



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

TRABAJO FINAL DE GRADO

ALTERACIONES OCULARES Y VISUALES EN PACIENTES CON PARKINSON

NURIA SÁNCHEZ FERNÁNDEZ

DIRECTOR/A: Juan Carlos Ondategui Parra
DEPARTAMENTO: ÓPTICA Y OPTOMETRIA

16 de enero de 2023



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

ALTERACIONES OCULARES Y VISUALES EN PACIENTES CON PARKINSON

RESUMEN

OBJETIVO: Realizar una revisión bibliográfica sistemática sobre las alteraciones oculares y visuales en pacientes con la enfermedad de Parkinson.

MÉTODOS: Siguiendo la metodología Prisma, se elaboró una revisión bibliográfica sistemática en las bases de datos de PubMed, Web of Science y Medline, de artículos publicados los últimos diez años. Tras el proceso de selección de artículos y criterios de selección, se han analizado 60 artículos.

RESULTADOS: Los pacientes con la enfermedad de Parkinson pueden presentar diferentes alteraciones oculares en el segmento anterior, como el síndrome de ojo seco y alteraciones en el segmento posterior, como la disminución de espesor de algunas capas retinianas o del nervio óptico. También pueden presentar efectos adversos a fármacos antiparkinsonianos. Destacar que pueden presentar alteraciones visuales binoculares, sensoriales y alucinaciones visuales. Todas ellas pueden limitar las actividades básicas de la vida diaria del paciente. Las alteraciones oculares de estos pacientes pueden ser detectadas de forma objetiva y no invasiva mediante la tomografía de coherencia óptica (OCT).

CONCLUSIÓN: Los pacientes con la enfermedad de Parkinson pueden presentar múltiples alteraciones oculares y visuales. Unos posibles biomarcadores podrían ser, analizar los cambios en la estructura y grosor de la retina y determinar cambios en la película lagrimal.



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

ALTERACIONS OCULARS I VISUALS EN PACIENTS AMB PARKINSON

RESUM

OBJECTIU: Realitzar una revisió bibliogràfica sistemàtica sobre les alteracions oculars i visuals en pacients amb la malaltia de Parkinson.

MÈTODES: Seguint la metodologia Prisma, es va elaborar una revisió bibliogràfica sistemàtica en les bases de dades de PubMed, Web of Science i Medline, d'articles publicats els últims deu anys. Després del procés de selecció d'articles i criteris de selecció, s'han analitzat 60 articles.

RESULTATS: Els pacients amb la malaltia de Parkinson poden presentar diferents alteracions oculars en el segment anterior, com la síndrome d'ull sec i alteracions en el segment posterior, com la disminució de gruix d'algunes capes retinianes o del nervi òptic. També poden presentar efectes adversos a fàrmacs antiparkinsonians. Destacar que poden presentar alteracions visuals binoculars, sensorials i al·lucinacions visuals. Totes elles poden limitar les activitats bàsiques de la vida diària del pacient. Les alteracions oculars d'aquests pacients poden ser detectades de manera objectiva i no invasiva mitjançant la tomografia de coherència òptica (OCT).

CONCLUSIÓ: Els pacients amb la malaltia de Parkinson poden presentar múltiples alteracions oculars i visuals. Uns possibles biomarcadors podrien ser, analitzar els canvis en l'estructura i gruix de la retina i determinar canvis en la pel·lícula lacrimal.



GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

OCULAR AND VISUAL ALTERATIONS IN PATIENTS WITH PARKINSON

ABSTRACT

OBJECTIVE: To carry out a systematic bibliographic review on ocular and visual alterations in patients with Parkinson's disease.

METHODS: Following the Prisma methodology, a systematic bibliographic review was carried out in the PubMed, Web of Science and Medline databases, of articles published in the last ten years. After the article selection process and selection criteria, 60 articles have been analysed.

RESULTS: Patients with Parkinson's disease may present different ocular alterations in the anterior segment, such as dry eye syndrome, and alterations in the posterior segment, such as a decrease in the thickness of some retinal layers or the optic nerve. They can also present adverse effects to antiparkinsonian drugs. It should be noted that they may present binocular, sensory visual alterations and visual hallucinations. All of them can limit the basic activities of the patient's daily life. Ocular changes in these patients can be detected objectively and non-invasively by optical coherence tomography (OCT).

CONCLUSION: Patients with Parkinson's disease can present multiple ocular and visual alterations. Some possible biomarkers could be analyzing changes in the structure and thickness of the retina and determining changes in the tear film.



ÍNDICE:

1	INTRODUCCIÓ	14
2	JUSTIFICACIÓ Y OBJETIVOS	15
2.1	Objetivo principal	15
2.2	Objetivos específics	15
3	METODOLOGÍA	16
3.1	Estrategia y búsqueda Bibliogrfica	16
3.2	Selecci3n de artículos	16
3.3	Criterios de identificaci3n	17
3.4	Artículos definitivos	17
3.5	Diagrama de Flujo	18
4	ENFERMEDAD DE PARKINSON	19
4.1	Etiología	19
4.2	Sintomatología	21
4.3	Estadios de Hoehn y Yahr	21
4.4	Edad diagn3stica	22
4.5	Factores de riesgo	23
4.6	Pruebas diagn3sticas	23
4.7	Diagn3stico diferencial	26
5	ALTERACIONES OCULARES	27
5.1	Alteraciones del segmento anterior y superficie ocular	27



5.1.1	Blefaroespasm	28
5.1.2	Blefaritis	31
5.1.3	Síndrome de ojo seco	33
5.2	Alteraciones del segmento posterior	35
5.2.1	Presión intraocular	35
5.2.2	Campo visual	38
5.2.3	Estructuras de la retina	41
6	ALTERACIONES VISUALES	47
6.1	Visión binocular	47
6.1.3	Alteración	48
6.1.4	Sintomatología	48
6.1.5	Factor de riesgo	49
6.1.6	Pruebas diagnósticas	49
6.1.7	Tratamiento	50
6.2	Movimientos sacádicos	51
6.2.1	Alteración	51
6.2.2	Sintomatología	52
6.2.3	Factor de riesgo	52
6.2.4	Pruebas diagnósticas	53
6.2.5	Tratamiento	53
6.3	Estereopsis	54
6.3.1	Alteración	54
6.3.2	Sintomatología	55
6.3.3	Factor de riesgo	55



6.3.4	Pruebas diagnósticas	55
6.3.5	Tratamiento	56
6.4	Visión del color	57
6.4.1	Alteración.....	57
6.4.2	Sintomatología.....	58
6.4.3	Factor de riesgo.....	58
6.4.4	Pruebas diagnósticas	58
6.4.5	Tratamiento	59
6.5	Sensibilidad al contraste	60
6.5.1	Alteración.....	60
6.5.2	Sintomatología.....	60
6.5.3	Factor de riesgo.....	61
6.5.4	Pruebas diagnósticas	61
6.5.5	Tratamiento	62
6.6	Alucinaciones visuales	63
6.6.1	Sintomatología.....	63
6.6.2	Factor de riesgo.....	63
6.6.3	Tratamiento	63
7	FARMACOLOGÍA	64
7.1	Efectos adversos.....	64
7.2	Comorbilidad	66
8	DISCUSIÓN	67
8.1	Objetivos	68
8.1.1	Película lagrimal	69



8.1.2	Retina	69
9	CONCLUSIONES	70
10	AGRADECIMIENTOS	70
11	BIBLIOGRAFÍA	71
11.1	Otras fuentes.....	79
12	WEBGRAFÍA.....	80

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Diagrama de flujo</i>	18
<i>Figura 2. Recorrido vías dopaminérgicas</i>	20
<i>Figura 3. Sustancia negra inmunoteñida para a-syn</i>	20
<i>Figura 4. Ecografía transcraneal del tronco encefálico mesencefálico</i>	25
<i>Figura 5. Imágenes axiales de RM potenciadas en T2 a nivel estriatal</i>	25
<i>Figura 6. Imágenes de RM ponderadas en T1 mediosagitales</i>	25
<i>Figura 7. Imagen SCAN del transportador de dopamina</i>	26
<i>Figura 8. Párpado sin anomalías</i>	27
<i>Figura 9. Músculos apertura y cierre palpebral</i>	28
<i>Figura 10. Blefaroespasmos en OI</i>	28
<i>Figura 11. Apraxia de la apertura palpebral</i>	29
<i>Figura 12. Blefaritis anterior</i>	31
<i>Figura 13. Blefaritis posterior</i>	31
<i>Figura 14. Esquema globo ocular</i>	35
<i>Figura 15. Resultados campo visual</i>	40
<i>Figura 16. Capas retina</i>	41
<i>Figura 17. Capas retina</i>	43
<i>Figura 18. Grosor de la RNFL</i>	44
<i>Figura 19. Lamina cribosa</i>	44
<i>Figura 20. Coroides</i>	45
<i>Figura 21. Análisis gráfico de la cpRNFL</i>	46
<i>Figura 22. Disco óptico y pseudoimagen</i>	46
<i>Figura 23. Exotropía en OD</i>	49

<i>Figura 24. Prueba Cover Test unilateral.....</i>	49
<i>Figura 25. Prueba PPC</i>	50
<i>Figura 26. Patrones de movimientos oculares</i>	51
<i>Figura 27. Esquema de un registro oculográfico.....</i>	53
<i>Figura 28. Disparidad retiniana.</i>	54
<i>Figura 29. Estereotest Titmus.</i>	55
<i>Figura 30. Estereotest Titmus (FLY)</i>	55
<i>Figura 31. Colores primarios y aditivos</i>	57
<i>Figura 32. Test de Ishihara.....</i>	59
<i>Figura 33. Prueba Farnsworth.....</i>	59
<i>Figura 34. Sensibilidad al contraste</i>	60
<i>Figura 35. Prueba Pelli-Robson</i>	61
<i>Figura 36. Prueba Functional Acuity Contrast (FACT)</i>	62
<i>Figura 37. Prueba Vis-tech.....</i>	62



ÍNDICE DE TABLAS:

<i>Tabla 1. Prevalencia según edad.....</i>	23
<i>Tabla 2. Comparativa BR, osmoralidad, TBUT y prueba de Schirmer</i>	34
<i>Tabla 3. Derivación oftalmólogo.....</i>	36
<i>Tabla 4. Dimensiones campo visual y campo de fijación</i>	38
<i>Tabla 5. Terminología CV</i>	40
<i>Tabla 6. Fármacos antiparkinsonianos.....</i>	65



ABREVIATURAS:

AL: Axial Length (longitud axial)

AMS-P: Atrophy Multiple System (atrofia multisistémica – parkinsonismo atípico)

AV: Agudeza visual

BR: Blink rate (tasa de parpadeo)

BUT / TBUT: Break Up Time (tiempo de ruptura lagrimal)

CCT: Central Corneal Thickness (espesor de la córnea central)

CV: Campo Visual

CV: cuerpo vítreo

DM: Deviation Model (desviación media)

DR: desprendimiento de retina

DSM: Deviation Standard Model (desviación estándar modelo)

ELM: External Limiting Membrane (membrana limitante externa)

ENI: Invasuve Neurological Disease (enfermedad neurológica invasiva)

FN: Falsos negativos

FP: Falsos positivos

GCL: Ganglion Cell Layer (capa de células ganglionares)

ILM: Internal Limiting Membrane (membrana limitante interna)

INL: Inner Nuclear Layer (capa nuclear interna)

IPL: Inner Plexiform Layer (capa plexiforme interna)

IRL: Inner Retinal Layer (capa retiniana interna)

N: Nasal

NFL: Capa de fibras del nervio óptico

NI: Nasal Inferior

NS: Nasal Superior



OCT: Optical Coherence tomography (tomografía de coherencia óptica)

ONL: Outer Nuclear Layer (capa nuclear externa)

OPL: Outer Plexiform Layer (capa plexiforme externa)

ORL: Outer Retinal Layer (capa retiniana interna)

P: Probabilidad estadística

PF: Pérdida de fijación

PPM: posición primaria de mirada

RNFL: Retinal Nerve Fiber Layer (capa de fibras nerviosas retina)

RPE: Retinal Pigment Epithelium (epitelio pigmentario retina)

RT: Retinal Thickness (espesor retina)

SNP: Sistema Nervioso Periférico

SOS: Síndrome ojo seco

T: temporal

T1 en RM: recuperación de la magnetización longitudinal en dirección del campo magnético principal

T2 en RM: pérdida de la magnetización en el campo transversal, perpendicular al eje del campo

TI: Temporal Inferior

TS: Temporal Superior

VP: Visión Próxima

1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un tipo de trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (vía nigroestriada) con una reducción en la actividad del cuerpo estriado y por un incremento relativo de la acetilcolina, un neurotransmisor del SNP. El desgaste de la dopamina y el aumento de la acetilcolina conlleva alteraciones motoras, como la inestabilidad postural o el temblor en reposo y no motoras, como el síndrome de ojo seco o alteración de la visión del color. (Bambo, 2014), (Hanna-Pladdy B, 2019), (Indrieri A, 2020), (Sung MS, 2019) y (Zhou M, 2021).

Los estudios actuales proponen que los cambios relacionados con la evolución de la EP pueden estar relacionados con las alteraciones oculares. Se ha demostrado que la EP presenta cambios estructurales en la retina, al disminuir el espesor de las capas de la retina (Cesareo M, 2010), (Yu JG, 2014), (Eraslan M, 2015), (Aydin TS, 2017), (Aydin TS, 2018), (Ortuño-Lizarán I, 2018), (Bayram D, 2019), (Borm CDJM, 2019), (Sung MS, 2019), (Suciu VI, 2022) y (Abd Hamid MR, 2021). También se evidencian cambios en la película lagrimal, en un aumento significativo en los niveles de a-syn (Maass F, 2020), cambios en la concentración de catecolaminas (Kim AR, 2019) y se han identificado proteínas relacionadas en procesos neurodegenerativos (Acera A, 2022). Lo que demuestra, que los parámetros relacionados con la retina y con la película lagrimal, se pueden considerar un marcador precoz de la EP.

En cuanto a las alteraciones en la función visual, es muy frecuente que los pacientes con la EP indiquen quejas relacionadas con la visión. Muchas pruebas optométricas proporcionan mediciones cuantitativas y pueden ser útiles para identificar problemas visuales comunes en estos pacientes. Estas pruebas, han desvelado que presentan deficiencias en la visión binocular, trastornos en los movimientos sacádicos, disminución en la estereopsis, alteración en la visión del color y anomalías en la sensibilidad al contraste. Además, es común que estos pacientes indiquen alucinaciones visuales.

El diagnóstico de la EP se realiza en base a la historia clínica y a la exploración neurológica del paciente (Berardelli A, 2013) y (Roda M, 2020).

Actualmente, no existe un biomarcador específico de la EP, pero diferentes estudios destacan como posibles biomarcadores oculares cambios en las estructuras retinianas a través de la OCT y cambios en la película lagrimal. Estas técnicas lograrían ayudar a detectar en etapas tempranas estos cambios estructurales que sufren los pacientes con la EP, lo que cooperaría a un diagnóstico precoz. Cada vez hay más estudios que relacionan los cambios oculares con el diagnóstico precoz y la progresión de la EP, pero, es necesario seguir investigando.

Hasta la fecha no hay una cura eficaz para esta enfermedad neurodegenerativa y el tratamiento, generalmente, consiste en fármacos antiparkinsonianos, con el fin de frenar la progresión de la enfermedad y moderar los síntomas motores.

2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La decisión de centrarme en la enfermedad de Parkinson viene motivada por mi experiencia personal. Mi padre padeció la enfermedad de Parkinson con más de 20 años de evolución, controlada en consultas externas de Neurología del Hospital Parc Taulí y anteriormente en el Hospital Sant Pau. Los primeros síntomas se presentaron cuando tenía 40 años, por tanto, fue diagnosticado y padeció Parkinson de Inicio Temprano.

Era un hombre sano y deportista, hasta que la enfermedad lo limitó poco a poco. Convirtiéndose en un niño atrapado en el cuerpo de un anciano, que necesitaba cuidados y atención constantes. Seguía un tratamiento con Sinemet, Topamax y toxina botulínica, entre otros fármacos. Además, durante un tiempo combinó el tratamiento farmacológico con logopedas y fisioterapeutas.

La enfermedad de Parkinson se relaciona con trastornos de movimiento, pero existe un desconocimiento sobre las alteraciones oculares y visuales en estos pacientes.

Por estos motivos, he querido profundizar en este campo mediante una revisión sistemática de las principales alteraciones oculares y visuales en pacientes que padecen esta enfermedad.

Me gustaría que los pacientes o familiares, dispongan de este documento para conocer las diferentes alteraciones. A su vez, promover que deben acudir a revisiones optométricas y oftalmológicas, ya que la medicación tiene varios efectos adversos y el riesgo de padecer otras patologías como el glaucoma.

2.1 Objetivo principal

Realizar una revisión bibliográfica sistemática de las alteraciones oculares y visuales que afectan a pacientes con enfermedad de Parkinson.

2.2 Objetivos específicos

1. Determinar las pruebas clínicas más relevantes en la detección de alteraciones oculares en pacientes con la enfermedad de Parkinson.
2. Determinar las pruebas clínicas más relevantes en la detección de alteraciones de la función visual en pacientes con la enfermedad de Parkinson.
3. Identificar la efectividad de las pruebas estructurales como método de detección precoz e identificación de potenciales biomarcadores de la enfermedad de Parkinson.

3 METODOLOGÍA

En este apartado, se expone la estrategia de búsqueda bibliográfica que se ha realizado para obtener la información necesaria, especificando las bases de datos y las palabras claves utilizadas. También se muestran los criterios de inclusión y exclusión usados. El número total de artículos seleccionados y finalmente se presenta un diagrama de flujo con los resultados obtenidos.

3.1 Estrategia y búsqueda Bibliográfica

Para la elaboración de este trabajo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica de artículos científicos publicados en los últimos diez años, desde 2012 a 2022, mediante la base de datos PubMed y Web of Science. Para ello se han seguido las directrices de los elementos de información de la metodología Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA).

La identificación de los estudios se realizó durante los meses de enero y febrero de 2022 mediante los siguientes buscadores: PubMed y Web Of Science. A continuación, se indica la combinación de palabras clave que se utilizó:

- ((Parkinson) OR (Parkinson disease)) AND ((ocular) OR (ocular dysfunction) OR (visual) OR (oculomotor dysfunction) OR (ocular surface) OR (tear) OR (dry eye) OR (blink reflex) OR (blepharospasm) OR (fixation ocular) OR (movements saccadic) OR (nystagmus) OR (double vision) OR (diplopia) OR (vergence) OR (color vision) OR (contrast sensitivity) OR (stereopsis) OR pupil reactivity) OR (visual fields) OR (optic nerve) OR (retinal nerve) OR (visuo-spatial function) OR (visuo-motor adaptation) OR (object recognition) OR (reading ability) OR (visuo-motor adaptation) OR (hallucination visual))

3.2 Selección de artículos

La primera búsqueda realizada mediante las palabras clave mencionadas anteriormente, en las bases de datos PubMed y Web Of Science, obtuvo un resultado de 2.749 artículos. De estos artículos fueron seleccionados un total de 441 artículos, siguiendo el criterio de artículos publicados en los últimos diez años y que, en el título, se especificarán las palabras claves.

A través del gestor bibliográfico Mendeley, se introdujeron los 441 artículos, permitiendo la búsqueda y eliminación de los duplicados, obteniendo como resultado 279 artículos.

3.3 Criterios de identificación

Para la selección de los artículos definitivos, se utilizaron los criterios de inclusión y exclusión indicados:

- Criterios de inclusión:
 - Los participantes debían presentar la patología de Parkinson y estar controlados con la medicación.
 - El artículo debía indicar signos oculares comunes en la patología de Parkinson.
 - Los artículos deben presentar grupo control.

- Criterios de exclusión:
 - Los participantes que presenten patologías oculares previas.
 - Los participantes no deben presentar otras patologías sistémicas.
 - Estudios de un caso en concreto.

3.4 Artículos definitivos

Se excluyeron los artículos que no cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, lo que redujo el número a 163. Tras la evaluación de todos los artículos mediante la lectura de los resúmenes, se descartaron los que seguían presentando criterios de inclusión y exclusión, quedando una cifra final con 60 artículos. Todo este proceso está representado en el diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).

3.5 Diagrama de Flujo

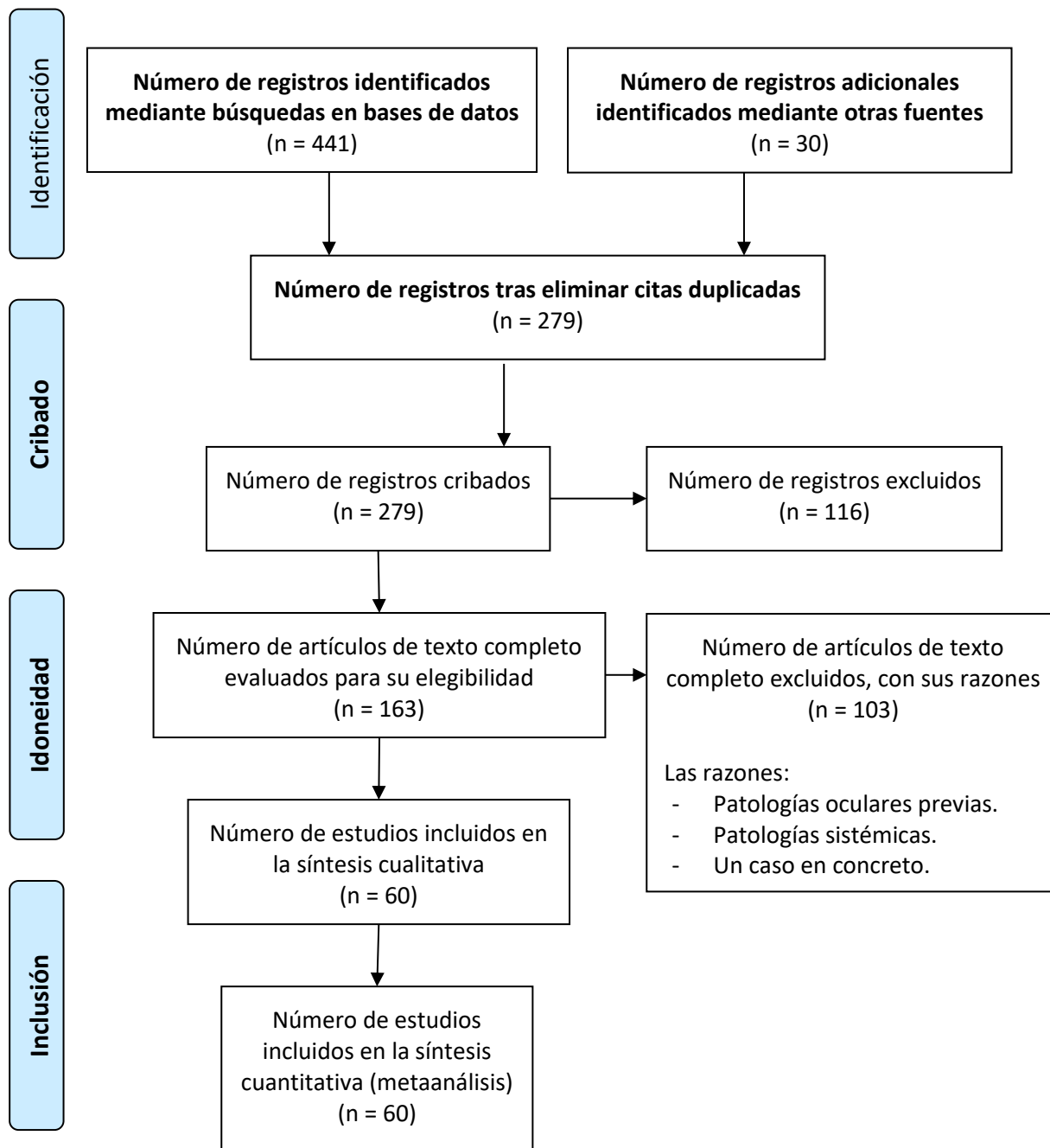


Figura 1. Diagrama de flujo

4 ENFERMEDAD DE PARKINSON

En este apartado se define la enfermedad de Parkinson (EP), se expone la sintomatología, los estadios de Hoehn y Yahr, la edad diagnóstica y los factores de riesgo. Además, se indican las pruebas diagnósticas y diagnóstico diferencial.

4.1 Etiología

La EP se define como un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (vía nigroestriada) con una reducción en la actividad del cuerpo estriado y por un incremento relativo de la acetilcolina, un neurotransmisor del SNP. El deterioro de la dopamina y el incremento de la acetilcolina provoca alteraciones motoras, como la inestabilidad postural o el temblor en reposo y no motoras, como el síndrome del ojo seco o alteración de la visión del color. (Bambo, 2014), (Hanna-Pladdy B, 2019), (Indrieri A, 2020), (Sung MS, 2019) y (Zhou M, 2021)

La vía nigroestriada, es una de las principales vías dopaminérgicas, contiene el 80% de la dopamina del cerebro y está implicada en la planificación motora. Su recorrido comienza en la sustancia negra, ubicada en el mesencéfalo y se dirige al caudado y putamen, en el cuerpo estriado, partes de los ganglios basales (Abd Hamid MR, 2021). Al inicio de la EP, la reducción de la actividad dopaminérgica se ubica en el putamen posterior dorsal contralateral y a medida que avanza la enfermedad, irá en dirección al putamen anterior y al caudado dorsal (Enfermedad de Parkinson. Manual MSD versión para profesionales 2022).

Otras vías dopaminérgicas para destacar son, la vía mesocortical, la vía mesolímbica y la vía tuberoinfundibular. La vía mesocortical, está implicada en la cognición, la memoria del trabajo y toma de decisiones. Comienza en el área tegmental ventral ubicada en el mesencéfalo y los potenciales de acción se dirigen hacia la corteza cerebral, principalmente al núcleo accumbens y a zonas del córtex prefrontal. La vía mesolímbica, está implicada en el placer y la recompensa. Comienza en el área tegmental ventral ubicada en el mesencéfalo, cubre parte del mesencéfalo y los potenciales de acción se proyectan en el área límbica, en el núcleo accumbens. La vía tuberoinfundibular, está implicada en la inhibición de la liberación de prolactina. Comienza en los núcleos arcuato y periventricular del hipotálamo y se proyecta al hipotálamo medio (Enfermedad de Parkinson. Manual MSD versión para profesionales 2022).

La figura 2 presenta un esquema del cerebro en un corte sagital, para mostrar el recorrido de las cuatro vías dopaminérgicas explicadas anteriormente.

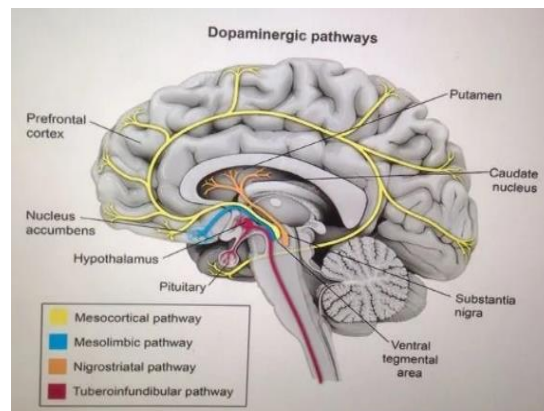


Figura 2. Recorrido vías dopaminérgicas

Las concentraciones alteradas de ácidos grasos o fosfolípidos, el estrés oxidativo y la proteólisis, entre otros factores, causan cambios estructurales en la α -sinucleína (α -syn) (Acera A, 2022). La α -syn es una proteína neuronal que participa en la formación de vesículas sinápticas y en la liberación de neurotransmisores. Se considera que la causa del parkinsonismo es la presencia de α -syn asociada con α -sinucleína anormalmente fosforilada (p-syn) en los cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy (Ortuño-Lizarán I, 2018) y (Maass F, 2020). Una de las mutaciones más conocidas es la mutación E46K en α -syn (E46K-SNCA) (Acera A, 2022).

La figura 3, muestra tres imágenes en las que se observa la sustancia negra inmunoteñida con α -syn. La imagen A, indica con flechas finas el cuerpo de Lewy α -syn positivo y con flechas gruesas las neuritas de Lewy inmuno positivas. La imagen B, muestra dos cuerpos de Lewy α -syn positivos y la imagen C, un cuerpo de Lewy extracelular α -syn positivo.

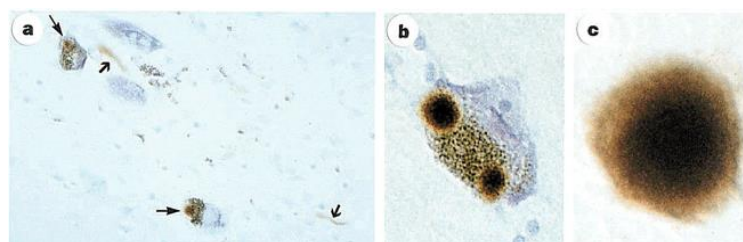


Figura 3. Sustancia negra inmunoteñida para α -syn

La EP es el segundo trastorno neurodegenerativo más común, después de la enfermedad de Alzheimer. Según datos publicados en la Federación Española de Párkinson (FEP), basados en el Instituto Nacional de Estadística (INE), se estima que afecta a 160.000 personas en España, más de 1.000.000 personas en Europa y a más de 7.000.000 personas en todo el mundo (Ortuño-Lizarán I, 2018). Algunos estudios indican que tiene más prevalencia en hombres con un 1,5% (El libro blanco del Parkinson en España).

4.2 Sintomatología

James Parkinson describió la EP por primera vez como una "parálisis temblorosa" en 1817. Actualmente, se conoce que presentan más sintomatología motora y no motora (Abd Hamid MR, 2021).

La sintomatología motora es la rigidez, temblor en reposo, inestabilidad postural, bradicinesia (lentitud de movimientos), hipomimia (pérdida de expresión facial), hipofonía (trastorno de la fonación), disartria (dificultad para hablar), sialorrea (excesiva producción de saliva) y dificultades respiratorias. La sintomatología no motora, son los trastornos neuropsiquiátricos (trastornos afectivos, alteración cognitiva, alucinaciones y delirios, demencia y trastornos del control de impulsos), trastornos del sueño (somnolencia diurna, pesadillas, insomnio, síndrome de piernas inquietas y sueño fragmentado), trastornos autonómicos (hipotensión postural, sudoración excesiva, seborrea, disfunción sexual y alteración de la micción), trastornos digestivos (disfagia, náuseas y estreñimiento) y trastornos sensoriales (alteraciones visuales, dolor, parestesias e hiposmia) (Ortuño-Lizarán I, 2018) y (Abd Hamid MR, 2021).

Clínicamente, no todos los pacientes presentan los mismos síntomas y la progresión de la enfermedad es distinta. En ocasiones, se manifiestan antes los síntomas no motores, permitiendo la detección precoz y el inicio de una terapia neuro protectora preventiva (Rascunà C, 2020) y (Zhou M, 2021).

4.3 Estadios de Hoehn y Yahr

Para desglosar el grado de afectación, se ha seguido la clasificación por estadios de Hoehn y Yahr. Los estadios I-II se presentan en la etapa presintomática, los estadios III-IV en la etapa sintomática y el estadio V en la etapa final. (Abd Hamid MR, 2021), (Rascunà C, 2020) y (Zhou M, 2021).

En la etapa presintomática o diagnóstico reciente, la afección se encuentra en la médula oblonga y en el bulbo olfatorio. En el estadio I, la afectación es unilateral, la concentración de dopamina disminuye por debajo del 60-70% en la región motora del cuerpo estriado posterior dorsal del lado contralateral. El paciente puede presentar síntomas como rigidez, bradicinesia, inestabilidad postural y temblor en reposo. En el estadio II, la afectación es bilateral, además de los síntomas anteriores, pueden presentar disfagia, hipofonía e hipomimia (Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson).

En la etapa sintomática o afectación moderada, la afección se encuentra en la sustancia negra y otros grises nucleares del cerebro medio y basal. En el estadio III, la afectación es bilateral, presentan alteración del equilibrio y la sintomatología presentada en el estadio I y II empeora, dificultando las actividades básicas. En el estadio IV, los síntomas presentes en los estadios anteriores se agravan, aumentando el grado de dependencia (Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson).

En la etapa final o afectación severa, la afección invade la corteza telencefálica. En el estadio V, la afectación referente a los síntomas es severa y el paciente presenta una alta dependencia (Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson).

4.4 Edad diagnóstica

La edad media de diagnóstico es alrededor de los 57 años, pero los síntomas pueden aparecer entre los 21 y 40 años, denominándose enfermedad de Parkinson de Inicio Temprano (EPIT) o juvenil. En estos pacientes, la sintomatología motora puede aparecer antes, pero su progresión es más lenta. Respecto a la alteración cognitiva, aparece más tarde y es menos frecuente. Son muy sensibles a los fármacos dopaminérgicos (Enfermedad de Parkinson. Manual MSD versión para profesionales 2022).

Es beneficioso que el paciente tenga un nivel de vida saludable y es de gran ayuda, un soporte familiar y el entorno social. Existen tres procesos claves que facilitan la convivencia con la EP: aceptación y adaptación, que en ocasiones requiere de soporte psicológico y el proceso de automanejo frente el tratamiento (Navarta-Sánchez MV, 2016), (Siciliano M, 2017), (Zaragoza Salcedo A, 2014) y (Enfermedad de Parkinson. Manual MSD versión para profesionales 2022).

La mayoría de los pacientes, pasados 10 años desde el inicio del tratamiento, desarrollan complicaciones en los síntomas tanto motores como no motores, denominándose enfermedad de Parkinson en Edad Avanzada (EPA). El tratamiento farmacológico ya no tiene el efecto deseado y esto se conoce como el "efecto on-off". El paciente presenta alteraciones en los síntomas motores por a un deterioro en el fin de la medicación y un retraso al inicio de la dosis. Además, pueden causar dolor y los síntomas no motores se pueden agravar, aumentando el nivel de dependencia del paciente. (Kulisevsky J, 2013), Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson y (El libro blanco del Parkinson en España).

4.5 Factores de riesgo

Se considera un factor de riesgo destacable la edad, debido a que se suele diagnosticar alrededor de los 57 años y a mayor edad, mayor riesgo de padecer la enfermedad (Abd Hamid MR, 2021) y (Manual MSD versión para profesionales 2022).

En la tabla 1 se indica la prevalencia del riesgo de padecer la EP según la edad del paciente.

Tabla 1. Prevalencia según edad

Edad paciente	> 40 años	≥ 65 años	≥ 80 años
Prevalencia %	0,4%	1%	10%

Otro factor de riesgo importante es la genética, ya que se estima que entre el 15-25% cuentan con algún pariente directo y la causa más frecuente con un 40% de los casos, es la mutación del gen LRRK2 (Manual MSD versión para profesionales 2022).

Se considera como riesgo la exposición a toxinas ambientales. Estas podrían deberse a la exposición de neurotoxinas dopaminérgicas como por ejemplo a la ingestión de herbicidas (MPTP) e insecticidas (rotenona), entre otros. (Ramírez AI, 2017) y (El libro blanco del Parkinson en España).

4.6 Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la EP se realiza en base a la historia clínica y a la exploración neurológica del paciente, actualmente no existe un biomarcador de la enfermedad. El diagnóstico del parkinsonismo se divide en nueve secciones, según el informe realizado por EFNS/MDS-ES (Berardelli A, 2013) y (Roda M, 2020):

- | | |
|---------------------------------|------------------------------|
| 1. Criterio diagnóstico clínico | 6. Pruebas neurofisiológicas |
| 2. Pruebas genéticas | 7. Pruebas neuropsicológicas |
| 3. Pruebas autonómicas | 8. Pruebas de neuroimagen |
| 4. Pruebas olfativas | 9. Problemas económicos |
| 5. Pruebas farmacológicas | |

A continuación, se explican los puntos más importantes.

1. El criterio diagnóstico más utilizado es el Queen Square Brain Bank (QSBB). Debe presentar bradicinesia en presencia de fatiga y disminución de movimientos repetitivos. Además, puede manifestar otros síntomas como la rigidez muscular, el temblor en reposo de 4-6 Hz (ausente en el 30% de los casos) y/o la inestabilidad postural. Diagnóstico definitivo, como mínimo debe presentar tres síntomas: unilateralidad y asimetría al inicio, temblor en reposo, curso progresivo, respuesta 70-100% a levodopa mantenida ≥5 años,

movimientos involuntarios anormales inducidos por levodopa, curso clínico ≥ 10 años, disminución olfativa y alucinaciones visuales.

Los criterios de exclusión son sintomatología unilaterale >3 años, ausencia de respuesta a dosis elevadas de levodopa (excluyendo malabsorción) y exposición a MPTP, antecedentes de ictus o traumas craneales repetidos, encefalitis definida, crisis oculogiras, tratamiento con neurolépticos, parálisis supranuclear de la mirada, signos cerebelosos, demencia grave precoz con alteración de memoria, lenguaje y praxias, signo de Babinski, presencia de tumor o hidrocefalia comunicante en TC craneal.

2. Las pruebas genéticas son glucocerebrosidasa, formas autosómicas dominantes, formas autosómicas recesivas y formas recesivas atípicas.
3. Las pruebas autonómicas son hipotensión ortostática, insuficiencia urogenital o estreñimiento en forma temprana, se puede presentar antes del inicio motor.
4. La prueba olfativa más habitual es el olfato UPSIT, se puede detectar en la etapa premotora en una prevalencia del 73-90%.
5. Las pruebas farmacológicas demuestran un diagnóstico clínico favorable, si existe respuesta a fármacos dopaminérgicos. Las pruebas neurofisiológicas son los EEG, útil en la EP con sospecha de demencia, pero no diferencian la EP de otros trastornos parkinsonianos. Potenciales evocados, ayuda al diagnóstico diferencial de síndromes parkinsonianos. Polisomnografía, investiga trastornos del sueño como el REM y somnolencia diurna excesiva, frecuentes en la EP y la AMS, pero poco frecuentes en otros tipos de parkinsonismo degenerativo. Análisis de temblores, ayuda a diferenciar el reposo parkinsoniano y el temblor postural, de otras causas de temblor. Para finalizar, EMG esfínter anal, suele ser normal en la EP, pero en el parkinsonismo atípico, particularmente en la AMS, puede ser anormal.
6. Las pruebas neuropsicológicas van dirigidas a la exclusión de otros trastornos parkinsonianos. La combinación de parkinsonismo y demencia puede sugerir una demencia con cuerpos de Lewy (DLB) o Alzheimer. Un deterioro cognitivo subcortical prominente, puede sugerir un PSP.
7. Las pruebas de neuroimagen son, la ecografía transcraneal, dirigida al diagnóstico de síndromes parkinsonianos estándar. Resonancia magnética (RM) al diagnóstico de atrofia multisistémica y degeneración corticobasal (AMS-P), un parkinsonismo atípico. Finalmente, tomografía por emisión de fotón único (SPECT) con radioligando selectivo, reproduce el sistema dopaminérgico nigroestriatal, permitiendo una medición objetiva.

La figura 4 muestra el tronco mesencefálico en la línea orbitomeatal y dos ecografías transcraneales. Los puntos, rodean el tronco mesencefálico, el asterisco señala el núcleo rojo y la flecha señala el rafe hiperecogénico de la línea media. La ecografía A pertenece a un paciente sano y se observa que la sustancia negra es normal. La ecografía B, pertenece a un paciente con EP y se observa que el área de hiperecogenicidad está agrandado.

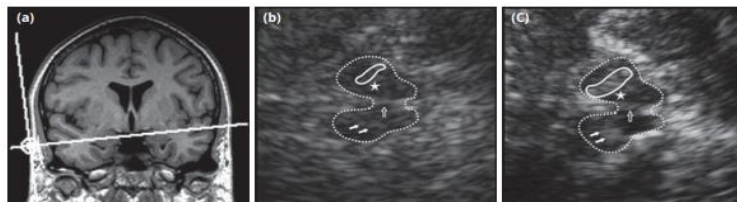


Figura 4. Ecografía transcraneal del tronco encefálico mesencefálico

La figura 5 muestra tres RM, la imagen A pertenece a un paciente con EP y las imágenes B y C, pertenecen a pacientes con AMS-P. En la imagen B, la flecha señala una atrofia putaminal, la flecha punteada una hipointensidad putaminal y la flecha discontinua, el borde hiperritenso putaminal. En la imagen C, la flecha indica el moño cruzado hiperintenso puntaminal.

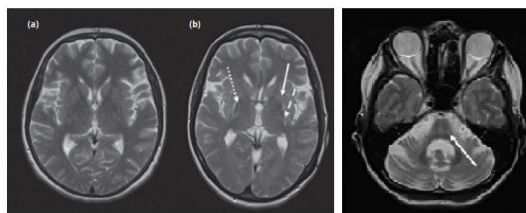


Figura 5. Imágenes axiales de RM potenciadas en T2 a nivel estriatal

La figura 6 muestra tres RM, la imagen A pertenece a un paciente con EP, no se muestra atrofia pontina ni mesencefálica. La imagen B pertenece a un paciente con AMS-P, señala una atrofia pontina. La imagen C pertenece a un paciente con PSP (parálisis supranuclear progresiva), se muestra atrofia del mesencéfalo sin atrofia pontina (dividida por la línea blanca), formando la silueta del signo de “pingüino” o “colibrí”, con el tegmento del mesencéfalo. Por encima de la línea blanca, se sitúa la cabeza y por debajo, se sitúa la protuberancia.

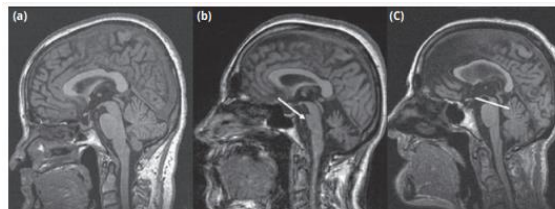


Figura 6. Imágenes de RM ponderadas en T1 mediosagitales

La figura 7 muestra tres tomografías por emisión de fotón único (SPECT) con radioligandos. La imagen A pertenece a un paciente con EP, la imagen B a un paciente con temblor esencial y la imagen C a un paciente sano.

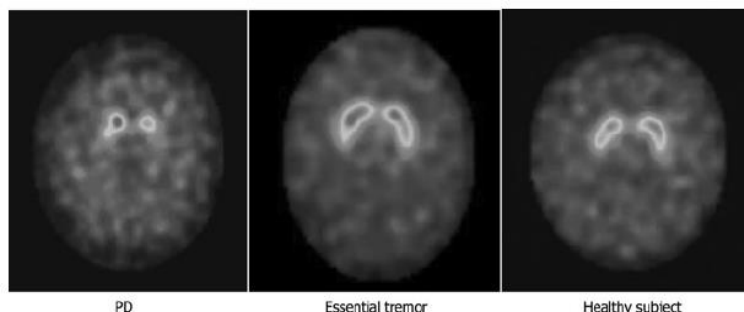


Figura 7. Imagen SCAN del transportador de dopamina

9. Los problemas económicos, no todos los pacientes pueden asumir gastos de la medicación, transporte o acudir a otros especialistas (fisioterapeutas, oftalmólogos, logopedas, psicólogos, entre otros).

4.7 Diagnóstico diferencial

Según los signos que presente el paciente se puede sospechar de una atrofia multisistémica o una parálisis supranuclear, entre otros.

Se sospecha de una Atrofia Multisistémica, si el paciente presenta durante los cinco primeros años, una alteración de la marcha que requiere del uso de una silla de ruedas. Presenta una disfunción bulbar temprana, disfonía, disartria o disfagia severa. Un trastorno respiratorio o inspiratorio durante el día o la noche. Si padece de hipotensión ortostática (<30 mmHg sistólica o 15 mmHg diastólica, pasados tres minutos de incorporarse). Una severa incontinencia o retención urinaria. Y durante los primeros diez años: presenta una anterocolis desproporcionada (inclinación hacia adelante) o una contractura de la mano o el pie. Se sospecha de una Parálisis Supranuclear, si durante los tres primeros años presenta caídas recurrentes a causa de la inestabilidad. Si presenta anomalías oculomotoras cerebelosas como los nistagmos evocados, sacadas hipermetrías, una parálisis de la mira de tipo supranuclear vertical hacia abajo o enlentecimiento selectivo de las sacadas verticales hacia abajo (Suci VI, 2022) y (Berardelli A, 2013).

5 ALTERACIONES OCULARES

El paciente con EP puede presentar trastornos en la superficie ocular como hiperemia, sensación arenosa, ardor, fotofobia, lagrimeo intermitente o visión borrosa, debido a alteraciones en los párpados o alteraciones oculares en la película lagrimal, glándulas de Meibomio y síndrome de ojo seco.

Además, tiene riesgo de padecer otras patologías oculares como el glaucoma o lesiones del nervio óptico (NO).

A continuación, se detallan los aspectos clínicos más significativos de estas alteraciones oculares. En un principio se explican las patologías que pueden dar alteraciones en la superficie ocular y posteriormente las patologías que afectan retina y NO.

5.1 Alteraciones del segmento anterior y superficie ocular

Un párpado sin anomalía presenta una hendidura palpebral entre 10-12 mm de altura, 30 mm de anchura y el limbo debe medir unos 2 mm. Los músculos que intervienen en la apertura palpebral son el músculo elevador del párpado superior inervado por el III par craneal (nervio oculomotor) y el músculo tarsal superior o músculo de Müller de inervación simpática. El músculo que interviene para el cierre palpebral es el músculo orbicular inervado por el VII par craneal (nervio facial).

La función del párpado es variada, tiene una función protectora del globo ocular, reguladora de la entrada de luz, lubricante por la secreción de las glándulas, óptica a través de la película lagrimal e interviene en la excreción lagrimal. Se denomina blefaroespanto reflejo, a la contracción que realiza el músculo orbicular para cerrar el párpado, cuando se presenta una amenaza visual repentina (Choi JH, 2020) y (Yoon WT, 2005)

La figura 8 indica las medidas que debe presentar un párpado sin anomalías.

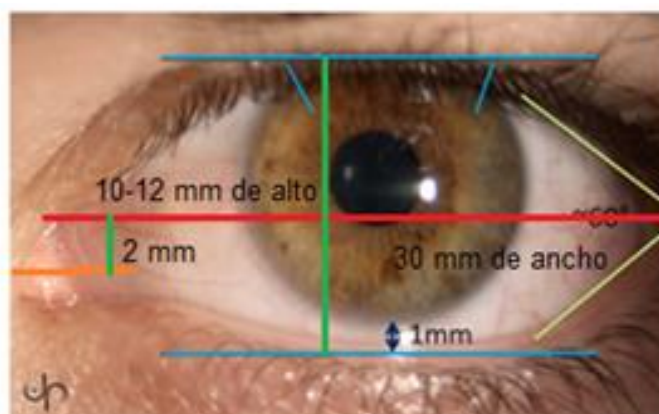


Figura 8. Párpado sin anomalías

La figura 9 muestra los músculos que intervienen en la apertura y cierre palpebral.

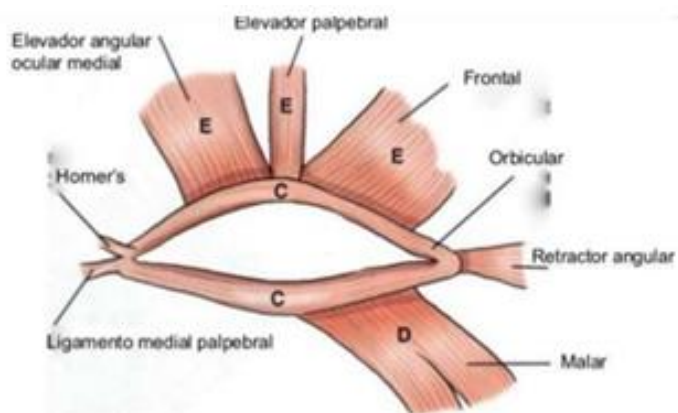


Figura 9. Músculos apertura y cierre palpebral

Las alteraciones que afectan a párpados y tienen implicaciones en la superficie ocular, son el blefaroespasmio, la blefaritis y el síndrome de ojo seco.

5.1.1 Blefaroespasmio

El blefaroespasmio es una anomalía de los músculos periorculares, que se caracteriza por contracciones repetitivas e involuntarias del músculo orbicular, causando el cierre espasmódico de los párpados. Con frecuencia este trastorno se relaciona con la dificultad de la apertura palpebral y la disminución de la frecuencia de parpadeo (Choi JH, 2020). Se suele presentar en casos de EPA con una prevalencia de 1-13% (Choi JH, 2020) y (Rana AQ, 2012).

Se cree que está relacionado con el parkinsonismo, trastornos de inhibición de los ganglios cortico-basales sensoriomotores, lesión en el tronco encefálico y por alteración oftalmológica. (Choi JH, 2020), (Rana AQ, 2012), (Savitt J, 2020) y (Nowacka B, 2014). Cuando el blefaroespasmio se presenta con apertura palpebral se relaciona, además de los trastornos anteriores, con una parálisis supranuclear progresiva (Choi JH, 2020) y (Rana AQ, 2012).

La figura 10 muestra a un paciente con blefaroespasmio en el OI.



Figura 10. Blefaroespasmio en OI.

La disminución de la sensibilidad corneal se asocia con una disminución de la tasa de parpadeo. Cuando se presenta un parpadeo excesivo paradójico, puede provocar alteraciones en la superficie ocular de los pacientes (Choi JH, 2020) y (Rana AQ, 2012).

La apraxia de la apertura de los párpados se caracteriza por la incapacidad de abrir los ojos después del cierre voluntario de los párpados. Puede afectar al inicio de la EP (Armstrong RA, 2015) y el trastorno puede empeorar si el paciente recibe tratamiento de L-dopa (precursor metabólico de la dopamina), los fármacos comerciales son el Sinemet (Sinemet 250, Sinemet plus y Sinemet Retad) y el Madopar (Madopar y Madopar retard) (Armstrong RA, 2015) y (Sun L, 2014). La reducida frecuencia de parpadeo es la causa de la fijación de mirada típica en la EP (Armstrong RA, 2015) y (Sun L, 2014).

Se cree que está relacionado por la pérdida de relación entre el músculo elevador del párpado y la porción pretarsal del músculo orbicular, los cuales se contraen a la vez, en lugar de exhibir su acción de oponente normal. Por otro lado, la apraxia puede aparecer posterior a una estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (Armstrong RA, 2015).

Un signo ocular típico de la EP es el reflejo de parpadeo, se origina por un ligero golpecito sobre el puente de la nariz y aunque se repita el procedimiento, el paciente sigue teniendo la misma respuesta y no pierde el reflejo de parpadeo. En cambio, en los pacientes sanos la respuesta disminuye con las repeticiones. Es probable que la causa sea por la pérdida de neuronas dopaminérgicas (Armstrong RA, 2015).

La figura 11 muestran dos pacientes con apraxia de la apertura palpebral.



Figura 11. Apraxia de la apertura palpebral

5.1.1.1 Sintomatología

La sintomatología presente en el blefaroespasmio es la sequedad ocular, alteración visual y fotofobia. En casos más severos, puede provocar una incapacidad para abrir los ojos (Savitt J, 2020) y (Daggumilli S, 2019).

5.1.1.2 Factor de riesgo

La edad avanzada, el deterioro neurodegenerativo y el tratamiento farmacológico (Sun L, 2014), (Armstrong RA, 2015) y (Borm CDJM, 2019).

5.1.1.3 Pruebas diagnósticas

Mediante la lámpara de hendidura, se debe enfatizar cualquier defecto anatómico, entropión o extropion (Borm CDJM, 2019).

5.1.1.4 Tratamiento

El tratamiento para el blefaroespasma es con inyecciones de toxina botulínica tipo A (botox), la dosis suele ser trimestral y se realiza en las zonas: orbicular medio, lateral del párpado superior y orbicular lateral del párpado inferior. Como segundas opciones de tratamiento, se puede considerar la cirugía de miectomía, que consiste en extraer parte del músculo orbicular y la técnica de estimulación magnética transcraneal, que permite modular la actividad del córtex cerebral de manera indolora y segura (Choi JH, 2020), (Borm CDJM,2019), (Savitt J, 2020) y (Green KE, 2017).

Para tratar la sequedad ocular, provocada por el blefaroespasma, se suele utilizar lágrimas artificiales para proporcionar lubricación corneal. Y, por último, para tratar la fotosensibilidad, es recomendable que el paciente utilice gafas de sol (Choi JH, 2020).

5.1.2 Blefaritis

La blefaritis es la inflamación de los párpados y se clasifica según la zona afectada. Cuando se presenta en la zona más externa del borde palpebral, se denomina blefaritis anterior. La causa puede ser bacteriana o vírica, y se clasifica en tres subtipos. La blefaritis estafilocócica se caracteriza por la presencia de escamas duras, hiperemia, inflamación y enrojecimiento del párpado. La blefaritis seborreica se asocia a dermatitis del cuero cabelludo o problemas cutáneos. La blefaritis mixta, es una combinación de ambas. Cuando se presenta en la zona interna del borde palpebral, se denomina blefaritis posterior. La causa es un trastorno de las glándulas de Meibomio.

La figura 12 muestra costras en la base de las pestañas, de un paciente con blefaritis anterior.



Figura 12. Blefaritis anterior

La figura 13 muestra obstrucción de las glándulas de Meibomio, de un paciente con blefaritis posterior.



Figura 13. Blefaritis posterior

En pacientes con la EP, la etiología se atribuye a una obstrucción de las glándulas de Meibomio a causa de una disminución en la frecuencia de parpadeo y se considera hipocinesia (pérdida parcial o completa) en estos pacientes, otro factor a destacar es el envejecimiento (Choi JH, 2020). Cuenta con una prevalencia del 20-40% de los pacientes con la EP (Choi JH, 2020), (Borm CDJM, 2019), (Nowacka B, 2014) y (Acera A, 2022).

5.1.2.1 Sintomatología

La sintomatología, depende del grado de severidad. Los casos más leves, pueden pasar desapercibidos para el paciente o causar ligeras molestias. Los más graves, se presenta con los párpados rojos e hinchados, costras en las pestañas, enrojecimiento ocular, necesidad excesiva de parpadeo, sequedad ocular, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, picor o escozor, dolor y fotofobia.

5.1.2.2 Factor de riesgo

La edad avanzada y el deterioro neurodegenerativo, además, a causa de una disfunción autonómica puede ocurrir una blefaritis seborreica, que puede causar una inflamación de la superficie ocular, condición que puede exacerbar el SOS (Borm CDJM, 2019).

5.1.2.3 Pruebas diagnósticas

Mediante la lámpara de hendidura, se debe enfatizar en el margen de los párpados, las pestañas y el cierre palpebral. Teniendo en cuenta cualquier desechos e inflamación de las glándulas de Meibomio (Borm CDJM, 2019).

5.1.2.4 Tratamiento

El tratamiento para la sequedad ocular es con lágrimas artificiales que proporcionan lubricación corneal (Nowacka B, 2014), la higiene de los párpados se realiza con una gasa mojada con agua tibia y, por último, farmacológicamente por el uso de antibióticos tópicos (Choi JH, 2020). Si la causa es debida a un efecto adverso por la medicación, se sustituye el fármaco, por fármacos antiparkinsonianos óptimos (Choi JH, 2020).

5.1.3 Síndrome de ojo seco

El síndrome de ojo seco (SOS) es una molestia compleja y crónica, que impide mantener humectada la superficie ocular a causa de un deterioro en la lágrima. Tiene una prevalencia del 60% en pacientes con EP (Choi JH, 2020), (Borm CDJM, 2019).

La etiología está relacionada con la deficiencia de dopamina (Savitt J, 2020) y (Borm CDJM, 2019), asociada con una actividad reducida de la vía nigrocolicular (Roda M, 2020), causando una disminución de la frecuencia de parpadeo de hasta 1-2 por minuto y esto provoca, un aumento de la evaporación de la lágrima, al reducir la capa lipídica de la película lagrimal sobre la córnea (Choi JH, 2020) y (Borm CDJM, 2019). También está relacionada con una disfunción parasimpática de las glándulas lagrimales, que provoca una disminución de la producción de la lágrima (Choi JH, 2020). Y, por último, por el uso de fármacos anticolinérgicos e inhibidores de la monoaminoxidasa (selegilina y rasagilina) (Choi JH, 2020) y (Ekker MS, 2017).

5.1.3.1 Sintomatología

La sintomatología es la visión borrosa debido a la sequedad ocular, lagrimeo intermitente, ojos rojos, sensación de ardor y arena en los ojos, dolor en el globo ocular o alrededor de la órbita y trastornos en la acomodación (Choi JH, 2020) y (Ekker MS, 2017).

5.1.3.2 Factor de riesgo

Los factores de riesgo son la edad avanzada, el deterioro neurodegenerativo, el tratamiento farmacológico y la fatiga (Borm CDJM, 2019).

5.1.3.3 Prueba diagnóstica

El diagnóstico se evalúa mediante la osmolaridad de la película lagrimal, el tiempo de ruptura de la película lagrimal (TBUT) y la prueba de Schirmer, son técnicas no invasivas y no requieren anestesia (Acera A, 2022) y (Söğütlü Sari E, 2015).

- La osmolaridad de la película lagrimal se mide mediante un dispositivo electrónico, TearLab. Se espera que los pacientes con EP tengan una osmolaridad de la película lagrimal alrededor de 306.43 ± 12.63 mOsm/L y los pacientes sanos de 303.81 ± 16.13 mOsm/L.
- El TBUT se mide mediante una tira impregnada con fluoresceína. Se espera que los pacientes con EP tengan un BUT alrededor de 11.38 ± 4.05 segundos y los pacientes sanos de 12.81 ± 3.66 segundos.
- La prueba de Schirmer se mide mediante una tira milimetrada. Se espera que los pacientes con EP obtengan en la prueba de Schirmer alrededor de 9.08 ± 4.46 mm y los pacientes sanos de 17.16 ± 9.57 mm.

La tasa de parpadeo (BR) es reducida, debido a la disfunción de la vía dopaminérgica, además, se espera que el TBUT y la prueba de Schirmer sean menores, en comparación a los pacientes sanos (Roda M, 2020).

La tabla 2 presenta los resultados de las pruebas mencionadas anteriormente.

Tabla 2. Comparativa BR, osmolaridad, TBUT y prueba de Schirmer

	PD (n = 37)	Control (n = 37)	* valor p
BR (parpadea/minuto)	8,54 ± 4,99	11,97 ± 6,36	0.01
Osmolaridad lagrimal (mOsm/L)	306,43 ± 12,63	303,81 ± 16,13	0.44
TBUT (segundos)	11,38 ± 4,05	12,81 ± 3,66	0.11
Prueba de Schirmer (mm)	9,08 ± 4,46	17,16 ± 9,57	<0.01

5.1.3.4 Tratamiento

En las primeras etapas del SOS, los signos pueden pasar desapercibidos en la topografía corneal o las mediciones de sensibilidad al contraste (Choi JH, 2020), (Borm CDJM, 2019).

El tratamiento para la sequedad ocular es mediante lágrimas artificiales, reduciendo las molestias y una mejora de la AV a causa de la disminución de la película lagrimal (Borm CDJM, 2019) y (Choi JH, 2020). Según la severidad del caso, algunos estudios refieren el procedimiento de sondeo de las glándulas de Meibomio, la estimulación de la glándula lagrimal intranasal o el uso de lentes de contacto esclerales (Savitt J, 2020) y (O'Neil EC, 2019).

5.2 Alteraciones del segmento posterior

Para identificar alteraciones que afectan a nivel del segmento posterior, es necesario conocer la medida de la presión intraocular, el campo visual y las estructuras de la retina.

5.2.1 Presión intraocular

El globo ocular está compuesto por dos secciones, una sección anterior y una sección posterior. La sección anterior, está formada por la cámara anterior (CA) y la cámara posterior (CP). La CA se ubica entre la córnea y el iris, delimitado periféricamente por el limbo y el cuerpo ciliar, esta cámara contiene el humor acuoso (HA) y su volumen oscila a 0.25ml. La CP se ubica entre el iris y el cristalino, bañando los procesos ciliares, la zónula de Zinn y la superficie anterior del cuerpo vítreo, esta cámara también contiene HA y su volumen oscila a 0.06ml. La sección posterior, está formada por la cámara vítrea, se ubica entre la cara posterior del cristalino y la retina, representando una 4/5 de las partes de la cavidad ocular, esta cámara contiene el cuerpo vítreo y su volumen oscila a 4ml.

La imagen 14, muestra un esquema en un corte sagital del globo ocular, indicando las secciones anterior y posterior descritas anteriormente.

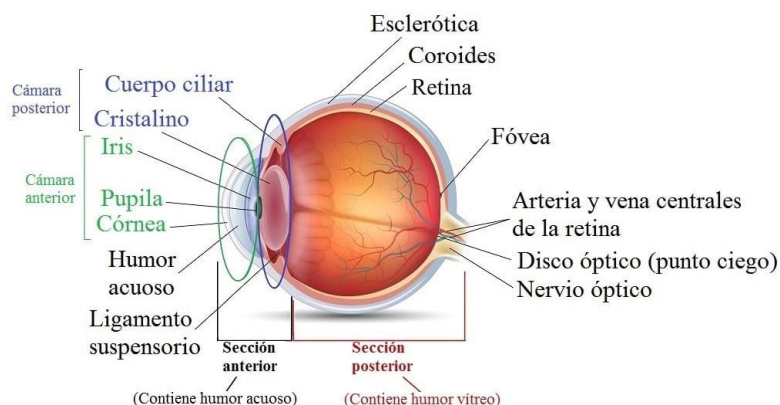


Figura 14. Esquema globo ocular

El HA es un líquido fluido e incoloro, formado por un 98% de agua, proteínas similares al plasma, oxígeno, electrolitos, ácido láctico y glucosa. Su función es aportar oxígeno y metabolitos, a las diferentes estructuras oculares (córnea, limbo, iris, cristalino, zónula de Zinn, procesos ciliares e hialoide anterior), también contiene sustancias que son rechazadas por otras estructuras. Además, es el principal responsable del mantenimiento de la presión intraocular (PIO).

La PIO es la tensión que los diferentes elementos del globo ocular ejercen sobre la capa interna, teniendo en cuenta la cobertura externa del ojo. El mantenimiento de la PIO depende de la formación, circulación y drenaje o eliminación del HA. Se forma en la pars plicata del cuerpo ciliar, a partir de los capilares del estroma y las células del epitelio no pigmentado. Circula por la CP,

la rellana y mediante la pupila, pasa a la CA hasta llegar al ángulo camerular. El drenaje se realiza prácticamente en el limbo esclerocorneal formado por la xarxa trabecular, canal de Schelemm, canal colector, pliegue escleral profundo, pliegue intraescleral, venas esclerales, velas ciliares anteriores, venas musculares y venas oftálmicas.

Si no se elimina el HA al mismo ritmo que se segrega, se produce un aumento de la PIO, al acumularse el HA en la CA. Una PIO de 15 ± 5 mmHg, está dentro de los parámetros de normalidad, en el caso de que un paciente presente una PIO superior a 22 mmHg, se debe de considerar una derivación al oftalmólogo.

En la tabla 3 se indica el tipo de derivación y el tiempo aconsejable.

Tabla 3. Derivación oftalmólogo

Valor PIO (mmHg)	Tipo de derivación	Tiempo
+ 22 mmHg	Control	Según agenda
+ 22-33 mmHg	Ordinario	1 semana
+ 35-45 mmHg	Emergencia	72 horas
+ 45 mmHg	Urgencia	Urgencia

Generalmente los pacientes con EP presentan una PIO dentro de los parámetros de normalidad, algunos estudios reflejan una PIO más bajas alrededor del ($p < 0,001$) en comparación con los pacientes sanos (Aydin TS, 2017), (Baek SU, 2021), (Bambo MP, 2014), (Lauermann JL, 2021), (Polo V, 2016), (Suciu VI, 2022) y (Tsironi EE, 2012) En cambio, otros estudios reflejan que presentar una PIO ligeramente mayor frente a los pacientes sanos (Bayram D, 2019), (Zhou M, 2021) y (Zou J, 2020).

Los pacientes a pesar de indicar una PIO normal, pueden presentar un adelgazamiento en la capa interna de la retina (Eraslan M, 2016), (Laudate TM, 2013), (Pilat A, 2016), (Satue M, 2013) y (Sung MS, 2019).

También se destaca, que la tasa de Glaucoma es más alta en pacientes con la EP, sin embargo, estos pacientes no suelen presentar una PIO elevada (Aydin TS, 2018).

5.2.1.1 Sintomatología

La sintomatología depende de la PIO y la percepción que tenga el paciente. Puede provocar un dolor intenso en la zona ocular y periocular, dolor de cabeza o zumbidos, hiperemia conjuntival, midriasis, visión borrosa, disminución de la visión periferia llegando a tener la percepción de visión de túnel, dificultad para enfocar en la oscuridad, ver aros alrededor de las luces o incluso, presentar náuseas y vómitos.

5.2.1.2 Factor de riesgo

Los factores de riesgo son la edad avanzada, las patologías previas, los antecedentes familiares y la medicación. Varios fármacos antiparkinsonianos pueden provocar un aumento de la PIO, como un efecto adverso.

Otros factores que se deben de tener en cuenta son, la hora del día (ritmo diurno 2-6 mmHg), la ingesta de líquidos, el ejercicio, la posición (decúbito prono), la cafeína, el tabaco y otras sustancias, pueden alterar este valor. También afecta, la tensión palpebral, la presión sobre el globo y el Valsalva, provocan un aumento de la PIO. En cambio, la rigidez escleral, un edema, deformidad u opacidad corneal, provocan una disminución de la PIO.

5.2.1.3 Prueba diagnóstica

La PIO se mide con un tonómetro, se realiza monocularmente y según el aparato utilizado, requiere o no el uso de anestesia local. Cuando se realiza la medida con un tonómetro de contacto, es una técnica invasiva y requiere el uso de anestesia local como el colirofta anestésico doble - colirio en solución. Si se utiliza un tonómetro de aire, es una técnica no invasiva y no requiere el uso de anestesia.

5.2.1.4 Tratamiento

El tratamiento para una elevada PIO suele ser mediante diversos tipos de fármacos que reducen la PIO entre un 10-30% como el Latanaprost Aurovitas - colirio en solución. Su objetivo es preservar la estructura anatómica y evitar daño tisular en la capa de fibras nerviosas de la retina.

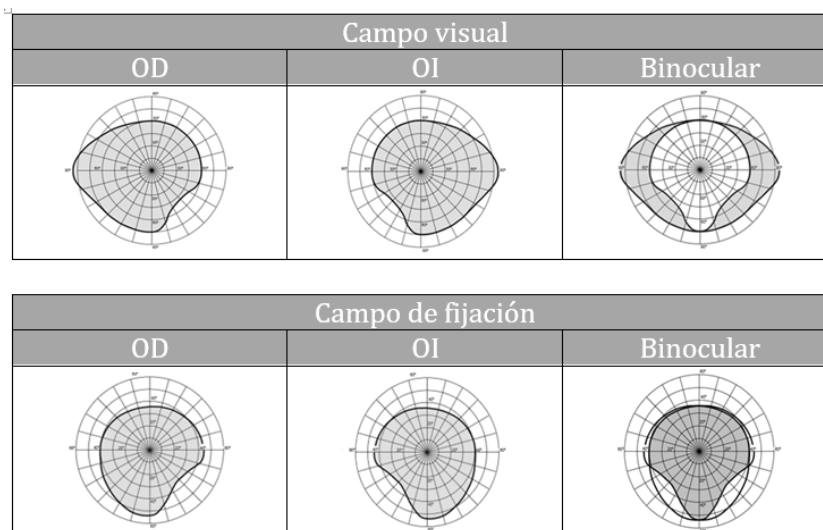
5.2.2 Campo visual

El campo visual (CV) es la región del espacio que es vista simultáneamente, cuando el individuo mantiene la fijación sobre un objeto puntual y la cabeza la tiene inmóvil (Borm CDJM, 2019). Las dimensiones del CV monocular son las siguientes $S=60^\circ$, $I=75^\circ$, $N=60^\circ$ y $T>90^\circ$. Cuando la región del espacio es vista binocularmente, se denomina CV binocular y sus dimensiones son $S=60^\circ$, $I=75^\circ$, $D>90^\circ$ y $I>90^\circ$.

Se entiende por campo de fijación (CF), como la región del espacio que contiene todos los puntos objeto que pueden ser fijados por el ojo, mientras la cabeza se mantiene inmóvil. Las dimensiones del CF monocular son $S=35^\circ$, $I=55^\circ$, $N=45^\circ$ y $T=40^\circ$ y mientras que las del CF binocular son $S=35^\circ$, $I=55^\circ$, $N=40^\circ$ y $T=40^\circ$.

En la tabla 4, se muestra visualmente las dimensiones del campo visual y del campo de fijación explicados anteriormente.

Tabla 4. Dimensiones campo visual y campo de fijación



Un paciente que no presenta alteración del campo visual puede ver con nitidez el área central de la imagen y la periferia percibe los objetos, luces, colores y el movimiento, pero con menos nitidez.

5.2.2.1 Alteración

Los pacientes con la EP pueden presentar problemas de CV, pero se desconoce la prevalencia exacta (Borm CDJM, 2019). Los defectos pueden ser causados por una amplia variedad de enfermedades como, por ejemplo, el Glaucoma, una enfermedad neurodegenerativa multifactorial del NO que se relaciona con la edad. La enfermedad de Glaucoma cuenta con una prevalencia del 23% en pacientes con EP. Se caracteriza por la muerte de las células ganglionares de la retina, que provoca una pérdida del CV periférico y un ensanchamiento de la cabeza del NO (Ramirez AI, 2017) y (Yu JG, 2014).

5.2.2.2 Sintomatología

La sintomatología se manifiesta con un CV restringido, perdiendo la percepción de los objetos situados en la periferia. En estos casos, es común que los pacientes se choquen involuntariamente al no percibir con claridad las esquinas o las personas situadas a su alrededor (Borm CDJM, 2019).

Los pacientes con EP pueden presentar una pérdida generalizada o escotomas, sin que haya una disminución del grosor de las capas de fibras nerviosas de la retina (CFNR). En estos casos, el patrón del campo visual puede ser similar a una disminución de las células ganglionares de la retina. Se destaca que el 73% de los pacientes presentan una alteración del hemicampo asimétrico de tipo glaucomatoso y un 58% presentan defectos bilaterales. (Tsironi EE, 2012).

5.2.2.3 Factor de riesgo

Los factores de riesgo son la edad avanzada, el deterioro neurodegenerativo, antecedentes familiares de Glaucoma, el tratamiento farmacológico, raza negra y miopías elevadas (>6 dioptrías) (Borm CDJM, 2019). Varios fármacos antiparkinsonianos pueden provocar Glaucoma, como un efecto adverso. (Ramirez AI, 2017), (Tsironi EE, 2012) y (Yu JG, 2014).

5.2.2.4 Pruebas diagnósticas

Para detectar los defectos del CV central se utiliza la rejilla de Amsler, para evaluar los defectos más periféricos, se puede realizar el examen de confrontación del campo visual o mediante la técnica de campo visual computarizado.

El campo visual computarizado, es una técnica no invasiva que evalúa la visión periférica y se realiza monocularmente. Mediante un software se registran los valores obtenidos y los compara con la población normal de la misma edad. Para poder interpretar los resultados de la prueba, es necesario conocer la terminología que aparece en el informe. Los índices de fiabilidad (PF, FP y FN), reflejan si el paciente ha entendido el procedimiento de la prueba. Los índices globales (DM y DSM) indican si presenta una pérdida generalizada o localizada (escotomas). La escala de grises indica con un color más oscuro (gris o negro) que existe una pérdida o disminución visual. En el lado temporal, por debajo del meridiano horizontal, entre los 12-15° se sitúa la mancha ciega fisiológica. Si además de la mancha fisiológica, el CV presenta una alteración unilateral, indica una posible lesión prequiasmática. La afectación sería ipsilateral, puede cruzar el meridiano vertical y presentar una atrofia parcial o completa. Si la alteración es bilateral, indica una lesión quiasmática o una lesión postquiasmática. Si la lesión es quiasmática, la afectación sería ipsilateral, puede presentar una hemianopsia, ser bitemporal y heterónima. Si la alteración es postquiasmática, la afectación sería contralateral, homónima y tendría grados variables de congruencia.

La tabla 5 muestra la terminología, valores tolerables e interpretación de los resultados.

Tabla 5. Terminología CV

Terminología CV	Tolerable	Interpretación de los resultados
Índices fiabilidad	PF	< 20%
	FP	< 33%
	FN	< 33%
Índices globales	DM	± 2 dB
	DSM	± 0-3 dB
	Cuando la DM o DSM se encuentra fuera del rango de normalidad, aparece una "P" y con el valor <10%, <5%, <2%, <1% o <0.05%. Una P ≤ 5% indica una alta probabilidad de ser anormal.	

La figura 15 muestra el resultado de un CV, realizado a un paciente con EP de 67 años. La mancha fisiológica indica que es un OI. Los índices de fiabilidad demuestran que el paciente ha entendido la prueba. Los índices globales reflejan una pérdida generalizada, un escotoma y la "P" destaca que ambos valores se encuentran fuera del rango de normalidad. La escala de grises muestra un escotoma arqueado superior profundo. La prueba se encuentra fuera de los límites normales.

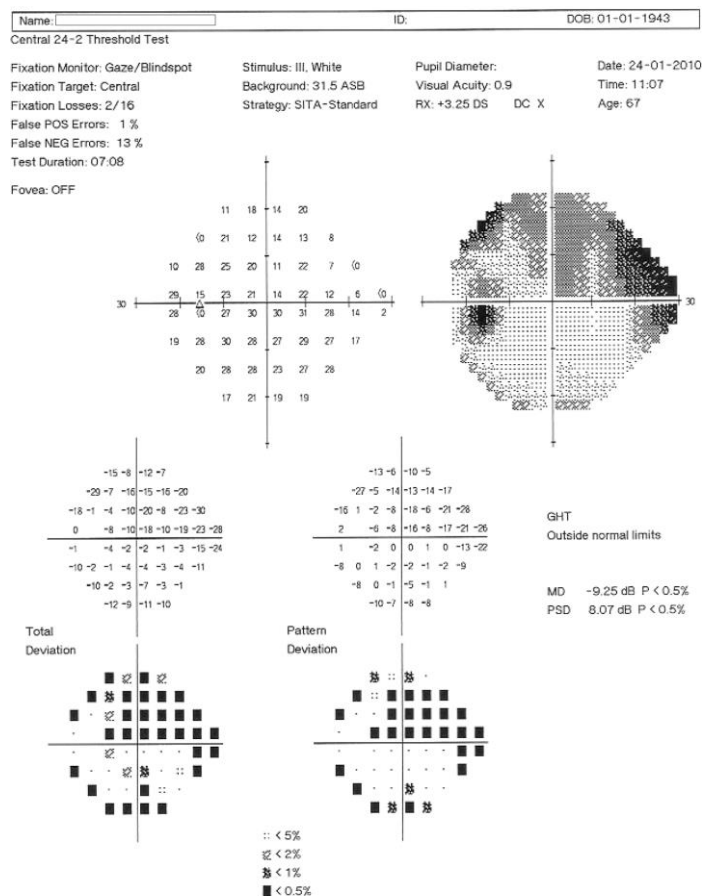


Figura 15. Resultados campo visual

5.2.3 Estructuras de la retina

La retina es una membrana fina, delicada y transparente, derivada del SNC. Tiene la función de recibir estímulos luminosos, transformarlos en impulsos nerviosos y enviarlos al encéfalo mediante el NO. La retina está situada entre el cuerpo vítreo y la coroides, fuertemente unida al RPE, mediante la membrana de Bruch. El cuerpo vítreo mantiene la retina presionada contra la coroides, si dejara de presionarla contra la túnica mediana, se produciría un DR.

El grosor y estructura de la retina, varía en función de la zona estudiada, distribuyéndose en retina periférica, retina central (región macular o macula lútea), papila óptica (disco óptico o cabeza del NO) y ora serrata. La disposición de la retina periférica permite dividir la retina visual en las siguientes diez capas: RPE, capa de fotorreceptores o de conos y bastones, membrana limitante externa, capa nuclear externa, capa plexiforme externa, capa nuclear interna, capa plexiforme interna, capa de células ganglionares, capa de fibras del NO y membrana limitante interna. La retina central es la zona de máxima AV, realiza la percepción de forma y color. Su región es circular con un diámetro de 5-6 mm y respecto al centro de la papila óptica, está situada a 3.5-4 mm temporal y a 0.8-1 mm inferior. Desde el punto de vista anatómico, se divide en perifóvea, parafovea, fóvea y foveola. Desde el punto de vista clínico, se distingue la mácula y la fóvea. En la fóvea y foveola, solo se encuentran conos y en la parafovea se acumulan el resto de las células retinianas. La papila óptica es la zona de entrada de las fibras del NO dentro del globo ocular. Es ligeramente ovalada con un diámetro de 1.5 mm, el centro de la papila óptica esta desplazada hacia la región nasal 3 mm y hacia la región inferior 1 mm del polo posterior del globo ocular. Desde el punto de vista histológico está formada por axones de las células ganglionares y no contiene células fotorreceptoras, formando el punto ciego del ojo. Finalmente, la ora serrata corresponde a la zona de transición entre la retina visual periférica y retina ciega, su espesor es de 0.11 mm, siendo la zona más delgada de la retina.

La Figura 16 muestra un segmento de la retina, captado mediante una OCT a un paciente sano, en la imagen se diferencian las distintas capas de la retina.

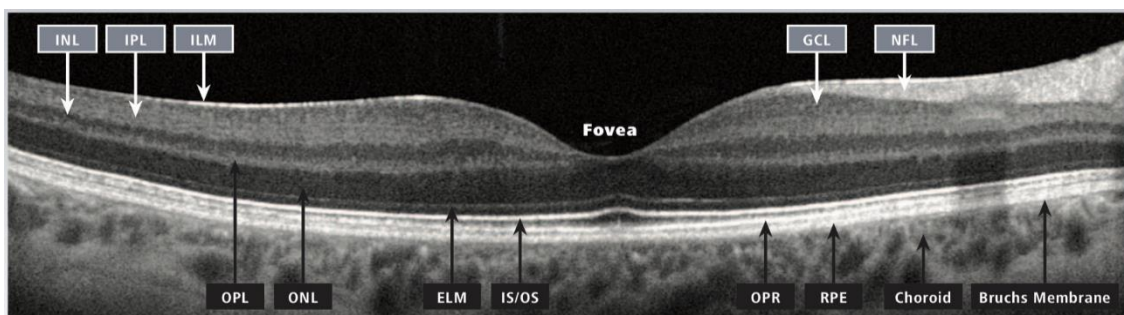


Figura 16. Capas retina

Las primeras neuronas de la vía visual que responden a una estimulación luminosa, mediante un potencial de acción (despolarización) en la vía de los conos (visión fotópica) son las células amacrinas. Las amacrinas colinérgicas o Starburst, secretan acetilcolina y permiten la resolución de puntos luminosos muy pequeños. Las amacrinas dopaminérgicas o A 18, su neurotransmisor es la dopamina, son muy escasas y sólo establecen conexión con otras amacrinas. Cuando cesa el estímulo luminoso, reaccionan del mismo modo, pero por la vía de los bastones (visión escotópica) mediante las amacrinas AI o A 17 (amacrina recíproca), tiene consecuencias en la visión temporal y el movimiento. Es posible que estén presentes en la convergencia y en la sumación espacial. Las amacrinas II, su neurotransmisor es la glicina, manteniendo elevada la intensidad de la señal a lo largo de la vía escotópica (Manual MSD versión para profesionales 2022).

5.2.3.1 Alteración

La alteración en el grosor y la estructura de la retina se relaciona con los depósitos de α -syn y la deficiencia de la dopamina en los ganglios basales, destacables en las células horizontales, amacrinas, bipolares y ganglionares (Abd Hamid MR, 2021). Estudios indican que, en etapas tempranas, incluso antes de que el paciente desarrolle signos clínicos de parkinsonismo, ya existe una acumulación de α -sinucleína fosforilada en la retina y en el cerebro (Ortuño-Lizarán I, 2018). Se considera, que la acumulación de α -sinucleína, podría ser la causa de la pérdida de células ganglionares y de los axones, provocando un adelgazamiento de las capas de la retina periférica (Cesareo M, 2010). Siendo significativamente más delgada la RNFLT (capa de fibras nerviosas retinales) y el cuadrante temporal, en comparación con los pacientes sanos (Aydin TS, 2018) y (Yu JG, 2014).

La retina central también presenta una reducción significativa en la fóvea, parafovea y mácula, en las zonas nasal, temporal e inferior de la IPL (espesor de la capa plexiforme interna) (Aydin TS, 2017), (Bayram D, 2019), (Suciu VI, 2022) y (Sung MS, 2019).

Se cree, que los trastornos visuales podrían ser causados por un deterioro en la dopamina del núcleo geniculado lateral, donde se recibe la información sensorial visual y en la corteza visual (Eraslan M, 2015). Sin embargo, se desconoce si estos trastornos visuales, están relacionadas o no, con la alteración en el grosor y estructura de la retina (Abd Hamid MR, 2021).

Existe un deterioro progresivo en la coroides y un adelgazamiento en la mácula (retina central) que afecta a todos los sectores maculares, excepto los sectores interno superior e interno inferior, y un adelgazamiento significativo de la CFNR que afecta a los sectores superotemporal e inferotemporal. Con el paso del tiempo, las diferencias siguen siendo significativas y se añaden, afectaciones en los sectores temporal y superotemporal ($< 0,001$), causando un adelgazamiento de la RNFLT (Kamata Y, 2021) y (Satue M, 2017).

5.2.3.2 Sintomatología

Presentan una disminució de la AV, se cree que es a causa de una disminució del grosor de la RTN (retina nasal) y el grosor de las RNFLT (capas de fibras nerviosas de la retina) de ($p > 0.05$) en comparaci3n con los pacientes sanos (Aydin TS, 2017).

Independientemente del estadio de la enfermedad, los pacientes pueden presentar una atrofia y disminució de la lámina cribosa, en la coroides y en las fibras nerviosas de la retina (De Bernardo M, 2021), (Eraslan M, 2016) y (Satue M, 2013). Tambi3n, se ha detectado que pueden presentar palidez papilar y reflejan una p3rdida axonal en la cabeza del NO (Bambo MP, 2014).

5.2.3.3 Factor de riesgo

La edad avanzada, el deterioro cognitivo, otras patologías previas y el tratamiento farmacol3gico.

5.2.3.4 Pruebas diagn3sticas

Para visualizar la estructura de la retina, es necesario realizar una prueba llamada tomografía de coherencia óptica (OCT), una técnica de diagnóstico por imagen que permite identificar las capas y el grosor de la retina, un parámetro importante para el diagnóstico de la EP. No es necesario el uso de fármacos anticolinérgicos como el Colircusi tropicamida 10 mg/ml colirio para dilatar la pupila, aunque es común en centros oftalmológicos u hospitales, ya que el uso de estos fármacos permite un campo mayor a examinar.

La figura 17 compara el grosor de la IRL y ORL, entre un paciente con EP (retina izquierda) y un paciente sano (retina derecha). Se observa que la IRL es significativamente más delgada, en comparaci3n al paciente sano.

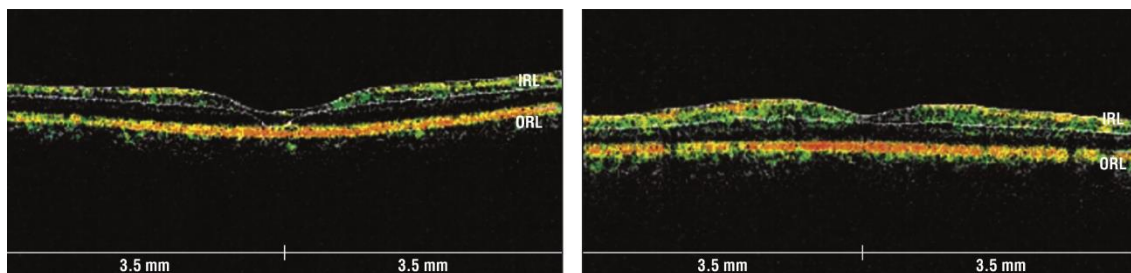


Figura 17. Capas retina

La figura 18 compara y señala con una flecha, la RNFL de dos pacientes. La imagen de la izquierda corresponde a un paciente con EP, se observa un adelgazamiento e irregularidad de la RNFL. La imagen de la derecha pertenece a un paciente sano.

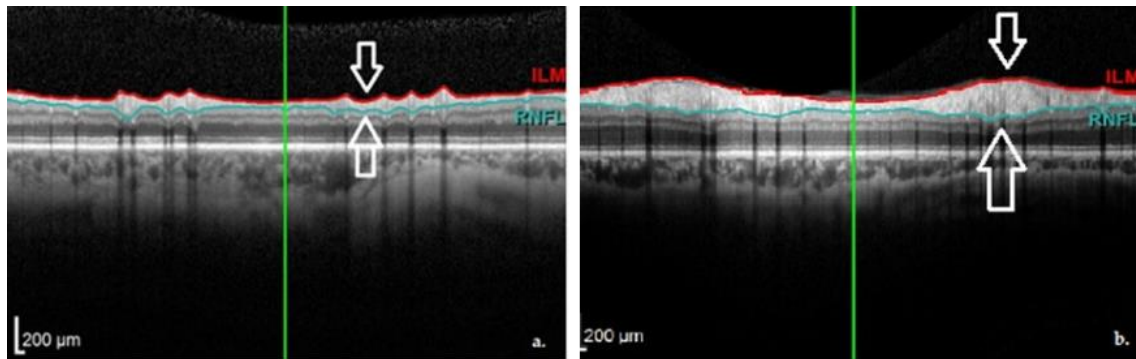


Figura 18. Grosor de la RNFL

La figura 19 compara dos laminas cribosas, la imagen de arriba pertenece al OI de un paciente con la EP y la imagen de abajo al OI de un paciente sano. En ambas, se puede identificar el borde anterior y borde posterior hiperreflectante, al compararlas, se observa que la imagen de arriba presenta una disminución de hasta 26 µm, frente al paciente sano.

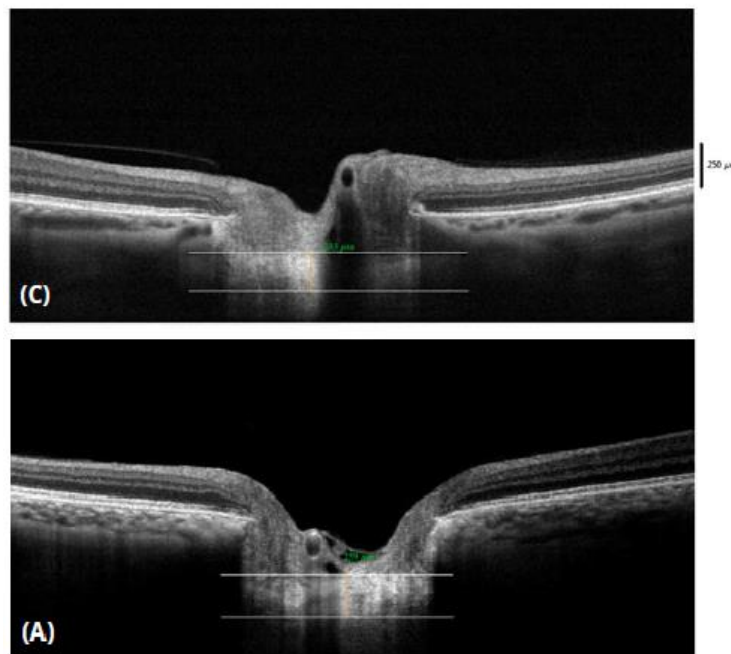


Figura 19. Lamina cribosa

La figura 20 compara dos coroides, la imagen de arriba pertenecen al OI de un paciente con EP y la imagen de abajo al OD de un paciente sano. Se observa que la imagen de arriba presenta una disminución del grosor de la coroides de hasta un 82 μm en la SFCT, un 107 μm en la CTT y un 77 μm CTN.

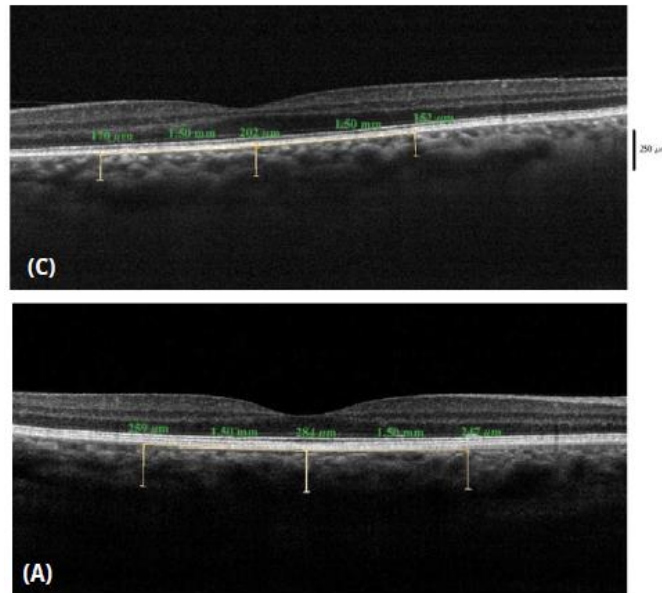


Figura 20. Coroides

La OCT permite dividir en seis secciones la retina: temporal (T), temporal-superior (TS), temporal inferior (TI), nasal (N), nasal-superior (NS) y nasal-inferior (NI), de este modo es más fácil situar una posible alteración en alguna de las capas. Utiliza una escala de colores (verde-amarillo-rojo), que permite identificar con más facilidad, si alguna sección de la retina se encuentra al límite o fuera de los parámetros de normalidad. También, se pueden utilizar líneas de referencia para señalar la RNFL. La línea de color verde corresponde a la RNFL esperada y la línea de color negra a la RNFL del paciente.

La figura 21 se muestran dos análisis gráficos de la CPRNFL. La imagen de arriba corresponde a un paciente con EP, en ella se aprecia una disminución marginal del grosor en el área TS y NI. La imagen de abajo corresponde a un paciente sano, en este caso el espesor se encuentra dentro de los límites de normalidad.

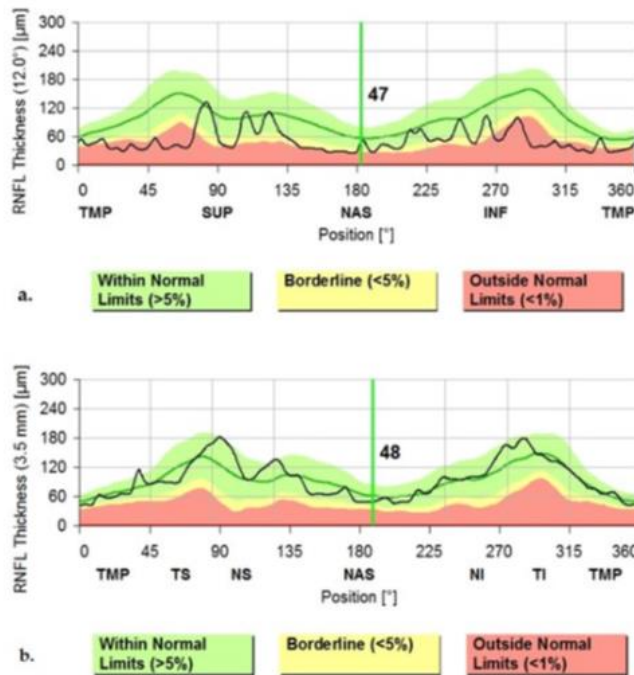


Figura 21. Análisis gráfico de la cpRNFL

La figura 22 compara dos papilas ópticas y dos pseudoimágenes, las imágenes de arriba pertenecen a un paciente con la EP y las de abajo a un paciente sano. En ambas papilas, se distingue la copa óptica y el borde neuroretiniano, al compararlas, se observa que la imagen de arriba tiene un tono más pálido. Las pseudoimágenes representan la cantidad de hemoglobina, según la escala colorimétrica, la imagen de arriba indica diferencias en cambio, en cambio, la imagen de abajo mantiene una uniformidad.

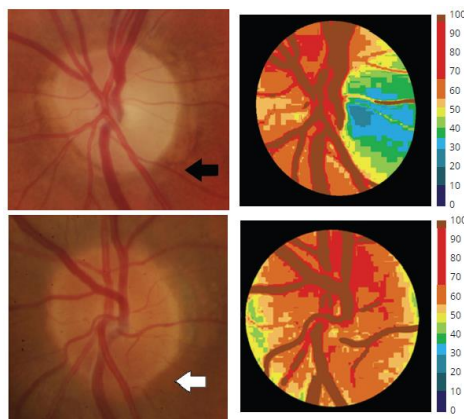


Figura 22. Disco óptico y pseudoimagen

6 ALTERACIONES VISUALES

El paciente con EP puede padecer diferentes alteraciones visuales que dificultan un óptimo funcionamiento visual. En este apartado se exponen las más comunes. Por un lado, están las alteraciones en la visión binocular, en los movimientos sacádicos y en la estereopsis, por otro lado, las alteraciones en la visión del color y la sensibilidad al contraste. Finalmente, se expondrán las alucinaciones visuales.

6.1 Visión binocular

Un paciente presenta visión binocular, cuando teniendo una percepción macular simultánea y una fijación binocular, es capaz de fusionar las imágenes oculares. Para que la visión sea única, inequívoca y constante, las vías eferentes y aferentes deben trabajar conjuntamente. Estas, dependen de las neuronas del tronco encefálico, las regiones subcorticales, frontales y las parietales posteriores (Holden SK, 2019).

El movimiento que realizan los ejes visuales de forma sincronizada y en dirección opuesta, con el fin de conseguir una imagen coherente, se denomina vergencia. Estos movimientos se dividen en cuatro subtipos que se exponen a continuación. La vergencia tónica es la posición fisiológica que adoptan los ojos, en ausencia de un estímulo visual, representa la posición del ojo en ausencia de disparidad, borrosidad o estímulo aproximal. La vergencia proximal se induce por el conocimiento de un estímulo próximo. La vergencia acomodativa corrige un cambio en la acomodación y se manifiesta cuando existe un estímulo borroso. Por último, la vergencia fusional se estimula cuando se presenta una disparidad entre las imágenes en la retina (Borm CDJM, 2019) y (Gupta P, 2021).

La convergencia, es el movimiento que realizan los ejes visuales que se desvían simultáneamente hacia el punto de visión y a medida que se acercan al objeto, realizan un movimiento de fuera hacia adentro. Cuando el objeto se acerca a pocos centímetros de la cara y no es posible una mayor convergencia, se produce la diplopía (visión doble). En el momento que el objeto se aleja, los ejes realizan el movimiento a la inversa, es decir, yendo de dentro hacia afuera y este movimiento se denomina divergencia (Holden SK, 2019).

La figura 23 presenta un esquema donde se aprecia la posición y el cambio de los ejes visuales, cuando el objeto está situado en VL y cuando en VP.

6.1.3 Alteración

Una alteración en las vergencias (convergencia y divergencia), puede causar trastornos en la percepción de la profundidad y en la navegación espacial. Es probable que el 70% de los pacientes con EP, pueda padecer de alguna alteración, principalmente presentar una insuficiencia de convergencia (IC) y/o diplopía con una prevalencia que varía entre el 10-47%, ambas alteraciones aparecen en visión próxima (VP) (Borm CDJM, 2019) y (Gupta P, 2021).

La IC se presenta cuando los ejes visuales tienen la capacidad suficiente para dirigirse al objeto, pero realizando un gran esfuerzo fusional. La causa puede ser una elevada exoforia en VP, una relación AC/A anormalmente baja y unas reservas de convergencia bajas para compensar la exoforia. La IC también se puede presentar con un punto próximo de convergencia (PPC) alejado (Choi JH, 2020).

6.1.4 Sintomatología

La sintomatología de la IC es variable y se manifiesta con fatiga visual, cefaleas o dolor de cabeza, tirantez ocular, somnolencia al realizar tareas en VP, reducción de la estereoagudeza, visión borrosa y/o diplopía horizontal. Estos síntomas, se agravan si el paciente presenta SOS o irritación de la superficie ocular y en especial, por una reducción de parpadeo (Armstrong RA, 2015), (Choi JH, 2020), (Holden SK, 2019), (Borm CDJM, 2019), (Savitt J, 2020) y (Abd Hamid MR, 2021).

Cuando el paciente con EP presenta una diplopía, por lo general, suele ser binocular, intermitente, horizontal y se manifiesta en distancias cortas (Holden SK, 2019) y (Santos García D, 2021). Cuenta con una prevalencia del 10-30% y está relacionada con el progreso de la enfermedad (Borm CDJM, 2019), (Choi JH, 2020), (Santos García D, 2021) y (Savitt J, 2020).

La etiología de la diplopía puede ser por una exotropía en VP, que puede estar relacionada con levodopa (fármacos). Cuando se presenta por una exotropía en VP, los ejes visuales no alcanzan el objetivo deseado y esto conlleva a una disparidad en la fóvea, que se refleja con diplopía. Uno de los ojos mantiene la fijación sobre el objeto deseado (ojo fijador), mientras que el otro ojo no es capaz de mantener la fijación y se dirige a otro lado (ojo desviado). Un tercio de los pacientes presentan diplopía por estrabismo (Gupta P, 2021). Finalmente, cuando la causa es farmacológica, se asocia con fluctuaciones motoras relacionadas con la levodopa, se manifiesta cuando el paciente padece de Parkinson avanzado y se encuentra al final de la dosis, en el periodo de apagado o modo off (Choi JH, 2020), (Borm CDJM, 2019), (Ekker MS, 2017) y (Savitt J, 2020).

La figura 24 muestra a un paciente que presenta una exotropía en el OD.



Figura 23. Exotropía en OD

6.1.5 Factor de riesgo

Se considera como factor de riesgo, la edad avanzada, el deterioro cognitivo, la gravedad de la enfermedad, la presencia de alucinaciones visuales y el aumento de consumo en levodopa (fármacos) (Santos García D, 2021).

6.1.6 Pruebas diagnósticas

Para detectar si un paciente presenta una tropía, se realiza la prueba de Cover Test unilateral. La prueba consiste en ocluir un ojo durante unos segundos, para permitir que rompa la fusión y el paciente adopte una posición pasiva de sus ejes visuales. Se le pide que observe un objeto acomodativo, puede ser un test de números o letras. Con el ojo ocluido, se observa si existe o no movimiento del ojo que no está tapado y la acción se repite en el otro ojo, tantas veces sea necesaria. Cuando no existe movimiento, el paciente no presenta estrabismo. Para detectar si presenta una foria, se realiza la prueba de Cover Test unilateral, el procedimiento es similar, pero cuando se desocluje el ojo, se observa ese mismo ojo. En el caso que exista movimiento, si es de fuera hacia adentro, presenta una exoforia. Si el movimiento es de dentro hacia afuera, presenta una endoforia. Para medir el valor exacto de la foria, se utilizan prismas de base nasal (Δ BN) en la exoforia y prismas de base temporal (Δ BT) en la endoforia. Se considera que una foria está dentro de los parámetros de normalidad hasta $3x'(\pm 5)$.

La figura 25 muestra el movimiento que realiza el ojo cuando presenta una exoforia en la prueba Cover Test unilateral.

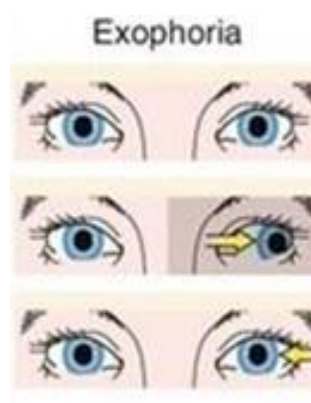


Figura 24. Prueba Cover Test unilateral

Para determinar si la foria está o no descompensada, se miden las reservas (vergencias). El paciente debe indicar el momento que ve borroso, cuando ve doble (ruptura) y cuando ve de nuevo simple (recuperación).

Finalmente, para saber el PPC del paciente, se mide la distancia de ruptura y la distancia de recuperación. Si el resultado es mayor de (10/15) cm se considera que el PPC está alejado (Borm CDJM, 2019).

La figura 26 muestra el movimiento de convergencia que realiza la paciente en la prueba de PPC.



Figura 25. Prueba PPC

Un estudio destaca que la IC por PPC alejado, podría estar relacionada con el deterioro cognitivo del paciente y provocado por una función subcortical y/o cortical deteriorada. La convergencia refleja está controlada por las regiones parietales posteriores y la convergencia voluntaria por las regiones corticales frontales (Holden SK, 2019).

6.1.7 Tratamiento

El tratamiento dependerá de la causa, si es por una IC (exoforia descompensada o PPC alejado), se puede corregir mediante ejercicios de terapia visual para fortalecer y mejorar el funcionamiento de los músculos extrínsecos. Si la causa es un estrabismo, se corrige con prismas de base nasal (Δ BN) (Choi JH, 2020), (Borm CDJM, 2019) y (Ekker MS, 2017). Cuando la causa es una disminución del efecto de la medicación, no es recomendable el uso de prismas, ya que la medicación induce a fluctuaciones y estas pueden dificultar la terapia con los prismas (Savitt J, 2020). Diferentes estudios demuestran, que cuando el paciente retoma la medicación, los movimientos de convergencia mejoran y la diplopía disminuye (Savitt J, 2020) y (Choi JH, 2020).

6.2 Movimientos sacádicos

El movimiento rápido que realizan los ejes visuales, para desplazarse entre un punto de fijación y otro punto situado fuera del campo de visión central, se denomina movimiento sacádico. Es fundamental la percepción cognitiva del paciente para que el sistema visual pueda reconocer un punto de fijación y esta función se integra en el córtex parietal posterior. Cuando se presenta un nuevo punto de fijación, la corteza estriada, el área occipital y el área temporal, analizan los detalles el objeto presentado.

La figura 27 muestra los diferentes movimientos oculares que realiza un paciente durante la lectura.

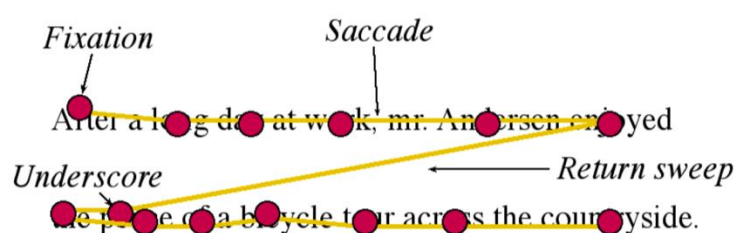


Figura 26. Patrones de movimientos oculares

Un paciente sano puede realizar más de 200.000 movimientos sacádicos diarios y estos, pueden ser movimientos voluntarios o involuntarios. Los movimientos voluntarios, son los inducidos por el propio paciente cuando aparece un estímulo visual específico que atrae su atención o en respuesta a una orden externa. Por lo general los ejes visuales, se dirigen hacia un nuevo estímulo, denominándose prosacadas, pero también pueden alejarse, nombrándose antisacada. Los movimientos involuntarios, se manifiestan como un reflejo de orientación y se dan cuando aparece súbitamente un estímulo visual fuera de la periferia del campo visual o cuando se presenta un estímulo novedoso.

6.2.1 Alteración

Una alteración en los movimientos sacádicos puede causar trastornos en la lectura. Cuando se presenta este trastorno, el paciente no puede reconocer correctamente algunas letras, dificultando la interpretación del mensaje (Borm CDJM, 2019) y (Abd Hamid MR, 2021).

Los pacientes con EP pueden presentar alteración de los movimientos sacádicos, siendo común en las primeras etapas de la enfermedad con una prevalencia del 75% de los pacientes (Armstrong RA, 2015), (Borm CDJM, 2019), (Choi JH, 2020) y (Jung I, 2019). Mediante registros electrooculográficos y un tratamiento con Apomorfina, se ha demostrado que esta afectación se presenta en la etapa inicial de la EP (Armstrong RA, 2015). La alteración, se manifiesta en forma de sacudidas de onda cuadrada, alejando el eje visual del objetivo durante una fijación sostenida o un seguimiento suave, alrededor de 200 ms y amplitud de 0,5° a 5° (Jung I, 2019).

La EP puede alterar la salida del núcleo subtalámico, conectado con los núcleos cerebelosos profundos, mediante las neuronas precerebelosas pontinas y que estas se proyectan directamente con las neuronas del mesencéfalo responsable de los movimientos de vergencia. Esta alteración podría causar un trastorno en las vergencias y generar los movimientos sacádicos para compensar esta alteración (Gupta P, 2021). El agotamiento dopaminérgico en la corteza prefrontal se podría asociar con el deterioro de la inhibición de los movimientos sacádicos no deseados y los movimientos hipométricos, por una mayor inhibición en el colículo superior y una reducción del impulso preculomotor (Jung I, 2019).

El deterioro de los movimientos sacádicos se puede vincular con la congelación de la marcha y el aumento de la latencia, con la alteración de la postura. Los pacientes que presentan una congelación en la marcha tienen una carencia significativa de la inhibición, trastorno que se relaciona con una alteración cognitiva y una disminución en las conductas motoras complejas como puede ser los movimientos sacádicos. Además, el desgaste de los movimientos sacádicos se asocia con la disminución de materia gris en las regiones visuales y frontoparietales bilaterales. (Jung I, 2019).

Algunos pacientes con EP pueden presentar movimientos sacádicos durante la fase REM (Rapid Eye Movement) del sueño. Este trastorno se caracteriza por una elevada actividad cerebral a pesar de que el paciente este dormido, que se manifiesta con movimientos sacádicos (Dall'Antonia I, 2018) y (Ortuño-Lizarán I, 2018).

6.2.2 Sintomatología

Los movimientos sacádicos suelen ser anormales, hipométricos, el tiempo de reacción son más lento y los movimientos suaves de seguimiento, pueden ser interrumpidos por pequeños movimientos sacádicos (Armstrong RA, 2015), (Choi JH, 2020) y (Kopal A, 2015).

Un estudio destaca que cuando se indica verbalmente a un paciente que mire entre dos objetos muy separados, suelen realizar los movimientos sacádicos casi de forma precisa. Pero, cuando realizan el mismo ejercicio ellos solos, los movimientos sacádicos se vuelven hipométricos (Jung I, 2019).

6.2.3 Factor de riesgo

Se pueden presentar varios factores de riesgo como la edad y el nivel de cognición del paciente, los efectos secundarios que pueda presentar con algunos fármacos y el estado de alerta (Jung I, 2019).

6.2.4 Pruebas diagnósticas

El test DEM (Developmental Eye Movement) permite detectar alteraciones de los movimientos sacádicos en la lectura. Esta prueba mide la velocidad y la calidad de lectura del paciente, tanto en vertical como en horizontal.

El oculograma es una prueba que evalúa la función oculomotora del paciente de forma objetiva mediante unos pequeños electrodos que se colocan en la zona periocular para medir los movimientos de sacádicos (Armstrong RA, 2015).

La figura 28 muestra un registro oculográfico de un movimiento sacádico horizontal e indica los parámetros básicos. El trazo superior, representa la diferencia de potencial en el tiempo durante la sacada y el trazo inferior, es la variación de la posición en el tiempo.

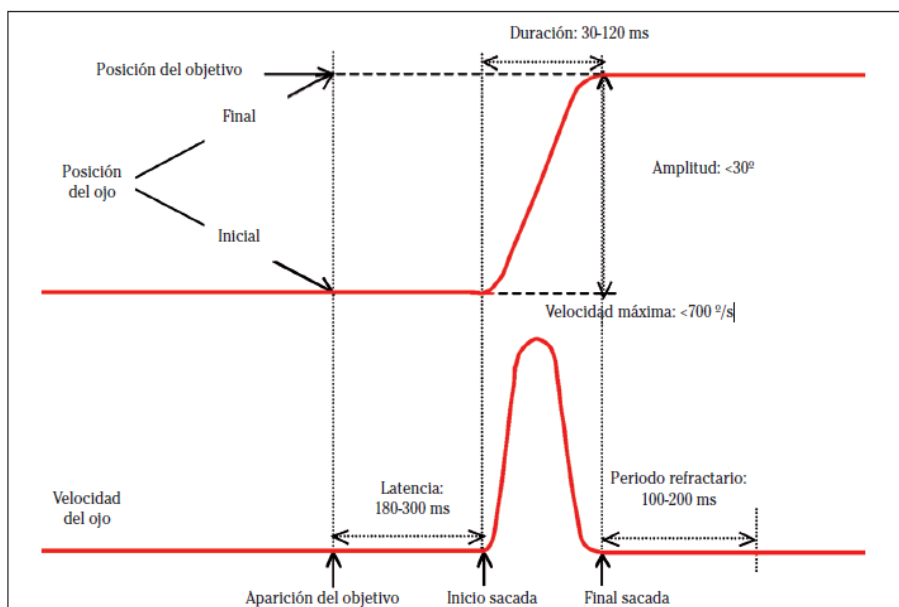


Figura 27. Esquema de un registro oculográfico

6.2.5 Tratamiento

El tratamiento con fármacos antiparkinsonianos óptimos o fármacos con levodopa, minimizan los movimientos sacádicos (Borm CDJM, 2019), (Choi JH, 2020) y (Jung I, 2019).

El paciente puede realizar ejercicios de terapia visual.

6.3 Estereopsis

Un paciente presenta visión estereoscópica, cuando teniendo una visión binocular, es capaz de tener una percepción del espacio tridimensional, experimentando la sensación de profundidad y distancia entre objetos. La percepción visual que se crea mediante la dimensionalidad y profundidad, desde dos puntos de vista ligeramente diferentes por los dos ojos, se denomina disparidad retiniana o disparidad binocular. La estereoagudeza es la mínima disparidad binocular, que el paciente es capaz de percibir y esta mediada por las vías neurales, que involucran el tálamo y el lóbulo parietal posterior (Armstrong RA, 2015) y (Choi JH, 2020).

La figura 29 muestra cómo se perciben los objetos en el espacio, cuando se cruzan las direcciones visuales monoculares.

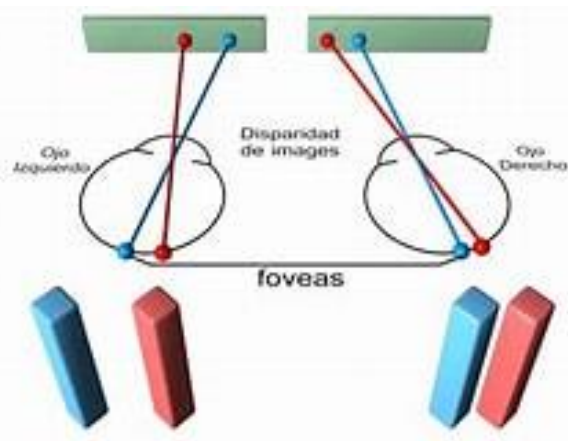


Figura 28. *Disparidad retiniana.*

6.3.1 Alteración

Los pacientes con la EP ya en las primeras etapas de la enfermedad pueden presentar alteración de la estereopsis y este concepto se asocia con alteraciones visuoespaciales (Armstrong RA, 2015) y (Choi JH, 2020), con una prevalencia del 42% en los pacientes (Borm CDJM, 2019).

La alteración de la estereopsis podría estar relacionada, con una atrofia de las áreas corticales extraestriadas no dominante. Si el paciente presenta una demencia a consecuencia de EP, es probable, que estas áreas estén especialmente afectadas, debido a que esta enfermedad se propaga en las regiones parietales posteriores (Armstrong RA, 2015), (Choi JH, 2020) y (Sun L, 2014).

Se desconoce hasta qué punto están involucrados los mecanismos subyacentes, ya que están involucradas las vías visuales centrales y vías visuales periféricas. El mismo estudio, sugiere que el deterioro de la estereopsis podría estar relacionado con la progresión de la EP (Sun L, 2014).

6.3.2 Sintomatología

La sintomatología es variada según el grado la afectación que presente el paciente. No suelen presentar sintomatología hasta que se les hace la prueba de percepción en 3D. La supresión sensorial en estos casos da lugar a ausencia de sintomatología.

6.3.3 Factor de riesgo

Presencia de disfunciones binoculares no compensadas o estrabismos intermitentes. En el caso de pacientes con EP se podría considerar un factor de riesgo la edad del paciente, para determinar la gravedad del deterioro de la retina (Sun L, 2014).

6.3.4 Pruebas diagnósticas

Para evaluar la capacidad de la visión estereoscópica de pacientes con la EP, se utilizan los estereotest. Se basan en una serie de estímulos, que incluyen una forma o elemento, que presenta un valor de disparidad binocular no nulo y se combinan con otros elementos parecidos o iguales, que presentan un valor de disparidad binocular nulo. En un estudio destaca que se ha utilizado el estereotest Titmus (FLY), para evaluar la visión estereoscópica de los pacientes. (Sun L, 2014).

En la figura 30, se puede observar esta sutil diferencia en la parte inferior.

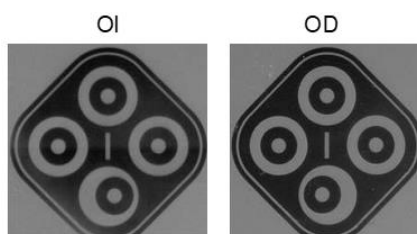


Figura 29. Estereotest Titmus.

La figura 31 muestra el estereotest Titmus (FLY).



Figura 30. Estereotest Titmus (FLY)



6.3.5 Tratamiento

Un estudio, sugiere que los pacientes con EP que siguen una terapia con fármacos dopaminérgicos pueden llegar a mejorar su grado de estereopsis, aunque las mejoras son variables en cada paciente (Choi JH, 2020).

Otra opción de tratamiento es que el paciente realice ejercicios de terapia visual. Existen diferentes centros de terapia visual donde el paciente puede realizar una serie de técnicas personalizadas por un óptico optometrista especializado en terapia visual, con el fin de mejorar sus habilidades visuales.

6.4 Visión del color

Un paciente presenta visión del color, cuando tiene la capacidad de identificar los tres colores primarios, es decir los colores rojo, verde y azul, así como las diferentes variantes que se obtienen en las mezclas aditivas de estos colores.

El sistema tricromático, contiene células cónicas y cada subtipo de estas células cónicas detectan, mediante los fotopigmentos de la retina, diferentes longitudes de onda cuando entran en contacto con la luz. Cada longitud de onda presenta un color, por ejemplo, la longitud de onda (λ) 620-750nm se identifican como el color rojo, la λ 495-570 nm con el color verde y λ 450-475 nm con el color azul (Dall'Antonia I, 2018).

La figura 32 muestra los tres colores primarios (rojo, verde y azul) y las diferentes mezclas aditivas.

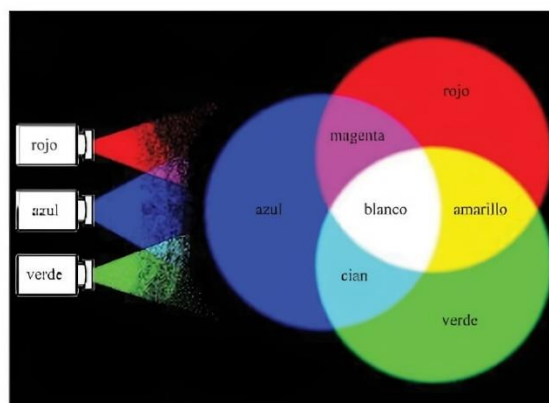


Figura 31. Colores primarios y aditivos

6.4.1 Alteración

La alteración de la visión del color se denomina discromatopsia y se clasifica en cuatro subtipos según la alteración del color afectado. La deuteranopía es la alteración del color rojo, la protanopía es la alteración del color verde, la tritanopía es la alteración del color azul y la acromatopsia es la ceguera del color (Indrieri A, 2020).

La alteración del color, puede ser un trastorno congénito o un trastorno adquirido. Cuando es un trastorno congénito, afectan a las células cónicas, mayoritariamente son hereditarias y están ligadas al cromosoma X, siendo más común en los hombres con una prevalencia del 8% frente a un 0.5% en las mujeres. Por lo general, existe poca variación con los años, la afectación es binocular y son predominantes en el protán o deutan. Cuando es un trastorno adquirido, no solo afectan a las células cónicas, la afectación puede progresar o retroceder, puede ser monocular y son predominantes en el tritán. Se produce en enfermedades como el Glaucoma, la neuritis óptica, la neuropatía diabética y en la EP (Dall'Antonia I, 2018).

Cuando se produce esta alteración en la EP, se suele manifestar al menos cinco años antes de que se presenten los síntomas de parkinsonismo (Dall'Antonia I, 2018), por tanto, suele estar presente en las primeras etapas de la enfermedad, aunque no es constante en todos los pacientes, cuenta con una prevalencia del 26% de los casos (Dall'Antonia I, 2018) y (Borm CDJM, 2019). Se cree que la causa puede ser una disfunción dopaminérgica. Pero, sigue existiendo un desconocimiento de si existe esta afectación en las vías dopaminérgicas de la retina y cuál sería el grado de afectación (Armstrong RA, 2015), (Choi JH, 2020), (Dall'Antonia I, 2018), (Gupta HV, 2019), (Hipp G, 2014), (Indrieri A, 2020), (Langston RG, 2018) y (Leyland LA, 2020).

La alteración de la visión del color, se puede considerar una característica específica en estos pacientes y algunos estudios sugieren, que puede ser un posible signo de diagnóstico (Armstrong RA, 2015), (Dall'Antonia I, 2018), (Ortuño-Lizarán I, 2018) y (Indrieri A, 2020).

6.4.2 Sintomatología

La sintomatología en los pacientes con EP, suele ser visión borrosa cuando se les muestran diferentes estímulos de colores y una percepción reducida en los contornos monocromáticos (Armstrong RA, 2015).

Diferentes estudios concuerdan que los pacientes con EP presentan una alteración en la visión del color, pero no existe una equidad para escoger cuales son los colores predominantes en esta alteración. Algunos consideran que esta alteración está más presente en los colores verde oscuro, azul claro y rojo oscuro (Armstrong RA, 2015). Otros destacan que son los colores azul y amarillo, siendo más predominantes en el tritán (Gupta HV, 2019). Y otros, indican que son los colores verde y morado. Pero, cuando el paciente es más mayor, esta alteración está más definida con el color azul (Sun L, 2014).

6.4.3 Factor de riesgo

Se podría considerar un factor de riesgo la edad y el deterioro cognitivo del paciente (Armstrong RA, 2015) y (Sun L, 2014).

6.4.4 Pruebas diagnósticas

Para evaluar la discromatopsia congénita, se realizan pruebas de placas pseudoisocromáticas (test de Ishihara) y pruebas de coincidencia (Dall'Antonia I, 2018).

La figura 33 muestra un test de Ishihara.

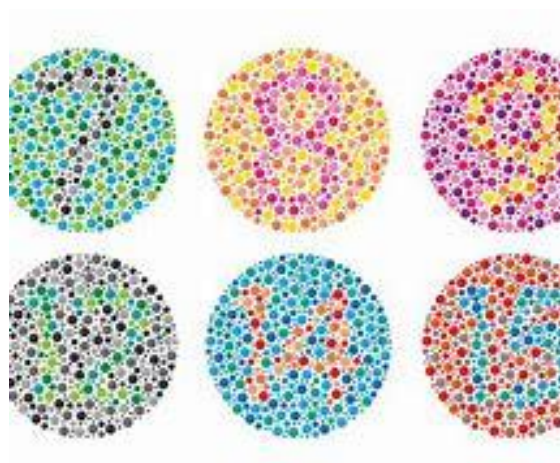


Figura 32. Test de Ishihara

Para evaluar la discromatopsia adquirida, se suele realizar la prueba Farnsworth-Munsell. Esta prueba puede detectar diferencias sutiles. Diferentes estudios destacan que los pacientes con la EP presentan más errores en esta prueba, en comparación con otros pacientes sanos de la misma edad (Armstrong RA, 2015), (Dall'Antonia I, 2018) y (Gupta HV, 2019).

Como desventaja de esta prueba, se requiere tiempo, una destreza manual, buena iluminación y existe una variabilidad en los resultados, cuando se repite la prueba (Gupta HV, 2019).

La figura 34 muestra la prueba Farnsworth-Munsell.

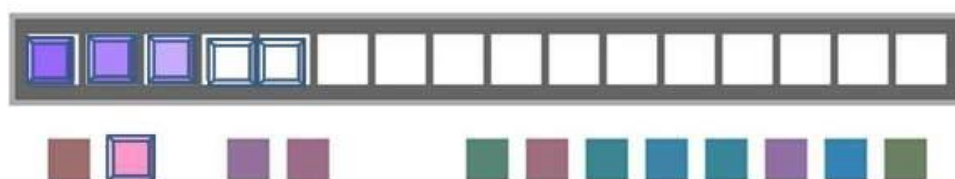


Figura 33. Prueba Farnsworth

6.4.5 Tratamiento

No existe tratamiento para las alteraciones congénitas al color. Pero en el caso de alteraciones adquiridas en función de la evolución de la patología y de la actividad de los fármacos antiparkinsonianos, estos pueden minimizar esta alteración de la visión del color (Borm CDJM, 2019) y (Choi JH, 2020).

6.5 Sensibilidad al contraste

Un paciente presenta sensibilidad del contraste, cuando tiene la capacidad de definir el umbral entre lo visible y lo invisible. Es decir, cuando puede diferenciar un objeto que presenta una luminosidad semejante al fondo en el que se encuentra, aunque, no estén claramente acentuados.

6.5.1 Alteración

Algunos pacientes pueden presentar una alteración en la sensibilidad al contraste en las primeras etapas de la EP. Otros pacientes, la presentan, a medida que avanza la enfermedad. Generalmente, cuando se manifiesta en las primeras etapas de la enfermedad, revelan diferencias significativas en las frecuencias espaciales más bajas, es decir, los pacientes manifiestan una alteración en la forma del objeto. Cuando está alteración se presenta a medida que avanza la enfermedad, presentan diferencias significativas más altas, es decir, tienen dificultad para percibir los detalles de dicho objeto (Hipp G, 2014), (Armstrong RA, 2015), (Ortuño-Lizarán I, 2018), (Gupta HV, 2019) y (Choi JH, 2020). Cuenta con una prevalencia del 18-50% de los pacientes con EP, aunque, se desconocen las frecuencias exactas (Borm CDJM, 2019).

La figura 35 muestra la misma imagen con diferente sensibilidad al contraste.



Figura 34. Sensibilidad al contraste

Podría estar relacionada con una disfunción dopaminérgica de la retina o con otras alteraciones de la vía visual primaria (Armstrong RA, 2015) y (Choi JH, 2020). Se suele considerar como una alteración de la orientación, por lo que suscita también a una posible afectación cortical (Armstrong RA, 2015).

Se podría considerar un posible biomarcador, la alteración de la sensibilidad al contraste con color, en las primeras etapas de la enfermedad (Gupta HV, 2019).

6.5.2 Sintomatología

Los pacientes suelen presentar dificultades en su vida diaria, como trabajar delante de un ordenador, conducir, caminar o bajar escaleras (Gupta HV, 2019).

6.5.3 Factor de riesgo

Se considera un factor de riesgo la edad del paciente, el deterioro cognitivo, una discriminación en el color y si el paciente presenta otras patologías como la degeneración macular o la neuritis óptica (Gupta HV, 2019).

6.5.4 Pruebas diagnósticas

La prueba Pelli-Robson, utiliza letras en un contraste decreciente, se realiza en condiciones normales de luz diurna y se situado a 1m. La fiabilidad del test es baja, permite un posible aprendizaje. Cada línea presenta dos tripletes de letras y el contraste se reduce cada triplete (Gupta HV, 2019) y (Hipp G, 2014).

La figura 36 muestra la prueba Pelli-Robson.



Figura 35. Prueba Pelli-Robson

La prueba Functional Acuity Contrast (FACT), se considera que es la segunda generación del Test VCTS y la principal diferencia es que el fondo es de color gris, para disminuir el contraste. La prueba se realiza a 3m y presenta una fiabilidad del test baja (Gupta HV, 2019).

La figura 37 muestra la prueba Functional Acuity Contrast (FACT).

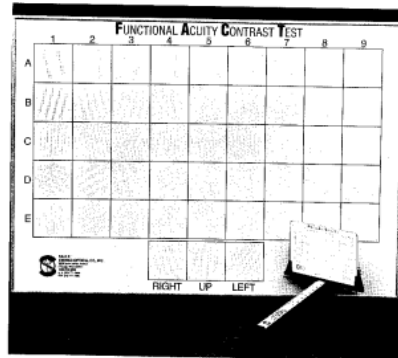


Figura 36. Prueba Functional Acuity Contrast (FACT)

La prueba Vis-tech, el test consiste en láminas circulares que contienen una red sinusoidal, se distribuye en 5 filas y 9 columnas. Se sitúa a 3m y la prueba se realiza en condiciones normales de luz diurna. El paciente debe indicar la orientación de la línea (Hipp G, 2014).

La figura 38 muestra la prueba Vis-tech.

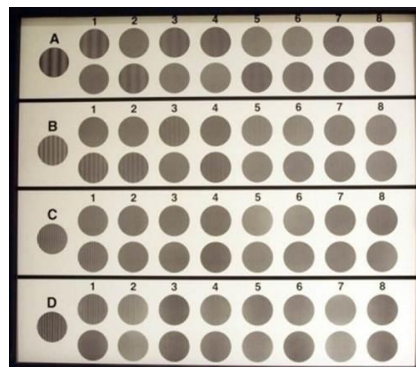


Figura 37. Prueba Vis-tech

6.5.5 Tratamiento

Diferentes estudios destacan que los pacientes con terapia dopaminérgica presentan una mejoría en el rendimiento de la sensibilidad al contraste (Armstrong RA, 2015, (Borm CDJM, 2019) y (Choi JH, 2020).

Los pacientes que siguen un tratamiento con Apomorfina, mejora significativamente la sensibilidad al contraste espacial sin color en todas las frecuencias (Armstrong RA, 2015).

6.6 Alucinaciones visuales

Las alucinaciones visuales se consideran un trastorno crónico en la EP asociado a un deterioro cognitivo. Generalmente, aumenta con la edad, considerándose un indicativo de la progresión en etapas más avanzadas de la enfermedad, incluida la demencia por EP (Eversfield CL, 2019), (Borm CDJM, 2019) y (Abd Hamid MR, 2021) y en pacientes tratados con fármacos que su principio activo es el L-dopa o agonistas de la dopamina (Armstrong RA, 2015) y (Choi JH, 2020).

Tiene una prevalencia del 60% de los casos (Choi JH, 2020) y al redor de un 30-40% de estos pacientes, se asocia a un síntoma psicótico provocado por los efectos adversos de fármacos antiparkinsonianos (Beitz JM, 2014), (Eversfield CL, 2019) y (Borm CDJM, 2019). En algunos casos, las alucinaciones visuales puedan progresar convirtiéndose en alucinaciones multimodales, ya que algunos pacientes también presentan alucinaciones auditivas (Eversfield CL, 2019). Por ello, es importante preguntar al paciente si presenta o no alucinaciones visuales (Borm CDJM, 2019).

Cabe destacar, que algunos pacientes presentan un adelgazamiento significativo de la INL en las regiones parafoveales. Sobre todo, en aquellos pacientes que no evidencian signos de demencia por EP (Armstrong RA, 2015).

6.6.1 Sintomatología

Se suele manifestar visualizando luces parpadeantes o imágenes coloridas, de forma aleatoria y repetitiva. Provocando en la mayoría de los casos, A una disminución de la AV, un deterioro en la percepción del color y un trastorno en la sensibilidad al contraste (Choi JH, 2020).

6.6.2 Factor de riesgo

Se puede considerar un factor de riesgo, la edad avanzada, un deterioro cognitivo grave, una mayor duración de la enfermedad, una actividad reducida de la corteza visual primaria, mala visión y somnolencia diurna (Armstrong RA, 2015).

6.6.3 Tratamiento

Cuando el paciente presenta alucinaciones angustiosas, se puede considerar, un ajuste en la dosis antiparkinsoniana o la opción de un tratamiento adicional con fármacos antipsicóticos como por ejemplo la Clozapina y Quetiapina, o el uso de fármacos serotoninérgicos como por ejemplo la Pimavanseria (Choi JH, 2020).

7 FARMACOLOGÍA

La terapia médica para tratar la EP se compone por el tratamiento farmacológico y no farmacológico como el ejercicio regular, información, grupos de apoyo o consultas con otros profesionales. El tratamiento farmacológico gira alrededor de la disminución de los niveles de dopamina. Para tratar los síntomas motores se utilizan las siguientes familias de fármacos:

- Levodopa/Carbidopa.
- Agonistas dopaminérgicos.
- Inhibidores de la monoaminoxidasa-B (MAO-B).
- Agonista inyectable dopaminérgicos.
- Inhibidores de los receptores N-metil-Daspartato.
- Anticolinérgicos.

En los estadios iniciales de la terapia farmacológica inicial, se suele utilizar levodopa, agonistas dopaminérgicos no ergotamínicos e inhibidores de la MAO-B. La práctica de ejercicio regular puede ayudar a minimizar algunos de los trastornos corporales típicos de la EP. Priorizando aquellos ejercicios que tengan el objetivo de mejorar la flexibilidad, la fuerza y el equilibrio. También es importante, que tanto el paciente como cuidadores, reciban una guía sobre la EP y que dispongan de grupos de apoyo. Los pacientes pueden combinar tratamientos con otros profesionales de la salud como por ejemplo los logopedas (Beitz JM, 2014) y (Choi JH, 2020).

7.1 Efectos adversos

El tratamiento farmacológico puede mejorar o empeorar los problemas visuales ya existente en el paciente con la EP, o causar nuevos problemas a consecuencia de los efectos adversos (Borm CDJM, 2019). Los efectos adversos relacionados con fármacos antiparkinsonianos son variados. La mayoría de estos fármacos provocan alucinaciones visuales, PIO elevada, visión borrosa o movimientos oculares, entre otros trastornos visuales u oculares (Choi JH, 2020). Por ejemplo, la levodopa puede provocar discinesias oculares, los agonistas dopaminérgicos alucinaciones visuales, los inhibidores de la MAO visión borrosa y los anticolinérgicos visión borrosa o trastornos de la acomodación (Borm CDJM, 2019).

Para poder exponer los diferentes trastornos, he elaborado la tabla 6, en ella se especifica el nombre del fármaco, el principio activo, el excipiente y los efectos adversos relacionados con la visión de 18 fármacos antiparkinsonianos,

Tabla 6. Fármacos antiparkinsonianos

Fármaco	Principio activo	Excipiente	Efectos adversos	
Dopaminérgico	Sinemet	Levodopa Carbidopa Monohidrato	Alcohol etílico (Etanol) desnaturalizado	Alucinaciones visuales, síndrome de Horner latente, visión borrosa, diplopía, midriasis y movimientos involuntarios (crisis oculógiras).
	Modopar	Levodopa Benserazida Hidrocloruro	Manitol (E-421)	Alucinaciones visuales (especialmente en ancianos).
	Stalevo	Levodopa Carbidopa Entacapona	Glicerol Manitol (E-421) Croscarmelosa Sódica	Visión borrosa.
Agonista dopaminérgico	Requip	Ropinirol	Lactosa hidratada Croscarmelosa sódica	Alucinaciones visuales (frecuente).
	Mirapexin	Pramipexol	Manitol (e-421)	Diplopía, alucinaciones visuales, visión borrosa y disminución de la AV.
	Neupro	Rotigotina	Sodio, metabisulfito de (E223)	Visión borrosa, fotopsia y alteraciones visuales.
	Apo-go pen	Apomorfina hidrocloruro	Bisulfito sodico	Alucinaciones visuales.
MAO-B	Plurimen	Selegilina hidrocloruro	Manitol (e-421)	Alucinaciones visuales (frecuente).
	Azilect	Rasagilina mesilato	Manitol (e-421)	Alucinaciones visuales y conjuntivitis (frecuentes).
	Xadago	Safinamida	Mica (silicato de potasio Aluminio - oxido de titanio)	Frecuente: cataratas. Poco frecuente: visión borrosa, punto ciego, diplopía, fotofobia, hiperemia, aumento de la PIO y sensación de mareo. Raras: percepción errónea de imágenes, disminución progresiva de la AV por la diabetes, epífora, SOS, ceguera nocturna y estrabismo.
ICOMT	Comtan	Entacapona	Alcohol etílico (etanol) Ciclamato de sodio Glicerol Manitol (e-421)	Alucinaciones visuales (frecuentes) e ictericia (no conocida la frecuencia).
	Tasmar	Tolcapona	Carboximetilalmidon sodico Laurilsulfato de sodio	Alucinaciones visuales.
	Ongentys	Opicapona	Lactosa monohidrato Almidón pregelatinizado Carboximetilalmidon sodico tipo A	Frecuentes: alucinaciones visuales. Poco frecuente: ojo seco.
Amantadine	Amantadine	Amantadina hidrocloruro	Carmelosa sódica	Frecuente: alucinaciones visuales. Poco frecuentes: visión borrosa. Raras: lesión o edema en la córnea y AV disminuida. Muy raras: fotofobia.
Anticolinérgico	Artane	Trihexifenidil hidrocloruro	Almidon	Visión borrosa
	Kemadren	Proclidina hidrocloruro	Carboximetilalmidon sodico lactosa	Frecuente: visión borrosa. Poco frecuente: alucinaciones visuales.
	Akineton	Biperideno hidrocloruro	Lactosa hidratada Docusato de sodio	Raros: alucinaciones visuales. Muy raros: dificultad para enfocar, midriasis, fotofobia y glaucoma.
	Duodopa	Levodopa Carbidopa	Carmelosa sódica	Frecuentes (1-10): alucinaciones visuales, espasmos musculares incontrolables. Poco frecuentes (1-100): GAC y NOIA. Raros (1-1000): síndrome de Horner, midriasis y disminución de los movimientos oculares.

En el caso, de que el paciente tome Plurimen combinado con Levodopa, puede provocar un aumento de los efectos adversos mencionados en las tablas.

La medicación dopaminérgica puede influir en la AV, provocando cambios en la refracción, a consecuencia de esto, algunos pacientes pueden necesitar el uso de gafas adaptas en función de la fase de la medicación (Borm CDJM, 2019). Por lo general, todos los pacientes deben acudir a una revisión oftalmológica y en especial, si se medican con Mirapexin o con Neupro.

7.2 Comorbilidad

Si el paciente tiene Glaucoma, debe de tener especial precaución con la medicación antiparkinsoniana. Si presenta GAC no debería de tomar, Sinemet, Modopar, Stalevo, Amantadine, Kemadren y Duodopa. El Kemadren lo podría tomar, pero con precaución. Si presenta GAA, podría tomar con precaución, Modopar, Stalevo, Artane, Kemadren y Duodopa. Si el paciente presente la PIO elevada, no debería de tomar Modopar, Amantadine y Kemadren. Con precaución, podría tomar Sinemet y Stalevo.

En el caso, que tenga albinismo o presente alteraciones oculares como, por ejemplo, una degeneración retiniana, uveítis, retinopatía heredada o retinopatía diabética progresiva grave, no debería de tomar Xadago.

Además, se debe de tener en cuenta, que otros medicamentos no parkinsonianos también pueden afectar a la visión. Ejemplos a tener en cuenta son, el Tamoxifeno, que se utiliza en el tratamiento hormonal del cáncer de mama o la Amiodarona, para tratar la arritmia ventricular (Borm CDJM, 2019).

8 DISCUSIÓN

A pesar de que la EP es el segundo trastorno neurodegenerativo más común, después de la enfermedad de Alzheimer, su diagnóstico clínico sigue siendo un desafío (Rascunà C, 2020) y (Zhou M, 2021). En la actualidad, se han realizado numerosos estudios, pero sigue sin existir un biomarcador de EP. El diagnóstico se realiza en base a la historia clínica y a la exploración neurológica del paciente (Berardelli A, 2013), (Roda M, 2020) y (Abd Hamid MR, 2021).

Se considera que un paciente padece de parkinsonismo, si presenta bradicinesia en presencia de fatiga y una disminución de los movimientos repetitivos, además, de otros síntomas como la rigidez muscular, la inestabilidad postural y el temblor en reposo. Para un diagnóstico más definitivo, como mínimo debe manifestar tres síntomas como la unilateralidad y asimetría al inicio, temblor en reposo, progresión con el paso del tiempo, respuesta a levodopa de un 70-100% durante 5 años o más, movimientos involuntarios anormales provocados por levodopa, disminución olfativa, alucinaciones visuales y un curso clínico de 10 años o más. Los criterios de exclusión para tener en cuenta son la unilateralidad durante más de 3 años, ausencia de respuesta a dosis elevadas de levodopa y exposición a MPTP, tratamiento con neurolépticos, tumor o hidrocefalia comunicante en TC craneal, encefalitis definida, crisis oculogiras, parálisis supranuclear de la mirada antecedentes de ictus o traumas craneales repetidos, demencia grave precoz con alteración de memoria, lenguaje y praxias, signos cerebelosos o signo de Babinski, entre otros (Berardelli A, 2013). Aunque clínicamente, no todos los pacientes presentan los mismos síntomas, en ocasiones, al inicio de la EP en los estadios I-II de Hoehn y Yahr, se manifiestan antes los síntomas no motores (Rascunà C, 2020) y (Zhou M, 2021) como, por ejemplo, los trastornos visuales, entre otros trastornos típicos en la EP, los síntomas no motores podrían permitir una detección precoz y el inicio de una terapia neuro protectora preventiva (Borm CDJM, 2019).

Existen varias pruebas para el diagnóstico de la EP, las pruebas farmacológicas se realizan para saber si existe o no respuesta a levodopa. Las pruebas neurofisiológicas consisten en EEG, potenciales evocados, polisomnografía y el EMG de esfínter. Cuando se sospecha de demencia con la EP se puede realizar un EEG. En el caso, de que se quiera descartar de otros síndromes parkinsonianos se puede realizar los potenciales evocados. Si se quiere investigar los trastornos del sueño se puede realizar una polisomnografía. Cuando se quiere diferenciar el temblor en reposo parkinsoniano y el temblor en postural, de otros temblores, se puede realizar el análisis de los temblores. Finalmente, cuando se quiere descartar un AMS se puede realizar un EMG de esfínter anal, ya que suele ser normal en la EP y anormal en el AMS. Además, de las pruebas anteriores se deben destacar las pruebas neuropsicológicas que van dirigidas a la exclusión de otros trastornos parkinsonianos y las pruebas de neuroimagen, que consisten en ecografías transcraneales, RM y SPECT. Las ecografías transcraneales van dirigidas al diagnóstico de síndromes parkinsonianos estándar, la RM al diagnóstico de atrofia multisistémica o al AMS-P y la SPECT con radioligando selectivo, permite una medición objetiva del sistema dopaminérgico nigroestriatal (Berardelli A, 2013).

Los importantes avances en la tecnología ayudan a un diagnóstico más preciso, pero desafortunadamente, estas técnicas tienen una disponibilidad limitada y un coste elevado, que no todos los pacientes pueden asumir (Berardelli A, 2013).

8.1 Objetivos

El objetivo principal de este trabajo era realizar una revisión bibliográfica sistemática de las principales alteraciones oculares y visuales que afectan a pacientes con EP. Como se ha podido observar en los diferentes artículos, las principales afectaciones oculares a nivel del segmento anterior y superficie ocular son el blefaroespasma presente en el 1-13% de los pacientes con la EPA, la blefaritis presente en el 20-40% de los pacientes con la EP y el SOS presente en el 60% de los pacientes con la EP. La principal afectación del segmento posterior se presenta con cambios en el grosor y cambios en la estructura de la retina en un 45% de los pacientes con la EP. Además, a consecuencia de los efectos adversos relacionados con fármacos antiparkinsonianos, estos pacientes, tienen riesgo de padecer un aumento de la PIO u otras enfermedades como el Glaucoma. Las principales afectaciones visuales son la alteración de la visión binocular presente en el 70% de los pacientes con la EP, trastornos en los movimientos sacádicos presente en el 75% de los pacientes con la EP, disminución en la estereopsis presente en el 42%, la alteración de la visión del color presente en el 26% de los pacientes con la EP, deterioro de la sensibilidad al contraste presente en el 18-50% y las alucinaciones visuales presente en el 60% de los pacientes con la EP.

Uno de los objetivos específicos era determinar las pruebas clínicas más relevantes en la detección de alteraciones oculares del segmento anterior como el SOS, mediante la osmolaridad de la película lagrimal, el TBUT y la prueba de Schirmer. U otras alteraciones del segmento posterior como un aumento de la PIO a causa de la medicación, mediante un tonómetro. Otra alteración puede ser una alteración del CV, mediante un examen de confrontación del campo visual o con un campo visual computarizado. Finalmente, para identificar las capas y el grosor de la retina, se realiza una OCT. Respecto a la detección de alteraciones visuales, para identificar una alteración de la visión binocular, se realiza la prueba CT, se miden las reservas y el PPC. Los movimientos sacádicos mediante registros electrooculográficos, la estereopsis mediante un estereotest, la visión del color con pruebas de placas pseudoisocromáticas o pruebas de coincidencia y la sensibilidad al contraste, mediante la prueba Pelli-Robson, Functional Acuity Contrast (FACT) o Vis-tech.

Otro objetivo específico, era identificar potenciales biomarcadores de la EP. Como ya se ha anticipado en apartados anteriores, el ojo comparte muchas similitudes neurales con el cerebro, por ello muchos investigadores han descubierto y desarrollado posibles biomarcadores oculares, que pueden facilitar un diagnóstico precoz en la EP. A continuación, se destacan la película lagrimal y la retina, aunque es necesario seguir investigando y realizar estudios con un mayor tamaño de muestra.

8.1.1 Película lagrimal

La glándula lagrimal esta inervada por el núcleo parasimpático lagrimal, del nervio facial. Esta inervación se origina en el puente del troncoencefálico, generando una conexión en la transmisión de patologías Syn como la EP. Por ello, a través del líquido lagrimal, se puede detectar y cuantificar los niveles totales de a-syn. Se puede destacar que los pacientes con la EP presentan un aumento significativo en los niveles de a-syn, frente a los pacientes sanos, pero no existe diferencia con otros parkinsonianos atípicos (Maass F, 2020). Se evalúan cambios en la concentración de catecolaminas del líquido lagrimal, identificando niveles de norepinefrina y dopamina, significativamente más bajos en pacientes con la EP y se destaca, una asimetría importante en el lado ipsilateral, en comparación al lado contralateral. En cambio, el nivel de epinefrina disminuye tanto en el lado ipsilateral como en el lado contralateral (Kim AR, 2019). También se han identificado seis proteínas lagrimales, de las cuales cinco de ellas estaban sobre expresadas en pacientes con la EP. Las proteínas identificadas son la Prelamina A/C (LMNA), Catepsina D (CATD), Ceramidasa ácida (ASAH1), Endoplásmica de transición retículo ATPasa (TERA) y la Dineína citoplasmática 1 cadena pesada 1 (DYHC1), en cambio, la Tripeptidil peptidasa 1 (TPP1), se regula a la baja. Estas proteínas se relacionan con procesos neurodegenerativos, principalmente las que están involucradas con la función lisosomal, es decir, las proteínas CATD, ASAH1 y DYHC1 (Acera A, 2022).

8.1.2 Retina

Se considera, que los trastornos visuales en la EP podrían ser causado por un deterioro en la dopamina del núcleo geniculado lateral, donde se recibe la información sensorial visual y en la corteza visual (Eraslan M, 2015). Los pacientes con la EP presentan un adelgazamiento en la retina periférica, siendo destacables en la RNFLY y en el cuadrante temporal, en comparación con los pacientes sanos (Aydin TS, 2018) y (Yu JG, 2014). La posible causa de este adelgazamiento es la acumulación de a-syn, provocando una pérdida de células ganglionares y axones (Cesareo M, 2010). Además, la retina central también presenta una reducción significativa en la fóvea, parafovea y mácula, en las zonas nasal, temporal e inferior de la IPL (espesor de la capa plexiforme interna) (Aydin TS, 2017), (Bayram D, 2019), (Suciu VI, 2022) y (Sung MS, 2019). Se cree que, en las etapas tempranas, incluso antes de que el paciente desarrolle signos clínicos de parkinsonismo, ya muestran una acumulación de α -sinucleína fosforilada en la retina y en el cerebro (Ortuño-Lizarán I, 2018). Sin embargo, se desconoce si estos trastornos visuales, están relacionadas o no, con la alteración en el grosor y estructura de la retina (Abd Hamid MR, 2021).

9 CONCLUSIONES

Como conclusiones de este trabajo podemos decir:

1. Existen potenciales biomarcadores de la EP en estadios incipientes de la enfermedad.
 - a. Relacionados con el espesor de las capas de fibras nerviosas, tanto maculares como del nervio óptico. En este aspecto el instrumento de OCT es una herramienta muy útil en su detección.
 - b. Relacionados con la calidad lagrimal, donde el tiempo de ruptura lagrimal puede ser una prueba crítica.
2. Existen relaciones significativas de la función visual donde se pueden destacar:
 - a. Visión del color en estadios incipientes.
 - b. Sensibilidad al contraste en el seguimiento de la enfermedad.
 - c. Motilidad ocular en los estadios incipientes.
3. Las revisiones visuales, por oftalmólogos y/o optometristas pueden ser significativas en:
 - a. Detección temprana de la enfermedad.
 - b. Seguimiento de la patología.
 - c. Mejora de la calidad de vida del paciente en el transcurso de la enfermedad.

10 AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a la Federación Española de Parkinson, por haberme facilitado diferentes fuentes de información.

11 BIBLIOGRAFÍA

Abd Hamid MR, Wan Hitam WH, Abd Halim S. Retinal Nerve Fiber Layer and Macular Thickness in Parkinson's Disease Patients. *Cureus*. 2021 Jul 7;13(7):e16224. doi: 10.7759/cureus.16224. PMID: 34367824; PMCID: PMC8343423.

Acera A, Gómez-Esteban JC, Murueta-Goyena A, Galdos M, Azkargorta M, Elortza F, Ruzafa N, Ibarrodo O, Pereiro X, Vecino E. Potential Tear Biomarkers for the Diagnosis of Parkinson's Disease-A Pilot Study. *Proteomes*. 2022 Jan 13;10(1):4. doi: 10.3390/proteomes10010004. PMID: 35076620; PMCID: PMC8788479.

Armstrong RA. Oculo-Visual Dysfunction in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2015;5(4):715-26. doi: 10.3233/JPD-150686. PMID: 26599301; PMCID: PMC4927837.

Aydin TS, Umit D, Nur OM, Fatih U, Asena K, Nefise OY, Serpil Y. Optical coherence tomography findings in Parkinson's disease. *Kaohsiung J Med Sci*. 2018 Mar;34(3):166-171. doi: 10.1016/j.kjms.2017.11.006. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29475464.

Baek SU, Kang SY, Kwon S, Park IW, Suh W. Motor Asymmetry and Interocular Retinal Thickness in Parkinson's Disease. *J Korean Med Sci*. 2021 Feb 8;36(6):e50. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e50. PMID: 33559408; PMCID: PMC7870420.

Bambo MP, Garcia-Martin E, Satue M, Perez-Olivan S, Alayon S, Gonzalez-Hernandez M, Polo V, Larrosa JM, Gonzalez-De la Rosa M. Measuring hemoglobin levels in the optic disc of Parkinson's disease patients using new colorimetric analysis software. *Parkinson's Dis*. 2014;2014:946540. doi: 10.1155/2014/946540. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25587487; PMCID: PMC4284935.

Bayram D, Yüksel G, Bayram T, Tireli H. Optical Coherence Tomography Findings in Parkinson's and Alzheimer's Disease -Retinal Changes in Neurodegenerative Disease. *Noro Psikiyatrs Ars*. 2019 Aug 26;58(2):103-107. doi: 10.29399/npa.23640. PMID: 34188591; PMCID: PMC8214744.

Beitz JM. Parkinson's disease: a review. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2014 Jan 1;6(1):65-74. doi: 10.2741/s415. PMID: 24389262.

Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, Brooks D, Burn DJ, Colosimo C, Fanciulli A, Ferreira J, Gasser T, Grandas F, Kanovsky P, Kostic V, Kulisevsky J, Oertel W, Poewe W, Reese JP, Relja M, Ruzicka E, Schrag A, Seppi K, Taba P, Vidailhet M. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2013 Jan;20(1):16-34. doi: 10.1111/ene.12022. Erratum in: *Eur J Neurol*. 2013 Feb;20(2):406. PMID: 23279440.

Borm CDJM, Smilowska K, de Vries NM, Bloem BR, Theelen T. How I do it: The Neuro-Ophthalmological Assessment in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2019;9(2):427-435. doi: 10.3233/JPD-181523. PMID: 30958314; PMCID: PMC6597980.

Borm CDJM, Visser F, Werkmann M, de Graaf D, Putz D, Seppi K, Poewe W, Vlaar AMM, Hoyng C, Bloem BR, Theelen T, de Vries NM. Seeing ophthalmologic problems in Parkinson disease: Results of a visual impairment questionnaire. *Neurology*. 2020 Apr 7;94(14):e1539-e1547. doi: 10.1212/WNL.00000000000009214. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161030; PMCID: PMC7251522.

Cesareo M, Di Marco E, Giannini C, Di Marino M, Aiello F, Pisani A, Pierantozzi M, Mercuri NB, Nucci C, Mancino R. The Retinal Posterior Pole in Early Parkinson's Disease: A Fundus Perimetry and SD-OCT Study. *Clin Ophthalmol*. 2021 Oct 4;15:4005-4014. doi: 10.2147/OPHTH.S323944. PMID: 34675469; PMCID: PMC8500491.

Choi JH, Kim JM, Yang HK, Lee HJ, Shin CM, Jeong SJ, Kim WS, Han JW, Yoon IY, Song YS, Bae YJ. Clinical Perspectives of Parkinson's Disease for Ophthalmologists, Otorhinolaryngologists, Cardiologists, Dentists, Gastroenterologists, Urologists, Physiatrists, and Psychiatrists. *J Korean Med Sci*. 2020 Jul 20;35(28):e230. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e230. PMID: 32686370; PMCID: PMC7371452.

Daggumilli S, Vanathi M, Ganger A, Goyal V, Tandon R. Corneal Evaluation in Patients With Parkinsonism on Long-Term Amantadine Therapy. *Cornea*. 2019 Sep;38(9):1131-1136. doi: 10.1097/ICO.0000000000001951. PMID: 30973404.

Dall'Antonia I, Šonka K, Dušek P. Olfaction and Colour Vision: What Can They Tell Us about Parkinson's Disease? *Prague Med Rep*. 2018;119(2-3):85-96. doi: 10.14712/23362936.2018.8. PMID: 30414359.

De Bernardo M, Salerno G, Gioia M, Capasso L, Russillo MC, Picillo M, Erro R, Amboni M, Barone P, Rosa N, Pellecchia MT. Intraocular pressure and choroidal thickness postural changes in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Sci Rep*. 2021 Apr 26;11(1):8936. doi: 10.1038/s41598-021-88250-3. PMID: 33903644; PMCID: PMC8076309.

Ekker MS, Janssen S, Seppi K, Poewe W, de Vries NM, Theelen T, Nonnekes J, Bloem BR. Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: Common but frequently overlooked. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Jul;40:1-10. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.02.014. Epub 2017 Feb 21. PMID: 28284903.

Eraslan M, Cerman E, Yildiz Balci S, Celiker H, Sahin O, Temel A, Suer D, Tuncer Elmaci N. The choroid and lamina cribriform is affected in patients with Parkinson's disease: enhanced depth imaging optical coherence tomography study. *Acta Ophthalmol*. 2016 Feb;94(1):e68-75. doi: 10.1111/aos.12809. Epub 2015 Aug 13. PMID: 26268377.

Eversfield CL, Orton LD. Auditory and visual hallucination prevalence in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2019 Oct;49(14):2342-2353. doi: 10.1017/S0033291718003161. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30474581; PMCID: PMC6763539.

Garcia-Martin E, Pablo LE, Bambo MP, Alarcia R, Polo V, Larrosa JM, Vilades E, Cameo B, Orduna E, Ramirez T, Satue M. Comparison of peripapillary choroidal thickness between healthy subjects and patients with Parkinson's disease. *PLoS One*. 2017 May 16;12(5):e0177163. doi: 10.1371/journal.pone.0177163. PMID: 28510576; PMCID: PMC5433703.

Green KE, Rastall D, Eggenberger E. Treatment of Blepharospasm/Hemifacial Spasm. *Curr Treat Options Neurol*. 2017 Sep 30;19(11):41. doi: 10.1007/s11940-017-0475-0. PMID: 28965229.

Gupta HV, Zhang N, Driver-Dunckley E, Mehta SH, Beach TG, Adler CH. Contrast Acuity With Different Colors in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2019 Sep 6;6(8):672-677. doi: 10.1002/mdc3.12821. PMID: 31745477; PMCID: PMC6856464.

Gupta P, Beylergil S, Murray J, Kilbane C, Ghasia FF, Shaikh AG. Computational models to delineate 3D gaze-shift strategies in Parkinson's disease. *J Neural Eng*. 2021 Jul 19;18(4):10.1088/1741-2552/ac123e. doi: 10.1088/1741-2552/ac123e. PMID: 34233315; PMCID: PMC8863489.

Hanna-Pladdy B, Gullapalli R, Chen H. Functional Magnetic Resonance Imaging Biomarkers Predicting Cognitive Progression in Parkinson Disease: Protocol for a Prospective Longitudinal Cohort Study. *JMIR Res Protoc*. 2019 Apr 29;8(4):e12870. doi: 10.2196/12870. PMID: 31033450; PMCID: PMC6660119.

Hardwick M, Heath D, Saha R, Cooper S. Colour-centred Release Hallucinations in a Patient with Early Parkinson's Disease and Unrecognised Autosomal Dominant Optic Atrophy. *Neuroophthalmology*. 2020 Nov 14;45(4):273-276. doi: 10.1080/01658107.2020.1835994. PMID: 34366517; PMCID: PMC8312592.

Hipp G, Diederich NJ, Pieria V, Vaillant M. Primary vision and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2014 Mar 15;338(1-2):178-82. doi: 10.1016/j.jns.2013.12.047. Epub 2014 Jan 9. PMID: 24484973.

Holden SK, Van Dok E, Pelak VS. Co-occurrence of Convergence Insufficiency and Cognitive Impairment in Parkinsonian Disorders: A Pilot Study. *Front Neurol.* 2019 Aug 9;10:864. doi: 10.3389/fneur.2019.00864. PMID: 31447772; PMCID: PMC6696607.

Indrieri A, Pizzarelli R, Franco B, De Leonibus E. Dopamine, Alpha-Synuclein, and Mitochondrial Dysfunctions in Parkinsonian Eyes. *Front Neurosci.* 2020 Oct 19;14:567129. doi: 10.3389/fnins.2020.567129. PMID: 33192254; PMCID: PMC7604532.

Iwaki H, Sogo H, Morita H, Nishikawa N, Ando R, Miyaue N, Tada S, Yabe H, Nagai M, Nomoto M. Using Spontaneous Eye-blink Rates to Predict the Motor Status of Patients with Parkinson's Disease. *Intern Med.* 2019;58(10):1417-1421. doi: 10.2169/internalmedicine.1960-18. Epub 2019 May 15. PMID: 31092772; PMCID: PMC6548932.

Jung I, Kim JS. Abnormal Eye Movements in Parkinsonism and Movement Disorders. *J Mov Disord.* 2019 Jan;12(1):1-13. doi: 10.14802/jmd.18034. Epub 2019 Jan 30. PMID: 30732429; PMCID: PMC6369379.

Kamata Y, Hara N, Satou T, Niida T, Mukuno K. Investigation of the pathophysiology of the retina and choroid in Parkinson's disease by optical coherence tomography. *Int Ophthalmol.* 2021 Dec 2. doi: 10.1007/s10792-021-02133-0. Epub ahead of print. PMID: 34859311.

Kim AR, Nodel MR, Pavlenko TA, Chesnokova NB, Yakhno NN, Ugrumov MV. Tear Fluid Catecholamines As Biomarkers of the Parkinson's Disease: A Clinical and Experimental Study. *Acta Naturae.* 2019 Oct-Dec;11(4):99-103. doi: 10.32607/20758251-2019-11-4-99-103. PMID: 31993241; PMCID: PMC6977954.

Kopal A, Mejzlíková E, Preiningerová JL, Brebera D, Ulmanová O, Ehler E, Roth J. Changes of retina are not involved in the genesis of visual hallucinations in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis.* 2015;2015:709191. doi: 10.1155/2015/709191. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25722916; PMCID: PMC4333276.

Kromer R, Buhmann C, Hidding U, Keserü M, Keserü D, Hassenstein A, Stemplewitz B. Evaluation of Retinal Vessel Morphology in Patients with Parkinson's Disease Using Optical Coherence Tomography. *PLoS One.* 2016 Aug 15;11(8):e0161136. doi: 10.1371/journal.pone.0161136. PMID: 27525728; PMCID: PMC4985161.

Langston RG, Virmani T. Use of a Modified STROOP Test to Assess Color Discrimination Deficit in Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2018 Sep 12;9:765. doi: 10.3389/fneur.2018.00765. PMID: 30258399; PMCID: PMC6143680.

Laudate TM, Neargarder S, Cronin-Golomb A. Line bisection in Parkinson's disease: investigation of contributions of visual field, retinal vision, and scanning patterns to visuospatial function. *Behav Neurosci.* 2013 Apr;127(2):151-63. doi: 10.1037/a0031618. Epub 2013 Jan 28. PMID: 23356329; PMCID: PMC3762594.

Lauermann JL, Sochurek JAM, Plöttner P, Alten F, Kasten M, Prasuhn J, Brüggemann N, Ranjbar M. Applicability of optical coherence tomography angiography (OCTA) imaging in Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2021 Mar 9;11(1):5520. doi: 10.1038/s41598-021-84862-x. PMID: 33750844; PMCID: PMC7943590.

Leyland LA, Bremner FD, Mahmood R, Hewitt S, Durtteste M, Cartlidge MRE, Lai MM, Miller LE, Saygin AP, Keane PA, Schrag AE, Weil RS. Visual tests predict dementia risk in Parkinson disease. *Neurol Clin Pract.* 2020 Feb;10(1):29-39. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000719. PMID: 32190418; PMCID: PMC7057066.

Maass F, Rikker S, Dambeck V, Warth C, Tatenhorst L, Csoti I, Schmitz M, Zerr I, Leha A, Bähr M, Lingor P. Increased alpha-synuclein tear fluid levels in patients with Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2020 May 22;10(1):8507. doi: 10.1038/s41598-020-65503-1. PMID: 32444780; PMCID: PMC7244583.

Navarta-Sánchez MV, Caparrós N, Ursúa Sesma ME, Díaz de Cerio Ayesa S, Riverol M, Portillo MC. Estrategias psicosociales para fortalecer el afrontamiento de la enfermedad de Parkinson: perspectiva de pacientes, familiares y profesionales sociosanitarios [Psychosocial strategies to strengthen the coping with Parkinson's disease: Perspectives from patients, family carers and healthcare professionals]. *Aten Primaria.* 2017 Apr;49(4):214-223. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2016.06.001. Epub 2016 Aug 25. PMID: 27566906; PMCID: PMC6876005.

Nowacka B, Lubinski W, Honczarenko K, Potemkowski A, Safranow K. Ophthalmological features of Parkinson disease. *Med Sci Monit.* 2014 Nov 11;20:2243-9. doi: 10.12659/MSM.890861. PMID: 25387009; PMCID: PMC4238794.

Nunes A, Silva G, Duque C, Januário C, Santana I, Ambrósio AF, Castelo-Branco M, Bernardes R. Retinal texture biomarkers may help to discriminate between Alzheimer's, Parkinson's, and healthy controls. *PLoS One.* 2019 Jun 21;14(6):e0218826. doi: 10.1371/journal.pone.0218826. PMID: 31226150; PMCID: PMC6588252.

O'Neil EC, Henderson M, Massaro-Giordano M, Bunya VY. Advances in dry eye disease treatment. *Curr Opin Ophthalmol.* 2019 May;30(3):166-178. doi: 10.1097/ICU.0000000000000569. PMID: 30883442; PMCID: PMC6986373.

Ortuño-Lizarán I, Beach TG, Serrano GE, Walker DG, Adler CH, Cuenca N. Phosphorylated α -synuclein in the retina is a biomarker of Parkinson's disease pathology severity. *Mov Disord.* 2018 Aug;33(8):1315-1324. doi: 10.1002/mds.27392. Epub 2018 May 8. PMID: 29737566; PMCID: PMC6146055.

Pilat A, McLean RJ, Proudlock FA, Maconachie GD, Sheth V, Rajabally YA, Gottlob I. In Vivo Morphology of the Optic Nerve and Retina in Patients With Parkinson's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016 Aug 1;57(10):4420-4427. doi: 10.1167/iovs.16-20020. PMID: 27750285.

Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Alarcia R, Bambo MP, Fuertes MI, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson's disease: an observational cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016 May 6;6(5):e009658. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009658. PMID: 27154474; PMCID: PMC4861131.

Ramirez AI, de Hoz R, Salobar-Garcia E, Salazar JJ, Rojas B, Ajoy D, López-Cuenca I, Rojas P, Triviño A, Ramírez JM. The Role of Microglia in Retinal Neurodegeneration: Alzheimer's Disease, Parkinson, and Glaucoma. *Front Aging Neurosci.* 2017 Jul 6;9:214. doi: 10.3389/fnagi.2017.00214. PMID: 28729832; PMCID: PMC5498525.

Rana AQ, Kabir A, Dogu O, Patel A, Khondker S. Prevalence of blepharospasm and apraxia of eyelid opening in patients with parkinsonism, cervical dystonia and essential tremor. *Eur Neurol.* 2012;68(5):318-21. doi: 10.1159/000341621. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23075668.

Rascunà C, Russo A, Terravecchia C, Castellino N, Avitabile T, Bonfiglio V, Fallico M, Chisari CG, Cicero CE, Grillo M, Longo A, Luca A, Mostile G, Zappia M, Reibaldi M, Nicoletti A. Retinal Thickness and Microvascular Pattern in Early Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2020 Oct 7;11:533375. doi: 10.3389/fneur.2020.533375. PMID: 33117254; PMCID: PMC7575742.

Robbins CB, Thompson AC, Bhullar PK, Koo HY, Agrawal R, Soundararajan S, Yoon SP, Polascik BW, Scott BL, Grewal DS, Fekrat S. Characterization of Retinal Microvascular and Choroidal Structural Changes in Parkinson Disease. *JAMA Ophthalmol.* 2021 Feb 1;139(2):182-188. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.5730. Erratum in: *JAMA Ophthalmol.* 2021 Feb 1;139(2):256. PMID: 33355613; PMCID: PMC7758829.

Roda M, Ciavarella C, Giannaccare G, Versura P. Biomarkers in Tears and Ocular Surface: A Window for Neurodegenerative Diseases. *Eye Contact Lens.* 2020 Mar;46 Suppl 2:S129-S134. doi: 10.1097/ICL.0000000000000663. PMID: 31658175.

Santos García D, Naya Ríos L, de Deus Fonticoba T, Cores Bartolomé C, García Roca L, Feal Panceiras M, Martínez Miró C, Canfield H, Jesús S, Aguilar M, Pastor P, Cosgaya M, García Caldentey J, Caballol N, Legarda I, Hernández Vara J, Cabo I, López Manzanares L, González Aramburu I, Ávila Rivera MA, Gómez Mayordomo V, Nogueira V, Puente V, Dotor J, Borrué C, Solano Vila B, Álvarez Saucó M, Vela L, Escalante S, Cubo E, Carrillo Padilla F, Martínez Castrillo JC, Sánchez Alonso P, Alonso Losada MG, López Ariztegui N, Gastón I, Kulisevsky J, Blázquez Estrada M, Seijo M, Rúa Martínez J, Valero C, Kurtis M, de Fábregues O, González Ardura J, Alonso Redondo R, Ordás C, López Díaz LM, McAfee D, Martínez-Martin P, Mir P. Diplopia Is Frequent and Associated with Motor and Non-Motor Severity in Parkinson's Disease: Results from the COPPADIS Cohort at 2-Year Follow-Up. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Dec 17;11(12):2380. doi: 10.3390/diagnostics11122380. PMID: 34943619; PMCID: PMC8700703.

Satue M, Garcia-Martin E, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, Pablo LE, Fernandez FJ. Use of Fourier-domain OCT to detect retinal nerve fiber layer degeneration in Parkinson's disease patients. *Eye (Lond)*. 2013 Apr;27(4):507-14. doi: 10.1038/eye.2013.4. Epub 2013 Feb 22. PMID: 23429414; PMCID: PMC3626016.

Satue M, Rodrigo MJ, Obis J, Vilades E, Gracia H, Otin S, Fuertes MI, Alarcia R, Crespo JA, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Garcia-Martin E. Evaluation of Progressive Visual Dysfunction and Retinal Degeneration in Patients With Parkinson's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Feb 1;58(2):1151-1157. doi: 10.1167/iovs.16-20460. PMID: 28208185.

Savitt J, Aouchiche R. Management of Visual Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*. 2020;10(s1):S49-S56. doi: 10.3233/JPD-202103. PMID: 32741840; PMCID: PMC7592686.

Siciliano M, Trojano L, De Micco R, De Mase A, Garramone F, Russo A, Tedeschi G, Tessitore A. Motor, behavioural, and cognitive correlates of fatigue in early, de novo Parkinson disease patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Dec;45:63-68. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.10.004. Epub 2017 Oct 9. PMID: 29037500.

Söğütlü Sarı E, Koç R, Yazıcı A, Şahin G, Çakmak H, Kocatürk T, Ermiş SS. Tear Osmolarity, Break-up Time and Schirmer's Scores in Parkinson's Disease. *Turk J Ophthalmol*. 2015 Aug;45(4):142-145. doi: 10.4274/tjo.46547. Epub 2015 Aug 5. PMID: 27800221; PMCID: PMC5082271.

Stock L, Krüger-Zechlin C, Deeb Z, Timmermann L, Waldthaler J. Natural Reading in Parkinson's Disease With and Without Mild Cognitive Impairment. *Front Aging Neurosci*. 2020 May 22;12:120. doi: 10.3389/fnagi.2020.00120. PMID: 32528271; PMCID: PMC7258085.

Suciu VI, Suciu CI, Nicoară SD, Perju-Dumbravă L. Circumpapillary Retinal Nerve Fiber Layer OCT Imaging in a Parkinson's Disease Cohort-A Multidisciplinary Approach in a Clinical Research Hospital. *J Pers Med.* 2022 Jan 9;12(1):80. doi: 10.3390/jpm12010080. PMID: 35055395; PMCID: PMC8780025.

Sun L, Zhang H, Gu Z, Cao M, Li D, Chan P. Stereopsis impairment is associated with decreased color perception and worse motor performance in Parkinson's disease. *Eur J Med Res.* 2014 May 24;19(1):29. doi: 10.1186/2047-783X-19-29. PMID: 24886673; PMCID: PMC4046158.

Sung MS, Choi SM, Kim J, Ha JY, Kim BC, Heo H, Park SW. Inner retinal thinning as a biomarker for cognitive impairment in de novo Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2019 Aug 14;9(1):11832. doi: 10.1038/s41598-019-48388-7. PMID: 31413302; PMCID: PMC6694167.

Tsironi EE, Dastiridou A, Katsanos A, Dardiotis E, Veliki S, Patramani G, Zacharaki F, Ralli S, Hadjigeorgiou GM. Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC Ophthalmol.* 2012 Oct 2;12:54. doi: 10.1186/1471-2415-12-54. PMID: 23031247; PMCID: PMC3515471.

Tsitsi P, Benfatto MN, Seimyr GÖ, Larsson O, Svenningsson P, Markaki I. Fixation Duration and Pupil Size as Diagnostic Tools in Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(2):865-875. doi: 10.3233/JPD-202427. PMID: 33612496; PMCID: PMC8150520.

Uchida A, Pillai JA, Bermel R, Bonner-Jackson A, Rae-Grant A, Fernandez H, Bena J, Jones SE, Leverenz JB, Srivastava SK, Ehlers JP. Outer Retinal Assessment Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Patients With Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018 Jun 1;59(7):2768-2777. doi: 10.1167/iovs.17-23240. PMID: 29860463; PMCID: PMC5983910.

You S, Hong JH, Yoo J. Analysis of pupillometer results according to disease stage in patients with Parkinson's disease. *Sci Rep.* 2021 Sep 9;11(1):17880. doi: 10.1038/s41598-021-97599-4. PMID: 34504251; PMCID: PMC8429555.

Yu JG, Feng YF, Xiang Y, Huang JH, Savini G, Parisi V, Yang WJ, Fu XA. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Jan 21;9(1):e85718. doi: 10.1371/journal.pone.0085718. PMID: 24465663; PMCID: PMC3897496.

Zaragoza Salcedo A, Senosiain García JM, Riverol Fernández M, Anaut Bravo S, Díaz de Cerio Ayesa S, Ursúa Sesma ME, Portillo MC. Elementos clave en el proceso de convivencia con la enfermedad de Parkinson de pacientes y familiares cuidadores [Key elements for patients and caregivers in the process of living with Parkinson's disease]. *An Sist Sanit Navar.* 2014 Jan-Apr;37(1):69-80. Spanish. doi: 10.4321/s1137-66272014000100008. PMID: 24871112.

Zhou M, Wu L, Hu Q, Wang C, Ye J, Chen T, Wan P. Visual Impairments Are Associated With Retinal Microvascular Density in Patients With Parkinson's Disease. *Front Neurosci.* 2021 Aug 12;15:718820. doi: 10.3389/fnins.2021.718820. PMID: 34475812; PMCID: PMC8406760.

Zou J, Liu K, Li F, Xu Y, Shen L, Xu H. Combination of optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography increases diagnostic efficacy of Parkinson's disease. *Quant Imaging Med Surg.* 2020 Oct;10(10):1930-1939. doi: 10.21037/qims-20-460. PMID: 33014726; PMCID: PMC7495313.

11.1 Otras fuentes

Hector A. Gonzalez-Usigli, MD, HE UMAE Centro Médico Nacional de Occidente. Enfermedad de Parkinson. Manual MSD versión para profesionales 2022.

Peñas Domingo E, Gálvez Sierra M, Varín Valero M, Pérez-Olivares Castiñeira M, autora y coautoras. El libro blanco del Parkinson en España. España, 2015, 212 p. https://www.esparkinson.es/wp-content/uploads/2017/10/libro_blanco.pdf

Arbelo González JM, coordinador. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2019. 4. Guía oficial de recomendaciones clínicas en la enfermedad de Parkinson. Madrid, 2019. <https://getm.sen.es/pdf/2019/GuiaParkinson.pdf>

12 WEBGRAFÍA

En este apartado se adjuntan los 18 prospectos utilizados para la realización de la tabla 6 fármacos antiparkinsonianos.

Sinemet. Mayo 2021: Laboratorio Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S. 2021
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/51794/P_51794.html

Modopar. Abril 2021: Laboratorio Productos Roche, S.A. 2021
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/52146/Prospecto_52146.html

Stalevo. Laboratorio Novartis, Orion Pharma, SL., 2017
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/03260011/P_03260011.html

Requip. Enero 2022: Laboratorio GlaxoSmithKline, S.A., 2022
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/61468/Prospecto_61468.html

Mirapexin. Diciembre 1998: Farmacéutica Boehringer Ingelheim International GmbH, 1998
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/97051003/P_97051003.html

Neupro, Laboratorios Andrómaco S.A., UCB Pharma S.A.
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/05331002/P_05331002.html

APO-go PEN. Enero 2020: Laboratoire Aguetant, 2020
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/63893/P_63893.html

Plurimen. Abril 2021: Farmaceutica Orion Pharma S.L., 2021
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/58113/P_58113.html

Azilect. Septiembre 2009: Laboratorio Teva Pharmaceuticals Europe B.V, 2009
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/04304004/P_04304004.html

Xadago. Febrero 2016: Farmacéutica Zambon S.p.A. 2016
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/114984008/P_114984008.html

Comtan. Septiembre 2008: Laboratorio Novartis Pharma Biosciences Perú S.A., Orion Pharma, S.L., 2008
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/98081003/P_98081003.html

Tasmar. Enero 2006 Laboratorio Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda, ICN Polfa Rzeszów S.A, Mylan Pharmaceuticals S.L. 2006
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/97044003/P_97044003.html

Ongentys: Marzo 2022: Farmaceutica Bial - Portela & C^a, S.A. 2022
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/1151066003/P_1151066003.html

Amantadine: Enero 2019: Laboratorios ERN, S.A., 2019
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/44541/Prospecto_44541.html



Artane. Mayo 2016: Pfizer S.R.L, 2016
https://www.vademecum.es/medicamento-artane_281

Kemadren: Abril 2019: Laboratorio Aspen Pharmacare España S.L., 2019
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/38206/Prospecto_38206.html

Akineton. Diciembre 2014: Laboratorio Farmaceutico S.I.T., Srl, 2014
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/26692/Prospecto_26692.html

Duodopa. Diciembre 2020: Farmacéutica AbbVie Logistics B.V., 2020
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/66547/P_66547.html