



# ARCHIVOS DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE OFTALMOLOGÍA

www.elsevier.es/ofthalmologia



## Editorial

# La retina como marcador biológico de daño neuronal

## The retina as a biological marker of neuronal damage

Manuscritos del año 1700 a.C. demuestran que el interés por el cerebro ha sido una obsesión constante a lo largo de la historia. Desde el Antiguo Egipto hasta el siglo pasado el estudio del sistema nervioso central (SNC) en el ser humano vivo se encontraba limitado a las rudimentarias aproximaciones de la neurocirugía y al estudio indirecto a través de los signos y síntomas de sus disfunciones. Sin embargo, el 1 de octubre de 1971 supuso un punto de inflexión en el abordaje del SNC al obtenerse la primera tomografía computarizada (TC). Seis años más tarde el desarrollo tecnológico permitió la aparición de la resonancia magnética (RM). Desde entonces hasta nuestros días la RM ha evolucionado desde la RM convencional hasta las numerosas variedades de las que disponemos en la actualidad.

Desde mitad del siglo XIX tenemos acceso, gracias a Helmholtz y su primitivo oftalmoscopio, a la observación directa de la retina y el nervio óptico. Ya en 1917, Vogt describió la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) observada mediante una luz con las longitudes de onda largas (rojo) filtradas. Sin embargo, este descubrimiento no se aplicó a la fotografía oftalmológica hasta 1965 y 10 años más tarde Frisen y Hoyt describieron por primera vez defectos en la CFNR de pacientes con esclerosis múltiple.

No obstante, tanto la exploración fundoscópica mediante oftalmoscopia como el examen de la CFNR mediante fotografías monocromáticas son técnicas cualitativas, altamente dependientes del examinador y de su experiencia. Por este motivo, la adaptación de técnicas de diagnóstico digital de imagen al campo de la oftalmología, tales como la tomografía de coherencia óptica (TCO) o la polarimetría láser (GDx), supuso un punto de inflexión en la exploración de estas estructuras. La posibilidad de obtener mediciones de un modo objetivo, preciso y reproducible del nervio óptico y de la CFNR de pacientes vivos permitió afrontar retos mayores.

Sus aplicaciones iniciales se ciñeron al estudio de las patologías oculares, principalmente retinianas, pero muy pronto se propuso la idea de utilizar la información obtenida sobre el daño axonal en el nervio óptico para otras enfermedades neurológicas. La CFNR, como parte que es del SNC, posee

unas características que la hacen única y diferente del resto de las estructuras. Su ausencia fisiológica de mielina permite el estudio específico del daño axonal aislado. Por otro lado, obviamente es el único punto en el que es posible la observación directa de una parte del SNC.

La enfermedad neurológica a cuya fisiopatología más conocimientos han aportado las observaciones de la CFNR es, sin duda, la esclerosis múltiple (EM). La EM se caracteriza por la degeneración de las neuronas y sus axones tanto en la sustancia blanca como en la sustancia gris del SNC, en asociación con un proceso inflamatorio de características autoinmunitarias. El primero en aplicar esta tecnología a la enfermedad fue Parisi en 1999. Objetivó, con mediciones cuantitativas obtenidas mediante TCO, que existía daño en las células ganglionares de la retina en pacientes con antecedente de neuritis óptica y que estas mediciones se correlacionaban bien con el P-ERG<sup>1</sup>. Posteriormente, la TCO confirmó que la neuritis óptica no era la única causa de daño en el nervio óptico de pacientes con EM, ya que pacientes sin episodios inflamatorios conocidos a nivel del nervio óptico presentaban espesores de la CFNR significativamente menores que los de los controles sanos apareados por edad y sexo<sup>2,3</sup>. Desde entonces, son numerosos los trabajos que han ayudado a comprender mejor la fisiopatología de la neuritis óptica y de la EM. Parece que la neuritis óptica acelera y agrava un proceso crónico insidioso de daño neuronal ocurrido en la EM en todo el SNC y más concretamente en el nervio óptico, del mismo modo que cualquier otro proceso inflamatorio desmielinizante focal en otras partes del SNC. Se sabe que el daño axonal cerebral es la causa de la discapacidad funcional en los pacientes con EM. La correlación detectada entre la discapacidad medida mediante la Expanded Disability Status Scale (EDSS) y la atrofia de la CFNR apoya la relación entre el daño del nervio óptico y el daño en otras localizaciones del SNC. Asimismo, se sabe que los subtipos primario progresivo y secundario progresivo presentan una pérdida axonal mayor que el recidivante-remitente y que en la mayoría de los casos es el sector temporal el primero en dañarse.

En estudios *post-mortem* de pacientes con enfermedad de Alzheimer se había detectado degeneración neuronal en el nervio óptico, con daño selectivo de las células ganglionares de la retina. Este daño en la CFNR fue igualmente objetivado mediante fotografías monocromáticas y, posteriormente, mediante TCO y láser confocal de barrido<sup>4,5</sup>. Ya en fases precoces de la enfermedad se han observado anomalías retinianas, tales como estrechamiento de las venas retinianas y flujo venoso reducido. Sin embargo, la presencia de defectos en la CFNR es discutida en fases iniciales de la misma<sup>6</sup>. En fases avanzadas todos los estudios demuestran que existen anomalías y parece que el volumen macular se relaciona con el deterioro cognitivo medido mediante la prueba *mini-mental*<sup>7</sup>.

Si bien ya se había observado un descenso en los valores de dopamina de la retina en pacientes con enfermedad de Parkinson, la aparición de estas nuevas tecnologías permitió en el año 2004 objetivar un adelgazamiento en la CFNR en estos pacientes, más marcado en los sectores inferior e infero-temporal<sup>8</sup>. Algunos años después se describió la correlación entre el espesor macular y el deterioro global y motor secundario a la enfermedad<sup>9</sup>.

A la vista de estas recientes observaciones es obligado plantearse la siguiente cuestión: ¿es realmente la retina “una ventana hacia el cerebro”? El primero de los planteamientos debía confirmar que la reducción en el espesor medido mediante TCO corresponde exclusivamente a pérdida axonal. Esto quedó confirmado por Trip et al al referir que el espesor de la CFNR se correlaciona mejor con la amplitud de la onda P100 de los potenciales evocados visuales (que refleja la integridad axonal) que con su latencia (que refleja la integridad de la vaina de mielina). En un segundo lugar, debía objetivarse que la pérdida axonal medida a nivel del nervio óptico se relaciona directamente con el daño neuronal en otras localizaciones. Este supuesto parece confirmarse del mismo modo por la buena correlación observada entre las mediciones de la CFNR y la atrofia cerebral medida mediante RM, tanto en el volumen de las lesiones en T1 y T2 como en la fracción de parénquima cerebral, en pacientes con EM sin antecedente de neuritis óptica<sup>10</sup>. En los pacientes con antecedente de neuritis óptica los episodios inflamatorios focales sobreañadidos al daño crónico justifican la ausencia de correlación.

La posibilidad de utilizar las células ganglionares de la retina como un marcador biológico de daño axonal cerebral señala numerosas aplicaciones en el futuro. En primer lugar, confiamos en que permita incrementar sustancialmente los conocimientos actuales sobre la patogenia de enfermedades del SNC y el daño neuronal secundario. En un siguiente paso, una vez validadas las observaciones de la retina como muestra de lo que ocurre en otras localizaciones del SNC, tendríamos de un marcador biológico óptimo por su accesibilidad y sencillez para la monitorización cuantitativa de la neurodegeneración, la neuroprotección y la neuroregeneración, un reto todavía no alcanzado. Pendiente de confirmar está también si podemos utilizar de modo fiable estos instrumentos para evaluar la respuesta a los diferentes tratamientos aplicados.

De momento, estamos todavía en la fase inicial tratando de confirmar que realmente somos capaces de inferir la presencia de daño axonal cerebral a partir de lo detectado en la CFNR. A corto plazo estaremos en condiciones de buscar daño subclínico en pacientes con factores de riesgo conocidos, determinar nuevos agentes potencialmente dañinos o, por el contrario, reparadores para el SNC. De uno u otro modo, todo parece indicar que las nuevas herramientas de análisis digital de imagen de la retina y el nervio óptico constituyen un método útil en el análisis del daño neuronal y su manejo.

V. Pueyo<sup>a,\*</sup>, J.R. Ara<sup>b</sup> y J. Martín<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup>Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vpueyo@salud.aragon.es (V. Pueyo).

#### B I B L I O G R A F Í A

1. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40:2520-7.
2. Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neuro.* 2005;58:383-91.
3. Pueyo V, Martín J, Fernández J, Almarcegui C, Ara J, Egea C, et al. Axonal loss in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2008;14:609-14.
4. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol.* 2001;112:1860-7.
5. Danesh-Meyer HV, Birch H, Ku JY, Carroll S, Gamble G. Reduction of optic nerve fibers in patients with alzheimer disease identified by laser imaging. *Neurology.* 2006;67:1852-4.
6. Kergoat H, Kergoat MJ, Justino L, Chertkow H, Robillard A, Bergman H. An evaluation of the retinal nerve fiber layer thickness by scanning laser polarimetry in individuals with dementia of the alzheimer type. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001;79:187-91.
7. Iseri PK, Altinafl O, Tokay T, Yüksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in alzheimer disease. *J Neuroophthalmol.* 2006;26:18-24.
8. Inzelberg R, Ramírez JA, Nisipeanu P, Ophir A. Retinal nerve fiber layer thinning in parkinson disease. *Vision Res.* 2004;44:2793-7.
9. Altıntafl O, Ifleri P, Ozkan B, Caclar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in parkinson's disease. *Doc Ophthalmol.* 2008;116:137-46.
10. Frohman EM, Dwyer MG, Frohman T, Cox JL, Salter A, Greenberg BM, et al. Relationship of optic nerve and brain conventional and non-conventional MRI measures and retinal nerve fiber layer thickness, as assessed by TCO and GDx: a pilot study. *J Neurol Sci.* 2009;282:96-105.