



MINDEFENSA



TITULO DEL PROYECTO

CARACTERIZACION DE LAS DIFERENCIAS ENTRE EL DRUSEN DE LA CABEZA DE NERVIÓ ÓPTICO Y GLAUCOMA MEDIANTE OCT Y CAMPO VISUAL DURANTE 2016 Y 2018 EN EL HOSPITAL MILITAR CENTRAL

INVESTIGADOR PRINCIPAL

PAULA ALEJANDRA VARGAS RODRIGUEZ , RESIDENTE DE OFTALMOLOGÍA

CO INVESTIGADORES

JEANNETH ELOYNE TOQUICA OSORIO, OFTALMOLOGO DE GLAUCOMA

ASESOR METODOLOGICO

GINA PAOLA SAAVEDRA MARTINEZ, EPIFDEMIOLÓGA HOSPITAL MILITAR CENTRAL

SERVICIO OESPECILIDAD EN EL HMC

OFTALMOLOGÍA

FILACION INSTITUCIONAL

HOSPITAL MILITAR CENTRAL

CODIGO DEL PROYECTO

2017-089

FECHA

06/05/2020



MINDEFENSA



CONTENIDO

1. RESUMEN.....	3-4
2. MARCO TEORICO.....	5-11
3. IDENTIFICACION Y FORMULACION DEL PROBLEMA.....	11
4. JUSTIFICACION.....	11-12
5. PREGUNTA.....	12
6. OBJETIVOS.....	12-13
7. METODOLOGIA.....	13
8. PLAN DE ANALISIS.....	15-16
9. ASPECTOS ETICOS.....	16
10. CRONOGRAMA.....	17
11. PRESUPUESTO.....	17
12. RESULTADOS.....	18-21
13. DISCUSIÓN	22-23
14. CONCLUSIONES.....	24
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFIAS	25



MINDEFENSA



1. RESUMEN

1.1 Introducción: Las drusas del disco óptico siendo concreciones acelulares de calcio, aminoácidos y otros restos, que están contenidas dentro del nervio óptico, por su apariencia clínica pueden oscurecer la correcta evaluación de la relación copa-disco y aspecto del nervio, creando dilemas particularmente en pacientes con Glaucoma coexistente en los paraclínicos como el en CVC y la OCT.

Aunque la mayoría de casos de paciente con Drusen permanecen asintomáticos, algunos muestran cambios en el CVC y en la OCT y muchos autores intentan establecer si estos cambios son secundarios al Drusen o consecuencia de Glaucoma.

Es por esto que se pretende realizar un análisis y comparación paraclínica y establecer parámetros característicos que permitan diferenciar estas condiciones en la población que asiste a control al Hospital Militar Central.

1.2 Métodos: Se trata de un estudio observacional descriptivo de corte transversal en pacientes con diagnóstico de glaucoma y de drusen de la cabeza del nervio óptico del Hospital Militar Central. Para esto se tomaron de forma aleatoria historias clínicas de los pacientes que cuentan con estas características y se analizarán los exámenes paraclínicos diagnósticos con los que cuentan para cada una de sus patologías siendo estos la SD-OCT de la cabeza del nervio óptico y el estudio de campos visuales. Se analizan los exámenes de control con variables cuantitativas y cualitativas creando base de datos en EXCEL. El análisis a realizar por el no cumplimiento de supuestos de normalidad se realiza mediante comparación de medianas (kruskal-wallis). El proyecto fue aprobado por el comité de ética del Hospital Militar Central.

1.3 Resultados: Se sometieron a análisis un total de 85 ojos distribuidos en los tres grandes grupos resultando 26 ojos con diagnóstico de Drusen de la cabeza del Nervio Óptico, 42 ojos con Glaucoma y 17 ojos con Glaucoma y a su vez con evidencia de Drusen. Se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas con el índice global DM del CVC ($p:0,56$), con un resultado más bajo para el grupo de drusen. En los resultados de la OCT, el grosor de la CFNR es otro valor con significancia estadística ($p: 0,006$), mostrando mayor grosor en el grupo de



MINDEFENSA



Drusen. Otras variables analizadas muestran unas diferencias minimas sin embargo no estadisticamente significativas.

1.4 Conclusiones: En el presente estudio se pudieron determinar algunas diferencias paraclinicas en el campo visual y en la OCT especialmente en paciente que cursan con Drusen de la cabeza del nervio optico y sin otra condicion asociada. Aun es dificil determinar diferencias claras en los pacientes que presentan Drusen y Glaucoma coexistente, sin embargo presenta bases para la creacion de nuevos estudios sobre un tema poco tratado en nuestro Pais.

1.5 Palabras claves: Drusen de la cabeza del nervio óptico, glaucoma, Nervio optico



MINDEFENSA



2. MARCO TEORICO

DRUSEN DEL NERVIÓ OPTICO

DEFINICION

La palabra drusen, proviene de una palabra alemana del siglo XVI, drusa, que los mineros geológicos utilizaban para referirse a las rocas con centros llenos de cristales (2). originalmente significa tumor, hinchazón o tumescencia. En 1858 Müller usó la forma plural de la palabra, drusen, para describir las deposiciones calcificas encontradas en muestras histológicas de nervios ópticos (1)(2) Las drusas del disco óptico fueron descritas clínicamente por primera vez por Liebreichin1868 (1). Otros términos se han dado a estas lesiones e incluyen cuerpos hialinos y cuerpos coloides del disco óptico.

Las drusas del disco óptico (ODD) constituyen una fuente importante de pérdida de visión y presentan desafíos clínicos únicos. Consisten en concreciones acelulares de calcio, aminoácidos y ácidos nucleicos, mucopolisacáridos y a veces, hierro. Están contenidas dentro del nervio óptico por encima de la lámina cribrosa y usualmente por debajo del plano de la membrana de Bruch.(3)

HISTORIA NATURAL

La evolución de las drusas de disco es un proceso dinámico que continúa a lo largo de la vida. Es raro ver drusas visibles del disco óptico en un bebé. La aparición de cuerpos coloides ocurre durante la adolescencia hasta la edad adulta temprana (2). Gradualmente, las drusas enterradas dan un aspecto festoneado al margen del disco y producen sutiles excrecencias en la superficie del disco que tienden a predominar nasalmente (1). Luego se agrandan y calcifican, y se hacen más visibles en la superficie del disco, A medida que se agrandan, a veces desvían los vasos retinianos que recubren el disco, en la edad adulta, la elevación del disco óptico disminuye, el disco se vuelve pálido gradualmente, la capa de fibra nerviosa se adelgaza y aparecen hendiduras discretas (1). A pesar de esta progresión, la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos y conservan la agudeza normal. (1)



MINDEFENSA



EPIDEMIOLOGIA

Se ha informado una prevalencia de drusas ópticas de 3,4 a 4,9 por 1.000,(4) Se cree que son congénitos. Los estudios anatómicos postmortem, sin embargo, han encontrado evidencia histológica en hasta 2.4 % de ojos en general. (3), con la tecnología actual de OCT se ha logrado estimar que el 1% de la población tiene drusen de la cabeza del nervio óptico. Esta prevalencia aumentó en un factor de 10 en los familiares de pacientes con drusas de disco, (1)(2) genéticamente, las drusas de discos ópticos tienen un patrón de herencia autosómico dominante (2). Los hombres y mujeres se vieron igualmente afectados y se reportan como bilaterales en aproximadamente dos tercios de los casos (1). Aparecen más a menudo en blancos y raramente en negros (2)(3)

HISTOLOGIA

exámenes histopatológicos de drusas de discos ópticos consisten en constricciones globulares homogéneas, a menudo recolectadas en aglomeraciones multilobuladas más grandes, las drusas están compuestas predominantemente por una matriz de mucoproteínas con cantidades significativas de mucopolisacáridos ácidos, pequeñas cantidades de ácido ribonucleico y ocasionalmente hierro. Además, se ha encontrado que la drusa se tiñe positivamente para los aminoácidos y el calcio, pero negativamente para el amiloide. (1)

PATOGENIA

Se desconoce la real fisiopatología del drusen de la cabeza del nervio óptico, sin embargo se han planteado varias teorías, se cree que la patología primaria de las drusas del disco óptico puede ser una displasia hereditaria del canal óptico o el disco óptico y su vasculatura, que predispone a la formación de drusas del disco óptico. Después de completar la formación del tallo óptico, los elementos mesenquimales de la esclerótica invaden el marco glial de la lámina primitiva reforzándola con colágeno, una invasión anormal de la esclerótica, la membrana de Bruch o ambas, sobre el tallo óptico en desarrollo reduciría el espacio de salida de los axones ópticos del ojo.(1)

La observación clínica e histopatológica de que las drusas a menudo se detectan por primera vez en los márgenes del disco óptico sugiere que el borde rígido del canal escleral puede ser un factor agravante para producir una interrupción mecánica relativa del transporte axonal (1)(2). La menor prevalencia de drusas en



MINDEFENSA



discos ópticos en los afroamericanos, que tienen un área de disco más grande y con menos posibilidades de aglomeración axonal, también es consistente con la noción de que la aglomeración axonal es un sustrato anatómico fundamental para las drusas en discos. (1)(3)

En 1962, Seitz y Kersting propusieron por primera vez que las drusas pueden ser el producto de alteraciones patológicas a largo plazo en las fibras nerviosas de la retina. En 1968, Seitz propuso nuevamente esta idea y concluyó que se originan a partir de derivados de saxoplasma de fibras nerviosas en desintegración, años más tarde se creó una hipótesis alternativa de que la tendencia a desarrollar drusas en el nervio óptico se debe al menos en parte a una vasculatura de disco congénitamente anormal que permite la trasudación de proteínas plasmáticas que a su vez sirven como nido para el depósito de materiales extracelulares.(3)

Otra teoría propuesta es que el metabolismo anormal del patrón conducía a la calcificación intracelular, Las mitocondrias se extienden en el espacio extracelular y el calcio continúa depositándose en las mitocondrias extracelulares. Los pequeños micro cuerpos calcificadas se producen y el calcio continúa depositándose en la superficie del nervio para formar drusas (1)

SIGNOS Y SINTOMAS

La mayoría de los pacientes con drusas del disco óptico son asintomáticos. Hasta el 8,6% ha informado de oscurecimientos visuales transitorios (2). Un defecto pupilar aferente está presente cuando la participación es asimétrica y los defectos del campo visual aparecen en casi el 90% de los casos (2) estas alteraciones incluyen en la mayoría de los casos de naturaleza periférica y la pérdida visual central progresiva es rara.

Los dilemas clínicos se producen particularmente en pacientes con glaucoma coexistentes. Por ejemplo, los drusen de la cabeza del Nervio Optico enterrados puede ocultar una excavación fisiológica, lo que dificulta la evaluación de la relación copa-disco. La evaluación del nervio óptico en pacientes con glaucoma y drusen de la cabeza del Nervio Optico puede ser muy difícil.(4)

APARIENCIA AL EXAMEN OFTALMOLOGICO

Apariencia oftalmoscópica de drusas visibles Cuando un haz de luz de un oftalmoscopio láser directo o de barrido o una lámpara de hendidura se dirige a una parte del disco elevado, las drusas aparecen como excrecencias redondas,



MINDEFENSA



ligeramente irregulares que están presentes dentro y alrededor del disco (1) Los márgenes son a menudo indistintos (2)

Las drusas superficiales que afectan solo a una porción del disco suelen estar concentradas por vía nasal y son las más visibles en la periferia del disco. Las drusas superficiales reflejan una luz amarilla blanquecina, son globulares y varían en tamaño desde puntos diminutos hasta gránulos 2 o 3 veces el diámetro de un vaso retiniano. Las drusas situadas profundamente carecen de márgenes definidos, pero aún pueden estar iluminadas cuando se usa iluminación indirecta. (1)

ECOGRAFIA OCULAR B-SCAN

La ecografía B-scan se considera la modalidad de imagen estándar de oro para detectar drusas en discos ópticos, Las drusas aparecen característicamente hiperecoicas con sombra posterior en la ecografía, La exploración B es capaz de escanear toda el área del disco óptico con movimientos de barrido de la sonda de ultrasonido.(5)

DEFECTOS DEL CAMPO VISUAL

El agrandamiento de cuerpos calcificados en un espacio abarrotado que no puede expandirse exacerba el estrés mecánico en las delicadas estructuras contenidas en el canal escleral prelaminar, lo que en ocasiones conduce a una pérdida significativa del campo visual.(3) La pérdida lentamente progresiva del campo visual, que es más común en ojos con drusen de la cabeza del nervio óptico, es probablemente un efecto directo de las fuerzas mecánicas descritas anteriormente, que causan disfunción axonal seguida de degeneración axonal gradual. (3)

Los defectos del campo visual periférico se desarrollan en 71 a 75% de los ojos con drusas en disco. En la mayoría de los casos, la naturaleza asintomática de los defectos refleja el desgaste insidioso de las fibras del nervio óptico durante décadas. (1) Estos defectos del campo visual se dividen en tres categorías generales:

- a) defectos del haz de fibras nerviosas
- b) ampliación del punto ciego
- c) constricción del campo visual concéntrico.

Varios estudios con perimetría cinética describen el sector inferonasal como el defecto más común del haz de fibras nerviosas. (1)



MINDEFENSA



Se han realizado intentos para correlacionar la presencia de pérdida de campo con la extensión y ubicación de las drusas. En un análisis retrospectivo de 103 ojos completado por Grippo et al,(3) aquellos con drusas visibles tuvieron una pérdida de campo visual significativamente mayor que aquellos con drusas enterradas. (3) La ubicación de la pérdida de campo, sin embargo, no se ha correlacionado con la de drusen observada. Esto puede deberse, en parte, a las drusas invisibles más profundas que contribuyen al daño axonal.(3)

HALLAZGOS EN OCT DE NERVIO OPTICO

La tomografía de la cabeza del nervio está demostrando ser útil, Esta prueba examinan el espesor de la capa de fibra nerviosa. La pérdida de la capa de fibra nerviosa (NFL) es un hallazgo patológico observado con drusas del disco óptico. (2) se ha demostrado que estas modalidades tienen la capacidad de mostrar el adelgazamiento peri-papilar de la NFL asociado con las drusas en discos ópticos, lo que es muy útil cuando hay drusas de la cabeza del nervio optico y glaucoma asociado. A menudo, la apariencia de la cabeza del nervio óptico y el campo visual no se correlacionan con el análisis de la NFL. El análisis de la NFL puede mostrar cambios patológicos progresivos antes de la detección por otros métodos.(2)

los estudios de tomografía de coherencia óptica en el dominio del tiempo (OCT; StratusOCT, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA) demostraron no solo adelgazamiento de la capa de fibra nerviosa retiniana (RNFL), sino también documentación sobre el tamaño del canal escleral en pacientes con drusen, esta modalidad de imagen aún no puede determinar el tamaño, la forma o la ubicación exactos de los drusen de la cabeza del Nervio Optico, lo que sería útil al tratar de determinar si la pérdida progresiva del campo visual es debida al drusen o al glaucoma en casos en que coexistan ambas entidades.(4)

SD-OCT es una tecnología más nueva que permite obtener imágenes oftálmicas de resolución ultraalta simultáneas de alta velocidad sin precedentes, puede distinguir entre las drusas del disco óptico del glaucoma y el edema de la cabeza del nervio óptico. La clave para comprender la diferencia es examinar la extensión del grosor de la RNFL, especialmente en el área nasal. Las drusas se visualizan en SD-OCT como una masa subretiniana focal, hiperreflectiva con un margen discreto. En lugar de una depresión en taza característica del glaucoma, el tomograma de disco extraído en casos de drusas del disco revela elevación, a menudo irregular y discontinua. Algunos pacientes tienen glaucoma y drusas de disco coexistentes, y



MINDEFENSA



en tales casos, ambas condiciones pueden contribuir al daño del disco y la pérdida de campo. SD-OCT, sin embargo, es muy útil para el diagnóstico diferencial (3)(4)

COMPLICACIONES ASOCIADAS

La neuropatía óptica isquémica anterior (AION) es la causa más común de pérdida visual en pacientes con drusas de disco óptico. La oclusión vascular resultante se debe en parte a la predisposición anatómica y al apiñamiento de discos a lo largo del tiempo. Estos pacientes tienen una forma que ha sido referida como el "disco en riesgo" porque sus discos y canales son más pequeños de los normales. Se afirma que es más probable que estos pacientes presenten un evento isquémico del nervio óptico que aquellos que poseen canales pequeños sin drusas, ya que las arterias que alimentan el nervio se vuelven isquémicas a medida que las drusas aumentan.(2)(4)

Otros tipos de oclusiones vasculares ocurren con drusas del nervio óptico. La oclusión de la arteria central de la retina (OACR) se ha informado en niños y adultos.(2). La fisiopatología en estos casos, evidentemente, no es solo el drusen solo. Hay otras condiciones que se vinculan como la Hipertensión sistémica, migraña, anticonceptivos orales y defecto atrioseptal. (5)

La oclusión de la vena central de la retina (OVCR), por otro lado, puede ocurrir junto con las drusas del disco óptico porque las venas se comprimen más fácilmente que las arterias.(3)

Membrana neovascular coroidea (CNVM), la formación de membrana neovascular coroidea es una complicación de las drusas del disco óptico que se cree que se presenta con mayor frecuencia en niños. La membrana neovascular se ubica típicamente en la región peripapilar y frecuentemente se asocia con una buena agudeza visual sin tratamiento. En algunos casos, puede extenderse a la mácula y la fovea, causando pérdida de visión, a través de fluido submacular y / o hemorragia. (5)

TRATAMIENTO

Si se ha descartado un verdadero edema del disco óptico, los pacientes con drusas con discos ópticos asintomáticos pueden ser observados con pruebas de campo visual seriadas. (5) En los casos con defectos progresivos del campo visual, se puede iniciar una terapia hipotensiva ocular tópica, aunque no se han realizado estudios para evaluar la efectividad de esta terapia.



MINDEFENSA



El tratamiento quirúrgico de los defectos del campo visual debido a las drusas del disco óptico con fenestración de la vaina del nervio óptico o neurotomía óptica radial es controvertido y no se considera un tratamiento estándar. (3) (5)

Las drusas del disco óptico complicadas por las membranas neovasculares coroideas pueden observarse potencialmente si son asintomáticas y no afectan a la mácula. El tratamiento exitoso de drusas con discos ópticos con CNVM se ha informado con cirugía, fotocoagulación con láser, terapia fotodinámica y agentes antagonistas de factor de crecimiento vascular endotelial intravítreos como Bevacizumab y Ranibizumab. (5)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y DELIMITACION DEL PROBLEMA

Las drusas de la cabeza del nervio óptico son cuerpos hialinos calcificados y clínicamente, aparecen como cuerpos que sobresalen del disco y pueden oscurecer y dificultar la visualización del margen del disco. Es una alteración silenciosa en la mayoría de los casos en donde su diagnóstico es por hallazgo incidental en el examen oftalmológico de control. Muchos cambios observados en los ojos glaucomatosos también se pueden observar en los nervios con drusas ópticas y diferenciar los cambios del campo visual debido a las drusas del disco óptico de los causados por el daño glaucomatoso es difícil, así mismo dificulta la valoración de las características típicas del nervio óptico al examen oftalmológico. Muchos investigadores han tratado esta problemática intentando diferenciar de algún modo estas dos entidades sin embargo no se ha establecido la prevalencia de esta alteración estructural del nervio óptico en personas con glaucoma coexistente ni tampoco se han realizado estudios en Colombia sobre las características paraclínicas distintivas para cada uno de estas entidades que ayuden en el diagnóstico diferencial y así optimizar la conducta terapéutica; Por lo que es importante que en el Hospital Militar Central se conozcan y se planteen las diferencias paraclínicas entre estas dos patologías ya que hasta el momento no existen reportes de este tipo de estudio en Colombia.

4. JUSTIFICACION

La presencia de drusen de la cabeza del nervio óptico en la población general son relativamente infrecuentes y en la literatura se han descrito en muchas ocasiones asociados a glaucoma donde dificultan la valoración clínica del nervio óptico y la diferenciación de los hallazgos del campo visual entre estas dos condiciones, esto dificulta a su vez la conducta terapéutica debido ya que es difícil determinar si los



MINDEFENSA



cambios en el campo visual son debidos al hallazgo del drusen de la cabeza del nervio optico o a la progresion y secundario a daño glaucomatoso, retrasando el inicio de la terapia o por el contrario utilizando tratamiento aun sin ser necesario. Es por esto que se pretende realizar un analisis y comparacion paraclinica entre estas dos entidades para establecer parametros de diagnostico diferencial en la poblacion que asiste a control al Hospital Militar Central por estas patologias.

Es importante poder determinar la relación y diferencia de esta condición sobre el nervio óptico sobre los pacientes con glaucoma ya que aporta dificultad en el seguimiento y evaluación estos paciente con patología crónica interfiriendo en la conducta definitiva sobre el paciente lo que puede llevar a falta de respuestas a manejo instaurado y progresión de la enfermedad, es por esto que establecer una base epidemiológica de la relación entre estas dos condiciones aporta el principio para futuros estudios y avances en investigación para la adecuada diferenciación entre las dos entidades y permitir un diagnóstico y manejo específico y eficaz de los pacientes con glaucoma y que presenten a su vez esta anomalía del nervio óptico.

5. PREGUNTA

¿Cuál es la diferencia paraclinica entre el drusen de la cabeza del nervio óptico y pacientes diagnosticados por glaucoma entre el 2016 y 2018 en el Hospital Militar Central?

6. OBJETIVOS

6.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer las diferencias paraclinicas entre el drusen de la cabeza del Nervio Óptico y patologia de glaucoma teniendo en cuenta los hallazgos del campo visual computarizado y la Tomografia de Coherencia Optica de dominio spectral (SD-OCT) en la poblacion que asiste a control por estas dos entidades en el Hospital Militar Central.

6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Establecer la lateralidad mas frecuente en pacientes con diagnostico de drusen de la cabeza del nervio optico.
- Observar en aquellos pacientes con drusen de la cabeza del Nervio Óptico si presentan alteraciones o deterioro del campo visual



MINDEFENSA



- Establecer y caracterizar los hallazgos del campo visual en pacientes con drusen de la cabeza del nervio optico para determinar puntos de diferencia con los cambios del campo visual en pacientes con glaucoma.
- Determinar y caracterizar los hallazgos del OCT-SD del nervio optico en paicentes con drusen de la cabeza del nervio optico y establecer diferencias con hallazgos comunes de ojos glaucomatosos.

6.3 HIPOTESIS

Establecer diferencias paraclinicas teniendo en cuenta el campo visual computarizado y la OCT-SD de la cabeza del nervio optico, entre los pacientes con Drusen de la cabeza del nervio optico y los pacientes con glaucoma que permitir diferenciar patologias tan similares paraclinicamente y de esta forma permitir un tratamiento oportuno y preciso en pacientes con Glaucoma y que cursan con drusen de la cabeza del nervio optico al mismo tiempo.

7. METODOLOGIA

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, con el fin de caracterizar los resultados de los paraclinicos, campo visual computarizado, OCT-SD de Nervio optico, en paciente con drusen de la cabeza del nervio optico y pacientes con Glaucoma del Hospital Militar Central en el periodo comprendido entre 2016 – 2018.

7.2 POBLACION DE ESTUDIO

Universo = Pacientes colombianos mayores de edad, con diagnostico de Glaucoma de cualquier tipo y pacientes colombianos mayores de edada con diagnostico de Drusen de la cabeza del nervio optico.

Población referencia = Pacientes colombianos mayores de edad, con diagnostico de Glaucoma de cualquier tipo y pacientes colombianos mayores de edada con diagnostico de Drusen de la cabeza del nervio optico del Hospital Militar Central de Bogotá en el periodo comprendido entre 2016 - 2018.

Población en estudio = Pacientes colombianos mayores de edad, quienes asistieron a la consulta de glaucoma en el Hospital Militar Central de Bogotá, con diagnostico



MINDEFENSA



de Glaucoma de cualquier tipo sea de angulo abierto o cerrado y pacientes en seguimiento por diagnostico de Drusen de la cabeza del nervio optico y en quienes se ha realizado campos visuales computarizados y OCT-SD de nervio optico para control y seguimiento de sus patologias, en el periodo comprendido entre 2016 - 2018.

Muestra = La muestra es seleccionada de forma aleatoria para los pacientes con diagnostico unico de glaucoma y selección por conveniencia de todos los pacientes con diagnostico de Drusen de la cabeza del nervio optico que se encuentran en seguimiento por la clinica de glaucoma en el Hospital Militar central de Bogota.

7.3 CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes mayores de edada con diagnostico de Glaucoma primario de angulo abierto o Glaucoma primario de angulo cerrado
- Pacientes con sospecha de glaucoma por excavaciones aumentadas evidenciadas durante el examen oftalmologico
- Pacientes con diagnostico de Drusen de la cabeza del nervio optico que se encuentran en seguimiento por la clinica de glaucoma en el Hospital Militar Central

7.4 CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con anomalias congenitas del nervio optico
- Pacientes con enfermedades adicionales de la retina y del nervio optico
- Historias clinias incompletas o sin estudios diagnosticos completos

8. PLAN DE ANALISIS

8.1 RECOLECCION DE INFORMACION

Se realizó por medio de la consulta formal de las historias clínicas de los pacientes, con diagnóstico de Glacuoma primario de angulo abierto y Glaucoma primario de angulo cerrado, así como pacientes con diagnostico de Drusen de la cabeza del nervio optico en el Hospital Militar Central de Bogotá en el periodo de tiempo



comprendido entre 2016-2018. La información de cada paciente necesaria para los análisis del estudio, será diligenciada en un formato de Excel, donde se encuentran las variables incluidas en el análisis. No se requiere diligenciar consentimiento informado, porque los pacientes no serán identificados en ningún momento del estudio. Los datos de las historias clínicas seleccionadas no permiten identificarlos, sino evidenciar la proporción de pacientes con los mencionados diagnósticos.

8.2 PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION

La información recolectada se organizó en hoja de cálculo de Excel y seleccionada en formato de variables para el programa SPSS versión 22 para los análisis estadísticos. Para las variables cuantitativas se evaluó el supuesto de normalidad con la prueba kolmogorov smirnov, se realizó comparación de medias o medianas según correspondiera mediante la prueba ANOVA y Kruskal Wallis respectivamente. Los resultados son presentados en tablas.

8.3 TABLA DE VARIABLES

VARIABLE	NATURALEZA	OPERATIVIDAD	DEFINICION OPERATIVA
Edad	Cuantitativa	Edad en años	Edad en años al momento del diagnóstico
Genero	Cualitativa	Femenino Masculino	Determinado por la características externas
Lateralidad	Cualitativa	OD ojo derecho OI ojo izquierdo Bilateral	Determinado por el ojo con el diagnóstico a estudio
VFI	Cuantitativa	Desde 100% hasta 10%	Resultado VFI determinado por el campo visual a estudio
DM	Cuantitativa	Desde 0.0 dB Hasta 30.0 dB	Resultado DM determinado por el campo visual a estudio
Resultado campo visual	Cualitativa	Hallazgo descriptivo del CVC	Resultado de hemicampo dado por el campo visual a estudio
Area C/D Vertical	Cuantitativa	Desde 1.25 hasta 3.0	Resultado determinado por el OCT a estudio
Excavacion vertical	Cuantitativa	Desde 0.1 hasta 1.0	Resultado determinado por el OCT a estudio
Hallazgos	Cualitativa	Hallazgo descriptivo	Resultado determinado por el análisis de OCT a estudio



CCG	Cuantitativa	Desde 100 hasta 50	Resultado determinado por el analisis de OCT a estudio
-----	--------------	--------------------	--

7.8 ASPECTOS ETICOS

El desarrollo del presente estudio se ajustó a los principios señalados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, Informe Belmont ,Pautas CIOMS y la normativa Colombiana establecida por la Resolución 8430 de 1993 por la que se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud y para este caso en particular, la protección de datos clínicos derivados del manejo de la historia clínica reglamentada por la Resolución 1995 de 1999 y la Ley Estatutaria de habeas data 1581 de 2012 por la cual se dictan las disposiciones generales para la protección de datos personales sancionada mediante la Ley 1581 de 2012 y reglamentada por el Decreto Nacional 1377 del 2013 que regula el manejo adecuado de datos sensibles.

De acuerdo con su perfil de riesgo y el tipo de variables que se midieron, se consideró que el estudio no requiere consentimiento informado, tal como lo contempla el artículo 16 de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia.

Fue presentado al comité de Investigación del Hospital Militar Central para su concepto, de acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, En reunión del 06 de Diciembre 2019 según consta en el Acta No.22.

10. CRONOGRAMA

Realización de anteproyecto y protocolo	Marzo de 2019			
Aprobación por comité ético		Noviembre 2019		
Recolección de datos		Noviembre a enero de 2020		



Análisis de resultados		febrero 2020		
Presentación de conclusiones		Marzo de 2020		

11. PRESUPUESTO

Actividad	Valor en pesos colombianos que asume el investigador
Honorarios investigador Principal 3 horas semanales por 6 meses \$55.000 pesos hora	\$3.960.000
Insumos de papelería y oficina	\$200.000
Transporte	\$100.000
Total	\$4.260.000

12. RESULTADOS

Se sometieron a analisis un total de 85 ojos distribuidos en los tres grandes grupos resultando 26 ojos con diagnostico de Drusen de la cabeza del Nervio Optico, 42 ojos con diagnostico de Glaucoma y 17 ojos con diagnostico de Glaucoma y a su vez con evidencia de Drusen de la cabeza del Nervio Optico.

Dentro de las características Demograficas, se evidendencia en la edad en la poblacion sometida una mediana de 72 (IQR: 61-81) para los pacientes con drusen, 72 (IQR: 67-79) con diagnostico de Glaucoma y mediana de 68 (IQR: 50-80) para quienes presentan drusen y glaucoma a la vez, con una mediana total de 72 (IQR: 65-79). Respecto al genero en los pacientes con drusen se presento en la misma proporcion con 13 ojos tanto para mujeres como para hombres y de la misma forma se comportó en aquellos con diagnostico de Glaucoma con 22 ojos en mujeres y 20 en hombres. En cuanto al grupo de Glaucoma con drusen se evidencia mayor representacion en el sexo femenino con 13 ojos frente a 4 ojos correspondientes al sexo masculino. Frente a la lateralidad en el grupo de drusen el 30,7% (n:8) con



MINDEFENSA



presentacion bilateral y los de presentacion unilateral siendo la mayoría el ojo izquierdo es el más frecuente, con similares resultados para el grupo de glaucoma con drusen donde la bilateralidad se presentó en el 29,4% (n:5) y el ojo izquierdo con más frecuencia en los unilaterales (Tabla 1).

El análisis de los datos paraclínicos respecto al campo visual computarizado donde se tuvo en cuenta el dato del VFI (Índice de Campo Visual) la mediana y rango intercuartílico fue similar en los tres grupos, IC: 95% mediana 87 (IQR:83-90), 91(IQR:79-96) y 84(IQR: 75-96) respectivamente para la población con drusen, glaucoma y glaucoma con drusen, sin diferencia estadísticamente significativa ($p:0,56$). Referente al índice global analizado DM (Desviación Media), IC: 95%, la mediana en la población con drusen es de -3,10dB (IQR: -4,5 /- 2,5) frente a la mediana -5,59dB (IQR: -10,3/ -3,41) y -6,99dB (IQR: -10,1 /-2,6) para el grupo de glaucoma y glaucoma con drusen respectivamente, siendo un dato estadísticamente significativo ($p:0,01$) (Tabla 1). Dentro de los hallazgos generales del campo visual computarizado se evidenció un resultado descrito como normal en 13 ojos (50%) dentro del grupo de drusen y otros hallazgos descritos son los defectos periféricos superiores e inferiores 6 (23%) y defectos periféricos temporales 5 (19%), sin evidencia de defectos característicos de glaucoma como defectos arqueados, escalon nasal o defectos altitudinales en esta población. En el grupo con Glaucoma el principal defecto evidenciado es el arqueado inferior y superior en 10 ojos (23,8%) seguido de los defectos periféricos inferiores y superiores 8 (19,0%) y defectos en área de escalon nasal 7 (16,6%) con tan solo 5 ojos (11,9) con resultado normal. Los resultados en la población que presenta glaucoma y drusen en cuanto a los defectos encontrados son mucho más dispersos presentando diferentes hallazgos en el campo visual siendo el más común los defectos periféricos inferiores y superiores 4 (23,5%) y con resultado normal 1 ojo (5,8%) (Tabla 2).

Los resultados presentes en la Tomografía de coherencia óptica (OCT), respecto al grosor de la CFNR (capa de fibras nerviosas de la retina) demuestran una mediana de 98 (IQR: 89-101), frente a mediana de 79 (IQR:68-84) y 85 (81-94) para los grupos de drusen, glaucoma y glaucoma con drusen respectivamente, la disminución del CFNR de los dos grupos de pacientes con glaucoma frente al grupo con drusen es estadísticamente significativa ($p: 0,006$). La mediana del área de disco muestra resultados similares en los tres grupos siendo de 1,85 (IQR:1,7-2,02) en la población con drusen, mediana de 2,10 (IQR: 1,8-2,5) en pacientes con



MINDEFENSA



glaucoma y mediana de 2,02 (IQR:1,7 -2,17) para los paciente con glaucoma y drusen, sin que sea estadísticamente significativo ($p:0,62$).

La mediana de la excavacion vertical es inferior en el grupo de drusen y según el analisis realizado de comparacion de medianas con prueba de Kruskal Wallis se obtuvieron los siguientes resultados con IC:95%, en el grupo de drusen mediana de 0,51(IQR:0,42-0,56) respecto al grupo de paciente con glaucoma mediana 0,79 (IQR: 0,71-0,85) y mediana de 0,6 (IQR: 0,47-0,80) correspondientes a la poblacion de diagnostico de glaucoma y drusen mas glaucoma, siendo este resultado estadísticamente significativo ($p:0,007$), (Tabla 1).

Respecto a los hallazgos descritos en la capa de fibras nerviosas peripapilares en el grupo con drusen 22 ojos (84,6%) muestra un resultado normal. En la poblacion con Glaucoma se evidencian diferentes cambios en la capa de fibras nerviosas siendo el mas comun la disminucion de la region superior e inferior en 13 ojos (30,6%) y con resultados normales 6 ojos (14,2%). Los resultados para el tercer grupo correspondiente a drusen con glaucoma evidencian como resultado mas frecuente la disminucion en el sector superior e inferior en 7 ojos (41,1%) y otros hallazgos como disminuciones en sector temporal inferior y superior 5 ojos (29,4%) y con resultado normal en 3 ojos (17,6%), (Tabla 3).

En el analisis del grosor del CCG (Complejo de celulas ganglionares) IC: 95%, la mediana es de 83,5 (IQR:80-89) para el grupo de drusen, mediana de 73 (IQR:66-80) en el grupo de glaucoma y mediana de 72 (IQR:64-80) en la poblacion de glaucoma con drusen, siendo estadísticamente significativa ($p:0.006$). En los defectos cualitativos del CCG predomino en los tres grupos los resultados normales en 22 ojos (84,6%) para la poblacion drusen, 21ojos (50%) en el grupo de glaucoma y 8 ojos (47%) para los paciente con glaucoma y drusen, (Tabla 4).



Tabla 1. Características de base y valores de campo visual y OCT por tipo de diagnóstico

Variable	Drussen (n = 26 ojos)	Glaucoma (n = 42 ojos)	Glaucoma y Drussen (n = 17 ojos)	Total (n = 85)	p
Sexo femenino	13 (50%)	22 (52.3%)	13 (76.4%)	48 (56.4%)	
Edad*	72 (61-81)	72 (67-79)	68 (50-80)	72 (65-79)	0.87
Casos Bilaterales	8 (30,7%)	42 (100%)	5 (29,4%)		
CVC					
VFI*	87 (83-90)	91 (79-96)	84 (75-96)	88 (81-95)	0.56
DM*	-3,10 (-4,5 /-2,5)	-5,5 (-10,3/-3,4)	-6,99 (-10,1/-2,6)	- 5.06 (-7,2/-2,8)	0.01
OCT					
CFNR ⁺	98 (89-101)	79 (68-84)	85 (81-94)	84 (75,5 -95,5)	0.006
Área disco*	1,85 (1,7-2,02)	2,10 (1,8-2,5)	2.02 (1,7-2,17)	1.98 (1,7-2,2)	0.62
Excavación vertical*	0,51 (0,42-0,56)	0.79 (0,71-0,85)	0.6 (0,47-0,80)	0,69 (0,5-0,8)	0.007
CCG ⁺	83,5 (80-89)	73 (66-80)	72 (64-80)	78 (68-84)	0.006
* Todas las variables cuantitativas en medianas y rango intercuartilico, se compraron mediante diferencia de medianas (kruskal wallis)					
+ variables cuantitativas que cumplían supuesto de normalidad, se compararon con una diferencia de medias (ANOVA)					

Descripcion defectos CVC	Drussen (n = 26 ojos)	Glaucoma (n = 42 ojos)	Glaucoma y Drussen (n = 17 ojos)	Total (n = 85)
Defecto en area de escalon nasal y arqueado		5	2	7
Defecto altitudinal superior/inferior		2		2
Defecto arqueado inferior/superior		10	2	12
Defecto en area de escalon nasal		7	3	10
Defecto generalizado leve		2	3	5
Defecto generalizado moderado		1		1
Defecto periferico inferior/superior	6	8	4	18
Defecto periferico temporal	5			5
Defecto peripapilar	2	2	2	6
Normal	13	5	1	19



Tabla 3. Hallazgos OCT CFNR

Hallazgo CFNR	Drusens (n = 26 ojos)	Glaucoma (n = 42 ojos)	Glaucoma y Drusens (n = 17 ojos)	Total (n = 85)
Disminución generalizado		3		3
disminucion nasal		1		1
disminucion nasal superior/inferior		2		2
disminucion superior/inferior	3	13	7	23
disminucion temporal inferior/superior		3	5	8
normal	22	6	3	31
sospechoso inferior/superior		8		8
sospechoso nasal		2		2
sospechoso superior/ inferior			1	1
sospechoso temporal	1		1	4
sospechoso temporal inferior/superior		4		4

Tabla 4. Hallazgos OCT CCG

Hallazgo CCG	Drusens (n = 26 ojos)	Glaucoma (n = 42 ojos)	Glaucoma y Drusens (n = 17 ojos)	Total (n = 85)
disminucion nasal superior/inferior		2		2
disminucion generalizada		3		3
disminucion superior/inferior	1	2		3
disminucion temporal		1	3	4
normal	22	21	8	51
sospechoso inferior/superior	3	7		10
sospechoso nasal		3		3
sospechoso temporal		1	5	6
sospechoso temporal inferior/superior			1	1
sospechosos nasal		2		2



MINDEFENSA



13. DISCUSION

El drusen de la cabeza del Nervio Optico es una condicion de la que poco se ha estudiado en nuestro pais. El hallazgo que genera la presencia del Drusen en un nervio puede dificultar la valoracion clinica de la relacion copa disco de estos mismo, generando confusiones especialmente en paciente con Glaucoma.

No existe consenso en la literatura sin embargo hablan de mayor prevalencia en mujeres y sobre un porcentaje de casos bilaterales de Drusen desde el 69 al 91% (6), Este estudio no arroja diferencias significativas en cuanto al genero y en contraste los casos bilaterales de Drusen reportados son mas bajos respecto a otros estudios. En la poblacion colombiana no hay estudios que aclaren sobre las características demograficas de los pacientes con Diagnostico de Drusen de la cabeza del Nervio optico.

En el presente trabajo se pede evidenciar como paraclínicamente se presentan ciertas diferecias tanto funcionales como estructurales que permitan diferenciar estas condiciones y ayuden a orientar el manejo oportuno para cada caso.

Referente al Campo visual Computarizado los resultados del indice global de DM (Desviacion media) en el grupo de Drusen es significativamente menor respecto a los grupos con Glaucoma (Tabla 1). De igual forma se evidencia a la mayoría de los ojos del grupo de drusen con resultados de campo visual descrito como normal (n:13) correspondiente al 50% del grupo, y la poblacion restante mostrando defectos mas inespecificos como defectos perifericos y peripapilares, similar a lo que describen otros autores con respecto a hallazgos del campo visual que incluyen agrandamiento del punto ciego, escotomas arqueados o defectos periféricos, como lo describe Bermudez y Santos en España (9). Apoyando lo descrito por la literatura donde se describe al drusen como una condicion asintomatica en la mayoría de los casos (1) y a su vez se encuentra una concordancia con algunos estudios que mencionan una posible exacerbacion de la perdida del campo visual asociada a hipertension ocular (3), eso planteado por Grippo y colaboradores en New Haven. Esto nos llevaria a pensar que el Drusen como condicion unica en su mayoría continua como asintomatico con pocos defectos en el campo visual y una vez se encuentre asociado a Glaucoma la probabilidad de compromiso del mismo aumenta significativamente.



MINDEFENSA



Respecto al daño estructural de la CFNR (capa de fibras nerviosas de la retina) en el presente estudio se encuentra una diferencia significativa entre el valor en el grupo de pacientes con drusen y la población con glaucoma y glaucoma asociado a drusen con una significancia estadística de ($p: 0,006$), y junto con los hallazgos del OCT, se evidencian resultados normales en la mayoría de los ojos estudiados en el grupo con drusen ($n: 22$) correspondiente al 84,6%. Existe aun controversia en la literatura sobre los hallazgos en la OCT en pacientes con drusen donde algunos autores han descrito la disminución de la CFNR en los pacientes con drusen (4,11) y otros explican como el adelgazamiento de la capa de fibra nerviosa es un indicador más sensible del daño glaucomatoso, como lo describe Roh y Noecker en Boston (10), Esto apoyaría los resultados del presente estudio donde este adelgazamiento es significativamente mayor en los paciente con glaucoma.

Otros hallazgos de la OCT como el área del disco y la relación copa disco vertical también muestran diferencia en los tres grupos siendo reportado el menor tamaño del disco y menos excavación vertical para el grupo de drusen, siendo esta una característica clínica conocida por la literatura (1,2) y reportada en otros estudios como en el de Malmqvist en su estudio publicado en la Academia Americana de Oftalmología (11). Sin embargo esta diferencia en nuestro estudio no es estadísticamente significativa.

Respecto al grosor del CCG (Complejo de células anglionares) evaluado mediante la OCT se evidencia una diferencia estadísticamente significativa ($p:0.006$), resultando un gran adelgazamiento en el grupo de glaucoma y drusen con glaucoma. Este dato permitiría dar otra característica que permita diferenciar los cambios generados por el drusen a nivel paraclínico sin embargo la literatura no ha sometido a estudio este parámetro ya que puede verse afectado también por otras condiciones patológicas.

Referente a la población que cursa con drusen y glaucoma conjuntamente podemos reiterar la dificultad de muchos autores de establecer una diferencia clara en los defectos del campo visual y cambios en la OCT secundarios a glaucoma o al drusen del nervio óptico. Sin embargo apoyando la hipótesis de Grippo y colaboradores donde señalan que “La hipertensión ocular parece exacerbar la pérdida de campo insidiosa en ojos con drusen del Nervio óptico”, podemos explicar los hallazgos paraclínicos encontrados en quienes cursan con drusen y glaucoma conjuntamente y con los cuales se prestan para confusión entre las dos condiciones.



MINDEFENSA



14. CONCLUSIONES

La presencia de drusen de la cabeza del nervio óptico en la población general son relativamente infrecuentes y en la literatura se han descrito en muchas ocasiones asociados a glaucoma donde dificultan la valoración clínica del nervio óptico. Con el presente estudio se pudieron determinar algunas diferencias paraclínicas en el campo visual y en la OCT especialmente en paciente que cursan con Drusen de la cabeza del nervio óptico y sin otra condición asociada, como es el caso de la DM en el campo visual y el grosor CFNR en la OCT. A su vez reiteramos la dificultad de muchos estudios de establecer claros parámetros diferenciales en pacientes que cursan con ambas condiciones, como lo vimos en este estudio donde algunos paraclínicos no muestran diferencias significativas, especialmente entre los pacientes con Glaucoma. Se espera que con el presente estudio se abra la puerta a un gran número de posibilidades a estudiar frente al Drusen de la cabeza del Nervio Óptico, siendo un tema poco estudiado en nuestra población Colombiana.



MINDEFENSA



15. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Michael c. Brodsky, congenital anomalies of the optic disc, clinical neuro-ophthalmology, capitulo 3, 2010 pag:27-37
2. Patricia I. Davis, MD and walter m. Jay, MD from the department of ophthalmology, loyola university medical center, maywood, il, usa, optic nerve head drusen, seminars in ophthalmology 2003, vol. 18, no. 4, pp. 222–242
3. Grippo t er w. Rogers, md; and james c. Tsai, (2012, 02) Optic Disk drusen Practical implications and management. Glaucoma today, 15, 19-24
4. Kayoung Y M.d., ph.d.^{1,2,3}, mircea mujat, ph.d.^{1,4,5}, wei sun, b.s.^{4,6}, daina burnes^{1,4}, mark a. Latina, m.d. 2016, 06). Imaging of optic nerve head drusen: improvements with spectral domain optical coherence tomography. J. Glaucoma, 18, 373-378.
5. Chang, , m. Md, stacy l. Pineles, md (2016, 03). Optic disk drusen in children. Survey of ophthalmology, 61, 745-758
6. Ryan S, Schachat A. Retina. St. Louis: Mosby; 2013.1786-1795
7. Gili P, Flores-Rodríguez P, Yangüela J, Orduña-Azcona J, Martín-Ríos M. Evaluation of optic disc size in patients with optic nerve head drusen using fundus photography. Journal of Optometry. 2013;6(2):75-79
8. Chang M, Pineles S. Optic disk drusen in children. Survey of Ophthalmology. 2016;61(6):745-758
9. Bermúdez Vallecilla M, Santos Bueso E, Sáenz Frances F, García Feijoo J. Severe visual field alterations in patients with optic nerve drusen. Neurología (English Edition). 2015;30(6):383-385
10. Roh S, Noecker R, Schuman J. Evaluation of Coexisting Optic Nerve Head Drusen and Glaucoma with Optical Coherence Tomography. Ophthalmology. 1997;104(7):1138-1144.
11. Malmqvist L, Fraser C, Fraser J, Lawlor M, Hamann S. RE: Traber et al.: Enhanced depth imaging optical coherence tomography of optic nerve head drusen: a comparison of cases with and without visual field loss (Ophthalmology . 2017;124:66-73). Ophthalmology. 2017;124(6):e55-e56.
12. Sibony P, Wei J, Sigal I. Gaze-Evoked Deformations in Optic Nerve Head Drusen. Ophthalmology. 2018;125(6):929-937.
13. Gramer G, Gramer E, Weisschuh N. Optic Disc Drusen and Family History of Glaucoma—Results of a Patient-directed Survey. Journal of Glaucoma. 2017;26(10):940-946.