



**Universidad
Zaragoza**

TRABAJO FIN DE GRADO

**“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL Y VALORACIÓN DE LA
CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA COMO MARCADOR
DE DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA EN PACIENTES CON
TRASTORNO BIPOLAR”**

Autor:

Natalia García Benítez

Directores:

María Isabel Fuertes Lázaro

Sofía Otín Mallada

Facultad de Ciencias, Grado en Óptica y Optometría.

Curso 2016-2017

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.....	3
2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....	4
3. INTRODUCCIÓN.....	5
3.1. QUÉ ES EL TRASTORNO BIPOLAR	
3.2. TIPOS DE TRASTORNO BIPOLAR	
3.3. SÍNTOMAS DE LOS EPISODIOS BIPOLARES	
3.4. POSIBLES FACTORES ETIOLÓGICOS DEL TRASTORNO BIPOLAR	
3.5. EPIDEMIOLOGÍA DEL TRASTORNO BIPOLAR	
4. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	8
5. METODOLOGÍA.....	9
5.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	
5.2. PROTOCOLO EXPLORATORIO	
5.3. ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA CFNR	
5.4. ESTUDIO FUNCIONAL DE LA CFNR	
5.5. VARIABLES	
5.6. ESTADÍSTICA. TEST UTILIZADOS	
6. RESULTADOS.....	17
7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	22
7.1. CRITERIOS SEGUIDOS EN LA ELABORACIÓN DEL ESTUDIO	
7.2. RESULTADOS OBTENIDOS. CONCLUSIONES	
8. BIBLIOGRAFIA.....	24

1. ABREVIATURAS

AGUDEZA VISUAL (AV)

BAJA VISIÓN (BV)

CAMPO VISUAL (CV)

CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA (CFNR)

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN (CEICA)

EARLY TREATMENT DIABETIC RETINOPATHY STUDY (ETDRS)

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (EH)

ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM)

NERVIO ÓPTICO (NO)

MANUAL DIAGNÓSTICO ESTADÍSTICO (MDE)

MEJOR AGUDEZA VISUAL CORREGIDA (MAVC)

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

PRESIÓN INTRAOCULAR (PIO)

SENSIBILIDAD AL CONTRASTE (SC)

TRASTORNO BIPOLAR (TB)

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

VISION LEJANA (VL)

2. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Con la elección del tema *“Evaluación de la función visual y valoración de la capa de fibras nerviosas de la retina como marcador de disfunción neurológica en pacientes con trastorno bipolar”* he querido indagar en ésta enfermedad y ver qué importancia tiene su estudio desde un ámbito óptico-optométrico, puesto que podemos encontrar bastante información desde un punto de vista psicológico o psiquiátrico pero actualmente no existen muchas investigaciones que relacionen el trastorno bipolar (TB) con la visión.

Este trastorno también conocido como trastorno afectivo bipolar o psicosis maníaco-depresiva, afecta al estado de ánimo de las personas que lo padecen, se producen cambios cíclicos alternando etapas de manía y depresión. Dicho trastorno interfiere de forma relevante en los distintos ámbitos de la vida del sujeto (laboral, familiar, social y de pareja) y a menudo resulta incapacitante. No existe ninguna técnica ni tratamiento para prevenir la aparición del TB, sin embargo tratar los síntomas cuando están iniciándose, puede evitar que los episodios empeoren.

Es interesante conocer las posibles afectaciones en la función visual en pacientes con TB, a nivel funcional (agudeza visual (AV), estereopsis, sensibilidad al contraste (SC), campo visual (CV), etc.) y estructural (analizando los espesores de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR)), de modo que amplíemos nuestros conocimientos en esta patología. La mayoría los estudios sobre enfermedades neurodegenerativas y la afectación visual se han centrado en patologías como el Parkinson, la enfermedad de Huntington (EH) o esclerosis múltiple (EM), entre otras, quedando el trastorno bipolar en segundo lugar.

En estas enfermedades no sólo la retina está afectada, sino que en muchas ocasiones las disfunciones visuales están estrechamente relacionadas con cambios en el comportamiento, la pérdida de memoria o deficiencias en la realización de tareas tan habituales en la vida cotidiana como leer. (1)

En el año 2010, investigadores de la Universidad de Zaragoza, del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón y de los Servicios de Oftalmología y de Psiquiatría del Hospital Clínico Universitario 'Lozano Blesa' demostraron mediante la técnica de tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes con esquizofrenia el adelgazamiento de las fibras retinianas (que sugiere presencia de neurodegeneración). De esta manera se pudo documentar la modificación de las fibras retinianas conforme evoluciona la enfermedad, lo que permitió la obtención de importantes datos objetivos para el diagnóstico de esta patología y seguir su evolución, pudiendo convertirse en una excelente aportación en la búsqueda de los "biomarcadores", que permitan emitir un diagnóstico basado en pruebas objetivas. (2)

Dado que existen evidencias de que la esquizofrenia y el TB tienen una causa genética similar, derivada de la reducida expresión de los genes encargados de la producción de mielina en el sistema nervioso central, se podría suponer que en el TB también es viable analizar la CFNR para comprobar la evolución de la enfermedad y su detección precoz, y utilizarlo como marcador de diagnóstico y evolución de la enfermedad. (3)

3. INTRODUCCIÓN

3.1. QUE ES EL TRASTORNO BIPOLAR:

Los estados anímicos están en constante evolución y cambio. En condiciones normales, las oscilaciones emocionales tienen unos límites predecibles ante situaciones más o menos conocidas, lo que permite controlar las mismas. Las personas con TB se muestran incapaces de ejercer autocontrol sobre sus emociones, ya sea por su duración, intensidad o frecuencia. (4)

Este trastorno psiquiátrico es uno de los graves problemas de salud pública a los que tiene que enfrentarse la humanidad en este siglo XXI. En los estudios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la morbilidad mundial de las enfermedades, esta alteración ocupa del sexto puesto entre todos los trastornos médicos.

El TB consiste en la alteración cíclica y recurrente del estado del ánimo, entre episodios de depresión, de manía y mixtos. Pasan varios meses entre cada episodio y frecuentemente resulta incapacitante. (5) (6)

La investigación sobre este tema y su tratamiento se han convertido en una de las áreas más activas en psiquiatría. (6)

3.2. TIPOS DE TRASTORNO BIPOLAR:

La cuarta edición del manual diagnóstico estadístico (MDE), diferencia los trastornos del ánimo en depresivos y bipolares.

Los bipolares se clasifican en: Trastorno Bipolar tipo I, Trastorno Bipolar tipo II, Trastornos Ciclotímicos y Trastornos no especificados.

TRASTORNO BIPOLAR TIPO I:

Se define por la presencia de un episodio de manía, al que se pueden sumar episodios de depresión mayor o hipomanía.

TRASTORNO BIPOLAR TIPO II:

Se define por la presencia de un episodio de hipomanía y un episodio de depresión mayor, en ausencia de episodios de manía.

TRASTORNOS CICLOTÍMICOS:

La Ciclotimia se define por la presencia de numerosos episodios de síntomas hipomaníacos y de episodios de síntomas depresivos, que no llegan a cumplir criterios diagnósticos para un episodio de hipomanía o depresión mayor, y se producen durante al menos 2 años. (7)

TRASTORNOS NO ESPECIFICADOS:

Son trastornos con características bipolares que no cumplen los criterios para ningún TB específico. (5)

El criterio principal para el diagnóstico diferencial es la presencia de manía o de hipomanía, alternando con episodios de depresión. Es muy importante para el tratamiento del paciente y para su calidad de vida, un correcto manejo psicofarmacológico junto con la psicoeducación y el apoyo del entorno familiar. (5)

Nuestra comprensión de los mecanismos de acción de los antidepresivos y los estabilizadores del estado de ánimo se ha fomentado en explicaciones basadas únicamente en variaciones en los niveles de neurotransmisores. (6)

Es una entidad que, a pesar de poseer características clínicas y evolutivas propias, es de difícil diagnóstico. Este diagnóstico es hecho por el médico cuando observa que la depresión alterna con un episodio maníaco. Generalmente la depresión aparece primero y en pocas ocasiones el primer episodio de un TB es de tipo maníaco. Estos hechos clínicos permiten deducir que el criterio principal para el diagnóstico de TB es la presencia de manía (TB tipo I) o de hipomanía (TB tipo II). (5)

3.3. SINTOMAS DE LOS EPISODIOS BIPOLARES:

Los síntomas de la **depresión** se diferencian en:

- *síntomas anímicos*, en ocasiones, aunque haya tristeza, el estado de ánimo dominante es la irritabilidad, nerviosismo o sensación de vacío.
- *síntomas motivacionales y conductuales*, sufren un estado general de abstinencia, apatía y falta de motivación junto con pensamientos negativos.
- *síntomas cognitivos*, se ve alterada la atención, la memoria y la concentración.
- *síntomas físicos*, pueden sufrir insomnio o por el contrario hipersomnia diurna,
- *síntomas interpersonales*, sufren disminución del interés por la gente.

Otros posibles síntomas son: fatiga, molestias corporales difusas (dolor de cabeza, vómitos, visión borrosa, etc), pérdida de apetito, disminución de actividad sexual

Los síntomas de la **manía e hipomanía** (más leve que la manía) son en general opuestos a los de la depresión, pero también comparten algunos (problemas de sueño, trastornos del apetito, etc):

- *síntomas anímicos*, suelen sentirse irascibles, hiperactivos, en ciertos casos son hostiles, agresivos y con tendencias paranoide.
- *síntomas motivacionales y conductuales*, desarrollan una energía inagotable y desbordante. Pueden estar semanas sin apenas dormir, sin parar de hablar y sus pensamientos van más deprisa de lo que pueden expresarlos. Además tienen un escaso control de los impulsos.
- *síntomas cognitivos*, los procesos cognitivos están acelerados (habla incoherente, autoestima hipertrofiada (a veces con delirios de grandeza)). Tienen escasa capacidad para valorar las consecuencias de sus propios actos.
- *síntomas físicos*, como hiperactivación general, problemas del sueño, incremento del umbral de la fatiga, aumento del apetito, etc.
- *síntomas interpersonales*, las relaciones interpersonales se ven muy afectadas, se convierten en personas muy entrometidas, controladoras, con gran resistencia a que

se les contradiga, pueden agredir si se les intenta limitar, son ofensivas y poco conscientes de las barreras normales de las relaciones sociales. (8)

3.4. POSIBLES FACTORES ETIOLÓGICOS DEL TRASTORNO BIPOLAR:

En la mayoría de las personas con TB, no hay una causa clara para los períodos (episodios) de extrema felicidad (manía / hipomanía) o de depresión. (9)

- **Hereditarios:** de tipo autosómico dominante. (5) Diferentes genes han sido propuestos como causantes del TB. (10)
- **Tóxicos:** son desencadenantes el alcohol, el hachís, la cocaína, las anfetaminas, etc.
- **Hormonales:** relacionados con patologías de tiroides, hipófisis, gónadas y corteza suprarrenal.
- **Psicológicos:** shocks emocionales, problemáticas psicológicas profundas.
- **Factor biológico:** se han valorado hipótesis bioquímicas, catecolamínicas o indolamínicas. (5)

3.5. EPIDEMIOLOGÍA DEL TRASTORNO BIPOLAR:

El TB afecta por igual a hombres y mujeres, y generalmente comienza entre los 15 y 25 años. (9)

Existe una prevalencia a lo largo de la vida de: 1,6% para TB tipo I, y 0,5% para TB tipo II. La prevalencia de TB en personas mayores de 65 años que se encuentran en la comunidad se estima en el 0,1% y el 1%. Cuando se trata de adultos mayores residentes en asilos se eleva casi al 10% y constituye del 5% al 15% de las internaciones psiquiátricas. (5)

Si bien la causa exacta se desconoce, se presenta con mayor frecuencia en parientes de personas que padecen dicho trastorno. (9)

4. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

4.1. HIPOTESIS:

En el Trastorno Bipolar, como patología neuropsiquiátrica, existe una pérdida de fibras nerviosas a nivel de la retina y del nervio óptico que puede utilizarse como biomarcador precoz de neurodegeneración en esta patología.

4.2. OBJETIVO:

El objetivo de este estudio es valorar el estado visual y funcional de los pacientes con TB en nuestra población y comprobar si resultan útiles las mediciones realizadas de la capa de fibras nerviosas de la retina con OCT para detectar daño axonal y utilizarlo como marcador de diagnóstico y evolución de la enfermedad.

4.2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Cuantificar la disfunción visual y neurológica en pacientes con TB.

- Evaluar el daño axonal presente a nivel de la CFNR en los distintos estadios de la enfermedad.

- Evaluar la utilidad de las diferentes técnicas de análisis funcional y estructural del nervio óptico en la detección de daño axonal en el TB y el grado de correlación existente entre ellas.

5. METODOLOGÍA

Se trata de un estudio de cortes longitudinal prospectivo, en el que se planteó la colaboración a todos los pacientes afectos de TB que estaban siendo seguidos en el Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Además se contó con una población control, compuesta por los acompañantes de los pacientes que acudían al Servicio de Psiquiatría por TB, y personal del Hospital que se prestaron a colaborar en el estudio.

Este estudio fue aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA) en diciembre de 2015, siguiendo los requisitos legales de investigación.

5.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Los criterios de inclusión y exclusión que se aplicaron en este estudio fueron:

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de TB establecido por un psiquiatra
- Mejor agudeza visual corregida (MAVC) igual o superior a 0.4 (Optotipo Snellen)

Criterios de exclusión:

- Errores refractivos significativos (> 5 dioptrías de equivalente esférico o 3 dioptrías de astigmatismo)
- Presión Intraocular (PIO) de 21 mmHg o mayor
- Patología oftalmológica previa que perturbe en cualquier forma la estructura o función del nervio óptico o de la retina
- Presencia de catarata u opacidad de medios
- Patología sistémica que afecte a la visión (neuropatías isquémicas, diabetes, etc)
- Presencia de otros procesos neurológicos

5.2. PROTOCOLO EXPLORATORIO:

El protocolo exploratorio que se siguió en nuestro estudio constó de una valoración neuropsiquiátrica y de una completa exploración oftalmológica.

La valoración neuropsiquiátrica proporcionó la siguiente información:

- Tiempo de evolución de la enfermedad
- Tratamiento pautado
- Edad a la que se diagnosticó la enfermedad

Además se realizó un cuestionario de antecedentes personales en el que se recogió:

- Episodios de pérdida de visión súbita (Sí/No, hace cuanto, en qué ojo)
- Fumador (Sí/No/Exfumador, cuantos cigarros al día)
- Nivel de colesterol alto (Sí/No, necesidad de medicación)
- Nivel de glucemia alto (Sí/No, necesidad de medicación)

La exploración oftalmológica constó de:

- Mejor MAVC, con ETDRS en condiciones fotópicas (contraste normal, contraste al 2,5%, contraste al 1,25%).
- Examen del segmento anterior y valoración de opacidad del cristalino según la escala LOCS III.
- Tonometría por aplanamiento (medición de PIO).
- Fondo de ojo (evaluación del aspecto de la cabeza del nervio óptico)
- Test de visión cromática (Farnsworth D15 y Lanthony D15) con corrección de cerca.
- Campimetría computarizada SPARK con estrategia general.
- Estereopsis con test TNO (con corrección de cerca).
- SC, mediante los test Pelli Robson en condiciones fotópicas (a 1 metro y con corrección de lejos/intermedia) y CSV-1000E (a 2,5 metros y con corrección de lejos)
- OCT con el dispositivo Spectralis:
 - Axonal: protocolo N-RNFL
 - Glaucoma: Protocolo RNFL
 - Retina: Fast Macula

5.3. ESTUDIO ESTRUCTURAL DE LA CFNR

La OCT nos permite analizar mediante imágenes tomográficas la CFNR. Se trata de una técnica no invasiva, cuantitativa y reproducible, de ahí su creciente aplicación en el campo de las neuropatías ópticas.

Se caracteriza por la realización de cortes transversales micrométricos mediante la luz sobre el tejido a estudiar.

El OCT Spectralis que se utilizó en nuestro estudio es un aparato de dominio espectral (Fig.1a). Se basa en el interferómetro de Michelson. Este aparato está compuesto por una fuente de luz, un divisor de haces, un espejo de referencia y un detector (Fig.2).

La fuente de luz es un láser de diodo que emite un haz luminoso de banda ancha en el espectro infrarrojo (820 a 830 nm, según la generación del equipo). Este haz se divide en dos haces en el divisor, uno de los cuales irá dirigido al espejo de referencia, que se encuentra a una distancia conocida, y el otro a la retina (al tejido del cual se debe obtener la imagen). Después se compara la luz reflejada desde la retina con la luz reflejada por el espejo de referencia y, cuando ambos reflejos coinciden en el tiempo, se produce el fenómeno de interferencia, que es captado por el detector.

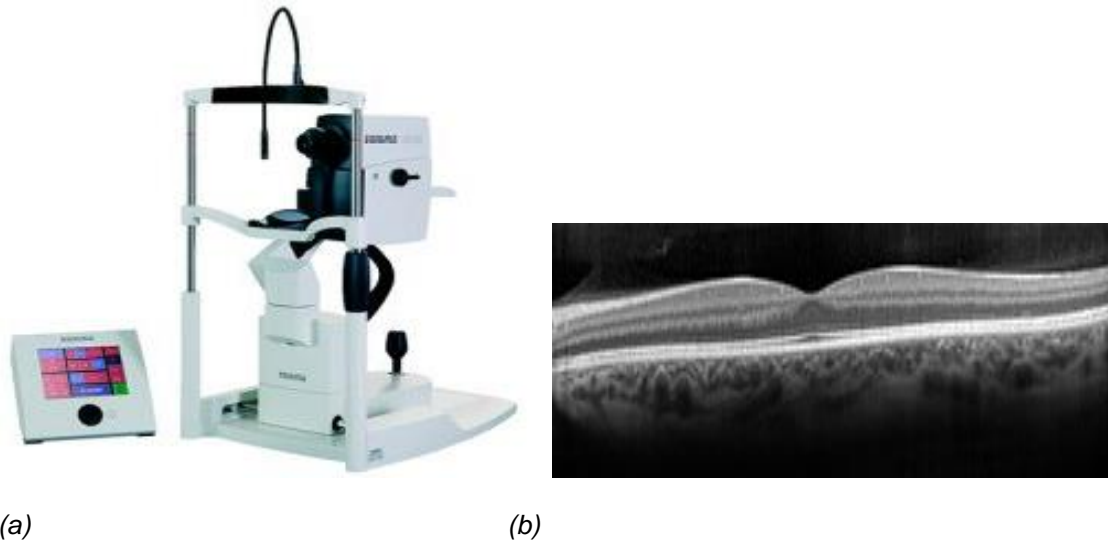


Figura 1: Tomografía de coherencia óptica Spectralis (Heidelberg Engineering, Alemania)

De este modo la estructura interna es medida de forma no invasiva, midiendo el retraso en el eco de la luz al ser reflejado de las microestructuras retinianas.

Las imágenes se consiguen realizando medidas axiales sucesivas en diferentes posiciones transversas, lo que permite obtener una imagen bidimensional (la tomografía).

Puesto que se conoce la distancia a que se encuentra el espejo de referencia, se puede determinar la distancia a la que está la estructura de la retina. De esta manera se puede realizar una gráfica con las distintas medidas recibidas y se obtiene una imagen en sentido axial (Fig.1b).

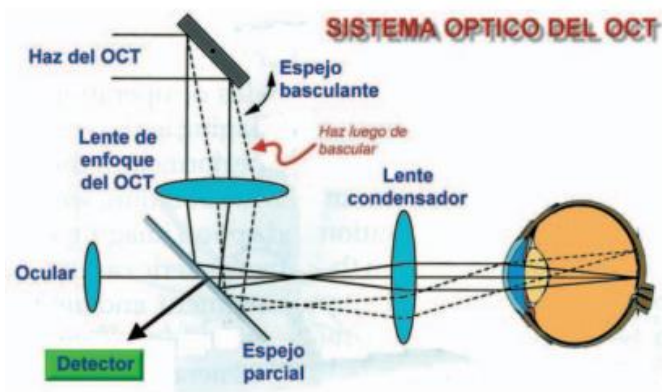


Figura 2. Sistema óptico en el que está basado el OCT

Cada barrido de la imagen abarca una profundidad de 2 mm y se compone de 1024 puntos. Se pueden hacer entre 100 y 512 imágenes cada vez.

Para interpretar las imágenes, se establece una escala de colores en función de la reflectividad del tejido analizado. Si la reflectividad es alta (colores blanco-rojo) implica un bloqueo parcial o total al paso de luz (sangre, exudados lipídicos, fibrosis), y si la reflectividad es baja (colores azul-negro) expresa poca o nula resistencia de los tejidos al paso de luz (edema, cavidades quísticas).

En los protocolos de barrido rápido, la resolución de cada tomograma radial se encuentra por debajo del máximo posible, pero tienen la gran ventaja de permitir la obtención de los seis tomogramas radiales en un solo barrido, con la consecuente mejora en su centrado y la ventaja adicional de la rapidez en la realización de la prueba.

Una imagen tomográfica individual está compuesta por un total de 50.000 puntos y una resolución transversal de aproximadamente 20 micras.

Es importante tener en cuenta que la técnica del OCT se ve limitada cuando existen opacidades en los medios oculares, como por ejemplo cataratas, turbidez vítrea, etc. En cambio las aberraciones oculares o una pupila poco dilatada no condicionan la realización de las medidas.

En nuestro estudio se utilizaron 3 protocolos. El *protocolo Macular* se compone de 6 barridos lineales equidistantes entre sí por un eje central común. A partir de él, se obtienen dos mapas circulares, uno de cada ojo, centrados en mácula que representan el grosor y el volumen de la retina en esa zona en 9 áreas distintas: una central, 4 regiones (superior, inferior, nasal y temporal) en un círculo de 3mm de diámetro respecto al centro, y otras cuatro (también superior, inferior, nasal y temporal) en un círculo de 6mm de diámetro respecto al centro macular (Fig. 3). (11)

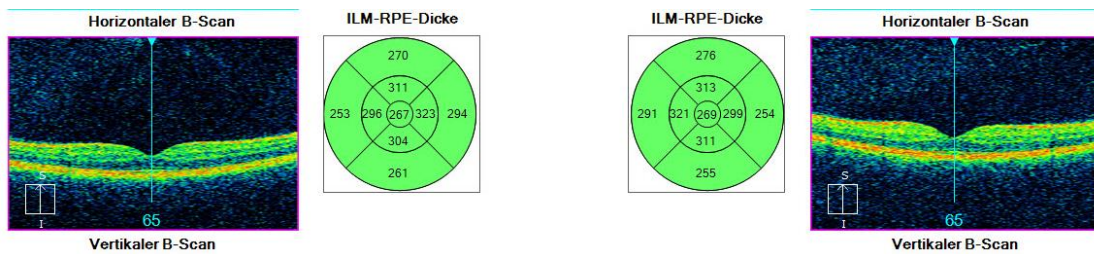


Figura 3. Mapa OCT ,9 áreas protocolo macular.

Con los *protocolos de nervio óptico* (axonal y de espesor de CFNR), a partir de un corte circular centrado en el NO, se obtienen los valores de espesores de CFNR de forma global, de los cuatro cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal) y de la región temporal-superior, temporal-inferior, nasal-superior y nasal-inferior (Fig. 4).

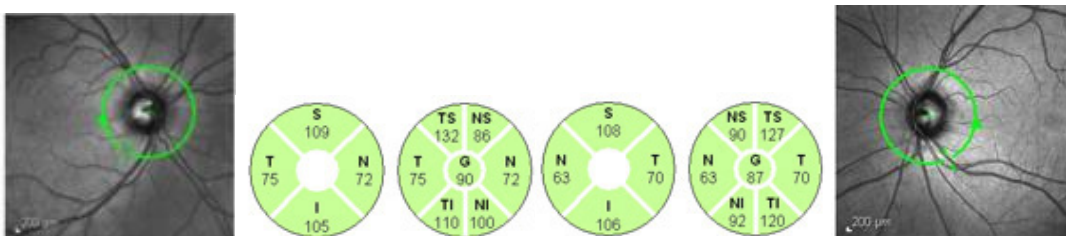


Figura 4. Mapa OCT, 9 áreas protocolos de NO.

5.4. ESTUDIO FUNCIONAL

Se realizó la medición de la AV, la SC, la perimetría automatizada Spark, la estereopsis y los test de visión cromática.

- Se tomó la **AV** con el test *ETDRS* (Fig.5) con corrección para visión lejana, de manera monocular y en condiciones fotópicas. Este test facilita la medición la AV de forma más fiable, generalizada y reproducible.

Estos optotipos de escala logarítmica o de Baley-Lovie fueron diseñados a finales de los años 70. La fiabilidad de la medida aumenta al incrementar el número de letras, en cada línea de optotipos hay 5 letras y se debe presentar el mismo número de optotipos en cada nivel de AV. Entre cada fila hay una progresión de 0.2 unidades logarítmicas y el espacio entre filas y entre letras debe ser igual que el tamaño de las letras. (12)

Hay tres láminas con diferente contraste, la primera con contraste normal (el 100%), la segunda con el 2.5% y la tercera con el 1.25%. Se utilizará la anotación LogMar por ser la más utilizada en estudios clínicos debido a su precisión.

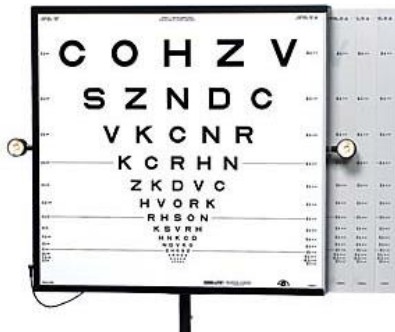


Figura 5: Optotipos para medición de la agudeza visual con láminas ETDRS.

- **La sensibilidad al contraste** se define como la inversa del umbral de contraste. La habilidad que tiene el sistema visual para discriminar un objeto sobre un determinado fondo. La medida de este parámetro permite caracterizar con mayor detalle la función visual.

Se utilizó el test CSV1000E (Fig.6), que presenta 4 frecuencias espaciales de 3, 6, 12 y 18 ciclos/grado, situados en 4 filas de manera que se presentan 2 láminas circulares en cada nivel de contraste para cada frecuencia espacial. Ambas situadas una encima de la otra, en una de las láminas se representa la red sinusoidal y en la otra un patrón gris uniforme. (12) El sujeto se colocará a 2.5 metros de distancia al test.

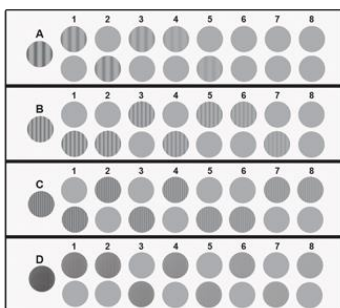


Figura 6: test de sensibilidad a contraste CSV1000E.

También se utilizó el test Pelli Robson (Fig.7), este test consta de una tarjeta de 86 x 63 cm que se sitúa a la distancia de 1 metro del observador. Consiste en 16 tríos de letras de 4.9 x 4.9 cm con una frecuencia espacial de aproximadamente 1 ciclo/grado. Cada trio de letras presenta el mismo contraste que va decreciendo con un factor de 0.15 unidades logarítmicas. (12)



Figura 7: test de sensibilidad al contraste Pelli-Robson

- **Los test de estereopsis** presentan una imagen similar a cada ojo pero desplazadas levemente de manera que estimulan puntos no correspondientes en retina. La cantidad de separación entre las 2 imágenes es medida en segundos de arco.

El test de TNO (Fig.8) se basa en el uso de imágenes diferentes en rojo y verde, de manera que, al observar con unas gafas rojo-verde, en un ojo se forma una imagen (filtro rojo) y en el otro una ligeramente diferente (filtro verde). La suma de las 2 imágenes formara la percepción cortical de las 3 dimensiones. Dispone de 7 láminas. Las 3 primeras detectan la presencia o no de estereopsis y las últimas permiten cuantificar la sensibilidad estereoscópica. (12)



Figura 8: Test de TNO para evaluación de la visión estereoscópica.

- Se estudió también la **visión del color** con corrección para visión de cerca mediante los siguientes test de visión cromática:

FARNSWORTH D15 (Fig.9):

Los sujetos utilizando su prescripción habitual, realizaron la prueba sobre una mesa a unos 50 cm. El test consta de 15 fichas de colores con una tonalidad distinta cada una de ellas que deberá colocar en una secuencia lógica de color, es decir, ordenándolas por tonos continuos. (13)



Figura 9: Test de Farnsworth D15 para evaluar la visión cromática.

Los resultados se interpretan uniendo con una línea los puntos siguiendo el orden por el que han sido clasificadas las fichas por el sujeto. La inclinación de las líneas trazadas que se asemeje más a la de las anomalías indicadas en la hoja de resultados sugiere el tipo de anomalía que presenta el sujeto. Con este test es posible hacer un diagnóstico rápido y detectar defectos moderados o graves en sujetos protanopes (ausencia de percepción del color rojo), deuteranopes (ausencia de percepción del color verde) o tritanopes (ausencia de percepción del color azul). (13)

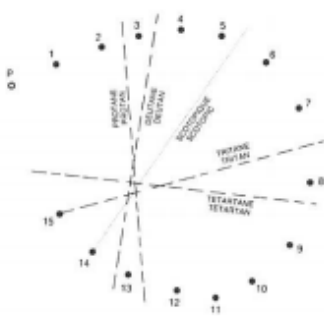


Figura 10: Ficha utilizada para anotar los resultados del test Farnsworth D15

LANTHONY D15 (Fig.11):

Este test de color se asemeja al anterior, con la diferencia de que utiliza fichas desaturadas, lo cual hace el test mucho más difícil. El resultado es que la prueba de Lanthony diferencia la visión del color normal de cualquier defecto del color, para los defectos congénitos y adquiridos. (14)



Figura 11: Test de Lanthony D15 para evaluar la visión cromática.

- El **campo visual** se evaluó con corrección para visión de cerca mediante el perímetro *Oculus con estrategia SPARK* (Fig.12).

Es un campímetro completo compacto que evalúa hasta 30° centrales del campo visual. Que se diseñó para el uso combinado como "Screener" de campo visual y perímetro.

La estrategia de examen SPARK fue desarrollada principalmente para realizar exámenes clínicos de los pacientes con glaucoma con el fin de ser utilizado en sospechas de patologías neurológicas. Está disponible como una opción de software adicional para todos los

perímetros OCULUS. Permite una medición rápida y muy precisa de los umbrales en el campo de visión central. (15)

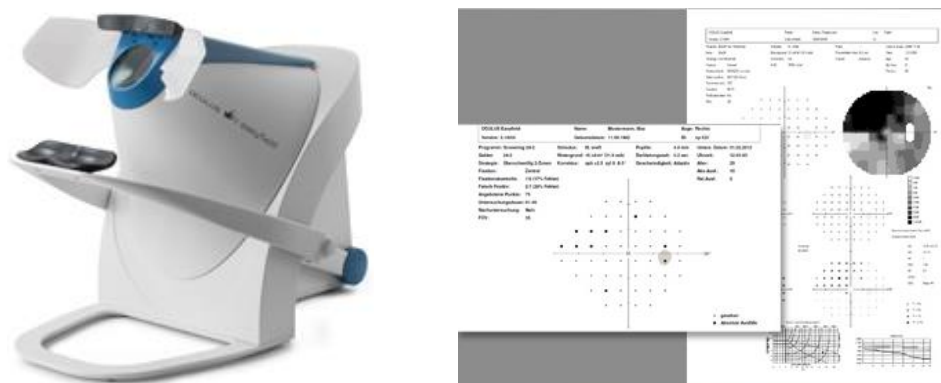


Figura 12. Campo visual Spark (Oculus).

5.5. VARIABLES

Variables de valoración neurológica: edad, sexo, tiempo de evolución desde el diagnóstico y tratamiento recibido.

Variables de valoración oftalmológica: AV con test EDTRS, PIO, color de la papila (normal, palidez difusa, palidez sectorial), tamaño de excavación papilar, índices de visión cromática de Farnsworth y Lanthony, puntuación del test de Pelli Robson, puntuación del test CSV 1000E a diferentes frecuencias, puntuación del test TNO, espesores de la CFNR y espesores de los 9 sectores maculares medidos mediante OCT Spectralis y OCT Triton.

5.6. ESTADISTICA. TEST UTILIZADOS

Todos los datos se analizaron con el programa SPSS versión 20.0 (SPSS Incorporación, Chicago, IL).

Para describir los valores de las variables incluidas en este estudio se utilizaron la media y la desviación estándar.

El test de Kolmogorov Smirnov permitió ver si la muestra seguía o no una distribución normal. Esta prueba permite medir el grado de concordancia entre la distribución de un conjunto de datos y una distribución teórica específica. Su objetivo es contrastar si las observaciones podrían proceder razonablemente de la distribución especificada, comprobando si las variables (en nuestro caso la edad, sexo, PIO, etc) se distribuyen normalmente. (16) Debido a que los datos siguieron una distribución normal, se aplicaron test paramétricos. Los resultados se compararon mediante el test de la T-Student.

El p-valor que se eligió como significación estadística fue 0.05.

6. RESULTADOS:

Se analizaron 102 ojos en total, 72 de sujetos sanos y 30 ojos de pacientes con síndrome maniaco depresivo (TB). A todos ellos se les analizaron ambos ojos y posteriormente se seleccionó uno de ellos al azar.

La edad media de los pacientes sanos fue de $49,09 \pm 11,98$ años y la de los pacientes bipolares de $48,78 \pm 8,38$ años. El P valor fue 0,884, por lo tanto no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos respecto a la edad.

La media de los años de evolución de la enfermedad fue de 16.46 ± 6.29 años. Ninguno de ellos había tenido episodios de pérdida de AV a lo largo de su enfermedad ni eran diabéticos. Sólo un 20% presentaron niveles de colesterol alto. Un 73% de la muestra eran o habían sido fumadores.

El porcentaje de hombres en el grupo de controles fue 58,3% y en el grupo de pacientes era 60%, mientras que el porcentaje de mujeres en el grupo de controles fue 41.6% y en el grupo de bipolares 40%. El P valor en este caso era 0,504 lo que indicó que no había diferencias significativas entre ambos grupos respecto al sexo.

1. ESTADÍSTICA ANALÍTICA.

Los resultados de las variables de AV, SC y test de color fueron los siguientes:

	CONTROLES		BIPOLARES		P VALOR
	Media	Desviación	Media	Desviación	
AV con test ETDRS (saturación 100%)	-0,08	±0.09	-0.08	± 0.11	0.770
AV con test ETDRS (saturación 2.5%)	0.33	± 0.13	0.43	± 0.10	<0.001
AV con test ETDRS (saturación 1.25%)	0.26	± 0.15	0.37	± 0.10	<0.001
SC con test PELLI-ROBSON	1.89	± 0.11	1.93	± 0.07	0.130
SC con test CSV 1000 (Fotópico 3 c/s)	1.72	± 0.18	1.80	± 0.14	0.450
SC con test CSV 1000 (Fotópico 6 c/s)	1.96	± 0.18	1.76	± 0.16	0.130
SC con test CSV 1000 (Fotópico 9 c/s)	1.61	± 0.21	1.93	± 0.24	0.230
SC con test CSV 1000 (Fotópico 12 c/s)	1.13	± 0.22	1.23	± 0.25	0.430
Test de color FARNSWORTH (AC_CCI)	1.08	± 0.37	1.09	± 0.20	0.880
Test de color FARNSWORTH (CINDEX)	1.17	± 0.44	1.27	± 0.36	0.260
Test de color FARNSWORTH (CCI)	1.13	± 0.4	5.76	± 25.35	0.050
Test de color FANSWORH (CONFANGLE)	58.02	± 25.14	63.14	± 6.16	0.270
Test de color FARNSWORTH (SINDEX)	1.63	± 0.39	1.76	± 0.41	0.090
Test de color FARNSWORTH (TIEMPO)	85.35	± 50.25	84.30	± 48.50	0.080
Test de color LANTHONY (AC_CCI)	1.12	± 0.33	1.39	± 0.34	<0.001
Test de color LANTHONY (CINDEX)	1.49	± 0.54	1.88	± 0.50	<0.001
Test de color LANTHONY (CCI)	1.34	± 0.40	1.63	± 0.39	<0.001
Test de color LANTHONY (CONFANGLE)	56.67	± 31.55	55.39	± 30.93	0.840
Test de color LANTHONY (INDEX)	1.78	± 0.50	1.85	± 0.36	0.450
Test de color LANTHONY (TIEMPO)	86.77	± 40.13	88.02	± 39.32	0.120

Tabla 1. Medias de los resultados y p valor de las pruebas realizadas a pacientes bipolares y controles. Se indican en rojo los resultados estadísticamente significativos ($p < 0.05$).

Los resultados de AV con el test ETDRS con saturación 2.5% y 1.25% presentaron diferencias estadísticamente significativas. También aparecen diferencias significativas en algunos de los resultados del test de color Lanthony, concretamente en los apartados AC_CCI, CINDEY Y CCI. En el resto de los parámetros analizados no se encontraron diferencias significativas.

2. COMPARACIÓN DE PARÁMETROS DEL OCT ENTRE CONTROLES Y PACIENTES BIPOLARES.

2.1. OCT MACULARES (9 ÁREAS)

Los resultados de las variables de espesor macular medidos con OCT fueron los siguientes:

	CONTROLES		BIPOLARES		P VALOR
	Media	Desviación	Media	Desviación	
OCT MACULAR (zona central)	279.71	± 18.00	270.53	± 22.53	0.100
OCT MACULAR (zona interior superior)	342.43	± 32.55	346.10	± 34.27	0.340
OCT MACULAR (zona interior nasal)	339.88	± 14.45	341.33	± 13.85	0.450
OCT MACULAR (zona interior inferior)	339.90	± 17.95	340.40	± 16.20	0.840
OCT MACULAR (zona interior temporal)	326.09	± 12.20	326.09	± 13.22	0.410
OCT MACULAR (zona exterior superior)	300.44	± 10.54	300.13	± 10.78	0.220
OCT MACULAR (zona exterior nasal)	315.44	± 15.65	316.73	± 14.98	0.390
OCT MACULAR (zona exterior inferior)	287.87	± 10.32	287.23	± 9.59	0.340
OCT MACULAR (zona exterior temporal)	287.54	± 13.54	290.23	± 14.77	0.500

Tabla 2. Comparación estadística OCT macular entre pacientes bipolares y controles.
(Mediadas del espesor en μm)

En los resultados obtenidos con el OCT en la zona macular no se observaron diferencias estadísticamente significativas (<0.05) en ninguna de las zonas analizadas.

2.2. VALORES DE CFNR CON PROTOCOLO GLAUCOMA DEL OCT SPECTRALIS:

Con el protocolo de glaucoma, los resultados obtenidos fueron los mostrados en la Tabla 3. Se detectaron diferencias significativas en algunas zonas analizadas (temporal, temporal superior y temporal inferior), demostrándose la existencia de un mayor número de fibras nerviosas en estas zonas en los pacientes sanos (controles).

	CONTROLES		BIPOLARES		P VALOR
	Media	Desviación	Media	Desviación	
OCT NO (espesor global)	97.53	± 13.33	98.36	± 8.27	0.760
OCT NO (zona superior)	121.56	± 20.54	120.39	± 12.71	0.780
OCT NO (zona nasal)	72.47	± 13.82	74.50	± 15.21	0.530
OCT NO (zona inferior)	124.77	± 26.09	128.21	± 20.19	0.530
OCT NO (zona temporal)	75.44	± 14.83	62.82	± 10.13	<0,001
OCT NO (zona temporal superior)	104.98	± 24.94	92.57	± 16.71	<0,001
OCT NO (zona temporal inferior)	109.27	± 27.97	100.79	± 20.24	<0,001
OCT NO (zona nasal superior)	106.61	± 25.63	106.36	± 16.79	0.600
OCT NO (zona nasal inferior)	112.17	± 26.72	112.68	± 31.62	0.760

Tabla 3. Comparación estadística de los valores de OCT CFNR con protocolo glaucoma entre pacientes bipolares y controles. (Mediadas del espesor en μm)

2.3. VALORES DE CFNR CON PROTOCOLO AXONAL DEL SPECTRALIS:

Con el protocolo axonal, los resultados obtenidos fueron:

	CONTROLES		BIPOLARES		P VALOR
	Media	Desviación	Media	Desviación	
OCT AXONAL NO (espesor global)	96.50	± 5.19	98.14	± 8.77	0.420
OCT AXONAL NO (zona superior)	119.25	± 3.86	121.03	± 14.94	0.810
OCT AXONAL NO (zona nasal)	71.27	± 5.98	79.24	± 14.17	0.080
OCT AXONAL NO (zona inferior)	125.50	± 14.24	129.24	± 19.86	0.460
OCT AXONAL NO (zona temporal)	77.64	± 10.00	68.69	± 12.38	0.040
OCT AXONAL NO (zona nasal superior)	115.50	± 11.35	109.03	± 20.04	0.530
OCT AXONAL NO (zona nasal inferior)	120.00	± 8.98	116.86	± 33.76	0.850
OCT AXONAL NO (zona temporal superior)	142.75	± 18.78	133.17	± 18.65	<0.001
OCT AXONAL NO (zona temporal inferior)	153.00	± 30.25	141.90	± 19.53	<0.001

Tabla 4. Comparación estadística OCT CFNR con protocolo axonal entre pacientes bipolares y controles. (Mediadas del espesor en μm)

Con el protocolo axonal se detectaron diferencias significativas en las zonas temporal, temporal-superior y temporal-inferior, confirmando un mayor número de fibras nerviosas en las zonas mencionadas en los pacientes sanos respecto a los bipolares.

7. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

7.1. CRITERIOS SEGUIDOS EN LA ELABORACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio recoge todos los datos obtenidos en el HUMS de los pacientes bipolares diagnosticados desde el año 2015, momento en el que fue aceptado el proyecto. Se analizaron 72 ojos de pacientes sanos y 30 ojos de pacientes con TB. Al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas en sexo y edad entre los dos grupos del estudio, podemos asegurar que las diferencias que se encontraron en los valores de las diferentes variables analizadas, no fueron producidas por la degeneración atribuible a la edad o por la diferencia de sexo.

La muestra de pacientes bipolares analizados en este estudio podría parecer pequeña, pero ha sido imposible conseguir un tamaño muestral mayor, dada la baja incidencia de pacientes con TB que se registran en el Hospital Universitario Miguel Servet. A pesar de que sería favorable aumentar el tamaño de esta muestra, podemos afirmar que, con nuestro tamaño muestral, los datos obtenidos son fiables y significativos.

Para conseguir la muestra de pacientes de este estudio se eligieron unos criterios de inclusión y exclusión específicos: no se admitieron pacientes con una MAVC menor de 0.4 (Snellen), puesto que se quiso obtener unos resultados comparables entre sí, sin que influyera de manera significativa al realizar las pruebas una AV baja en algunos pacientes; de igual manera tampoco fueron admitidos aquellos sujetos que sufrieran otros procesos neurológicos, presencia de cataratas u opacidad de los medios oculares, alguna patología sistémica que afectara a la visión (neuropatías isquémicas, diabetes, etc), defectos refractivos significativos, PIO de 21 mmHg o mayor, o con alguna patología oftalmológica que pudieran trastornar la estructura o función del NO o de la retina.

Para garantizar que se cumplían estos criterios de inclusión y exclusión se realizó un completo examen del segmento anterior y se valoró la opacidad del cristalino según la escala LOCS III, tonometría por aplanamiento (medición de PIO), fondo de ojo (evaluación del aspecto de la cabeza del nervio óptico).

La OCT toma un papel muy importante en el proyecto, puesto que uno de los objetivos del estudio era evaluar el daño axonal presente a nivel de la CFNR. Para ello se utilizó el dispositivo OCT Spectralis, uno de los tomógrafos de última generación.

También se eligieron determinadas pruebas para valorar los aspectos fundamentales de la función visual, tales como AV con ETDRS. Este test es muy utilizado en proyectos de investigación debido a su reproducibilidad y fiabilidad, por este motivo fue seleccionado para este proyecto, de manera que pudiera compararse con resultados de otras investigaciones similares.

A todos los pacientes del estudio se les realizó una campimetría computarizada SPARK con la estrategia general, como screening. Este método es utilizado para sospechas de patologías neurológicas, donde se observan los 30º centrales del campo visual.

Se valoró la SC mediante los test Pelli Robson (a 1 m del paciente) y CSV-1000E (a 2.5 m del paciente).

Para la evaluación de visión cromática se utilizaron los test Farnsworth D15 y Lanthony D15, ya que al tener un número reducido de piezas es posible detectar de forma sencilla y rápida defectos moderados o graves de la visión del color y clasificar el tipo de defecto. El test de Lanthony D15 resulta más complicado para los pacientes, pero es capaz de detectar cualquier defecto en la visión del color.

En la valoración de la estereopsis a los pacientes se les realizó el test TNO, que comprueba la existencia o no de estereopsis y además cuantifica la sensibilidad estereoscópica. Es un test muy sencillo para cualquier paciente, que no requiere un gran instrumental y resulta muy completo.

7.2. RESULTADOS OBTENIDOS. CONCLUSIONES

Con los datos estadísticos obtenidos se puede confirmar que hay diferencias significativas entre los pacientes con TB y los sanos, teniendo los pacientes bipolares más deficiencias en algunos aspectos visuales, como son una menor AV con test ETDRS con saturación al 2.5% y 1.25% y peor discriminación del color con el test de color Lanthony.

También se ha comprobado que existe daño a nivel de la retina. Con el protocolo de glaucoma y axonal se detectaron diferencias significativas en algunas zonas analizadas: temporal, temporal superior y temporal inferior, demostrándose la existencia de un mayor número de fibras nerviosas en estas zonas en los pacientes sanos (controles).

Los resultados de este estudio se asemejan a los encontrados en otro similar realizado con la enfermedad de Parkinson (Martín, Yoel Nicomedes Rodríguez y Lester, Pola Alvarado. Manifestaciones neurooftalmológicas en la enfermedad de Parkinson.) en el que se compara el grosor de capas de la retina en pacientes con la enfermedad y controles, mediante OCT del dominio espectral. En este estudio se encuentran diferencias en el grosor de la capa de fibras nerviosas entre ambos pacientes, estando disminuida en los pacientes con Parkinson. En la enfermedad de Parkinson también se dañan todas las vías pero suele ser más marcado en el eje rojo-verde. Este patrón es contrario a la afectación típica por la edad u otras enfermedades como el glaucoma y algunas maculopatías donde predomina el eje azul-amarillo. En los pacientes con TB en cambio, no se ve afectada la visión del color. (17)

Con todos los resultados obtenidos del proyecto con pacientes bipolares, se puede concluir que resultaron útiles las técnicas utilizadas de análisis funcional y estructural del NO en la detección de daño axonal en el TB, pudiéndose utilizar como marcador de disfunción neurológica en estos pacientes.

De modo que podría ser interesante realizar dichas pruebas con el fin de conseguir un diagnóstico precoz más sencillo y fiable de esta enfermedad neurodegenerativa.

BIBLIOGRAFÍA:

1. **Concepción Santano Sánchez, Jesús Pintor Just.** El ojo, ventana al Sistema Nervioso Central; Real Academia Nacional de Farmacia. [En línea] 2009.
<http://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/917/885>. 12.
2. El fondo de ojo puede servir para un rápido diagnóstico de la esquizofrenia; PERIÓDICO HERALDO . [En línea] HERALDO, 2017.
http://www.heraldo.es/noticias/suplementos/salud/2015/07/29/el_fondo_ojo_puede_servir_para_rapido_diagnostico_esquizofrenia_419006_1381024.html.
3. La esquizofrenia y el trastorno bipolar podrían tener una causa genética común. [En línea] EL PAIS, 9 de Septiembre de 2003.
https://elpais.com/diario/2003/09/09/salud/1063058405_850215.html.
4. **Callejón Aliaga, Ana Begoña.** Análisis bibliométrico del trastorno bipolar (1995-2001). [En línea] 3 de enero de 2003. <http://www.redalyc.org/comocitar.oa?id=33730111>.
5. **Mariela Lucia Jara, Karina Lorena Lana, Liliana Soledad Schneider.** Trastornos Bipolares; FACULTAD DE MEDICINA, UNNE. [En línea]
http://med.unne.edu.ar/revista/revista177/5_177.pdf.
6. **E. Sherwood Brown, MD,PhD.** *CLÍNICAS PSIQUIÁTRICAS DE NORTEAMERICA, Trastorno Bipolar; vol 28, nº 2.* s.l. : ELSEVIER SAUNDERS, 2005.
7. **Association, American Psychiatric.** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Fifth edition (DSM-5). Arlington : American Psychiatric Publishing, 2013.
8. **Amparo Belloch, Bonifacio Sandín, Francisco Ramos.** *Manual de psicopatología.* s.l. : McGraw-Hill, 2009. Vol. 2.
9. **David B. Merrill, MD, profesor clínico asistente de Psiquiatría, Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Columbia Medical Center, Nueva York.** University og Maryland medical center; Trastorno bipolar. [En línea] 31 de 1 de 2013.
<http://www.umm.edu/health/medical/spanishency/articles/trastorno-bipolar>.
10. **Vieta, E.** TRASTORNOS BIPOLARES. s.l. : Springer-Verlag Ibérica.
11. **Quintás, Francisco Lugo, García-Pardo, Caridad Griñó y León, Margarita.** Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) Funcionamiento y utilidad en patología macular. Vol. 427, págs. 12-14.
12. **Raul, Martín Herranz y Gerardo, Vecilla Abtolínez.** MANUAL DE OPTOMETRÍA. s.l. : Panamericana, 2011.
13. **Coca Torrents, Isaura.** EVALUACIÓN DE LAS ESTRATEGIAS DE ADAPTACIÓN A DISFUNCIONES DE LA VISION DEL COLORr. [En línea] Universidad Politécnica de Cataluña, 27 de junio de 2012.
https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2099.1/15589/TFM_Isaura_Coca.pdf.

14. **La Facultad de Optometría de la Universidad Estatal de Ohio, Columbus, 43210, USA.** La fiabilidad de la prueba Lanthony Desaturated D-15. . [En línea] Diciembre de 2005. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16357647>.
15. **ESSILOR.** OCULUS Easyfield Perímetro. [En línea] https://essilor.es/wp-content/uploads/2016/09/Easyfield_C_es.pdf.
16. **García Bellido, R. y González Such, J. y Jornet Meliá, J.M.** SPSS: PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS. KOLMOGOROV SMIRNOV. [En línea] Grupo de Innovacion Educativa. UNIVERSIDAD DE VALENCIA. http://www.uv.es/innomide/spss/SPSS/SPSS_0802A.pdf.
17. **Martín, Yoel Nicomedes Rodríguez y Lester, Pola Alvarado.** Manifestaciones neurooftalmológicas en la enfermedad de Parkinson. [En línea] enero-abril de 2013. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762013000100017.