



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

Máster en Rehabilitación Visual

MEMORIA TRABAJO FIN DE MÁSTER TITULADO

DISCAPACIDAD VISUAL Y ENFERMEDAD DE PARKINSON

Revisión bibliográfica

Presentado por Paula Villuendas Lafaja

Tutelado por Elena Martínez Plaza

En Valladolid a, 1 de julio 2021

RESUMEN

Justificación: la enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por el temblor, la rigidez y la bradicinesia como principales signos motores. Sin embargo, la aparición de síntomas no motores puede manifestarse, antes que los síntomas motores, en el inicio de la enfermedad como son la depresión, la disfunción del sistema autónomo o las alteraciones sensoriales.

Objetivo: poner de manifiesto las principales alteraciones del sistema visual que se producen en los pacientes con EP, así como los últimos avances en su diagnóstico y tratamiento.

Metodología: en este trabajo de revisión bibliográfica se revisaron e incluyeron un total de 24 artículos científicos recientes, publicados en la base de datos PubMed.

Resultados: las alteraciones del sistema visual son comunes en los pacientes con EP cuyas manifestaciones principales figuran en la función visual, la superficie ocular, las estructuras internas oculares o la motilidad ocular. Así mismo, estos pacientes presentan con frecuencia trastornos de percepción y alucinaciones visuales. Los últimos avances en técnicas de imagen permiten analizar parámetros que pueden ser predictores de EP.

Conclusiones: la EP se manifiesta con alteraciones en el sistema visual que se asocian con impedimentos en la realización de las actividades cotidianas de los pacientes, lo que afecta negativamente a su calidad de vida.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson (EP), función visual, superficie ocular, motilidad ocular, alucinaciones visuales.

ABREVIATURAS

AV: agudeza visual

AVD: actividades de la vida diaria

CCM: microscopia confocal corneal

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina

CV: campo visual

EP: enfermedad de Parkinson

mOsm/L: osmoles por litro

NFL: capa de fibras nerviosas

OCT: tomografía de coherencia óptica

SC: sensibilidad al contraste

VP: visión próxima

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Síntomas motores	6
1.2. Síntomas no motores	6
1.3. Otras alteraciones	7
2. OBJETIVOS	9
3. MATERIALES Y MÉTODOS	10
4. RESULTADOS.....	11
4.1. Signos y síntomas visuales en la EP	12
a) Función visual	12
b) Cambios retinianos	13
c) Motilidad ocular	14
d) Superficie ocular	15
e) Percepción y alucinaciones visuales	16
f) Últimos avances en técnica diagnóstica	18
5. DISCUSIÓN	19
6. CONCLUSIONES	23
7. BIBLIOGRAFÍA	24

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa, progresiva y multisistémica que afecta principalmente a la población más envejecida.¹ La prevalencia de la EP en los países industrializados se estima en el 0,3% de la población total y alrededor del 1% en las personas mayores de 60 años.² Dicha prevalencia aumenta con la edad, tanto en hombres como mujeres, sin disminuciones a edades más avanzadas,³ representando la segunda enfermedad neurodegenerativa más común. Específicamente, en Europa se estima que un 3,5% de la población entre 85 y 89 años tiene EP.⁴ En el caso de España, la EP tiene una incidencia y prevalencia similar al resto de Europa. Con la estimación de la población actual se obtiene que debe haber en España al menos 300.000 pacientes con EP y, al menos, un nuevo caso por 10.000 habitantes/año.⁵

La EP es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central que otorga un alto grado de discapacidad física.⁶ Neuropatológicamente, la enfermedad se caracteriza por la pérdida de células en la pars compacta en la sustancia negra y patognomónicamente, en la aparición de los cuerpos de Lewy⁷ (inclusiones intraneuronales compuestas por agregados de α -sinucleína)⁸. Además, la EP se considera una enfermedad multifactorial, siendo la edad el principal factor de riesgo.⁷ En referencia al perfil genético, a pesar de que durante varias décadas se ha considerado que la herencia genética no era un factor contribuyente, nuevos estudios genéticos apuntan a la existencia de varios genes asociados con la enfermedad⁷ y se han identificado factores de riesgo genéticos en el 5-10% de los pacientes.⁹

La EP se considera un trastorno del movimiento con tres signos cardinales: temblor, rigidez y bradicinesia (lentitud de movimientos).⁹ Por su parte, los síntomas no motores involucran una multitud de funciones que incluyen la regulación del ciclo sueño-vigilia, la función cognitiva, la regulación del estado de ánimo y el tono hedonista, la función del sistema nervioso autónomo, así como la función sensorial y la percepción del dolor.¹⁰

1.1. Síntomas motores

La enfermedad generalmente se diagnostica por los primeros síntomas motores.¹ Se estima que hasta el 80% de las células dopaminérgicas del sistema nigroestriado se pierden antes de que comiencen a aparecer los síntomas motores de la EP.¹¹ La lentitud en el inicio de los movimientos voluntarios junto con una reducción progresiva de la velocidad y la amplitud de las acciones repetitivas (bradicinesia), unido a rigidez muscular, temblor en reposo o inestabilidad postural son algunos de los síntomas característicos en el diagnóstico. Además, para completar dicho diagnóstico, es necesario determinar tres criterios: la aparición unilateral de los síntomas, la asimetría persistente de los síntomas clínicos y la respuesta adecuada al tratamiento con levodopa. Por otro lado, es necesario excluir aquellos síntomas propios de síndromes parkinsonianos que tienen sus propios cambios neuropatológicos.¹

Las consecuencias motoras de la EP, en la mayoría de los casos, comienzan en un lado del cuerpo, apareciendo a los pocos años en el lado contralateral. La postura corporal se encorva, existe rigidez axial y de las extremidades, tendencia a caminar arrastrando los pies y falta de balanceo de los brazos al deambular.¹ Otra de las consecuencias en la EP es el temblor en las extremidades que está presente en un 80% de los pacientes,¹² lo que provoca en numerosas ocasiones pérdidas de equilibrio y caídas. La bradicinesia puede dar lugar a un rostro inexpresivo (hipomimia) y la capacidad de escritura manual decrece (micrografía).¹

Los trastornos motores orales son comunes en estos pacientes. Se produce alteración del habla que ocurre en más de la mitad de los pacientes,¹³ problemas para tragar en el 40-80% de los casos¹⁴ y una cuarta parte tienen problemas para controlar el 'goteo de saliva'.¹⁵

1.2. Síntomas no motores

El diagnóstico de la EP se basa en la identificación de los síntomas motores clásicos, que se incorporan en los criterios de inclusión de diagnóstico clínico. Sin embargo, la aparición de síntomas no motores puede

comenzar tan pronto como 10 años antes del diagnóstico de la enfermedad.¹⁶ Además, según Braak *et al.* (2004) al menos el 50% de las neuronas nigroestriatales ya se han perdido en el momento del diagnóstico y se cree que las anomalías patológicas comienzan en otras regiones del cerebro antes de la degeneración nigroestriatal.¹⁷ Por ello, con frecuencia aparecen varios síntomas no motores antes del comienzo de los síntomas motores típicos como la depresión, el estreñimiento, la anosmia o la fatiga. Se desconoce cuándo se presenta cada uno de estos síntomas en el curso de la enfermedad y si podrían detectarse en atención primaria.¹⁶

1.3. Otras alteraciones

Otras alteraciones que suelen aparecer en la EP son la disfunción autónoma, la alteración del sueño, alteraciones cognitivas y psiquiátricas y alteraciones sensoriales. La primera de las alteraciones es la insuficiencia autónoma, puede ser la característica de presentación de la EP¹² dado que afecta a más del 50% de los pacientes en su vida diaria.¹⁸ Su principal característica es la hipotensión ortostática que afecta al 30-40% de los pacientes (caída de la presión arterial sistólica de >20 mmHg o presión arterial diastólica >10 mmHg).¹ Por otro lado, se presentan trastornos del sueño (somnolencia excesiva o ataques de sueño)¹² debido a la alteración de las estructuras anatómicas, neurotransmisores centrales, que participan en la modulación de los ritmos circadianos. El tratamiento farmacológico para los diferentes síntomas de la EP también está relacionado con estos cambios.¹ Así mismo, otra de las alteraciones que se presenta son las relacionadas con las anomalías cognitivas. Hely *et al.* (2008) demostraron que el 84% de los pacientes evaluados presentan deterioro cognitivo y que el 48% cumplía con los criterios de diagnóstico de demencia después de 15 años de seguimiento. Además, los pacientes con EP con frecuencia presentan depresión (58%), apatía (54%), ansiedad (49%) y alucinaciones (44%).^{12,19} Finalmente, la anomalía sensorial, concretamente la reducción o pérdida del sentido olfativo, se encuentra en al menos el 80% de los pacientes, síntoma que aparece con frecuencia mucho antes que los síntomas motores.²⁰

Por todo ello, la EP es una patología causante de importantes alteraciones que presenta una considerable prevalencia que se va a ver incrementada en los próximos años debido, principalmente, al aumento de la esperanza de vida. Dado que se estima que el 82% de los afectados con EP presenten al menos un síntoma oftalmológico,²¹ es de interés realizar una revisión bibliográfica en la que se exponen de forma actualizada y ordenada, las principales manifestaciones oftalmológicas asociadas a la EP.

2. OBJETIVOS

- Conocer las manifestaciones oftalmológicas y visuales más recurrentes en pacientes con EP.
- Conocer los últimos avances y tratamientos en pacientes con EP y discapacidad visual.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica se utilizó la base de datos PubMed. Las palabras clave seleccionadas para dicha búsqueda corresponden a: *'Parkinson's disease in visual disability'*, *'Visual problems in Parkinson's patients'*, *'non-motor problems in Parkinson's disease'* y *'ophthalmological abnormalities in Parkinson's disease'*.

Los criterios de inclusión fueron:

- Artículos cuya fecha de publicación estuviera comprendida dentro de los últimos 10 años.
- Artículos científicos escritos en inglés. Excepcionalmente, dos escritos en español, han sido incluidos en la presente revisión dada su especial relevancia e interés para los propósitos de estudio.
- Artículos cuyo tamaño de muestra fuera superior a 15 individuos.
- Artículos en la que la edad de los participantes fuera superior a 40 años.

Los criterios de exclusión fueron:

- Ausencia de grupo control.
- Artículos cuyos resultados no fueran concluyentes.

4. RESULTADOS

Se encontraron un total de 24 publicaciones científicas con los criterios de inclusión establecidos; de los cuales 191 se excluyeron tras la revisión del título, 14 tras revisar su contenido, 2 tras comprobar el tamaño de la muestra, 6 por aparecer de forma duplicada en búsquedas previas, 3 tras comprobar los años de publicación y 2 por limitaciones en el estudio (Tabla 1).

Tabla 1. Número total de publicaciones revisadas según el tipo de búsqueda y número de publicaciones incluidas y excluidas.

PUBLICACIONES PUBMED									
Búsqueda	Total	Excluidos							Incluidos
		Título	Idioma	Contenido	n	Duplicidad	Anterior a 2011	Limitación	
Parkinson's disease in visual disability	55	40	0	2	1	0	0	0	12
Visual problems in Parkinson's patients	33	22	0	0	1	1	2	2	5
Non-motor problems in Parkinson's disease	110	97	0	9	0	3	0	0	1
Ophthalmological abnormalities in Parkinson disease	44	32	0	3	0	2	1	0	6

Los déficits visuales y visuoespaciales son comunes en la EP, afectando negativamente a la vida diaria del individuo.²² Estas alteraciones abarcan desde visión borrosa hasta deficiencias de sensibilidad contraste y discriminación del color, dificultad en el reconocimiento de la expresión facial, detección de movimiento deficiente o ilusiones y alucinaciones visuales,²³ así como también disminución de la frecuencia de parpadeo, irritación de la superficie ocular, alteración de la película lagrimal, blefaroespasma y disminución de la convergencia. Cabe destacar las anomalías en el seguimiento ocular y los movimientos sacádicos, es decir, trastornos en el control oculomotor; ambas alteraciones relacionadas con el grado de progresión de la enfermedad.¹²

4.1. Signos y síntomas visuales en la EP

La patología en la EP involucra el sistema visual a todos los niveles del procesamiento visual, desde la superficie ocular, donde se detecta la luz por primera vez, hasta las áreas corticales que median la interpretación de las entradas visuales.²⁴

a) Función visual (Tabla 2):

Tabla 2. Descripción del impacto de la agudeza visual (AV), la sensibilidad al contraste (SC), la visión del color y el campo visual (CV) en los pacientes con EP.

Aspecto ocular	Impacto asociado a la EP
AV	Deficiente , especialmente en bajo contraste. ²⁵
SC y visión del color	<p>Los problemas de discriminación del color y la SC están presentes entre el 18 y el 50% de los pacientes con EP.²⁶ Los síntomas relacionados con la visión del color y el contraste se han asociado con el agotamiento de la dopamina en la retina.²⁷</p> <p>Los pacientes con EP sin temblor presentan peor SC en visión cercana.²⁸</p>
CV	<p>Los pacientes con EP presentan defectos del CV, aunque se desconoce la prevalencia exacta. Estos defectos de campo pueden ser causados por una amplia variedad de enfermedades como las relacionadas con la retina, glaucoma. Existe mayor riesgo de glaucoma en pacientes con EP, cuya prevalencia estimada es del 16 al 24%.²⁶</p> <p>Tsironi EE <i>et al.</i> (2012)²⁹ demostraron la evidencia de que existen defectos perimétricos en pacientes con EP sin signos concomitantes de daño retiniano anatómico. A pesar de la ausencia de evidencia de pérdida morfológica de tejido en la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), el patrón de defectos de CV puede parecerse a la disfunción de las células ganglionares de la retina.</p>

	Los pacientes que no presentan temblor con EP, experimentan más déficits en el campo visual periférico que los adultos sanos. ²⁸
--	---

AV: agudeza visual; CV: campo visual; EP: enfermedad de Parkinson; SC: sensibilidad al contraste.

b) Cambios retinianos

- Las personas con demencia y con cuerpos de Lewy, en comparación con el grupo control, tenían un **adelgazamiento significativo del complejo de células ganglionares** y la **capa plexiforme interna** dentro del disco central de 3 mm, principalmente debido a las diferencias en el grosor parafoveal de 1 a 3 mm. Este parámetro se **correlacionó** fuertemente en los pacientes, pero no en los controles, con resultados de **agudeza visual y cognición visual** de bajo contraste ($p < 0,05$, tasa de descubrimiento falso), logrando un 88% de precisión en la predicción de la discapacidad visual en la enfermedad de Parkinson.³⁰
- Un estudio de OCT (Tomografía de Coherencia Óptica) de dominio espectral proporcionó evidencia del **adelgazamiento del pre-NFL** (Capa de Fibras Nerviosas) de la retina en la EP. Spund *et al.* (2013)³¹ informaron que la **depresión foveal** era más **delgada y más ancha** en la EP, cuya diferencia se hizo evidente en una zona anular entre 0,5 y 2 mm de la foveola, que casi carece de NFL.
- La **acumulación anormal de alfa-sinucleína retiniana** (cuya acumulación anormal en las células ayuda a definir patológicamente la EP en el cerebro), es una prueba más de la **patología retiniana** en pacientes con EP.³² Además, hay una mayor incidencia de cambios similares al glaucoma (aparición de nervio óptico, relación copa/disco y cambios del CV similares al glaucoma) en la EP, a pesar de las presiones intraoculares promedio más bajas. Por ello, Nowacka *et al.* (2014)²⁶ afirman que existe mayor riesgo de glaucoma de ángulo abierto en los pacientes con EP, 16,33%.

c) Motilidad ocular

La EP se asocia con una **motilidad ocular anormal** que conduce a visión borrosa, diplopía y problemas con tareas en visión próxima. Pueden producirse tres tipos de anomalías: dificultad en los movimientos sacádicos, déficit de seguimiento suave y problemas de convergencia.³³ (Tabla 3).

Tabla 3. Descripción de las alteraciones en la motilidad ocular en los pacientes con EP.

Aspecto ocular	Impacto asociado a la EP
Movimiento ocular sacádico	Pueden producirse mejoras en el control de los movimientos sacádicos voluntarios debido al fortalecimiento de la musculatura extraocular tras el entrenamiento en ocho direcciones de mirada distintas. A nivel del sistema nervioso, la comunicación entre las áreas involucradas en la generación del movimiento sacádico, puede aumentar y producir una mejor coordinación entre los movimientos sacádicos horizontales y verticales. El control de la velocidad máxima de los movimientos sacádicos también variará. ³⁴
Movimiento de persecución suave	En la EP, la ejecución del movimiento ocular, se ve afectado por problemas en el inicio de la persecución. Esto puede inducir movimientos de rueda dentada (espasmódicos). En el 75% de los pacientes con EP se producen movimientos de búsqueda suaves y sacádicos anormales, que afectan negativamente a la fijación y la lectura . ³³
Convergencia	<p>Una convergencia insuficiente puede causar una acomodación deteriorada, que es la respuesta del ojo a un estímulo cercano. La inadecuación o lentitud de la acomodación puede resultar en fatiga visual, dolores de cabeza y diplopía cuando se trabaja en tareas de visión próxima. La convergencia anormal contribuye a la diplopía en el 20-30% de los pacientes con EP.³⁵</p> <p>La diplopía binocular puede ocurrir en la EP por insuficiencia de convergencia o estrabismo latente descompensado. En los pacientes con EP, la prevalencia de la diplopía varía entre el 10 y el 47%.³⁶</p> <p>La insuficiencia de convergencia es común en pacientes con EP y puede resultar en visión doble y dificultad para leer, junto con otros problemas relacionados con actividades en visión próxima.³⁷</p>

EP: enfermedad de Parkinson

Las alteraciones en la motilidad ocular, anteriormente nombradas, repercuten de forma notable en la **lectura**. La dificultad para leer es común en la EP y varios factores contribuyen a esta dificultad, incluidas las **anomalías motoras oculares**, las **dificultades visoespaciales** y los **problemas cognitivos**. El patrón motor ocular necesario en la lectura sacádica consiste en realizar fijaciones alternas rápidas y pequeños movimientos sacádicos de izquierda a derecha a través de una línea y, luego volver de manera eficiente a la siguiente línea, que se ve afectada en la EP. El **hacinamiento visual** también contribuye a una **lectura más lenta**.³⁸

d) Superficie ocular (Tabla 4)

Tabla 4. Descripción de las alteraciones presentes en la superficie ocular en los pacientes con EP.

Aspecto ocular	Impacto asociado a EP
Superficie ocular	<p>Los pacientes pueden experimentar sensación de cuerpo extraño, visión borrosa o sensación de ardor como resultado de ojos secos o blefaritis.³⁹ La prevalencia es alrededor del 18% en pacientes con EP. La blefaritis seborreica que causa, irritación e inflamación de los párpados superior e inferior, puede exacerbar los síntomas de ojo seco y tiene una prevalencia estimada del 60% en la EP.²⁶</p> <p>Söğütlü Sarı <i>et al.</i> (2015)⁴⁰, afirma que la tasa de parpadeo media en pacientes con EP es de 8,54 ± 4,99 parpadeos/minuto, frente a los 11,97 ± 6,36 parpadeos/minuto del grupo control; diferencia estadísticamente significativa. Por otro lado, el tiempo de ruptura de la película lagrimal fue menor en los pacientes con EP que en el grupo control, 11,38 ± 4,05 frente a 12,81 ± 3,66 segundo; la diferencia no fue significativa. Sin embargo, en el test de Schirmer sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas de los pacientes con EP en comparación con el grupo control, 9,08 ± 4,46 frente a 17,16 ± 9,57 mm. Este resultado en la prueba de Schirmer puede deberse a un parpadeo ineficaz y reducido, que causa una excreción disminuida de las glándulas de lagrimales, o una disfunción autónoma con una disminución del apoyo inervacional al aparato secretor de la unidad funcional lagrimal. Otra posible teoría es que la disminución de la sensibilidad corneal en la EP provoca menor tasa de parpadeo.⁴¹ La reducción de la cantidad y calidad de la</p>

	película lagrimal resultó en un aumento del resultado de osmolaridad . Dicha osmolaridad lagrimal media en los pacientes con EP fue de $306,43 \pm 12,63$ mOsm/L, frente a los $303,81 \pm 16,13$ mOsm/L del grupo control; la diferencia no fue estadísticamente significativa. ⁴⁰
Frecuencia de parpadeo	La reducción de la frecuencia de parpadeo puede conducir a una película lagrimal menos estable por evaporación , causando sequedad ocular. La dopamina controla el parpadeo del control motor, lo que explica por qué la frecuencia de parpadeo puede disminuir hasta 1 o 2 veces por minutos en la EP. ³³
Adaptación luz/oscuridad	Los pacientes con EP sin temblor presentan mayores problemas de adaptación. ²⁸

EP: enfermedad de Parkinson; mOsm/L: osmoles por litro.

e) Percepción y alucinaciones visuales

Tabla 5. Descripción de las alteraciones en la percepción visual en pacientes con EP y el impacto de las alucinaciones visuales.

Aspecto ocular	Impacto asociado a EP
Percepción de profundidad	Los pacientes con EP sin temblor, incluidos los que presentan bradicinesia, presentan más problemas con las AVD (actividades de la vida diaria) visuales que implican percepción de profundidad. ²⁸
Discriminación de orientación y movimiento	El impacto de los problemas visuales es particularmente molesto para los pacientes con EP, debido a su necesidad de compensar la pérdida de control motor automatizado y su inestabilidad postural, lo que obliga a los pacientes a guiar sus movimientos externamente. ⁴²
Percepción facial	Los pacientes con EP muestran deficiencias específicas en el reconocimiento de la expresión facial emocional , en particular la expresión de disgusto, frecuentemente acompañada de un deterioro en el reconocimiento de las expresiones faciales de miedo. ⁴³ La discriminación visual temprana de las expresiones faciales se redujo a nivel electrocortical en la EP. ⁴⁴
Alucinaciones visuales (psicosis)	La psicosis en la EP es uno de los síntomas no motores más debilitantes, cuya prevalencia oscila entre el 16-74%. El espectro de síntomas de la psicosis incluye alucinaciones menores, alucinaciones visuales bien estructuradas, delirios y alucinaciones en otras modalidades sensoriales. ⁴⁵

	<p>Las alucinaciones visuales son el síntoma psicótico más común en la EP representando el 26% del total de personas que participaron en el estudio.⁴⁶</p> <p>La psicosis es común en la EP y se asocia con problemas en las AVD, síntomas depresivos y menor calidad de vida.⁴⁶</p> <p>Shine <i>et al.</i> (2015)⁴⁷ informaron en su publicación de que, de los 197 participantes en el estudio, 76 (39%) informaron haber experimentado percepciones visuales y/o alucinaciones, el 17% tuvo percepción errónea de objetos y el 18% tuvo percepción de animales errónea.</p> <p>La prevalencia de las alucinaciones visuales en sujetos con EP, con o sin demencia, fue del 17%. Además, los sujetos con demencia y EP presentaron ilusiones en el 65% y alucinaciones de presencia en el 62%.⁴⁸</p> <p>La prevalencia de los pacientes con EP con problemas de percepción/alucinaciones fue de 40,83%.⁴⁹</p> <p>Los fármacos para la EP (dopaminérgicos y no dopaminérgicos) pueden desencadenar alucinaciones visuales.⁵⁰</p>
<p>Sensaciones de presencia</p>	<p>Referido a la sensación de que alguien está presente y se acerca, generalmente, por detrás del hombro del paciente, en ausencia de pistas sensoriales que revelen una presencia real. Este fenómeno estuvo presente en el 25,5% de la muestra de pacientes con EP moderada-avanzada.⁴⁵</p>
<p>Alucinaciones de paso</p>	<p>Consisten en una imagen fugaz o visión breve de una persona, animal u objeto que pasa de lado, dentro de la periferia del campo visual. Este fenómeno estuvo presente en el 33% de la muestra.⁴⁵</p>
<p>Ilusiones visuales</p>	<p>Son breves percepciones erróneas de objetos o seres vivos que difieren de la realidad objetiva, por ejemplo, confundir una lámpara de pie en la esquina de una habitación con un hombre. Este fenómeno estuvo presente en el 16% de la muestra.⁴⁵</p>

AVD: actividades de la vida diaria; EP: enfermedad de Parkinson.

f) Últimos avances en técnica diagnóstica

La microscopía confocal corneal (CCM) es una técnica de imagenología oftálmica para cuantificar la morfología nerviosa en la neuropatía periférica y los trastornos neurodegenerativos centrales.⁵¹ Los pacientes con EP muestran **alteraciones** en las **inervaciones corneales**, aumentando la tortuosidad nerviosa profunda. Los cambios de la inervación de la córnea pueden ocurrir antes que los de la retina en los pacientes con EP. El análisis de CCM podría proporcionar un **biomarcador** para una mejor evaluación y diagnóstico temprano de la EP.⁵²

5. DISCUSIÓN

La EP causa diversas alteraciones en cinco grandes grupos del sistema visual: función visual, retina, motilidad ocular, superficie ocular y percepción y alucinaciones.

En primer lugar, la función visual se encuentra afectada por valores de AV deficiente, alteraciones en la percepción del color y la SC y, presencia de defectos de CV periférico, encontrando una gran prevalencia en patologías como el glaucoma.^{25,26} Estudios previos, Polo *et al.* (2016),⁵³ el único estudio publicado que valora la AV en pacientes con EP, demostraron que los resultados de AV a diferentes niveles de contraste, además de los resultados obtenidos en pruebas específicas de SC, obtuvieron valores alterados en pacientes con EP en comparación con los participantes sanos. En los test de color, Farnsworth y Lanthony 15 D, también se demostró una alteración significativa en los resultados, especialmente en la prueba de Lanthony. En concordancia, estudios como el de Hipp *et al.* (2014),⁵⁴ también confirman marcados déficits en la discriminación del color y la SC en pacientes con EP en una etapa muy temprana de la enfermedad, con diferencias significativas en cuanto a la discriminación de colores dentro del espectro rojo y la SC en frecuencias espaciales más bajas.

En segundo lugar, las alteraciones a nivel de la retina, en pacientes con presencia de cuerpos de Lewy, muestran un adelgazamiento en las capas de células ganglionares y la plexiforme interna.³⁰ Estudios realizados por García-Martín *et al.* (2014)⁵⁵ demostraron que las capas internas de la retina son las más afectadas en los pacientes con EP y, que el grosor de la capa de células maculares y ganglionares se correlacionó inversamente con la duración de la enfermedad y la gravedad de la EP, hecho que fue predictivo de daño axonal en estos pacientes. Del mismo modo, Polo *et al.* (2016)⁵³ detectaron una clara tendencia a la reducción de los espesores maculares y en la CFNR, destacando una reducción significativa en los sectores temporales del espesor peripapilar de la CFNR. Sin embargo, estudios como Tsironi *et al.* (2012)²⁹ no demostraron la evidencia de existir adelgazamiento de la CFNR en pacientes con EP, dado que el grosor medio de la CFNR no difirió entre el

grupo de pacientes con EP y el grupo control. No obstante, los hallazgos con OCT de dominio espectral sugieren una disminución del grosor de la retina interna paramacular, incluida la capa de fibras nerviosas, la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna en pacientes con EP, mientras que el grosor de la capa externa de la retina no difirió del grupo control.

En tercer lugar, las alteraciones que están presentes a nivel de la motilidad ocular en los pacientes con EP son los trastornos en los movimientos sacádicos, movimientos oculares en 'rueda dentada' y disfunción en la convergencia. Según Terau *et al.* (2011),⁵⁶ la latencia de los movimientos sacádicos voluntarios generalmente se retrasa en la EP, lo que indica dificultad para iniciar movimientos oculares voluntarios. La latencia de los movimientos reflejos puede evitarse durante las primeras etapas de la enfermedad, cuando los pacientes con EP pueden establecer movimientos sacádicos incluso más rápido de lo normal (movimientos sacádicos expresos). Esta capacidad desaparece en etapas avanzadas cuando también aumenta la latencia de los movimientos sacádicos reflexivos. Almer *et al.* (2012)⁵⁷ confirmaron en su estudio que la presencia de insuficiencia de convergencia es sustancialmente mayor (exodesviación en visión próxima (VP)) en los sujetos con EP en comparación con sujetos control sanos. Además, la gravedad de este déficit fluctúa a lo largo del día en función con el programa de medicación. Otro dato destacable es que la duración y la gravedad de la EP, no afectan a la cuantía de la insuficiencia de convergencia. Así mismo, este estudio demuestra la capacidad de mejora de la convergencia con tratamiento de dopamina, aunque sin llegar a normalizarse. La opción de corrección óptica mejor aceptada en estos casos es la implantación de un prisma en las lentes correctoras de VP, salvo en aquellos casos en los que la insuficiencia de convergencia sea fluctuante. Con todo ello, hasta el momento no se han desarrollado mecanismos de entrenamiento y compensación ocular eficientes para la mejora de estos déficits.

En referencia a las alteraciones presentes en la superficie ocular, han sido descritas la sensación de cuerpo extraño, visión borrosa, blefaritis y tasa de parpadeo disminuida en este tipo de pacientes. El tratamiento de ojo seco

sigue siendo un desafío, las lágrimas artificiales son el pilar actual del tratamiento, y a menudo resultan en una reducción significativa del malestar y una mejora de la AV. Además, la suplementación oral con ácidos grasos poliinsaturados (omega-3 y omega-6) podría aliviar los síntomas,⁵⁸ dado que varios ensayos realizados con tal fin, observaron una mejora discreta de los parámetros de la función lagrimal, aunque la evidencia científica no es lo suficientemente sólida.⁵⁹

El último punto a tratar son los problemas de percepción, alucinaciones visuales y déficits de reconocimiento. Los síntomas psicóticos en la EP varían a lo largo del transcurso de la enfermedad. Al principio, los síntomas que se experimentan incluyen alucinaciones de paso (cuando una persona, animal u objeto indefinido se ve pasando brevemente en el campo visual periférico), ilusiones (ejemplo, ver en la rama de un árbol una silueta que podría ser representativa de un gato) y alucinaciones de presencia (sensación de que alguien está cerca). Posteriormente, con el avance de la enfermedad, ocurren alucinaciones visuales de animales o personas. Es por ello, que la percepción, el reconocimiento de que las experiencias son alucinaciones, se pierde a medida que se avanza en la EP, con la aparición de delirios y alucinaciones en otras modalidades sensoriales.⁵⁸

El porcentaje de prevalencia de estos síntomas psicóticos es ligeramente variable según autores. Wood *et al.* (2015)⁶¹ mostraron que el 33,9% de su muestra (414 sujetos) informaron haber vivido ilusiones y el 15,5% experimentaron alucinaciones visuales. Sin embargo, el porcentaje de sujetos que presentaron alucinaciones fuera del campo sensorial, es decir, alucinaciones visuales en la que se cree percibir una imagen situada fuera del campo visual, fue de 26,6%. Asimismo, de los 76 sujetos que participaron en el estudio de Shine *et al.* (2015),⁴⁷ el 39% informaron haber experimentado síntomas de percepciones visuales erróneas y alucinaciones. De igual modo, autores como Archibald *et al.* (2011),⁴⁹ afirman que los problemas de percepción y alucinaciones visuales están presentes en el 40,83% (120 sujetos).

Tras el análisis de los artículos científicos aquí nombrados, queda demostrada la carencia de valores de AV en pacientes con EP, la falta de mecanismos de entrenamiento y compensación ocular, así como la escasez de publicaciones relacionadas con las alteraciones de la superficie ocular.

6. CONCLUSIONES

La enfermedad de Parkinson tiene un impacto directo sobre la función visual, la superficie ocular, las estructuras retinianas y la motilidad ocular, lo que se asocia con impedimentos en la realización de las actividades diarias de los pacientes e impacta negativamente sobre su calidad de vida. La lectura es una de las tareas que entraña mayor dificultad para estos sujetos, dado que entran en juego todos los aspectos oculares anteriormente nombrados. Así mismo, los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan con frecuencia problemas de percepción y alucinaciones visuales, síntomas que agravan en mayor medida la calidad de vida de estas personas.

Los últimos avances en el diagnóstico precoz de la enfermedad de Parkinson se basan en la microscopía confocal corneal, la cual permitiría detectar biomarcadores predictivos y de diagnóstico de dicha enfermedad.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sveinbjornsdottir, S. (2016). The clinical symptoms of Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139(1), e318-e324.
2. De Lau, L. M., & Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet. Neurology*, 5(6), e525-e535.
3. De Rijk, M. C., Tzourio, C., Breteler, M. M., Dartigues, J. F., Amaducci, L., Lopez-Pouse, S., Manubens-Bertran, J. M., Alperovitch, A., & Rocca, W. A. (1997). Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 62(1), e10-e15.
4. Clarke, C. E., & Moore, A. P. (2007) Parkinson's disease. *BMJ clinical evidence*, 2007, e1203.
5. García-Ramos, R., López Valdés, E., Ballesteros, L., Jesús, S., & Mir, P. (2016). Informe de la Fundación del Cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de Parkinson en España. *Nuerología*, 31(6), e401-e413.
6. Opara, J.A., Malecki, A., Malecka, E. & Socha, T. (2017). Motor assessment in Parkinson's disease. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 24(3), e411-e415.
7. Toft, M., & Aasly, J. (2004). Genetikk ved Parkinsons sykdom. *Medisin og vitenskap*, 124, e922-e924.
8. Dickson D. W. (2018). Neuropathology of Parkinson disease. *Parkinsonism & related disorders*, 46(1), e30-e33.
9. Tysnes, O. B. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neural Transmission*, 124, e901-e905.
10. Poewe, W. (2008). Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology*, 15(1), e14-e20.
11. Chung, K. K., Zhang, Y., Lim, K.L., Tanaka, Y., Huang, H., Gao, J., Ross, C. A., Dawson, V. L., & Dawson, T. M. (2001). Parkin ubiquitinates the Alpha-synuclein-interacting protein, synphilin-1: implications for Lewy-body formation in Parkinson disease. *Nature medicine*, 7(10), e1144-e1150.

12. Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(4), e368-e376.
13. Perez-Lloret, S., Negre-Pages, L., Ojero-Senard, A., Damier, A., Destée, A., Tison, F., Merello, M., Rascol, O., & COPARK Study Group. (2012). Oro-buccal symptoms (dysphagia, dysarthria, and sialorhea) in patients with Parkinson's disease: preliminary análisis from the French COPARK cohort. *European Journal of Neurology*, 19(1), e28-e37.
14. Kalf, J. G., Borm, G. F., de Swart, B. J., Bloem, B. R., Zwarts, M. J., & Munneke, M. (2011). Reproducibility and validity of patient-rated assessment of speech, swallowing, and saliva control in Parkinson's disease. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 92(7), e1152–e1158.
15. Kalf, J. G., Bloem, B. R., & Munneke, M. (2012). Diurnal and nocturnal drooling in Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 259(1), e119–e123.
16. Schrag, A., Horsfall, L., Walters, K., Noyce, A., & Petersen, I. (2015). Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *The Lancet Neurology*, 14(1), e57-e64.
17. Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*, 318(1), e 121-e134.
18. Jost, W. H. (2003). Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 250(1), e28-e30.
19. Hely, M.A., Reid, W.G., Adena, M.A., Halliday, G.M., & Morris, J.G. (2008) The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 23(6), e837-e844.
20. Doty, R. L., Deems, D. A., & Stellar, S. (1988). Olfactory dysfunction in parkinsonism: a general déficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology*, 38(8), e1237-e1244.
21. Borm, C. D. J. M., Visser, F., Werkmann, M., De Graaf, D., Putz, D., Seppi, K., Poewe, W., Vlaar, A., Hoyng, C., Bloem, B. R., Theelen, T., & De Vries, N. M. (2020). Seeing ophthalmologic problems in Parkinson disease. Results of a visual impairment questionnaire. *Neurology*, 94(14), e1539-e1547.

22. Amick, M. M., Miller, I. N., Nearing, S., & Cronin-Golomb, A. (2012). Web-Based Assessment of Visual and Visuospatial Symptoms in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2012, 564812.
23. Diederich, N. J., Stebbins, G., Schiltz, C., & Goetz, C. G. (2014). Are patients with Parkinson's disease blind to blindsight?. *Brain*, 137(6), e1838-e1849.
24. Savitt, J., Aouchiche, R. (2020) Management of Visual Dysfunction in Patients with Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis*, 10(1), e49-e56,
25. Armstrong, R. A. (2011). Visual symptoms in Parkinson's disease. *Parkinson's disease*, 2011, 908306.
26. Nowacka, B., Lubinski, W., Honczarenko, K., Potemkowski, A., & Safranow, K. (2014). Ophthalmological features of Parkinson disease. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 20, e2243-e2249.
27. Guo, L., Normando, E. M., Shah, P. A., De Groef, L. & Cordeiro, M. F. (2018). Oculo-visual abnormalities in Parkinson's disease: Possible value as biomarkers. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 33(9), e1390-e1406.
28. Seichepine, D. R., Nearing, S., Miller, I. N., Riedel, T. M., Gilmore, G. C., & Cronin-Golomb, A. (2011). Relation of Parkinson's disease subtypes to visual activities of daily living. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 17(5), e841-e852.
29. Tsironi, E. E., Dastiridou, A., Katsanos, A., Dardiotis, E., Veliki, S., Patramani, G., Zacharaki, F., Ralli, S., & Hadjigeorgiou, G. M. (2012). Perimetric and retinal nerve fiber layer findings in patients with Parkinson's disease. *BMC ophthalmology*, 12, 54.
30. Murueta-Goyena, A., Del Pino, R., Reyero, P., Galdós, M., Arana, B., Lucas-Jiménez, O., Acera, M., Tijero, B., Ibarretxe-Bilbao, N., Ojeda, N., Peña, J., Cortés, J., Gómez-Esteban, J.C., & Gabilondo, I. (2019). Parafoveal thinning of inner retina is associated with visual dysfunction in Lewy body diseases. *Mov Disord*, 34(9), e1315-e1324.
31. Spund, B., Ding, Y., Lui, T., Selesnick, I., Glazman, S., Shrier, E. M., & Bodis-Wollner, I. (2013). Remodeling of the fovea in Parkinson disease. *J Neural Transm*, 120(5), e745-e753.

32. Chorostecki, J., Seraji-Bozorgzad, N., Shah, A., Bao, F., Bao, G., George, E., Gorden, V., Caon, C., Frohman, E., Bhatti, M. T., & Khan, O. (2015). Characterization of retinal architecture in Parkinson's disease. *Journal of the neurological sciences*, 355(1-2), e44–e48.
33. Borm, C., Smilowska, K., de Vries, N. M., Bloem, B. R., & Theelen, T. (2019). How I do it: The Neuro-Ophthalmological Assessment in Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's disease*, 9(2), e427–e435.
34. Camacho, P. B., Carbonari, R., Shen, S., Zadikoff, C., Kramer, A. F., & López-Ortiz, C. (2019). Voluntary Saccade Training Protocol in Persons With Parkinson's Disease and Healthy Adults. *Frontiers in aging neuroscience*, 11, 77.
35. Armstrong RA (2015) Oculo-visual dysfunction in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 5(4), e715–e726.
36. Ekker, M. S., Janssen, S., Seppi, K., Poewe, W., de Vries, N. M., Theelen, T., Nonnekes, J., & Bloem, B. R. (2017). Ocular and visual disorders in Parkinson's disease: Common but frequently overlooked. *Parkinsonism & related disorders*, 40, e1–e10.
37. Law, C., Chriqui, E., Kergoat, M. J., Leclerc, B. S., Panisset, M., Irving, E. L., Postuma, R. B., Chouinard, S., & Kergoat, H. (2017). Prevalence of Convergence Insufficiency-Type Symptomatology in Parkinson's Disease. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 44(5), e562–e566.
38. Jehangir, N., Yu, C. Y., Song, J., Shariati, M. A., Binder, S., Beyer, J., Santini, V., Poston, K., & Liao, Y. J. (2018). Slower saccadic reading in Parkinson's disease. *PloS one*, 13(1), e0191005.
39. Bowen, R. C., Koeppel, J. N., Christensen, C. D., Snow, K. B., Ma, J., Katz, B. J., Krauss, H. R., Landau, K., Warner, J., Crum, A. V., Straumann, D., & Digre, K. B. (2018). The Most Common Causes of Eye Pain at 2 Tertiary Ophthalmology and Neurology Clinics. *Journal of neuro-ophthalmology: the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*, 38(3), e320–e327.
40. Söğütlü Sarı, E., Koç, R., Yazıcı, A., Şahin, G., Çakmak, H., Kocatürk, T., & Ermiş, S. S. (2015). Tear Osmolarity, Break-up Time and Schirmer's

- Scores in Parkinson's Disease. *Turkish journal of ophthalmology*, 45(4), e142–e145.
41. Reddy, V. C., Patel, S. V., Hodge, D. O., & Leavitt, J. A. (2013). Corneal sensitivity, blink rate, and corneal nerve density in progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *Cornea*, 32(5), 631–635.
42. Nonnekes, J., Ružicka, E., Nieuwboer, A., Hallett, M., Fasano, A., & Bloem, B. R. (2019). Compensation Strategies for Gait Impairments in Parkinson Disease: A Review. *JAMA neurology*, 76(6), e718–e725.
43. Enrici, I., Adenzato, M., Ardito, R. B., Mitkova, A., Cavallo, M., Zibetti, M., Lopiano, L., & Castelli, L. (2015). Emotion processing in Parkinson's disease: a three-level study on recognition, representation, and regulation. *PloS one*, 10(6), e0131470.
44. Wieser, M. J., Klupp, E., Weyers, P., Pauli, P., Weise, D., Zeller, D., Classen, J., & Mühlberger, A. (2012). Reduced early visual emotion discrimination as an index of diminished emotion processing in Parkinson's disease? - Evidence from event-related brain potentials. *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, 48(9), e1207–e1217.
45. Lenka, A., Pagonabarraga, J., Pal, P. K., Bejr-Kasem, H., & Kulisvesky, J. (2019). Minor hallucinations in Parkinson disease: A subtle symptom with major clinical implications. *Neurology*, 93(6), e259–e266.
46. Mack, J., Rabins, P., Anderson, K., Goldstein, S., Grill, S., Hirsch, E. S., Lehmann, S., Little, J. T., Margolis, R. L., Palanci, J., Pontone, G., Weiss, H., Williams, J. R., & Marsh, L. (2012). Prevalence of psychotic symptoms in a community-based Parkinson disease sample. *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 20(2), e123–e132.
47. Shine, J. M., Mills, J., Qiu, J., O'Callaghan, C., Terpening, Z., Halliday, G. M., Naismith, S. L., & Lewis, S. (2015). Validation of the Psychosis and Hallucinations Questionnaire in Non-demented Patients with Parkinson's Disease. *Movement disorders clinical practice*, 2(2), e175–e181.
48. Archibald, N. K., Clarke, M. P., Mosimann, U. P., & Burn, D. J. (2011). Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease

- dementia. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 26(13), e2387–e2395.
49. Sánchez-Martínez, C. M., Choreño-Parra, J. A., Placencia-Álvarez, N., Nuñez-Orozco, L., & Guadarrama-Ortiz, P. (2019). Frequency and Dynamics of Non-motor Symptoms Presentation in Hispanic Patients With Parkinson Disease. *Frontiers in neurology*, 10, e1197.
50. Goldman, J. G., Vaughan, C. L., & Goetz, C. G. (2011). An update expert opinion on management and research strategies in Parkinson's disease psychosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 12(13), e2009–e2024.
51. Kass-Iliyya, L., Javed, S., Gosal, D., Kobylecki, C., Marshall, A., Petropoulos, I. N., Ponirakis, G., Tavakoli, M., Ferdousi, M., Chaudhuri, K. R., Jeziorska, M., Malik, R. A., & Silverdale, M. A. (2015). Small fiber neuropathy in Parkinson's disease: A clinical, pathological and corneal confocal microscopy study. *Parkinsonism & related disorders*, 21(12), e1454–e1460.
52. Arrigo, A., Rania, L., Calamuneri, A., Postorino, E. I., Mormina, E., Gaeta, M., Marino, S., Di Lorenzo, G., Quartarone, A., Anastasi, G., Puzzolo, D., & Aragona, P. (2018). Early Corneal Innervation and Trigeminal Alterations in Parkinson Disease: A Pilot Study. *Cornea*, 37(4), e448–e454.
53. Polo, V., Satue, M., Rodrigo, M. J., Otin, S., Alarcia, R., Bambo, M. P., Fuertes, M. I., Larrosa, J. M., Pablo, L. E., & Garcia-Martin, E. (2016). Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson's disease: an observational cross-sectional study. *BMJ open*, 6(5), e009658.
54. Hipp, G., Diederich, N. J., Pieria, V., & Vaillant, M. (2014). Primary vision and facial emotion recognition in early Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 338(1-2), e178-e182.
55. Garcia-Martin, E., Larrosa, J. M., Polo, V., Satue, M., Marques, M. L., Alarcia, R., Seral, M., Fuertes, I., Otin, S., & Pablo L. E. (2014). Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol*, 157, e470–e478.
56. Terao, Y., Fukuda, H., Yugeta, A., Hikosaka, O., Nomura, Y., Segawa, M., Hanajima, R., Tsuji, S., & Ugawa, Y. (2011). Initiation and inhibitory control

- of saccades with the progression of Parkinson's disease – changes in three major drives converging on the superior colliculus. *Neuropsychologia*, 49(7), e1794-e1806.
57. Almer, Z., Klein, K. S., Marsh, L., Gerstenhaber, M., & Repka, M. X. (2012). Ocular motor and sensory function in Parkinson's disease. *Ophthalmology*, 119(1), 178–182.
58. Zhu, W., Wu, Y., Li, G., Wang, J., & Li, X. (2014). Efficacy of polyunsaturated fatty acids for dry eye syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition reviews*, 72(10), e662–e671.
59. Molina-Leyva, I., Molina-Leyva, A., & Bueno-Cabanillas, A. 2017. Efficacy of nutritional supplementation with omega-3 and omega-6 fatty acids in dry eye syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *Acta Ophthalmologica*, 95(8), e677-e685.
60. Ffytche, D. H., Creese, B., Politis, M., Chaudhuri, K. R., Weintraub, D., Ballard, C., & Aarsland, D. (2017). The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nature reviews. Neurology*, 13(2), 81–95.
61. Wood, R. A., Hopkins, S. A., Moodley, K. K., & Chan, D. (2015). Fifty Percent Prevalence of Extracampine Hallucinations in Parkinson's Disease Patients. *Frontiers in neurology*, 6, e263.