan hacer uso de la OCT para una detección precoz de la EA.
4. En pacientes con DCS los parámetros cuantitativos de la RNFL, CCG-CPI resultaron estadísticamente significativos. Según lo obtenido la pérdida de células ganglionares en el grupo de estudio comparado con controles sanos es mayor cuando se trata de aquellos pacientes con DCS. En el análisis macular las diferencias significativas se presentaron en el volumen macular y grosor. Por tanto, esta investigación pudiera sugerir que hacer uso de la OCT para el estudio

de biomarcadores presentes en pacientes con EA resultaría útil para el seguimiento y evaluación de progresión de la enfermedad.

5. El adelgazamiento en la RNFL CN establece de forma precoz y con un nivel de confianza elevado el desarrollo de un deterioro neurocognitivo mayor, ya que fue el único parámetro estadísticamente significativo observado en pacientes con DCL.
6. La disminución del Grosor Promedio CCG+CPI es un parámetro extremadamente significativo asociado a la presencia DCS.
7. El adelgazamiento de RNFL CN de forma estricta y no asociada al azar se relaciona con la presencia DCS.

## **RECOMENDACIONES**

1. Se sugiere la incorporación de una evaluación oftalmológica como protocolo del manejo de pacientes con EA.
2. Se propone incentivar estudios a futuro que soporten el uso de la tomografía de coherencia óptica como un método confiable para medir los cambios retinales en pacientes con deterioro cognitivo
3. Dado el tamaño pequeño de las muestras, sería prudente considerar realizar más estudios con muestras más grandes para confirmar y profundizar los resultados obtenidos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. García-Bermúdez MY, Vohra R, Freude K, Wijngaarden P van, Martin K, Thomsen MS, et al. Potential Retinal Biomarkers in Alzheimer's Disease. Vol. 24, International Journal of Molecular Sciences. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
2. Asih PR, Chatterjee P, Verdile G, Gupta VB, Trengove RD, Martins RN. Clearing the amyloid in Alzheimer's: progress towards earlier diagnosis and effective treatments - an update for clinicians. Vol. 4, Neurodegenerative disease management. 2014. p. 363–78.
3. Debuc DC, Gaca-Wysocka M, Grzybowski A, Kanclerz P. Identification of retinal biomarkers in alzheimer's disease using optical coherence tomography: Recent insights, challenges, and opportunities. Vol. 8, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2019.
4. van Wijngaarden P, Hadoux X, Alwan M, Keel S, Dirani M. Emerging ocular biomarkers of Alzheimer disease. Vol. 45, Clinical and Experimental Ophthalmology. Blackwell Publishing; 2017. p. 54–61.
5. Snyder PJ, Alber J, Alt C, Bain LJ, Bouma BE, Bouwman FH, et al. Retinal imaging in Alzheimer's and neurodegenerative diseases. Vol. 17, Alzheimer's and Dementia. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 103–11.
6. Ma X, Wang X, Xiao Y, Zhao Q. Retinal examination modalities in the early detection of Alzheimer's disease: Seeing brain through the eye. J Transl Int Med. 2022 Sep 1;10(3):185–7.
7. Romaus-Sanjurjo D, Regueiro U, López-López M, Vázquez-Vázquez L, Ouro A, Lema I, et al. Alzheimer's Disease Seen through the Eye: Ocular Alterations and Neurodegeneration. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
8. Hart NJ, Koronyo Y, Black KL, Koronyo-Hamaoui M. Ocular indicators of Alzheimer's: exploring disease in the retina. Vol. 132, Acta Neuropathologica. Springer Verlag; 2016. p. 767–87.
9. Ashok A, Singh N, Chaudhary S, Bellamkonda V, Kritikos AE, Wise AS, et al. Retinal degeneration and alzheimer's disease: An evolving link. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–17.
10. Zhang J, Shi L, Shen Y. The retina: A window in which to view the pathogenesis of Alzheimer's disease. Vol. 77, Ageing Research Reviews. Elsevier Ireland Ltd; 2022.
11. Alzheimer's Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. The Journal of the Alzheimer's Association. 2021 Mar 1;17(3):327–406.
12. Almeida ALM, Pires LA, Figueiredo EA, Costa-Cunha LVF, Zacharias LC, Preti RC, et al. Correlation between cognitive impairment and retinal neural loss assessed by swept-source optical coherence tomography in patients with mild cognitive

impairment. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. 2019 Dec 1;11:659–69.

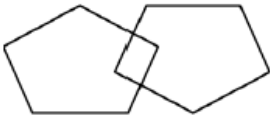
13. Sandra Johanna GP, Marcela CM, Jessica Andrea TL, Karen Daniela R. Características Cognitivas y Oculares en Enfermedad de Alzheimer. Cundinamarca; 2018 Jun.
14. Zhang Y, Wang Y, Shi C, Shen M, Lu F. Advances in retina imaging as potential biomarkers for early diagnosis of Alzheimer's disease. Vol. 10, *Translational Neurodegeneration*. BioMed Central Ltd; 2021.
15. Krantic S, Torriglia A. Retina: Source of the earliest biomarkers for Alzheimer's disease? Vol. 40, *Journal of Alzheimer's Disease*. IOS Press; 2014. p. 237–43.
16. Yoon SP, Grewal DS, Thompson AC, Polascik BW, Dunn C, Burke JR, et al. Retinal Microvascular and Neurodegenerative Changes in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment Compared with Control Participants. *American Academy of Ophthalmology*. 2019 Jun 1;3(6):489–99.
17. Bernardes R, Cunha-Vaz J. Optical Coherence Tomography, A Clinical and Technical Update [Internet]. Bernardes R, Cunha-Vaz J, editors. Coimbra: Springer; 2012. Available from: <http://www.springer.com/series/3740>
18. Chan VTT, Sun Z, Tang S, Chen LJ, Wong A, Tham CC, et al. Spectral-Domain OCT Measurements in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 126, *American Academy of Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2019. p. 497–510.
19. Vujosevic S, Parra MM, Hartnett ME, O'Toole L, Nuzzi A, Limoli C, et al. Optical coherence tomography as retinal imaging biomarker of neuroinflammation/neurodegeneration in systemic disorders in adults and children. Vol. 37, *The Royal College of Ophthalmologists*. Springer Nature; 2023. p. 203–19.
20. Tapia Cerda VDC, Llamuca Quinaloa JG, Miranda Caisaluisa JL, Macías Guamangate YK. Test Minimental para el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo. *INNOVA Research Journal*. 2020 Nov 27;5(3.1):315–28.

## ANEXOS

### Mini-Mental State Examination (MMSE)

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Puntaje Maximo	Puntaje del Paciente	Preguntas
5		En qué <b>año</b> estamos? <b>Estación?</b> <b>Fecha?</b>  <b>Día de la semana?</b> <b>Mes?</b>
5		<b>Donde estamos: Estado? País? Ciudad? Hospital/Clínica? Piso?</b>
3		El examinador nombra 3 objetos que no tengan relación de forma clara y pausada, luego pide al paciente que los repita. La respuesta del paciente es evaluada por puntaje. El examinador le repite hasta que el paciente las aprenda de ser posible. Número de intentos: _____
5		Cuenta restando 7 iniciando con 100 (93, 86,79,72,65). <b>Alternativa: deletrear MUNDO (al revés)</b>
3		Solicite al paciente que diga los 3 objetos o cosas que se le dijeron previamente
2		Muestre al paciente 2 objetos simples, como un reloj o un bolígrafo y solicite que diga el nombre de los objetos
1		<b>Repita la frase: "Sin dudas, quejas o peros"</b>
3		Entregue al paciente una hoja e indíquele que tome la hoja con la mano derecha, doblar por la mitad y devolverla
1		Muestre la paciente la frase "cierre los ojos" escrita en un papel y pida que la lea y haga lo que esta dice
1		Solicite al paciente que construya una oración simple (debe contener sujeto y verbo)
1		Solicite al paciente que dibuje la siguiente figura (Todos los ángulos y líneas deben estar presentes y dos de ellas deben contactar)
		
30		<b>TOTAL</b>

#### Interpretación del MMSE

Método	Puntuación	Interpretación
Corte único	<24	Anormal
Rango	<21 >25	Mayor probabilidad de demencia Menor probabilidad de demencia
Educación	21 <23 <24	Anormal para educación de 8vo grado Anormal para educación secundaria Anormal para educación universitaria
Severidad	24-30 18-23 0-17	Sin deterioro cognitivo Deterioro cognitivo leve Deterioro cognitivo severo

Versión traducida al español por Dra. Soiret Gómez.