



MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
SUBDIRECCIÓN DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
UNIDAD DE INVESTIGACION CIENTIFICA

**ATROFIA GRASA ORBITARIA SECUNDARIA AL USO DE ANALOGOS DE LA
PROSTAGLANDINA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE GLAUCOMA, MANEJADOS
EN EL SERVICIO DE OFTALMOLOGIA DEL HOSPITAL MILITAR CENTRAL DE BOGOTA**

INVESTIGADORES

DRA. ANA Y. ROSARIO PAYEROMD
FELLOW OCULOPLASTIA

DR.GERADO ANTONIO COYCEBALLOS MD
RESIDENTE DE III AÑO OFTALMOLOGIA

ASESOR TEMATICO:
DR. LUIS ALBERTO RUIZ ROBLES MD
JEFE DEL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA HOSPITAL MILITAR CENTRAL

ASESOR EPIDEMIOLOGICO:
DR. FERNANDO PEÑA MD
UNIDAD DE INVESTIGACION

CODIGO DE ANTEPROYECTO: 2012052

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
AREA DE OFTALMOLOGIA
OCTUBRE 2012
BOGOTA, COLOMBIA

DATOS DE CONTACTO DE INVESTIGADORES

DRA. ANA Y. ROSARIO PAYERO, FELLOW OCULOPLASTICA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
ana_delka@hotmail.com Tel: 301-332-8983

DR. GERARDO ANTONIO COY CEBALLOS, RESIDENTE DE TERCER AÑO
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
coy.ceballos@hotmail.com Tel: 312-770-2315

DR. LUIS ALBERTO RUIZ ROBLES
COORDINADOR AREA DE OFTALMOLOGIA
HOSPITAL MILITAR CENTRAL
lualruiz@hotmail.com Tel: 311-226-9775

DR. FERNANDO PEÑA MD
OFTALMOLOGO, EPIDEMIOLOGO
UNIDAD DE INVESTIGACION HOSPITAL MILITAR
ojosalud@gmail.com Tel: 313-394-8606

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	4
2. MARCO TEORICO.....	4
2.1 Anatomía y fisiología de los parpados.....	4
2.1.1 Estructuras palpebrales	5
2.1.2 grasa orbitaria.....	6
2.1.3 Limite de los parpados.....	7
2.1.4Márgenes de los parpados.....	8
2.1.5 Función de los parpados	8
2.1.6 Inervación y vascularización de los parpados	9
2.1.7 Glaucoma.....	9
2.1.8 Atrofia grasa orbitaria.....	10
3.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
4. JUSTIFICACIÓN.....	12
5.OBJETIVOS.....	12
5.1 objetivo general.....	12
5.2 objetivos específicos.....	13
6. METODOLOGÍA.....	13
6.1Tipo y diseño general del estudio.....	13
6.2 Población.....	13
6.3 Selección del tamaño de la muestra.....	13
6.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	13
6.4.1 criterios de inclusión.....	13
6.4.2 criterios de exclusión.....	13
6.5 instrumentos de recolección de la información.....	14
6.6 Definición de variables.....	14
7. PLAN DE ANÁLISIS.....	14
7.1 Métodos y modelos de análisis de los datos según el tipo de variable.....	15
7.1.1 operación de las variables.....	15
7.2 programa a utilizar para análisis de datos.....	15
8. CRONOGRAMA.....	16
9. PRESUPUESTO.....	17
10. ASPECTOS ÉTICOS.....	18
11. RESULTADOS.....	19
12.DISCUCION.....	24
13.CONCLUSIONES.....	24
13.1.Fortalezas del estudio	25
13.2 Limitaciones del estudio.....	25
14. BIBLIOGRAFÍA.....	26
15. TRAYECTORIA DE INVESTIGADORES.....	28
16. Formato de recolección de datos sobre el estudio de atrofia grasa orbitaria.....	31
17. Consentimiento informado de estudio presencia de la atrofia de la grasa orbitaria.....	32

1. RESUMEN

OBJETIVO:Determinar la presencia de atrofia de la grasa periorbitaria en pacientes que utilizan análogos de la prostaglandina como tratamiento anti glaucomatoso de forma crónica.

LUGAR: Hospital militar central, Bogotá, Colombia.

POBLACION: Pacientes con diagnóstico de glaucoma, manejados en el servicio de oftalmología en tratamiento con análogos de las prostaglandinas de forma crónica en el periodo comprendido entre marzo-diciembre 2012.

DISEÑO:Es un estudio de corte transversal. Los datos de interés se determinarán según la relación causa-efecto. Determinado partir de los valores normales de Exoftalmometría y fotografía del área periocular.

ANALISIS: Se observaran las variables identificando la asociación que puede establecerse entre el uso crónico de análogos de la prostaglandinas en pacientes tratados por glaucoma, los cambios producidos a nivel de la grasa periorbitaria, en pacientes tratados por el servicio de glaucoma.El seguimiento se llevara a cabo por el servicio de glaucoma y oculoplástica del hospital militar central.

2. MARCO TEORICO

2.1 ANATOMIA Y FISILOGIA DE LOS PÁRPADOS

Los párpados se dividen en una lámela anterior y una lámela posterior. La lamela anterior está compuesta por la piel y el musculo orbicular y la posterior por el tarso y la conjuntiva.

La línea gris del borde del párpado marca la separación entre la conjuntiva que cubre tarso y el epitelio escamoso que cubre el orbicular de los párpados.El borde del párpado superior se encuentra 1 a 2 mm por debajo el limbo superior, y su pico se encuentra inmediatamente nasal al centro de la pupila. El margen del párpado inferior se sitúa en el borde inferior del limbo corneal.

El pliegue del párpado superior es de 8 a 12 mm por encima de la pestañas y está formado por la inserción subcutánea de las fibras terminales de la aponeurosis del elevador. El pliegue del párpado inferior es pobremente definido ya que no posee inserción subcutánea correspondiente. El pliegue nasojugal se extiende inferior y lateral al canto medial a lo largo del ala lateral de la nariz y los vasos sanguíneos angulares generalmente se encuentra de este nivel. (1)

2.1.1 Estructuras palpebrales

Piel de los párpados: Es de textura fina que permite una buena movilidad de los párpados. Tiene tendencia a estirarse con la edad. La piel excesiva puede ser utilizada para injertos de espesor total.

Músculo orbicular: Se encarga de cerrar los párpados, está dispuesto de forma concéntrica, y se extiende hacia la periferia, llegando hasta la mejilla y la frente. Está innervado por el VII. (1).

Septum orbitario: Fascia que ocupa la parte posterior del músculo orbicular, se encuentra entre el margen orbitario y el tarso, constituyendo una barrera entre los párpados y la órbita. Está perforado por los vasos y nervios lacrimales, arteria frontal y nervio frontal interno, vasos y nervios supra orbitarios, y nervio patético. (1)

Placa tarsal: Es una capa de tejido fibroso denso, con una pequeña cantidad de tejido elástico, proporcionar estabilidad al párpado superior e inferior, solo 4mm de altura es necesaria para la estabilidad, por lo tanto, el tejido del tarso del párpado superior (10 mm) se puede utilizar como un injerto para reconstruir el párpado inferior (3-4mm) o la parte superior de otro párpado.

Se inserta al margen de la órbita mediante el ligamento palpebral externo e interno, y de arriba a abajo se adhiere a una fascia que forma el tabique orbitario. Las glándulas de Meibomio se encuentran dentro de los tarsos. (1)

2.1.2 GRASA ORBITARIA

El volumen de la cavidad orbitaria es de aproximadamente 20-22 cc, siendo 8-10 cc el que corresponde al total del tejido graso en la población normal. La grasa palpebral situada en el espacio retroseptal, se distribuye en compartimentos bien definidos: 2 paquetes en el superior (nasal y temporal) y 3 en el inferior (nasal, central y temporal). Esta teoría de la compartimentalización (9), que ha sido rebatida últimamente en numerosas publicaciones, presenta una utilidad más práctica que anatómica, pues sirve a la hora de cuantificar la lipectomía en la cirugía (Figs. 1.6 y 1.7).

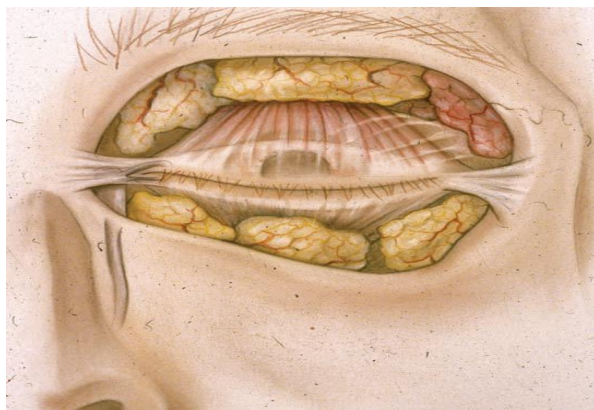


Figura 1. Grasa preaponeurotica

En los párpados la grasa de localización medial está relacionada con los músculos oblicuos superiores e inferiores, siendo más pálida, granular, fibrosa y vascular que la de otros compartimentos. En el superior, dicha grasa puede estar distribuida (aproximadamente en el 50% de los casos) en dos paquetes individuales, el medial superior y medial inferior, que están unidos en su base por tejido fibroareolar, mostrando el llamado "signo del pantalón". En el párpado inferior el paquete central y medial, correspondería a un mismo compartimento que queda separado por el músculo oblicuo inferior. En relación a la grasa del compartimento lateral, en el párpado superior es el menos voluminoso, estando en íntima relación con el lóbulo palpebral de la glándula lagrimal. En el inferior adquiere un mayor volumen pero carece de relaciones con otras estructuras.

Obsérvese que la grasa retroseptal adquiere importancia desde el punto de vista quirúrgico por sus relaciones con estructuras anatómicas fundamentales para la funcionalidad palpebral y visual. Es el caso de los músculos oblicuos superior e inferior, glándula lagrimal, retractores de ambos párpados, fibras nerviosas y vasos ciliares. Por este motivo, la manipulación intempestiva durante la realización de lipectomía podría ocasionar lesiones tan diversas como: diplopías, sequedad ocular, ptosis, alteraciones pupilares y amaurosis.

En estos últimos años se han añadido nuevos conceptos en la distribución de la grasa palpebral. El primero es la llamada fascia orbicular posterior o tejido fibroadiposo suborbicular (10), integrada por una capa de tejido conectivo y grasa entre el orbicular y septum orbitario. Se origina debajo de la ceja y desciende hasta situarse a nivel de la unión del septum con la aponeurosis, facilitando el movimiento de las cejas y párpados. Si predomina el componente graso, al ser éste de localización preseptal, no nos debe confundir con la grasa palpebral, cuya situación es siempre retroseptal. Se recomienda ser prudente durante la manipulación de este tejido fibroadiposo durante la blefaroplastia: la resección de venas y nervios que discurren por su superficie favorecería la anestesia postoperatoria y persistencia de edema de párpado superior.

En segundo lugar la grasa ocular retro-orbicular (11), es un cúmulo de tejido fibrograso localizado entre el músculo orbicular y el septum (preseptal). Descrito inicialmente en el párpado superior (a nivel del reborde orbitario superoexterno), también puede visualizarse en el inferior (reborde orbitario inferoexterno). Su presencia está relacionada directamente con la edad y con el peso del paciente, siendo característica principal de este depósito de grasa preseptal, la existencia de un importante componente fibroso en comparación con la grasa retroseptal proporcionando a los párpados un aspecto de cierto engrosamiento y dureza como se demuestra con el test del pinzamiento.

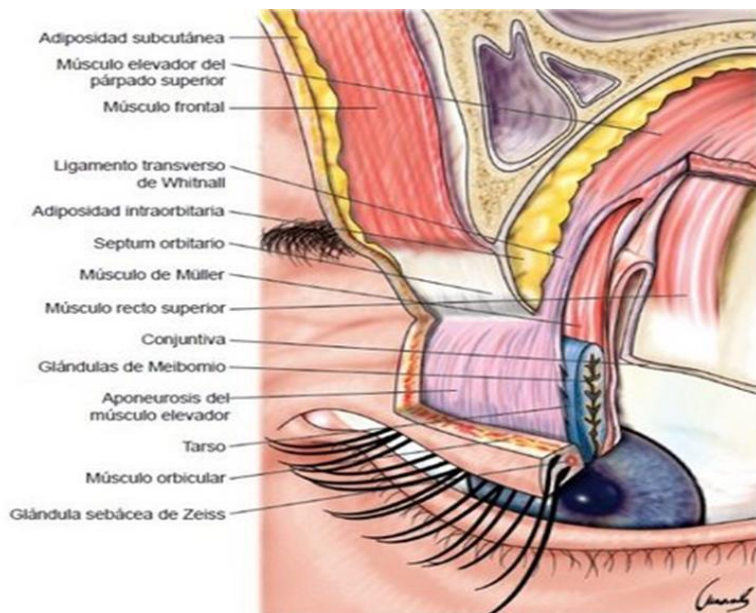
Elevador del párpado superior: Tiene su origen en la órbita y va hacia delante, insertándose en la superficie anterior del tarso superior, y en la piel que lo rodea. Como su nombre indica tiene la función de elevar el párpado superior. (1)

Fascia capsulopalpebral: Es una estructura análoga a la aponeurosis del elevador. Sus escasas inserciones anteriores, en el músculo orbicular y tejido subcutáneo, justifican que el pliegue palpebral sea rudimentario o esté ausente. A nivel de la inserción distal del recto inferior con el globo ocular, parte un tejido fibroso conectivo que se dirige anteriormente y que se divide en dos fascículos que rodean al músculo oblicuo inferior. Por delante de éste, se vuelven a fundir para formar el ligamento de Lockwood (análogo al ligamento de Whitnall), pasando a denominarse

fascia capsulopalpebral, el tejido fibroso que partiendo de este ligamento se inserta principalmente en el borde inferior del tarso, emitiendo otras prolongaciones hacia el fórnix conjuntival y cápsula de Tenon. (1)

Músculo de Müller: Se encuentra en la profundidad del septum orbitario, se origina en la aponeurosis del elevador y se insertan en el margen tarsal. Está innervado por fibras simpáticas, y su función es de ampliar la hendidura palpebral. (1)

Conjuntiva: Encontramos parte de ella en la porción posterior de los párpados que está adherida al tarso.



Figura, 2. Anatomía del párpado superior

2.1.3 Límites de los párpados

Hendidura palpebral: Es el espacio comprendido entre ambos párpados, límite externo e interno de los párpados, donde estos se cierran. Adoptando una forma en ángulo agudo el externo, y elíptica el interno, donde recubre al saco lacrimal, tiene una altura central de aproximadamente 9-11 mm en la mujer y de 7-8 mm en el hombre. Su longitud alcanza los 30 mm.(1)

Carúncula: Es la elevación de la piel, que tiene en su profundidad glándulas sudoríparas y sebáceas, que se abren en los folículos.(1)

Pliegue Semilunar: es un remanente del tercer párpado en las especies inferiores filogenéticamente.

2.1.4 Márgenes de los párpados:

Margen anterior:

- Pestañas: se proyectan hacia delante y se encuentran libres en la parte dista, distribuidas de forma irregular tanto en el párpado superior como en el inferior.

- Glándulas de Zeiss: son glándulas sebáceas pequeñas modificadas que se abren a los folículos pilosos de las pestañas
- Glándulas de Moll: son glándulas sudoríparas modificadas que se abren por detrás de los párpados y contribuyen a la lubricación, con la película lagrimal.(1)

Margen posterior:

Está en contacto directo con el globo ocular, tiene pequeños orificios que corresponden a las glándulas de Meibomio.

Punto lacrimal: Se encuentra en el extremo interno del margen posterior, en forma de una pequeña elevación con un orificio central, que se encarga de conducir las lágrimas. (1)

2.1.5 Función de los párpados:

Previamente debemos definir:

- Distancia margen-reflejo 1 (DMR 1): Es la distancia entre el reflejo luminoso de la linterna de exploración proyectado en la córnea en posición primaria de la mirada (PPM), y el borde palpebral superior. En condiciones normales es mayor de 3 mm (3-4 mm).(2)
- Distancia margen-reflejo 2 (DMR 2) es la distancia entre el reflejo luminoso de la linterna y el borde palpebral inferior y es de 5 mm.(2)
- Función del elevador: Se mide como la excursión que realiza el borde del párpado superior desde la mirada inferior extrema hasta la elevación completa, en condiciones normales es de 15 mm. Se define como una función excelente si el párpado superior se desplaza 13 mm o más, muy buena si el desplazamiento es de 10-12 mm, buena si está entre 7 y 9 mm, mala de 4 a 6 mm y nula cuando es inferior a 4 mm. (2)
- Fascia capsulopalpebral: Es el retractor principal en el párpado inferior, e interviene en el desplazamiento del párpado (aproximadamente 4 mm) durante los movimientos de infraversión. Interviene en la estabilidad del tarso, siendo su desinserción o debilitamiento el motivo de la aparición de entropión e incluso de ectropión del párpado inferior.(2)

Dentro de las principales funciones de los párpados se encuentran:

1. Distribuir la lágrima en forma homogénea sobre la superficie ocular.
2. Favorecer la circulación lagrimal sobre la superficie ocular.
3. Evitar el deslumbramiento por exposición del ojo a luz excesiva.
4. Proteger al ojo de cuerpos extraños.
5. Proteger al ojo de la desecación por exposición al aire

2.1.6 Inervación y vascularización

El aporte vascular proviene principalmente de vasos de la arteria oftálmica, rama de la carótida interna, existen numerosas anastomosis entre ambas carótidas, esto posee gran importancia ya que las arcadas vasculares marginal y periférica son tomadas como punto de referencia en la cirugía y que están formadas por anastomosis entre las arterias palpebrales internas y externas.(1)

La arcada marginal se localiza entre el tarso y el músculo orbicular, a unos 4 mm del borde libre en el párpado superior y a 2 mm en el párpado inferior. La periférica se localiza entre el retractor y el músculo de Müller. Estas zonas son potencialmente causa de hemorragias intraoperatorias. (1)

El drenaje venoso corresponde fundamentalmente a las venas oftálmicas, temporales y faciales.

El drenaje linfático nace de un plexo superficial existente por debajo de la piel y otro profundo situado a nivel tarsal. Dichos plexos se comunican entre sí y de ellos nacen grupos de vasos internos y externos. Los mediales e inferiores drenan al grupo ganglionar submandibular siguiendo el curso de la vena facial. Los superiores y laterales se dirigen hacia el canto externo para desembocar en los ganglios parotídeos. (1)(2)

La inervación está representada por nervios motores (III par y facial), sensitivos (I y II ramas del trigémino) y vegetativos (fibras parasimpáticas del músculo de Müller). (1)

2.1.7. GLAUCOMA

Se define como un padecimiento crónico de etiología variada, caracterizado por neuropatía óptica y un aumento de la presión intraocular, la cual posee un rango de (10-20 mmHg) con una media 16mmHg, constituye la segunda causa de discapacidad visual en el mundo, luego de la catarata. La organización mundial de la salud (OMS) determino en un análisis de la incidencia, la prevalencia y la gravedad de los distintos tipos de glaucoma en todo el mundo a finales de los años ochenta e inicios de los noventa, que el número total de personas con PIO alta (>21 mmHg) era de 104,5 millones. La prevalencia de ceguera para todos los tipos de glaucoma se cifro en más de 3.1 millones de personas.



Figura, 3. 3.1. Excavación normal

3.2. Excavación glaucomatosa.

Así mismo designa a un grupo de enfermedades que tienen en común neuropatía óptica crónica y progresiva que se caracteriza por una pérdida progresiva de la capa de fibras nerviosas de la retina, alteraciones en la excavación y palidez progresivas de la papila así como el desarrollo de defectos en el campo visual que evolucionan de forma característica. Se asocia aunque no en todos los casos, a un aumento de la presión intraocular (PIO) pero su presencia o ausencia no influye en la definición de la enfermedad. A la hora de elegir una terapia para el tratamiento del glaucoma hay que tomar dos decisiones: cuando tratar y cómo hacerlo. Se debe sopesar los riesgos del tratamiento frente a los beneficios. La finalidad del tratamiento para el glaucoma es preservar la función visual reduciendo la presión intraocular por debajo del nivel que pueda empeorar la lesión a nivel de nervio óptico y capas de fibras nerviosas que lo conforman.

Los fármacos hipotensores oculares se dividen en varios grupos según su estructura química y acción farmacológica. Dentro estos se encuentran:

- _ Análogos de la prostaglandina
- _ B-bloqueantes (no selectivos y selectivos)
- _ Parasimpaticomiméticos
- _ Inhibidores de la anhidrasa carbónica
- _ Agonistas adrenérgicos
- _ Combinaciones farmacológicas
- _ Agentes hiperosmóticos

El tratamiento correcto del glaucoma depende de la capacidad del médico para llegar al diagnóstico de forma concreta y determinar el medicamento ideal para dicho paciente. La eficacia de cada régimen terapéutico debe ser evaluada periódicamente con la finalidad de comparar la eficacia continuada y determinar si existen efectos secundarios.

2.1.8 ATROFIA GRASA ORBITARIA.

La atrofia de la grasa orbitaria se define como el proceso de involución secundario a los cambios de tipo anatómico, fisiológico, químico y de la constitución del tejido adiposo que se encuentra en la órbita, el cual tiene inicio en promedio entre los 40 y 45 años, que ocurre como consecuencia del envejecimiento o por la acción de diferentes factores como traumas en la región orbitaria o por la acción de medicamentos, dentro estos se encuentran los análogos de prostaglandinas.

La terapia con análogos de las prostaglandinas por vía tópica y sus acciones sobre la grasa orbitaria se apoyada en el papel que juegan en el metabolismo de las grasas, el cual está bajo intensa regulación hormonal, principalmente por acción de la insulina, catecolaminas, péptidosnatriurético y factores paracrinos, como las citoquinas, adenosina y las prostaglandinas. El receptor FP prostanoide se piensa que media, sobre efecto farmacológico de los análogos de las prostaglandinas. Lo que se hace evidente por la falta de respuesta al receptor FP-prostanoide. (14), (15).

Un posible mecanismo de acción podría ser la inducción de la apoptosis de los fibroblastos orbitales con una remodelación de la matriz extracelular. (28)

La activación del receptor FP se ha asociado con la inhibición en la diferenciación de preadipocitos de varias líneas celulares (16, 17) lo que impide la expresión de genes específicos de los adipocitos y por lo tanto acumulación de contenido de grasa. Los agonistas del receptor FP se ha demostrado que tienen una acción reguladora, induciendo la disminución en la unión a las proteínas de expresión de ácidos grasos, la cual cumple un papel importante para que se dé la absorción de ácidos grasos libres y la síntesis de triglicéridos en los adipocitos.

Estudios de la farmacocinética de una sola la administración tópica de bimatoprost al 0,1% en párpados de monos machos cynomolgus mostraron que las muestras tenían concentraciones de bimatoprost mayores en más de 2.000 veces en comparación con el humor acuoso, iris y cuerpo ciliar. (19).

Por lo que se postula que la pérdida de la grasa preaponeurótica explica la pérdida de la plenitud párpado superior, mientras que el enoftalmo es resultado en la atrofia grasa más profunda de la órbita. También se produce la pseudohermiación de la grasa Orbital en párpados inferiores con la edad que se considera secundario al debilitamiento de los sistemas de suspensión fibrosos de apoyo orbital (20,21). Un posible mecanismo asociado puede ser la acción sobre la inducción de la apoptosis de los fibroblastos orbitales con una remodelación de la matriz extracelular.

También se ha reportado la acción de los análogos de las prostaglandinas de forma directa sobre el músculo de Müller, ya que las prostaglandinas son importantes mediadores de la relajación y contracción de las células musculares lisas, tal mecanismo de acción no habría de explicar únicamente la profundización ipsilateral del surco palpebral, se le suman la falta de la síntesis grasa, la pseudohermiación en el párpado inferior y la involución de dermatocalasia. (23,24).

En pacientes en quienes se han utilizado unilateralmente los análogos de las prostaglandinas se ha podido identificar la presencia del compromiso de la grasa orbitaria comparándolo con el ojo contralateral tratado con otro tipo de medicación glaucomatosa. (21)

Por lo tanto los análogos de las prostaglandinas latanoprost, travoprost, bimatoprost, inhiben la diferenciación de preadipocitos humanos y la acumulación intracelular de lípidos y los cambios morfológicos y metabólicos en los adipocitos orbitales causados por los análogos de PGF₂a son una posible explicación fisiopatológica de la profundización del surco del párpado superior en los pacientes con glaucoma. (27)

3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el manejo de los pacientes con diagnóstico de glaucoma en la actualidad se dispone dentro de los protocolos de tratamiento los análogos de las prostaglandinas como primera elección. Teniendo en cuenta el control óptimo que ejercen sobre la presión intraocular y progresión de alteraciones en el campo visual con una sola aplicación cada 24 horas. Los análogos de las prostaglandinas originan dentro de sus efectos secundarios inducción de atrofia de la grasa orbitaria, puesto de manifiesto al general ampliación de la hendidura palpebral, retracción del párpado superior, enoftalmo, exacerbación de síndrome de ojo seco, disfunción de las glándulas de Meibomio palpebrales,

triquiasis, el compromiso a nivel de la superficie ocular se pone de manifiesto con síntomas como dolor y disminución en la agudeza visual secundario a la presencia de queratitis por el compromiso corneal, la existir mayor exposición de la superficie ocular, afectando la salud visual de los pacientes en manejo con los análogos de las prostaglandinas en el Hospital Militar Central diagnosticados con glaucoma.

Aunque se encuentran claramente definidos los efectos secundarios de cada una de los medicamentos utilizados en la terapéutica antiglaucomatosa existen otros poco documentados, dentro de los que se destaca la atrofia de la grasa orbitaria. Por lo tanto su identificación y seguimiento nos brindara información valiosa a los sustentantes para la llevara a cabo ejecución de la investigación sobre las alteraciones producidas en el área periorbitaria de los pacientes tratados en el servicio de glaucoma del Hospital Militar Central.

4 JUSTIFICACION

Se pretende estudiar el compromiso sobre la grasa orbitaria con la utilización de los análogos de las prostaglandinas de forma crónica en el manejo de pacientes con diagnóstico de glaucoma, que asisten a la consulta del Hospital Militar Central, los conocimientos obtenidos se la utilizaran para mejorar las pautas la medicación antiglaucomatosa y al mismo tiempo reconocer la presencia de efectos secundarios sobre la población de pacientes que se encuentran en manejo para esta patología de gran impacto visual sin el manejo adecuado y eficaz. Por lo tanto es relevante investigar la incidencia de la atrofia grasa orbitaria para prevenir o tratar oportunamente los efectos adversos que comprometen la salud visual de estos pacientes.

Actualmente se conoce dentro de los efectos secundarios de los análogos de las prostaglandinas a nivel de Párpados triquiasis, distiquiasis, los cuales se han asociados a la atrofia grasa orbitaria.

Por la alta incidencia de pacientes diagnosticados con glaucoma que demandan servicios en el Hospital Militar Central resultaría es de gran relevancia determinar cuáles son los cambios en la grasa orbitaria que presentan estos pacientes con el uso crónico de estos fármacos.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo General: Determinar la presencia de atrofia grasa periorbitaria en pacientes que han utilizado análogos de las prostaglandinas como medicamento antiglaucomatoso por lo menos 3 a 24 meses.

5.2 Objetivos Secundarios (Específicos):

1. Establecer el grado del aumento del surco de párpado superior secundario a la atrofia grasa orbitaria por el uso de análogos de las prostaglandinas.
2. Identificar los cambios en la superficie ocular como defectos epiteliales, queratitis, secundarios a mayor exposición luego de la retracción del párpado superior por la atrofia grasa orbitaria.
3. Medir el grado de enoftalmos secundario a la atrofia grasa orbitaria en los grupos de pacientes usuarios de análogos de la prostaglandina que asisten a la consulta de glaucoma.

4. Determinar el porcentaje de pacientes que suspenden la terapia con análogos de prostaglandinas luego de presentar cambios a nivel periocular.

5. Constatar si la presencia de triquiasis, distiquiasis, tiene relación con disminución de la grasa orbitaria por el uso crónico de análogos de las prostaglandinas

6. METODOLOGIA

6.1 Tipo y diseño general del estudio: se realizara un estudio de corte trasversal en los pacientes en manejo para glaucoma con medicamentos análogos de las prostaglandinas para determinar la presencia de atrofia de grasa orbitaria con el uso de este tipo de manejo.

6.2 Lugar de realización del estudio: el estudio se llevara a cabo en las instalaciones del hospital militar central por el servicio de oftalmología.

6.3 Población: Pacientes de la consulta de glaucoma atendidos en el servicio de oftalmología, que se encuentren en manejo con análogos de la prostaglandina (latanoprost, bimatoprost, travoprost) como medicación antiglaucomatosa por un periodo mayor a tres meses.

6.4 Selección y tamaño de la muestra: Muestreo por conveniencia en pacientes con diagnóstico de glaucoma en terapia con análogos de la prostaglandina, seguidos en la consulta de glaucoma del Hospital Militar Central entre el periodo correspondiente a marzo - diciembre 2012.

6.5 Criterios de inclusión y exclusión:

6.5.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de glaucoma quien usan como primera línea de tratamiento análogos de las prostaglandinas en el hospital militar central.
- Pacientes en tratamiento con otros tipos de antiglaucomatoso quienes tiene asociado análogos de las prostaglandinas para control óptimo de glaucoma.
- Pacientes de cualquier edad niños o adultos que se encuentren en tratamiento con análogos de las prostaglandinas por diagnóstico de glaucoma.
- Pacientes en quienes se identifique en la evaluación oftalmológica aumento en la distancia margen reflejo posterior al inicio de la terapia antiglaucomatosa con análogos de las prostaglandinas.

6.5.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes en tratamiento para glaucoma con inhibidores de la anhidrasa carbónica, Betabloqueantes, agonistas adrenérgicos, Parasimpaticomiméticos, agentes hiperosmóticos.
- Pacientes con cambios a nivel periocular previo, secundario a trauma o vejez.
- Pacientes con antecedentes de procedimientos de tipo estético o funcional de los párpados (blefaroplastia, cantoplastia, aplicación de botox en párpados).
- Paciente con antecedentes con compromiso por neoplasia de área periocular.
- Pacientes con antecedentes de radiación del área periocular.
- Pacientes con historia de evisceración, enucleación o exenteración en orbitas.

6.6 Instrumento de recolección de información: Se diseñó por parte de los investigadores una herramienta para la fácil recolección de la información, teniendo en cuenta los cambios a nivel periocular que se producen secundarios a la terapia con análogos.(VER ANEXO 1.)

7. PLAN DE ANALISIS

Se recolectará la información en una base de datos y se realizará el análisis estadístico respectivo para comparación de frecuencias, valores normales y promedios para cada grupo y comparación de los grupos

7.1 Métodos y módulos de análisis de los datos según el tipo de variable:

Cuadros estadísticos, apartir de los cuales calculamos la frecuencia, proporciones, tasas y medidas de tendencia central, tales como mediana, dodo, distribución de frecuencias.

7.1.1 OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	QUE SE VA A MEDIR	QUE RESPUESTA SE VA A OBTENER	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD	ESCALA DE MEDICION
Sexo	Características físicas y biológicas que distinguen al hombre de la mujer	Característica que definen al individuo en un género	Relación del genero con los resultados de atrofia grasa periocular	Cualitativa	Masculino Femenino	M:1 F:2
Edad	Años de vida registrados de acuerdo a documento de identificación	Edad actual	La edad influye en la medición de la atrofia de la grasa periorbitaria.	Cuantitativa	Años	1-100
Inicio de análogos de prostaglandinas como medicamento de elección.	Efectividad para la reducción de la presión intra ocular.	Identificar la frecuencia de presentación de la atrofia grasa orbitaria	Incidencia de atrofia grasa orbitaria como efecto secundario en la población objeto de estudio.	Cualitativa	Cambios en área periocular	1:valores de Exoftalmometría 2:fotografía del área periocular
Cambios del área periocular por disminución de tejido graso.	Cantidad de grasa periorbitaria disminuida.	disminución de grasa periorbitaria por el tipo de medicamento	Porcentaje de tejido perdido por atrofia con medicación	Cuantitativa	Porcentaje	1:10 - 20% 2: 30 - 40% 3:>50%

Localización de bolsa grasa más comprometida	Ubicación anatómica de la bolsa grasa en relación al párpado	Determinar la localización más frecuente de atrofia de bolsas grasas	Sitio anatómico de compromiso más frecuente por uso de análogo de prostaglandinas.	Cualitativa	Localización anatómica	1: Párpado superior 2: Párpado inferior 3: Canto medial 4: Canto lateral
Grado de Exoftalmos	Longitud medida en milímetros con exoftalmometro	Medida de exoftalmometría.	Relación de la medición de Exoftalmometría de orbitas	Cuantitativa	Milímetros	1. 18mm, 2. 19mm, 3. < 20 mm
Tiempo de progresión de atrofia grasa orbitaria	Periodo de tiempo expuesto análogos de las prostaglandinas al Momento en el cual se inicia el seguimiento	Determinar resultados de seguimiento de la atrofia de la grasa periorbitaria.	Resultados anatómicos obtenidos dependiendo del tiempo de uso y continuidad de la medicación	Cuantitativa	Meses	1: 3-6 meses 2: 6 -12 meses 3. 12-24 meses
Simetría con el párpado contralateral en paciente con terapia mono ocular.	Longitud de la hendidura palpebral con respecto al contralateral	Determinar la posición del párpado del ojo con manejo con análogo de prostaglandina con respecto al contralateral	Identificar alteraciones en la posición de la hendidura palpebral en sentido horizontal o vertical	Cualitativa	Milímetros	1: Acortamiento vertical de la hendidura 2. valores de la distancia margen reflejo 1y 2 (DMR1 y 2).

7.2 Programa a utilizar para análisis de datos

La información se recolectará en una base de datos y se realizará el análisis estadístico respectivo para comparación de frecuencias, normalidad y promedios para cada grupo y comparación de los grupos, con el paquete estadístico para las ciencias de la salud SPSS v.12, versión 15.0.

8. CRONOGRAMA.

ACTIVIDADES													
	MESES												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Selección del tema													
Búsqueda Referencias bibliográficas													
Factibilidad													
Aprobación por autoridades													
Elaboración de anteproyecto													
Sometimiento y aprobación académica													
Recolección, fabulación y análisis de la información													
Redacción y revisión del informe													
Encuadernación													

9. PRESUPUESTO

<i>No</i>	<i>CANTIDAD</i>	<i>ITEM</i>	<i>VALOR</i>	<i>VALOR TOTAL</i>
PERSONAL				
1	2	Examen oftalmológico por fellow de Oculoplástica, residente de 3er año de oftalmología	30.000	3.000.000
2	1	Análisis de datos por oftalmólogo especialista	40.000	4.000.000
3	1	Estadista para análisis de datos	50.000	1.000.000
EQUIPOS				
1	2	Lámparas de hendidura	700.000	1.400.000
2	1	Linterna	30.000	30.000
3	1	Exoftalmometro		
4	1	Regla milimetrada	10.000	10.000
5	1	Cámara fotográfica	300.000	300.000
VALOR TOTAL			1.060.000	9.740.000

- Financiación y Presupuesto asumido por los investigadores.

10. ASPECTOS ÉTICOS:

El presente estudio es una investigación de riesgo mínimo donde se analizará la historia de clínica y se efectuará una valoración de la función palpebral explicando clara y detalladamente al paciente en un lenguaje comprensible.

Se diligenciará del consentimiento informado previa solicitud de la cooperación del paciente y la información obtenida se mantendrá confidencial dentro de los archivos de historias clínicas del servicio de oftalmología. (VER ANEXO 2)

Esta investigación cumple con los principios de respeto a la dignidad, beneficencia, no maleficencia y, justicia, además de los aspectos éticos consignados en los documentos nacionales e internacionales para tal fin así:

- La Resolución número 8430, de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, hoy Ministerio de la Protección Social. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. El estudio contribuye a la prevención y control de los problemas de salud, cuenta con el consentimiento informado y por escrito del sujeto investigado.
- The Belmont Report. Principios éticos y guías para la protección de sujetos humanos de las investigaciones bioéticas y del comportamiento Abril 18.1979.
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud: Normas éticas internacionales para las investigaciones Biomédicas en sujetos humanos. OPS: Washington DC, 1996. Se ha descrito detalladamente los procedimientos realizados, se anexa copia del consentimiento informado.

11. RESULTADOS

Se valoraron 57 pacientes, de los cuales 31 (54.3 %) fueron de sexo femenino y 26 (45.7 %) masculinos, con un promedio de edad para toso los pacientes de 70.5 (DE 10.5, Rango = 27-90) años.

Las variables oftalmológicas evaluadas en la población general del estudio se describen en la Tabla 1 y estratificado por género en la Tabla 2.

Tabla 1. Características oftalmológicas de la población

Variable clínica	Valor
Exoftalmometría OD (mm) Promedio (DE)	17.2 (0.59)
Exoftalmometría OI (mm) Promedio (DE)	17.2 (0.64)
Retracción OD n (%)	19 (33.3%)
Leve	6 (10.5%)
Moderada	
Retracción OI n (%)	19 (33.3%)
Leve	7 (12.2%)
Moderada	
DMR-1 (mm) Promedio (DE)	4.4 (0.63)
OD	4.6 (0.64)
OI	
DMR-2 (mm) Promedio (DE)	5.2 (0.38)
OD	5.2 (0.39)
OI	
Elevador OD (mm) Promedio (DE)	9.5 (0.90)
Elevador OI (mm) Promedio (DE)	9.6 (0.88)

Tabla 2. Características oftalmológicas de la población por género

Variable clínica	Hombres (n=21)	Mujeres (n=36)	Valor p
Edad (años)	70.8 (8.3)	70.3 (12.2)	0.863
Promedio (DE)	IC95%: 67.4-74.2	IC95%: 65.8-74.8	
Exoftalmometría OD (mm) Promedio (DE)	17.3 (0.53) IC95%: 17.0-17.4	17.2 (0.65) IC95%: 17.0-17.5	0.733
Exoftalmometría OI (mm) Promedio (DE)	17.2 (0.67) IC95%: 17.0-17.4	17.3 (0.63) IC95%: 17.0-17.5	0.776
Retracción OD n (%)			0.492
Leve	9 (34.6%)	10 (32.2%)	
Moderada	4 (15.6%)	2 (6.4%)	
Retracción OI n (%)			0.753
Leve	9 (34.6%)	10 (32.2%)	
Moderada	4 (15.3%)	3 (9.6%)	
DMR-Sup (mm) Promedio (DE)			
OD	4.6 (0.63) IC95%: 4.43-4.94	4.2 (0.57) IC95%: 4.06-4.46	0.009
OI	4.5 (0.70) IC95%: 4.25-4.86	4.6 (0.59) IC95%: 4.45-4.89	0.424
DMR-Inf (mm) Promedio (DE)			
OD	5.4 (0.57) IC95%: 5.18-5.65	5.1 (0.63) IC95%: 4.92-5.39	0.112
OI	5.3 (0.62) IC95%: 5.09-5.60	5.1 (0.61) IC95%: 4.90-5.35	0.195
Elevador OD (mm) Promedio (DE)	9.6 (0.92) IC95%: 9.31-10.06	9.5 (0.88) IC95%: 9.18-9.84	0.468
Elevador OI (mm) Promedio (DE)	9.6 (0.84) IC95%: 9.31-9.99	9.5 (0.92) IC95%: 9.24-9.91	0.757

Como se observa en la Tabla 2, no se encontró diferencia en el promedio de edad entre hombres y mujeres de la muestra analizada. Los valores de exoftalmometría fueron inferiores a los que se consideran normales (valor normal = 18mm – 20 mm) para todos los pacientes en ambos ojos, sin que hubiera una diferencia estadísticamente significativa en la comparación por sexo. Aproximadamente la mitad de los hombres presentaron retracción leve o moderada en ambos ojos mientras que en las mujeres fue aproximadamente del 40%, sin que se encontrara diferencia estadísticamente significativa en la comparación por sexo. El valor promedio de la distancia del margen palpebral superior del ojo derecho fue mayor al valor que se considera normal (menor o igual a 4.0 mm) tanto en hombres como en mujeres, y se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos. Aunque los valores promedio de la DMR-inferior se encontraron ligeramente por encima del valor normal (hasta 5.0 mm), no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos; de igual manera la función del elevador de ambos ojos fue similar tanto en hombres como en mujeres.

Los pacientes presentaron una mediana de 24 meses (RIQ 12-24) de tratamiento antiglaucomatoso (68.4% con Latanoprost y 31.5% con Travoprost, encontrando que no hay diferencias significativas

entre hombres y mujeres (24 meses Mujeres vs 26 meses hombres $p= 0.967$) y sólo un 7% reportaron la suspensión del tratamiento (2 hombres y 2 mujeres).

Del total de pacientes evaluados (57) se encontró atrofia grasa asociada a tratamiento para glaucoma con análogos de las prostaglandinas en 22 (38.6%) pacientes, con una mayor proporción en hombres (57.1% del total de sexo masculino) con respecto a las mujeres (27.8% del total de sexo femenino). Además se encontró una relación entre el tiempo de uso del medicamento y la presencia de atrofia grasa. Tabla 3 Sin embargo las diferencias no fueron significativas, Tabla 3; además en un 80.7% de los casos se presentó compromiso de las bolsas grasas del párpado superior en ambos ojos.

Tabla 3. Frecuencia de atrofia grasa estratificada por género y tiempo de exposición.

Desenlace clínico	n (%)	p
Atrofia grasa	22 (38.6%)	-
Mujeres	10 (45.4%)	0.283
Hombres	12 (54.5%)	
Tiempo de tratamiento		
Con Atrofia grasa	30 (12-48)	0.673
No atrofia grasa	24 (19-48)	

Dentro de los efectos adversos se encontró que 25 (43.8%) pacientes tenían asimetría palpebral, 55 (96.5%) hiperemia conjuntival y 49 (85.9%) con queratitis respectivamente. En todos los pacientes se observó pronunciamiento del surco palpebral. Tabla 4

Tabla 4. Efectos adversos en pacientes con glaucoma en tratamiento con análogos de la prostaglandina

Complicación	N(%)
Queratitis	49 (85.9%)
Grado I	- 36 (63.1%)
Grado 2	- 13 (22.8%)
Asimetría palpebral	25 (43.8%)
Triquiasis	2 (3.5%)
Hiperemia	55 (96.5%)

La asimetría palpebral y la Triquiasis se observaron con mayor frecuencia en hombres, con 56% y 100% respectivamente, sin que exista una diferencia estadísticamente significativa. Por otra parte, las mujeres presentaron mayor frecuencia de queratitis e hiperemia con 80.5% y 100% respectivamente sin que se observara una diferencia estadísticamente significativa. Tabla 5

Tabla 5. Otras complicaciones oftalmológicas presentes en la muestra por género

Complicación	Hombres (n=26)	Mujeres (n=31)	p
Asimetría	14 (56%)	11 (44%)	0.164
Queratitis	17 (65.3%)	19 (61.2%)	0.472
Grado I	7 (26.9%)	6 (19.3%)	
Grado 2			
Triquiasis	2 (100%)	0	0.204
Distriquiasis	0	0	-
Hiperemia	24 (92.3%)	31 (100%)	0.204

En la Tabla 6, se resumen los principales hallazgos clínicos en la población analizada de acuerdo a la presencia de atrofia grasa asociada a uso de tratamiento con prostaglandinas.

Tabla 6. Hallazgos clínicos estratificados por la presencia de atrofia grasa

Variable	Con Atrofia grasa (n=22)	Sin Atrofia grasa (n=35)	p
Sexo			0.283
Masculino	12 (46.1%)	14 (53.8%)	
Femenino	10 (32.2%)	21 (67.7%)	
Edad (años)	71 (1.96) IC95%: 66.9- 75.0	70.3 (1.93) IC95%: 66.3-74.2	0.814
Exoftalmometría OD (mm)	16.8 (0.35) IC95% 16.7-17.0	17.5 (0.55) IC95% 17.3-17.7	<0.001
Exoftalmometría OI (mm)	16.8 (0.39) IC95% 16.6-16.9	17.5 (0.60) IC95% 17.3-17.7	<0.001
Retracción OD			0.001
Leve	12 (63.1%)	7 (36.8%)	
Moderada	4 (66.6%)	2 (33.3%)	
Retracción OI			0.003
Leve	12 (63.1%)	7 (36.8%)	
Moderada	4 (57.1%)	3 (42.8%)	
DMR-1 OD (mm)	4.4 (0.49) IC95% 4.21-4.65	4.4 (0.71) IC95% 4.22-4.71	0.821
DMR-2 OD (mm)	5.5 (5.03) IC95% 5.36-5.81	5.0 (0.61) IC95% 4.87-5.29	0.002
DMR-1 OI (mm)	4.6 (0.58) IC95% 4.37-4.89	4.6 (0.69) IC95% 4.36-4.83	0.838
DMR-2 OI (mm)	5.5 (0.50) IC95% 5.31-5.77	5.0 (0.61) IC95% 4.81-5.24	0.001
Elevador OD (mm)	9.5 (0.85) IC95% 9.21-9.96	9.6 (0.84) IC95% 9.27- 9.92	0.970
Elevador OI (mm)	9.7 (0.88) IC95% 9.33-10.11	9.5 (0.88) IC95% 9.23- 9.84	0.446

La exoftalmometría fue estadísticamente diferente en ambos grupos, presentando valores menores en aquellos con atrofia grasa. Igualmente, se observó mayor proporción de retracción y mayor distancia al margen palpebral inferior en el grupo afectado por el deslance. No se encontraron diferencias en el sexo, la edad y la función del elevador según presencia de atrofia grasa en esta población.

Tabla 7. Relación entre la atrofia grasa con la presencia de otras reacciones adversas.

Variable	Con Atrofia grasa (n=22)	Sin Atrofia grasa (n=35)	p
Asimetría	8 (36.3%)	17 (48.5%)	0.366
Queratitis			
Grado 1	15 (68.1%)	21 (60.0%)	0.734
Grado 2	5 (22.7%)	8 (22.8%)	
Triquiasis	1 (50%)	1 (50%)	-
Hiperemia	21 (95.4%)	34 (97.1%)	1.0

Por último y con respecto a otros efectos adversos que pudiesen encontrarse asociadas a la presencia de atrofia grasa, se observaron mayores proporciones de asimetría, queratitis e hiperemia en el grupo de pacientes sin atrofia grasa, y no se presentaron diferencias significativas en ninguno de los casos.

12. DISCUSIÓN.

Los análogos de las prostaglandinas PGF2a tópicos son utilizados como primera línea en el tratamiento de pacientes con glaucoma en los cuales mejora los niveles de la presión intraocular mejorando el drenaje uveoescleral.

Se han presentado informes sobre pequeños grupos de pacientes en quienes el uso de este tipo de medicación dentro de sus efectos adversos induce atrofia de la grasa periorbitaria y por consiguiente pronunciamiento del surco palpebral superior. (Peplinski et al, 2004; Filippopoulos et al, 2008; Tappeiner et al, 2008; Yam et al, 2009 con brimatoprost).

Sólo un informe sugirió la profundización del surco del párpado superior secundaria al tratamiento travoprost (Yang et al., 2009). El mecanismo de la atrofia grasa no es del todo claro, pero puede estar relacionado con el efecto de PGF2a en adipocitos (Lepak et al, 1995; Reginato et al, 1998).

Los estudios han demostrado que evita que los adipocitos PGF2a diferenciación. PGF2a inhibe la adipogénesis mediante la activación la proteína quinasa activada por mitógenos. Esto hace fosforilación inhibitoria de una hormona receptor nuclear central para diferenciación de los adipocitos llamada proliferador de peroxisoma receptor gamma activado (PPAR gamma). Por lo tanto, la inhibición de la diferenciación de los adipocitos y por este mecanismo dar como resultado la atrofia grasa periorbitaria.

En nuestro estudio se evidencia la presencia de este efecto adverso en la muestra examinada, en donde se encontró el compromiso de la grasa orbitaria luego de la realización de mediciones en donde los valores de la exoftalmometría DMR I, DMR II y el seguimiento con la fotografía del área periocular en comparación con los valores normales, encontrándose alterados en nuestros pacientes con este tratamiento.

Denotar que cuando se utiliza de manera unilateral los análogos de las prostaglandinas como antihipertensivo ocular se debe tener cuidado con respecto a este efecto secundario .ya que genera asimétrica a nivel periorbitario y desencadenar problemas de tipo estético y autoestima como fue el caso de uno de nuestros pacientes; En la actualidad la incidencia de este efecto secundario no está clara, teniendo en cuenta que es muy mal informado por los oftalmólogos que controlan pacientes con diagnóstico de glaucoma con este tipo de medicación.

13.CONLUSIONES

1. Se identificó la presencia de atrofia de la grasa periorbitaria luego del uso de análogos de las prostaglandinas en 22 de 57 pacientes de los reportados en el estudio lo que corresponde al 38% de la muestra.

2. Los valores de exoftalmometría, DMR I y II son parámetros importantes para el seguimiento de los pacientes diagnosticados con glaucoma con el fin de identificar la presencia de atrofia de grasa orbitaria con el uso de análogos de las prostaglandinas.

3. A pesar de que los pacientes notan cambios desde el punto de vista estético en área periocular por el uso de análogos de las prostaglandinas prefieren continuar esta medicación ya que con estos se puede ejercer un control adecuado de su enfermedad ocular. De la muestra de 57 pacientes solo 2 suspendieron medicación por la presencia de efectos adversos.

4. No se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los medicamentos (travoprost - la latanoprost) en la inducción de atrofia grasa orbitaria en los pacientes donde se evidenció este hallazgo.

5. No se encontró relación entre la presencia de triquiasis, distriquiasis, con disminución de la grasa orbitaria por el uso crónico de análogos de las prostaglandinas.

6. Se observaron mayores proporciones de queratitis e hiperemia en el grupo de pacientes sin atrofia grasa, y no se presentaron diferencias significativas en ninguno de los casos.

13.1 FORTALEZAS DEL ESTUDIO.

Permite conocer la frecuencia de la atrofia grasa orbitaria en esta muestra de pacientes del servicio de oftalmología del Hospital Militar Central que utilizan prostaglandinas para el tratamiento de glaucoma.

Se puede generar una hipótesis acerca de la asociación entre uso de prostaglandinas y la atrofia grasa en esta población (debido a la ausencia de otras causas de atrofia grasa en esta población), para ser confirmadas o no mediante estudios tipo cohorte que permitan evaluar causalidad.

13.1 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Debido al tamaño de muestra, algunas diferencias pudieron resultar no significativas sin que en realidad lo fueran. En este caso, un estudio con inclusión de mayor cantidad de pacientes teniendo en cuenta la prevalencia encontrada en este proyecto para establecer el tamaño de la muestra sería útil.

Debido a su corte transversal, donde el factor de riesgo o variable independiente y el desenlace o variable dependiente se miden al mismo tiempo, no es posible establecer causalidad mediante los criterios de Bradford Hill (temporalidad) en la relación a estudio (prostaglandinas y atrofia grasa), pues no puede saberse que se presentó primero.

14. BIBLIOGRAFIA

- 1-Cirugía plástica Oculofacial. Jonh L. Wobig, 1ra Edición. New York, 2006, Capitulo 2. Pag 15-29.
- 2-Oculoplastic Surgery. Brian Leatherbarrow. Second. Edition, London, 2011, Capítulos 10, 11,12 24, Pág. 205-572.
- 3-Fundamentals of ClinicalOphthalmology. Plastic and Orbital Surgery. Richard Collin and Geoffrey Rose, Series Edition, London, 2001, Capítulos 1, 2, 6, Pág. 1-66.
- 4-Oftalmología Clínica. Kanski, Jack J. 5ta Edición. Madrid .España 2006, Capitulo 1. Pág.20-27.
- 5-Hirmand H. Anatomy and nonsurgicalcorrection of theteartroughdeformity. *PlastReconstrSurg.* 2010; 125:699 –708.
- 6-Camirand A, Doucet J, Harris J. Eyelidaging: thehistoricalevolution of itsmanagement. *AestheticPlastSurg.* 2005;29:65–73.
- 7-Chen YS, Tsai TH, Wu ML, et al. Evaluation of age-relatedintraorbitalfatHerniationthroughcomputedtomography. *PlastReconstrSurg.* 2008;122: 1191–1198.
- 8- Zide BM. Anatomy of theeyelid. *ClinPlastSurg* 1981; 8: 623-634.3.11.Hugo NE, Stone E. Anatomyfor a blepharoplasty. *PlastReconstrSurg* 1974; 53: 381-387.
- 9- Meyer DR, Linberg JV, Wobig JL, McCormick SA. Anatomy of the orbital septum and associatedeyelidconnectivetissues. *OphthalPlastReconstrSurg* 1991; 7: 104-113.
- 10- May JW, Fearon J, Zingarelli P. Retro-orbicularisoculusfat (ROOF) resection in aestheticblepharoplasty: a 6-year study in 63 patients. *PlastReconstrSurg* 1990; 86: 682-689
- 11- American Academy of Ophthalmology-Glaucoma section 10 - 2011-2012 page 167-169
- 12- M. Geraldine Cunniffe, M.D., R. Medel-Jime´nez, M.D, and M. Gonza´lez-Candial, M.D. TopicalAntiglaucomaTreatmentWithProstaglandinAnaloguesMayPrecipitateMeibomianGlandDisease. 2011 The American Society of OphthalmicPlastic and ReconstructiveSurgery, Inc.
- 13- Registro de expedientes clínicos. Servicio de oftalmología del Hospital Militar Central, Bogotá; Colombia, 2012.
- 14- Crowston JG, Lindsey JD, Morris CA, et al. Effect of bimatoproston intraocular pressure in prostaglandin FP receptor knockoutmice. *InvestOphthalmol Vis Sci* 2005;46:4571–7.
- 15- Ota T, Aihara M, Narumiya S, Araie M. Theeffects of prostaglandinanalogueeson IOP in prostanoid FP-receptor-deficientmice. *InvestOphthalmol Vis Sci* 2005;46:4159–63.

- 16- Miller CW, Casimir DA, Ntambi JM. The mechanism of inhibition of 3T3-L1 preadipocyte differentiation by prostaglandin F2alpha. *Endocrinology* 1996;137:5641-50.
- 17- Serrero G, Lepak NM. Prostaglandin F2alpha receptor (FP receptor) agonists are potent adipose differentiation inhibitors for primary culture of adipocyte precursors in defined medium. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;233:200-2.
- 18- Serrero G, Lepak NM. Prostaglandin F2alpha receptor (FP receptor) agonists are potent adipose differentiation inhibitors for primary culture of adipocyte precursors in defined medium. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;233:200-2.
- 19- Woodward DF, Krauss AH, Chen J, et al. Pharmacological characterization of a novel antiglaucoma agent, Bimatoprost (AGN 192024). *J Pharmacol Exp Ther* 2003;305:772-85.
- 20- Trokel S, Kazim M, Moore S. Orbital fat removal. Decompression for Graves orbitopathy. *Ophthalmology* 1993;100:674-82.
- 21- Kazim M, Trokel SL, Acaroglu G, Elliott A. Reversal of dysthyroid optic neuropathy following orbital fat decompression. *Br J Ophthalmol* 2000;84:600-5.
- 22- Mohadjer Y, Holds JB. Cosmetic lower eyelid blepharoplasty with fat repositioning via intra-SOOF dissection: surgical technique and initial outcomes. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006;22:409-13.
- 23- Peplinski LS, Albani Smith K. Deepening of lid sulcus from topical bimatoprost therapy. *Optom Vis Sci* 2004;81:574-7.
- 24- Sooranna SR, Grigsby P, Myatt L, et al. Prostanoid receptors in human uterine myocytes: the effect of reproductive state and stretch. *Mol Hum Reprod* 2005;11:859-64.
- 25- WebSite - FDA. Pharmacology Review Bimatoprost (Allergan). Available at: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2001/21275_Lumigan%2003%20percent%20Ophthalmis%20Solution_pharmr_P2.pdf. Accessed August 17, 2007.
- 26- Koo L, Hatton MP, Rubin PA. When is enophthalmos "significant"? *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006;22:274-7.
27. Choi HY, Lee JE, Lee JW, Park HJ, Lee JE, Jung JH. In vitro study of antiadipogenic profile of latanoprost, travoprost, bimatoprost, and tafluprost in human orbital preadipocytes. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012 Apr;28(2):146-52. Epub 2011 Nov 22.
28. Tappeiner C, Perren B, Iliev ME, Frueh BE, Goldblum D. Orbital fat atrophy in glaucoma patients treated with topical bimatoprost--can bimatoprost cause enophthalmos. *Source Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde, Inselspital, Universität Bern, Schweiz. christoph.tappeiner@insel.ch. Klin Monbl Augenheilkd*. 2008 May;225(5):443-5.
29. Yisheng Zhong, MD, Xi Shen, MD, Jun Yu, MS, Haibo Tan, MS, and Yu Cheng, MS. The Comparison of the Effects of Latanoprost, Travoprost, and Bimatoprost on Central Corneal Thickness *Cornea* Volume 30, Number 8, August 2011

15. TRAYECTORIA DE LOS INVESTIGADORES:

HOJA DE VIDA	
Nombres y Apellidos	Luis Alberto Ruiz Robles
Documento de Identificación:	Tipo: CC N°. 79354821
Fecha de Nacimiento	16/04/1965
Nacionalidad:	Colombiana
Entidad donde labora	Hospital Militar Central
Cargo o posición actual	Coordinador área de Oftalmología –HMC
Correo electrónico:	lualruiz@hotmail.com
Tel/fax	3112269775
TÍTULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS (área/disciplina, universidad, año):	
MEDICO CIRUJANO – Universidad Militar Nueva Granada – 1989	
ESPECIALISTA OFTALMOLOGIA – Universidad Militar Nueva Granada – 1996	
SEGUNDA ESPECIALIDAD – Oftalmología oncológica- Pontificia Universidad Javeriana-1999	
SEGUNDA ESPECIALIDAD- Oculoplastica- Universidad militar nueva granada-2008	
ESPECILIDAD EN GERENCIA DE SEGURIDAD SOCIAL- universidad santo tomas-2007	
ESPECILAIZACION EN DOCENCIA UNIVERSITARIA-Universidad militar nueva granada-2010	
POR FAVOR RELACIONE LAS INVESTIGACIONES INICIADAS EN LOS ÚLTIMOS DOS(2) AÑOS:	
1.-TECNICA DE EVICERACION DE CUATRO PETALOS, SEGUIMIENTO DE UN MES A UN ANO- 2010.	
2.-SINDROME DE OJO SECOSECUNDARIO A BLEFAROPLASTIA FUNCIONAL EN EL HMC.	

POR FAVOR RELACIONE LAS PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS QUE HAYA REALIZADO EN LOS ÚLTIMOS DOS (2) AÑOS:

NINGUNA

HOJA DE VIDA		
DATOS DE IDENTIFICACIÓN:		
Nombres y Apellidos	Gerardo Coy Ceballos	
Documento de Identificación:	Tipo CC	N°7382081
Fecha de Nacimiento	09 de agosto de 1979	
Nacionalidad:	Colombiana	
Entidad donde labora	Hospital militar central	
Cargo o posición actual	Médico residente oftalmología	
Correo electrónico:	coy.ceballos@hotmail.com	
Tel/fax	3124481008	
CARGOS DESEMPEÑADOS (tipo de posición, institución, fecha) Médico residente ftalmología2010 - 2011- 2012		

HOJA DE VIDA		
Nombres y Apellidos	Ana Yudelka Rosario Payero	
Documento de Identificación:	Tipo CE	N°409632
Fecha de Nacimiento	20 de Junio de 1980	
Nacionalidad:	Dominicana	
	Universidad Militar Nueva Granada	
Cargo o posición actual	Segunda especialidad en Oculoplástica	
Correo electrónico:	Ana_delka@hotmail.com	
Tel/fax	3013328983	
<p>TÍTULOS ACADÉMICOS OBTENIDOS (área/disciplina, universidad, año):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Médico residente de Oftalmología, Hospital central de las Fuerzas Armadas, Rep. Dom. 2007 – 2010. • Medico Oftalmólogo, Hospital Militar Dr. Ramón de Lara. Fuerza Área Dominicana 2010-2011 • Medico Oftalmólogo, Clínica de Piel Dr. Bogart, Santo Domingo Rep. Dom. 2010-2011. • Coordinadora de médicos internos, Universidad Central del Este, en el Hospital militar Dr. ramón de Lara fuerza Aérea Dominicana. 2011 		

Firmas:

Jefe de Área /

Asesor Temático /

Director del proyecto

Unidad de

Investigación

17. ANEXO 2.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE ESTUDIO PRESENCIA DE LA ATROFIA DE LA GRASA ORBITARIA EN LA POBLACIÓN DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON GLAUCOMA QUE SE ENCUENTREN EN TRATAMIENTO CON ANÁLOGOS DE LAS PROSTAGLANDINAS

HOSPITAL MILITAR CENTRAL

UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA

Ciudad y fecha: _____

Nombre del paciente: _____

Identificación: _____

A usted se le ha pedido que participe en un estudio de investigación por medio del cual se pretende ampliar el conocimiento científico acerca de los resultados sobre la presencia de la atrofia de la grasa orbitaria en la población de pacientes diagnosticados con glaucoma que se encuentren en tratamiento con análogos de las prostaglandinas.

Esta investigación se llevara a cabo mediante la revisión de su historia clínica y examen físico oftalmológico que será llevada a cabo en las instalaciones del servicio de oftalmología del Hospital Militar Central en un proceso de revisión que puede tomar 30 minutos, esta valoración no conlleva ningún riesgo para sus ojos ni para su visión

Durante la valoración se realizara examen externo del área periocular se verificaran movimientos de los ojos en mirada inferior y superior y se tomaran medidas de Exoftalmometría (medición del grado de protrusión del globo ocular por medio del exoftalmometro) y regla, se le aplicara una tinción con un colorante especial llamado fluoresceína que no le afecta los ojos y no tiene repercusiones en la visión. Se tomara una foto del área periocular para comparación del aspecto físico durante el presente estudio

RIESGOS Y BENEFICIOS

Cada profesional tendrá en cuenta sus antecedentes personales, su historia clínica y de patologías, estaremos dispuestos a resolver sus dudas durante la valoración. Puede detenerse en el momento en que lo desee.

COSTOS Y MANEJO DE LA INFORMACION

La valoración no tiene ningún costo para el paciente y éste a su vez no genera una ganancia monetaria para el mismo. Los datos serán registrados en un formato para tal fin y se mantendrá la respectiva confidencialidad conservando la custodia en los archivos del Hospital Militar Central

Su participación en este estudio es voluntaria (Ud. lo ha elegido) y no será sancionado ni perderá beneficios si se rehúsa participar o decide terminar su participación

Al firmar este documento Ud. indica que el estudio de investigación, incluyendo la información precedente, le ha sido explicado oralmente y que voluntariamente accede a participar.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

CC.

NOMBRE Y FIRMA DE TESTIGO # 1

CC.

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO #2

CC.

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR

CC.