

# LOS OJOS, ESPEJOS DEL ALMA

## ¿ES POSIBLE VER LA ESQUIZOFRENIA EN LA RETINA?

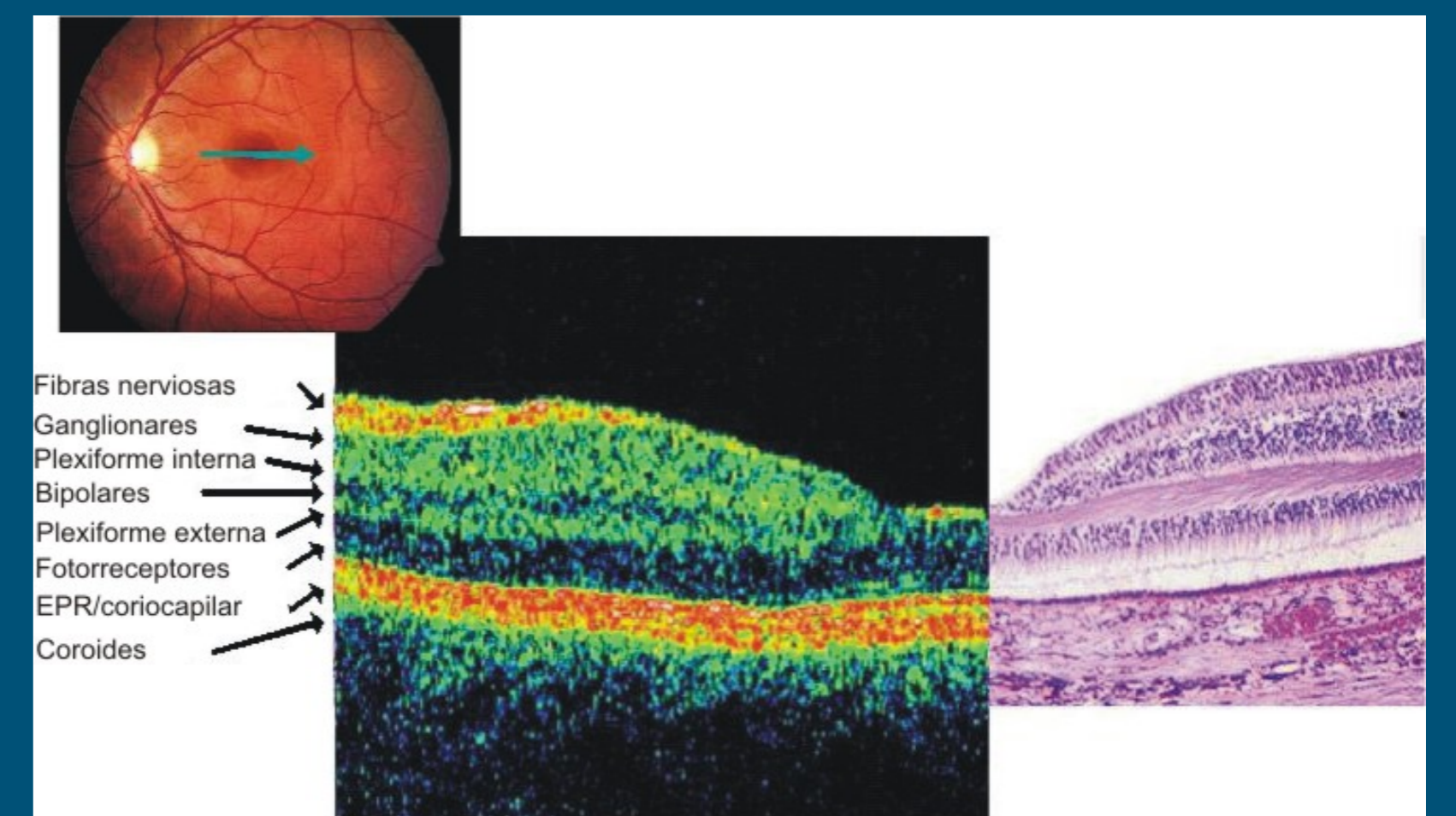
Bianca Granados<sup>1</sup>; Laura Cabezón<sup>2</sup>; Pedro Sanz<sup>1</sup>; Miguel Ángel Quintanilla<sup>1</sup>  
 1) Servicio de Psiquiatría; 2) Servicio de Oftalmología. HCU “Lozano Blesa”, Zaragoza

### INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de esquizofrenia continúa basándose en la historia clínica y los síntomas observados y referidos por el paciente. Seguimos sin disponer de una prueba diagnóstica objetiva o un marcador biológico fácilmente mensurable. Los avances en genética y neuroimagen con técnicas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) han sido de suma importancia y han ayudado a comprender, en cierta medida, el sustrato biológico de la enfermedad. Numerosos estudios, tanto transversales como longitudinales, han demostrado la utilidad de las técnicas de neuroimagen en el diagnóstico y seguimiento de la esquizofrenia. Sin embargo la RMN puede resultar problemática en algunos pacientes. Además, su realización puede requerir un tiempo y un coste elevado. Por tanto, la investigación biológica en la esquizofrenia se ha visto dificultada por el difícil acceso al cerebro.

En la búsqueda de nuevos marcadores biológicos, que nos ayuden a un diagnóstico precoz en esquizofrenia, que se puedan observar de forma rápida y con menos costes que la RMN se encuentran las alteraciones objetivables en la retina, pues ésta a través del nervio óptico puede considerarse una proyección del sistema nervioso central (SNC). La retina, que tiene su origen embriológico en el tubo neural, puede considerarse como una parte del encéfalo que consta de los mismos componentes que éste, además de las estructuras especializadas requeridas por los fotorreceptores. La capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), como prolongación del SNC, posee unas características que la hacen única y diferente, siendo el único lugar del organismo donde es posible la observación directa e in vivo del tejido nervioso. Por otra parte, su carencia fisiológica de mielina permite el estudio específico del daño axonal aislado, habiéndose sugerido que el espesor de la CFNR a nivel peripapilar podría ser un marcador de daño neurológico. Su reducción, secundaria a una pérdida de los axones de las células ganglionares de la retina, podría reflejar daño axonal a nivel del SNC, podría servir como marcador de neurodegeneración y atrofia cerebral.

En la actualidad disponemos de una técnica de diagnóstico por la imagen, la tomografía de coherencia óptica (optical coherence tomography, OCT), basada en los principios de la interferometría de baja coherencia y que emplea un diodo superluminiscente como fuente de luz. La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de diagnóstico por imagen, no invasiva, de no contacto y de alta resolución. La OCT emplea la luz como onda de exploración, emitida por un láser diodo de espectro infrarrojo de baja coherencia (820-830 nm), lo que permite obtener imágenes 10 veces superiores a las imágenes ecográficas que utilizan las ondas ultrasónicas para su funcionamiento y sin requerir contacto con el tejido examinado. Se basa para su funcionamiento en el interferómetro de Michelson y consiste en un dispositivo capaz de dividir la luz procedente de una fuente emisora en dos haces perpendiculares, uno de los cuales irá dirigido a un espejo de referencia que se encuentra a una distancia conocida y el otro a la retina. Cuando ambos reflejos coinciden en el tiempo se produce el fenómeno de la interferencia que es captada por un detector, hecho que permite determinar la distancia a la que está el tejido retiniano que ha generado el reflejo. En base a diferentes distancias recibidas por la interferencia del espesor retiniano se obtiene un gráfico que da una imagen en sentido axial (A-SCAN). El registro repetido de varios A-SCAN permite construir una imagen bidimensional que denominamos tomografía. La OCT obtiene imágenes de la retina y del nervio óptico que, aunque “virtuales”, recrean de manera fidedigna la morfología de dichos tejidos, semejando un corte histológico “in situ” y en tiempo real. Permite, además, obtener medidas cuantitativas de la CFNR, de la cabeza del nervio óptico y del espesor macular.



### MÉTODO

Con la hipótesis de que existe una disminución del grosor de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) peripapilares medido mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en pacientes afectados de esquizofrenia. Diseñamos un estudio con el objetivo general de conocer si existen alteraciones morfológicas retinianas y en el nervio óptico en los pacientes afectados de esquizofrenia medidas mediante OCT, para determinar si esta prueba podría ser beneficiosa en el diagnóstico precoz de estos pacientes.

Se trata de un estudio transversal, analítico y observacional, no aleatorizado, comparativo autocontrolado de casos (pacientes con diagnóstico clínico de esquizofrenia) y controles (sujetos sanos) ajustados por sexo y edad, en el que los sujetos del estudio fueron sometidos a una exploración oftalmológica completa que incluía una prueba diagnóstica no invasiva, la tomografía de coherencia óptica (OCT), para determinar posibles alteraciones en el grosor y volumen macular, grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina a nivel peripapilar, así como la morfología y dimensiones de la excavación del nervio óptico en los sujetos explorados. Los sujetos incluidos en este estudio fueron seleccionados mediante muestreo consecutivo entre los pacientes que acudieron a consultas externas del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza en el periodo comprendido entre Febrero de 2010 y Febrero de 2012. La muestra experimental está formada por 58 ojos pertenecientes a 30 sujetos, que padecen esquizofrenia según Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos del Eje I del DSM-IV (SCAN), con una duración de la sintomatología no inferior a un año, siendo el episodio actual diferente de un primer episodio e independientemente del tratamiento farmacológico recibido. Además, dichos pacientes han sido evaluados psicopatológicamente mediante la escala PANSS. El grupo control consta de 60 ojos pertenecientes a 30 sujetos sanos, ajustados por edad y sexo al grupo de investigación, obtenidos entre trabajadores del centro y voluntarios que asistieron a las consultas de Oftalmología del HCU Lozano Blesa de Zaragoza para participar en el estudio. Este grupo cumple con los mismos criterios de inclusión y exclusión del grupo de investigación.

Los datos se han analizado mediante el paquete estadístico SPSS versión 15.0. Los valores se presentan como media  $\pm$  desviación estándar (DE). El grosor de la CFNR peripapilar se expresa en micras ( $\mu$ m). Hemos utilizado para las comparaciones entre las muestras test estadísticos no paramétricos, debido al pequeño tamaño muestral y a que las muestras no siguen una distribución normal. Las diferencias entre medias de las distintas variables se analizaron mediante el test de la U de Mann-Whitney para datos no paramétricos, determinando si los valores de una variable en particular difieren entre los ojos de pacientes con esquizofrenia y los ojos de controles sanos. Analizamos ambos ojos por separado, comparando ojos derechos de ambos grupos por un lado y ojos izquierdos de ambos grupos por otro lado dados la existencia de hallazgos previos de diferencias de lateralidad en estudios de neuroimagen esquizofrenia.

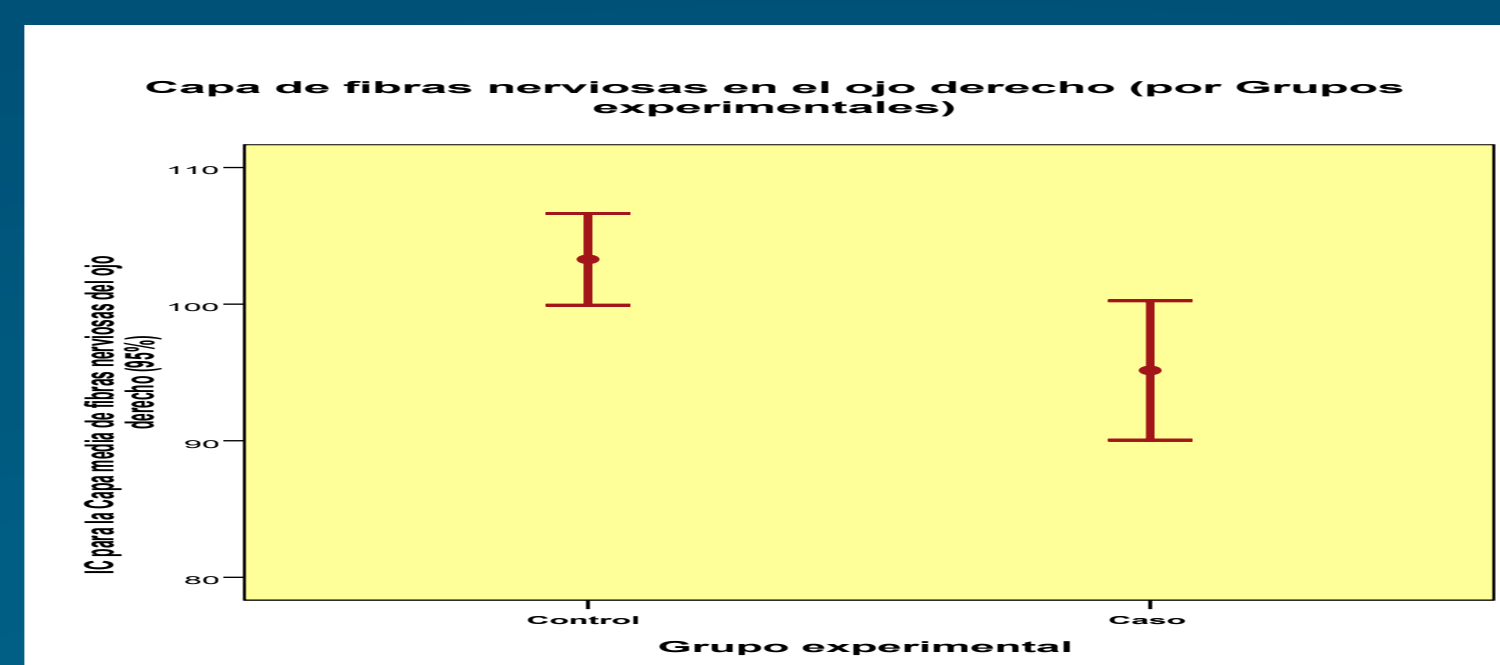
### RESULTADOS:

Obtenemos una muestra de 30 pacientes esquizofrénicos, con una media de edad de 39,5 años, siendo el 80% varones, con una duración media de enfermedad de 17,6 años.

#### ANÁLISIS DEL GROSOR MEDIO A NIVEL PERIPAPILAR DE LA CAPA DE FIBRAS NERVIOSAS DE LA RETINA ENTRE AMBOS GRUPOS

##### OJO DERECHO

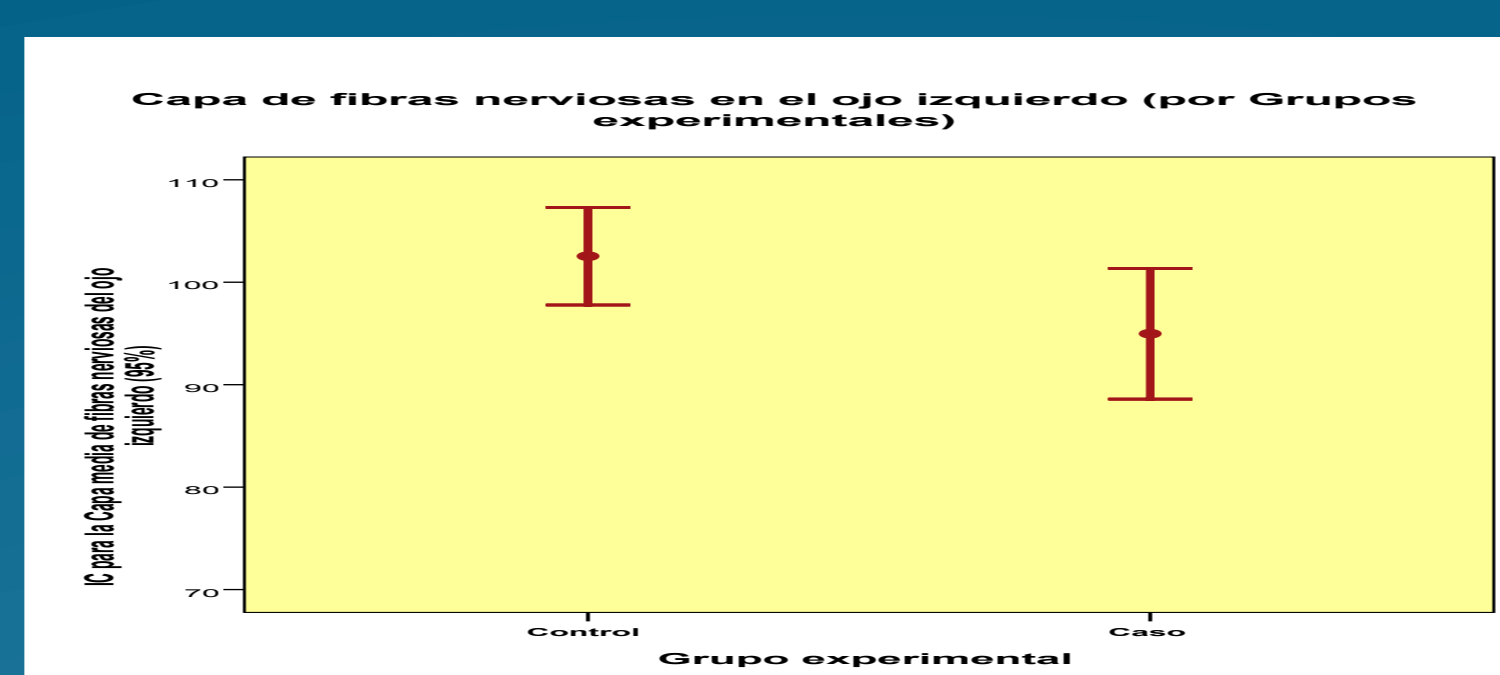
Grupo experimental	N	Media	DE
Control	30	103,3	9,0
Caso	29	95,1	13,4
Total	59	99,3	12,0



Considerando sólo el grosor de la capa de fibras nerviosas peripapilares en el ojo derecho, se observa que el espesor medio peripapilar de la capa de fibras nerviosas en el ojo derecho de los pacientes del grupo Control es mayor (en 8'2 puntos) al del grupo de pacientes afectados de esquizofrenia. Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realizó la prueba T de Student, obteniéndose un valor del estadístico de  $t = 2'75$ , con una significación de 0'008. Por lo que podemos afirmar que los pacientes con esquizofrenia mostraron una significativa reducción en el espesor peripapilar de la CFNR respecto al grupo control en el ojo derecho.

##### OJO IZQUIERDO

Grupo experimental	N	Media	DE
Control	30	102,5	12,8
Caso	29	95,0	16,8
Total	59	98,8	15,2



Se realiza un análisis similar al anterior considerando sólo la capa de fibras nerviosas de la retina en el ojo izquierdo, se observa que la capa media de fibras nerviosas en el ojo izquierdo de los pacientes del grupo Control es superior (en 7'5 puntos) a la de los del grupo Caso. Para comprobar si la diferencia obtenida en la muestra es suficientemente grande como para considerar que será significativa en la población, se realizó la prueba de Mann-Whitney, obteniéndose un valor del estadístico de  $t = 1'96$ , con una significación de 0'056. Por lo que podemos afirmar que hay diferencias que tienden a ser significativas en la capa media de fibras nerviosas de la retina del ojo izquierdos de los pacientes de ambos grupos.

### DISCUSION Y CONCLUSIONES

Se ha sugerido que el espesor de la CFNR peripapilar es un marcador de pérdida axonal, y que su reducción secundaria a una pérdida de los axones de las células ganglionares de la retina reflejaría pérdida axonal a nivel del sistema nervioso central. La pérdida de las células ganglionares de la retina y de sus fibras en los pacientes con esquizofrenia podría atribuirse entonces a un proceso neurodegenerativo con implicación de estructuras neurorretinianas. Los resultados encontrados en este estudio mediante OCT en pacientes esquizofrénicos son potencialmente relevantes para psiquiatras y oftalmólogos. Nuestros hallazgos vienen a corroborar el sustrato biológico que subyace en la enfermedad psiquiátrica por antonomasia como es la esquizofrenia.

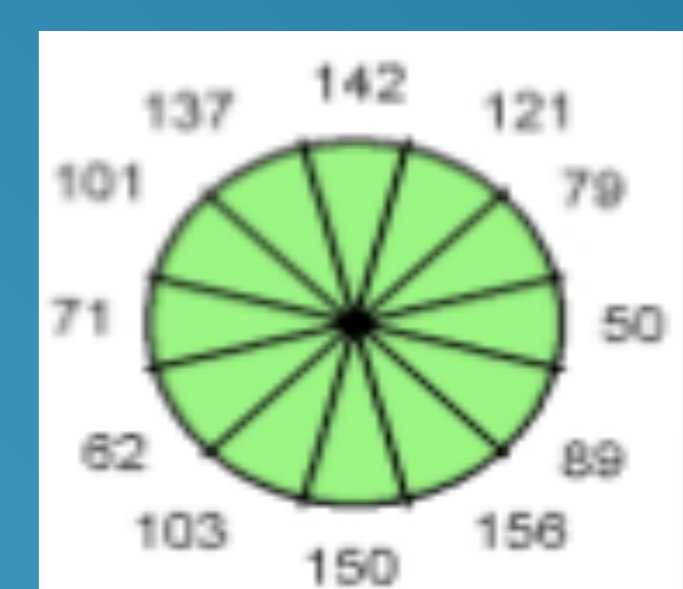
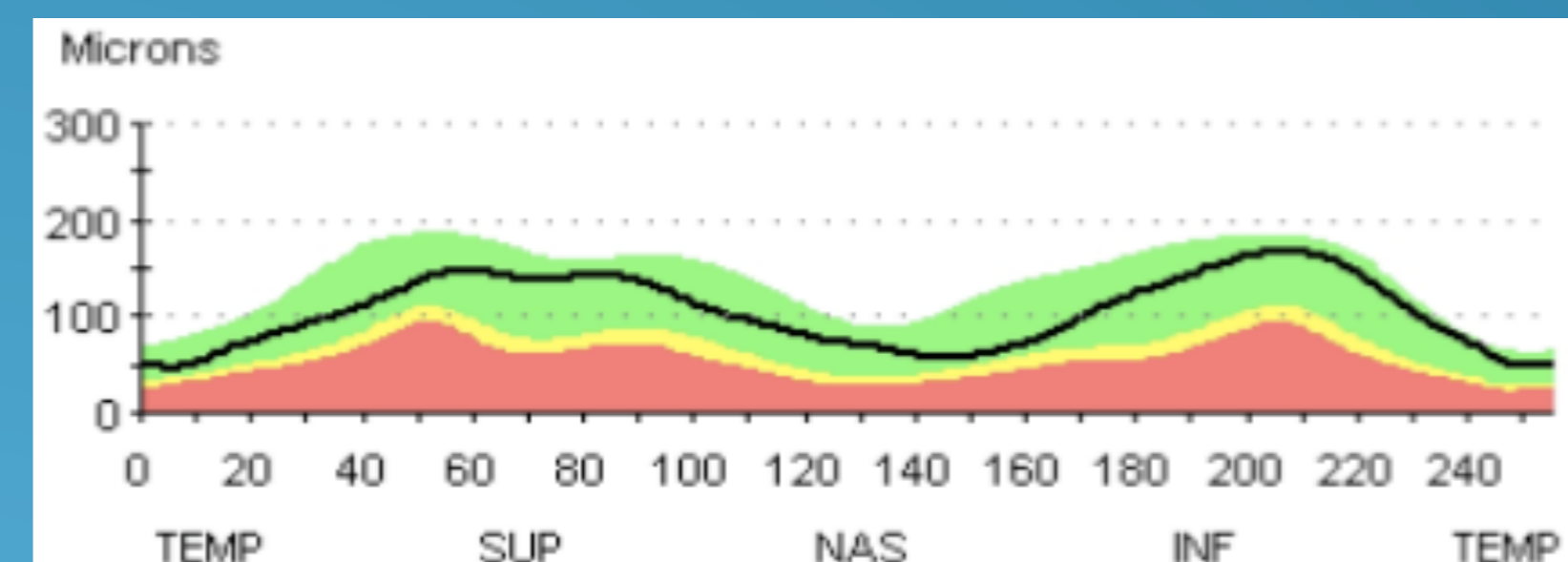
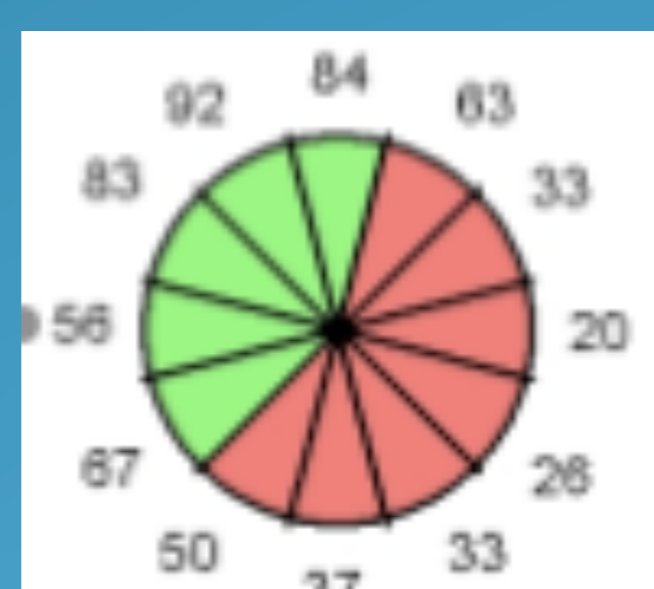
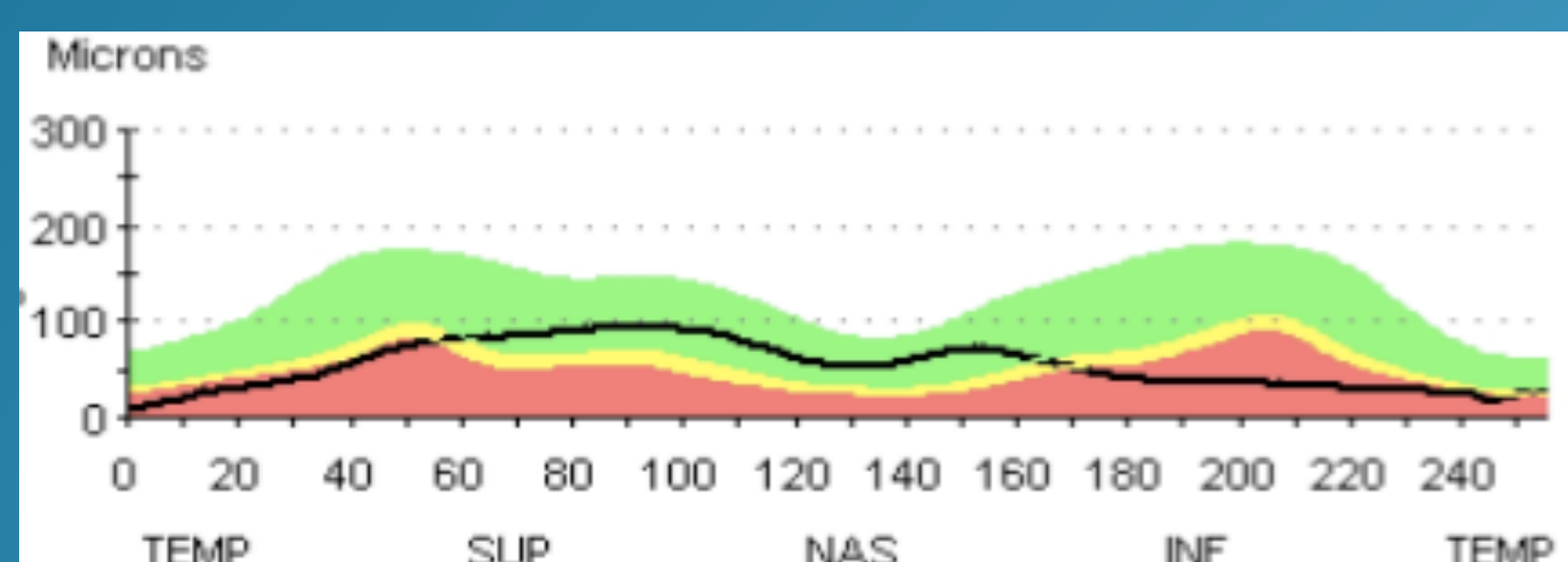
Originariamente la esquizofrenia fue concebida como un trastorno neurodegenerativo. Sin embargo el concepto de neurodegeneración fue progresivamente sustituido por el concepto de trastorno del neurodesarrollo. Aunque esta perspectiva no consigue justificar satisfactoriamente algunas de las características fundamentales de la enfermedad (indicios de cambios estructurales progresivos en múltiples regiones cerebrales, largo periodo de latencia entre lesiones producidas al inicio de la vida y la aparición de síntomas clínicos y la prueba de que los medicamentos antipsicóticos pueden modificar el curso de la enfermedad). Están surgiendo estudios que identifican déficits histopatológicos, neuroquímicos y neuroestructurales sutiles, aunque cada vez más reproducibles. Los estudios longitudinales con RM proporcionan pruebas de que la fisiopatología de la esquizofrenia presenta un desarrollo en parte progresivo. Los resultados postmortem revelan que la atrofia neuronal y la pérdida de neuropilos pueden representar una base neuronal para la progresión. La esquizofrenia representa así un trastorno del neurodesarrollo que incluye también características neurodegenerativas limitadas. La pérdida de las células ganglionares de la retina y de sus fibras en los pacientes con esquizofrenia vendría a apoyar ese componente de neurodegeneración limitada presente en la enfermedad.

La reducción del espesor de la CFNR encontrado en nuestro estudio viene a demostrar “in vivo” que la presencia de la enfermedad se relaciona con disfunción morfológica en los pacientes afectados de esquizofrenia. Encontramos reducción en ambos ojos, aunque en el caso de los ojos derechos esas diferencias se muestran significativas, lo que vendría a apoyar hallazgos previos de diferencias estructurales entre hemisferio derecho e izquierdo en esquizofrenia.

Hasta el momento no existe una prueba diagnóstica o un marcador biológico adecuado para la identificación de la enfermedad. Es necesario esforzarse en la búsqueda de pruebas de detección e indicadores de progresión de la enfermedad. Dichos métodos diagnósticos deberían ser accesibles, reproducibles, baratos, objetivos, seguros, de fácil utilización e inoocuos para el paciente. Si conseguimos validar las observaciones de la retina como muestra de lo que ocurre en otras localizaciones del SNC en los casos de esquizofrenia, dispondríamos de un marcador biológico óptimo por su accesibilidad y sencillez para la monitorización cuantitativa de la neurodegeneración, la neuroprotección y la neuroregeneración. La tomografía de coherencia óptica reúne muchas de esas características, por lo que en el supuesto de que demuestre suficientes índices de validez y fiabilidad se postularía como un futuro marcador biológico de la enfermedad.

En este estudio no se ha tenido en cuenta la influencia del tratamiento psicofarmacológico tanto sobre la psicopatología observada en los pacientes y medida mediante la escala PANSS, así como sobre los hallazgos anatómicos en la capa de fibras nerviosas de la retina. Tampoco se han incluido en el estudio familiares de pacientes afectados de esquizofrenia. Es por ello que sería necesaria la realización de los que se tuvieran en cuenta dichos puntos. Así mismo consideramos interesante la realización en el futuro de estudios longitudinales de los controles para observar si el adelgazamiento de la retina aparece en las primeras fases de la enfermedad o en las fases avanzadas y cómo evoluciona dicho adelgazamiento a lo largo del desarrollo del trastorno, además sería interesante estudiar si la medición del grosor de la retina se correlaciona con indicadores clínicos (subtipos de esquizofrenia, psicopatología...) o deterioro cerebral y comprobar si éste se puede prevenir con los tratamientos psicofarmacológicos.

Nuestro grupo ha sido el primero en el mundo en publicar un estudio preliminar con 10 pacientes esquizofrénicos y 10 controles sanos ajustados por edad, observando una reducción del grosor de la CFNR a nivel peripapilar en pacientes esquizofrénicos respecto a los controles sanos (1). Los datos mostrados en este trabajo forman parte del trabajo de la memoria para optar al Grado de Doctor que próximamente defenderá Laura Cabezón. Nuestro deseo es continuar trabajando para seguir profundizando en la investigación de manera que comparemos los resultados de la medición del grosor de la CFNR mediante OCT con neuroimagen (RMN) y con pruebas neuropsicológicas. Queremos difundir estos hallazgos a la comunidad científica para animar a otros grupos a replicar y mejorar nuestros hallazgos (2).



Grosor CFNR peripapilar en sujeto afecto de esquizofrenia.

Grosor CFNR peripapilar en sujeto sano.

### BIBLIOGRAFIA

- 1) Ascaso FL et al. Retinal nerve fiber layer thickness measured by optical coherence tomography in patients with schizophrenia: a short report. Eur J Psychiatr 2010;24(4):227-235.
- 2) Chu EM et al. A window into the brain: An in vivo study of the retina in schizophrenia using optical coherence tomography. Psychiatry Res 2012 Jul 30; 203(1): 89-94.