

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

Departamento de Óptica II (Optometría y Visión)



TESIS DOCTORAL

Sensibilidad y especificidad de la tomografía de coherencia óptica y la fotografía monocromática de fondo de ojo en el diagnóstico diferencial entre un pseudopapiledema por drusas de nervio óptico y edema de papila

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Patricia C. Flores Rodríguez

Directores

Pablo Gili Manzanero
Francisco Barra Lázaro

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

DEPARTAMENTO DE ÓPTICA II (OPTOMETRÍA Y VISIÓN)



TESIS DOCTORAL

**Sensibilidad y especificidad de la tomografía de coherencia
óptica y la fotografía monocromática de fondo de ojo en el
diagnóstico diferencial entre un pseudopapiledema por
drusas de nervio óptico y edema de papila.**

Patricia C. Flores Rodríguez

Directores:

Dr. Pablo Gili Manzanaro

Francisco Barra Lázaro

Madrid, 2012

AGRADECIMIENTOS

Sin duda este apartado es uno de los más delicados en la redacción de este proyecto de Tesis. Cómo agradecer a cada uno de los que me han apoyado en cada paso, escuchado mis angustias e intentando darme ánimo cada vez que lo necesitaba. Espero que mis siguientes palabras cumplan con lo agradecida que estoy de lograr este gran reto en mi vida profesional.

Quiero agradecer al todo el personal del Instituto de Física de la Pontificia Universidad Católica de Valparaíso que creyeron en mí al darme la oportunidad de realizar este trabajo, y al Gobierno de Chile a través de becas CONICYT por incentivar con sus políticas este tipo iniciativas.

A mis padres y hermanos por apoyar cada una de mis decisiones y comprender mi ausencia en casa.

A mis amigas Alicia Ortiz, Rocío Sánchez, Elena Piedrehita y Marisol Jiménez que me han consolado y dado ánimo cuando más lo he necesitado. Especialmente a Rocío Álvarez por su plena, desinteresada e incondicional ayuda en cada momento.

Agradecer también al Dr. Arias y a cada miembro de la Unidad de Oftalmología del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, oftalmólogos, enfermeras y auxiliares su magnífica recepción desde el primer momento hasta estos días, haciéndome sentir una más del equipo. En especial a Carmen, Olga, Julio, Jose, Javier, Sofía, Teresita, Carolina e Inés, por desinteresada ayuda.

A Francisco Barra Lázaro por su buena disposición y aportación en la realización de esta Tesis.

A Eulalia Grifol y María Dolores Martín (mi querida Lola) por permitirme conocerlas y compartir conmigo sus dotes profesionales que tanto han aportado a la realización de este sueño.

Finalmente y sin duda lo mas complejo de poder agradecer es a mi querido DIRECTOR, no por que me cuesten las palabras, sino porque no sé por donde comenzar. Pablo Gili, has sido mi guía, mi mentor, mi compañero y amigo. Sin duda has cumplido tu promesa de ser un director comprometido con la causa en todo el camino recorrido, con risas, penas y angustias, incentivandome a cada momento a cumplir con la meta. Pablo, eres un profesor con un don excepcional que me ha motivado a ser cada día una mejor profesional, y aún más importante, a ser mejor persona, por lo cual, te estaré

eternamente AGRADECIDA. Ten presente que en mí tienes una amiga y compañera de trabajo. Gracias por todo.

INDICE

- i. Lista de abreviaturas
- ii. Lista de tablas
- iii. Lista de figuras

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Edema de Papila

- 1.1.1. Concepto y frecuencia
- 1.1.2. Tipos de edema de papila

1.2. Papiledema

- 1.2.1. Concepto y frecuencia
- 1.2.2. Fisiopatología del papiledema
- 1.2.3. Manifestaciones clínicas
- 1.2.4. Manifestaciones oftalmológicas
- 1.2.5. Diagnóstico del papiledema
- 1.2.6. Diagnóstico Diferencial entre edema de papila por papiledema y por otras causas de edema.

1.3. Pseudopapiledema

- 1.3.1. Concepto
- 1.3.2. Tipos de pseudopapiledema

1.4. Drusas del nervio óptico

- 1.4.1. Concepto y frecuencia
- 1.4.2. Histología y composición química
- 1.4.3. Mecanismo fisiopatológicos
- 1.4.4. Asociaciones a enfermedades sistémicas
- 1.4.5. Manifestaciones clínicas
 - 1.4.5.1. Edad, sexo, bilateralidad
 - 1.4.5.2. Agudeza visual
 - 1.4.5.3. Refracción

- 1.4.5.4. Campo visual
- 1.4.6. Manifestaciones oftalmológicas
- 1.4.7. Complicaciones asociadas
- 1.4.8. Manejo y tratamiento
- 1.4.9. Diagnóstico Diferencial entre pseudopapiledema por DNO y edema papila verdadero (EDO).

1.5. Técnicas de Diagnóstico de DNO:

- 1.5.1. Ecografía
- 1.5.2. Oftalmoscopia directa
- 1.5.3. Fotografía de fondo de ojo
 - 1.5.3.1. Fotografía de fondo de ojo a color
 - 1.5.3.2. Fotografía monocromática con filtro verde
 - 1.5.3.3. Fotografía monocromática con filtro rojo
 - 1.5.3.4. Autofluorescencia y angiografía fluoresceínica
- 1.5.4. Tomografía axial computarizada (TAC)
- 1.5.5. Polarimetría láser de CFNR (SLP) (GDx)
- 1.5.6. Estudios electrofisiológicos
- 1.5.7. Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy (CSLO)

1.6. Tomografía de coherencia óptica (OCT)

- 1.6.1. Utilidad clínica
- 1.6.2. Conceptos Fundamentales
- 1.6.3. Historia
- 1.6.4. Tipos de OCT
 - 1.6.4.1. Tomografía de coherencia óptica de dominio de tiempo:
 - 1.6.4.1.1. Base física
 - 1.6.4.1.2. Protocolos de adquisición de tomografías con TD-OCT
 - 1.6.4.1.3. Medida espesor de CFNR y parámetros de disco óptico
 - 1.6.4.2. Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral:
 - 1.6.4.2.1. Base física
 - 1.6.4.2.2. Protocolos de adquisición de tomografías con SD-OCT
 - 1.6.4.2.3. Medida espesor de CFNR y parámetros de disco óptico
- 1.6.5. Reproducibilidad y repetibilidad

1.6.6. OCT dominio espectral versus OCT dominio de tiempo

1.6.7. Utilidad de la tomografía de coherencia óptica en el diagnóstico DNO

2. JUSTIFICACIÓN. HIPÓTESIS DE TRABAJO y OBJETIVOS

2.1. Justificación

2.2. Hipótesis

2.3. Objetivos

2.3.1. Objetivos principales

2.3.2. Objetivos secundarios

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño

3.2. Periodo de estudio

3.3. Población de estudio

3.4. Criterios de inclusión

3.4.1. Drusas de papila

3.4.2. Edema de papila

3.4.3. Sujetos sanos

3.5. Criterios de exclusión

3.6. Muestra

3.6.1. Tamaño muestral

3.6.2. Tipo de muestreo

3.7. Fases del estudio

3.8. Examen oftalmológico

3.8.1. Historia clínica

3.8.2. Variables sociodemográficas

3.8.2.1. Sexo

3.8.2.2. Edad

3.8.3. Evaluación general:

3.8.3.1. Agudeza visual

3.8.3.2. Error refractivo

3.8.3.3. Bilateralidad

3.8.3.4. Presión intraocular

3.8.3.5. Biometría y queratometría

- 3.8.3.6. Ecografía ocular
- 3.8.4. Exploración de fondo de ojo
 - 3.8.4.1. Estudio con fotografías a color
 - 3.8.4.2. Estudio con filtro verde
 - 3.8.4.3. Estudio con filtros rojo
 - 3.8.4.4. Estudio con la técnica de autofluorescencia
 - 3.8.4.5. Medición planimétrica en fotografía de fondo de ojo
 - 3.8.4.6. Factor de corrección magnificación de la medida planimétrica.
- 3.8.5. Exploración tomografía de coherencia óptica
 - 3.8.5.1. Presencia y geometría interna del espacio hiporreflectivo
 - 3.8.5.2. Presencia y localización de masa subretinana
 - 3.8.5.3. Valorar la medida del espesor CFNR
 - 3.8.5.4. Medida del espesor CFNR
 - 3.8.5.5. Medida de la elevación papilar
 - 3.8.5.6. Medición de los parámetros de disco óptico en TD-OCT
 - 3.8.5.7. Medición de los parámetros de disco óptico en SD-OCT
 - 3.8.5.8. Factor de corrección de magnificación de la imagen en OCT
- 3.8.6. Exploración del campo visual
 - 3.8.6.1. Índices Globales
 - 3.8.6.1.1. Desviación media
 - 3.8.6.1.2. Desviación estándar del modelo
 - 3.8.6.2. Según normalidad del campo visual
 - 3.8.6.3. Según grado del daño campimétrico
 - 3.8.6.4. Según tipo de patrón campimétrico
- 3.9. Consideraciones éticas
- 3.10. Análisis estadístico:
 - 3.10.1. Análisis descriptivo
 - 3.10.2. Estudio validez diagnóstica
 - 3.10.3. Estudio concordancia diagnóstica

4. RESULTADOS

- 4.1. Descriptivo de la muestra
- 4.2. Características sociodemográficas
 - 4.2.1. Sexo

- 4.2.2. Edad
- 4.3. Evaluación general
 - 4.3.1. Agudeza visual
 - 4.3.2. Error refractivo
 - 4.3.3. Bilateralidad
 - 4.3.4. Presión intraocular
 - 4.3.5. Longitud axial
 - 4.3.6. Queratometría media
- 4.4. Exploración de fondo de ojo
 - 4.4.1. Según visibilidad
 - 4.4.2. Según localización
 - 4.4.3. Según estadio
- 4.5. Exploración Tomografía de Coherencia Óptica
 - 4.5.1. Geometría interna del espacio hiporreflectivo
 - 4.5.2. Disminución del espacio hiporreflectivo
 - 4.5.3. Presencia de una masa subretinana
 - 4.5.4. Localización de la masa subretinana
 - 4.5.5. Valoración de la medida de espesor CFNR
 - 4.5.6. Medida del espesor CFNR
 - 4.5.7. Medida de la elevación papilar
- 4.6. Medición de los parámetros de disco óptico en retinografía y OCT
- 4.7. Exploración del campo visual
 - 4.7.1. Índices Globales
 - 4.7.2. Según normalidad del campo visual
 - 4.7.3. Según grado del daño campimétrico
 - 4.7.4. Según tipo de patrón campimétrico
- 4.8. Validez y concordancia diagnóstica.
 - 4.8.1. Exploración Fondo de ojo
 - 4.8.2. Exploración tomografía de coherencia óptica
 - 4.8.3. Medición de los parámetros de disco óptico
 - 4.8.4. Exploración del campo visual

5. DISCUSIÓN

- 5.1. Característica sociodemográficas

- 5.1.1. Frecuencia y Sexo
- 5.1.2. Edad
- 5.2. Evaluación general
 - 5.2.1. Agudeza visual
 - 5.2.2. Error refractivo
 - 5.2.3. Bilateralidad
- 5.3. Exploración de fondo de ojo
 - 5.3.1. Utilidad de la fotografía de fondo de ojo a color y con filtros monocromáticos en la detección de DNO
 - 5.3.2. Validez y concordancia diagnóstica de la fotografía de fondo de ojo en la detección de DNO: Visibilidad de DNO, localización DNO y estadio de DNO
- 5.4. Exploración Tomografía de Coherencia Óptica: Presencia y geometría del espacio hiporreflectivo, presencia y localización de una masa subretiniana, medida del espesor de CFNR y elevación papilar.
- 5.5. Medición de parámetros de disco óptico en retinografía y OCT
- 5.6. Exploración del campo visual

6. CONCLUSIONES

7. REFERENCIAS

8. ANEXOS

- Anexo 1. Hoja de información al paciente
- Anexo 2. Consentimiento informado
- Anexo 3. Aprobación comité ética del Hospital universitario Fundación Alcorcón.
- Anexo 4. Producción científica durante la realización de la Tesis Doctoral

i. Lista de Abreviaturas

DNO: Drusas de nervio óptico

EDO: Edema de disco óptico

LCR: Líquido céfalo raquídeo

PIC: Presión intracraneal

OCT: Tomografía de coherencia óptica

CFNR: capa de fibras nerviosas retinianas

NOI: Neuropatía óptica isquémica

NOIA: Neuropatía óptica isquémica arterítica

PIO: presión intraocular

TD-OCT: OCT dominio de tiempo

SD-OCT: OCT dominio espectral o Dominio de Fourier

dB: Decibelios

TAC: Tomografía axial computarizada

AGF: Angiografía fluoresceínica

ERG :Electrorretinograma

PEV: Potenciales evocados

SLO: Oftalmoscopia con láser de barrido

EPR: Epitelio pigmentario de retina

SLD: Diodo láser superluminiscente

CNO: cabeza del nervio óptico

S: cuadrantes superior

I: cuadrantes inferior

T: cuadrantes temporal

N: cuadrantes nasal

SLP: Polarimetría láser de CFNR

CSLO: Confocal Scanning Laser Ophthalmoscopy

AV: Agudeza visual

logMAR: Logaritmo del mínimo ángulo resoluble

DM: Desviación media

DMS: Desviación estándar del modelo

PHG: Test del hemicampo en glaucoma

E: componente esférico del defecto refractivo

C : componente cilíndrico del defecto refractivo

ROC: Punto de corte de la curva

AUC: Área bajo la curva ROC

ICC: Coeficiente de correlacion intraclase

DE: Desviación media

SHYPS: Espacio hiporreflectivo

HD: Alta resolución

GPA: Análisis de progresión del glaucoma

ICG: Verde de indiocianina

MLI: Membrana limitante interna

ii. Listado de tablas

Tabla 1. Diagnóstico diferencial del disco óptico elevado	21
Tabla 2. Características clínicas del papiledema, neuritis óptica y neuropatía óptica isquémica.....	27
Tabla 3. Tipos de Pseudopapiledema de tipo congénito.....	29
Tabla 4. Estadio de las drusas de nervio óptico.....	37
Tabla 5. Características oftalmoscópicas en edema de papila por papiledema y pseudopapiledema por drusas de nervio óptico.....	44
Tabla 6. Artefactos en la exploración de retina con OCT	58
Tabla 7. Características técnicas de los dispositivos comerciales de Tomografía de Coherencia Óptica de primera generación.....	60
Tabla 8. Características técnicas de los dispositivos comerciales de Tomografía de Coherencia Óptica de última generación.....	60
Tabla 9. Comparación de las especificaciones técnicas de TD OCT y SD OCT.....	75
Tabla 10. Sexo según grupo diagnóstico	131
Tabla 11. Edad según grupo diagnóstico.....	132
Tabla 12. Edad según visibilidad de DNO	133
Tabla 13. Medida de AV en escala decimal según grupo diagnóstico	133
Tabla 14. Comparación de AV decimal media intergrupos.	134
Tabla 15. AV decimal según visibilidad DNO.....	134
Tabla 16. Medida de AV decimal según estadio de DNO.....	134
Tabla 17. Equivalente esférico según grupo diagnóstico	135
Tabla 18. Comparación del error refractivo medio intergrupos	137
Tabla 19. PIO según grupo diagnóstico.....	138
Tabla 20. Longitud axial según grupo diagnóstico.....	138
Tabla 21. Comparación de longitud axial entre grupos diagnósticos.....	139
Tabla 22. Queratometría según grupo diagnóstico	139
Tabla 23. Comparación de detección de DNO con fotografía a color con respecto a filtros monocromáticos y autofluorescencia.....	141
Tabla 24. Detección DNO según su visibilidad con diferentes técnicas diagnósticas	141
Tabla 25. Comparación interobservador de la localización de la DNO visible en fotografía a color	142

Tabla 26. Comparación interobservador de la localización de la DNO visible en autofluorescencia	142
Tabla 27. Estadio DNO según observador con fotografía a color	143
Tabla 28. Estadio DNO según observador con filtro de autofluorescencia.....	143
Tabla 29. Contorno interno del espacio hiporreflectivo en sujetos sanos	145
Tabla 30. Disminución del espacio hiporreflectivo en sujetos sanos	147
Tabla 31. Presencia de masa hiperreflectiva en TD-OCT según grupo diagnóstico ...	148
Tabla 32. Presencia de masa hiperreflectiva en SD-OCT según grupo diagnóstico ...	148
Tabla 33. Medida del espesor de CFNR según cuadrante y espesor promedio TD-OCT según grupo diagnóstico	150
Tabla 34. Medida del espesor de CFNR según cuadrante y espesor promedio SD-OCT según grupo diagnóstico	151
Tabla 35. Comparación del espesor de CFNR con TD-OCT según visibilidad de DNO con fotografía a color y con autofluorescencia.....	153
Tabla 36. Comparación del espesor de CFNR con SD-OCT según visibilidad de DNO con fotografía a color y con autofluorescencia.....	153
Tabla 37. Comparación del espesor de CFNR entre DNO visible y sujetos controles según cuadrantes con TD-OCT y SD-OCT	153
Tabla 38. Comparación del espesor de CFNR entre DNO ocultas y sujetos controles según cuadrantes con TD-OCT y SD-OCT	154
Tabla 39. Espesor CFNR promedio según estadio DNO con fotografía a color en TD-OCT y SD-OCT.....	155
Tabla 40. Espesor CFNR promedio según estadio DNO con autofluorescencia en TD-OCT y SD-OCT.....	155
Tabla 41. Medida de elevación papilar según grupo diagnóstico con TD-OCT	156
Tabla 42. Medida de elevación papilar según grupo diagnóstico con SD-OCT	156
Tabla 43. Medida de área de disco óptico según grupo diagnóstico	157
Tabla 44. Medida del diámetro horizontal de disco óptico según grupo diagnóstico .	158
Tabla 45. Medida del diámetro vertical de disco óptico según grupo diagnóstico	158
Tabla 46. Área de disco óptico según visibilidad de DNO	159
Tabla 47. Diámetro horizontal de disco óptico según visibilidad de DNO	159
Tabla 48. Diámetro vertical de disco óptico según visibilidad de DNO	159
Tabla 49. Desviación media según grupo diagnóstico	160
Tabla 50. Desviación media estándar según grupo diagnóstico	160

Tabla 51. Índice de desviación media campimétrica (DM) según visibilidad DNO...	161
Tabla 52. Desviación media estándar (DMS) según visibilidad DNO.....	161
Tabla 53. Asociación entre la localización DNO en el cuadrante superior con fotografía color según defecto campimétrico	166
Tabla 54. Asociación entre la localización DNO en el cuadrante inferior con fotografía color según defecto campimétrico	166
Tabla 55. Asociación entre la localización DNO en el cuadrante nasal con fotografía color según defecto campimétrico	167
Tabla 56. Asociación entre la localización DNO en el cuadrante temporal con fotografía color según defecto campimétrico	167
Tabla 57. Asociación del defecto CFNR en sector superior en TD-OCT según defecto campimétrico	167
Tabla 58. Asociación del defecto CFNR en sector inferior en TD-OCT según defecto campimétrico	168
Tabla 59. Asociación del defecto CFNR en sector nasal en TD-OCT según defecto campimétrico	168
Tabla 60. Asociación del defecto CFNR en sector temporal en TD-OCT según defecto campimétrico	168
Tabla 61. Asociación del defecto CFNR en sector superior en SD-OCT según defecto campimétrico	168
Tabla 62. Asociación del defecto CFNR en sector inferior en SD-OCT según defecto campimétrico	169
Tabla 63. Asociación del defecto CFNR en sector nasal en SD-OCT según defecto campimétrico	169
Tabla 64. Asociación del defecto CFNR en sector temporal en SD-OCT según defecto campimétrico	169
Tabla 65. Índices validez del diagnóstico de DNO en fotografía a color según observador	170
Tabla 66. Índices validez del diagnóstico de DNO con filtro verde según observador	170
Tabla 67. Índices validez del diagnóstico de DNO con filtro rojo según observador .	170
Tabla 68. Índices de validez en la técnica de autofluorescencia según observador	170
Tabla 69. Concordancia interobservador en el diagnóstico de DNO según visibilidad DNO	171

Tabla 70. Concordancia interobservador de la localización DNO según cuadrante con fotografía a color	171
Tabla 71. Concordancia interobservador de la localización DNO según cuadrante con autofluorescencia	171
Tabla 72. Concordancia interobservador según el estadio de DNO en fotografía a color y autofluorescencia	172
Tabla 73. Índices de validez para el contorno del espacio hiporreflectivo en TD-OCT	172
Tabla 74. Índices de validez para el contorno del espacio hiporreflectivo en SD-OCT	173
Tabla 75. Índices de validez para la disminución del espacio hiporreflectivo con TD-OCT	173
Tabla 76. Índices de validez para la disminución del espacio hiporreflectivo con SD-OCT	173
Tabla 77. Índices de validez para la presencia de masa hiperreflectiva con TD-OCT	174
Tabla 78. Índices de validez para la presencia de masa hiperreflectiva con SD-OCT	174
Tabla 79. Índices de validez en la localización de una masa hiperreflectiva con TD-OCT	174
Tabla 80. Índices de validez en la localización de una masa hiperreflectiva con SD-OCT	175
Tabla 81. Índices de validez en la valoración cualitativa de la medida de espesor de CFNR.....	175
Tabla 82. Concordancia interobservador de los criterios cualitativos en ambos OCT's	176
Tabla 83. Área bajo la curva ROC (AUC) en diferenciar entre DNO y EDO según espesor de CFNR.....	176
Tabla 84. Comparación curvas de ROC del espesor CFNR del cuadrante nasal con TD-OCT	178
Tabla 85. Comparación curvas de ROC del espesor CFNR del cuadrante superior con TD-OCT	178
Tabla 86. Comparación curvas de ROC del espesor CFNR del cuadrante nasal con SD-OCT	179
Tabla 87. Comparación curvas de ROC del espesor CFNR del cuadrante superior con SD-OCT.....	179

Tabla 88. Área bajo la curva ROC (AUC) en diferenciar DNO y controles según espesor de CFNR.....	180
Tabla 89. Área bajo la curva ROC (AUC) en diferenciar controles y EDO según espesor de CFNR.....	180
Tabla 90. Comparación de la medida de elevación papilar intergrupos.....	181
Tabla 91. Concordancia interobservador en la medida de elevación papilar según grupo diagnóstico.....	181
Tabla 92. Concordancia interobservador en la medida de área de disco óptico según grupo diagnóstico.	182
Tabla 93. Concordancia interobservador en la medida de diámetro horizontal de disco óptico según grupo diagnóstico.	182
Tabla 94. Concordancia interobservador en la medida de diámetro vertical de disco óptico según grupo diagnóstico.	182
Tabla 95. Correlación en la medida de área de disco óptico según grupo diagnóstico	183
Tabla 96. Correlación en la medida de área de diámetro horizontal según grupo diagnóstico.....	183
Tabla 97. Correlación en la medida de área de diámetro vertical según grupo diagnóstico.....	183
Tabla 98. Área bajo la curva ROC (AUC) en diferenciar entre DNO y EDO según índices globales (DM y DMS).....	184

iii. Listado de figuras

Figura 1. a) Papiledema incipiente; b) Papiledema desarrollado; c) Papiledema crónico; d) Papiledema atrófico.....	25
Figura 2. a) Pseudopapiledema; b) Edema de papila; c) NOIA; d) Neuritis óptica	28
Figura 3. a) Pseudopapiledema por drusas; b) Papila inclinada; c) Papila hipermetròpica; d) Papila miòpica; d) Fibras de mielina; e) Restos gliales.	30
Figura 4. Imagen histològica de DNO en ojo derecho, con presencia de acùmulos laminares, basòfilos, acelulares de tamaño variable distorsionando la lámina cribosa anterior de nervio óptico (magnificación x 40) (25).....	32
Figura 5. Fondo de ojo a color y con filtros de autofluorescencia en un caso de estrías angiodes con drusas ocultas (a y b) y Retinosis Pigmentaria con drusas visibles (c y d).	34
Figura 6. a) Estadio 0; b) estadio 1; c) estadio 2; d) estadio 3.	38
Figura 7. A) Drusas ocultas; b) drusas visibles; C) drusas visibles con alteración del color y atrofia peripapilar; D) alteración de la forma; E) arteria cilioretiniana; F) anomalía vascular.	41
Figura 8. Fotografía de fondo de ojo a color entre un pseudopapiledema por DNO ocultas y un papiledema	43
Figura 9. Ecografía ocular B con presencia de DNO	46
Figura 10. Fotografía de drusas de nervio óptico con filtro verde.	48
Figura 11. Fotografía de drusas de nervio óptico con filtro rojo.	49
Figura 12. a) Drusas de nervio óptico con filtros de autofluorescencia; b) drusas de nervio óptico con filtros de angiografía fluoresceína (excitador y barrera)	50
Figura 13. Tomografía axial computarizada con presencia de DNO	52
Figura 14. Impreso de la polarimetría láser GDX	53
Figura 15. Drusas de papila visibles visualizadas con SLO	54
Figura 16. Representación del barrido B-scan compuesto por múltiples A-scan. La profundidad de longitud de una medida de A-scan suele ser aproximadamente de 2 mm, mientras que la longitud de la imagen B-scan suele ser por defecto unos 6 mm.	56
Figura 17. Artefactos en OCT	57
Figura 18. Capas de retina según su reflectibilidad.....	59
Figura 19. OCT de dominio de tiempo (Stratus TD-OCT)	62

Figura 20. Interferómetro de Michelson.....	64
Figura 21. Esquema del funcionamiento de TD-OCT(100).....	64
Figura 22. A) Delimitación de los márgenes de disco óptico y B) contorno del disco óptico	69
Figura 23. OCT de dominio espectral (Cirrus-OCT)	70
Figura 24. Esquema del funcionamiento de TD-OCT	71
Figura 25. Medida del espesor de CFNR en SD-OCT	73
Figura 26. Diferencias en el esquema entre TD-OCT y SD-OCT	75
Figura 27. Organigrama del protocolo exploratorio general.....	91
Figura 28. Optotipo ETDRS.....	93
Figura 29. Biómetro IOL Master	95
Figura 30. Ecógrafo ocular e implementación para efectuar ecografía (anestésico doble y gel metilcelulosa)	96
Figura 31. Cámara de fondo Zeiss FF 450+ IR plus, incluida videocámara de color 3CCD: AVT ZK-S, y cámara en blanco y negro se utilizó <i>Kodak Megaplug 1.6</i>	98
Figura 32. Fotografía a color de DNO visible A) y DNO oculta B)	99
Figura 33. Estadio de DNO en fotografía a color: A) Estadio 0; B) estadio 1; C) estadio 2; D) estadio 3	100
Figura 34. Fotografía con filtro verde en DNO visible	102
Figura 35. Estadio de DNO en autofluorescencia: A) Estadio 0; B) estadio 1; C) estadio 2; D) estadio 3	104
Figura 36. Medición planimétrica papilar con el programa de análisis Visupac 451 (versión 4.4.4).....	106
Figura 37. Campo de entrada de radio curvatura corneal y equivalente esférico paciente y casilla de corrección de magnificación de la imagen en fondo de ojo.	107
Figura 38. Con TD-OCT: a) Contorno interno accidentado en DNO; b) Contorno interno homogéneo en EDO; c) ausencia de un espacio hiporreflectivo en sujetos sanos. Con SD-OCT: d) Disminución abrupta del espacio hiporreflectivo en DNO; e) disminución gradual del espacio hiporreflectivo en forma de “V” en EDO; f) ausencia de un espacio hiporreflectivo en sujetos sanos.	109
Figura 39. Masa subretiniana hiperreflectiva.	110
Figura 40. Aumento del espesor de CFNR con TD-OCT (a) y con SD-OCT (b).....	111
Figura 41. Pérdida del espesor de CFNR con TD-OCT (a) y con SD-OCT (b)	112

Figura 42. Espesor de CFNR promedio y por cuadrantes con SD-OCT en DNO (A) y en EDO (B).....	113
Figura 43. En DNO: Reconstrucción tridimensional de SD-OCT en DNO: elevación papilar moderada (a); medida de la altura papilar con TD-OCT (b) y con SD-OCT (c). En EDO: Reconstrucción tridimensional de SD-OCT en EDO: elevación papilar marcada (d); medida de la altura papilar con TD-OCT (e) y con SD-OCT (f).....	114
Figura 44. Medición de área y diámetros horizontal y vertical en TD-OCT	115
Figura 45. Medida de área y diámetros de disco óptico en SD-OCT.....	116
Figura 46. Campímetro Humphrey	117
Figura 47. Clasificación según grado de defecto campimétrico: A) Grado 0: no defecto; B) grado 1: leve; C) grado 2: moderado; D) grado 3: avanzado	121
Figura 48. Esquema la orientación topográfica de Garway-Heath(140).....	122
Figura 49. Visibilidad de DNO según sexo.....	132
Figura 50. Tipo defecto refractivo según grupo diagnóstico.....	135
Figura 51. Equivalente esférico según grupo diagnóstico.....	136
Figura 52. Visibilidad de DNO según equivalente esférico.	137
Figura 53. Estudio de la visibilidad de DNO en fotografía a color y con diferentes filtros monocromáticos.	140
Figura 54. Contorno interno del espacio hiporreflectivo en DNO	144
Figura 55. Contorno interno del espacio hiporreflectivo en EDO.....	145
Figura 56. Disminución del espacio hiporreflectivo en DNO	146
Figura 57. Disminución del espacio hiporreflectivo en EDO	147
Figura 58. Localización de masa hiperreflectiva en DNO	149
Figura 59. Valoración cualitativa de la medida de espesor de CFNR en los tres grupos diagnósticos	150
Figura 60. Medida del espesor de CFNR según visibilidad de DNO en fotografía a color.....	152
Figura 61. Medida del espesor de CFNR según visibilidad de DNO con autofluorescencia	152
Figura 62. Porcentaje de campos visuales normales y anormales en DNO y EDO. ...	162
Figura 63. Normalidad de campos visuales en DNO en fotografía a color.....	162
Figura 64. Normalidad de campos visuales en DNO en autofluorescencia	163
Figura 65. Grado de defecto campimétrica en DNO y EDO.....	163
Figura 66. Grado de defecto campimétrico según visibilidad de DNO	164

Figura 67. Normalidad en campos visuales según estadio DNO en fotografía a color	165
Figura 68. Normalidad en campos visuales según estadio DNO en autofluorescencia	165
Figura 69. Curvas de ROC según el espesor de CFNR por cuadrantes y espesor promedio en TD-OCT	177
Figura 70. Curvas de ROC según el espesor de CFNR por cuadrantes y espesor promedio en SD-OCT.....	179

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Edema de Papila

1.1.1 Concepto y frecuencia

El término de edema de papila (EDO) se utiliza para designar la existencia de una elevación o tumefacción en el disco óptico puede obedecer a múltiples causas(1). Debido al origen etiológico múltiple es múltiples causas es necesario realizar el diagnóstico diferencial con diversas neuropatías ópticas que cursan con edema de papila en algún momento de su evolución (isquémica, infecciosa, infiltrativa, tumoral o compresiva)(2). Una de las causas más frecuentes es el “papiledema” o edema de papila por aumento de la presión intracraneal.

1.1.2 Tipos de edema de papila

Las causas de elevación del disco óptico son innumerables, tal como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Diagnóstico diferencial del disco óptico elevado

<i>Congénitas: Pseudopapiledema</i>
• Drusas de papila (ocultas y visibles)
• Elevación anormal del disco
• Persistencia de fibras de mielina
• Elevación nasal miópica
• Papila hipermetrope
• Membranas gliales
• Papila inclinada
• Papila hipoplásica
<i>Ocular</i>
• Uveítis
• Hipotonía
• Oclusión venosa
<i>Inflamatoria</i>
• Papilitis
• Neuroretinitis

• Papiloflebitis
Vasculares
• Neuropatía óptica isquémica
• Arteritis temporal
• Retinopatias proliferativas
Compresiva e infiltrativa
• Enfermedad de Graves
• Linfomas
• Tumores orbitarios
Tumoral
• Hemangioma
• Glioma
• Metastásicos
• Otros
Enfermedad sistémica
• Hipertensión arterial
• Anemia
• Uremia
• Hipoxemia
Presión intracraneal elevada: Papiledema
Traumática/tóxica

1.2 Papiledema

1.2.1 Concepto y frecuencia

Se denomina *Papiledema* a la elevación adquirida de los discos ópticos que se produce como consecuencia de un aumento de la presión intracraneal (PIC). Esta entidad clínica debe diferenciarse de elevaciones de papila secundarias a otras etiologías, que reciben el nombre común de *edema de papila*, y de las elevaciones congénitas que se denominan *pseudopapiledema*(2). Entre las causas del papiledema se encuentran; los tumores de los plexos coroideos, trombosis de los senos venosos cerebrales y otras causas de hipertensión intracraneal (trastornos en la reabsorción en el líquido céfalo raquídeo (LCR), hiperproducción del LCR, aumento de la presión venosa de los senos cerebrales).

La causa más frecuente de papiledema es el síndrome de *Pseudotumor Cerebral* conocido también como *hipertensión intracraneal idiopática*.

La incidencia de esta enfermedad es de 0.9 de 100.000 en el general de la población(3).

El rango de edad de los pacientes que padecen papiledema idiopático es amplio, siendo el pico de mayor incidencia en la tercera década de vida, con una clara predilección en el sexo femenino, sobretodo en pacientes con obesidad. Un estudio previo, reveló que el 87,5% eran mujeres, de éstas el 50% presentaba sobrepeso(3), además se ha comprobado tener una base hereditaria(2).

1.2.2 Fisiopatología del papiledema

Estudios experimentales han permitido esclarecer parcialmente su patogenia y sus repercusiones clínicas. Según *Sanders*(4), son tres los factores que secuencialmente determinan las alteraciones oftalmológicas observadas en el curso de un papiledema:

- a) Aumento de la presión intracraneal en el espacio subaracnoideo perióptico.
- b) Elevación de la presión en el sistema venoso retiniano.
- c) Alteraciones locales en la región de la lámina cribosa

1.2.3 Manifestaciones clínicas

Los papiledemas incipientes e incluso los desarrollados son en muchos casos asintomáticos y no producen alteraciones del campo visual ni de la agudeza visual, a menos que las hemorragias o el edema retiniano afecten el área macular. El principal concepto clínico que diferencia el papiledema de origen intracraneal de las demás formas de elevación adquirida del disco óptico es la característica de normalidad de la agudeza visual, el campo visual y la reacciones pupilares, en contraste con la afectación

visual que se observa en casi todos los casos de papilitis (neuritis) o de neuropatía óptica isquémica. Sólo en casos en que el papiledema se prolonga por espacio de semanas o meses, el desgaste de las fibras nerviosas tiene como resultado una pérdida progresiva del campo visual en forma de contracción irregular periférica, lo que constituye la fase atrófica del papiledema crónico con una pérdida visual grave o incluso ceguera(5).

Los pacientes con un papiledema desarrollado pueden experimentar oscurecimientos visuales transitorios muy breves, en muchos casos producidos por cambios bruscos de la posición. Los demás signos y síntomas que acompañan la papiledema están relacionados al proceso patológico de aumento de presión intracraneal: cefaleas, náuseas y vómitos(5).

1.2.4 Manifestaciones oftalmológicas

Los papiledemas frecuentemente son de carácter bilateral, aunque se describen algunos casos asimétricos de carácter unilateral con atrofia contralateral (*Síndrome de Foster Kennedy*) o unilateral estrictos.

La clasificación del papiledema se establece según su estadio evolutivo. A continuación se describen las alteraciones de fondo de ojo en las diferentes fases del papiledema(6):

- a) **Papiledema incipiente:** se caracteriza por un emborramiento de los bordes papilares superior e inferior, tortuosidad vascular, ausencia de excavación y pérdida del pulso venoso espontáneo. La agudeza visual a menudo es normal.
- b) **Papiledema en desarrollo:** se observa la presencia de edema del disco, hemorragias en astilla, exudados algodonosos, tortuosidad venosa,

hipervascularidad de la cabeza del nervio óptico, pliegues alrededor del nervio óptico (*líneas de Paton*) debidas a la separación concéntrica de la capa de epitelio pigmentario en retina. La agudeza visual es normal o levemente disminuida.

- c) **Papiledema crónico:** la presencia de hemorragias y exudados se resuelven. La papila tiene aspecto de “*corcho de champagne*” (la excavación central sigue obliterada, pero el edema periférico del disco desaparece). Se aprecian exudados duros. La agudeza visual normalmente está alterada.
- d) **Papiledema atrófico:** aparece tras meses de evolución y la agudeza visual está considerablemente disminuida.

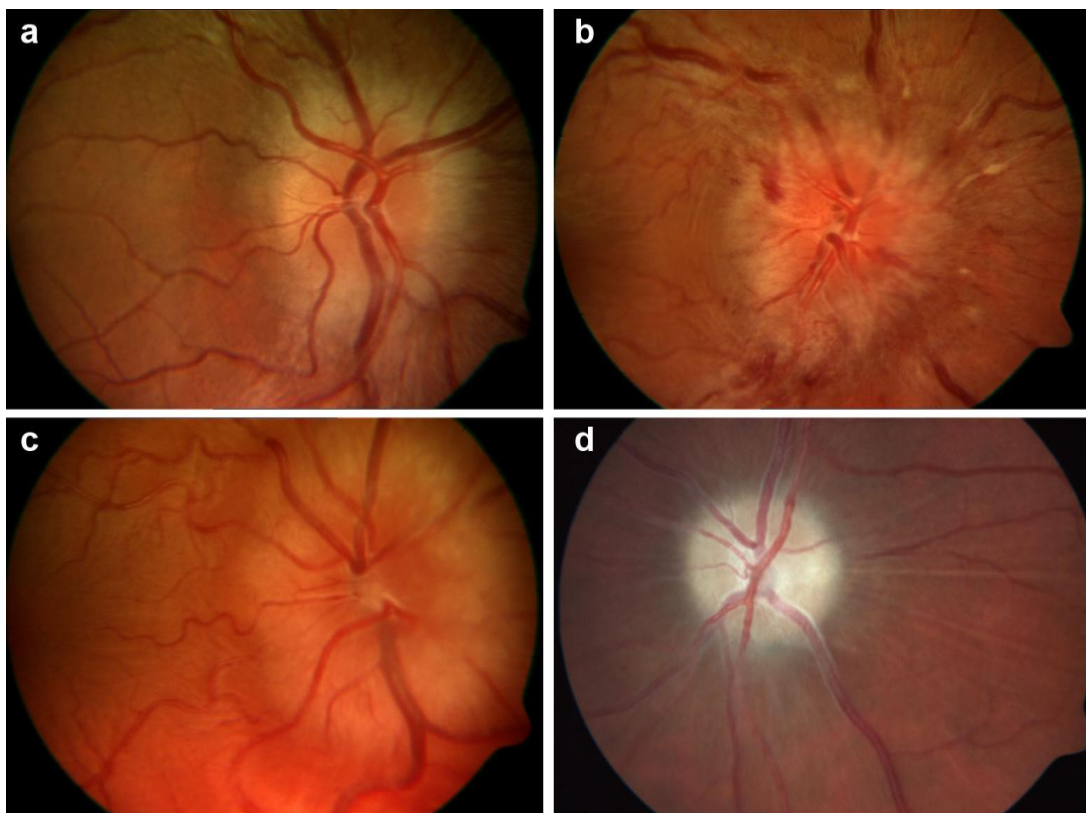


Figura 1. a) Papiledema incipiente; b) Papiledema desarrollado; c) Papiledema crónico; d) Papiledema atrófico.

1.2.5 Diagnóstico del papiledema

El papiledema frecuentemente se diagnostica mediante el examen oftalmoscópico, sin embargo, en ciertos casos la elevación de disco óptico puede no ser evidente, más aun en estadios incipientes. La angiografía fluoresceínica ha demostrado ser una prueba poco fiable en detectar alteraciones en estadios incipientes, en cambio que, en estadios desarrollados es posible en algunos casos observar una hiperfluorescencia papilar con fuga de contraste asociada a una dilatación capilar y a una tortuosidad venosa(5). La ecografía, como la tomografía computarizada y la resonancia magnética permiten detectar alteraciones existentes en las cubiertas meníngeas y en el espacio subaracnoideo perióptico, aunque con una especificidad limitada (7). Recientemente, la tomografía de coherencia óptica (OCT) se ha empleado para correlacionar la medida del espesor de CFNR (capa de fibras nerviosas retinianas) con su correspondiente imagen en fondo de ojo usando la escala de modificada Frisen según el grado de edema de papila, como el estudio realizado por *Scott*(8). Otros se han centrado en valorar la utilidad de la OCT para monitorizar la evolución de un paciente con edema de papila en el tiempo, encontrando una correlación entre la disminución del espesor de CFNR y la mejoría de la función visual a nivel campimétrico, como el realizado por *Rebolleda*(9). Finalmente, el protocolo de diagnóstico del papiledema por aumento de la presión intracraneal contempla un análisis bioquímico e inmunológico del líquido cefalorraquídeo, examen neurológico, oftalmoscópico y la punción lumbar para la medida de presión intracraneal(5).

1.2.6 Diagnóstico diferencial del edema de papila por papiledema y otras causas

El aspecto del fondo no siempre permite diferenciar si el edema de papila está producido por el aumento de la presión intracraneal (papiledema) o por otras causas de edema de papila, papilitis, neuropatía óptica isquémica, entre otras. Sin embargo, la valoración de ciertas características clínicas nos pueden ayudar a diferenciarlas (Tabla 2)

Tabla 2. Características clínicas del papiledema, neuritis óptica y neuropatía óptica isquémica(2)

	<i>Papiledema</i>	<i>Neuritis Óptica</i>	<i>Neuropatía óptica isquémica</i>
Síntomas visuales	Sin pérdida visual; pueden ocurrir oscurecimientos visuales transitorios	Pérdida de visión central, de progresión rápida, agudeza visual frecuentemente afectada	Defecto campimétrico agudo, en general altitudinal, agudeza visual variable
Otros síntomas	Cefaleas, náuseas, vómitos	Dolor a la palpación y a la movilización en el globo. Dolor orbitario o ciliar	En general ninguno.
Bilateral	Siempre bilateral, en raras ocasiones puede ser asimétrico y unilateral	Raro en adultos, puede alternar en esclerosis múltiple, frecuentemente en niños	Típicamente unilateral en la fase aguda, subsiguiente afectación del segundo ojo con cuadro de "Síndrome de Foster-Kennedy"
Pupilas	Sin anisocoria, respuestas normales	Sin anisocoria, respuesta a la luz en el lado de la neuritis	Sin anisocoria, respuesta a la luz disminuida en el lado del infarto del disco.
Agudeza visual	Normal	En general disminuida	Variable, reducción grave habitual en arteritis.
Fondo de ojo	Edema del disco de grado variable, hemorragias, microinfartos	Retrobulbar normal; en papilitis (edema de papila con algunas hemorragias en llama)	En general edema, pálido segmento del disco con algunas hemorragias en llama.
Pronóstico visual	Bueno, si se soluciona la causa de la hipertensión intracraneal	La visión suele regresar a niveles normales o funcionales	Mal pronóstico de recuperación; el segundo ojo termina por afectarse en un tercio de los casos idiopáticos.

En un estudio realizado por *Kupersmith*(10) menciona que la tomografía de coherencia óptica puede ser de utilidad en clínica para valorar la etiología de la elevación de papila

con o sin aumento de la presión intracraneal, con ello especificar la etiología del edema de papila.

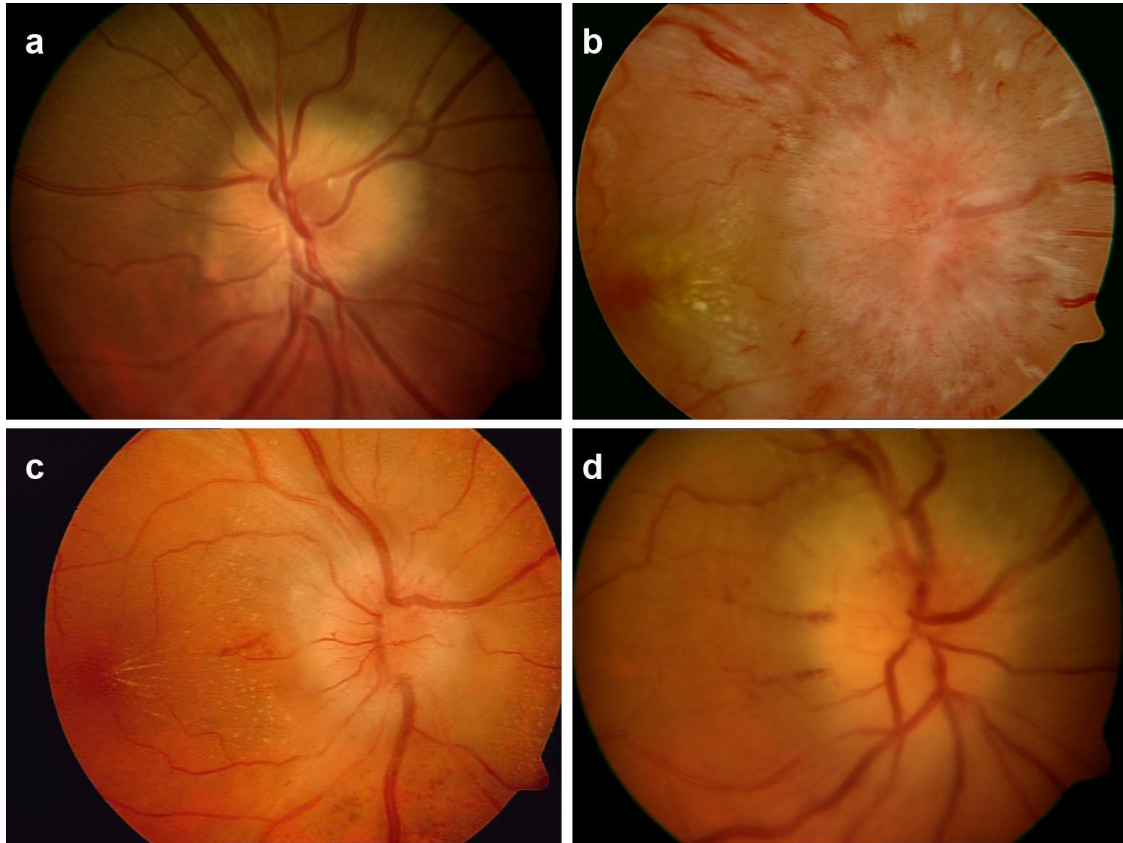


Figura 2. a) Pseudopapiledema; b) Edema de papila; c) NOIA; d) Neuritis óptica

1.3 Pseudopapiledema

1.3.1 Concepto

El pseudopapiledema es una elevación no patológica de la papila con o sin emborramiento de los márgenes, especialmente de tipo congénito(11). El origen de esta elevación de disco óptico es a nivel constitucional, es decir, no secundaria a un edema pasivo del mismo. Estas alteraciones de disco óptico pueden plantear dudas al confundirse con la presencia de un edema de papila verdadero, por lo que hace necesario un abordaje clínico eficaz para su diferenciación diagnóstica.

1.3.2 Tipos de Pseudopapiledema

A continuación se definen anomalías congénitas que cursan con la presencia de un Pseudopapiledema (Tabla 3).

Tabla 3. Tipos de Pseudopapiledema de tipo congénito(11, 12)

Patologías	Definición
Pseudopapiledema con drusas	Material hialino calcificado secundario a alteración del flujo axonal por mayor tamaño de la lámina cribosa
Pseudopapiledema sin drusas	Papila sobreelevada con o sin borramiento de los bordes, sin drusas visibles ni ocultas
Papila inclinada	Anomalía por inserción oblicua del nervio óptico, la porción inferonasal está desplazada hacia atrás, y la superotemporal elevada
Papila hipermetrópica	Papilas pequeñas, frecuentemente con borrosidad de los bordes y excavación ausente, asociada a altos defectos refractivos hipermetróticos.
Papila miópica con elevación nasal	Papilas con sobreelevación y borrosidad del borde nasal, frecuentemente con cono atrófico temporal, asociado a defectos esféricos miópicos.
Papila hipoplásica	Papila muy pequeña, pálida, con atrofia peripapilar o temporal, frecuentemente con vasos retinianos tortuosos, asociada o no a tras malformaciones oculares o sistémicas
Papilas con membranas gliales epipapilares	Papilas con restos fibrosos, persistencia de arteria hialoidea, frecuente se presentan como placas blancas irregulares que dividen papila y ocultan el trayecto de vasos sanguíneos

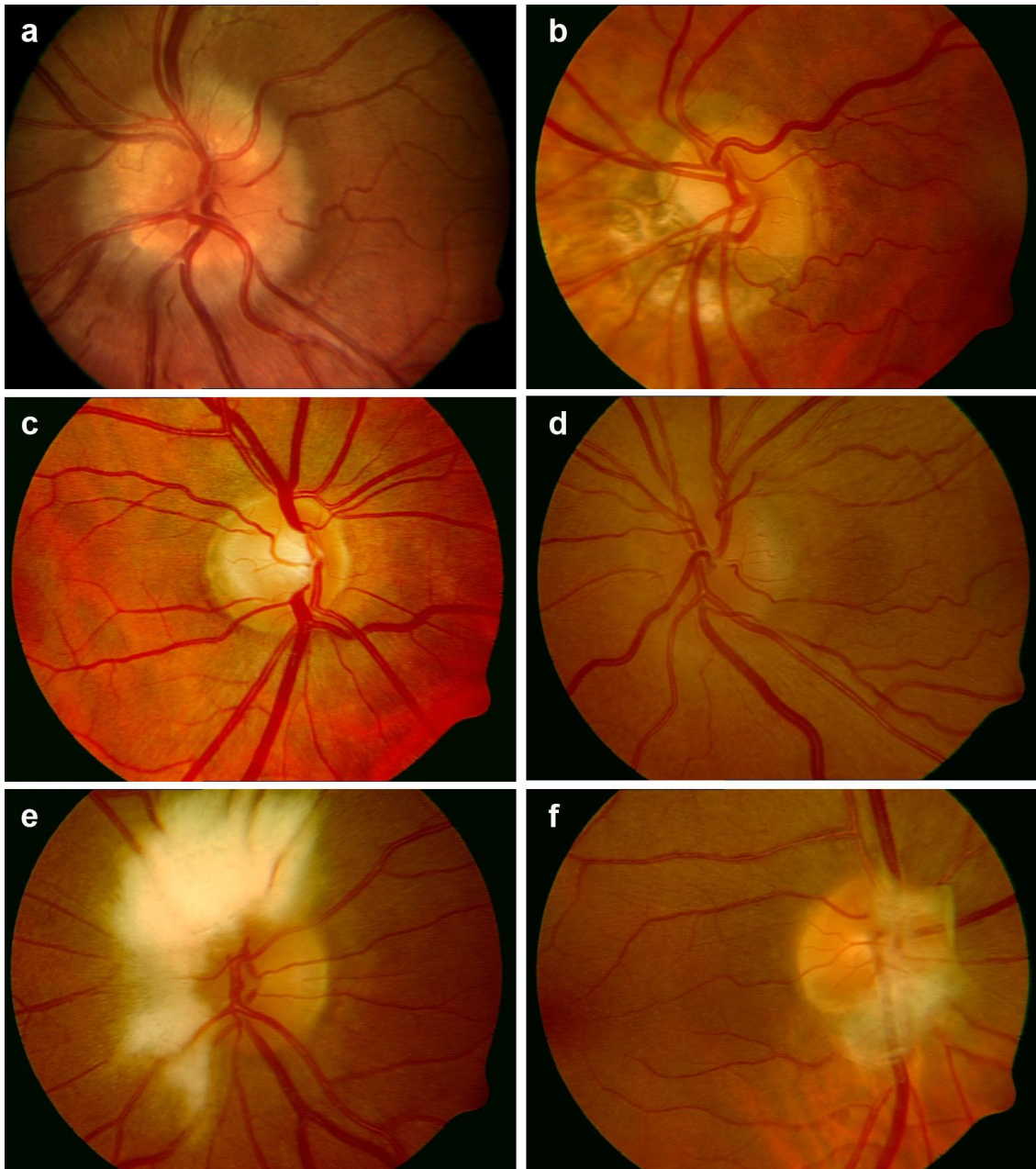


Figura 3. a) Pseudopapiledema por drusas; b) Papila inclinada; c) Papila hipermetròpica; d) Papila miòpica; e) Restos gliales.

1.4 Drusas del nervio óptico

1.4.1 Concepto y frecuencia

Las drusas de nervio óptico (DNO) son depósitos acelulares calcificados, descritos histológicamente por *Müller* en 1858 (17). La palabra *Drusen* es la forma plural de la palabra alemana usada para incrustaciones de pequeños cristales o metales en los espacios dentro de una roca. Su prevalencia se ha estimado entre el 3,4 y 24 por 1000 de la población, mientras que en estudios realizados en autopsias, la incidencia fue mayor de 10 a 20 por cada 1000 personas(13). La prevalencia clínica de drusas del disco óptico diagnosticada es mucho más baja porque pequeñas drusas superficiales y drusas enterradas pueden pasar fácilmente desapercibidas en un examen de fondo de ojo y si no se sospecha su presencia frecuentemente no se confirma el diagnóstico.

Estudios previos como el realizado por *Brown*(14) y *Lorentzen*(15) han reportado que la transmisión de las drusas de papila es de carácter hereditario dominante.

1.4.2 Histología y composición química

Las drusas del disco óptico son basófilas, órganos acelulares que contienen mucopolisacáridos, aminoácidos, ácidos desoxirribonucleico y ribonucleicos, y pequeñas cantidades de hierro y calcio, lo que hace que sean órganos parcialmente calcificados [2]. Histológicamente, su tamaño varía entre 5-1000 micras de diámetro, en su mayoría se encuentran por delante de la lámina cribosa y detrás de la membrana de Bruch. En casos raros, las drusas de disco se han encontrado posteriormente a la lámina cribosa y anteriormente como una protrusión dentro del vítreo (16, 17).

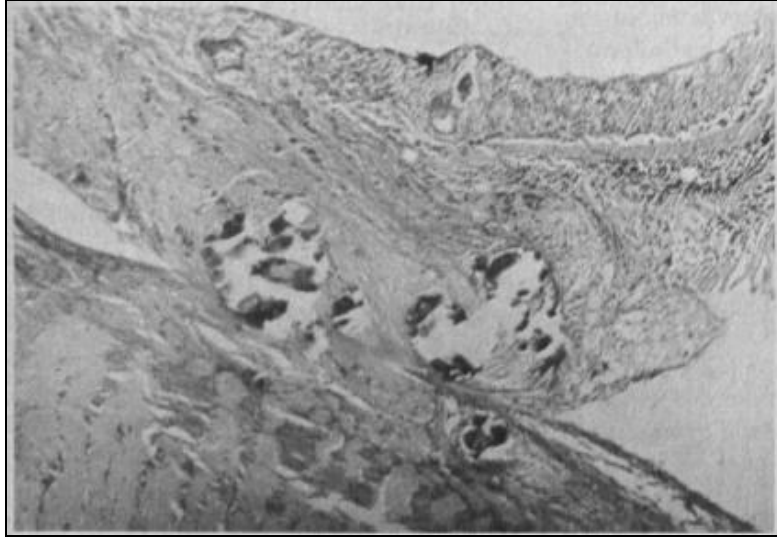


Figura 4. Imagen histológica de DNO en ojo derecho, con presencia de acúmulos laminares, basófilos, acelulares de tamaño variable distorsionando la lámina cribosa anterior de nervio óptico (magnificación x 40) (25).

1.4.3 Mecanismos fisiopatológicos

La patogénesis de las drusas de nervio óptico aún no ha sido aclarada. Entre las teorías clásicas más aceptadas se sugieren:

- 1) **Alteración del flujo axoplasmático de las células ganglionares**, ocasionado por el estancamiento del transporte axoplásmico en disco óptico, lo que produciría una acumulación de elementos hialinos, el principal componente de las drusas de disco óptico(18, 19)
- 2) **Anormal apertura del canal esclera**, asociado a un pequeño disco óptico característico de defectos hipermetrópicos altos. La presencia de pequeños canales esclerales impedirían el normal flujo axoplásmico, causando la muerte de axones y capa de fibras nerviosas retinianas, con ello favorecer la formación de drusas de nervio óptico(20, 21). Sin embargo, existen estudios que niegan la asociación de altas hipermetropías (22, 23) y la existencia de tamaños de disco

ópticos más pequeños en casos de DNO con respecto a sujetos sanos, mediante tomografía de coherencia óptica(24).

- 3) **Alteración congénita de la vascularización papilar**, lo que facilitaría la trasudación de proteínas del plasma al espacio extracelular, y con ello favorecer la aparición de las drusas(25).

1.4.4 Asociaciones a enfermedades sistémicas

La mayoría de los casos de drusas en disco óptico no están asociados a ninguna enfermedad ocular o sistémica. Sin embargo, varias condiciones están asociadas con una frecuencia de drusas de disco óptico; entre ellas, la retinosis pigmentaria (10% de los casos) (26), pseudoxantoma elástico(en el 1,4%(27) y 8,5%(28) de los casos) y las estrías angiodes (en el 5% y 21 % de los casos) (7). Las drusas del disco óptico asociadas con retinosis pigmentaria están probablemente relacionadas a una degeneración axonal de las células ganglionares retinianas secundaria al proceso de degeneración retiniana. Comúnmente DNO están asociadas a pseudoxantoma elástico por que la mayoría estos pacientes tienen estrías angiodes, siendo en muchos casos el primer signo clínico manifiesto de esta enfermedad (12,13). Existen otras anomalías oculares y sistémicas asociadas a DNO pero no de forma significativa como la atrofia retinocoroidea paravenosa pigmentada, aneurisma de arteria oftálmica, ceguera nocturna congénita, corioretinopatía central serosa peripapilar, glaucoma, hamartoma astrocítico, nanofthalmos, síndrome de Alagille(29).

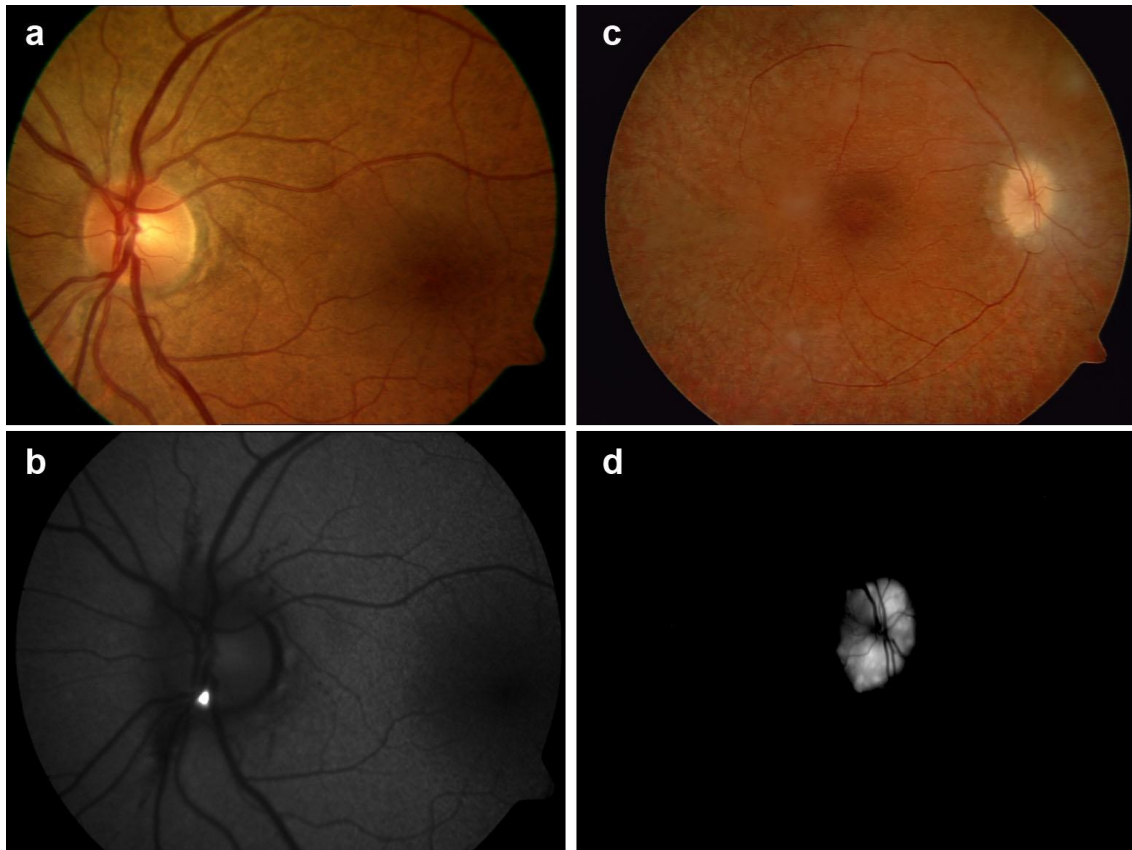


Figura 5. Fondo de ojo a color y con filtros de autofluorescencia en un caso de estrías angiodes con drusas ocultas (a y b) y Retinosis Pigmentaria con drusas visibles (c y d).

1.4.5 Manifestaciones clínicas

1.4.5.1 *Edad, sexo, bilateralidad*

La edad de aparición ha demostrado ser muy variable, con un inicio en la niñez y progresión en la edad adulta. En la mayoría de los casos se diagnostican entre la segunda y tercera década de la vida en un examen oftalmológico rutinario. Las drusas del disco óptico se ha encontrado frecuentemente en pacientes de raza blanca(29), con un ligero predominio en mujeres que en pacientes hombres y de forma bilateral entre un 65% a 90% de los casos(17, 30).

1.4.5.2 Agudeza visual

La agudeza visual normalmente no se ve afectada en pacientes con drusas de papila(31). Son diversos los estudios que afirman que se preserva una buena agudeza visual en pacientes con DNO, entre ellos el realizado por *Lorentzen*(27), *Mustonen*(32), *Wilkins*(33) y *Gili*(34). Dichos estudios reportan que las drusas de papila pueden causar de una ligera a una moderada disminución de la visión, encontrándose una mayor pérdida de visión a medida que aumenta el número y visibilidad de las DNO. Las causas que pueden condicionar la disminución de agudeza visual en los pacientes con drusas descritas son variadas, entre ellas(34): (1) complicaciones asociadas a drusas de papila; (2) hemorragias, oclusiones vasculares arteriales y venosas, membranas neovasculares, etc.; (3) enfermedades asociadas a drusas: retinosis pigmentaria, estrías angioides; (4) otras causas concomitantes, sin relación con las drusas y (5) exclusivamente debidas a las drusas.

1.4.5.3 Refracción

Estudios como los realizados por *Strassman*(35), *Jonas*(21) y *Walsh –Hoyt*(36) asociaban la aparición de DNO con la presencia de discos ópticos pequeños en fondo de ojo asociados a altos defectos refractivos hipermetrópicos. Sin embargo, otros autores con la misma técnica diagnóstico niegan esta aseveración (23, 27, 32, 37), siendo aún un tema de controversia.

La aparición de nuevas equipos como la tomografía de coherencia óptica ha demostrado ser de utilidad en la medición más precisa de ciertos parámetros de disco óptico(24).

1.4.5.4 *Campo visual*

En las fases iniciales, los pacientes con DNO frecuentemente son asintomáticos. Sin embargo, se han encontrado defectos en el campo visual en el 75% de los casos, incluso algunos de forma significativa (34, 38, 39).

La asociación de DNO con la presencia de ciertos defectos de campo visual fue analizada por primera vez en 1921(40). Los defectos de campo visual en pacientes con DNO han sido reportados a partir de la primera década de la vida e incrementar en extensión con los años y a mayor grado de visibilidad de la DNO(33, 41). En la infancia, periodo en que ha demostrado una mayor frecuencia de DNO enterradas, se ha detectado defectos de campo visual entre el 11 al 51% de los casos. En tanto en adultos, con mayor frecuencia de DNO tipo visibles, la prevalencia de defectos campimétricos se incrementa hasta alcanzar un 87%(33). Diversos estudios, han confirmado la existencia de progresión de los defectos de campo visual en pacientes con DNO(27, 32, 39, 42)

Recientemente, en un estudio realizado sobre DNO menciona que no es común encontrar defectos campimétricos en DNO de tipo enterradas(43).

Los defectos de campo visual más frecuentes se han reportado en el cuadrante nasal e inferior(39), también defectos arcuatas, ensanchamiento de la mancha ciega, y una constricción generalizada del campo visual, en su mayoría con una agudeza visual preservada(29).

El proceso de pérdida de campo visual por DNO aún es especulativo. Entre las teorías más mencionadas se encuentra que la compresión sobre los axones de células ganglionares adyacentes a DNO en disco óptico, ocasionarían su muerte, y en consecuencia una pérdida campimétrica(44). Sin embargo, la ubicación del defecto

campimétrico se ha encontrado que puede corresponder o no con la localización de la DNO (45, 46).

1.4.6 Manifestaciones oftalmológicas

Oftalmoscópicamente las drusas del nervio óptico suelen presentarse como papilas elevadas de bordes borrosos generalmente de tipo bilateral, con presencia de imágenes nodulares amarillentas visibles o no visibles:

A) Drusas superficiales o visibles: imágenes nodulares amarillentas, de número y tamaño variable, frecuentemente localizadas en la mitad nasal del disco óptico(29), detectado oftalmoscópicamente con iluminación directa u oblicua.

B) Drusas enterradas u ocultas: sin imágenes nodulares visibles, imperceptibles oftalmoscópicamente otorgando la apariencia de un pseudopapiledema, siendo necesario ser confirmadas por ecografía- B(17)

Basado en el estudio realizado por *Roh* (38), las drusas de disco óptico se pueden clasificar según el tamaño de la excavación de su disco óptico, su visibilidad y el número de acúmulos cálcicos hallados en disco óptico (Tabla 4).

Tabla 4. Estadio de las drusas de nervio óptico.

Estadio 0	Disco óptico con una pequeña excavación, sin visible DNO
Estadio 1	Disco óptico sólo con alguna drusa visible
Estadio 2	Disco óptico con mayor numero de DNO visibles, con emborronamiento de la excavación de disco óptico.
Estadio 3	Presencia de abundante cantidad de drusas visibles con una excavación oscurecida.

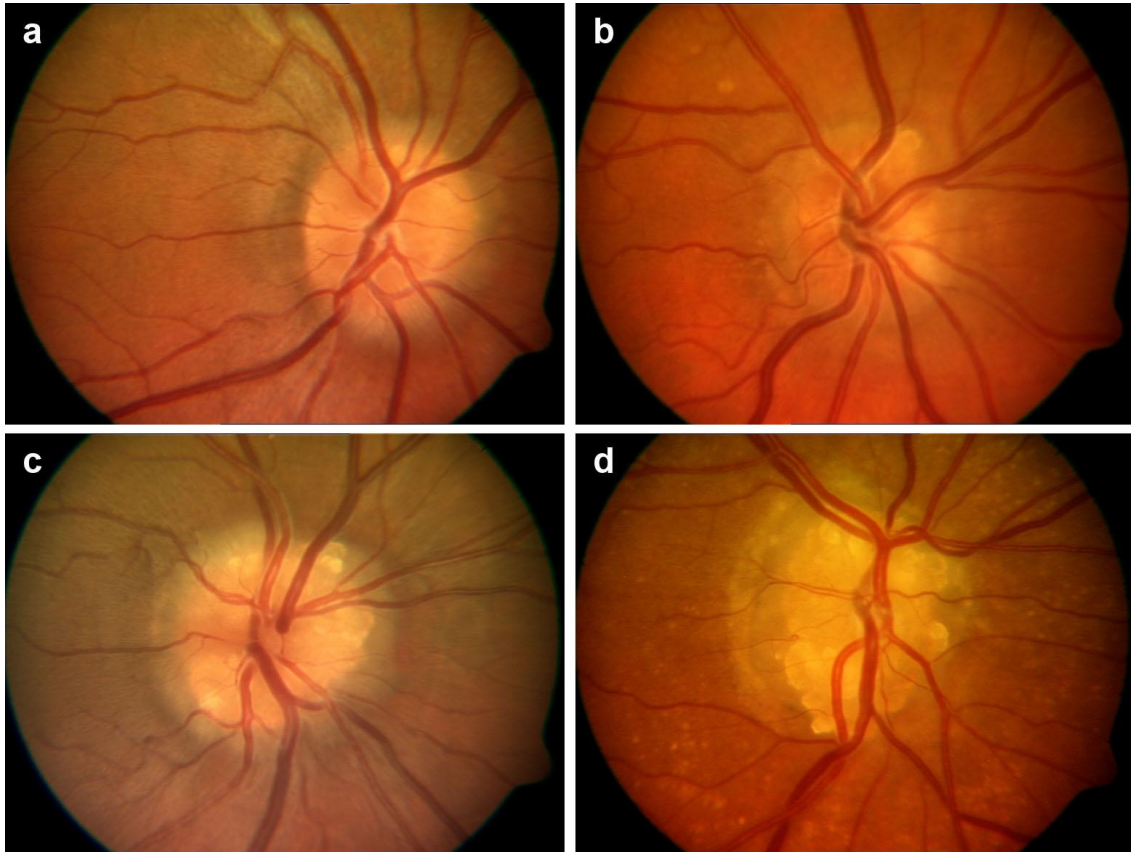


Figura 6. a) Estadio 0; b) estadio 1; c) estadio 2; d) estadio 3.

Existen una serie de características oftalmoscópicas papilares asociadas a pacientes diagnosticados con drusas de nervio óptico de tipo superficial y oculta, de las que destacamos las siguientes:

- a) **Apariencia anómala de disco óptico** encontrado en el estudio de *Wilkins* (33) en un 86% (79/92 DNO) de los casos con DNO.
- b) **Elevación de disco óptico** es una característica común en pacientes con pseudopapiledema por DNO, especialmente las de tipo profundas u ocultas (23), y en papiledema. En casos de DNO esta elevación ha demostrado ser de grado leve, sólo en raros casos se ha reportado una elevación marcada, en que las drusas han simulado la presencia de un tumor (47). Esta característica fue

encontrada por *Mustonen*(32) en el 50% de los 400 ojos diagnosticados con pseudopapiledema (307 DNO) y por *Wilkins* (33) en un 58% (46/79 DNO).

- c) **Ausencia de excavación y ausencia del pulso venoso** han sido reportada por *Mustonen* (32) en un 43% (170/400 pseudopapiledema) y en un 36% (144/400 pseudopapiledema), respectivamente. Porcentajes ligeramente superiores ha sido publicados por *Lorentzen* (15) en un 49% (26/53DNO) de los casos. Una posible hipótesis de esta ausencia de excavación es atribuido a que la elevación disco óptico encontrada en ojos con drusas, causaría un enmascaramiento de la excavación fisiológica. (48).
- d) **Anomalías vasculares** suelen asociarse a drusas de nervio óptico, tales como tortuosidad vascular, dilatación venosa (49), incremento de vasos sobre disco óptico, patrón de bifurcación anormal (23, 25), trifurcación de las arteriolas dentro o adyacentes al disco óptico y presencia de vasos ciliarretinianos (23). En su gran mayoría esta anomalía vascular no conduce a una pérdida de visión. (50). Reportada por *Mustonen* (32) en un 49% de los casos, *Roserberg* (23) en un 20% y *Borraut* (50) en un 21% (24/116). Una de las posibles teorías de formación de DNO es atribuida a una malformación embrionaria en el sistema vascular de disco óptico, lo que facilitaría la trasudación de proteínas del plasma al espacio extracelular, y con ello favorecer su aparición(23, 25, 49).
- e) **Presencia de arterias cilioretinianas** ha sido reportada por *Mustonen*(32) en su primer estudio en un 24% (307 DNO) y en su segundo estudio en un 36% (24/67 DNO) con la técnica de angiografía fluoresceínica(51). *Erkkila* (22) en su estudio en niños menores de 15 años reportó esta característica oftalmoscópica

en un 40% (36/92 DNO) de los casos. Según *Dejean* (52) una abundante vascularización ciliarretiniana puede resultar de una perturbación local a los vasos centrales de retina durante el desarrollo embrionario, similar conclusión a la reportada por *Erkkila* (53) y *Rosenberg* (23), al indicar que la primera causa de existencia de DNO sería una displasia congénita de disco óptico.

f) Hemorragias retinianas sobre disco óptico y en la región peripapilar fueron encontradas en un 6% por *Mustonen* (32) y en un 11,4% por *Harris*(54). *Borraut*(50) reporta un 14% (16/116 DNO) de casos con hemorragias, de éstos el 69% ocurrieron en pacientes con drusas profundas u ocultas, y la mayoría de las hemorragias se encontraban profundamente. Se conoce que hemorragias en DNO son hallazgos que no afectan a la visión, incluso en presencia de una afectación macular (55, 56). Se han propuesto varias teorías sobre su etiología, pudiendo ser originadas por: (1) la compresión de una vena dentro de disco óptico por las drusas, y su posterior ruptura(57); (2) el desarrollo de una membrana neovascular existente tanto en niños como en adultos (58-60); (3) una isquemia formada a causa del crecimiento de la DNO, lo que podría perjudicar la circulación en retina peripapilar(60).

g) Atrofia de pigmento peripapilar, ya sea como una causa o residuos de hemorragias subretinales (23) ha sido reportada por *Rosenberg*(23) en un 33% (54/164 DNO), mientras *Mustonen* determinó un 30% de 347 ojos con pseudopapiledema (307 DNO).

h) Alteración de la forma papilar encontrado en el estudio de *Wilkins* (33) en un 86% (79/92 DNO) de los casos analizados.

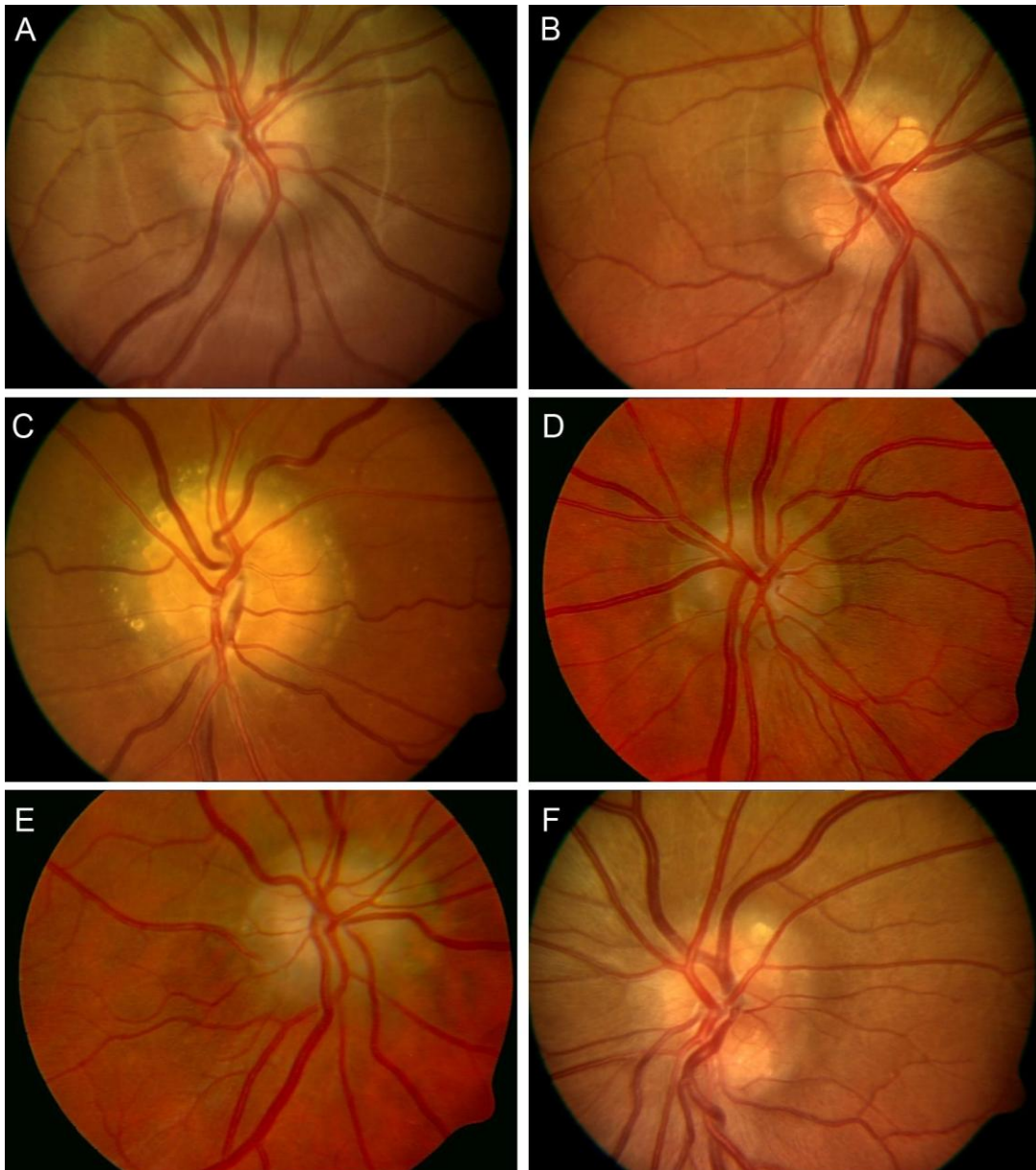


Figura 7. A) Drusas ocultas; b) drusas visibles; C) drusas visibles con alteración del color y atrofia peripapilar; D) alteración de la forma; E) arteria cilioretiniana; F) anomalía vascular.

1.4.7 Complicaciones asociadas

Drusas del disco óptico se ha encontrado ir asociada a una variedad de complicaciones vasculares, entre ellas:

- a) **Neuropatía óptica isquémica (NOI)** ha sido relacionada en pacientes con DNO(61), a causa de una oclusión vascular, frecuentemente en pacientes

menores de 20 años de edad(62). La presencia de NOI se ha descrito en pacientes con drusas de nervio óptico con disco óptico pequeño. Aumento del tamaño de las drusas dentro de disco óptico pudiese ser una causa de isquemia compresiva de los vasos sanguíneos(63).

b) Oclusión de la arteria y vena central de la retina también se ha encontrado que pacientes con DNO. La compresión de la arteria o vena por la presencia de DNO predispone una pérdida visual, encontrándose como factor de riesgo la hipertensión, el uso de anticonceptivos y la altitud, entre otras(64).

c) Neovascularización subretiniana se ha encontrado en pacientes jóvenes, con localización adyacente a disco óptico, en algunos casos extendida hacia mácula. Ciertos autores han sugerido que la presencia de DNO ocasionaría una isquemia en retina, lo que estimularía la neovascularización bajo la capa de epitelio pigmentario(65).

d) Hemorragias retinianas sin la presencia de neovascularización subretiniana usualmente ocurren en asociación con DNO, como mencionamos anteriormente(32, 54, 50, 57).

1.4.8 Manejo y tratamiento

No hay ningún tratamiento eficaz establecido para las drusas del disco óptico. Estudios previos han encontrado resultados controvertidos con la aplicación de terapia con neurotomía óptica radial, descompresión de la vaina del nervio óptico [41, 42], así como la extirpación quirúrgica de grandes drusas del disco óptico superficialmente, esta última con el gran riesgo de pérdida severa de la visión [43]. Otros autores, sugieren que

pacientes con drusas de papila, con afectación del campo visual y presión intraocular (PIO) elevada, es recomendable el uso de hipotensores oculares que bajen la PIO, aunque aún no se ha comprobado que las fibras nerviosas dañadas por DNO sean más susceptibles a una PIO alta o normal(29).

1.4.9 Diagnóstico diferencial entre pseudopapiledema por DNO y edema de papila verdadero (EDO)

La diferenciación entre un edema de papila (EDO) y un pseudopapiledema por drusas de papila (DNO) es clínicamente importante. El edema de papila por aumento de presión intracraneal (papiledema) es una condición neurológica grave, mientras que el pseudopapiledema por drusas de papila normalmente es una patología con una evolución benigna(66). Sin embargo, el diagnóstico diferencial puede resultar difícil, especialmente en pacientes con drusas ocultas o enterradas.

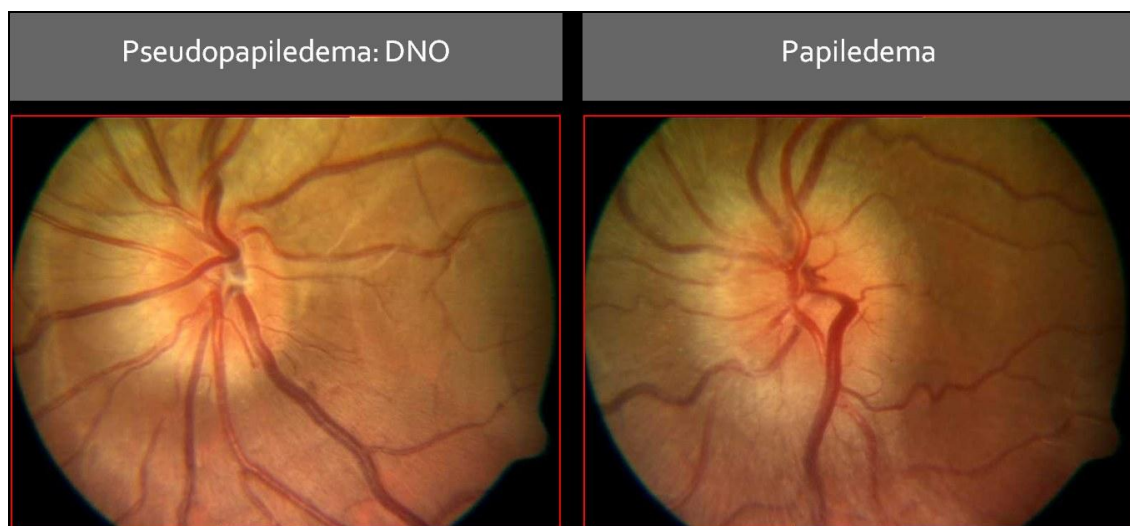


Figura 8. Fotografía de fondo de ojo a color entre un pseudopapiledema por DNO ocultas y un papiledema

A nivel oftalmoscópico se han descrito una serie de signos clínicos que nos podrían ayudar distinguir entre ambas entidades(11) (Tabla 5).

Tabla 5. Características oftalmoscópicas en edema de papila por papiledema y pseudopapiledema por drusas de nervio óptico.

Edema de papila (Papiledema)	Pseudopapiledema (DNO) ocultas)
<ul style="list-style-type: none"> • Desaparición de la excavación papilar en casos avanzados 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de excavación central
<ul style="list-style-type: none"> • Borrosidad de fibras nerviosas peripapilares 	<ul style="list-style-type: none"> • Fibras nerviosas peripapilares nítidas
<ul style="list-style-type: none"> • La elevación se extiende hasta retina peripapilar 	<ul style="list-style-type: none"> • La elevación sólo afecta a la papila
<ul style="list-style-type: none"> • No reflejo luminoso alrededor de papila 	<ul style="list-style-type: none"> • Retroiluminación peripapilar de las drusas
<ul style="list-style-type: none"> • Ramificaciones vasculares de configuración normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Patrones anómalos de ramificación vascular
<ul style="list-style-type: none"> • Ingurgitación venosa 	<ul style="list-style-type: none"> • No ingurgitación venosa
<ul style="list-style-type: none"> • Pulso venoso espontáneo presente o ausente 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulso venoso espontáneo presente o ausente
<ul style="list-style-type: none"> • La vascularización se oculta en los bordes de la papila 	<ul style="list-style-type: none"> • La vascularización es visible en los bordes de la papila
<ul style="list-style-type: none"> • ± exudados o microinfartos 	<ul style="list-style-type: none"> • No exudados ni microinfartos

Tanto en un pseudopapiledema por drusas de nervio óptico como en un edema de papila verdadero, los pacientes pueden ser asintomáticos y con similares características fundoscópicas, lo que origina una confusión al aclarar si la apariencia sobreelevada de nervio óptico es debido a una patología leve o grave. Lo que requiere la búsqueda de nuevos exámenes que ayuden al diagnóstico diferencial, y eviten una evaluación exhaustiva, invasiva (en ocasiones con exámenes dolorosos el paciente) y de gran coste económico.

Se han descrito diversos métodos diagnósticos para las drusas de papila: la exploración de fondo de ojo(67), el fenómeno de autofluorescencia(68), la angiografía fluoresceínica(51), y la tomografía axial computarizada(69) entre los más empleados, con la ecografía ocular(70) como patrón “oro” en la confirmación de DNO.

Recientemente, la tomografía de coherencia óptica (OCT) se ha empleado para la valoración del nervio óptico en pacientes con drusas, edema de papila y otras neuropatías(71, 72). Estudios previos han mostrado la utilidad de la tomografía de coherencia óptica en el diagnóstico diferencial entre drusas de papila y papiledema

empleando OCT dominio de tiempo (TD-OCT) (74) y, más recientemente, OCT dominio espectral (SD-OCT)(75, 76), con una serie de hallazgos tomográficos cualitativos y cuantitativos.

1.5 Técnicas de Diagnóstico

1.5.1 Ecografía B

Desde su aparición en la década de los años 80, la ecografía B se ha considerado como el patrón de referencia (“prueba oro”) en el diagnóstico de DNO, tanto las de tipo visibles como ocultas(30, 79). Estos depósitos cálcicos aparecen como imágenes redondeadas con alta reflexibilidad sobre la ecografía B, lo que hace que grandes y pequeñas drusas sean fácilmente detectables, aún en niños poco colaboradores.

Al realizar el examen de ecografía B y reducir la ganancia en dB, conlleva a que los ecos débiles hagan desaparecer la mayoría de las estructuras oculares, sin embargo, los ecos fuertes provenientes de las DNO persisten. La detección puede lograrse con una cantidad de ganancia media e incluso baja (menor a 60 dB), gracias a su contenido cálcico(70, 79, 80).

La alta fiabilidad de la ecografía B en la detección de DNO, tanto visibles como enterradas, ha sido confirmada en estudios previos, mediante la comparación de diferentes métodos diagnóstico como Tomografía axial computarizada (TAC), oftalmoscopia y ecografía B, considerando esta última como “prueba oro” para la detección de estos acúmulos cálcicos(43, 79). Entre las ventajas de este método comparado con otras técnicas es que todo el área del disco óptico puede ser escaneada a través de ciertos movimientos de barrido con la sonda ecográfica(30, 81).

Han sido descritas ciertas complicaciones en la interpretación de esta técnica en casos de papiledemas crónicos, donde pequeñas acúmulos refractivos en la elevación de disco óptico pueden simular una DNO verdadera o pseudodrusa(82, 83). Por otra parte, en raras lesiones, tales como en un granuloma calcificado, ciertas lesiones vasculares, o en un astrocitoma, pueden imitar la presencia de DNO, siendo necesario realizar un diagnóstico diferencial con otras entidades que den una imagen ecográfica similar (30). En la mayoría de los casos confusos de papiledema, las DNO pueden ser detectadas mediante ultrasonidos, y menos frecuente por neurorradiología. Si no se detectan drusas ecográficamente, es poco probable que se trate de una DNO verdadera(29).

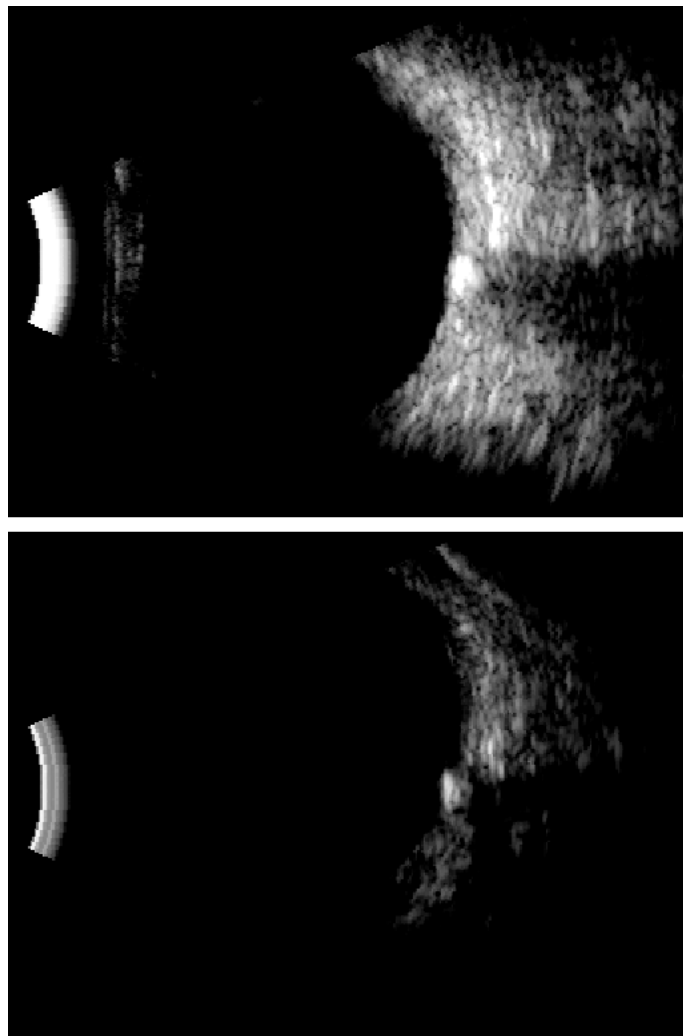


Figura 9. Ecografía ocular B con presencia de DNO

1.5.2 Oftalmoscopía directa

Oftalmoscópicamente las DNO suelen presentarse con papilas elevadas de bordes borrosos habitualmente de forma bilateral, con imágenes nodulares amarillentas (drusas superficiales o visibles) o sin ellas (drusas profundas u ocultas)(17). En el examen oftalmoscópico la evolución de las DNO ha demostrado ser un proceso dinámico, durante la infancia suelen presentar una apariencia oculta, para posteriormente a partir de la segunda década de vida pasan a ser más superficiales (drusas superficiales o visibles). Las drusas superficiales del nervio óptico son normalmente fácilmente identificables. Sin embargo, las drusas ocultas pueden ser difíciles de diferenciar oftalmoscópicamente de un papiledema verdadero, lo que plantea duda en el diagnóstico diferencial con un verdadero edema de papila(17, 23, 29), siendo esta una limitación en el análisis con fotografía de fondo de ojo convencional(84).

Se ha relacionado la presencia de ciertos hallazgos oftalmoscópicos en papila que pueden hacernos sospechar sobre la presencia de DNO, tales como elevación de disco óptico, bordes borrosos, ausencia de excavación, alteraciones vasculares y/o atrofia peripapilar. Es necesario destacar que en muchas ocasiones estos signos clínicos no son suficientes para hacer un diagnóstico diferencial definitivo, lo que requiere de otros métodos diagnósticos.

1.5.3 Fotografía de fondo de ojo

1.5.3.1 Fotografía de fondo de ojo a color

Dentro de las técnicas más sencillas para visualizar DNO de tipo visibles, se encuentra la fotografía de fondo de ojo. En sus comienzos enfocada en la fotografía de disco óptico a color, posteriormente se observó que gracias a la utilización de ciertos filtros era posible el diferenciar entre DNO visibles y ocultas.

La mayor limitación en el análisis de drusas de nervio óptico con fotografía de fondo de ojo convencional(84) versus oftalmoscopia directa es la incapacidad de la primera para observar una imagen en 3D de la elevación de disco óptico signo clínico característicos en DNO ocultas.

1.5.3.2 Fotografía con filtro verde

La fotografía monocromática con filtro verde (libre de rojo) (540-575 nm) permite resaltar las alteraciones vasculares, la capa de fibras nerviosas retinianas y las drusas de papila visibles y brillantes(85). *Mustonen*(86) en su estudio de 180 pacientes con DNO analizó la fotografía de capa de fibras nerviosas retiniana para valorar la repercusión funcional de las drusas de papila y correlacionarla con los posibles defectos en campo visual.

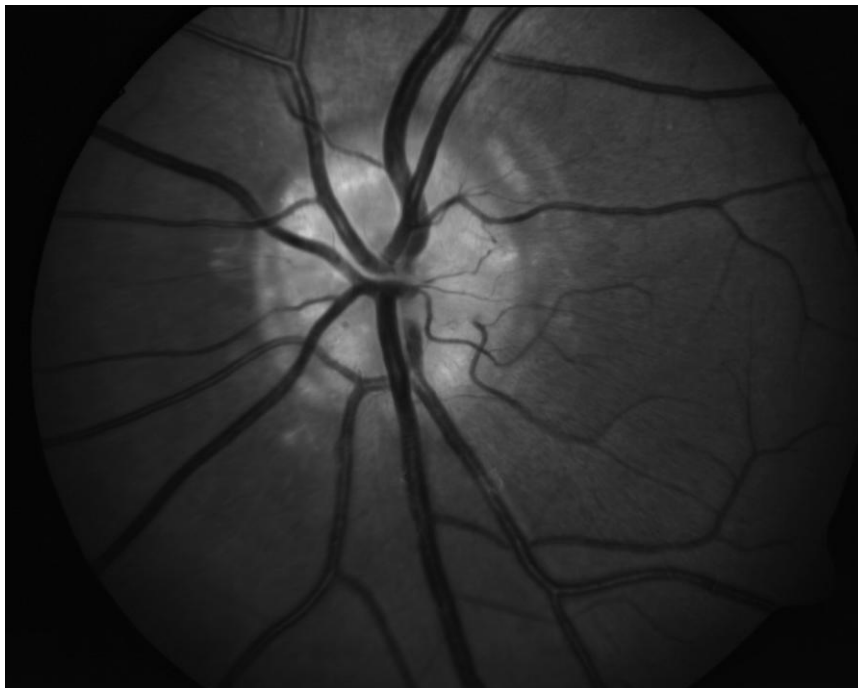


Figura 10. Fotografía de drusas de nervio óptico con filtro verde.

1.5.3.3 Fotografía monocromática con filtro rojo

La fotografía monocromática con filtro rojo (630-640 nm) permite penetrar hasta la capa de coroides, y con ello resaltar estructuras retinianas y papilares de localización más profunda. Proporciona imágenes papilares de bajo contraste, con la vascularización retiniana desdibujada, en la que se resaltan las alteraciones coroideas como lesiones pigmentadas (nevus coroideo), tumores (melanomas, hemangioma) y lesiones inflamatorias coroideas(87). Sin embargo, hasta la fecha no ha sido documentado su utilización en el diagnóstico de las drusas de nervio óptico.

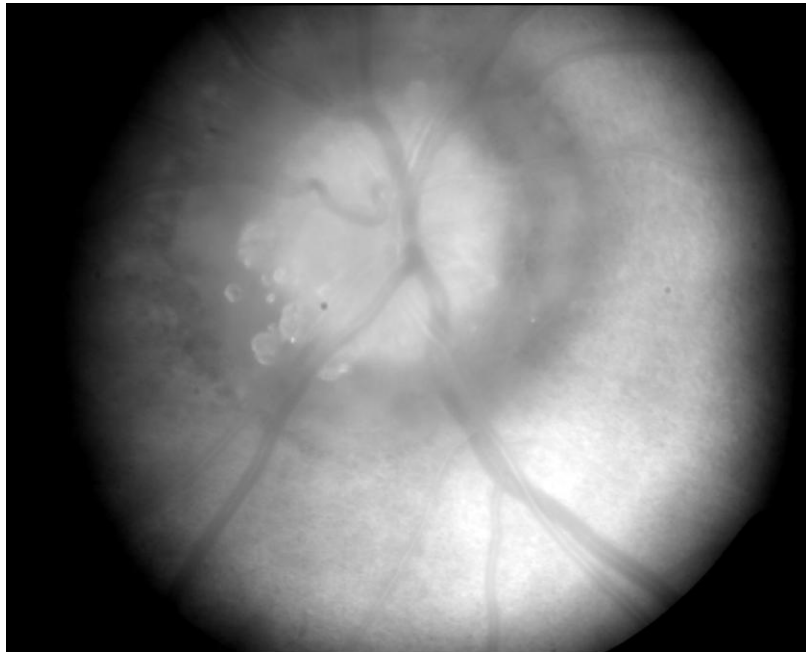


Figura 11. Fotografía de drusas de nervio óptico con filtro rojo.

1.5.3.4 Fotografía con filtro de Autofluorescencia y Angiografía Fluoresceínica

Se define como «autofluorescencia» o «fluorescencia preinyección» a la capacidad de los tejidos oculares de emitir luz en un rango entre 520-530 nm cuando utilizamos el filtro excitador y barrera, en ausencia de inyección de fluoresceína.(87). Esta característica fue descrita por primera vez a finales de los años 60 (65, 88). Las DNO

presentan el fenómeno de autofluorescencia: aparecen como imágenes blancas hiperfluorescentes cuando son visualizadas con una cámara de fondo de ojo con los filtros de angiografía fluoresceínica antes de la inyección del colorante. Esta técnica ha demostrado ser más sensible que el examen de oftalmoscopia para detectar DNO ocultas, pero menos eficaz que la ecografía B(79).

En este apartado se hace necesario diferenciar el concepto de autofluorescencia y «pseudofluorescencia», este último utilizado en la detección de DNO como una falsa autofluorescencia que se produce por el solapamiento de las longitudes de onda de los filtros excitador y barrera (87). Lo que produce que luz no filtrada pase a través del sistema pudiendo simular una falsa fluorescencia. Los filtros empleados pueden degradarse con el uso, permitiendo el paso de longitudes de ondas más amplias, aumentando las posibilidades de autofluorescencia. Por este motivo, se recomienda reemplazar los filtros cada 5 años(87).

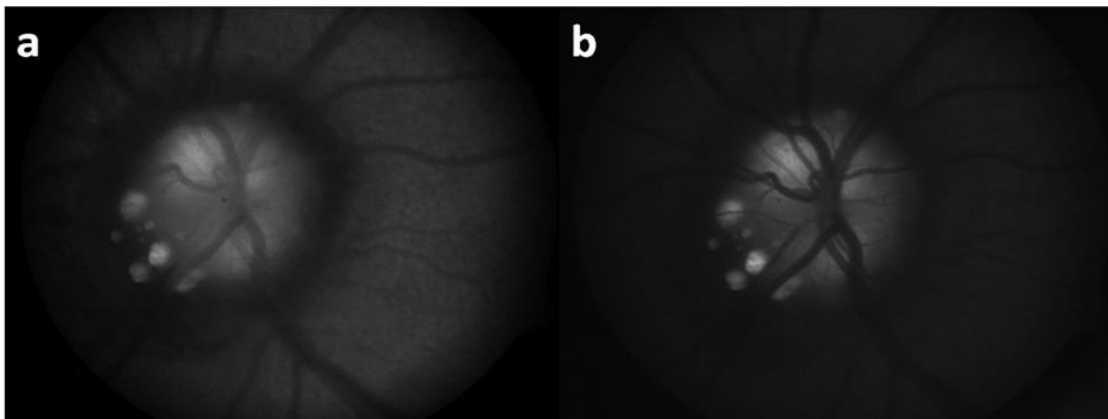


Figura 12. a) Drusas de nervio óptico con filtros de autofluorescencia; b) drusas de nervio óptico con filtros de angiografía fluoresceína (excitador y barrera)

Angiografía fluoresceínica (AGF) es otra prueba de utilidad para diferenciar DNO ocultas y papiledema. DNO pueden mostrar una irregular hiperfluorescencia en estadios tardíos de la angiografía. En cambio, papiledema puede mostrar una temprana fuga de contraste alrededor de retina, lo que dificulta la delimitación de los márgenes de disco

óptico (80, 89). Esta distinción sólo es posible cuando cada etapa de la angiografía es cuidadosamente estudiada, lo que no debe utilizarse como razón para no requerir un examen de neuroimagen. Otros autores(53) describen la detección de DNO como un retraso en el relleno de la capa coriocapilar peripapilar, apoyando la hipótesis de una alteración del desarrollo embriológico de los vasos retinianos centrales y ciliares posteriores.

1.5.4 Tomografía axial computarizada (TAC)

Las drusas de nervio óptico analizadas con tomografía axial computarizada habitualmente se presentan como pequeñas calcificaciones blanquecinas, al igual que en ecografía B(69). Esta técnica ha sido encontrada ser más sensible que el examen de oftalmoscopia en la detección de DNO(80), pero menos efectiva que la ecografía B(79). Con el objeto de comparar ambas técnicas, *Kurt- Levin*(79) en su estudio de 21 sujetos diagnosticados con DNO encuentra que sólo 9 casos fueron detectados por TAC, mientras que el 100% de los casos fueron detectados por ecografía B, lo que demuestra que es posible perder un gran número de casos de DNO de pequeña dimensión en el examen de TAC. Otros factores como la radiación en que se expone al paciente y su alto coste económico, hacen que el TAC sea una prueba poco común en el diagnóstico de DNO(29).



Figura 13. Tomografía axial computarizada con presencia de DNO

1.5.5 Polarimetría láser de CFNR (Gdx)

La técnica de polarimetría láser se ha propuesto como un instrumento reproducible, objetivo y rápido en el análisis de CFNR, siendo de utilidad en el diagnóstico precoz de pérdida de CFNR, en el seguimiento de patologías glaucomatosas y otras neuropatías de nervio óptico. Esta técnica utiliza las propiedades birrefringentes de CFNR para calcular su espesor peripapilar *in vivo*. La luz láser de 780 nm es proyectada sobre retina, actuando como medio refringente sobre los axones de las células ganglionares que conforman la CFNR, la modificación del estado de polarización de la luz láser, permitiría el análisis del espesor de las CFNR(90).

Mistlberger (91) en su estudio de 38 ojos con DNO, encontró una buena correlación entre los resultados entregados por polarimetría láser y la pérdida funcional de CFNR, siendo el espesor de CFNR disminuido en aquellos ojos con defectos de campo visual. La polarimetría láser de CFNR no ha demostrado poder diferenciar entre DNO visibles y DNO ocultas(91). *Tatlipinar* (90) en su estudio de 23 ojos con DNO visibles, encontró que el espesor de CFNR estaba disminuido comparado con ojos normales, siendo mayor la pérdida en ojos con un mayor grado de DNO.

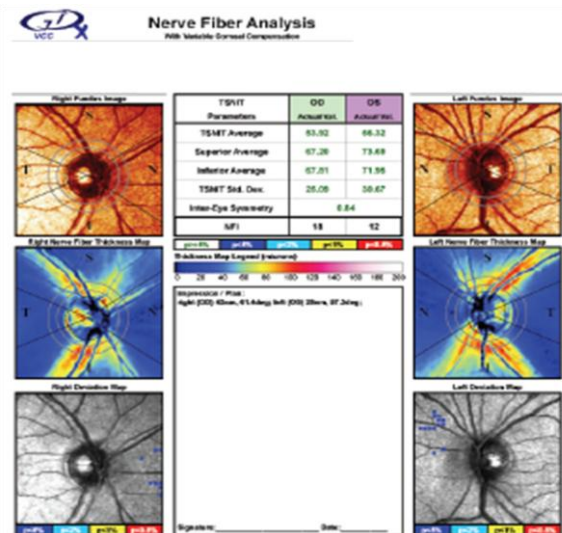


Figura 14. Impreso de la polarimetría láser GDX

1.5.6 Estudios electrofisiológicos

Las pruebas electrofisiológicas no son realmente necesarias para diagnosticar DNO, pero pueden ser útil para identificar el grado de una neuropatía óptica. Lo que se basaba esta prueba era en evaluar los potenciales evocados con estímulo de flash y patrón. Un estudio previo con esta técnica realizada sobre 36 ojos con DNO, observó que el 97% de los ojos tenía una respuesta alterada. Por otra parte, un estudio prospectivo de 29 ojos con DNO, observó que la latencia prolongada de la onda P100 (PEV patrón) se prolongó en 12 ojos (41%), y una amplitud reducida o ausencia del componente N95 en el electroretinograma patrón (P-ERG) en el 79% de los ojos [48], lo que implicaría una disfunción preclínica de las células ganglionares de la retina en DNO. Por tanto, el ERG patrón (electroretinograma) podría entonces ser una manera sensible e invasiva de detectar defectos precoces en las células ganglionares.

1.5.7 Oftalmoscopia con láser de barrido (SLO)

La oftalmoscopia con láser de barrido (SLO) es un sistema utilizado para la detección de DNO y otras anomalías de disco óptico. El mecanismo de funcionamiento consiste en un fino haz de luz de láser que libera energía sobre la retina. La luz reflejada desde aquí se detecta, posteriormente se forma una imagen proyectada en un monitor (92). Dependiendo del tipo de longitud de onda que se utilice es posible observar diferentes estructuras, por ejemplo luz emitida con longitudes de onda corta (540 nm, verde) produce imágenes de alta resolución de las DNO visibles, los vasos retinianos y la capa de fibras nerviosas. En cambio, al utilizar luz de longitud de onda larga (780 nm, infrarrojo) y el modo confocal del SLO permite identificar las estructuras más profundas como drusas ocultas (con forma de “burbujas”) y los vasos coroideos. *Haynes*(93) analiza con SLO y ecografía B a 12 ojos con elevados discos ópticos, encontrando que ambas técnicas identifican DNO en 10 de los 12 ojos.

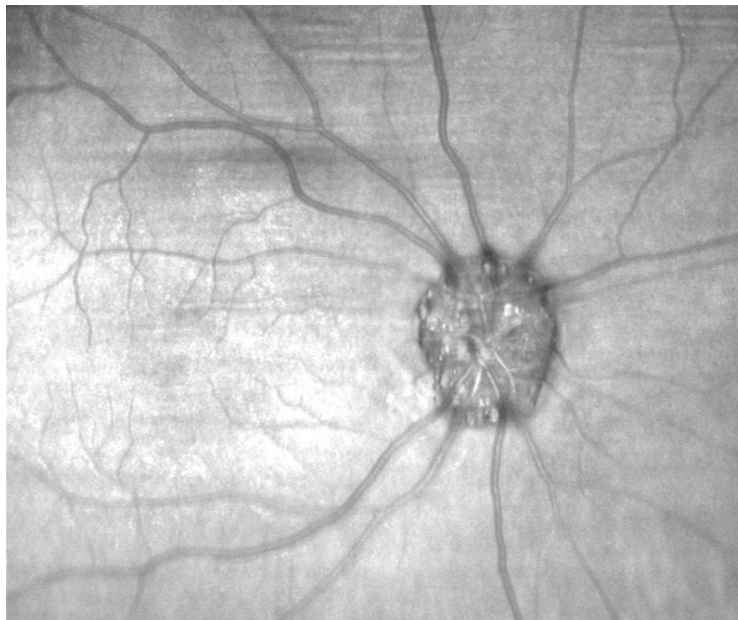


Figura 15. Drusas de papila visibles visualizadas con SLO

1.6 Tomografía de coherencia óptica (OCT)

1.6.1 Utilidad Clínica

Tomografía de coherencia óptica (OCT) es un método no invasivo que permite visualizar *in vivo* estructuras en retina. Esta técnica fue introducida en 1991 por *Huang y colaboradores* (94), sin embargo, dentro de la práctica clínica comenzó a partir de 1995(95). Actualmente es una herramienta de gran utilidad en el área de la oftalmología y neurooftalmología, por su capacidad de proveer una visualización transversal de retina con una alta resolución, y permitir un análisis cuantitativo de la morfología retiniana(96).

1.6.2 Conceptos Fundamentales

Para conocer el funcionamiento de la OCT es necesario explicar los siguientes conceptos básicos:

- i. **A-scan:** Se representa de forma unidimensional, en forma de pico según dos ejes (x,y), siendo el eje “x” la presentación del tiempo y el eje “y” la amplitud, en OCT se relaciona A-scan con la medida axial o longitudinal. La obtención de múltiples A scan conforman un B-scan.
- ii. **B-scan:** Se representa de forma bidimensional, en OCT se relaciona con un corte de barrido o sección óptica transversal. La obtención de múltiples B-scan en paralelo genera un cubo tridimensional que contiene toda la información del tejido que se analiza.

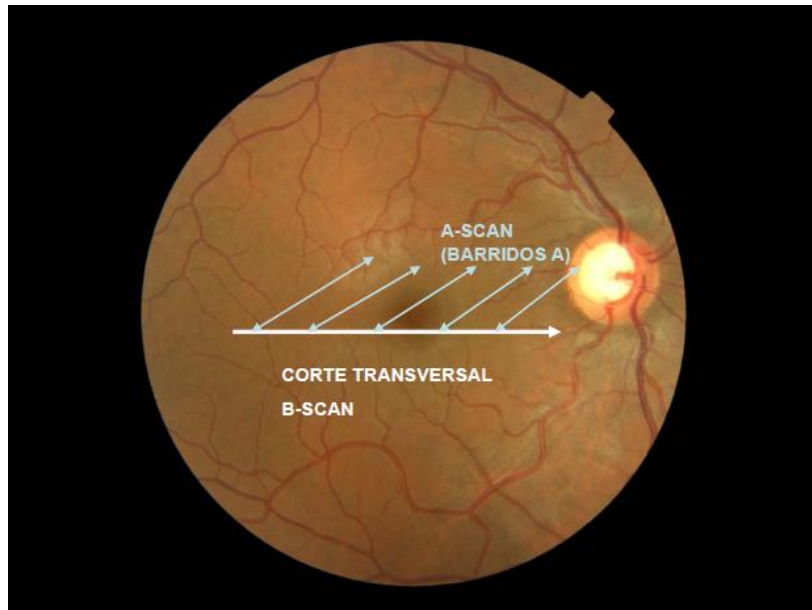


Figura 16. Representación del barrido B-scan compuesto por múltiples A-scan. La profundidad de longitud de una medida de A-scan suele ser aproximadamente de 2 mm, mientras que la longitud de la imagen B-scan suele ser por defecto unos 6 mm.

- iii. **Coherencia de la luz:** Esta se define como la capacidad de que dos ondas luminosas interfieran en el tiempo entre sí. Este principio basado en el interferómetro de Michelson utilizado en OCT, en que solo podremos notar interferencias cuando la diferencia de la longitud entre los dos caminos sea menor que la mitad de la longitud de coherencia(97).
- iv. **Interferometría de baja coherencia:** A diferencia de la interferometría convencional que utiliza una longitud de coherencia larga (interferometría láser) y la interferencia de la luz que ocurre sobre distancias medida en metros, en OCT la interferencia se acota a una distancia en micras, gracias al uso de fuentes de luz de banda ancha (es decir, que pueden emitir sobre una amplia gama de frecuencias). La luz de una amplia banda se puede generar usando diodos superluminiscentes (LED brillantes) o láseres con pulsos extremadamente cortos (Femtosegundo)(97).

v. **Resoluciones:** Se define como la mínima distancia que existe entre dos puntos próximos, pero que podemos identificarlos como diferentes(97):

a) **Resolución axial:** Este límite de resolución viene dado por la longitud de coherencia. Para que dos haces de luz coherentes puedan interferir deben proceder de dos puntos situados a la mitad de la distancia de coherencia del haz. Este constituye el límite de resolución axial del OCT.

b) **Resolución transversal:** Este depende de la anchura del haz incidente, limitado por la calidad de los medios ópticos oculares.

vi. **Artefactos:**

Los artefactos es la discrepancia existente entre los límites detectados automáticamente por el instrumento como retina anterior y posterior, y los límites detectados por el examinador. Estos artefactos pueden aumentar o reducir los resultados cuantitativos de la medida clínica. Una ilustración mostrada en el estudio de *Pierre-Kahn* (98), de dos exudados intrarretinianos que producen una hiperreflexibilidad (flechas blancas) generan (izquierda) un error en los límites de la retina entregados por el instrumento de forma automática (a la derecha), esto produce dos defectos denominados *artefactos* (flechas negras) en la medida de grosor de capa de fibras nerviosas retinianas(98).

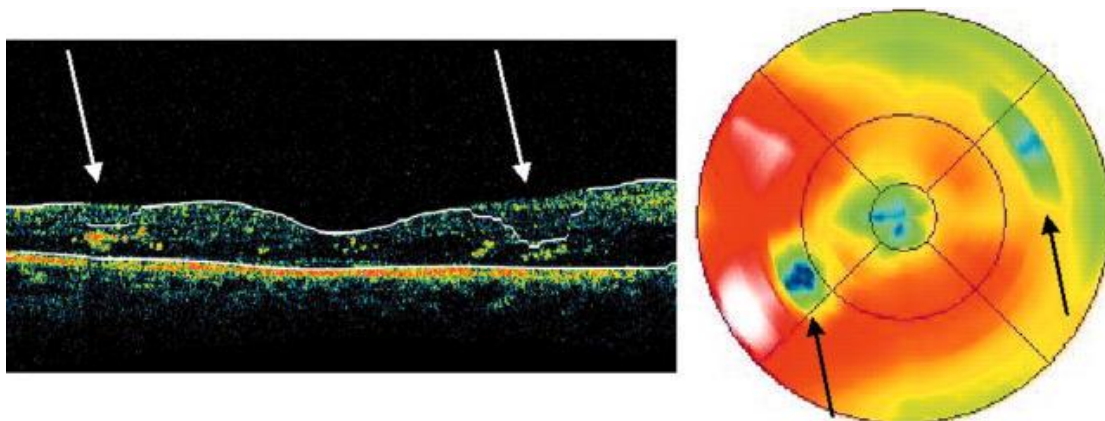


Figura 17. Artefactos en OCT (98)

Tabla 6. Artefactos en la exploración de retina con OCT

• Mala adquisición de la imagen
• Error en la identificación de la retina interna y externa
• Imagen degradada de barrido
• Barridos descentrados
• Movimientos oculares/parpadeo
• Errores inducidos por opacidades vítreas
• Artefactos vasculares
• Desalineamientos

vii. **Reflectividad de las estructuras retinianas:**

Las estructuras retinianas son representadas con una escala de color en la pantalla en función de la capacidad de reflectividad de cada una. En OCT la reflectividad de un tejido es el resultado de la combinación de la reflectividad del mismo y de las propiedades ópticas de los tejidos más superficiales.

En la escala cromática, los colores cálidos indican una alta reflectividad, en tanto, los colores fríos representan una baja reflectividad:

a) **Alta reflectividad:** Se representa mediante los colores blanco y rojo, indicando que los tejidos presentan una gran reflexión, bloqueando la transmisión de la luz. Entre ellos se encuentran el epitelio pigmentario de retina (EPR), capa coriocapilar, capa de fibras nerviosas y la presencia de ciertas alteraciones como sangre, exudados lipídicos, zona fibrosada.

b) **Media reflectividad:** Se representa mediante los colores verde y amarillo, correspondientes con las capas retinianas que van desde la membrana limitante interna (MLI) a la plexiforme externa.

c) **Baja reflectividad:** Se representa mediante los colores negro y azul, indicativo que el tejido posee muy poca reflexión de la luz. Entre ellos se encuentran la capa de los fotorreceptores y ciertas alteraciones como edema, cavidades quísticas de contenido seroso, vítreo, entre otras.

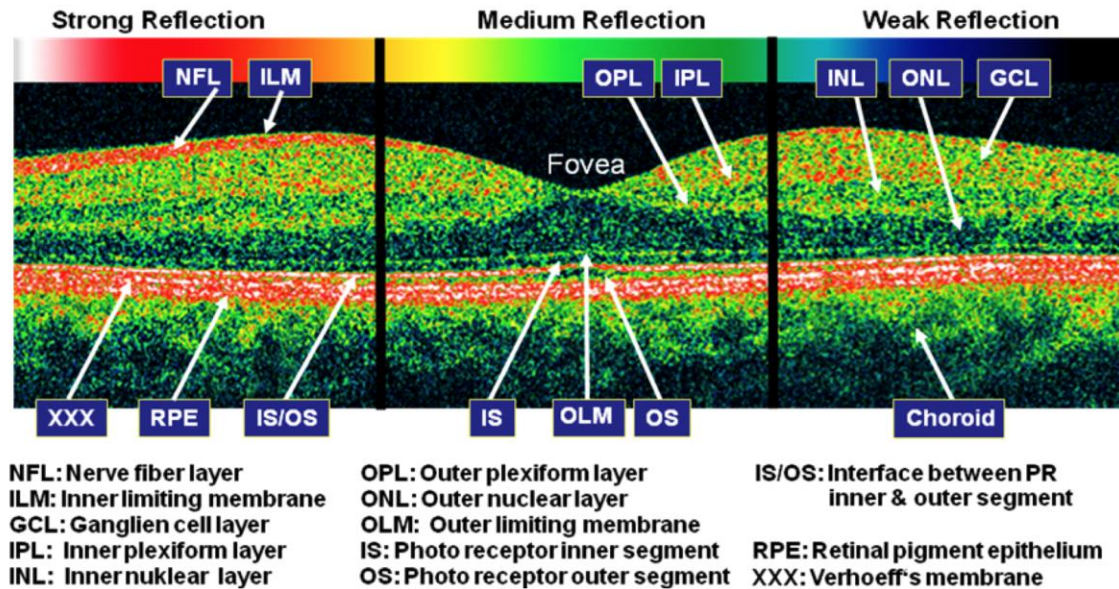


Figura 18. Capas de retina según su reflectibilidad

1.6.3 Historia

El estudio con tomografía de coherencia óptica se inició hace menos de 20 años. La primera imagen retiniana se realizó en 1989 en el laboratorio de *James G. Fujimoto*, y *David Huang*. El montaje del primer prototipo oftálmico se realizó en el New England Eye Center, Tufts University Medicine School in Boston, Massachusetts, y las primeras imágenes *in vivo* capturadas fueron a partir de 1994. En ese mismo año, la tecnología fue patentada y transferida a Carl Zeiss Meditec, Inc. (Dublín, California).

La primera OCT disponible en el mercado, se denominó OCT1, comercializada a partir de 1996, luego OCT2 en el año 2000 y OCT3 (OCT de Dominio de Tiempo TD-OCT) comercializada en el 2002. Este último permite escanear cuatro veces más rápido que OCT2 y proporcionar imágenes con una resolución teórica de hasta 7 μm . En 2006,

surge OCT de Dominio espectral o Dominio de Fourier (SD-OCT), con considerables mejoras rapidez en la adquisición de la imagen y con alta resolución(99).

Tabla 7. Características técnicas de los dispositivos comerciales de Tomografía de Coherencia Óptica de primera generación.

OCT de primera generación[38]					
Equipo	Fabricante	Resolución Axial (μm)	Resolución Transversal (μm)	Velocidad Escaneo (A scan/s)	Características
OCT1	Carl Zeiss Meditec, Humphrey Division, Dublin, CA, USA	15	> 20	100	Primera dispositivo OCT en adquirir una imagen seccional tomográfica
OCT3 (Stratus OCT)	Carl Zeiss Meditec Dublin, CA, USA)	10	20	400	Mayor resolución axial y longitudinal.

Tabla 8. Características técnicas de los dispositivos comerciales de Tomografía de Coherencia Óptica de última generación

OCT de última generación[37]					
Equipo	Fabricante	Resolución Axial (μm)	Resolución Transversal (μm)	Velocidad Escaneo (A scan/s)	Características
RTVue	OptoVue	5	15	26.000	Segmentación de múltiples capa de retina, módulo OCT de SA.
Cirrus HD-OCT	Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA	5	15	27.000	Segmentación MLI y EPR. Imagen SLO. Imágenes HD. Módulo de SA
Spectralis OCT +HRA	Heidelberg engineering	4 - 7	14	40.000	SLO de alta resolución. Control movimiento ojo, imagen infrarroja, autofluorescencia, angiografía ICG, autofluorescencia.

SOCT Copernicus HR	Optopol Techonology SA	3	12 a 18	52.000	Análisis del fluido de los vasos sanguíneos en retina. Módulo OCT-SA
SOCT Copernicus +	Optopol Techonology SA	5	12 a 18	27.000	Análisis del fluido de los vasos sanguíneos en retina. Módulo OCT-SA
Spectral OCT and SLO	OPKO instruments/OTI OPKO Health	5	15-ene	27.000	Microperimetría. Lente adicional OCT-SA
3D OCT 1000	Topcon Medical Imaing Systems	5 a 6	20	18.000	Combina OCT con cámara de fondo de ojo no midriática incorporada (12,3 megapíxeles)
3D OCT 2000	Topcon Medical Imaing Systems	5 a 6	20	27.000	Combina OCT con cámara de fondo de ojo no midriática incorporada (12,3 megapíxeles)
RS-3000 OCT RetinaScan	Nidek/Indo	4	20	53.000	SLO incorporado. Auto-tracking. Medida complejo células ganglionares
Bioptigen SDOCT	Bioptigen	4.5		20.000	Portátil, sonda flexible. Se utiliza en investigación animal. Flujo Doppler.

TD: Tiempo de dominio; **SLO** (scanning laser ophthalmoscope); **MLI:** membrana limitante interna; **EPR:** epitelio pigmentario; **HD:** alta definición; **GPA:** análisis de progresión del glaucoma; **AGF:** angiografías de fluoresceína; **ICG:** verde de indocianina.

1.6.4 Tipo de OCT

Definiremos la base física de Tomografía de coherencia óptica de Dominio de Tiempo (TD-OCT) y de Dominio Espectral (SD-OCT), así como los protocolos de análisis empleados en nuestro estudio.

1.6.4.1 Tomografía de coherencia de dominio de tiempo (TD-OCT)

En el 2006 la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó el uso de Tomografía de Coherencia Óptica de Tiempo de Dominio (TD-OCT) con el nombre de Stratus OCT (*Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, California*).

Basado en un interferómetro de fibra óptica de Michelson analiza la estructura retiniana, la medición es realizada por el tiempo de retraso de la luz reflejada y la retrodispersión desde diferentes capas en la retina. Gracias a la combinación de múltiples ecos luminosos (A-scan y B-scan) permite crear una imagen bidimensional. Para imágenes del segmento posterior, el TD-OCT adquiere 512 A-scan transversales x 1024 A-scans axiales en 1.28-1.3 segundos, con ello conformar una imagen en 2D con una resolución axial de 10 μm y transversal de 20 μm (71).



Figura 19. OCT de dominio de tiempo (Stratus TD-OCT)

1.6.4.1.1 Base física

Paso 1: La fuente de luz viene del “brazo fuente”, consistente en una fuente de luz diodo láser superluminescente (SLD) de baja coherencia óptica cercano al infrarrojo.

Paso 2: La luz desde la fuente de luz (SLD) pasa a través de un acoplador de fibra que divide la luz hacia el “brazo de referencia” y el “brazo de la muestra” (retina del ojo analizado).

Paso 3: El “brazo de referencia” dirige el haz a un espejo de referencia, el cual varía su posición en función del haz de exploración con el propósito de igualar el haz de exploración y el haz de referencia.

Paso 4: El “brazo de la muestra”, emite el haz de exploración que se proyecta sobre la retina, posteriormente su retraso de su reflexión dependerá de la distancia a la que se encuentren los tejidos oculares y a la reflectividad de éstos.

Paso 5: La interferencia entre la luz que regresa desde el “brazo de referencia” y el “brazo de la muestra”, es captada por un espejo divisorio, para luego dirigirse a una célula fotosensible o fotodetector en el “brazo detector” donde se recoge toda la información que posteriormente se digitalizará.

Por desplazamiento del espejo del brazo de referencia y giro del espejo del galvanómetro, una imagen en 2D es obtenida del análisis de microestructuras retinianas.

INTERFERÓMETRO DE MICHELSON

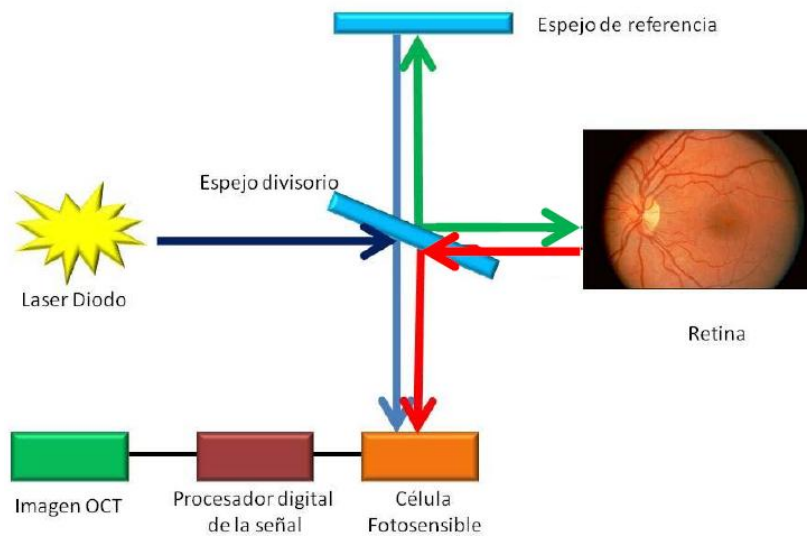


Figura 20. Interferómetro de Michelson

Las diferencias de reflectividad halladas por el software del TD-OCT permiten identificar como retina interna a la interface vítreo-retina y como retina externa al epitelio pigmentario de la retina y segmentos externos de los fotorreceptores. La construcción del mapa de espesor retiniano usado por TD-OCT, muestra una pequeña porción de la zona analizada (6-radial-line B-scan), y el área restante es interpolada.

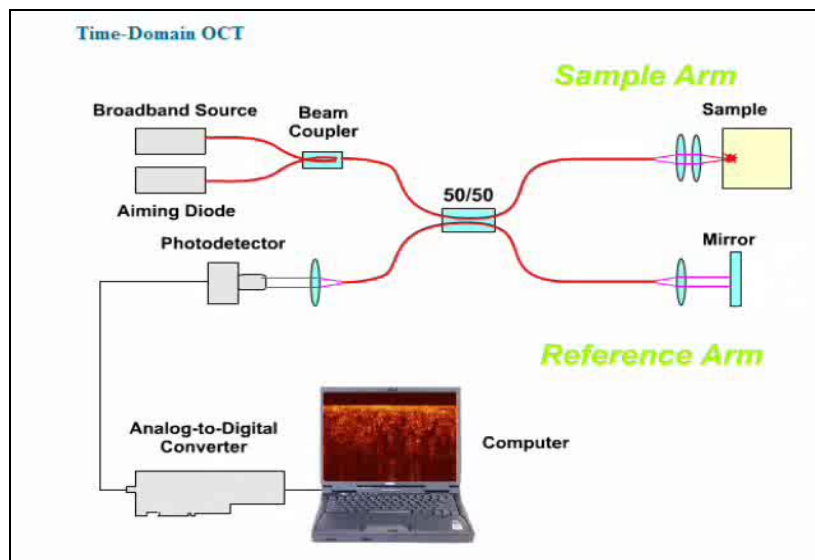


Figura 21. Esquema del funcionamiento de TD-OCT(100).

1.6.4.1.2 *Protocolos de adquisición de tomografías con TD-OCT*

Los protocolos de adquisición de tomografías en mácula y disco óptico con TD-OCT, son los mostrados a continuación:

Protocolos	Características
Macular thickness map	Analiza espesor macular. Realiza una serie de 6 a 24 barridos lineales equidistantes entre sí, cada barrido compuesto por 512 A-scan
Fast macular thickness map	Analiza espesor macular modo rápido. Realiza una serie de 6 barridos lineales, cada barrido compuesto por 768 barridos en A-scan (lo que corresponde a 128 barridos por línea) en un menor tiempo que protocolo Macular thickness map.
Optic disc	Analiza disco óptico. Realiza 6 barridos lineales sobre disco óptico (con una diferencia de 45° entre cada barrido), con un diámetro de círculo de 4 mm.
Fast optic disc	Analiza disco óptico modo rápido. Realiza 6 barridos lineales radiales de 4 mm en un menor tiempo que el protocolo Optic disc
RNFL thickness (3.4)	Analiza el espesor de CFNR. Realiza tres barridos circulares alrededor de disco óptico de 3.4 mm de diámetro
RNFL thickness (2.27xdisc)	Analiza el grosor de CFNR. Realiza un único barrido circular alrededor de disco óptico de 2.27 veces mayor que el círculo predeterminado.
Fast RNFL thickness (3.4)	Analiza del grosor de CFNR modo rápido. Realiza 3 barridos circulares de 3,4 mm de diámetro en un menor tiempo que RNFL thickness

1.6.4.1.3 *Medida del espesor de CFNR y parámetros de la cabeza de nervio óptico*

El protocolo de análisis de RNFL en TD-OCT (Stratus OCT) calcula el grosor retiniano como la distancia entre la interfase vitreoretiniana y la unión entre el segmento interno y externo de los fotorreceptores, exactamente encima del epitelio pigmentario retiniano. Luego el software del instrumento realiza una serie algoritmos basados en la reflectividad (medida en decibelios) de los barridos individuales A, con ello estima el espesor de la RNFL. Posteriormente, el OCT compara datos del espesor de RNFL con una base de datos normales que incluye el instrumento, en base a la edad del paciente y el tamaño de la papila. Hay que tener en cuenta que esta base datos del instrumento incluye pacientes mayores a 18 años, por lo que no nos permite analizar la normalidad de la CFNR en menores de edad.

La comparación del espesor de CFNR en función de la base de datos utiliza un código de color cromático verde, amarillo y rojo, para indicar los percentiles de distribución normal. Los parámetros de RNFL entre el 5% y 95% de normalidad son clasificados como normales siendo anotados en color verde sobre el reporte de análisis. Los parámetros entre el 1% y 5% de normalidad son clasificados en el límite siendo anotados de color amarillo sobre el reporte de análisis. Los parámetros de RNFL por debajo del 1% de normalidad son clasificados como anormales y son anotados de color rojo. Parámetros por encima de 95% de normalidad son clasificados por encima de la normalidad y son anotados de color blanco.

Dentro de las diferentes posibilidades de análisis, el protocolo de análisis circular de diámetro fijo alrededor del disco óptico ha sido usado como el estándar en muchas investigaciones. Los protocolos frecuentemente usados para medir el espesor de la CFNR son *RNFL thickness (3.4mm)* y el *Fast RNFL thickness (3.4mm)*. El primero realiza la adquisición de tres análisis circulares de 3.46 mm de diámetro alrededor del disco óptico, los cuales pueden ser promediados. El segundo utiliza tres análisis circulares de baja resolución capturados de forma secuencial en una sola adquisición de análisis. El *RNFL thickness* está compuesto de un círculo con 512 A escaneados/imagen, requiere 1.28 segundos de tiempo para el análisis, en cambio, el *Fast thickness RNFL* se compone de 3 círculos de 256 A- escaneos/imagen y un menor tiempo de 1.92 segundos. La medida de espesor de RNFL puede ser medida por cuadrantes, hora reloj y obtener un promedio general. *Paunescu* (101) en su estudio determina que la mejor reproducibilidad de la medida de espesor de RNFL en ojos dilatados es cuando la medida es realizada con el protocolo *Fast RNFL* que cuando es realizada con el protocolo *RNFL Thickness* (de alta densidad) adquirido en modo

regular, a causa del mayor tiempo que necesita el modo regular para adquisición de la imagen.

Existen diferentes opciones de diámetro para medir el espesor de RNFL: 2.9 mm, 3.4 mm y 4.5 mm. *Schuman*(102) en su investigación de 11 sujetos normales y 10 pacientes glaucomatosos analizados con las tres opciones de diámetro de medida, concluye que el diámetro de 3,4 mm es el que tiene mejor reproducibilidad, definido en investigaciones recientes como el diámetro estándar utilizado en la medida de espesor de RNFL en OCT.

Comparando las primeras generaciones de OCT con la tercera generación de OCT, este último permite un protocolo de análisis de alta densidad y produce imágenes con alta transversal densidad píxel, por tanto resulta en una mejor calidad de imagen(103).

Los parámetros de la cabeza de disco óptico analizados con tomografía de coherencia óptica de Dominio de Tiempo (OCT Stratus) en nuestro estudio fueron realizados con el protocolo “*Fast Optic Disc*”, compuesto por una serie de 6 barridos lineales de 4 mm equidistantes entre sí, los cuales giran alrededor de un eje central común. Cada scan lineal consistente en 512 A-scan transversos y 1024 axiales por imagen. El software de TD-OCT determina automáticamente el contorno del disco óptico como el término de la capa del epitelio pigmentario en retina y la capa de la coriocalpilar en cada uno de los seis radios analizados. El margen de la cabeza del nervio óptico (CNO) es la línea unión de los extremos, una segunda línea paralela a la anterior es dibujada a 150 μm anterior a la primera, las estructuras localizadas por debajo de esta línea se consideran como la excavación del nervio óptico y las estructuras por encima de ella delimitan el anillo neuroretiniano.

El protocolo de “*Fast Optic Disc*” ha demostrado tener mayor reproducibilidad que el protocolo adquirido de modo regular de “*Optic Disc*” en el mismo instrumento, probablemente porque el primero demora un menor tiempo en adquirir los datos, siendo necesarios menos movimientos de refijación ocular por parte del paciente(101).

Este equipo realiza dos mediciones cuantitativas de la papila, una es el área del anillo neuroretiniano, indicado en color rojo en la tomografía radial individual. La otra medida es la distancia mínima entre la superficie de la CFNR y el EPR. A cada lado de la papila, el análisis calcula esta distancia (indicada en líneas amarillas), con ello estima la anchura media del nervio óptico. La imagen traza los contornos del disco en rojo y los de la excavación en verde. Los cuadrantes superior (S), inferior (I), nasal (N) y temporal (T), así como el ojo a analizar (derecho u izquierdo) son especificados. Para cada barrido se muestran los puntos de referencia del disco con una cruz roja dentro de un círculo y los bordes de la excavación con cruces verdes (Figura 22).

El contorno del disco óptico es extrapolado por el software, basado sobre el resultado de 12 puntos(96). El tiempo empleado es de 1.92 segundos para realizar un análisis en 2D de CNO, este tiempo resulta excesivo, por los constantes movimientos microsacádicos y defectos de captura que pueden ser introducidos, siendo necesario una realineación constante de las líneas de barrido A.

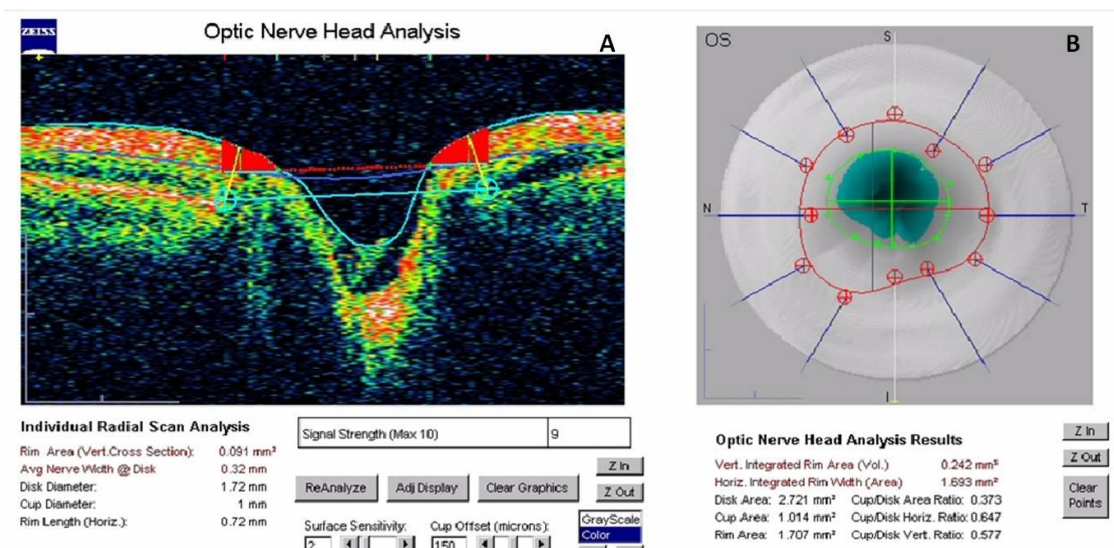


Figura 22. A) Delimitación de los márgenes de disco óptico y B) contorno del disco óptico

Aunque los márgenes de la CNO son automáticamente definidos por el propio software del instrumento, es necesario realizar un ajuste manual del borde del epitelio pigmentario en cada de las 6 líneas de barrido, con el fin de mejorar la delimitación de los márgenes de disco óptico, y así obtener valores de áreas y diámetros de disco óptico de una forma más precisa. *Iliev* (104) en su estudio encontraron necesaria una corrección manual de los márgenes del disco óptico en un 53% de 49 ojos evaluados debido a falta de precisión del software automatizado del OCT.

1.6.4.2 Tomografía de coherencia de Dominio de Tiempo (SD-OCT)

El primer prototipo de tomografía de coherencia óptica de Dominio Espectral o Dominio de Fourier (SD-OCT), fue construido por *Johanner de Boer*, en el hospital de Massachusetts. Entre sus propiedades se destacan una ultra rápida velocidad de adquisición de imagen, y una alta resolución(100). La FDA aprobó comercialmente los instrumentos basados en SD-OCT hasta con una resolución axial de 5-7 μm y una

resolución transversal de 10–20 μm . El SD-OCT, Cirrus OCT adquiere sobre 27000 escaneados por segundo (105-107).



Figura 23. OCT de dominio espectral (Cirrus-OCT)

1.6.4.2.1 Base física

SD-OCT utiliza una fuente de luz similar a la utilizada en el TD-OCT. La principal diferencia entre TD-OCT y SD-OCT, es el procesamiento de la información reflejada desde el brazo de referencia y el ojo. Mientras el TD-OCT utiliza un fotodetector, el SD-OCT usa un espectrómetro, compuesto por una red de transmisión y lente de focalización aire-espacio, donde la información es analizada por patrones de interferencias.

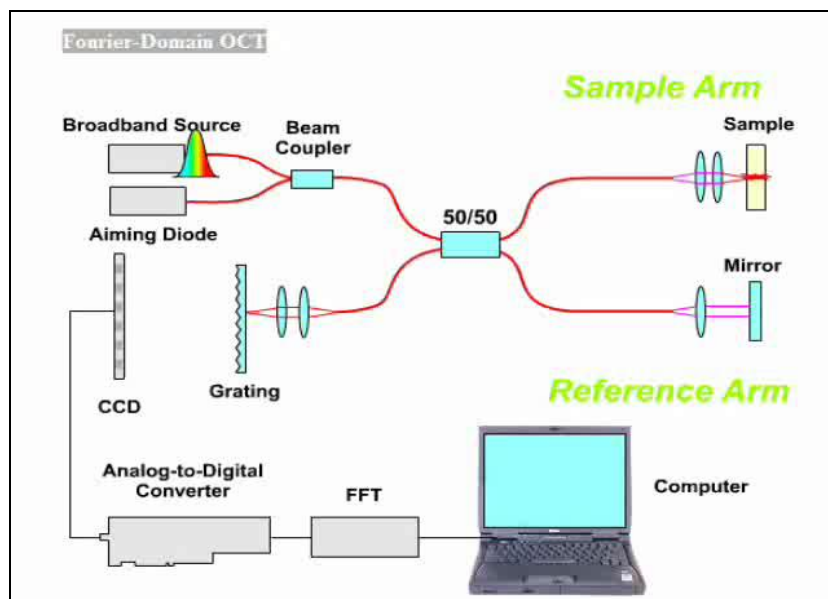


Figura 24. Esquema del funcionamiento de TD-OCT(100)

Posteriormente, la información del espectrómetro es sometida a una transformada de Fourier (por ello su nombre de Dominio de Fourier) para crear la imagen. Gracias a la ultra rapidez de adquisición de datos de alta resolución, es posible capturar señales débiles y analizar áreas más extensas de retina. La visualización de datos en SD-OCT pasa de ser de 2D a 3D, y entrega la opción de crear una imagen de video.

1.6.4.2.2 *Protocolos de adquisición de tomografías con SD-OCT*

Los protocolos de adquisición de tomografías en mácula y disco óptico con SD-OCT, son los mostrados a continuación:

Protocolos	Características
Macular cube 512 x 128	Analiza mácula. Escanea un área de 6 x 6 mm con 128 líneas (B scans) compuesta cada una con 512 A-scans, excepto la vertical y horizontal con 1024 A-scan cada una. Explora gran área de retina y proporciona grosores, volúmenes e imágenes 3 D.
Macular cube 200 x 200	Analiza mácula. Escanea un área de 6 x 6 mm con 200 líneas (B scans) de 200 A-scans, excepto la vertical y horizontal con 1000 A-scan cada una.
5 Line raster	Realiza análisis de alta definición. Escanea 5 líneas paralelas de igual longitud, cada línea compuesta por 4096 A-scan.

5 Line raster -HD	Realiza análisis de alta definición. Este sistema es igual al 5 line raster pero cada línea está más resaltada, para obtener imágenes de mayor resolución.
Optic disc cube 200 x 200	Analiza parámetros de nervio óptico y grosor de CFNR. Escanea un área de 6 x 6 mm, capturando un cubo de datos de 200 x 200 barridos (40.000 puntos y 27.000 A-scan/seg).

1.6.4.2.3 Medida del espesor de CFNR y parámetros de la cabeza de nervio óptico

La medida del espesor de CFNR y parámetros de la cabeza de disco óptico son realizados con el protocolo “*Optic Disc Cube 200 x 200*” en tomografía de coherencia óptica de Dominio Espectral (OCT Cirrus). Por tanto, a diferencia del OCT Stratus, que requiere realizar dos mediciones independientes para el análisis de CFNR y los parámetros de disco óptico, con OCT Cirrus se usa el mismo protocolo para medir ambos, con ello entregar una hoja de impresión única con todos los datos de papila.

El instrumento genera un cubo de datos de 6 x 6 mm después de realizar un barrido de 400.00 puntos (200 B-scan x 200 A-scan) y axial en 1,5 segundos (27.000 A scan/seg), siendo la resolución axial de 5 μm . El aparato detecta automáticamente el centro de la papila y extrae un B-scan en forma circular de 3,46 mm, el cual contiene 256 A-scans. El dispositivo calcula el espesor de la CFNR en cada punto del círculo.

Para conseguir esta alineación el equipo identifica el límite de la banda de hiperreflectividad correspondiente al EPR. Luego identifica los límites de la CFNR, como límite interno se sitúa en la interface vitreoretiniana y como límite externo se localiza en el área de baja reflectividad más interna que corresponde a la capa de células ganglionares. De esta forma construye un mapa tridimensional del espesor de CFNR.

La representación del espesor de CFNR en escala cromática, por cuadrantes y sectores horarios es prácticamente idéntica en OCT Cirrus y Stratus.

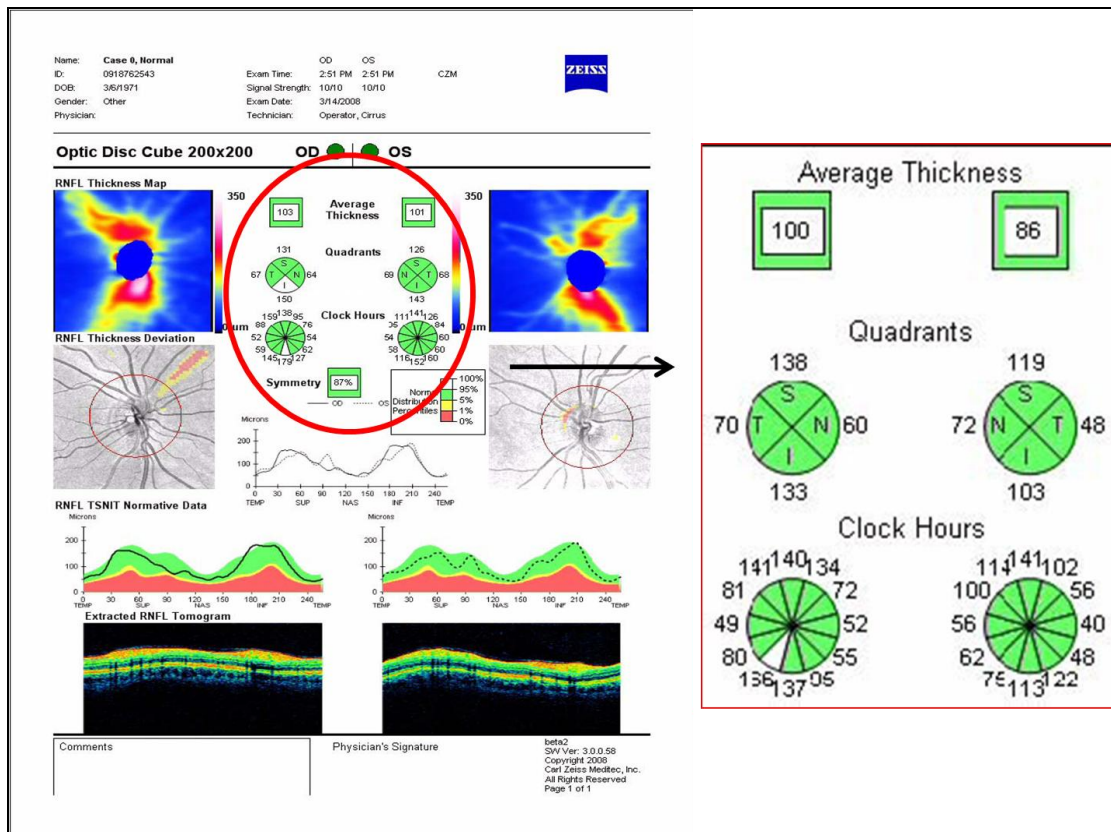


Figura 25. Medida del espesor de CFNR en SD-OCT

1.6.5 Reproducibilidad y repetibilidad

Numerosos estudios han corroborado que las mediciones objetivas del espesor de CFNR y parámetros de disco óptico con OCT presentan una alta reproducibilidad y repetibilidad, tanto en ojos normales como glaucomatosos (101, 102, 108-110).

El análisis de la capa de fibras nerviosas en tomografía de coherencia óptica ha demostrado tener una buena correlación con estudios histológicos(111) y ser de gran utilidad para valorar la pérdida de CFNR, especialmente en pacientes con glaucoma y otras enfermedades retinianas(71, 108, 112, 113).

La comparación entre Stratus OCT y Cirrus OCT, demuestran que con este último las mediciones obtenidas muestran una mayor reproducibilidad y repetibilidad que las entregadas por Stratus OCT, tanto en ojos con o sin anomalías en retina (114-118).

Aunque ambos instrumentos han demostrado buena reproducibilidad y repetibilidad, se ha demostrado que las mediciones entre ambos equipos no son intercambiables (115, 119), lo que significa que para monitorizar una patología en el tiempo debe utilizarse siempre el mismo equipo.

1.6.6 OCT Dominio Espectral versus OCT Dominio de Tiempo

La superioridad de Cirrus OCT (SD-OCT) sobre Stratus OCT (TD-OCT) se debe a diversos factores(100):

1º) Menor tiempo de adquisición de imagen. Mientras Cirrus OCT adquiere un mayor número de puntos sobre 27000 A scan/s con una resolución de 5 mm, Stratus OCT adquiere sólo entre 18000 a 20000 A scan/1.3 s con una resolución de 10 mm(106, 107).

2º) Mayor exactitud de los márgenes de las diferentes estructuras retinianas. Cirrus OCT que define los márgenes entre capas con mayor exactitud, en mapas de 3D de la retina en comparación a Stratus OCT, que entrega una inexacta delimitación de las capas retinianas en mapas de 2D.

3º) Cirrus OCT automáticamente centra el escaneado sobre disco óptico, reduciendo con esto la dependencia del operador y la variabilidad del escaneado por artefactos (13).

4º) Cirrus OCT reduce la posibilidad de artefactos por movimientos, gracias a la ultra rapidez de adquisición de las imágenes, por tanto la realineación de los A-scan se hace innecesario, a diferencia de Stratus OCT en que la realineación es imprescindible(71).

Tabla 9. Comparación de las especificaciones técnicas de TD OCT y SD OCT

	TD OCT	SD OCT	Ventajas SD OCT
Fuente de Luz	820 nm	840 nm	Provee alta resolución
Detector	Detector individual	Espectrómetro	Menos piezas móviles, barrido más rápido
Resolución Axial	10 mm	5-7mm	Mejor visualización de las capas de la retina y de la patología a estudiar
Resolución Transversal	20 mm	10 – 20 mm	
Máximo barridos A por barridos B	512	4,000 - 8,000	
Profundidad del barrido	2 mm	2 mm	Ligera mejor penetración de la luz
Rapidez del barrido A por segundo	400	18,000 – 40,000	Mejor registro de datos, 3D y análisis de datos

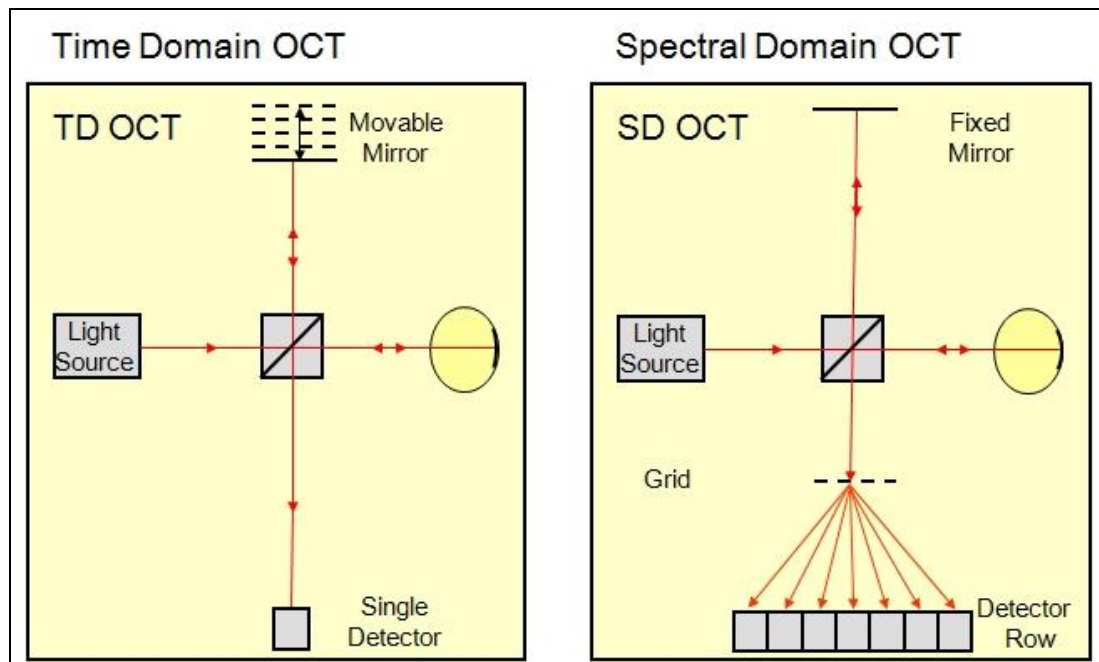


Figura 26. Diferencias en el esquema entre TD-OCT y SD-OCT

1.6.7 Utilidad de la tomografía de coherencia óptica en el diagnóstico de DNO

La tomografía de coherencia óptica es una técnica que ha sido utilizada ampliamente en el campo de la oftalmología y neurooftalmología, ya que permite detectar, medir y monitorizar la pérdida de CFNR en diversas patologías de polo posterior como el glaucoma y otras neuropatías(99, 105, 120).

Con respecto al estudio de las drusas de papila, investigaciones previas han publicado una afectación en el espesor de CFNR en pacientes con DNO con respecto a sujetos sanos(43, 121), otro estudio se ha centrado en la medida de parámetros de disco óptico en pacientes con DNO, encontrando que la medida de área de disco óptico es superior en pacientes con DNO que en sujetos controles mediante OCT, al revés de lo encontrado previamente con planimetría (24, 122), lo que estaría en contra de la teoría patogénica de que un pequeño tamaño escleral en pacientes con DNO, ocasionaría la muerte de la capa de fibras nerviosas.

Recientemente, la utilidad de la tomografía de coherencia óptica en el diagnóstico de DNO se ha centrado en ayudar al diagnóstico diferencial entre un pseudopapiledema de DNO y un edema de papila (EDO), con una serie de criterios cualitativos y cuantitativos que podrían diferenciar dichas entidades. Entre los criterios cualitativos en DNO se han descrito la elevación de disco óptico, la presencia de espacio hiporreflectivo con un contorno interior accidentado y disminución abrupta de dicho espacio(74), y la visualización de una masa subretiniana hiperreflectiva papilar(75). Los principales datos cuantitativos encontrados por otros autores en DNO son: grosor medio del sector nasal $< 86/78\mu\text{m}$ (74, 75) y ausencia de menos de 7 horas blancas contiguas de espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas (CFNR) aumentado(77). Recientemente, Yi(78) ha valorado con SD-OCT la localización, forma y volumen de las drusas en nervio óptico,

sin embargo, este estudio ha sido realizado en solo 5 pacientes con glaucoma y drusas de nervio óptico.

2. JUSTIFICACIÓN. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO

2. JUSTIFICACIÓN. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 Justificación

Las drusas de nervio óptico superficiales son normalmente fácilmente identificables oftalmoscópicamente. Sin embargo las drusas profundas u ocultas pueden ser difíciles de diferenciar de un edema de papila verdadero. Se han descrito diversos métodos diagnósticos para las drusas de papila: la exploración de fondo de ojo, el fenómeno de autofluorescencia, la angiografía fluoresceínica, la ecografía ocular y la tomografía axial computarizada, entre los más empleados. Desde su aparición en la década de los años 80, la ecografía B se ha considerado el patrón de referencia en el diagnóstico de las drusas de papila.

La elevada incidencia de las drusas de papila y su frecuente confusión con otras causas de edema de papila de mayor gravedad justifican el estudio de métodos diagnósticos sensibles y específicos, de fácil uso e interpretación y de mayor disponibilidad que la ecografía ocular en la práctica clínica, que nos permitan una correcta orientación diagnóstica.

La fotografía digital con cámaras de fondo y la tomografía de coherencia óptica son instrumentos inocuos y no invasivos que han alcanzado gran difusión entre los profesionales de la salud ocular. El gran avance tecnológico de estos equipos permite en la actualidad obtener imágenes de fondo de ojo y tomografías de nervio óptico sin necesidad de midriasis farmacológica, constituyendo dos instrumentos diagnósticos de gran utilidad tanto para el oftalmólogo como para el óptico-optometrista.

2.2 Hipótesis

La fotografía digital con filtros monocromáticos (verde, rojo y autofluorescencia) y la tomografía de coherencia óptica Time-Domain (TD) y Spectral-Domain (SD) son métodos diagnósticos sencillos y eficaces que permiten diferenciar el pseudopapiledema por drusas de papila (DNO) de edema de papila (EDO).

2.3 Objetivos

2.3.1 **Objetivo principal**

1. Evaluar la validez diagnóstica de una serie de hallazgos cualitativos y cuantitativos en tomografía de coherencia óptica de Time-Domain (TD-OCT) y Spectral-Domain (SD-OCT) para diferenciar entre un pseudopapiledema por drusas de papila (DNO) y un edema de papila verdadero (EDO).
2. Evaluar la validez de la fotografía digital de fondo de ojo a color y con diferentes filtros monocromáticos (verde, rojo y de angiografía) para diferenciar DNO y EDO.

2.3.2 **Objetivo secundarios**

1. Estudiar la concordancia diagnóstica interobservador en una serie de hallazgos cualitativos y cuantitativos en tomografía de coherencia óptica y fotografía de fondo de ojo para diferenciar entre DNO y EDO.
2. Estudiar y comparar la medición de parámetros papilares obtenidos por fotografía de fondo de ojo y por tomografía de coherencia óptica en los tres grupos diagnósticos (DNO, EDO y sujetos sanos).

3. Valorar la repercusión funcional sobre la agudeza visual y el campo visual en DNO, EDO y sujetos sanos.

4. Valorar la repercusión estructural de las DNO sobre el espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas con tomografía de coherencia óptica.

5. Evaluar el grado de acuerdo en estadio y localización DNO entre fotografía de fondo, campo visual y tomografía de coherencia óptica.

3. METODOLOGIA

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño

Se ha realizado un estudio descriptivo de tipo transversal prospectivo constituido por tres grupos de diagnósticos.

3.2 Periodo de estudio

Durante el periodo comprendido entre el 1 de Marzo del 2010 y 1 de Mayo del 2011

3.3 Población de estudio

Todos los pacientes remitidos a la Unidad de Oftalmología de la *Hospital Universitario Fundación Alcorcón* (Área Sanitaria 8 de la Comunidad de Madrid) que cumplan con los criterios de inclusión. El Área 8 sur-oeste de la Comunidad de Madrid está compuesta por 23 zonas básicas de salud distribuidas en 3 distritos sanitarios: Móstoles, Alcorcón y Navalcarnero. Comprende una extensión de 954 Km², con una densidad de población de 420 habitantes/ Km². El distrito sanitario de Móstoles, con sus 10 zonas básicas de salud y sus correspondientes centros de salud, tiene como referencia el *Hospital de Móstoles*; el resto del área (con una población aproximada de 220.000 personas), tiene como centro de atención especializada la *Hospital Universitario Fundación Alcorcón*.

3.4 Criterios de inclusión

Se incluyeron tres grupos de pacientes: Drusas de papila (visibles y ocultas), edema de disco óptico y sujetos normales.

3.4.1 Drusas papila (DNO)

Pacientes con discos ópticos habitualmente elevados y/o de bordes borrosos observados oftalmoscópicamente, de forma uni o bilateral, con imágenes nodulares amarillentas visibles (drusas visibles) o no visibles (drusas ocultas), confirmados por ecografía B.

3.4.2 Edema de disco óptico (EDO)

Pacientes con edema de disco óptico uni o bilaterales por diferentes patologías. Se les realizó una exploración completa neurooftalmoscópica, neurológica y radiológica (TAC, PEV), que confirmase su diagnóstico.

3.4.3 Sujetos normales

Pacientes con una agudeza visual con su mejor corrección $> 20/40$, defectos refractivos pequeños ($< \pm 2,00$ D), medios oculares transparentes, apariencia de nervio óptico normal en fotografía a color y campo visual normal.

Todos los sujetos a estudio independiente al grupo que perteneciesen debían cumplir con los siguientes criterios:

- Raza Blanca
- Presión intraocular normal (< 21 mmHg).
- Error refractivo entre -8 y $+4$ D(123).
- Medios oculares transparentes por biomicroscopía ocular
- Visualización de fondo de ojo con Oftalmoscopia indirecta y lente de $+20$ D

3.5 Criterios de exclusión

1. Pacientes en los que no pudieran realizarse algunas de las pruebas diagnósticas por:
 - a. Opacidad de medios que impidiese la realización de fotografías de fondo de ojo y OCT: leucomas corneales densos, cataratas maduras, hemorragias vítreas, etc.
 - b. Falta de colaboración para alguna de las pruebas realizadas
2. Pacientes del grupo de edema de disco óptico con diagnóstico dudoso o sin pruebas de confirmación realizadas.
3. Enfermedad concomitante que pudiera afectar a la morfología papilar o a la capa de fibras nerviosas retinianas (glaucoma, tumores quiasmáticos, neuropatía óptica, etc)
4. Sujetos sanos que hayan sido sometido a intervenciones oculares previas.
5. Pacientes en el grupo de DNO y controles, en duda diagnóstica de alguna enfermedad ocular que pueda causar un adelgazamiento del espesor de CFNR, tal como glaucoma, neuritis, entre otras.

3.6 Muestra

3.6.1 **Tamaño muestral**

Para este estudio fue necesario realizar dos estimaciones muestrales para la comparación de los grupos DNO y EDO y otras estimación para DNO y sujetos sanos, a través de la prueba de análisis de tamaño muestral y precisión para pruebas diagnosticas del programa *Epidat (versión 4.0)*

En el primer grupo, constituido por pacientes con DNO y edema de papila, se consideró una razón 1/2, un nivel de confianza del 95%, una precisión del 15% y una sensibilidad del 80%, siendo necesario 84 casos (56 pacientes con drusas de papila y 28 pacientes con edema de papila).

En el segundo grupo, constituido por pacientes con DNO y sujetos sanos, se considero una razón 1/1, un nivel de confianza del 95%, una precisión del 10% y una sensibilidad del 80%, siendo necesario 124 casos (62 pacientes con drusas de papila y 62 sujetos sanos).

3.6.2 Tipo de muestreo

Los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se reclutaron de forma consecutiva en el estudio hasta completar el tamaño muestral.

Se realizó una selección aleatoria designando números al azar de todos los pacientes con patologías bilaterales con DNO, EDO y sujetos sanos, para escoger solo un ojo a incluir en el estudio.

3.7 Fases del estudio

Fueron necesarias dos visitas por cada paciente: en la primera se le realizaron las pruebas que no requerían midriasis pupilar (agudeza visual, refracción subjetiva, campimetría visual, biometría, queratometría, presión intraocular, ecografía ocular); en la segunda las pruebas que si requerían midriasis (examen de fondo de ojo y exploración con tomografía de coherencia óptica).

3.8 Examen oftalmológico

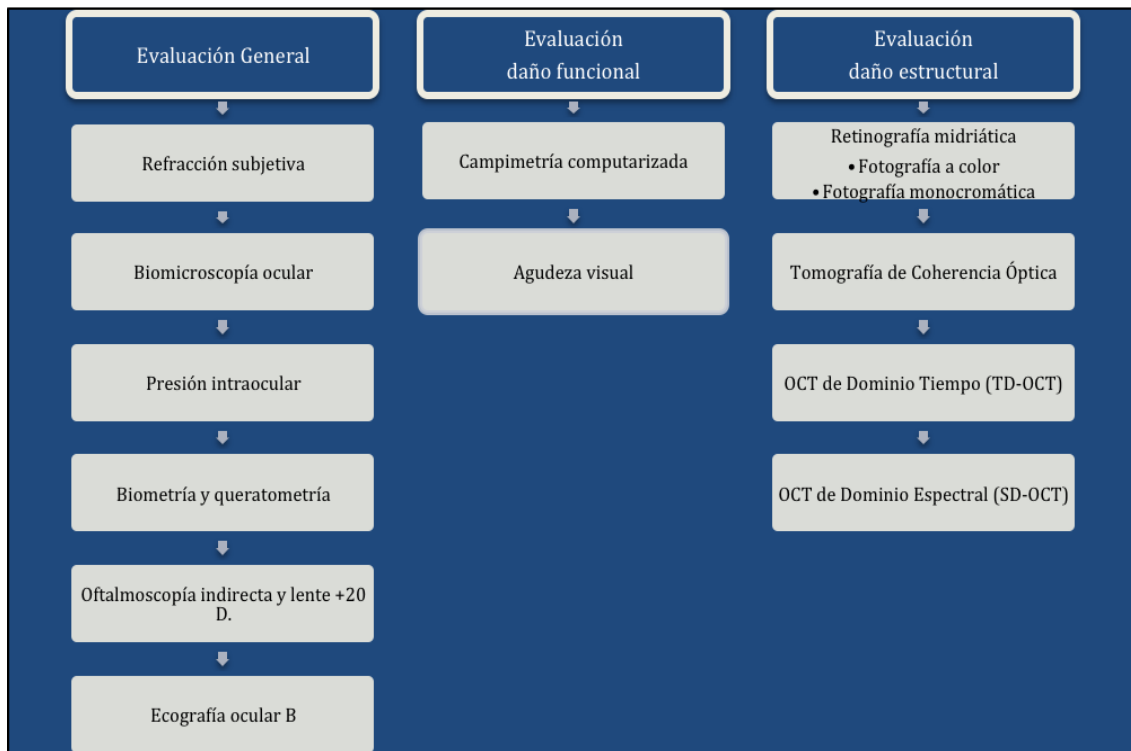


Figura 27. Organigrama del protocolo exploratorio general

3.8.1 Historia Clínica

- **Datos epidemiológicos:** Edad y sexo.
- **Motivo de consulta:** Seleccionamos la principal causa de consulta, clasificándola en los siguientes apartados:
 - a) Presencia de elevación de disco óptico con o sin drusas visibles: pseudopapiledema/edema de papila
 - b) Revisión rutinaria o graduación: sujetos sanos
- **Antecedentes generales:** En este apartado nos centramos en indagar sobre antecedentes de enfermedades clásicamente asociadas a drusas de papila: estrías angioides (con o sin pseudoxantoma asociado), retinosis pigmentaria y síndrome de *Alagille*. Igualmente se valoraron otras enfermedades sistémicas del paciente.

- **Antecedentes oftalmológicos:** Intervenciones oculares previas

3.8.2 Variables sociodemográficas

3.8.2.1 Edad

Se recogió la fecha de nacimiento (día/mes/año) de cada paciente en los tres grupos diagnósticos.

3.8.2.2 Sexo

A los hombres se les asignó un 1 y a las mujeres se les asignó el valor 2

3.8.3 Evaluación General

3.8.3.1 Agudeza Visual (AV)

Para la medida de agudeza visual en lejos utilizamos el *Logarithmic Visual Acuity Chart ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)*, esta escala logarítmica LogMAR es comúnmente utilizada en el estudio de patologías retinianas por ser considerada más precisa que los tradicionales tests de agudeza visual de Snellen o Sloan(124). Entre sus características se encuentra que en su diseño sólo varía el tamaño de las letras entre filas. Cada fila contiene cinco letras del mismo tamaño y el espaciado entre ellas es igual al ancho de una de ellas. El test utiliza la progresión logarítmica en que la relación entre una línea y la siguiente es de 0'1 unidades logarítmicas. La agudeza visual viene expresada por el logaritmo del mínimo ángulo resoluble (logMAR). El valor logarítmico se obtiene calculando el logaritmo del mínimo ángulo de resolución (MAR), en el caso de un paciente con un AV unidad, el MAR es igual 1

minuto, por tanto el LogMAR es cero para una AV unidad. Los valores de AV en anotación logarítmica varían en pasos de 0,1 de una línea de letras a otra. Como cada línea contiene 5 letras, se le asigna a cada letra un valor de 0,02 unidades logarítmicas.

El procedimiento de medida se realizó monocularmente con su mejor compensación en gafa, con iluminación ambiente más la retroiluminación del test, posteriormente se procedió a contabilizar el número máximo de letras que el paciente es capaz de leer a una distancia de 4 m. Posteriormente, al valor logarítmico correspondiente a su línea de máxima agudeza visual se le resta el número de letras que no logró percibir (valor LOG - (nº letras no percibidas x 0,02 unidades logarítmicas)). La escala de LOGMAR comprende valores desde -0,1 a 1,0 en pasos de 0,1 anotación logarítmica.

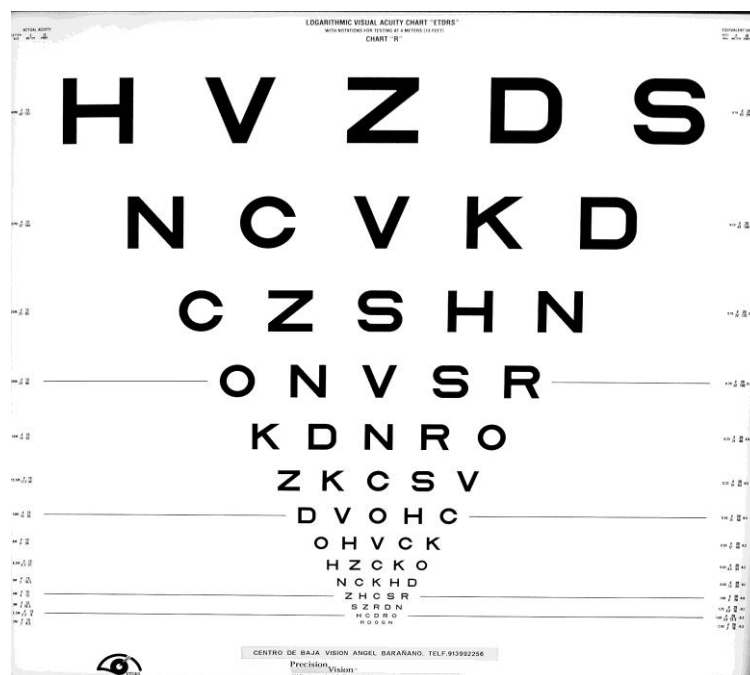


Figura 28. Optotipo ETDRS

3.8.3.2 Error refractivo

El examen refractivo se realizó con foróptero y gafa de prueba como resultado se obtuvo la refracción esfero-cilíndrica (en Dioptrías) de cada paciente. El equivalente esférico se utilizó en la fórmula para el cálculo del factor de corrección de la imagen en cada caso. Los defectos refractivos debían encontrarse entre el rango de -8 y + 4 D(123).

3.8.3.3 Bilateralidad

Se analizó la afectación bilateral en los casos de DNO y EDO. Sin embargo, para el análisis estadístico solo se consideró un ojo.

3.8.3.4 Presión intraocular

La medida de la presión intraocular (en mmHg) se realizó con un tonómetro de aplanación *Perkins Mk2 (Clement Clarke International)* previa aplicación de fluoresceína tópica (*Colircusí Fluotest 2,5 mg de fluoresceína sódica y 4 mg de oxibuprocaina clorhidrato*) en el ojo a explorar.

3.8.3.5 Biometría y queratometría

El cálculo de la longitud axial y radio de curvatura corneal anterior (en milímetros) se realizó con el equipo *IOL Master (Carl Zeiss Meditec, INC., Jena, Germany)*. Este biómetro emplea una fuente de luz con coherencia parcial y funciona como un interferómetro modificado de Michelson(125). El tiempo de retardo (eco) entre el haz de referencia y el segundo haz, que se refleja desde el epitelio pigmentario de retina se utiliza para calcular la longitud axial del ojo analizado. La decisión de utilizar este instrumento

de no contacto es debido a la buena fiabilidad que ha demostrado la biometría óptica con respecto a la biometría de aplanación ultrasónica modo A, en casos de no opacificación ocular (126, 127). Para el estudio se utilizó el promedio de 5 y 3 mediciones correctamente efectuadas en la medida de longitud axial y queratometría, respectivamente.



Figura 29. Biómetro IOL Master

3.8.3.6 Ecografía ocular

El estudio ultrasónico de forma dinámica del nervio óptico se realizó con un ecógrafo oftálmico *Accutome B-scan plus* (Malvern, PA 19355. USA)

Se empleó el método de contacto, bajo una aplicación tópica de tetracaína y oxibuprocaina (*Colircusí anestésico doble, Alcon Cusí SA*), aplicación de metilcelulosa en el ojo y colocación de la sonda directamente sobre el ojo. En casos de pacientes poco colaboradores o niños, la ecografía se realizó de forma transpalpebral. Las posiciones para

realizar la ecografía topográfica fueron: la transversa (con la sonda tangencial al limbo corneal), la longitudinal (perpendicularmente al limbo) y la axial (por el centro del ojo).

Para visualizar las DNO en ecografía, como ecos de mayor intensidad en el interior de la papila, fue necesario reducir la ganancia de forma progresiva desde 60 dB hasta un valor inferior a 27 dB, para con ello conseguir que desaparezcan todas las estructuras del globo ocular a excepción de las drusas de papila, que resaltan en intensidad(33).

La presencia de DNO se le asignó el valor 1, en tanto, a la ausencia de DNO se le asignó el valor 2.

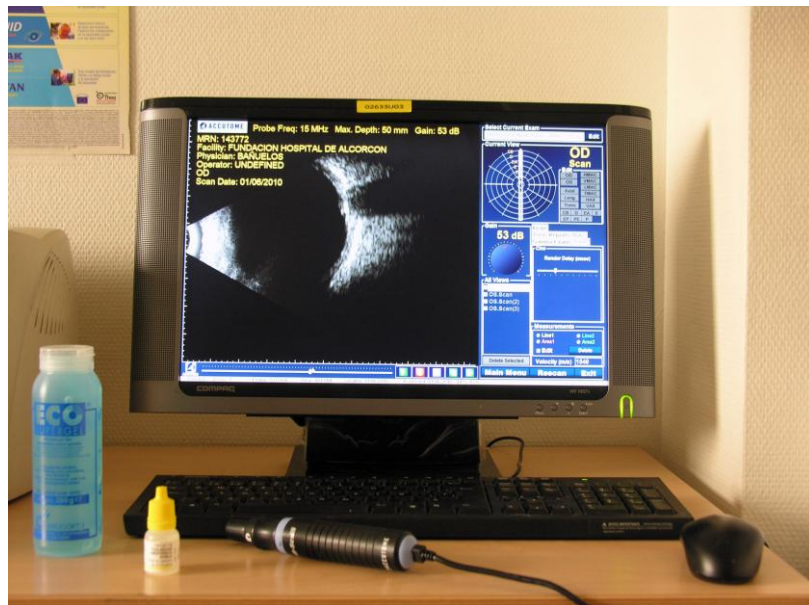


Figura 30. Ecógrafo ocular e implementación para efectuar ecografía (anestésico doble y gel metilcelulosa)

3.8.4 Exploración de fondo de ojo

Las imágenes de fondo de ojo fueron realizadas con una cámara que incluye un sistema óptico telecéntrico (*Zeiss FF 450 IR plus*) y sistema de archivo y análisis digital *Visupac 451* (versión 4.4.4) (*Carl Zeiss Jena GmbH, Ophthalmic Instrument Division, Jena*) con sistemas de medición incorporado, y sistema operativo *Windows 2000 profesional*

(*Microsoft Corporation Inc.*). Para la toma de fotografías a color se utilizó una videocámara de color de alta resolución de 3CCD: *AVT ZK-S* (Características técnicas: Anchura pixel= 0,0054; resolución= 2588 x1958), y para las fotografías en blanco y negro se utilizó la cámara de alta resolución *Kodak Megaplug 1.6* (Características técnicas: Anchura pixel= 0,0049; resolución= 1280 x 1024), empleada con diferentes filtros (verde o libre de rojos, rojo y autofluorescencia). En los ángulos de 50° (11x), 30° (19 x) y 20° (29x). Las imágenes fueron obtenidas sin manipulación electrónica.

Todas las imágenes fotográficas de fondo de ojo fueron realizadas bajo midriasis farmacológica, empleando habitualmente 3 aplicaciones de colirio de tropicamida (*Colircusi tropicamida, Alcon Cusi*) y/o colirio de ciclopentolato clorhidrato (*Colircusi ciclopléjico, Alcon Cusi*).



Figura 31. Cámara de fondo Zeiss FF 450+ IR plus, incluida videocámara de color 3CCD: AVT ZK-S, y cámara en blanco y negro se utilizó Kodak Megaplug 1.6

3.8.4.1 Estudio con fotografía a color

Se realizaron fotografías a color con la videocámara de alta resolución 3CCD: AVT ZK-S incorporada en el retinógrafo midriático, en los tres grupos diagnósticos en cada uno de los ángulos descritos. Se analizaron las drusas papilares según su visibilidad, su estadio y su localización según cuadrante (nasal, temporal, superior e inferior) sobre la imagen fotográfica a color perfectamente centrada con un ángulo de magnificación de 20°.

a) **Según visibilidad:**

La clasificación de DNO según su visibilidad en cualquier cuadrante fue basado en el protocolo descrito por *Roh*(38):

- **Visibilidad positiva:** Presencia de una o varias imágenes nodulares amarillentas visibles que resaltan en luminosidad dentro del disco óptico, denominadas drusas visibles o superficiales.
- **Visibilidad negativa:** Ausencia de cualquier imagen nodular amarillenta, habitualmente acompañadas de papilas elevadas y bordes mal definidos, denominadas drusas ocultas o profundas.

A las imágenes que mostraban la presencia de DNO se le asignó el valor 1, en tanto, aquellas con ausencia de DNO se les asignó el valor 2.

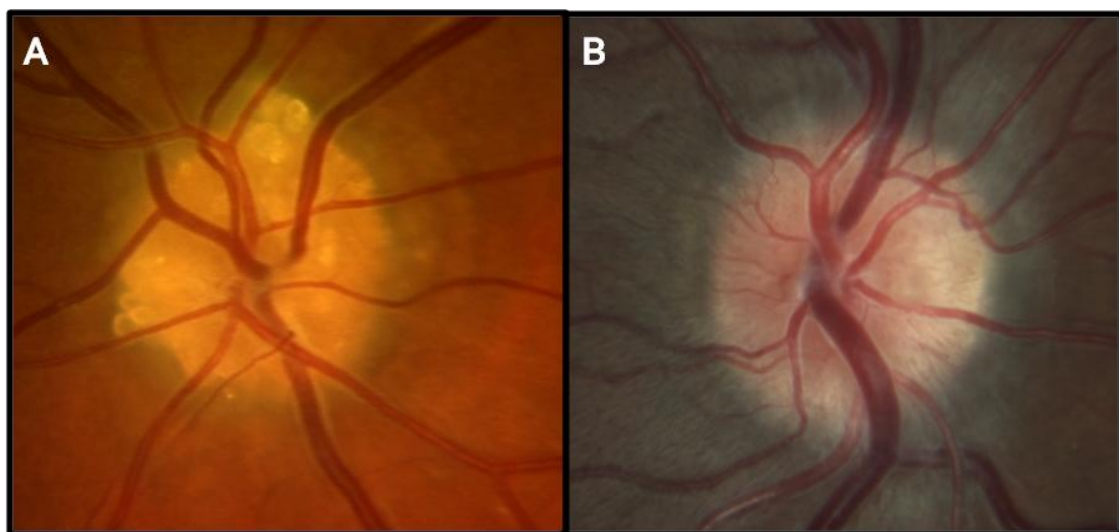


Figura 32. Fotografía a color de DNO visible A) y DNO oculta B)

b) Según estadio:

La clasificación de DNO según gravedad fue basado en el protocolo descrito por *Roh* (38):

Valor	Descripción
Estadio 0	Disco óptico con una pequeña excavación, sin visible DNO.
Estadio 1	Disco óptico sólo con alguna drusa visible
Estadio 2	Disco óptico con mayor numero de DNO visibles, con emborronamiento de la excavación de disco óptico.
Estadio 3	Presencia de abundante cantidad de drusas visibles

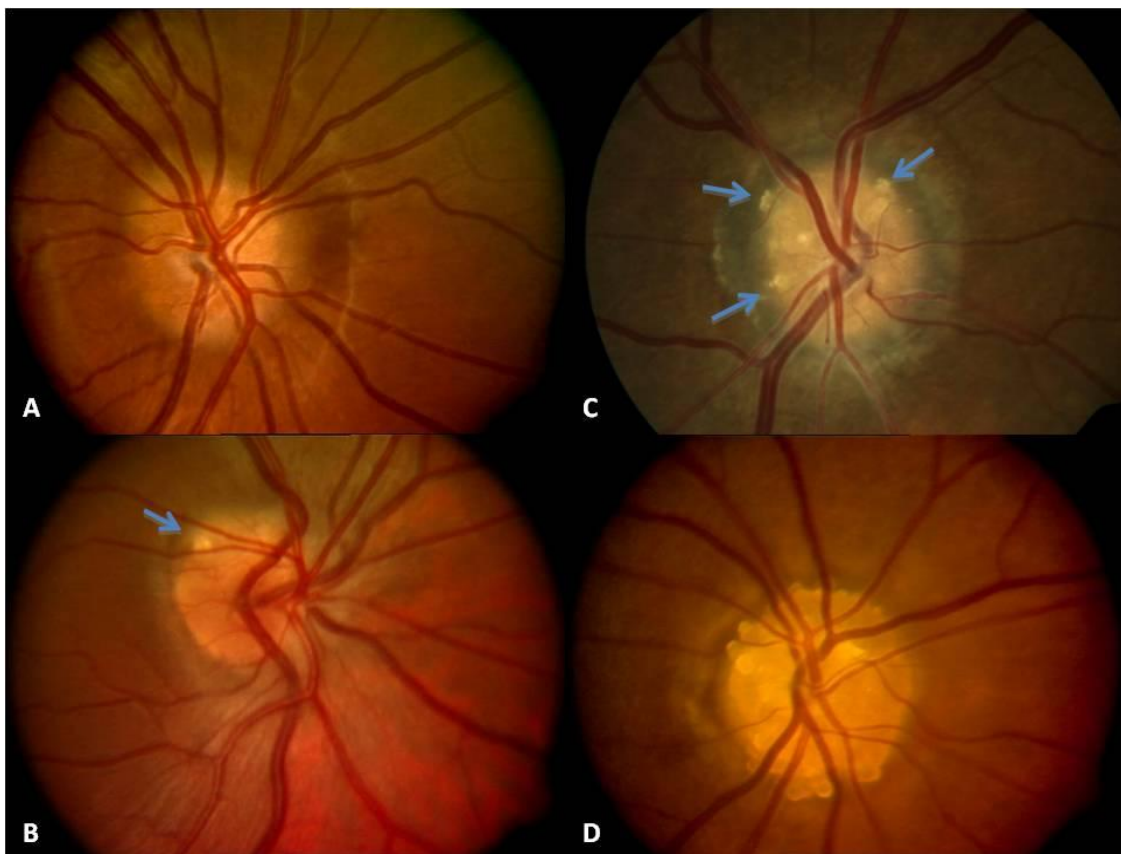


Figura 33. Estadio de DNO en fotografía a color: A) Estadio 0; B) estadio 1; C) estadio 2; D) estadio

c) **Según localización:**

La localización de DNO visibles según cuadrante se realizó sobre el protocolo descrito por *Roh*(38):

Valor	Localización DNO
0	No presencia
1	Cuadrante superior
2	Cuadrante inferior
3	Cuadrante nasal
4	Cuadrante temporal
5	Presencia en todos los cuadrantes

3.8.4.2 *Fotografía con filtro verde*

La fotografía monocromática con filtro verde (luz aneritra o libre de rojos) trabaja con longitudes de onda media (540-570 nm) y penetra las estructuras oculares hasta el epitelio pigmentario retiniano, resaltando la capa de fibras nerviosas retinianas y la vascularización retiniana y sus alteraciones. Estudios previos publican que gracias al elevado contraste que ofrece el filtro verde, permite resaltar la presencia de drusas en nervio óptico(85).

En nuestro estudio analizamos las imágenes papilares con filtro verde realizadas con una magnificación de 20°. Valoramos la presencia de drusas de papila, como imágenes blanquecinas redondeadas únicas o múltiples.

A las imágenes que mostraban la presencia de DNO se le asignó el valor 1, en tanto, aquellas con ausencia de DNO se le asignó el valor 2.



Figura 34. Fotografía con filtro verde en DNO visible

3.8.4.3 Estudio con filtro rojo

La fotografía monocromática con filtro rojo permite penetrar hasta la coroides, con ello resaltar estructuras retinianas y papilares de localización más profunda. Proporciona imágenes papilares de bajo contraste, con la vascularización retiniana desdibujada, en la que se resaltan las alteraciones pigmentadas.

En nuestro estudio analizamos las imágenes papilares con filtro rojo realizadas con una magnificación de 20°. Valoramos la presencia de las drusas papilares, con una imagen característica de lesiones redondeadas blanquecina (aspecto de “burbujas”).

A las imágenes que mostraban la presencia de DNO se les asignó el valor 1, en tanto, aquellas con ausencia de DNO se le asignó el valor 2.

3.8.4.4 Estudio con la técnica autofluorescencia

La valoración del “fenómeno de autofluorescencia” se realizó empleando los filtros de angiografía fluoresceínica (azul excitador, amarillo-verdoso barrera), sin inyección de colorante y utilizando una cámara de alta resolución para blanco y negro (*Kodak Megaplug 1.6 i.*) Se analizaron las drusas de papila según su visibilidad, su estadio y su localización.

a) Según visibilidad

Como ha sido descrito en estudios previos(79), valoramos la presencia de autofluorescencia a nivel papilar mediante la utilización de potencias crecientes de iluminación de flash hasta obtener una imagen de fondo de ojo grisácea con los vasos retinianos en negro. Empleamos habitualmente el ángulo de 50°, reservando ángulos más estrechos (30° y 20°) para la valoración en casos de autofluorescencias positivas.

- i. **Autofluorescencia positiva:** Presencia de cualquier imagen blanquecina a nivel papilar o peripapilar de mayor intensidad que la papila y la retina circundante. La autofluorescencia puede ser difusa, nodular o mixta.
- ii. **Autofluorescencia negativa:** Ausencia de cualquier imagen de color más blanquecino en el área papilar.

Las imágenes con autofluorescencia positiva se les asignaron el valor 1, en tanto, aquellas imágenes con autofluorescencia negativa se les asignaron el valor 2.

b) Según estadio

A nuestro conocimiento no existe un protocolo que categorice DNO según estadio por fotografía con filtros de autofluorescencia, por lo que hemos utilizado una clasificación similar a la empleada por *Roh* (38):

Valor	Descripción
Estadio 0	No presencia de autofluorescencia positiva.
Estadio 1	Presencia de alguna autofluorescencia positiva en algún cuadrante
Estadio 2	Presencia de autofluorescencia positiva mayor a un cuadrante y menor a tres cuadrantes
Estadio 3	Presencia de abundante cantidad de autofluorescencia positiva en todos los cuadrantes.

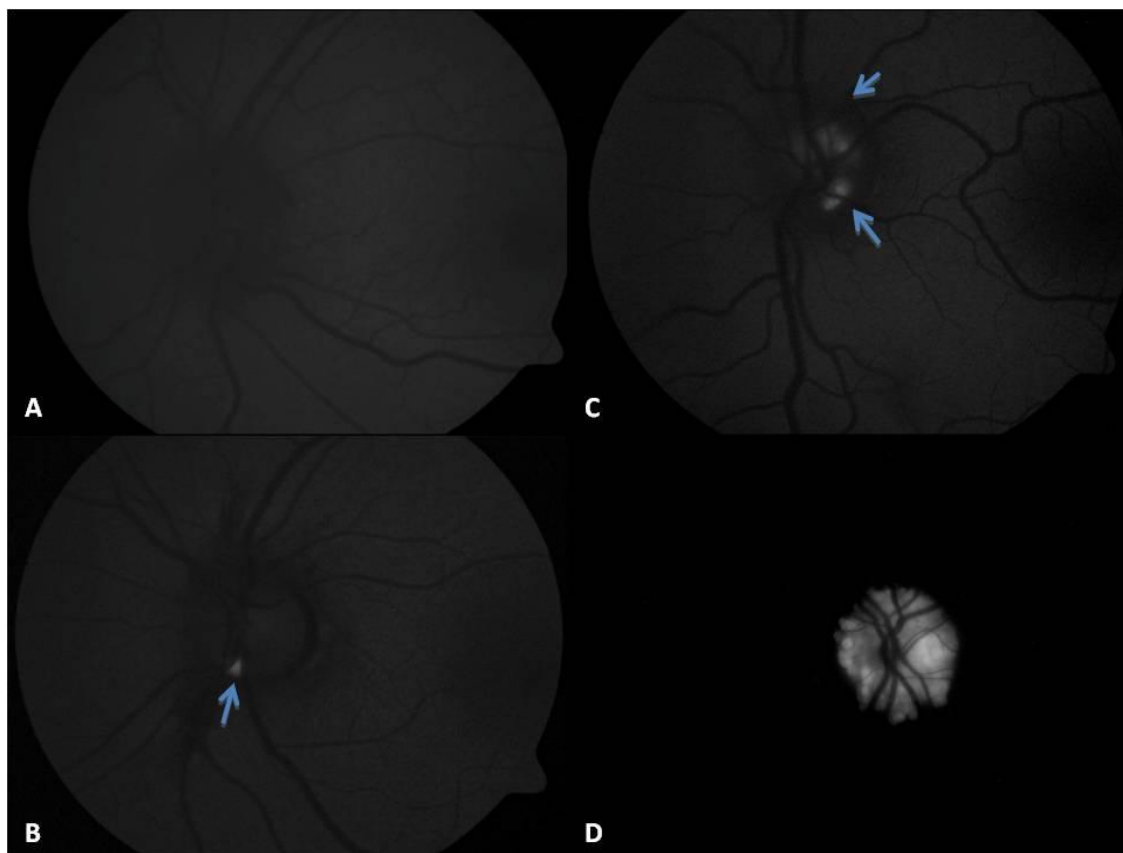


Figura 35. Estadio de DNO en autofluorescencia: A) Estadio 0; B) estadio 1; C) estadio 2; D) estadio 3

c) Según localización

No conocemos en la literatura un protocolo que categorice DNO según localización de las DNO con la técnica de autofluorescencia, por ello hemos intentado seguir un criterio similar al utilizado en fotografía a color(38):

Valor	Localización DNO
0	No presencia
1	Cuadrante superior
2	Cuadrante inferior
3	Cuadrante nasal
4	Cuadrante temporal
5	Presencia en todos los cuadrantes

3.8.4.5 Medición planimétrica en fotografía de fondo de ojo

Se analizaron las medidas de área papilar (mm^2), diámetros vertical y horizontal (mm) de nervio óptico bajo la técnica planimétrica, sobre una fotografía a color centrada con ángulo de 20° . Se utilizó un sistema de medición lineal (para diámetros) y medición de área mediante trazado continuo (para área papilar), con el sistema de archivo y análisis digital *Visupac 451 (versión 4.4.4)* incorporados en el equipo *Zeiss FF 450 IR plus*, el cual ha demostrado ser un instrumento con baja variabilidad en su medida(128). En cada medida se ha aplicado un factor de corrección de magnificación de la imagen.

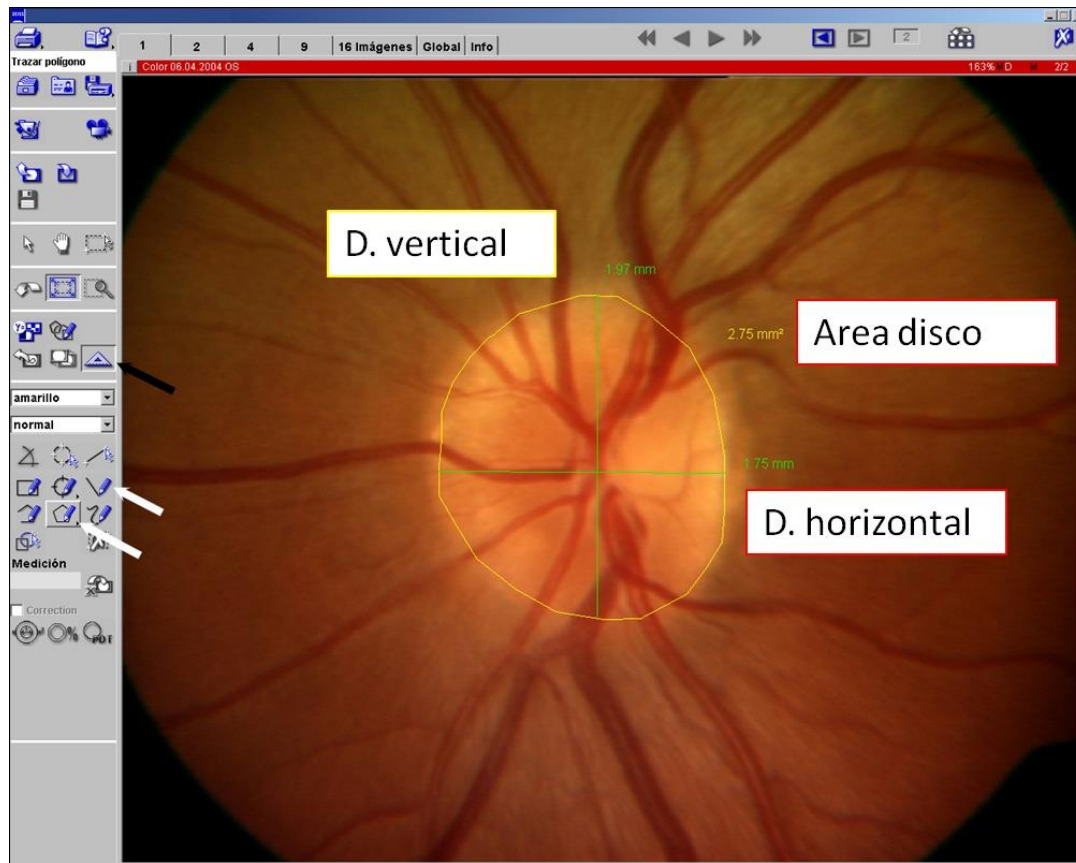


Figura 36. Medición planimétrica papilar con el programa de análisis Visupac 451 (versión 4.4.4)

3.8.4.6 Factor de corrección magnificación de la medida planimétrica.

Para una cámara de fondo de ojo con trayectoria de rayos telecéntrico (que permite una ampliación constante de toda el área de enfoque) como la utilizada en este estudio (*FF450 plus. Carl Zeiss Meditec AG*) incorpora en su programa *Visupac* el cálculo de corrección de magnificación de la imagen basado en la fórmula de *Littman*(129) al introducir los valores de queratometría (radio corneal anterior) y ametropía (en equivalente esférico expresada en su dioptrías) del ojo a analizar.

En todos los casos las medidas de disco óptico realizadas sobre fotografía de fondo de ojo a color fueron efectuadas con un mismo ángulo de 20° y perfectamente centradas.

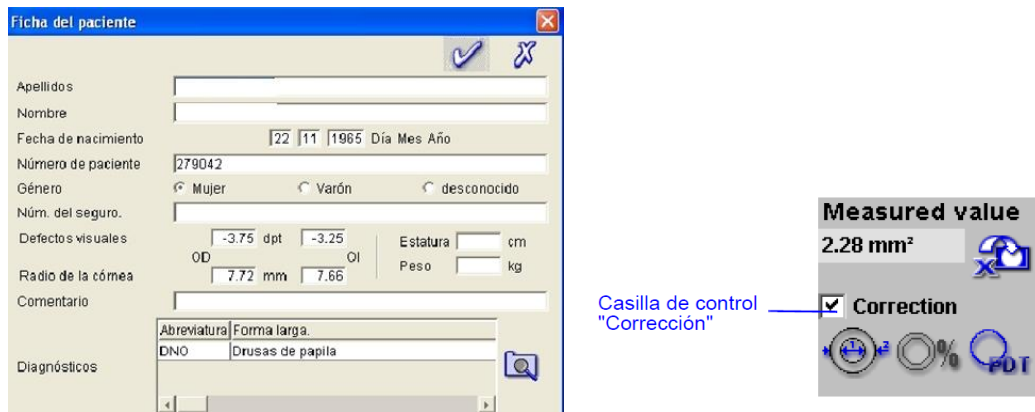


Figura 37. Campo de entrada de radio curvatura corneal y equivalente esférico paciente y casilla de corrección de magnificación de la imagen en fondo de ojo.

3.8.5 Exploración Tomografía de Coherencia Óptica

El análisis tomográfico fue realizado con OCT de Dominio Tiempo (TD-OCT) con *Stratus OCT* (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA, USA. Software version 4.0.7) y OCT de Dominio Espectral (SD-OCT) con *Cirrus OCT* (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublin, CA, USA. software version 5.0.0). Todas las OCT fueron realizadas bajo midriasis farmacológica, por un solo operador (P.F).

Basado en estudios sobre la calidad en imágenes de OCT, se incluyeron sólo aquellas con una señal superior a 7, con una posición centrada del examen, sin artefactos y una correcta determinación del borde de capa CFNR (109, 130). En los todos los casos de EDO las OCT fueron obtenidas durante la fase aguda de la neuropatía.

Los criterios cualitativos fueron analizados en Stratus OCT sobre el protocolo *Fast Optic Disc*, evaluado en cada uno de los 6 barridos lineales, en tanto en Cirrus OCT se analizó sobre el protocolo *Optic Disc Cube 200 x 200*, en todos los scan capturados por el instrumento.

Los criterios cualitativos analizados con OCT fueron:

- Valoración de la presencia y geometría interna de un espacio hiporreflectivo

- Valoración el espesor de la CFNR
- Valoración de la presencia y localización de masa subretiniana.

3.8.5.1 Presencia y geometría interna de un espacio hiporreflectivo

Analizamos la presencia y geometría interna de un espacio hiporreflectivo sobre epitelio pigmentario y por debajo de retina neurosensorial, descritos anteriormente por *Johnson*(74):

- a) Contorno interno homogéneo y una disminución gradual en forma de “V”, característico de EDO.
- b) Contorno interno accidentado y una disminución abrupta del espacio hiporreflectivo característico de DNO.
- c) Ausencia de un espacio hiporreflectivo, característico en sujetos sanos.

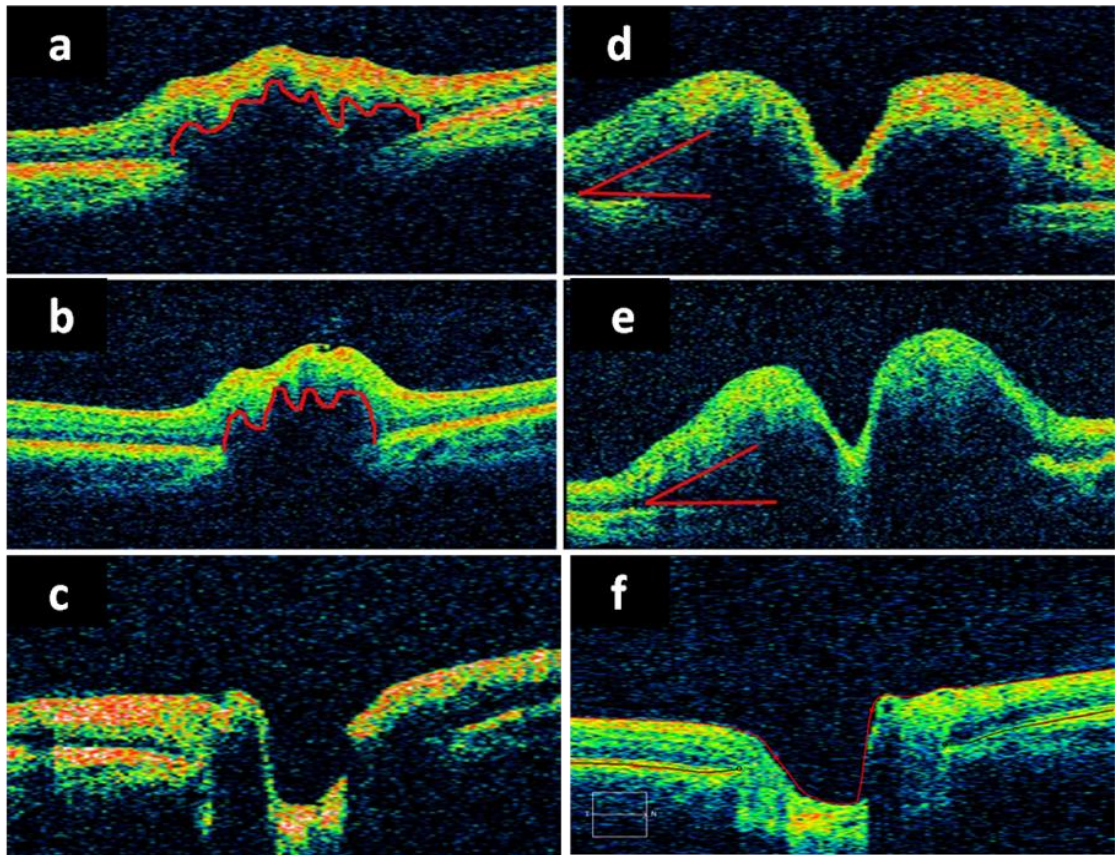


Figura 38. Con TD-OCT: a) Contorno interno accidentado en DNO; b) Contorno interno homogéneo en EDO; c) ausencia de un espacio hiporreflectivo en sujetos sanos. Con SD-OCT: d) Disminución abrupta del espacio hiporreflectivo en DNO; e) disminución gradual del espacio hiporreflectivo en forma de “V” en EDO; f) ausencia de un espacio hiporreflectivo en sujetos sanos.

Las clasificación del espacio hiporreflectivo según su geometría del contorno interno y disminución del espacio fue la siguiente(74):

Valor	Geometría del contorno interno	Disminución del espacio hiporreflectivo
1	Liso	Disminución progresiva
2	Abrupto	Disminución abrupta
3	Ausencia contorno interno	Ausencia de espacio hiporreflectivo

3.8.5.2 Presencia y localización de una masa subretiniana

Analizamos la presencia y localización de una masa subretinial hiperreflectiva sobre DNO descritos anteriormente por Lee(75). A la presencia de masa se le asignó el valor 1, en tanto ausencia de masa subretinial se le asignó el valor 2. Según su localización la presencia de la masa subretinial en nasal se le asignó el valor 1, en temporal se le asignó el valor 2 y a la ausencia de masa se le asignó el valor 3.

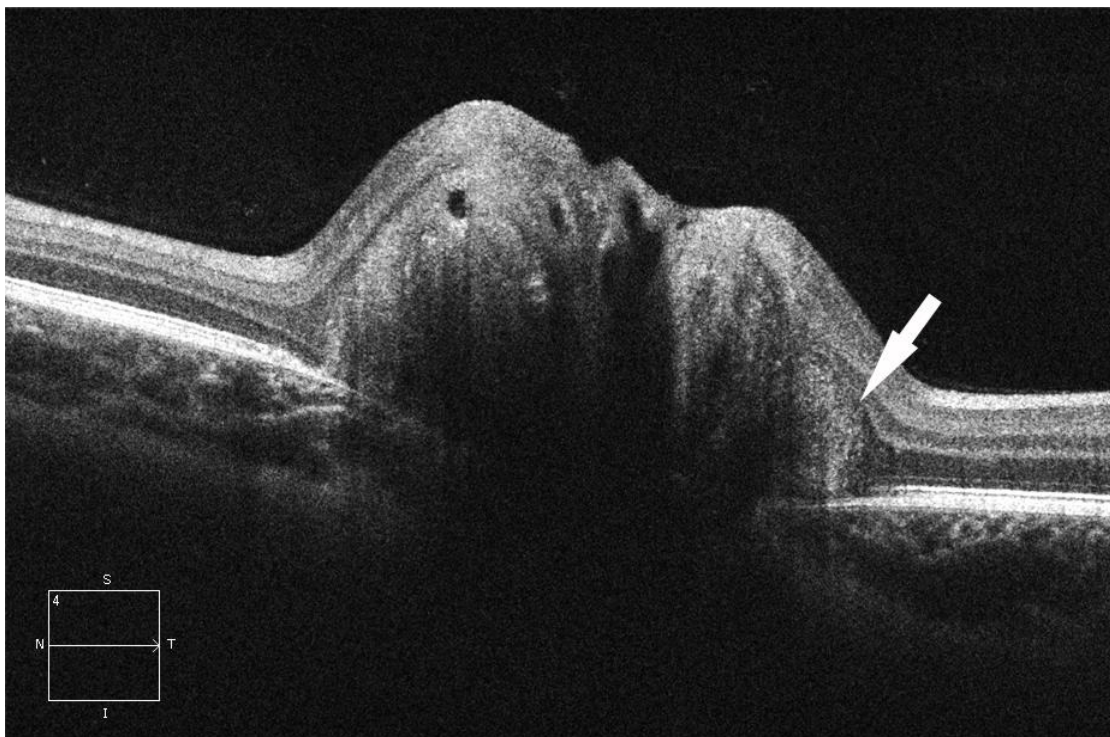


Figura 39. Masa subretiniana hiperreflectiva.

3.8.5.3 Valorar la medida del espesor de CFNR

a) Aumento del espesor de CFNR

Se analizó la presencia de un aumento del grosor de la capa de fibras nerviosas con respecto a la norma dada por el instrumento en 7 sectores horarios continuos(77), representados en la escala de color en blanco. La presencia de aumento de grosor de CFNR en 7 sectores contiguos se le asignó el valor de 1, en tanto la ausencia el valor 2.

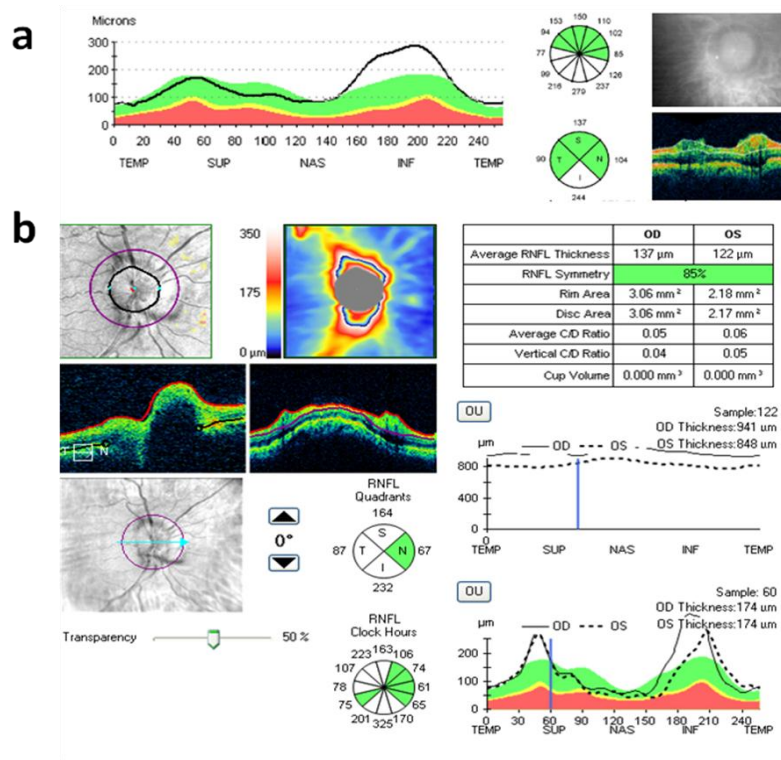


Figura 40. Aumento del espesor de CFNR con TD-OCT (a) y con SD-OCT (b)

b) Pérdida de espesor de CFNR

Se analizó la presencia de pérdida de CFNR con respecto a los datos normativos del instrumento en los cuatro cuadrantes (nasal, temporal, superior e inferior), representado según la escala de color en amarillo o rojo, indicativo de sospecha y manifiesta pérdida de CFNR, respectivamente(131, 132). A la pérdida de CFNR se le asignó el valor 1, en tanto la ausencia de pérdida de CFNR el valor 2.

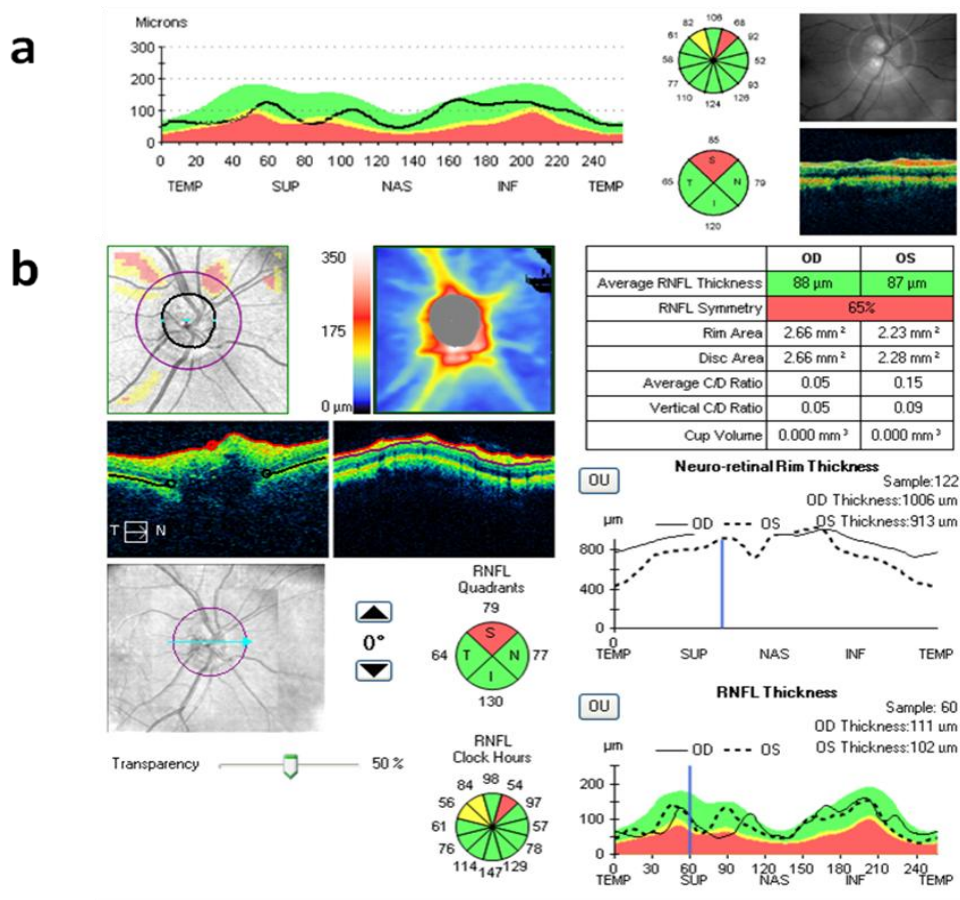


Figura 41. Pérdida del espesor de CFNR con TD-OCT (a) y con SD-OCT (b)

3.8.5.4 Medida del espesor de CFNR

El análisis del espesor de la capa de fibras nerviosas (CFNR) se realizó en *OCT Status* sobre el protocolo *Fast RNFL Thickness* y en *Cirrus OCT* sobre el protocolo *Optic Disc Cube 200 x 200*. La valoración se realizó de forma global (average thickness) y según cuadrantes (nasal, temporal, superior e inferior), datos aportados de forma automática por ambos equipos previo centrado de la imagen sobre disco óptico. También analizamos la eficacia de cada cuadrante para diferenciar entre un edema de papila y un pseudopapiledema.

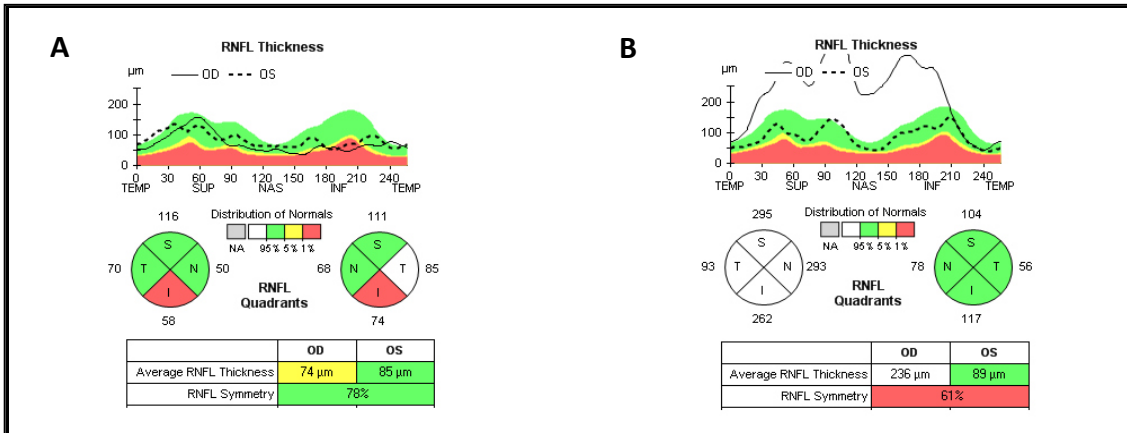


Figura 42. Espesor de CFNR promedio y por cuadrantes con SD-OCT en DNO (A) y en EDO (B)

3.8.5.5 Medida de elevación papilar

La valoración de la elevación papilar fue realizada por 2 observadores mediante el OCT Status con el protocolo *Fast Optic Disc* y en *Cirrus OCT* con el protocolo *Optic Disc Cube 200 x 200*. En ambos equipos la medición se realizó sobre el scan del meridiano horizontal, desplazando manualmente el caliper del propio instrumento, desde la capa de epitelio pigmentario hasta el punto de máxima altura papilar en retina neurosensorial.

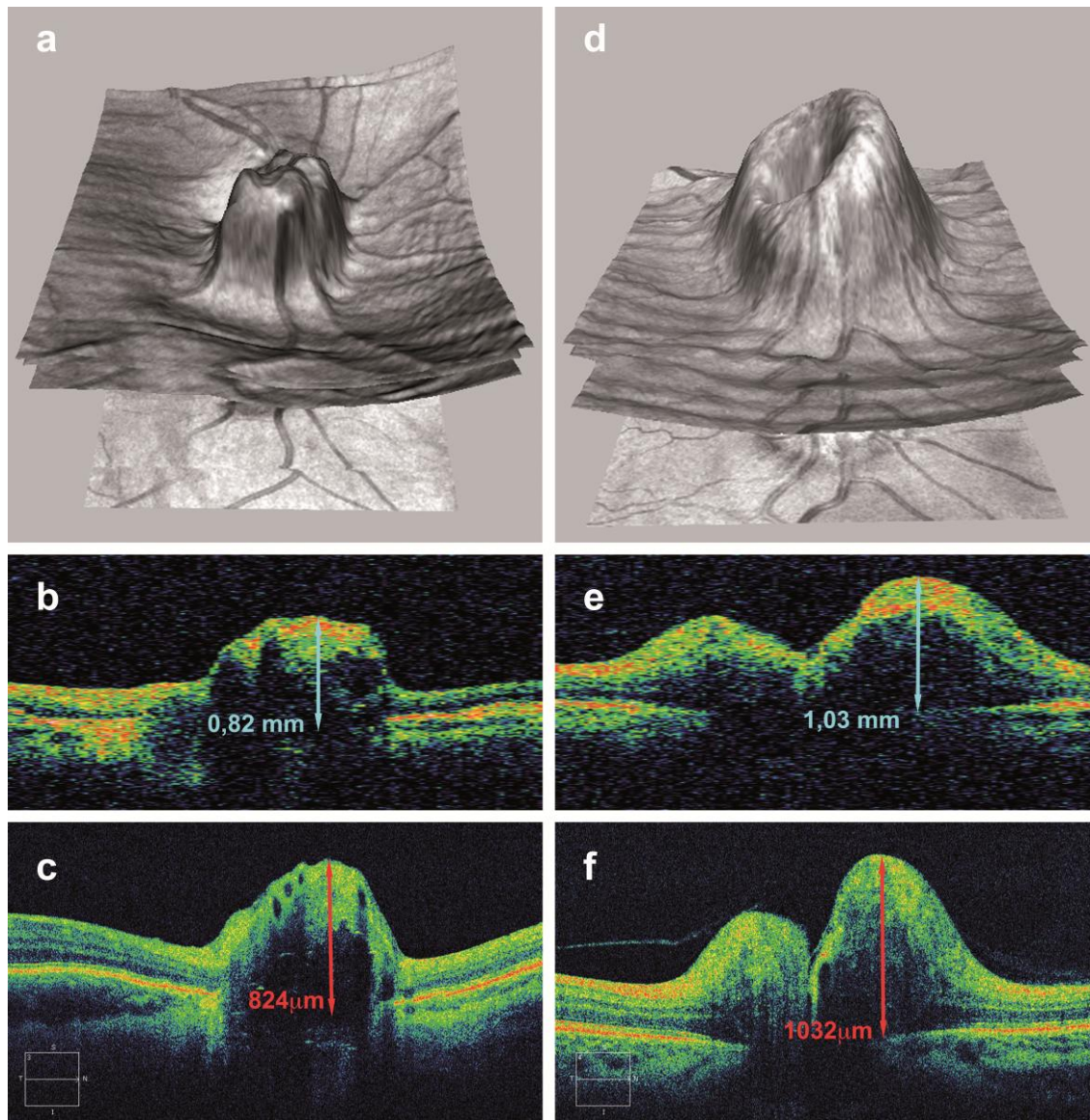


Figura 43. En DNO: Reconstrucción tridimensional de SD-OCT en DNO: elevación papilar moderada (a); medida de altura papilar con TD-OCT (b) y con SD-OCT (c). En EDO: Reconstrucción tridimensional de SD-OCT en EDO: elevación papilar marcada (d); medida de altura papilar con TD-OCT (e) y con SD-OCT (f).

3.8.5.6 Medición de parámetros de disco óptico en TD-OCT

Los parámetros de disco óptico de áreas y diámetros fueron analizados en *Stratus OCT* con el protocolo *Fast Optic Disc*. Previo a la medición fue corroborado que la delimitación de CNO (unión de los bordes de epitelio pigmentario en cada uno de los 6 barridos lineales) entregados de forma automática por el propio software del

instrumento *Stratus OCT*, fueran correctos. En caso contrario se realizó un ajuste de forma manual para asegurar una medición correcta.

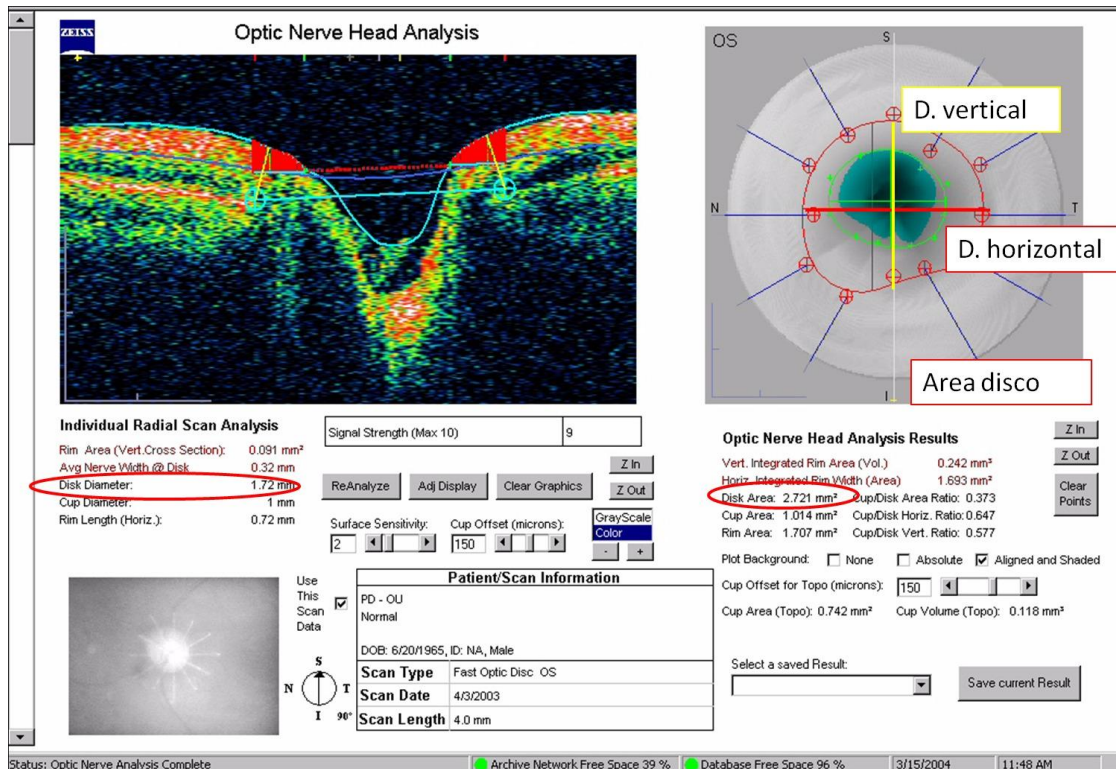


Figura 44. Medición de área y diámetros horizontal y vertical en TD-OCT

3.8.5.7 Medición de parámetros de disco óptico en SD-OCT

En *Cirrus OCT* la medición de área de disco óptico es entregada de forma automática por el instrumento, previamente corroborado el centrado de la imagen de forma manual. Las mediciones de diámetros horizontal y vertical fueron realizadas sobre el protocolo *Optic Disc Cube 200 x 200* en la línea meridional del centro de la imagen como muestra la siguiente figura.

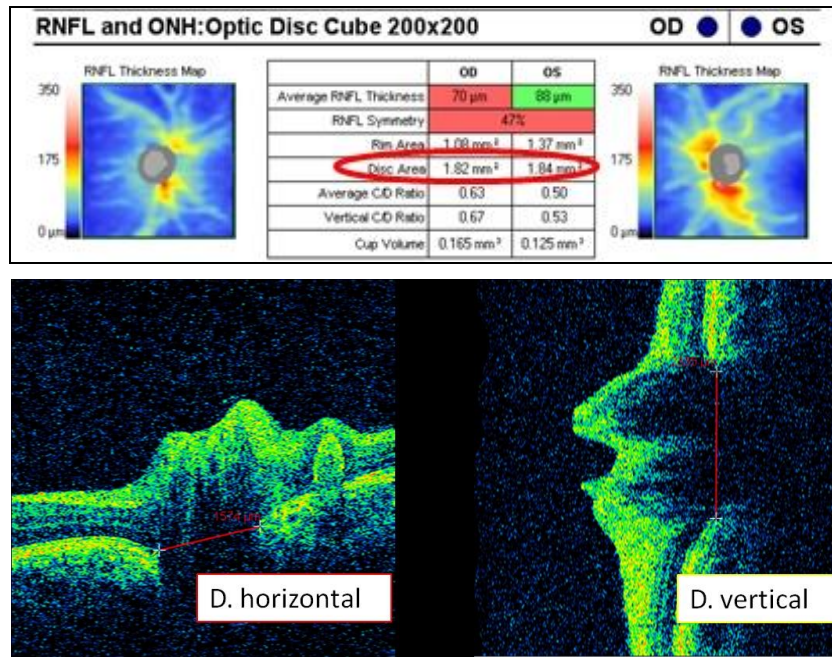


Figura 45. Medida de área y diámetros de disco óptico en SD-OCT

3.8.5.8 Factor de corrección de magnificación de la imagen en OCT

En tomografía de coherencia óptica los datos de longitud axial y error refractivo pueden ser incorporados en el instrumento, sin embargo, se ha reportado que no tienen ninguna influencia sobre la corrección de magnificación de la imagen. Por tanto, una vez realizada la medición de cualquier parámetro de disco óptico, fue necesario aplicar la siguiente fórmula(123):

$$t = 3.382 \times 0.01306 \times (\log \text{axial} - 1.82) \times s$$

donde “t” es el tamaño real de disco óptico, “s” la medida obtenida por OCT.

Se ha decidido utilizar esta fórmula por que se ha demostrado tener un mayor grado de acuerdo con el dispositivo *Confocal scanning laser ophthalmoscopy*, el cual entrega mediciones cercanas a nivel histológico(123).

3.8.6 Exploración Campo visual

Para el estudio del daño funcional se utilizó el perímetro computarizado *Humphrey Field Analyzer 745* (Zeiss/Humphrey Systems, Dublin, CA, USA) mediante el programa 24-2 central, estrategia *Sita Fast* (Swedish interactive threshold algorithm).



Figura 46. Campímetro Humphrey

La decisión de utilizar en nuestro estudio el campímetro Humphrey fue debido a las conclusiones de diferentes estudios que lo consideran como el “patrón oro” en campimetría, como un método computarizado reproducible, fiable y superior con respecto a la perimetría de Goldmann en la detección precoz de defectos campimétricos(133). La estrategia 24-2 *SitaFast de Humphrey* ha demostrado tener una baja variabilidad con respecto a la estrategia 30-2 tanto en neuropatías ópticas glaucomatosas como no glaucomatosas(134). El método 24-2 es el comúnmente empleado para evaluar el daño funcional en el diagnóstico diferencial entre pacientes con DNO y EDO (38, 41, 43, 135).

Para la selección de los campos visuales incluidos en el estudio nos hemos regido según los criterios de fiabilidad “*Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group*”(136), basado en un consenso de expertos en el análisis de campo visual. Se precisaron al menos 2 exploraciones campimétricas para definir una perimetría como patológica y con similitud de defecto campimétrico entre la primera y segunda. Para el análisis escogimos un solo campo visual por ojo. Los criterios de fiabilidad que debían cumplir los campos visuales fueron los siguientes(136):

- Pérdida de fijación y errores falsos positivos: $\leq 15\%$
- Errores falsos negativos: $\leq 30\%$

A aquellos campos visuales que cumplieron con los criterios de fiabilidad se les asignó el valor de 1, en caso contrario, se les asignó el valor de 2.

En todos los casos de sujetos sanos fue exigido como criterio de inclusión un campo visual fiable y normal.

3.8.6.1 Índices globales

El análisis de los índices de campo visual es una forma más sencilla de poder reflejar el estado del campo visual. Para analizar la pérdida de campo visual de forma difusa y localizada, hemos seleccionado los índices globales de desviación media y desviación estándar del modelo entregados por el perímetro computarizado *Humphrey Field Analyzer 745* mediante el *programa 24-2 central, estrategia Sita Fast*

3.8.6.1.1 *Desviación media (DM)*

Definida como la diferencia entre la sensibilidad media del paciente que se analiza y la sensibilidad media de un sujeto normal de su misma edad. Este valor se incrementa considerablemente cuando el paciente padece una depresión generalizada, sin embargo, se afectará poco si el defecto es localizado como sucede en presencia de escotomas. Se consideran valores normales de DM, los que se encuentran en +2.00 dB/-2.50 dB.

3.8.6.1.2 *Desviación estándar del modelo (DMS)*

Determina si la pérdida de medida en un campo visual varía geográficamente o es simétrica a lo largo del campo visual. Cuantifica la diferencia entre un punto determinado y sus puntos adyacentes. Si existe una depresión generalizada la DMS será baja, por el contrario, en presencia de escotomas la DMS será elevada pues habrá una gran diferencia entre el valor de los puntos correspondientes al escotoma y los puntos adyacentes normales. Se consideran valores normales de DMS, los que se encuentran entre 0/-3.00 dB.

3.8.6.2 *Según normalidad del campo visual*

Los criterios de normalidad de nuestro estudio fueron regidos según estudios previos de campo visual realizados en pacientes con DNO(137, 138):

- a) **Normal:** Desviación media (DM) menor a -2,0 dB
- b) **Anormal:** Por lo menos debe cumplir uno o más de los 3 criterios:
 - Test del hemicampo en glaucoma fuera de los límites normales (PHG).
 - Desviación estándar del modelo (DMS) con una probabilidad menor de 5%

- Tres o más puntos en el gráfico de desviación patrón en un hemicampo (inferior o superior) con una probabilidad menor del 5%, uno de los cuales debe tener una probabilidad de nivel de al menos 1%. El mapa de desviación patrón es utilizado en el presente estudio por permitir corregir cualquier depresión generalizada, con ello conseguir recalcar cualquier defecto campimétrico.

Los campos visuales considerados normales se les asignó el valor de 1, en cambio, aquellos considerados fuera de la normalidad se les asignó el valor 2.

3.8.6.3 Según grado de daño campimétrico

La clasificación se realizó según la categorización descrita por *Hodapp*(139):

	DM	N pts p < 5%	N pts p < 1%	5 grados centrales
Daño inicial	0 y -6 dB	< 19	<10	<ul style="list-style-type: none"> • Ningún punto ≤ 15 dB en los 5 grados centrales
Daño moderado	-6 y -12 dB	< 37	< 20	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de defectos absolutos en los 5 grados centrales. • Solo un hemicampo puede tener una sensibilidad < 15 dB en los 5 grados centrales
Daño avanzado	> -12 dB	> 37	> 20	<ul style="list-style-type: none"> • Defectos absolutos en los 5 grados centrales. • Sensibilidad < 15 dB en los 5 grados centrales en ambos hemicampos

En caso de no presentar ningún defecto campimétrico se le asignó el valor de 0, a un daño leve le fue asignado el valor de 1, a un daño moderado se le asignó un valor de 2, por último a un daño avanzado le fue asignado un valor de 3.

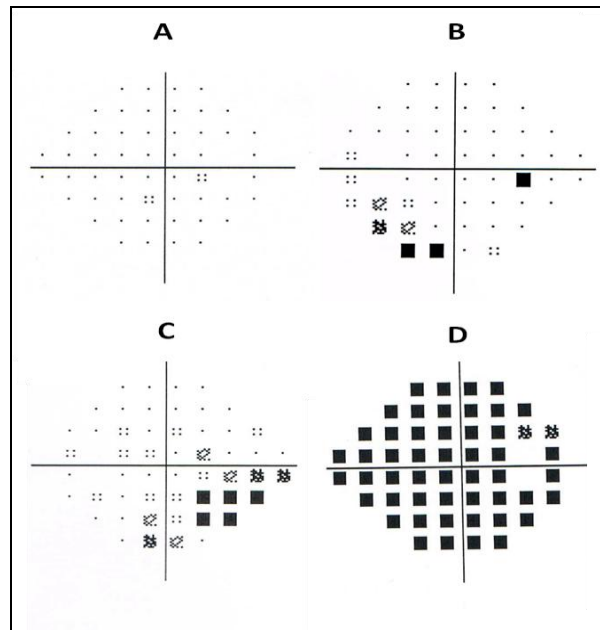


Figura 47. Clasificación según grado de defecto campimétrico: A) Grado 0: no defecto; B) grado 1: leve; C) grado 2: moderado; D) grado 3: avanzado

3.8.6.4 Según tipo de patrón campimétrico

Para asociar diferentes regiones del campo visual con un sector de disco óptico en tomografía de coherencia óptica, hemos adaptado la orientación topográfica de *Garway-Heath*, el que divide al campo visual en 6 regiones. Este mapa ha sido demostrado como el más completo en relacionar topográficamente sectores de disco óptico en fotografía de fondo de ojo con sectores del campo visual(140).

Los patrones según tipo de defecto campimétricos fueron divididos de la siguiente manera(140):

Valor	Patrón campimétrico
0	No defecto campimétrico
1	Arqueada superior periférica
2	Arqueada superior
3	Defecto central
4	Arqueada inferior periférica
5	Arqueada inferior
6	Defecto temporal

La variabilidad en la posición de la cabeza de disco óptico en 14° con respecto a su localización nasal (1.5°) y sobre fóvea (1.9°), ha permitido considerar un ensanchamiento de la mancha ciega fisiológico para un rango de 30° (43, 140). Razón por la que no hemos contemplado dentro de las clasificaciones de campo visual el aumento de la mancha ciega.

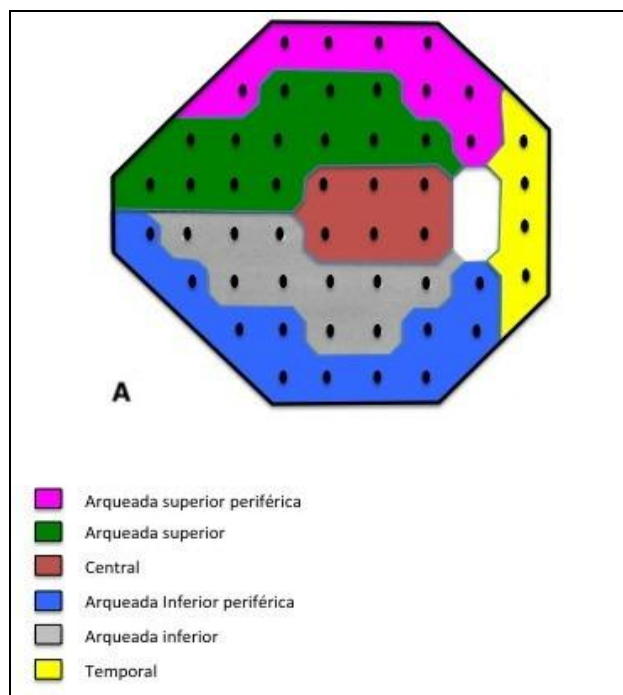


Figura 48. Esquema la orientación topográfica de Garway-Heath(140).

Para considerar un defecto campimétrico real dentro de uno o más de los 6 sectores de campo visual, nos regimos en seguir el criterio de normalidad, en que para considerar un campo visual como anormal debiese presentar 3 o más puntos en el gráfico de desviación patrón con una probabilidad menor de 5%, uno de los cuales debe tener una probabilidad de nivel de al menos 1%, coincidiendo en localización y grado del defecto campimétrico en los dos campos visuales realizados(137, 138).

3.9 Consideraciones éticas

Se pidió consentimiento informado y firmado previo al inicio del estudio según las exigencias del comité de ética Institucional del Hospital Universitario Fundación Alcorcón y a los principios de la *Declaración de Helsinki*(141). Se mantuvo la confidencialidad de los datos, de acuerdo a la ley de protección de datos (Ley Orgánica 5/92 de 29 de Octubre sobre la regulación del tratamiento automatizado de los datos de carácter personal, BOE 30 de Octubre de 1992 modificada por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 41/2002, de 14 de Noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica).

3.10 Análisis estadístico

3.10.1 Análisis descriptivo

Las variables cualitativas se representan con su distribución de frecuencias. Para el estudio de la asociación entre variables cualitativas se utilizó el *test de la Chi cuadrado de Pearson (X²)* o la *prueba exacta de Fisher* en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5.

El análisis de las variables cuantitativas se representan en el análisis descriptivo con su media, su desviación estándar, y sus intervalos de confianza al 95%. Para variables cuantitativas de distribución normal se utilizó la *prueba t de Student* o el equivalente no paramétrico *U de Mann-Whitney* en caso de distribuciones no normales para la comparación de los resultados. En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos utilizando la prueba de *Shapiro- Wilks* (cuando el

tamaño muestral fue menor de 50) y *Kolmogorov-Smirnov* (cuando el tamaño muestral fue mayor de 50) y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de varianzas.

Para la comparación entre los tres grupos diagnósticos de forma simultánea se utilizó el ANOVA test, en las variables de distribución normal se utilizó el test Turkey, en tanto para distribución no normales se utilizó el equivalente no paramétrico de K. Wallis.

El nivel de significación asumido para la *prueba t de Student* y el equivalente no paramétrico *U de Mann-Whitney* fue del 0,05. En tanto que, el nivel de significación asumido para el ANOVA Test fue del 0,016.

3.10.2 Estudio validez diagnóstica

La validez diagnóstica en las variables cualitativas se estudió partiendo de la información de una tabla de contingencia de 2 filas x 2 columnas con los datos observados en el programa *Epidat (versión 3.1)*. Se recogió los índices de validez: sensibilidad, especificidad junto con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Tabla de contingencia para estudio de validez diagnóstica.

Prueba diagnóstica	Patrón oro (ecografía)		Total
	Positivo (+)	Negativo(-)	
Positivo (+)	a <i>Verdaderos positivos</i>	b <i>Falsos positivos</i>	a + b
Negativo(-)	c <i>Falsos negativos</i>	d <i>Verdaderos negativos</i>	c + d
Totales	a + c	b + d	a + b + c + d

$$\text{Sensibilidad} = a / a + c$$

$$\text{Especificidad} = d / b + d$$

La medida está representada por una variable cualitativa dicotómica: drusas visibles o no visibles. En nuestro estudio consideramos la ecografía B como criterio de referencia (patrón oro o “gold standard”), siempre positivo en los individuos con presencia de drusas de papila y negativo en aquellos que no la presentan (edema de papila y sujetos sanos).

La valoración de las variables cualitativas se realizó de forma aleatoria y de un modo enmascarado por dos observadores (P.F y P.G) que desconocían la historia clínica del enfermo o control, los resultados de otras pruebas de imagen y los resultados del otro observador. Se analizaron las imágenes seleccionadas de los tres grupos diagnóstico: DNO, EDO y sujetos sanos (167 imágenes).

Se analizó la validez diagnóstica de las siguientes variables cualitativas en OCT (TD-OCT y SD-OCT): la presencia y contorno interno del espacio hiporreflectivo, presencia y localización de una masa subretiniana hiperreflectiva. En fotografía de fondo de ojo: visibilidad de DNO con fotografía a color y con diferentes filtros monocromáticos (verde, rojo y autofluorescencia) para determinar la capacidad de discriminación entre pseudopapiledema de un edema de papila verdadero.

Se analizó la validez diagnóstica de las siguientes variables cuantitativas en OCT (TD-OCT y SD-OCT): medida del espesor de CFNR medio, por cuadrantes y medida de elevación papilar. Se definió un punto de corte mediante las Curvas ROC para determinar la capacidad de discriminación entre pseudopapiledema de un edema de papila verdadero. Se decidió el punto de corte que aportaba los mejores valores de sensibilidad (S) y especificidad (E).

3.10.3 Estudio de Concordancia diagnóstica

Para analizar la fiabilidad de una prueba es necesario determinar la estabilidad de sus mediciones cuando son repetidas en condiciones similares. En nuestro caso hemos estudiado la concordancia diagnóstica, entre observadores con distinto grado de experiencia, para el diagnóstico diferencial entre pseudopapiledema y un edema de papila verdadero, cualitativa y cuantitativamente.

Se valoró la concordancia interobservador (entre dos observadores) de las siguientes variables cualitativas en OCT (TD-OCT y SD-OCT): la presencia y contorno interno del espacio hiporreflectivo, presencia y localización de masa subretinal. En fotografía de fondo de ojo: visibilidad de DNO con fotografía a color y con diferentes filtros monocromáticos (verde, rojo, y autofluorescencia), estadio y localización de DNO con fotografía a color y con filtro de autofluorescencia. Se analizó la concordancia mediante el cálculo del *índice Kappa* con un intervalo de confianza al 95%. Los datos obtenidos se estudian partiendo de una tabla de contingencia de 2 filas x 2 columnas, de los que se obtiene en índice kappa.

Tabla de contingencia para estudio de concordancia diagnóstica

Prueba diagnóstica Observador A	Observador B		Total
	Positivo (+)	Negativo(-)	
Positivo (+)	a	b	a + b
Negativo(-)	c	d	c + d
Totales	a + c	b + d	N= a + b + c + d

Concordancia observada o proporción total observada (p_o)

$$p_o = a + d / N$$

Concordancia esperada por azar (p_e)

$p_e = \text{Casos concordantes esperados por azar} / \text{total observaciones}$

$\text{Casos concordantes esperados azar} = (a+b)(a+c)/N + ((c+d)(b+d)/N$

$\text{Índice kappa} = \text{Concordancia real} / \text{concordancia potencial} = p_o - p_e / 1 - p_e$

Los resultados del índice kappa oscilan entre -1 (cuando existe desacuerdo total) y 1 (cuando existe un acuerdo total); 0 indicaría una concordancia igual a la que se obtendría por mero azar. La interpretación más aceptada de los rangos de valores de kappa son(142):

Valor Kappa	Concordancia
<0.20	Muy baja
0,21-0,40	Baja
0,41-0,60	Moderada
0,61-0,80	Alta
0,81-1,00	Muy alta

En el caso de variables cuantitativas se valoró la correlación en la medida de elevación papilar y en la medida de parámetros papilares (área y diámetros) en TD-OCT, SD-OCT y fotografía de fondo de ojo se utilizó el coeficiente de correlación intraclase con un intervalo de confianza al 95%. Este coeficiente está comprendido entre 0 y 1. El valor 1 indicaría una reproductividad perfecta entre las mediciones, el valor 0 indicaría que no existe reproducibilidad entre las medidas.

Mientras que la correlación en la medida de espesor CFNR medio, por cuadrante y en la medida de los parámetros papilares entre TD-OCT, SD-OCT y fotografía de fondo de ojo a color se utilizó la correlación lineal de Pearson o Spearman. En este tipo de correlación el grado de asociación entre dos variables toma valores entre -1 y 1. Los valores próximos a

1 indicarán fuerte asociación lineal positiva, los valores próximos a -1 indicarán fuerte asociación lineal negativa, y los valores próximos a 0 indicarán no asociación lineal, lo que no significa que no pueda existir otro tipo de asociación.

El análisis estadístico fue realizado con los programas *SPSS para Windows* (versión 15.0.1, Chicago, IL), *Epidat* (versión 3.1) y *MedCalc* (versión 7.3.0.1)

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Descriptivo de la muestra

Estudiamos 167 ojos de 167 pacientes: 66 con drusas de papila (DNO) confirmados por ecografía B, 31 con edema de papila (EDO) de diferentes etiologías confirmados por causas neurooftalmológica (16 Papiledema, 9 NOIA, 3 Neuritis, 2 oclusiones de la vena central de la retina y 1 edema de papila por hipotonía), que en la práctica clínica podrían ocasionar confusiones con respecto a DNO y 70 ojos sanos (controles).

4.2 Características sociodemográficas

4.2.1 Sexo

La muestra incluye un total de 67 hombres (40%) y 100 mujeres (60%). La distribución por sexo según el tipo de patología se resume en la Tabla 10 en la que observamos un predominio del sexo mujer en los grupos diagnósticos DNO y controles, pero sin diferencias significativas entre los tres grupos ($p > 0,016$).

Tabla 10. Sexo según grupo diagnóstico

	N	Hombres	Mujeres	p-valor
DNO	66	26 (39,4%)	40 (60,6%)	0,018
Controles	70	22 (31,4%)	48 (68,6%)	
EDO	31	19 (61,3%)	12 (38,7%)	

p-valor calculado con la prueba ANOVA

El análisis de la drusa según su visibilidad (visible u oculta), como vemos en la Figura 49, no mostró diferencias significativas según sexo.

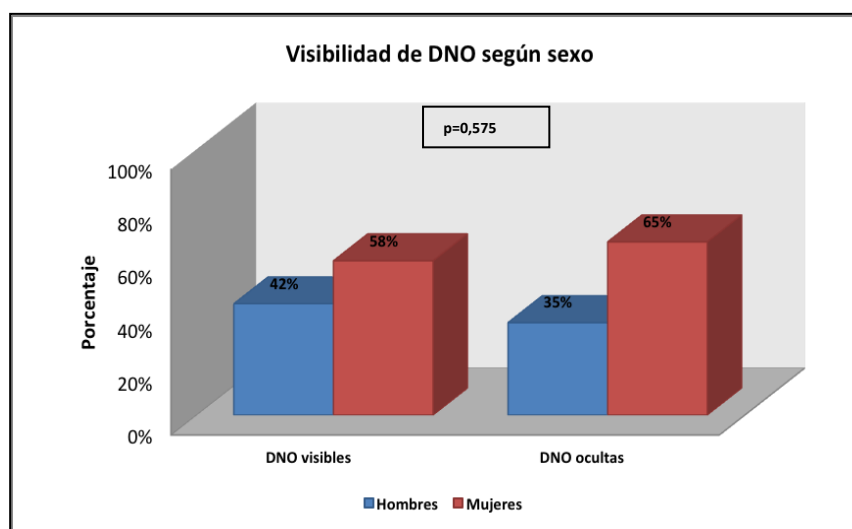


Figura 49. Visibilidad de DNO según sexo

4.2.2 Edad

La media de edad y desviación típica (DE) de todos los pacientes incluidos en el estudio fue de 43,8 años (DE=17,1) con un mínimo de 10 años y un máximo de 79 años. La media de edad según grupo diagnóstico (Tabla 11) muestra que los sujetos sanos (controles) son los más jóvenes, seguido por el grupo de DNO, y finalmente el grupo de EDO, aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas.

Tabla 11. Edad según grupo diagnóstico

Edad	Media (DE) años	IC 95%	Mínimo	Máximo	p-valor
DNO	43,4 (18,8)	38,80 - 48,02	10	79	0,078
Control	41,5 (15,7)	37,73 - 45,24	11	79	
EDO	49,8 (15,8)	44,01 - 55,60	25	68	

p-valor calculado con la prueba ANOVA

Por otro lado, los pacientes con DNO ocultas son más jóvenes que aquellos que presentan DNO de tipo visible, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 12).

Tabla 12. Edad según visibilidad de DNO

	Media (DE) años	IC 95%	Dif. Media (IC 95%)	p-valor
Visible	46,4 (18,5)	40,67-52,97	8,5 (-1,03; 18,0)	0,079
No visible	37,9 (18,3)	29,94-45,80		

p-valor calculado con la prueba t-Student

4.3 Evaluación general

4.3.1 Agudeza visual

La media de agudeza visual (AV logMAR) con su mejor compensación fue analizada en los tres grupos diagnósticos, en el grupo de DNO se analizó por visibilidad de DNO en fotografía a color y con filtros de autofluorescencia, así como por estadio. Para una facilidad en la comprensión de la medida de AV, hemos transformado la medida de AV logMAR a una escala decimal.

Los resultados muestran que el grupo control presentó la mejor AV, siendo la más baja la registrada en el grupo de EDO (Tabla 13).

Tabla 13. Medida de AV en escala decimal según grupo diagnóstico

	Media (DE)	IC 95%	p-valor
DNO	0,83 (0,26)	0,77-0,89	<0,00001
Control	0,92 (0,23)	0,87-0,97	
EDO	0,58 (0,36)	0,45-0,72	

p valor calculado con prueba ANOVA test Kruskal Wallis.

La comparación de la medida de AV entre los grupos diagnósticos mostró diferencias estadísticamente significativas (Tabla 14).

Tabla 14. Comparación de AV decimal media intergrupos.

	Dif. media (IC 95%)	p-valor
DNO-CONTROL	0,09 (0,006- 0,17)	0,005
DNO-EDO	0,25 (0,12-0,38)	0,001
control-EDO	0,34 (0,22-0,46)	< 0,00001

p valor calculado con U Mann Whitney test

La AV decimal media según la visibilidad de DNO observada en fotografía a color y con filtros de autofluorescencia se muestra en la Tabla 15. La diferencia de agudezas visuales entre DNO visibles y ocultas fue estadísticamente significativa mediante autofluorescencia, a diferencia de la fotografía a color.

Tabla 15. AV decimal según visibilidad DNO

	DNO visibles Media (DE)	DNO ocultas Media (DE)	Diferencia (IC 95%)	p-valor
Color	0,85 (0,25)	0,80 (0,27)	0,05 (-0,76; 0,18)	0,410
Autofluorescencia	0,86 (0,25)	0,65 (0,27)	0,21 (0,02-0,39)	0,009

p valor calculado con U Mann Whitney test

La medida de AV decimal según estadio de las drusas valoradas en fotografía de fondo de ojo a color muestra que la peor visión se presentó en el estadio más avanzado (estadio 3), en tanto que, con la técnica de autofluorescencia, la peor visión fue observada en el estadio 0, aunque sin diferencias significativas ($p > 0,0125$) (Tabla 16).

Tabla 16. Medida de AV decimal según estadio de DNO.

	Fotografía a color		Autofluorescencia	
	AV media (DE)	p-valor	AV media (DE)	p-valor
Estadio 0	0,78 (0,28)	0,147	0,55 (0,23)	0,459
Estadio 1	0,90 (0,11)		0,91 (0,14)	
Estadio 2	0,96 (0,11)		0,78 (0,32)	
Estadio 3	0,78 (0,31)		0,87 (0,24)	

p valor calculado ANOVA test Kruskal Wallis.

4.3.2 Error refractivo

El defecto refractivo dividido entre su componente esférico (E) y cilíndrico (C), fue analizado en base a su equivalente esférico ($E+C/2$) en los tres grupos diagnósticos, representado en la Tabla 17. El defecto refractivo medio en los grupos de DNO y EDO mostró ser miópico; en cambio, el grupo de controles fue hipermetrópico.

Tabla 17. Equivalente esférico según grupo diagnóstico

	Medio (DE) (D)	IC 95%	Mínimo (D)	Máximo (D)	p-valor
DNO	-0,66 (3,39)	-0,17; -1,49	-8,00	7,50	0,013
Control	0,43 (0,86)	0,12; -0,75	0,00	3,50	
EDO	-0,37 (1,70)	-0,04; -0,77	-5,75	3,75	

p valor calculado con prueba ANOVA test Kruskal Wallis.

El error refractivo según el tipo de defecto refractivo esférico y cilíndrico se muestra en la Figura 50. En los casos de EDO y controles lo más frecuente fue emetropía; en cambio, en DNO son emetropía y miopía.

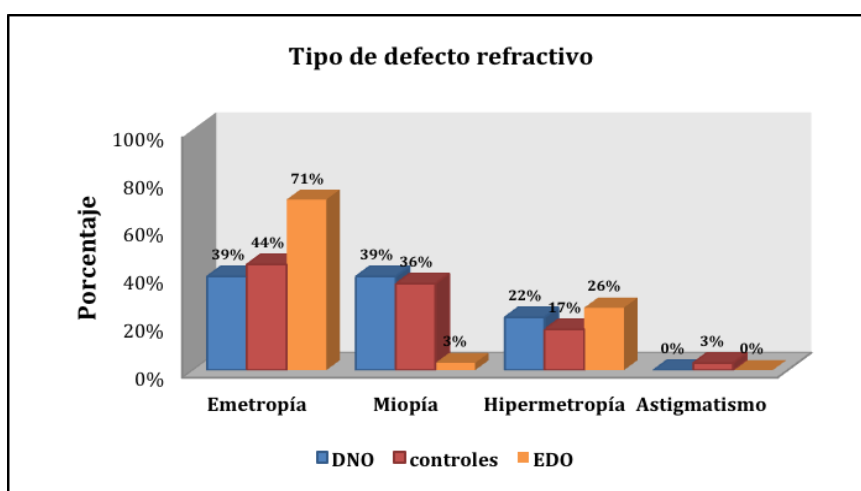


Figura 50. Tipo defecto refractivo según grupo diagnóstico

En los tres grupos diagnósticos, el rango de error refractivo equivalente esférico más frecuente fue desde -1,00 hasta +1,00 D, seguido por el rango comprendido entre -3,50 D a -1,00 D, los casos restantes son encontrados en una frecuencia muy baja (< 6 casos). El defecto astigmático era menor a 0,50 D, o bien, se encontraba ausente en los tres grupos diagnósticos. La frecuencia de cada rango de error refractivo analizado se muestra en la Figura 51.

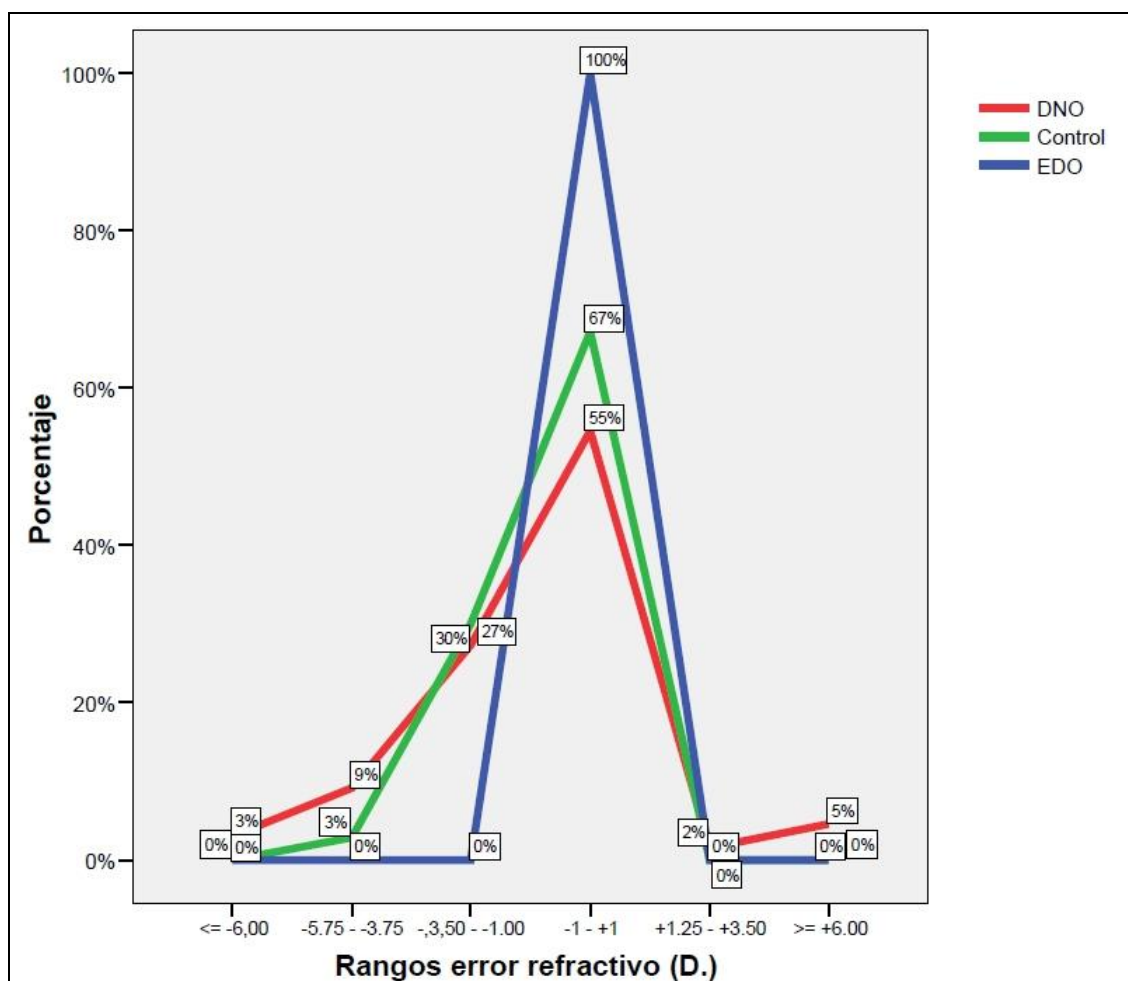


Figura 51. Equivalente esférico según grupo diagnóstico

La comparación del equivalente esférico intergrupos mostró diferencias significativas en todos los grupos de comparación (Tabla 18).

Tabla 18. Comparación del error refractivo medio intergrupos

	Diferencia	p-valor
DNO-CONTROL	0,09 (0,42-0,14)	0,001
DNO-EDO	0,22 (0,11-0,33)	0,001
control-EDO	0,31 (0,18-0,44)	< 0,0001

p-valor calculado con la prueba U Mann Whitney

Como vemos en la Figura 52, la comparación de los defectos refractivos esféricos y el estado de emetropía, según la visibilidad de DNO, no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,575$).

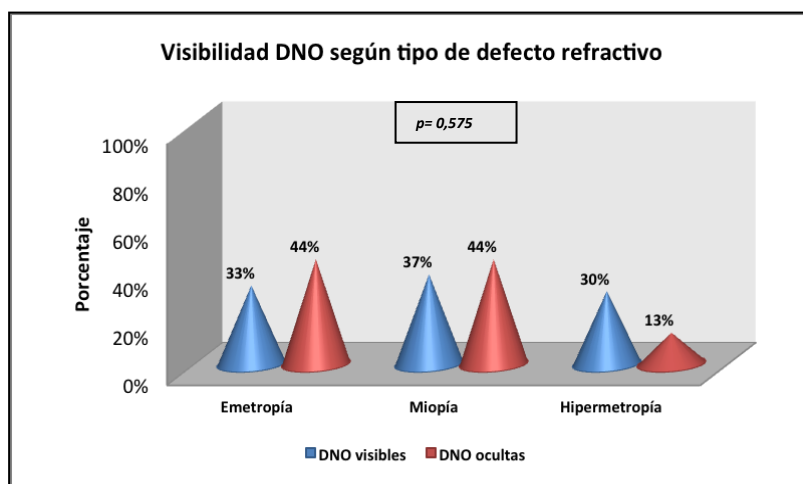


Figura 52. Visibilidad de DNO según equivalente esférico.

4.3.3 Bilateralidad

En cuanto a los pacientes que presentaron afectación bilateral, fue observada en el 89% de los pacientes con drusas de papila y en el 52% de los casos con EDO (Papiledema: 16 pacientes).

La presencia de afectación bilateral en función a la visibilidad de la DNO mostró que el 86% de los pacientes de DNO de tipo visible y el 96% de DNO de tipo oculto

presentaban afectación bilateral. Al comparar la presencia de afectación bilateral según la visibilidad de DNO no mostró diferencias estadísticas significativas ($p=0,227$).

4.3.4 Presión Intraocular (PIO)

El rango de PIO media abarcó desde 8 mm Hg hasta un máximo de 20 mm Hg, con un similar valor de PIO media en los tres grupos diagnósticos (Tabla 19), sin diferencias significativas.

Tabla 19. PIO según grupo diagnóstico

	Media (DE) mm Hg	IC 95%	p-valor
DNO	13,15 (2,7)	12,49-13,82	0,584
Control	12,74 (2,7)	12,10-13,37	
EDO	13,29 (3,7)	11,94-14,64	

p valor calculado con prueba ANOVA test.

4.3.5 Longitud axial

La longitud anteroposterior o axial media del grupo de DNO con respecto a sujetos sanos (controles) y el grupo de EDO, no mostró diferencias estadísticamente significativas. En cambio, al comparar el grupo control con EDO, se observa en el primero una longitud anteroposterior más pequeña, de forma estadísticamente significativa (Tabla 20 y 21).

Tabla 20. Longitud axial según grupo diagnóstico

	Media (DE) (mm)	IC 95%	Mínimo (mm)	Máximo (mm)	p-valor
DNO	23,53 (1,50)	23,17-23,89	20,44	26,76	0,017
Control	23,55 (0,10)	23,32-23,78	20,55	25,71	
EDO	22,85 (1,02)	22,48-23,22	20,44	25,13	

p valor calculado con prueba ANOVA test.

Tabla 21. Comparación de longitud axial entre grupos diagnósticos

	Diferencia (IC 95%)	p-valor
DNO-CONTROL	0,03 (0,05-0,12)	0,474
DNO-EDO	0,083 (-0,01-0,18)	0,098
Control-EDO	0,11 (0,004-0,22)	0,042

p-valor calculado con la prueba T-student

4.3.6 Queratometría media

La comparación de la queratometría media entre los tres grupos diagnósticos no mostró diferencias significativas (Tabla 22).

Tabla 22. Queratometría según grupo diagnóstico

	Media (DE) (mm)	IC 95%	Mínimo (mm)	Máximo (mm)	p-valor
DNO	7,66 (0,23)	7,60-7,71	7,11	8,26	0,105
Control	7,69 (0,27)	7,62-7,75	6,78	8,05	
EDO	7,57 (0,22)	7,49-7,65	7,16	8,05	

p valor calculado con prueba ANOVA test

4.3.7 Ecografía ocular

La detección de calcificaciones hiperreflectivas por ecografía ocular en nervio óptico fue el criterio de inclusión esencial que debían cumplir todos los pacientes con DNO. Por tanto, el 100% de los casos de DNO presentaban ecografía positiva. En tanto, los grupos controles y con edema de papila presentaban ausencia de hiperreflectividad o ecografía negativa. Sin embargo, en algunos casos de EDO fue observado una elevación de disco óptico, aunque sin hiperreflectividad.

4.4 Exploración de fondo de ojo

4.4.1 Según visibilidad

La técnica de autofluorescencia mostró el mayor porcentaje en detectar DNO, seguido por filtro rojo, verde y finalmente la fotografía a color (Figura 53).

La detección de DNO en orden de porcentajes, de mayor a menor, es similar para ambos observadores. La coincidencia entre observadores en la detección de DNO con fotografía a color y con los diferentes filtros monocromáticos no mostró diferencias estadísticamente significativas.

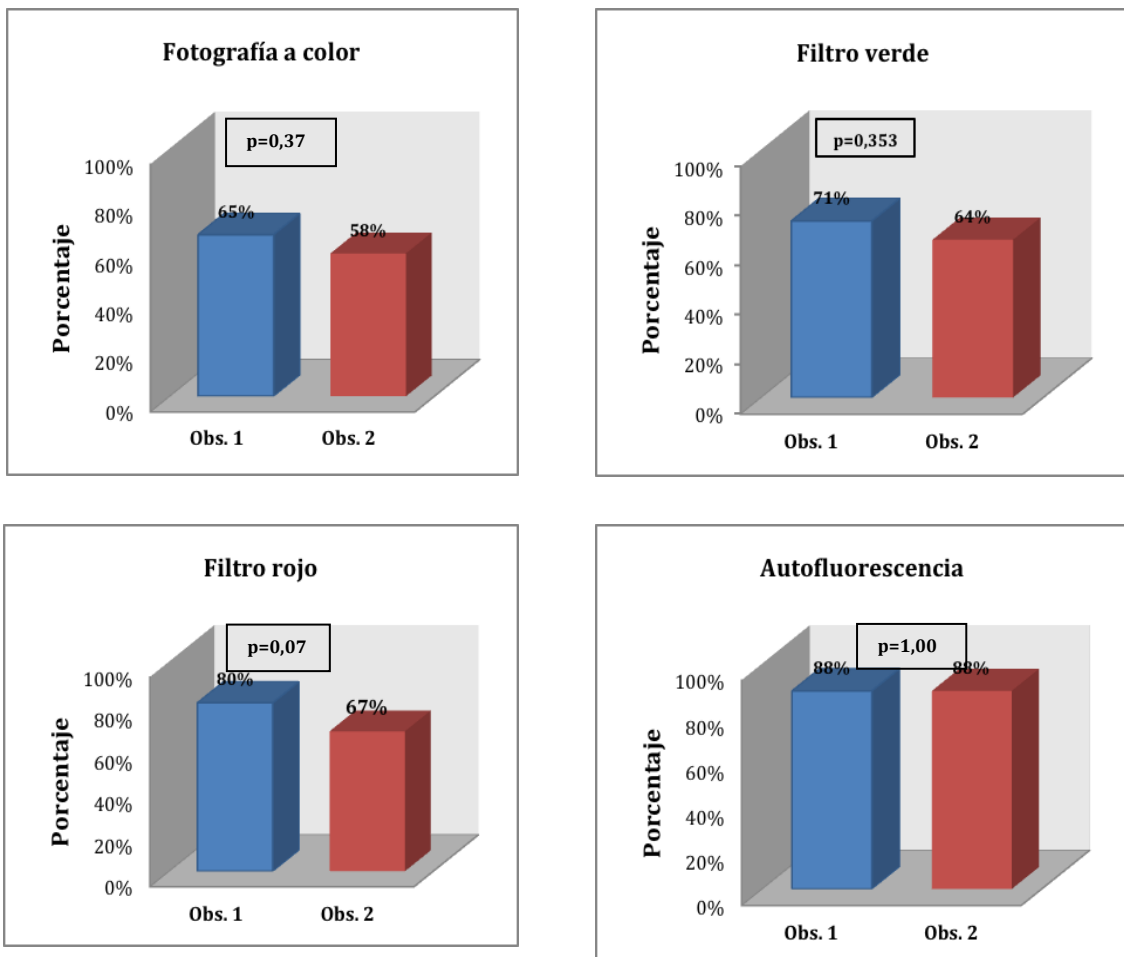


Figura 53. Estudio de la visibilidad de DNO en fotografía a color y con diferentes filtros monocromáticos.

La comparación en la detección de DNO con fotografía de fondo de ojo a color, con diferentes filtros monocromáticos y la técnica de autofluorescencia, mostró diferencias estadísticamente significativas para ambos observadores (Tabla 23).

Tabla 23. Comparación de detección de DNO con fotografía a color con respecto a filtros monocromáticos y autofluorescencia.

	Observador 1	Observador 2
	Fotografía a color	Fotografía a color
Filtro verde	<0,00001	<0,00001
Filtro rojo	<0,00001*	<0,00001
Autofluorescencia	0,002*	0,008*

p calculado con test χ^2 cuadrado; * *p* calculado exacto Fisher

Los resultados del análisis de la utilidad de la fotografía monocromática en identificar DNO según su visibilidad, mostró que las tres técnicas fueron capaces de detectar un mayor porcentaje de DNO en su estado visible que en oculto, de forma estadísticamente significativa. La técnica de autofluorescencia mostró los porcentajes más altos en la detección de DNO (87,90%), seguido por el filtro monocromático rojo (80,30%) y finalmente el filtro verde (71,20%) (Tabla 24).

Tabla 24. Detección DNO según su visibilidad con diferentes técnicas diagnósticas

	Presencia DNO (66 casos)	DNO visible (43 casos)	DNO ocultas (23 casos)	p-valor
Filtro verde	71,20%	93,00%	30,40%	<0,0001
Filtro rojo	80,30%	97,70%	47,80%	<0,0001
Autofluorescencia	87,90%	97,70%	69,60%	0,002*

p calculado test χ^2 cuadrado; * *p* calculado test Fisher

4.4.2 Según localización

En fotografía a color, el orden de porcentajes en detectar DNO según cuadrantes coincide para ambos observadores. La localización más frecuente se encontró en el cuadrante nasal (62% para el observador 1 y 52% para el observador 2), seguida por el cuadrante superior, inferior y finalmente el cuadrante temporal, sin diferencias estadísticamente significativas entre observadores (Tablas 25).

Tabla 25. Comparación interobservador de la localización de la DNO visible en fotografía a color

	Observador 1	Observador 2	p-valor
Superior	51,5%	48,5%	0,728
Inferior	42,4%	36,4%	0,476
Nasal	62,1%	51,5%	0,219
Temporal	24,2%	28,8%	0,554

p calculado con test Chi-cuadrado

Con la técnica de autofluorescencia, en la mayoría de los cuadrantes fue similar el porcentaje de DNO hallado, a excepción del cuadrante temporal en que la frecuencia fue más baja, para ambos observadores, sin diferencias estadísticamente significativas. (Tablas 26)

Tabla 26. Comparación interobservador de la localización de la DNO visible en autofluorescencia

	Observador 1	Observador 2	p-valor
Superior	75,8%	75,8%	1,00
Inferior	75,8%	72,7%	0,691
Nasal	75,8%	71,2%	0,554
Temporal	39,4%	47,0%	0,380

p calculado con test Chi-cuadrado

4.4.3 Según estadio

La clasificación de DNO según estadio o gravedad con fotografía a color para ambos observadores se muestra en la Tabla 27. Los estadios de DNO más frecuentes fueron el estadio 3 (con presencia de abundante cantidad de drusas visibles y una ausencia de excavación.) y el estadio 0 (en presencia de un disco óptico con una pequeña excavación, sin visible DNO) para ambos observadores. En cambio, los estadios menos frecuentes fueron el estadio 1 (observador 1) y el estadio 2 (observador 1), respectivamente. Aunque sin diferencias significativas entre estadios.

Tabla 27. Estadio DNO según observador con fotografía a color

	Observador 1	Observador 2	p-valor
Estadio 0	28,8%	36,4%	0,194
Estadio 1	19,7%	12,1%	
Estadio 2	16,7%	27,3%	
Estadio 3	34,8%	24,2%	

p calculado con ANOVA test

Con la técnica de autofluorescencia, el estadio más frecuente encontrado por ambos observadores fue el estadio 3. El resto de estadios mostró tener una frecuencia menos marcada (porcentajes menores al 20%), como se representa en la Tabla 28. Aunque sin diferencias significativas entre estadios.

Tabla 28. Estadio DNO según observador con filtro de autofluorescencia

	Observador 1	Observador 2	p-valor
Estadio 0	9,10%	10,60%	0,761
Estadio 1	13,60%	10,60%	
Estadio 2	13,60%	19,70%	
Estadio 3	63,60%	59,10%	

p calculado con ANOVA test

4.5 Exploración Tomografía de Coherencia Óptica

4.5.1 Geometría del contorno interno

Los resultados del análisis de la geometría del contorno interno del espacio hiporreflectivo con la técnica de OCT son mostrados a continuación.

En el grupo de DNO la mayoría de los casos presentaron un contorno interno irregular (baches) con TD-OCT y SD-OCT (superior al 76%), para ambos observadores (Figura 54), sin diferencia significativa entre observadores.

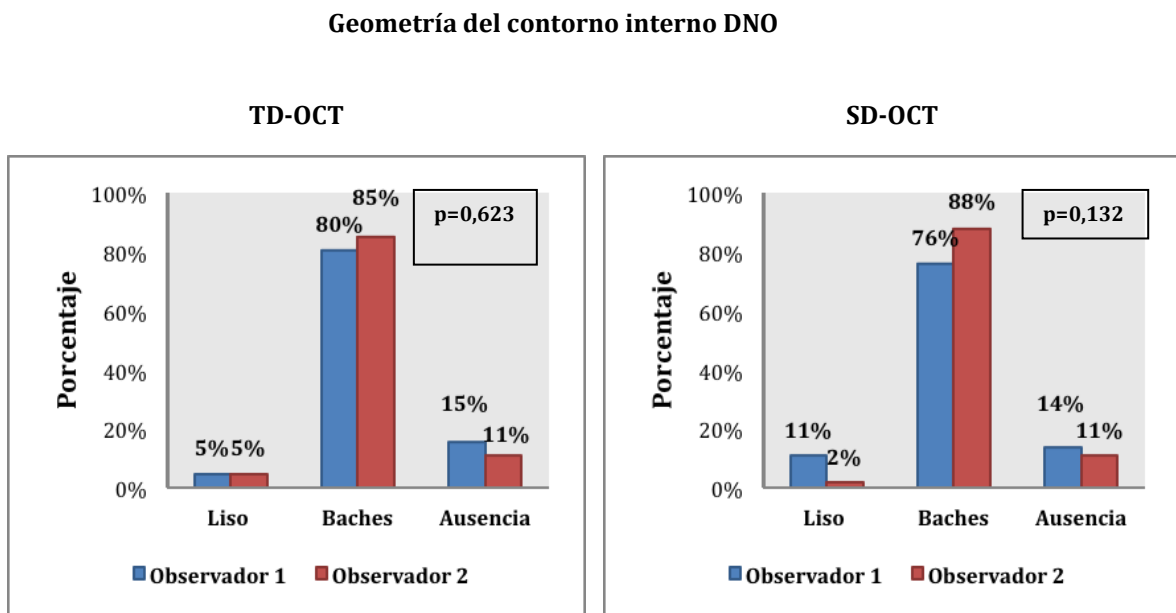


Figura 54. Contorno interno del espacio hiporreflectivo en DNO

En EDO, los resultados del análisis de la geometría del contorno interno del espacio hiporreflectivo mostraron un contorno interno liso o regular (superior al 65%) en la mayoría de los casos (Figura 55). En TD-OCT, se observó un mayor porcentaje de casos con un contorno interno irregular, en comparación a SD-OCT. Sin diferencias significativas entre los observadores.

Geometría del contorno interno EDO

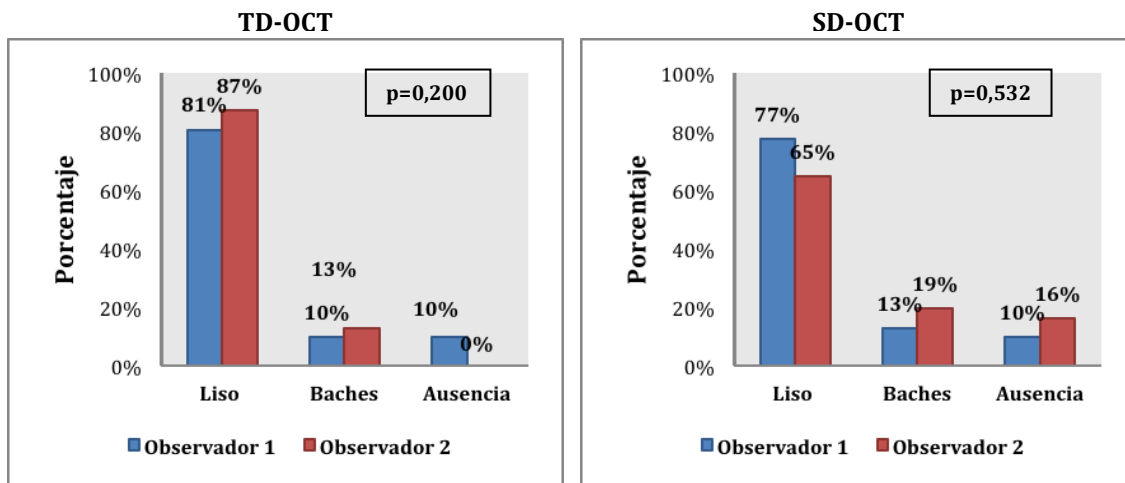


Figura 55. Contorno interno del espacio hiporreflectivo en EDO

En sujetos sanos (controles) casi la totalidad de los casos mostraron una ausencia de este parámetro cualitativo, con ambos aparatos. Por el contrario, fue característica la presencia de una depresión en disco óptico indicativa de una excavación fisiológica papilar. Sin diferencias significativas entre observadores como se muestra en la Tabla 29.

Tabla 29. Contorno interno del espacio hiporreflectivo en sujetos sanos

	TD-OCT			SD-OCT		
	Obs. 1	Obs. 2	p-valor	Obs. 1	Obs. 2	p-valor
Liso	0%	0%	1,0	0%	0%	1,0
Baches	2,90%	4,30%		5,70%	5,70%	
Ausencia	97,10%	95,70%		94,30%	94,30%	

p calculado con test Chi-cuadrado

4.5.2 Disminución del espacio hiporreflectivo

En el estudio del tipo de disminución en el espacio hiporreflectivo, el grupo de DNO mostró una disminución abrupta del espacio hiporreflectivo (superior al 76%) en la mayoría de los casos con ambos equipos. En la Figura 56 se representa la disminución

del espacio hiporreflexivo en el grupo de DNO con ambas tecnologías de OCT's, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos observadores.

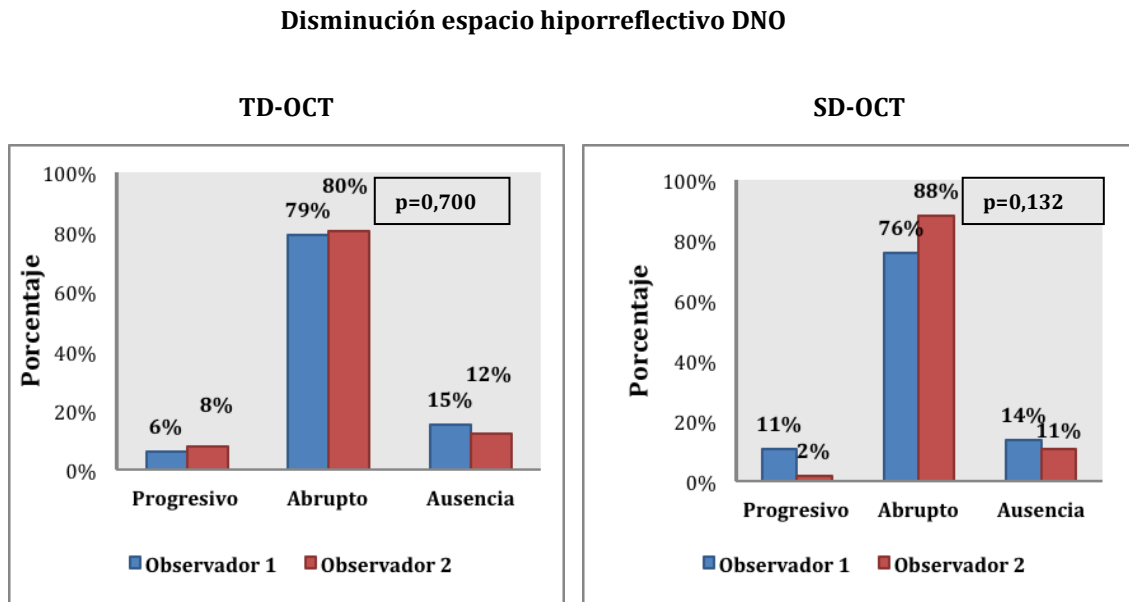


Figura 56. Disminución del espacio hiporreflexivo en DNO

En EDO, la mayoría de los casos mostró una disminución del espacio hiporreflexivo de tipo progresiva (simulando un patrón en “V”), con ambas tecnologías de OCT's. En SD-OCT, presentó un menor porcentaje de casos con este tipo de disminución en comparación a los encontrados con TD-OCT, para ambos observadores (Figura 57), aunque sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos observadores.

Disminución espacio hiporreflexivo EDO

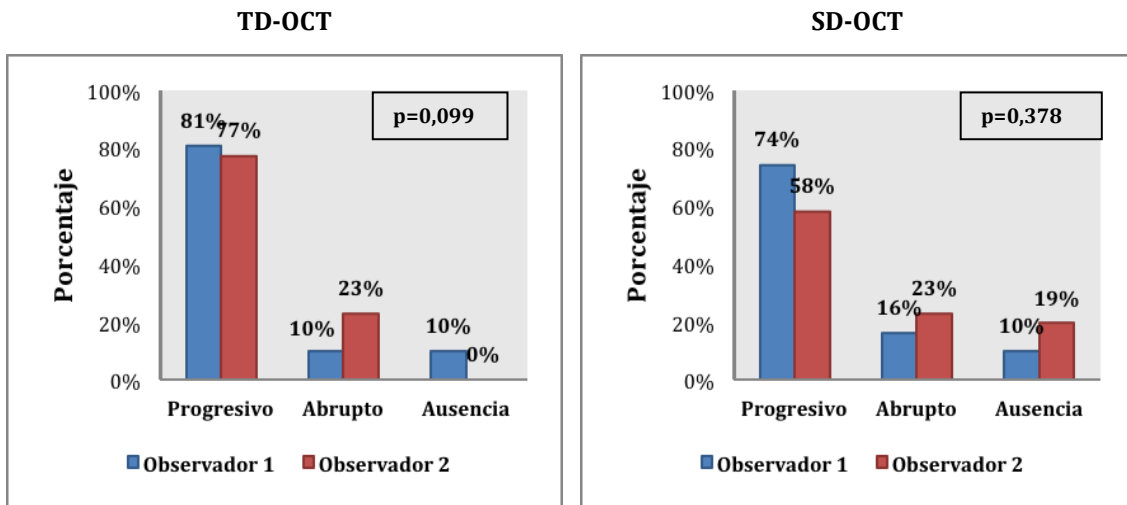


Figura 57. Disminución del espacio hiporreflexivo en EDO

En sujetos controles, encontramos una ausencia de espacio hiporreflexivo en casi la totalidad de los casos, con ambos equipos. En SD-OCT, el porcentaje de ausencia de este parámetro fue el mismo para ambos observadores (94%), como se muestra en la Tabla 30.

Tabla 30. Disminución del espacio hiporreflexivo en sujetos sanos

	TD-OCT			SD-OCT		
	Obs. 1	Obs. 2	p-valor	Obs. 1	Obs. 2	p-valor
Progresivo	0%	0%	1,0	0%	0%	1,0
Abrupto	2,90%	4,30%		5,70%	5,70%	
Ausencia	97,10%	95,70%		94,30%	94,30%	

p calculado con test Chi-cuadrado

4.5.3 Presencia de una masa hiperreflexiva

En la mayoría de los casos de los tres grupos diagnósticos se observa una ausencia de masa hiperreflexiva con ambos equipos (Tablas 31 y 32). Sin embargo, en el grupo de DNO analizado por el observador 2 con SD-OCT encontró una presencia de masa

subretiniana en el 53% de los casos. En sujetos controles, se encontró una ausencia de masa hiperreflectiva en el 100% de los casos analizados con TD-OCT, y en un 97% con SD-OCT. Las diferencias entre observadores no fueron significativas en ninguno de los grupos

Tabla 31. Presencia de masa hiperreflectiva en TD-OCT según grupo diagnóstico

TD-OCT									
	DNO			EDO			controles		
	Obs. 1	Obs. 2	p-valor	Obs. 1	Obs. 2	p-valor	Obs. 1	Obs. 2	p-valor
Presencia	25,80%	30,30%	0,46	3,20%	6,50%	1,0*	0%	0%	1,0*
Ausencia	74,20%	69,70%		89,20%	93,50%		100%	100%	

p calculado test chi cuadrado; * *p* calculado test Fisher

Tabla 32. Presencia de masa hiperreflectiva en SD-OCT según grupo diagnóstico

SD-OCT									
	DNO			EDO			controles		
	Obs. 1	Obs. 2	p-valor	Obs. 1	Obs. 2	p-valor	Obs. 1	Obs. 2	p-valor
Presencia	39,40%	53,00%	0,325	6,50%	19,40%	0,255 *	2,90%	2,90%	1,0*
Ausencia	60,60%	47,00%		93,50%	80,60%		97,10%	97,10%	

p calculado test chi cuadrado; * *p* calculado test Fisher

4.5.4 Localización de la masa hiperreflectiva

Debido a que la frecuencia de masa hiperreflectiva en los grupos controles y EDO es pequeña para ambos observadores, la localización de dicha masa se mostró ausente en casi la totalidad de los casos del grupo control y EDO.

En cambio, en el grupo de DNO, el observador 2 encontró presencia de masa hiperreflectiva en un porcentaje del 49% en el cuadrante nasal con SD-OCT (Figura 58).

Localización de masa hiperreflectiva DNO

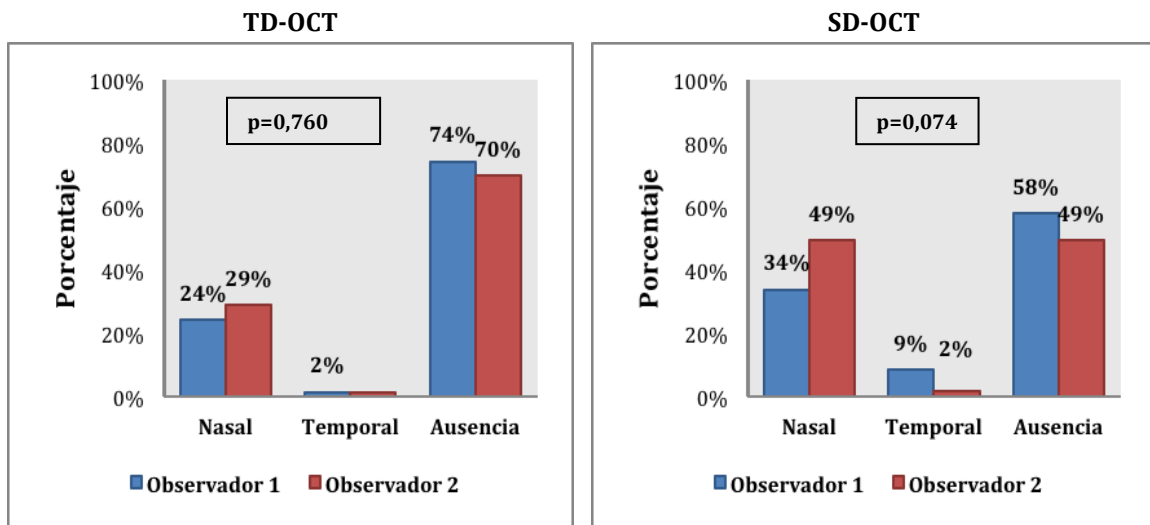


Figura 58. Localización de masa hiperreflectiva en DNO

4.5.5 Valoración de la medida de espesor de CFNR

La valoración cualitativa de la medida del espesor de CFNR según grupo diagnóstico mostró en la mayoría de los casos de DNO una ausencia de aumento del espesor de CFNR peripapilar superior a 7 horas contiguas, al contrario del grupo de EDO en que sí fue característico un aumento superior a 7 horas contiguas con TD-OCT (77%) y con SD-OCT (74%). Por su parte en sujetos sanos el 100% no presenta un aumento del espesor de CFNR (Figura 59). La comparación de este parámetro entre los tres grupos mostró diferencias significativas con ambos tipos de OCT's.

Valoración cualitativa de la medida de espesor CFNR según grupo diagnóstico

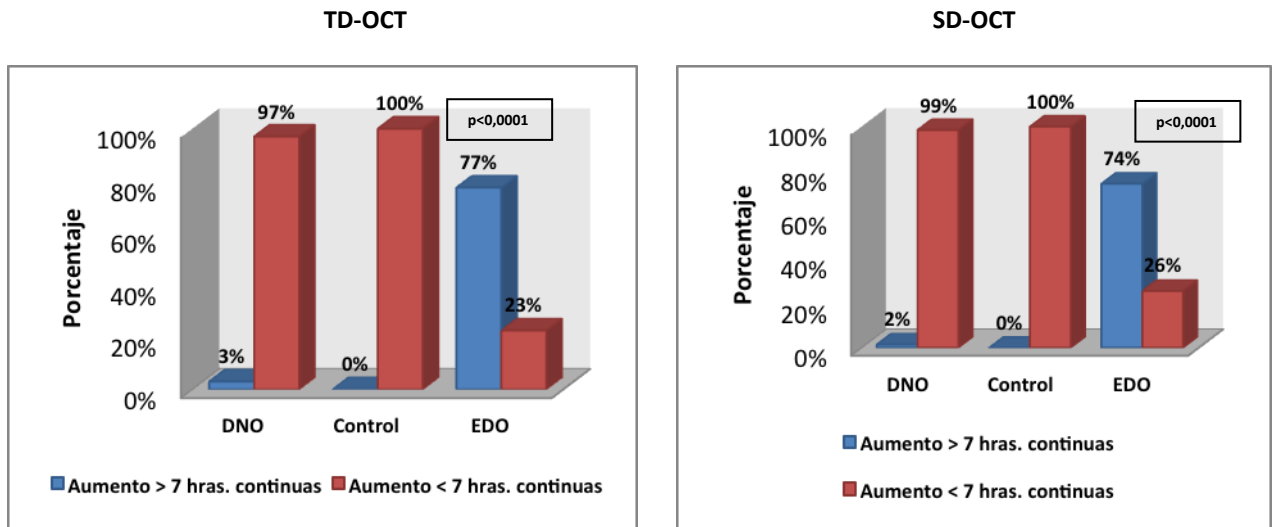


Figura 59. Valoración cualitativa de la medida de espesor de CFNR en los tres grupos diagnósticos

4.5.6 Medida del espesor de CFNR

El espesor peripapilar promedio y por cuadrante fue superior en los casos de EDO, en cambio, el grupo de DNO mostró las cifras más bajas más bajo en el grupo de DNO, con diferencias significativas entre los tres grupos diagnósticos, tanto con TD-OCT como SD-OCT (Tabla 33 y 34). La diferencia de espesor de CFNR entre EDO respecto a DNO y controles fue estadísticamente significativa en todos los cuadrantes, siendo mayor en el cuadrante superior, en ambos equipos. Al comparar DNO y sujetos sanos (controles) las diferencias fueron significativas en los cuadrantes superior y nasal en ambos equipos.

Tabla 33. Medida del espesor de CFNR según cuadrante y espesor promedio TD-OCT según grupo diagnóstico

TD-OCT						
	DNO	EDO	Control	DNO-EDO	DNO-Control	EDO-Control
	Media (DE) μm	Media (DE) μm	Media (DE) μm	p-valor	p-valor	p-valor
	IC 95%	IC 95%	IC 95%			

Superior	109 (41,7) 98,96-119,46	239 (66,3) 214,90-263,54	135 (20,1) 130,53-140,1	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Inferior	116 (43,1) 106,21-127,39	215 (72,7) 188,55-241,90	133 (17,4) 129,48-137,76	< 0,0001	0,004	< 0,0001
Nasal	72 (28,9) 65,08-79,27	170 (61,5) 147,0-192,19	87 (19,2) 82,61-91,78	< 0,0001	0,001	< 0,0001
Temporal	78 (32,0) 70,51-84,94	135 (84,1) 104,84-166,52	73 (11,4) 70,34-75,77	0,001	0,23	< 0,0001
Espesor promedio	94 (28,7) 86,95-101,08	188 (58,4) 166,74-209,58	107 (10,9) 104,42-109,6	< 0,0001	0,001	< 0,0001

p-value: Student's t test; () Mann-Whitney test.*

Tabla 34. Medida del espesor de CFNR según cuadrante y espesor promedio SD-OCT según grupo diagnóstico

SD-OCT						
	DNO	EDO	Control	DNO-EDO	DNO-Control	EDO-Control
	Media (DE) μm IC 95%	Media (DE) μm IC 95%	Media (DE) μm IC 95%	p-valor	p-valor	p-valor
Superior	100 (43,0) 89,7-110,81	261 (89,5) 228,21-293,84	122 (15,7) 118,17-125,64	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Inferior	113 (43,5) 102,66-124,06	263 (110,1) 222,19-302,98	124 (16,9) 119,96-128,01	< 0,0001	0,067	< 0,0001
Nasal	66 (25,3) 59,99-72,43	175 (73,3) 147,89-201,66	74 (14,2) 70,99-77,77	< 0,0001	< 0,0001*	< 0,0001
Temporal	71 (32,0) 63,15-78,89	136 (70,4) 110,02-161,66	65 (9,6) 62,69-67,22	< 0,0001	0,144	< 0,0001
Espesor promedio	88 (30,9) 80,58-95,75	202 (67,2) 177,90-227,20	96 (10,1) 104,42-109,6	< 0,0001	0,001*	< 0,0001

p-value: Student's t test; () Mann-Whitney test.*

La medida del espesor CFNR según la visibilidad de DNO en fotografía a color fue mayor en DNO ocultas con respecto a visibles (Figura 60), con diferencias significativas en todos los cuadrantes y espesor promedio, a excepción del cuadrante temporal, con ambos equipos. En cambio, con la técnica de autofluorescencia mostró valores similares (Figura 61), sin diferencias estadísticamente significativas en ningún

cuadrante ni espesor promedio con ambos equipos, como se muestra en las Tablas 35 y 36.

Espesor CFNR según visibilidad DNO en fotografía a color

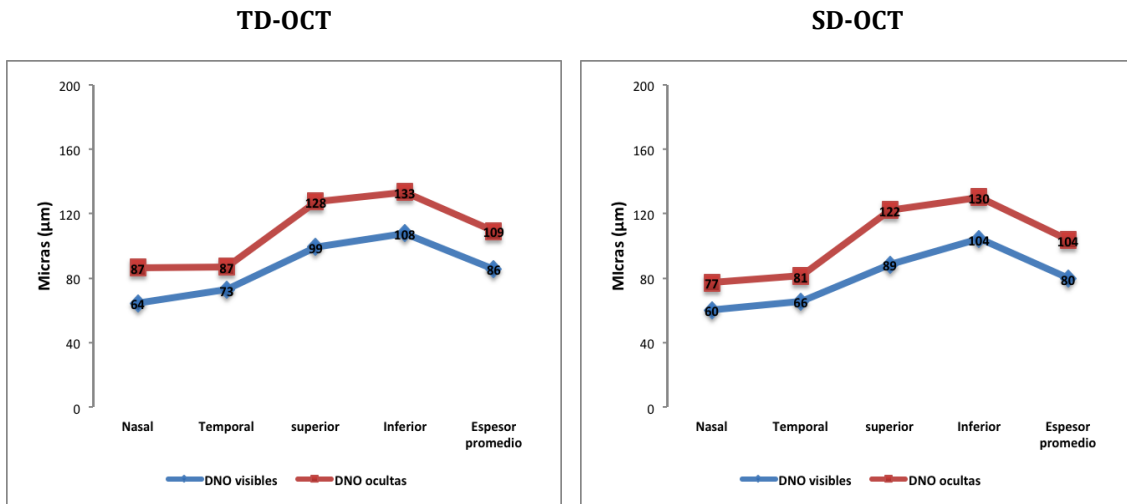


Figura 60. Medida del espesor de CFNR según visibilidad de DNO en fotografía a color

Espesor CFNR según visibilidad DNO en autofluorescencia

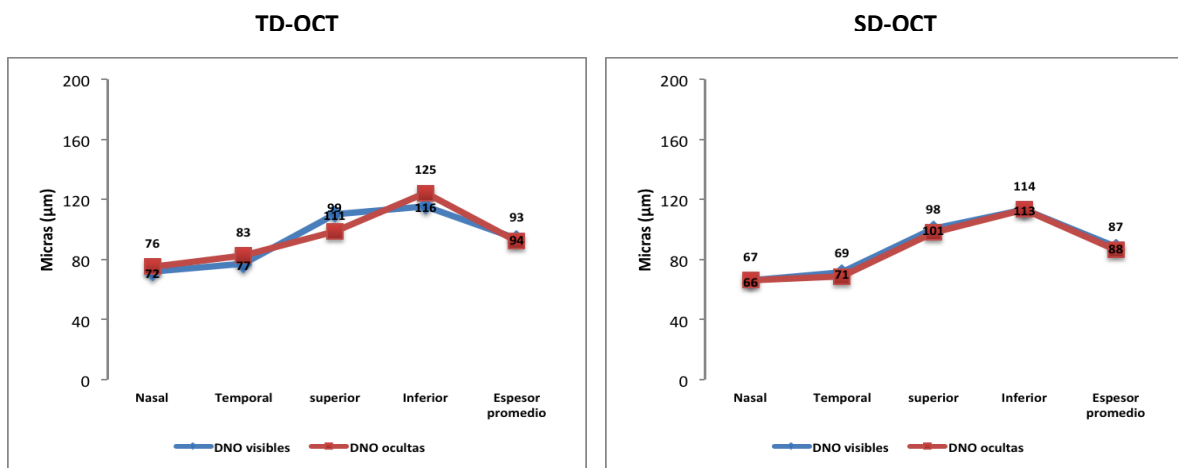


Figura 61. Medida del espesor de CFNR según visibilidad de DNO con autofluorescencia

Tabla 35. Comparación del espesor de CFNR con TD-OCT según visibilidad de DNO con fotografía a color y con autofluorescencia.

	Fotografía a color		Autofluorescencia	
	Diferencia medias (IC 95%) μm	p-valor	Diferencia medias (IC 95%) μm	p-valor
Nasal	22,08 (8,12-36,04)	0,002	3,78 (18,12; -25,67)	0,732
Temporal	14,3 (3,87; -32,47)	0,118	6,14 (13,79; -26,07)	0,510
Superior	28,1 (7,58-48,62)	0,008	11,48 (43,01; -20,05)	0,470
Inferior	25,39 (3,90-46,89)	0,021	8,9 (38,75; -56,55)	0,678
Espesor promedio	23,4 (9,64-37,16)	0,001	1,4 (24,49; -21,61)	0,891

p-value: Student's t test

Tabla 36. Comparación del espesor de CFNR con SD-OCT según visibilidad de DNO con fotografía a color y con autofluorescencia.

	Fotografía a color		Autofluorescencia	
	Diferencia medias (IC 95%) μm	p-valor	Diferencia medias (IC 95%) μm	p-valor
Nasal	16,89 (4,42-29,36)	0,009	0,33 (15,66; -16,32)	0,965
Temporal	15,93 (5,73; -37,58)	0,142	2,29 (17,90; -13,31)	0,760
Superior	33,71 (8,10-59,31)	0,012	2,14 (34,76; -30,47)	0,896
Inferior	26 (4,31-47,69)	0,02	2,97 (32,75; -33,34)	0,986
Espesor promedio	23,97 (5,51-42,43)	0,013	1,47 (20,69; -17,76)	0,870

p-value: Student's t test

El análisis de la medida de espesor de CFNR entre drusas visibles y sujetos controles, mostró un mayor adelgazamiento en DNO visibles en todos los cuadrantes analizados, a excepción del temporal, con ambos equipos (Tabla 37)

Tabla 37. Comparación del espesor de CFNR entre DNO visible y sujetos controles según cuadrantes con TD-OCT y SD-OCT

	TD-OCT		SD-OCT	
	Diferencia medias (IC 95%) μm	p-valor	Diferencia medias (IC 95%) μm	p-valor
Nasal	22,71	<0,0001	14,06	<0,0001

	14,26-31,16		7,81-20,31	
Temporal	0,31 6,59; -7,22	0,928	0,51 5,70; - 4,68	0,846
Superior	35,89 23,98-47,81	<0,0001	33,39 24,03-42,75	<0,0001
Inferior	25,68 12,78-38,57	<0,0001	19,68 7,17-32,19	0,003
Espesor promedio	21,15 13,17-29,14	<0,0001	16,51 9,91-23,12	<0,0001

p-value: Student's t test

En cambio, la comparación entre DNO ocultas y sujetos controles, no mostró diferencias estadísticamente significativa en el espesor promedio y en ningún cuadrante, con ambos equipos (Tabla 38).

Tabla 38. Comparación del espesor de CFNR entre DNO ocultas y sujetos controles según cuadrantes con TD-OCT y SD-OCT

	TD-OCT		SD-OCT	
	Diferencia medias (IC 95%) μm	p-valor	Diferencia medias (IC 95%) μm	p-valor
Nasal	0,63 12,66; -13,93	0,923	2,83 12,29; -6,63	0,68
Temporal	13,97 31,36; -3,39	0,11	16,43 37,76; -4,89	0,124
Superior	7,79 12,79; -28,38	0,443	0,317 24,91; -24,27	0,979
Inferior	0,28 19,47; -20,04	0,977	6,31 27,29; -14,65	0,54
Espesor promedio	2,24 15,48; -10,98	0,729	7,45 25,16; -10,25	0,393

p-value: Student's t test

El análisis del espesor de CFNR promedio según los diferentes estadios de DNO en fotografía a color, mostró que al estadio 0 con el mayor espesor de CFNR, en tanto el menor espesor lo mostró el estadio 3 en ambos equipos de OCT's. La comparación

entre estadios mostró diferencias estadísticamente significativas sólo con TD-OCT (Tabla 39).

Tabla 39. Espesor CFNR promedio según estadio DNO con fotografía a color en TD-OCT y SD-OCT.

	TD-OCT		SD-OCT	
	Media (DE) μm IC 95%	p-valor	Media (DE) μm IC 95%	p-valor
Estadio 0	106,11(23,6) 94,74-117,47	0,002	101,68 (22,3) 90,95-112,42	0,039
Estadio 1	106,92 (11,9) 99,75-114,10		94,92 (12,3) 87,46-102,38	
Estadio 2	92,64 (19,3) 79,66-105,61		81,36 (18,1) 69,18-93,55	
Estadio 3	77,39(34,9) 62,26-92,53		76,43 (42,7) 57,97-94,90	

p calculado con ANOVA 0,0125

El análisis del espesor de CFNR promedio según los diferentes estadios de DNO con la técnica de autofluorescencia, mostró que el mayor espesor de CFNR lo presentó el estadio 2, en tanto, el menor lo presentó el estadio 3 en ambos equipos. Con diferencias estadísticas en ambos equipos (Tabla 40).

Tabla 40. Espesor CFNR promedio según estadio DNO con autofluorescencia en TD-OCT y SD-OCT.

Estadio	TD-OCT		SD-OCT	
	Media (DE) μm IC 95%	p-valor	Media (DE) μm IC 95%	p-valor
Estadio 0	99,67 (24,3) 74,16-125,17	0,001	91,17(23,0) 66,98-115,35	0,001
Estadio 1	110,78 (25,7) 90,99-130,57		104,44 (24,9) 85,34-123,55	
Estadio 2	119,78 (34,2) 93,46-146,09		116,44 (52,2) 76,31-156,58	
Estadio 3	84,1 (23,8) 76,68-91,51		78,19 (21,4) 71,54-84,84	

p calculado con ANOVA 0,0125

4.5.7 Medida de elevación papilar

Los resultados de la medida de elevación papilar en los tres grupos diagnósticos son mostrados en las Tablas 41-42. En ambos OCT, la mayor elevación fue presentada por el grupo de EDO, seguido por DNO y finalmente sujetos controles. La comparación de elevación papilar intergrupos con TD-OCT y con SD-OCT mostró diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

Tabla 41. Medida de elevación papilar según grupo diagnóstico con TD-OCT

	DNO	EDO	Control	DNO-EDO	DNO-Control	EDO-Control
	Media (DE) μm IC 95%	Media (DE) μm IC 95%	Media (DE) μm IC 95%	p-valor	p-valor	p-valor
Medida elevación 1	0,68 (0,12) 0,65-0,71	0,91 (0,14) 0,86-0,96	0,47 (0,092) 0,45-0,49	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Medida elevación 2	0,67 (0,12) 0,64-0,70	0,91 (0,12) 0,86-0,95	0,47 (0,093) 0,45-0,49	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

p-value: Student's t test

Tabla 42. Medida de elevación papilar según grupo diagnóstico con SD-OCT

	DNO	EDO	Control	DNO-EDO	DNO-Control	EDO-Control
	Media (DE) μm IC 95%	Media (DE) μm IC 95%	Media (DE) μm IC 95%	p-valor	p-valor	p-valor
Medida elevación 1	0,63 (0,15) 0,60-0,67	0,88 (0,13) 0,83-0,93	0,41 (0,13) 0,38-0,44	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Medida elevación 2	0,64 (0,13) 0,61-0,67	0,88 (0,12) 0,83-0,92	0,39 (0,15) 0,36-0,43	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

p-value: Student's t test

4.6 Medición de los parámetros de disco óptico en retinografía y OCT

Las mediciones de área y diámetros (horizontal y vertical) realizadas con los tres instrumentos (retinografía, TD-OCT y SD-OCT) mostraron valores superiores en el grupo de EDO en comparación a DNO y controles, de forma estadísticamente significativa.

Con ambos OCT's las medidas papilares fueron mayores en el grupo de DNO con respecto al grupo control, con diferencias significativas en todos los parámetros, equipos y observadores.

En cambio, con retinografía, las medidas papilares fueron menores en el grupo DNO con respecto al grupo control, de forma significativa (a excepción de la medida de área realizada con retinografía por el observador 1).

Si comparamos las medidas papilares con los tres equipos, fueron mayores las obtenidas por retinografía que por OCT (SD y TD) para los grupos de DNO y controles. En el grupo de EDO los resultados fueron más variables.

Comparando los dos equipos tomográficos se observa que todas las mediciones realizadas con SD-OCT mostraron mayores valores que con TD-OCT, a excepción de la medida del área. Todas las mediciones de área y diámetros (horizontal y vertical) se realizaron considerando el factor de magnificación de la imagen (Tablas 43-45).

Tabla 43. Medida de área de disco óptico según grupo diagnóstico

	DNO	Control	EDO	DNO-control		DNO-EDO		EDO-control	
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Diferencia IC 95%	p-valor	Diferencia IC 95%	p-valor	Diferencia IC 95%	p-valor
Retinog. 1	2,38 (0,54)	2,54 (0,46)	3,09 (0,98)	0,15 (0,01; -0,32)	0,074	0,71 (0,32-1,10)	0,001	0,55 (0,17-0,94)	0,006
Retinog 2	2,32 (0,47)	2,55 (0,46)	3,09 (0,94)	0,23 (0,08-0,39)	0,004	0,77 (0,40-1,14)	<0,0001	0,54 (0,17-0,91)	0,005
TD-OCT 1	2,01 (0,56)	1,66 (0,34)	2,53 (0,78)	0,34 (0,18-0,50)	<0,001	0,52 (0,20-0,83)	0,002	0,86 (0,57-1,16)	<0,001
TD-OCT 2	1,97 (0,57)	1,76 (0,33)	3,15 (0,97)	0,22 (0,06-0,38)	0,009	1,18 (0,80-1,56)	<0,0001	1,4 (1,03-1,76)	<0,001
SD-OCT 1	2,03 (0,49)	1,75 (0,38)	2,34 (0,7)	0,29 (0,14-0,44)	<0,001	0,31 (0,06-0,55)	0,014	0,59 (0,32-0,87)	<0,001
SD-OCT 2	2,07 (0,52)	1,74 (0,34)	2,29 (0,55)	0,33 (0,17-0,47)	<0,0001	0,22 (0,11; -0,45)	0,062	0,54 (0,33-0,76)	<0,0001

p-value: Student's t test

Tabla 44. Medida del diámetro horizontal de disco óptico según grupo diagnóstico

	DNO	Control	EDO	DNO-control		DNO-EDO		EDO-control	
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Diferencia IC 95%	p-value	Diferencia IC 95%	p-value	Diferencia IC 95%	p-value
Retinog. 1	1,68 (0,19)	1,74 (0,17)	1,88 (0,31)	0,065 (0,004-0,13)	0,036	0,2 (0,08- 0,32)	0,002	0,14	0,029
Retinog. 2	1,65 (0,16)	1,73 (0,17)	1,87 (0,28)	0,085 (0,03-0,14)	0,004	0,22 (0,11-0,34)	<0,0001	0,14 (0,03-0,25)	0,017
TD-OCT 1	1,43 (0,22)	1,32 (1,73)	1,74 (0,34)	0,12 (0,05-0,18)	0,001	0,3 (0,17-0,44)	<0,0001	0,41 (0,28-0,54)	<0,0001
TD-OCT 2	1,43 (0,24)	1,36 (0,16)	1,88 (0,40)	0,073 (0,005-0,14)	0,039	0,45 (0,29-0,61)	<0,0001	0,52 (0,37-0,67)	<0,0001
SD-OCT 1	1,50 (0,22)	1,38 (0,18)	1,98 (0,47)	0,13 (0,06-0,20)	<0,0001	0,47 (0,29-0,65)	<0,0001	0,6 (0,42-0,77)	<0,0001
SD-OCT 2	1,55 (0,25)	1,48 (0,17)	2,04 (0,38)	0,071 (0,14; -0,001)	0,054	0,49 (0,34-0,64)	<0,0001	0,56 (0,41-0,70)	<0,0001

p-value: Student's t test

Tabla 45. Medida del diámetro vertical de disco óptico según grupo diagnóstico

	DNO	Control	EDO	DNO-control		DNO-EDO		EDO-control	
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Diferencia IC 95%	p-value	Diferencia IC 95%	p-value	Diferencia IC 95%	p-value
Retinog. 1	1,74 (0,24)	1,86 (0,19)	2,00 (0,32)	0,11 (0,04-0,19)	0,003	0,26 (0,13-0,39)	<0,0001	0,15 (0,02-0,27)	0,024
Retinog. 2	1,72 (0,22)	1,85 (0,17)	1,98 (0,29)	0,13 (0,06-0,20)	<0,0001	0,26 (0,14-0,38)	<0,0001	0,13 (0,01-0,24)	0,03
TD-OCT 1	1,68 (0,32)	1,55 (0,20)	1,93 (0,47)	0,14 (0,05-0,23)	0,003	0,25 (0,09-0,41)	0,003	0,38 (0,21-0,56)	<0,0001
TD-OCT 2	1,68 (0,27)	1,55 (0,20)	2,22 (0,54)	0,12 (0,04-0,20)	0,004	0,55 (0,34-0,76)	<0,0001	0,67 (0,47-0,87)	<0,0001
SD-OCT 1	1,73 (0,26)	1,60 (0,19)	2,52 (0,67)	0,12 (0,0,5-0,20)	0,002	0,8 (0,54-1,05)	<0,0001	0,92 (0,67-1,18)	<0,0001
SD-OCT 2	1,69 (0,27)	1,56 (0,21)	2,67 (0,64)	0,14 (0,54-0,22)	0,001	0,98 (0,74-1,22)	<0,0001	1,12 (0,88-1,36)	<0,0001

p-value: Student's t test

Los parámetros de disco óptico según la visibilidad de DNO se muestran en las Tabla 46-48. Todas las mediciones de área y diámetros son similares en DNO visibles y ocultas, sin diferencias significativas, a excepción de la medida de diámetro horizontal realizada por el observador 2 con retinografía.

Tabla 46. Área de disco óptico según visibilidad de DNO

	DNO visibles Media (DE)	DNO ocultas Media (DE)	Comparación	
			Diferencia IC 95%	p-valor
Retinog. 1	2,41 (0,55)	2,33 (0,54)	0,08 (0,36; -0,20)	0,592
Retinog. 2	2,31 (0,49)	2,34 (0,42)	0,03 (0,21; -0,27)	0,788
TD-OCT 1	2,01 (0,59)	2,00 (0,53)	0,01 (0,30; -0,28)	0,939
TD-OCT 2	2,01 (0,60)	1,91 (0,54)	0,1 (0,40; -0,20)	0,497
SD-OCT 1	2,07 (0,51)	1,97 (0,45)	0,09 (0,35; -0,16)	0,47
SD-OCT 2	2,13(0,56)	1,96 (0,42)	0,16 (0,43; -0,10)	0,223

p-value: Student's t test

Tabla 47. Diámetro horizontal de disco óptico según visibilidad de DNO

	DNO visibles Media (DE)	DNO ocultas Media (DE)	Comparación	
			Diferencia IC 95%	p-valor
Retinog. 1	1,67 (0,20)	1,69 (0,19)	0,023 (0,08; -0,12)	0,65
Retinog. 2	1,61 (0,16)	1,71 (0,16)	0,1 (0,02; -0,18)	0,021
TD-OCT 1	1,46 (0,25)	1,39 (0,16)	0,07 (0,19; -0,04)	0,204
TD-OCT 2	1,44 (0,25)	1,41 (0,22)	0,02 (0,14; -0,10)	0,726
SD-OCT 1	1,51 (0,23)	1,50 (0,21)	0,01 (0,13; -0,01)	0,799
SD-OCT 2	1,59 (0,25)	1,47 (0,24)	0,12 (0,24; -0,01)	0,069

p-value: Student's t test

Tabla 48. Diámetro vertical de disco óptico según visibilidad de DNO

	DNO visibles Media (DE)	DNO ocultas Media (DE)	Comparación	
			Diferencia IC 95%	p-valor
Retinog. 1	1,77 (0,24)	1,69 (0,24)	0,08 (0,21; -0,44)	0,202
Retinog. 2	1,74 (0,24)	1,68 (0,16)	0,06 (0,17; -0,05)	0,291
TD-OCT 1	1,66 (0,30)	1,72 (0,35)	0,06 (0,10; -0,23)	0,441
TD-OCT 2	1,68 (0,26)	1,67 (0,30)	0,01 (0,15; - 0,13)	0,918
SD-OCT 1	1,73 (0,23)	1,73 (0,33)	0,01 (0,16; -0,15)	0,993
SD-OCT 2	1,70 (0,27)	1,67 (0,29)	0,03 (0,17; -0,11)	0,663

p-value: Student's t

4.7 Exploración del campo visual

4.7.1 Índices Globales

El análisis de los índices de medida de desviación media y desviación media estándar del campo visual, mostró que el grupo de EDO presenta los peores valores de índices campimétricos, seguido por DNO y finalmente el grupo de sujetos sanos, con diferencias estadísticas entre los tres grupos diagnósticos (Tabla 49 y 50).

Tabla 49. Desviación media según grupo diagnóstico

Desviación media (DM) según grupo diagnóstico					
	Media (DE)	IC 95%	Mín	Máx	p-valor
DNO	-5,12 (7,18)	-6,88; -3,35	-31,07	1,68	<0,0001
Control	-0,55 (0,92)	-0,77; -0,33	-2,46	2,07	
EDO	-9,9(8,6)	-13,07; -6,76	-29,7	-0,53	

p valor calculado con prueba ANOVA test.

Tabla 50. Desviación media estándar según grupo diagnóstico

Desviación media estándar (DMS) según grupo diagnóstico					
	Media (DE)	IC 95%	Mín	Máx	p-valor
DNO	3,9 (2,99)	3,16-4,63	1,03	12,39	<0,0001
Control	1,52 (0,92)	1,30-1,74	0,93	6,85	
EDO	6,35 (4,49)	4,70-7,99	1,33	15,4	

p valor calculado con prueba ANOVA test.

Los resultados del estudio de índices campimétricos según la visibilidad de DNO analizado con fotografía a color y con la técnica de autofluorescencia son mostrados en las Tablas 51 y 52. Se observan mejores valores de normalidad del campo visual en el grupo de DNO de tipo ocultas en comparación a DNO visibles, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativas con ninguna de las dos técnicas.

Tabla 51. Índice de desviación media campimétrica (DM) según visibilidad DNO

DM según visibilidad DNO en fotografía a color					
	Media (DE) dB	IC 95%	Mín dB	Máx dB	p-valor
DNO visibles	-5,3 (7,77)	-7,69; -2,91	-31,07	1,68	0,514
DNO ocultas	-4,77 (6,05)	-7,38; -2,15	-23,65	0,07	
DM según visibilidad DNO en Autofluorescencia					
	Media (DE) dB	IC 95%	Mín dB	Máx dB	p-valor
DNO visibles	-5,22 (7,62)	-7,22; - 3,21	-31,07	1,68	0,835
DNO ocultas	-4,42 (2,15)	-6,21; -2,62	-7,37	-0,48	

Tabla 52. Desviación media estándar (DMS) según visibilidad DNO

DMS según visibilidad DNO en fotografía a color					
	Media (DE) dB	IC 95%	Mín dB	Máx dB	p-valor
DNO visibles	3,94 (3,1)	2,99-4,89	1,03	12,39	0,128
DNO ocultas	3,81 (2,85)	2,58-5,06	1,19	10,46	
DMS según visibilidad DNO en Autofluorescencia					
	Media (DE) dB	IC 95%	Mín dB	Máx dB	p-valor
DNO visibles	3,83 (3,09)	3,01-4,64	1,03	12,39	0,182
DNO ocultas	4,42 (2,22)	2,57-6,28	1,88	7,43	

4.7.2 Según normalidad del campo visual

Según los criterios de normalidad en campimetría encontramos que el grupo de EDO muestra una mayor porcentaje de campos visuales considerados como fuera de norma o anormales en comparación al grupo de DNO (Figura 62), pero sin diferencias significativas ($p=0,161$). Todos los sujetos sanos presentaban campos visuales normales, dado que era un criterio de inclusión necesario para participar en el estudio.

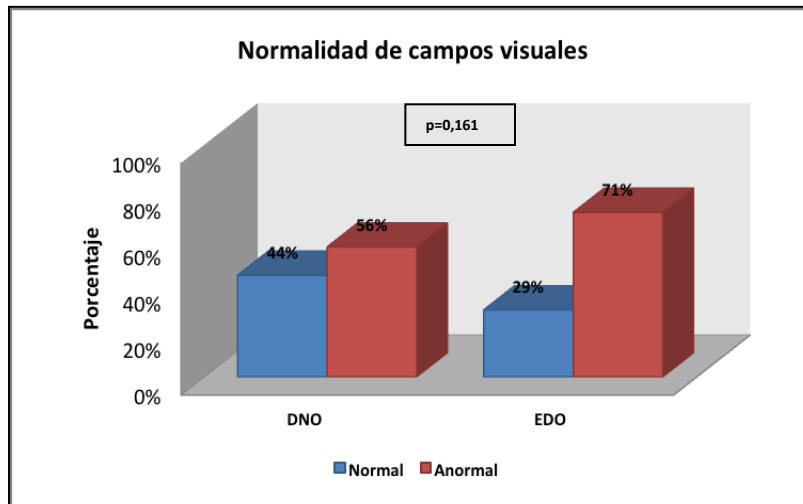


Figura 62. Porcentaje de campos visuales normales y anormales en DNO y EDO.

Según la visibilidad de DNO el porcentaje de campos visuales normales (41,9%) y anormales (58,1%) fueron similares, tanto en la clasificación de DNO con fotografía a color como con la técnica de autofluorescencia. Aunque se observa un mayor porcentaje de campos visuales normales en DNO ocultas en comparación a DNO visibles, esta diferencia no es estadísticamente significativa en ambas técnicas (Figura 63 y 64)

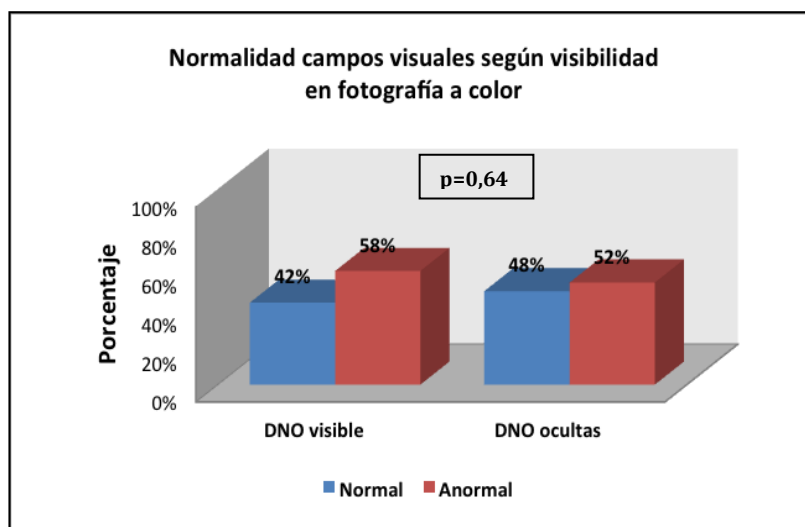


Figura 63. Normalidad de campos visuales en DNO en fotografía a color

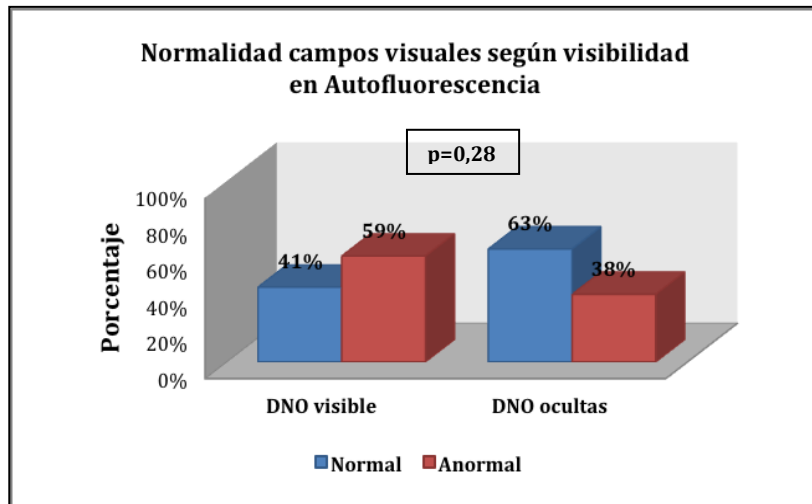


Figura 64. Normalidad de campos visuales en DNO en autofluorescencia

4.7.3 Según grado de daño campimétrico

El grupo de EDO mostró un mayor porcentaje de defecto campimétrico en un grado avanzado con respecto al grupo de DNO, de forma estadísticamente significativa (Figura 65)

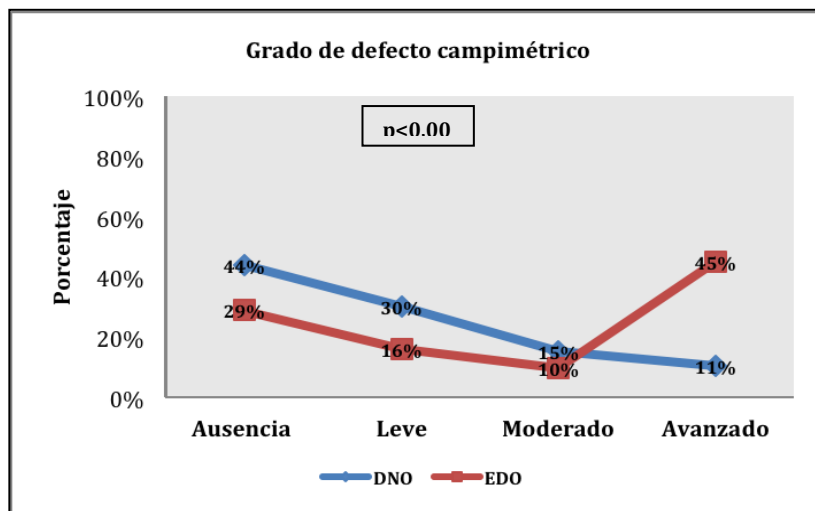


Figura 65. Grado de defecto campimétrica en DNO y EDO

La clasificación del grado de defecto campimétrico según la visibilidad de DNO, no mostró diferencias significativas entre DNO visibles y ocultas, tanto con fotografía a color como con la técnica de autofluorescencia (Figura 66).

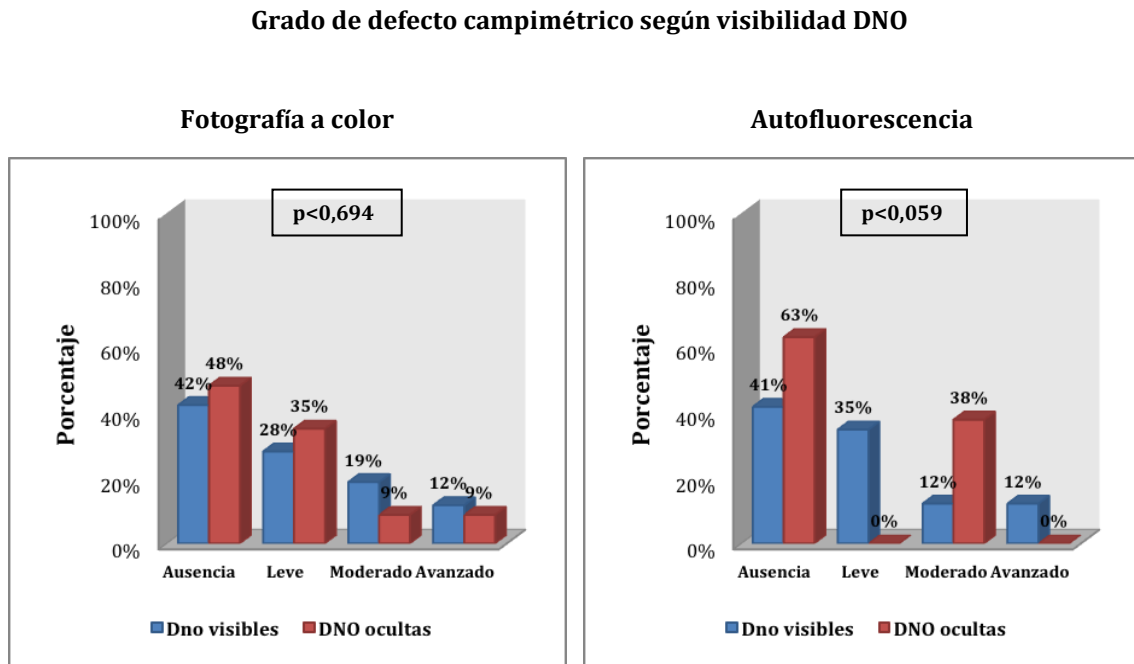


Figura 66. Grado de defecto campimétrico según visibilidad de DNO

La normalidad de campos visuales según el estadio de DNO fue simplificada para su representación gráfica: la ausencia de defecto campimétrico fue clasificada como campo visual normal, en tanto que, el resto de grados, leve, moderado y avanzado fueron clasificados como campos visuales anormales (Figura 67 y 68).

Se observa que en el estadio 0 (ausencia de DNO) existe un mayor porcentaje de campos visuales considerados como normales, luego a medida que aumenta la gravedad de la DNO también aumenta consecuentemente el porcentaje de campos anormales, tanto con la clasificación de DNO con fotografía a color como con la técnica de autofluorescencia, con diferencias estadísticamente significativas entre estadios con fotografía a color pero no con la técnica de autofluorescencia (Figura 67 y 68).

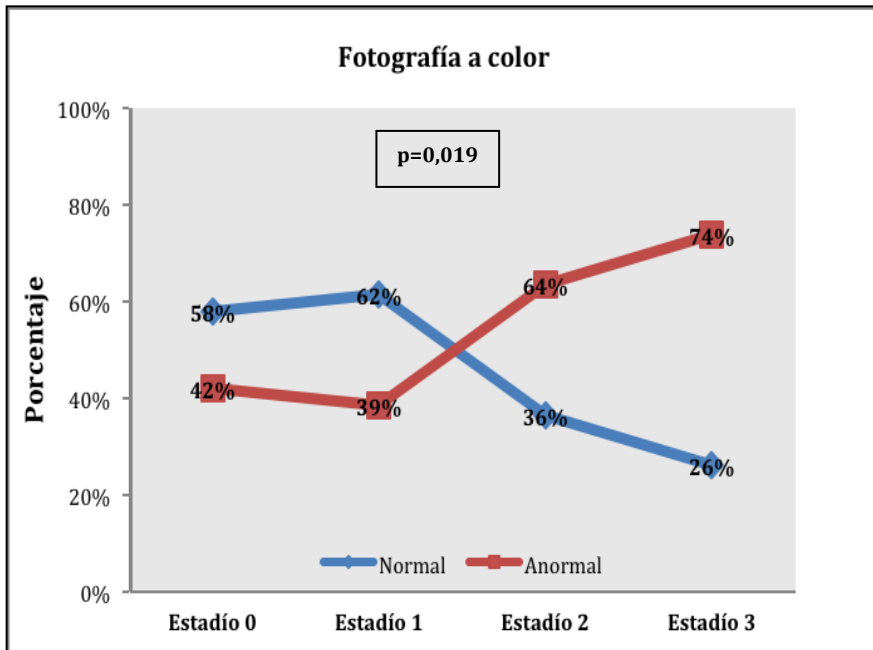


Figura 67. Normalidad en campos visuales según estadio DNO en fotografía a color

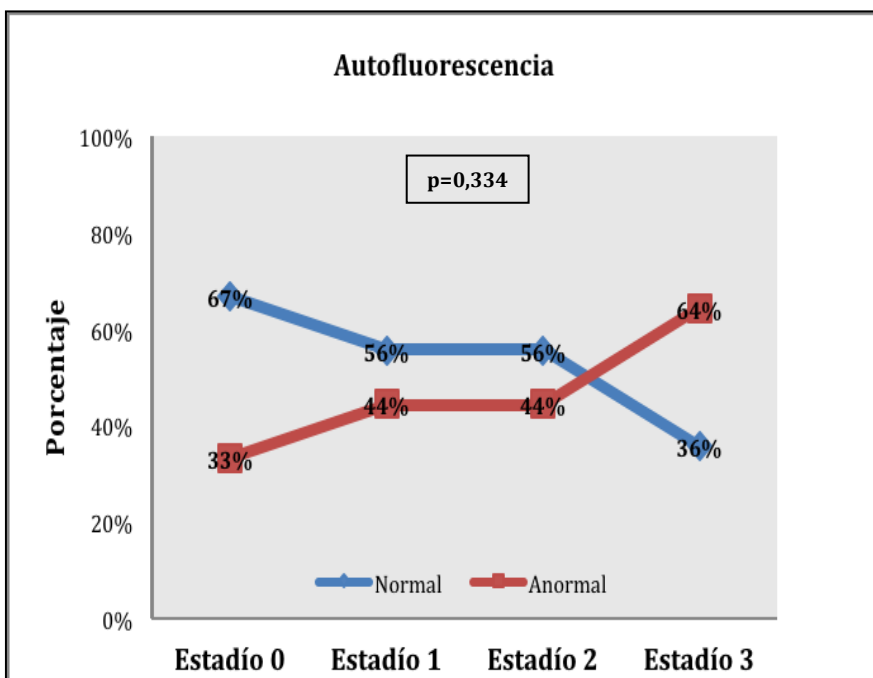


Figura 68. Normalidad en campos visuales según estadio DNO en autofluorescencia

4.7.4 Según tipo de patrón campimétrico

Los resultados del análisis de la asociación entre la localización de DNO de tipo visible por cuadrante (superior, inferior, nasal y temporal) y el tipo de patrón de defecto campimétrico afectado, con fotografía a color y con autofluorescencia, son mostrados desde la Tabla 53 a la 56. Para facilitar la comprensión de este apartado se ha estudiado la localización de la DNO de cada cuadrante o sector con respecto a las regiones del campo visual en que sería esperable encontrar un daño campimétrico.

En fotografía a color, se observa que las asociaciones en la localización de DNO en los cuadrantes superior, inferior y temporal son estadísticamente significativas con los patrones campimétricos analizados. En el cuadrante nasal no se encontró una asociación significativa con los patrones campimétricos que se esperaba estuviesen afectados.

Tabla 53. Asociación entre la localización DNO en el cuadrante superior con fotografía color según defecto campimétrico

	Positivo	Negativo	p-valor
Arqueada inferior periférica	55,90%	31,10%	0,044
Arqueada inferior	47,10%	21,90%	0,032
Central	11,80%	0,00%	0,114*

p-value: Student's t test; () Mann-Whitney test.*

Tabla 54. Asociación entre la localización DNO en el cuadrante inferior con fotografía color según defecto campimétrico

	Positivo	Negativo	p-valor
Arqueada superior periférica	39,30%	5,30%	0,001
Arqueada superior	46,40%	13,20%	0,003
Central	14,30%	0,00%	0,028

p-value: Student's t test; () Mann-Whitney test.*

Tabla 55. Asociación entre la localización DNO en el cuadrante nasal con fotografía color según defecto campimétrico

	Positivo	Negativo	p-valor
Arqueada inferior periférica	51,20%	32,00%	0,127
Arqueada superior periférica	26,8%	8,00%	0,109*
Temporal	9,80%	4,00%	0,642*

p-value: Student's t test; () Mann-Whitney test.*

Tabla 56. Asociación entre la localización DNO en el cuadrante temporal con fotografía color según defecto campimétrico

	Positivo	Negativo	p-valor
Arqueada superior	62,50%	16,00%	0,001*
Arqueada inferior	56,30%	28,00%	0,039
Central	18,80%	2,00%	0,041*

p-value: Student's t test; () Mann-Whitney test.*

Los resultados del análisis de la asociación entre la localización del defecto en el espesor de CFNR con TD-OCT y con SD-OCT según sector (superior, inferior, nasal y temporal) y el tipo de patrón de defecto campimétrico que se espera este afectado, son mostrados desde la Tabla 57 a la 64.

Los mayores porcentajes de asociación entre la localización del defecto en el espesor de CFNR por cuadrante y defecto campimétricos son encontrados en los sectores superior y temporal, para TD-OCT en las Tablas 57 y 60 y para SD-OCT en las Tablas 61 y 64.

En ambos OCT's, se observa que las asociaciones en la localización del defecto del espesor en OCT en los sectores superior, inferior y temporal son estadísticamente significativas con los patrones campimétricos analizados.

Tabla 57. Asociación del defecto CFNR en sector superior en TD-OCT según defecto campimétrico

	Positivo	Negativo	p-valor
Arqueada inferior periférica	71,40%	23,70%	<0,0001
Arqueada inferior	64,30%	13,20%	<0,0001
Central	10,70%	2,60%	0,304*

p-value: Student's t test; () Mann-Whitney test.*

Tabla 58. Asociación del defecto CFNR en sector inferior en TD-OCT según defecto campimétrico

	Positivo	Negativo	p-valor
Arqueada superior periférica	37,50%	9,50%	0,01*
Arqueada superior	54,20%	11,90%	<0,0001
Central	16,70%	0,00%	0,015*

p-value: Student's t test; () Mann-Whitney test.*

Tabla 59. Asociación del defecto CFNR en sector nasal en TD-OCT según defecto campimétrico

	Positivo	Negativo	p-valor
Arqueada inferior periférica	42,10%	44,70%	0,849
Arqueada superior periférica	31,60%	14,90%	0,172*
Temporal	5,30%	8,50%	1,00*

p-value: Student's t test; () Mann-Whitney test.*

Tabla 60. Asociación del defecto CFNR en sector temporal en TD-OCT según defecto campimétrico

	Positivo	Negativo	p-valor
Arqueada superior	75,50%	20,70%	0,004
Arqueada inferior	75,00%	29,30%	0,018
Central	37,50%	1,70%	0,005

p-value: Student's t test; () Mann-Whitney test.*

Tabla 61. Asociación del defecto CFNR en sector superior en SD-OCT según defecto campimétrico

	Positivo	Negativo	p-valor
Arqueada inferior periférica	65,70%	19,40%	<0,0001
Arqueada inferior	54,30%	12,90%	<0,0001
Central	11,40%	0,00%	0,116*

p-value: Student's t test; () Mann-Whitney test.*

Tabla 62. Asociación del defecto CFNR en sector inferior en SD-OCT según defecto campimétrico

	Positivo	Negativo	p-valor
Arqueada superior periférica	39,10%	9,30%	0,007
Arqueada superior	56,50%	11,60%	<0,0001
Central	17,40%	0,00%	0,012*

p-value: Student's t test; () Mann-Whitney test.*

Tabla 63. Asociación del defecto CFNR en sector nasal en SD-OCT según defecto campimétrico

	Positivo	Negativo	p-valor
Arqueada inferior periférica	47,40%	42,60%	0,721
Arqueada superior periférica	31,60%	14,90%	0,172*
Temporal	10,50%	6,40%	0,621*

p-value: Student's t test; () Mann-Whitney test.*

Tabla 64. Asociación del defecto CFNR en sector temporal en SD-OCT según defecto campimétrico

	Positivo	Negativo	p-valor
Arqueada superior	66,70%	23,30%	0,043*
Arqueada inferior	83,30%	30,00%	0,017*
Central	50,00%	1,70%	0,002*

p-value: Student's t test; () Mann-Whitney test.*

4.8 Validez y concordancia diagnóstica

4.8.1 Exploración fondo de ojo

Los índices de validez diagnóstica para diferenciar entre un pseudopapiledema por drusas de papila y un edema de papila verdadero, con fotografía de fondo de ojo a color y con filtros verde, rojo y autofluorescencia, son mostrados en las Tablas 65-68. Con todas las técnicas fotográficas analizadas la especificidad es excelente, pero la sensibilidad es más baja. La técnica de autofluorescencia ofrece los valores más altos

tanto de sensibilidad (88%) como de especificidad (100%) en el diagnóstico de DNO, como se muestra en la Tabla 68.

Tabla 65. Índices validez del diagnóstico de DNO en fotografía a color según observador

	Observador 1		Observador 1	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
Sensibilidad	65,50%	52,9-77,4	57,60%	44,9-70,3
Especificidad	100,00%	98,4-100,0	100,00%	98,4-100,0

Tabla 66. Índices validez del diagnóstico de DNO con filtro verde según observador

	Observador 1		Observador 1	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
Sensibilidad	71,20%	59,5-82,9	63,60%	51,3-76,0
Especificidad	96,70%	88,9-100,0	96,80%	88,9-100,0

Tabla 67. Índices validez del diagnóstico de DNO con filtro rojo según observador

	Observador 1		Observador 1	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
Sensibilidad	80,30%	69,9-90,7	66,70%	54,5-78,8
Especificidad	96,80%	88,9-100,0	96,80%	88,9-100,0

Tabla 68. Índices de validez en la técnica de autofluorescencia según observador

	Estimación	IC 95%
Sensibilidad	87,8%	79,3-96,5
Especificidad	100,0%	98,4-100,0

El estudio de concordancia entre el observador 1 y el observador 2 para diferenciar entre drusas de papila y un edema de papila se representa en la Tabla 69. La técnica de autofluorescencia muestra los valores más altos de concordancia ($K= 0,957$), seguido por la fotografía con filtro verde, con filtro rojo y finalmente la fotografía de fondo de ojo a color.

Tabla 69. Concordancia interobservador en el diagnóstico de DNO según visibilidad DNO

	Kappa	IC 95%
Color	0,809	0,69-0,93
Verde	0,897	0,81-0,98
Rojo	0,818	0,70-0,93
Autofluorescencia	0,957	0,90-1,00

Los resultados del estudio de concordancia diagnóstica según la localización de DNO en fotografía a color entre ambos observadores son mostrados en la Tabla 70. La mejor concordancia diagnóstica se mostró en el cuadrante superior ($K=0,818$), seguido por el cuadrante temporal, inferior y en último lugar el cuadrante nasal.

Tabla 70. Concordancia interobservador de la localización DNO según cuadrante con fotografía a color

	Kappa	IC 95%
Superior	0,818	0,68-0,96
Inferior	0,680	0,51-0,86
Nasal	0,603	0,41-0,79
Temporal	0,729	0,54-0,92

Los resultados del estudio de concordancia diagnóstica según la localización de DNO por cuadrante con la técnica de autofluorescencia interobservadores son mostrados en la Tabla 71. El cuadrante inferior mostró la mejor concordancia diagnóstica con la técnica de autofluorescencia ($K=0,921$), seguido por el cuadrante nasal, superior y finalmente el temporal ($K=0,785$).

Tabla 71. Concordancia interobservador de la localización DNO según cuadrante con autofluorescencia

	Kappa	IC 95%
Superior	0,835	0,68-0,99
Inferior	0,921	0,81-1,00
Nasal	0,883	0,76-1,00
Temporal	0,785	0,47-0,75

Los resultados del estudio de la concordancia diagnóstica interobservadores con respecto al estadio o gravedad de la DNO, con fotografía a color y con la técnica de autofluorescencia es mostrado en la Tabla 72. La técnica de autofluorescencia muestra mejor concordancia en comparación con la convencional fotografía de fondo de ojo a color.

Tabla 72. Concordancia interobservador según el estadio de DNO en fotografía a color y autofluorescencia

	Kappa	IC 95%
Color	0,612	0,47-0,75
Autofluorescencia	0,789	0,65-0,92

4.8.2 Exploración tomografía de coherencia óptica

Los índices de validez diagnóstica en la valoración de los criterios cualitativos en tomografía de coherencia óptica son analizados a continuación.

Contorno interno del espacio hiporreflectivo

Los resultados de la valoración de un contorno interno del espacio hiporreflectivo homogéneo en el caso de EDO y un contorno interno irregular característico en el grupo de DNO para ambos observadores son representados en las Tablas 73 y 74. Con ambos equipos los dos observadores obtienen mejores valores de especificidad (superiores al 90%) que de sensibilidad.

Tabla 73. Índices de validez para el contorno del espacio hiporreflectivo en TD-OCT

	Observador 1		Observador 2	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
Sensibilidad	80,30%	69,95-90,66	84,90%	75,44-94,26
Especificidad	95,10%	90,32-99,78	93,10%	87,62-98,52

Tabla 74. Índices de validez para el contorno del espacio hiporreflectivo en SD-OCT

	Observador 1		Observador 2	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
Sensibilidad	75,80%	64,66-86,85	87,90%	79,25-96,51
Especificidad	92,10%	86,32-97,84	90,10%	83,78-96,42

Disminución del espacio hiporreflectivo

Los índices de validez diagnóstica para la presencia de un espacio hiporreflectivo con una disminución progresiva (patrón en “V”) característico para el grupo de EDO y una disminución abrupta en el grupo de DNO en ambos OCT’s se muestra en las Tablas 75 y 76. Con ambos equipos los observadores obtienen mejores valores de especificidad (superiores al 90%) que de sensibilidad.

Tabla 75. Índices de validez para la disminución del espacio hiporreflectivo con TD-OCT

	Observador 1		Observador 2	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
Sensibilidad	78,80%	68,17-89,41	80,30%	69,95-90,66
Especificidad	95,10%	90,32-99,78	90,10%	83,78-96,42

Tabla 76. Índices de validez para la disminución del espacio hiporreflectivo con SD-OCT

	Observador 1		Observador 2	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
Sensibilidad	75,80%	64,66-86,85	87,90%	79,25-96,51
Especificidad	91,10%	85,04-97,14	89,10%	82,54-95,68

Presencia de masa hiperreflectiva

Los resultados de índices de validez diagnóstica en la presencia de una masa papilar focal hiperreflectiva subretiniana con ambos OCT’s son representados en las Tablas 77 y 80. En ambos equipos la especificidad mostró ser excelente (superior al 96%), pero la sensibilidad demostró ser muy baja. Si bien es cierto que con SD-OCT mostró ser más

sensible en detectar la presencia de una masa hiperreflectiva, con TD-OCT mostró ser ligeramente más específico que SD-OCT.

Tabla 77. Índices de validez para la presencia de masa hiperreflectiva con TD-OCT

	Observador 1		Observador 2	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
Sensibilidad	25,80%	14,45-37,07	30,30%	18,46-42,15
Especificidad	99,00%	96,58-100,0	98,00%	94,81-100,0

Tabla 78. Índices de validez para la presencia de masa hiperreflectiva con SD-OCT

	Observador 1		Observador 2	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
Sensibilidad	39,10%	26,85-51,94	53,00%	40,23-65,83
Especificidad	96,00%	91,74-100,0	92,10%	86,32-97,84

Localización de la masa hiperreflectiva

Los índices de validez para la localización de la masa subretinana hiperreflectiva en el cuadrante nasal en ambos OCT's son representados en la Tablas 79 y 80. Con ambos equipos se observa bajos valores de sensibilidad (inferiores al 52%), pero altos valores de especificidad (superior al 92%). Si bien es cierto que con SD-OCT mostró ser más sensible en detectar la presencia de una masa hiperreflectiva, con TD-OCT mostró ser ligeramente más específico que SD-OCT para ambos observadores.

Tabla 79. Índices de validez en la localización de una masa hiperreflectiva con TD-OCT

	Observador 1		Observador 2	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
Sensibilidad	24,20%	13,15-35,34	28,80%	17,11-40,47
Especificidad	99,00%	96,58-100,0	98,00%	94,81-100,0

Tabla 80. Índices de validez en la localización de una masa hiperreflectiva con SD-OCT

	Observador 1		Observador 2	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
Sensibilidad	31,80%	19,46-44,03	51,50%	38,70-64,33
Especificidad	93,00%	93,22-100,0	92,10%	86,32-97,84

Valoración de la medida de espesor de CFNR

La valoración del aumento en la medida de espesor de CFNR en EDO y la ausencia de este parámetro en DNO, es mostrado en la Tabla 81. Los valores de sensibilidad y especificidad son similares en ambos instrumentos, con valores de especificidad más altos que los de sensibilidad.

Tabla 81. Índices de validez en la valoración cualitativa de la medida de espesor de CFNR

	TD-OCT		SD-OCT	
	Estimación	IC 95%	Estimación	IC 95%
Sensibilidad	77,40%	61,09-93,75	74,20%	57,18-91,21
Especificidad	99,00%	96,14-100,0	99,30%	97,46-100,0

Los resultados de la concordancia del diagnóstico interobservador en los criterios cualitativos en OCT's para diferenciar entre un pseudopapiledema por DNO de una edema de papila son mostrados en la Tabla 82. Los mejores valores de concordancia se observan en los criterios de valoración de la geometría del contorno interno accidentado o abrupto y una disminución abrupta del espacio hiperreflectivo en el grupo de DNO, con ambos equipos.

Tabla 82. Concordancia interobservador de los criterios cualitativos en ambos OCT's

	TD-OCT		SD-OCT	
	Kappa	IC 95%	Kappa	IC 95%
Contorno interior accidentado	0,8032	0,71-0,90	0,7461	0,64-0,85
Disminución abrupta	0,7143	0,60-0,82	0,7476	0,64-0,85
Masa subretinal	0,4327	0,23-0,64	0,3918	0,23-0,55
Localización Masa subretinal	0,407	0,19-0,62	0,345	0,18-0,51

Los índices de validez diagnóstica en la valoración de los criterios cuantitativos de medida del espesor de CFNR y elevación papilar en tomografía de coherencia óptica son analizados a continuación:

Medida del espesor de CFNR

Los resultados de eficacia para diferenciar los tres grupos diagnóstico según el espesor de CFNR promedio y por cuadrante, son mostrados en las Tablas 83 a la 89.

En la diferenciación entre un pseudopapiledema por DNO de EDO verdadero, el punto de corte del espesor de CFNR en el cuadrante nasal fue de $<108 \mu\text{m}$ con TD-OCT (S=89%; E=87%) y con SD-OCT de $<92 \mu\text{m}$ (S=88%; E=94%) y en el cuadrante superior fue de $<169 \mu\text{m}$ con TD-OCT (S=94%; E=84%) y con SD-OCT de $160 \mu\text{m}$ (S=94%; E=90%) (Tabla 83).

Tabla 83. Área bajo la curva ROC (AUC) en diferenciar entre DNO y EDO según espesor de CFNR

	TD-OCT				SD-OCT			
	AUC	IC 95%	Pto. Corte	S(%) ; E(%)	AUC	IC 95%	Pto. Corte	S(%) ; E(%)
Nasal	0,94	0,87-0,98	< 108	89 ; 87	0,97	0,91-0,99	< 92	88 ; 94
Superior	0,95	0,89-0,98	< 169	94 ; 84	0,96	0,90-0,99	< 160	94 ; 90
Inferior	0,88	0,80-0,94	< 160	88 ; 84	0,92	0,84-0,96	< 159	91 ; 81

Temporal	0,75	0,65-0,83	< 102	91 ; 55	0,83	0,74-0,90	< 89	86 ; 71
Espesor promedio	0,95	0,89-0,98	< 124	91 ; 94	0,97	0,91-0,99	< 116	91 ; 97

En TD-OCT, la comparación del área bajo la curva de ROC del espesor CFNR del cuadrante nasal y superior con el resto de cuadrantes y espesor promedio, no mostró diferencias estadísticamente significativa, a excepción del cuadrante temporal. (Figura 69 y Tablas 84 y 85).

Curvas de ROC del espesor CFNR promedio y por cuadrantes en TD-OCT

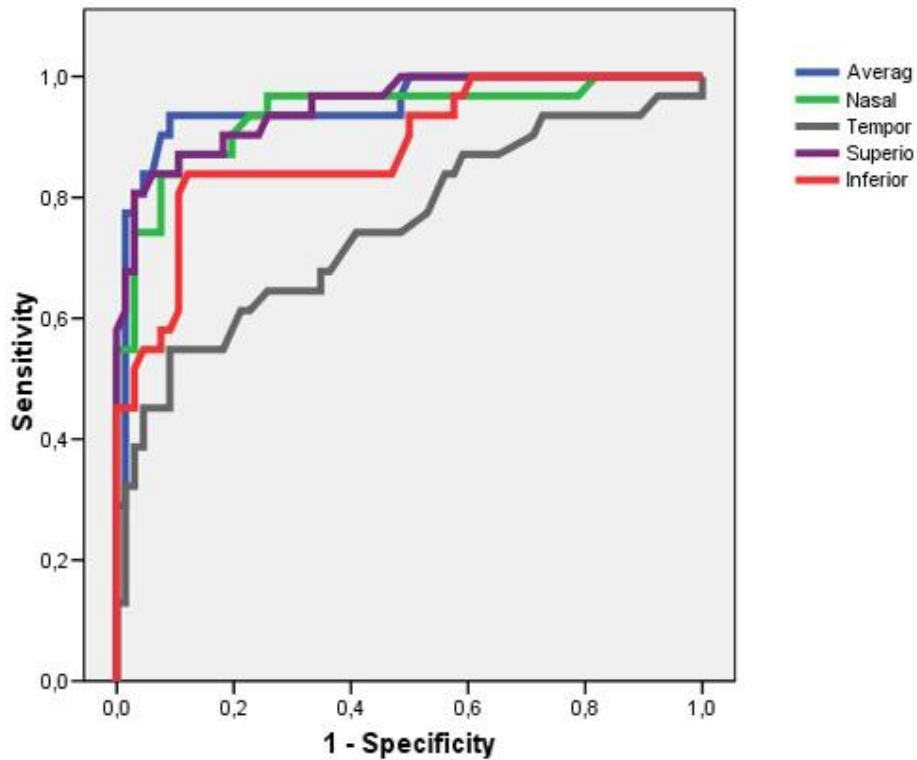


Figura 69. Curvas de ROC según el espesor de CFNR por cuadrantes y espesor promedio en TD-OCT

Tabla 84. Comparación curvas de ROC del espesor CFNR del cuadrante nasal con TD-OCT

	Superior p-valor (IC 95%)	Inferior p-valor (IC 95%)	Temporal p-valor (IC 95%)	Espesor promedio p-valor (IC 95%)
Nasal	0,633 (-0,043; 0,071)	0,153 (-0,020; 0,129)	0,001 (0,074-0,299)	0,601 (0,042;-0,073)

Tabla 85. Comparación curvas de ROC del espesor CFNR del cuadrante superior con TD-OCT

	Nasal p-valor (IC 95%)	Inferior p-valor (IC 95%)	Temporal p-valor (IC 95%)	Espesor promedio p-valor (IC 95%)
Superior	0,633 (-0,043; 0,071)	0,103 (-0,014; 0,150)	<0,0001 (0,103-0,297)	0,905 (-0,044; 0,047)

En SD-OCT, la comparación del área bajo la curva de ROC del espesor CFNR del cuadrante nasal y superior con el resto de cuadrantes y espesor promedio, no mostró diferencias estadísticamente significativa, a excepción del cuadrante temporal. (Figura 70 y Tablas 86 y 87).

Curvas de ROC del espesor CFNR promedio y por cuadrantes en SD-OCT

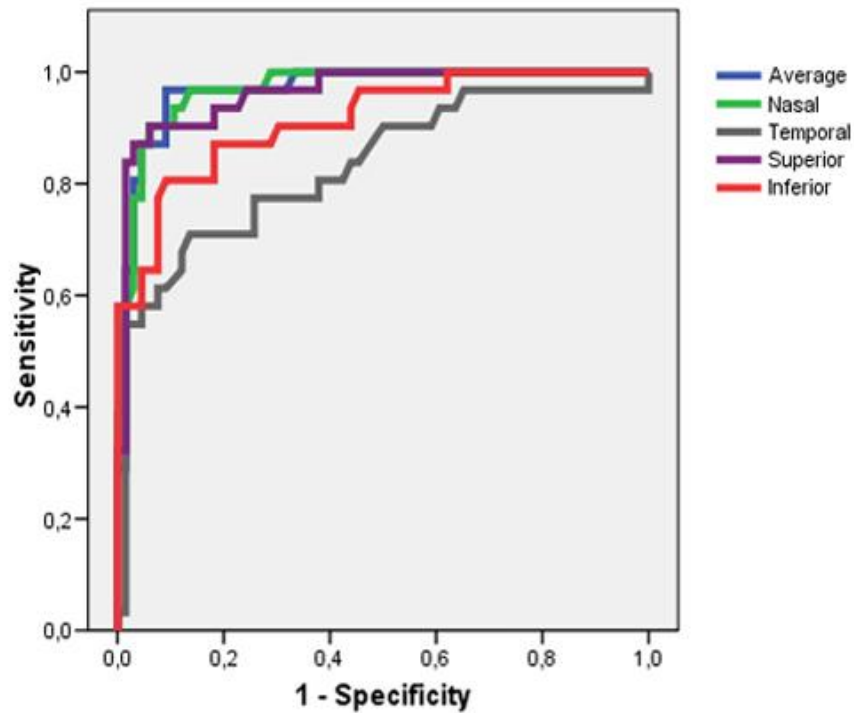


Figura 70. Curvas de ROC según el espesor de CFNR por cuadrantes y espesor promedio en SD-OCT

Tabla 86. Comparación curvas de ROC del espesor CFNR del cuadrante nasal con SD-OCT

	Superior p-valor (IC 95%)	Inferior p-valor (IC 95%)	Temporal p-valor (IC 95%)	Espesor promedio p-valor (IC 95%)
Nasal	0,839 (-0,042; 0,052)	0,138 (-0,017; 0,125)	0,005 (0,041-0,234)	0,962 (-0,040;-0,041)

Tabla 87. Comparación curvas de ROC del espesor CFNR del cuadrante superior con SD-OCT

	Nasal p-valor (IC 95%)	Inferior p-valor (IC 95%)	Temporal p-valor (IC 95%)	Espesor promedio p-valor (IC 95%)
Superior	0,839 (-0,042; 0,052)	0,180 (-0,023; 0,120)	0,001 (0,053-0,212)	0,811 (-0,028; 0,036)

En cuanto a la eficacia del espesor de CFNR en cada cuadrante para diferenciar entre DNO y controles los resultados mostraron moderados valores de sensibilidad y especificidad en los cuadrantes nasal y superior. En cambio, en los cuadrantes inferior, temporal y espesor promedio la especificidad hallada fue excelente, pero con bajos valores de sensibilidad (Tabla 88).

Tabla 88. Área bajo la curva ROC (AUC) en diferenciar DNO y controles según espesor de CFNR

	TD-OCT				SD-OCT			
	AUC	IC 95%	Pto. Corte μm	S (%); E(%)	AUC	IC 95%	Pto. Corte μm	S (%); E(%)
Nasal	0,71	0,63-0,78	< 77	67 ; 76	0,69	0,61-0,77	< 58	55 ; 89
Superior	0,72	0,63-0,79	< 118	65 ; 84	0,73	0,65-0,80	< 100	59 ; 96
Inferior	0,63	0,54-0,71	< 106	42 ; 96	0,6	0,51-0,68	< 95	35 ; 96
Temporal	0,53	0,44-0,61	> 80	41 ; 83	0,53	0,44-0,62	> 74	38 ; 86
Espesor promedio	0,66	0,58-0,74	< 93	47 ; 93	0,67	0,58-0,75	< 86	49 ; 90

La diferenciación entre controles y EDO según el espesor de CFNR por cuadrantes y espesor promedio mostró tanto excelentes valores de sensibilidad como de especificidad con ambos equipos. Los mejores valores se encontraron en el parámetro de espesor promedio como se muestra en la Tabla 89).

Tabla 89. Área bajo la curva ROC (AUC) en diferenciar controles y EDO según espesor de CFNR

	TD-OCT				SD-OCT			
	AUC	IC 95%	Pto. Corte μm	S (%); E(%)	AUC	IC 95%	Pto. Corte μm	S (%); E(%)
Nasal	0,92	0,85-0,96	> 117	S=84 E=93	0,97	0,92-0,99	> 94	94 ; 93
Superior	0,92	0,84-0,96	> 172	S=84 E=96	0,95	0,89-0,98	> 164	90 ; 100
Inferior	0,86	0,78-0,92	> 160	S=84 E=94	0,91	0,84-0,96	> 158	81 ; 99
Temporal	0,79	0,70-0,87	> 87	S=65 E=93	0,88	0,80-0,93	> 87	71 ; 99
Espesor promedio	0,95	0,88-0,98	> 129	S=90 E=100	0,98	0,93-1,00	> 120	97 ; 99

Medida elevación papilar

Los resultados de la medida de elevación papilar para diferenciar los tres grupos diagnósticos se muestran en la Tabla 90. Los puntos de corte en la medida de elevación papilar fueron mayores para diferenciar un pseudopapiledema por DNO del grupo de EDO que un pseudopapiledema por DNO del grupo control; los mejores valores de sensibilidad y especificidad fueron encontrados con TD-OCT para ambos observadores.

Tabla 90. Comparación de la medida de elevación papilar intergrupos

Grupos a diferenciar	Obs.	TD-OCT				SD-OCT			
		AUC	IC 95%	Pto. Corte μm	S (%); E(%)	AUC	IC 95%	Pto. Corte μm	S (%); E(%)
DNO-EDO	Obs. 1	0,90	0,82-0,95	<0,80	81,4 ; 87,1	0,90	0,82-0,95	< 0,74	77,3 ; 87,1
	Obs. 2	0,93	0,86-0,97	<0,84	92,4 ; 83,9	0,92	0,85-0,96	< 0,76	78,8 ; 80,6
DNO-control	Obs. 1	0,92	0,86-0,96	>0,57	83,3 ; 87,1	0,87	0,80-0,92	>0,49	83,3 ; 77,1
	Obs. 2	0,90	0,83-0,94	>0,56	81,8 ; 85,7	0,88	0,82-0,93	>0,49	90,9 ; 77,1
control-EDO	Obs. 1	1,00	0,96-1,00	> 0,63	100,0 ; 95,7	1,00	0,96-1,00	> 0,64	100,0 ; 95,7
	Obs. 2	1,00	0,96-1,00	> 0,66	100,0 ; 98,6	1,00	0,95-1,0	> 0,69	100,0 ; 98,6

En ambos aparatos, se observan notables valores de concordancia (coeficiente de correlación intraclase (ICC)) en la medida de elevación papilar, de forma estadísticamente significativa. Con TD-OCT la concordancia es ligeramente mejor en comparación a SD-OCT (a excepción del grupo de EDO)(Tabla 91).

Tabla 91. Concordancia interobservador en la medida de elevación papilar según grupo diagnóstico

	DNO ICC (IC 95%)	Control ICC (IC 95%)	EDO ICC (IC 95%)
TD-OCT	0,943 (0,91-0,97)	0,877 (0,80-0,92)	0,916 (0,83-0,96)
SD-OCT	0,877 (0,80-0,93)	0,862 (0,78-0,91)	0,941 (0,88-0,97)

4.8.3 Medición de los parámetros de disco óptico

En los parámetros de disco óptico (área y diámetros) los mejores valores de concordancia en el grupo de DNO y EDO se obtuvieron con TD-OCT, en tanto para el grupo de sujetos sanos fue con retinografía de fondo de ojo a color.

Los mejores valores de concordancia para los tres parámetros analizados, se mostró en los grupos de DNO y sujetos sanos con TD-OCT; en cambio, en el grupo de EDO con SD-OCT (Tabla 92-94).

Tabla 92. Concordancia interobservador en la medida de área de disco óptico según grupo diagnóstico.

	DNO ICC (IC 95%)	Control ICC (IC 95%)	EDO ICC (IC 95%)
Retinografía	0,813 (0,69-0,89)	0,968 (0,95-0,80)	0,987 (0,97-0,99)
TD-OCT	0,952 (0,92-0,97)	0,94 (0,90-0,96)	0,801 (0,59-0,90)
SD-OCT	0,932 (0,89-0,96)	0,934 (0,89-0,96)	0,883 (0,76-0,94)

Tabla 93. Concordancia interobservador en la medida de diámetro horizontal de disco óptico según grupo diagnóstico.

	DNO ICC (IC 95%)	Control (IC 95%)	EDO ICC (IC 95%)
Retinografía	0,82 (0,71-0,89)	0,96 (0,94-0,98)	0,977 (0,95-0,99)
TD-OCT	0,883 (0,81-0,93)	0,881 (0,81-0,93)	0,717 0,41-0,86
SD-OCT	0,841 (0,74-0,90)	0,882 (0,81-0,93)	0,913 (0,82-0,96)

Tabla 94. Concordancia interobservador en la medida de diámetro vertical de disco óptico según grupo diagnóstico.

	DNO ICC (IC 95%)	Control (IC 95%)	EDO ICC (IC 95%)
Retinografía	0,821	0,959	0,976

	(0,71-0,89)	(0,94-0,98)	(0,95-0,99)
TD-OCT	0,906 (0,85-0,94)	0,818 (0,71-0,89)	0,715 (0,41-0,86)
SD-OCT	0,749 (0,59-0,85)	0,744 (0,59-0,84)	0,921 (0,84-0,96)

Calculado con coeficiente de correlación intraclase (ICC)

La comparación de las medidas de disco óptico entre los tres instrumentos, mostró cifras muy bajas (Tablas 95-97) en los tres grupos diagnóstico, siendo las peores las mostradas en el grupo de EDO en los tres parámetros analizados.

Tabla 95. Correlación en la medida de área de disco óptico según grupo diagnóstico

	DNO		Control		EDO	
	correlación	p-valor	correlación	p-valor	correlación	p-valor
Retinografía - TD-OCT	0,401	0,001	0,647	< 0,0001	0,089	0,639
Retinografía - SD-OCT	0,465	< 0,0001	0,402	0,001	0,356	0,054
TD-OCT - SD-OCT	0,703	< 0,0001	0,734	< 0,0001	0,482	0,006

Calculado con correlación de Pearson

Tabla 96. Correlación en la medida de área de diámetro horizontal según grupo diagnóstico

	DNO		Control		EDO	
	correlación	p-valor	correlación	p-valor	correlación	p-valor
Retinografía - TD-OCT	0,273	0,027	0,457	< 0,0001	0,079	0,678
Retinografía - SD-OCT	0,258	0,036	0,644	< 0,0001	0,418	0,022
TD-OCT - SD-OCT	0,614	< 0,0001	0,581	< 0,0001	0,38	0,035

Calculado con correlación de Pearson

Tabla 97. Correlación en la medida de área de diámetro vertical según grupo diagnóstico

	DNO		Control		EDO	
	correlación	p-valor	correlación	p-valor	correlación	p-valor
Retinografía - TD-OCT	0,383	0,001	0,563	< 0,0001	-0,017	0,927
Retinografía - SD-OCT	0,317	0,009	0,498	< 0,0001	0,209	0,267
TD-OCT - SD-OCT	0,524	< 0,0001	0,539	< 0,0001	0,327	0,073

Calculado con correlación de Pearson

4.8.4 Exploración del campo visual

El análisis de la eficacia de los índices de cuantificación del daño de campo visual para diferenciar entre un pseudopapiledema por DNO de un EDO, nos encontramos que los índice de desviación media (DM) y desviación media estándar (DMS) son parámetros con moderada especificidad y menor sensibilidad (Tabla 98).

Tabla 98. Área bajo la curva ROC (AUC) en diferenciar entre DNO y EDO según índices globales (DM y DMS)

	AUC	IC 95%	Pto. Corte (dB)	S(%) ; E(%)
DM	0,700	0,598-0,789	>-3.18	58; 77
DMS	0,686	0,584-0,777	≤ 2.81	58; 74

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Las drusas de nervio óptico (DNO) han sido motivo de múltiples publicaciones desde su primera descripción histológica en 1858 (17). Los primeros estudios se centraron en identificar las características clínicas (agudeza visual, error refractivo, lateralidad) y oftalmoscópicas de las drusas de papila (manifestaciones en fondo de ojo), destacando por la muestra de pacientes estudiados los trabajos de *Rosenberg*(23) (142 pacientes) y *Mustonen*(32) (307 pacientes). Otros autores han realizado revisiones exhaustivas como las presentadas por *Auw-Haedrich* en el 2002 (29), *David* en el 2003 (58), *Aumiller* en el 2007 (57) y *Lam* en el 2008 (17), entre las más importantes. Se realizó una búsqueda de la literatura científica en PubMed-Medline en los últimos 10 años, lo que mostró un total de 184 referencias bibliográficas relacionadas con drusas de papila, bajo la siguiente estrategia de búsqueda: “Optic Disk Drusen” “[Mesh] OR “optic nerve head Drusen”.

Hasta la fecha existen dos Tesis Doctorales, que han indagado sobre esta patología: “*Validez y concordancia del diagnóstico por imagen en drusas de papila*”(143) presentada en el año 2005 y centrada en las características oftalmoscópicas de las drusas de papila y su diagnóstico por retinografía y estudio de autofluorescencia, y otra recientemente presentada en el año 2010 denominada “*Estudio de la cuantificación de la CFNR mediante Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral (Cirrus OCT) y de Dominio de Tiempo (Stratus OCT) en pacientes con drusas de nervio óptico*” (122), cuyo objetivo principal fue valorar la repercusión campimétrica y funcional de las DNO.

En nuestro estudio nos hemos centrado, como objetivo principal, en el diagnóstico diferencial entre DNO y edema de papila, valorando la utilidad de los filtros monocromáticos (verde, rojo y filtros de angiografía) y la tomografía de coherencia

óptica de dominio tiempo y espectral. Hemos analizado los criterios cualitativos y cuantitativos descritos en la literatura, así como dos nuevos parámetros diagnósticos: la elevación papilar y la pérdida de capa de fibras nerviosas promedio.

5.1 Característica sociodemográficas

5.1.1 Frecuencia y Sexo

Las DNO son frecuentes con una prevalencia estimada es entre el 2.4 al 3.4 por 1000 de la población (144). Varias publicaciones han mostrado un ligero predominio en mujeres, con un 61%(145) y 71% de los casos de DNO(23, 27, 81). En nuestro estudio, encontramos un mayor porcentaje de DNO en mujeres (60%), con respecto a hombres aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Tampoco encontramos diferencias significativas cuando analizamos la visibilidad de DNO por sexos ($p=0,575$), aunque las drusas tanto visibles como ocultas mostraron un leve predominio en mujeres (58% y 65%, respectivamente.).

El edema de papila por aumento de la presión intraocular es una patología potencialmente grave, aunque menos frecuente(2, 146). En los casos de edema de papila monocular ocasionados por una neuropatía óptica isquémica arterítica (NOIA) y edema de papila bilateral por aumento de presión intracraneal, se ha descrito un predominio en mujeres (147). Por el contrario, en nuestro estudio encontramos una mayor porcentaje de hombres (61%); esta discrepancia puede ser debida a la gran diversidad de patologías con edema de papila incluidas en nuestra investigación.

5.1.2 Edad

La edad media de los pacientes con DNO publicada es de 24,8 años (32). La apariencia de las DNO varía gradualmente con la edad: en edades tempranas (niños y adolescentes), se ha demostrado un mayor predominio de DNO de tipo enterradas u ocultas, como en el estudio realizado por *Erkkila* (22) en niños menores de 15 años, en que solo 15 de 92 ojos (16%) presentaron drusas de tipo superficial(22); en cambio, en edades adultas, se ha descrito una mayor frecuencia de DNO visibles o superficiales(57). Encontrándose en un principio en un estado oculto, y a medida que pasan los años evoluciona hacia un estado superficial. Este hallazgo fue confirmado en nuestro estudio: en pacientes jóvenes nos encontramos con un mayor porcentaje de DNO ocultas, de forma estadísticamente significativa ($p=0,08$).

El factor de la edad en los casos de edema de papila varía según su carácter de uni o bilateralidad. El edema de papila monocular puede dividirse en dos rangos: pacientes menores de 45 años donde es frecuente encontrar una neuropatía óptica de tipo inflamatorio (papilitis), y en pacientes mayores de 45 años en que lo frecuente es un EDO monocular por neuropatía óptica isquémica (NOIA). En edema de papila bilateral ocasionado por papiledema, si bien es cierto que puede ocurrir a cualquier edad, se ha publicado una mayor tendencia en mujeres en su 3º década de vida. En nuestro estudio, la media de edad del grupo de EDO fue de 49,8 años, con un rango que varía entre 25 a 68 años.

5.2 Evaluación general

5.2.1 Agudeza visual

La pérdida de agudeza visual (AV) debido a DNO es rara.(29) Son diversos los estudios que afirman que se preserva una buena AV en pacientes con DNO, entre ellos el realizado por *Lorentzen* (27) en 60 pacientes con DNO, de los cuales el 93% (56 casos) presentaban una AV normal en ambos ojos (superior a 0,8 escala decimal). Similares resultados mostró el estudio realizado por *Mustonen* (32) en 307 ojos con DNO, con un 81% (250 ojos) de pacientes con AV normal, y recientemente el realizado por *Wilkins*(33) en 92 ojos con DNO, de los cuales el 64% presentaba AV unidad y un 18% AV superior a la unidad. En nuestro estudio, la AV media de los pacientes con DNO fue de 0,84 escala decimal (0,24 LogMar), de los cuales un 78% presentaba una AV mayor a 0,8 decimal, de estos un 58% con AV unidad. Con esto corroboramos que la presencia de DNO puede causar una ligera y/o moderada pérdida de visión. Sin embargo, encontramos un 9% de casos con baja AV (entre 0,40-0,20 escala decimal) y un 1,5% (1 caso) de visión cuenta dedos. De manera excepcional se han publicado casos de amaurosis debido solo a la presencia de drusas, sin signos de complicaciones vasculares asociadas (31, 148).

En términos generales, la disminución de la agudeza visual debido sólo a la presencia de DNO es poco frecuente, y en caso de que exista una pérdida de visión significativa suele ir asociado a otras causas que la originen, frecuentemente acompañado con defectos campimétricos graves(29).

La medida de AV en escala decimal según la visibilidad de la DNO, en nuestro estudio, no mostró diferencias significativas entre drusas visibles y ocultas con fotografía a color. En cambio, la técnica de autofluorescencia mostró que los pacientes con DNO de tipo visible presentaban una AV más baja que aquellos con DNO de tipo ocultas,

hallazgos similares a los reportados por *Roh* (38) y *Gili* (34). Además, encontramos que, a medida que se agravaba el estadio de DNO valorado con fotografía a color, la AV empeoraba, aunque sin diferencias significativas, lo que también concuerda con estudios previos (34).

La medida de agudeza visual en los casos de edema de papila ha demostrado variar de acuerdo a su etiología. En casos de neuropatías ópticas de causa inflamatoria o isquémica, la agudeza visual suele estar disminuida considerablemente. En cambio, en el edema de papila ocasionado por un aumento de la presión intracraneal (papiledema), por lo general la pérdida de visión es mínima, aunque que puede mostrar oscurecimientos visuales transitorios asociados a cambios posturales(149). En nuestro estudio, la medida de AV en el grupo de edema de papila mostró una media de 0,60 (DE=0,36), significativamente más baja que los grupos de DNO y controles.

5.2.2 Error refractivo

En un comienzo, estudios como los realizados por *Strassman*(35), *Jonas*(21) y *Walsh – Hoyt*(36) relacionaban la aparición de DNO con la presencia de discos ópticos pequeños en fondo de ojo, asociados a altos defectos refractivos hipermetrópicos. Posteriormente, esta aseveración fue refutada por *Rosenberg*(23, 27) y otros autores(32, 37) que encontraron, además de hipermetropía, prevalencia de miopía y emetropía, tanto en DNO visibles como ocultas.

En nuestro estudio, el grupo de DNO presentó en la mayoría de los casos emetropía y miopía (39%), y en un menor porcentaje hipermetropía (22%). De estos últimos, sólo un 6% de los casos presentaban alta hipermetropía (superior a +3,50 D.), similar a lo encontrado por *Rosenberg*(23) en su estudio de 98 casos con DNO, de los cuales sólo el

7% padecía hipermetropía alta. La comparación del equivalente esférico y el estado de emetropía según la visibilidad de DNO, en nuestro estudio, no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=0,291$).

En el edema de papila, el defecto refractivo no se considera un factor de riesgo. La mayoría de los casos de EDO en nuestro estudio se encuentran en estado de emetropía (71%).

5.2.3 Bilateralidad

El carácter de bilateralidad en DNO oscila entre el 67% y el 91% de los pacientes, según publicaciones previas (29, 81). En nuestro estudio, el 89% de los pacientes con DNO la presentaban en ambos ojos. Según la visibilidad de la DNO, encontramos que el 86% de los pacientes con DNO visibles y el 96% con DNO ocultas presentaban drusas de forma bilateral, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,227$).

El edema de papila puede presentarse de forma mono o bilateral, siendo el enfoque diagnóstico completamente diferente. Los casos de edema de papila unilaterales suelen presentarse en adultos con neuritis óptica (papilitis) y en NOIA; en cambio, los casos bilaterales suelen asociarse frecuentemente a papiledema (secundario a un aumento de la presión intracraneal)(2). En nuestro estudio encontramos que de los 31 pacientes con EDO un 52% de los casos presentó una afectación bilateral.

5.3 Exploración de fondo de ojo

Frecuentemente, el diagnóstico de DNO visibles o superficiales es realizado mediante el examen oftalmoscópico de fondo de ojo. Sin embargo, el diagnóstico oftalmoscópico

de las DNO ocultas o enterradas puede resultar complejo, confundiéndose frecuentemente con un edema de papila verdadero. Entre las técnicas más convencionales para identificar DNO se incluyen: la ecografía ocular(30), el fenómeno de autofluorescencia(68), la angiografía fluoresceínica(51), la tomografía axial computarizada(69) y, más recientemente, la tomografía de coherencia óptica (OCT)(72, 106).

5.3.1 Utilidad de la fotografía de fondo de ojo a color y con filtros monocromáticos en la detección de DNO

En nuestro estudio, la técnica de fotografía a color detectó un 65% y un 58% de casos en presencia de DNO visibles (observador 1 y 2, respectivamente). Porcentajes ligeramente mayores a los reportados en los estudios realizados por *Mustonen*(32) con 47%, *Wilkins*(33) con 42% y *Gili*(34) con 52% de DNO tipo visibles. Estas diferencias pueden justificarse por las diferentes edades y poblaciones de estudio.

La propiedad de la fotografía de fondo de ojo con luz monocromática para destacar selectivamente distintos detalles del fondo de ojo según la longitud de onda del filtro utilizado, creemos que puede ayudar a identificar estos acúmulos cálcicos. Hasta la fecha, la fotografía monocromática como herramienta diagnóstica de la presencia de DNO no ha sido documentada.

Entre los filtros monocromáticos utilizados en fotografía de fondo de ojo, el filtro verde o aneritra (540 o 575 nm), con sus propiedades de mayor penetración de la luz hasta epitelio pigmentario en retina y mayor contraste en las imágenes proporcionadas, no fue visto como una posible herramienta diagnóstica de DNO sino hasta 1978 (85), pero

sólo como un comentario por parte del autor. Desconocemos que se hayan realizado estudios clínicos con una muestra de pacientes previos al nuestro. La fotografía con filtro verde mostró identificó un 71% y un 64% de los casos con DNO (para el observador 1 y 2, respectivamente), un porcentaje mayor que el encontrado con fotografía a color en ambos observadores (65% y 58%).

No existen estudios previos que valoren la utilidad de la luz monocromática roja (630-640 nm) en el diagnóstico de DNO. Nuestra hipótesis era que gracias a la mayor capacidad de penetración de la luz roja, podría facilitar la identificación de las drusas de papila, especialmente las formas ocultas o enterradas. Esto se confirmó con los resultados obtenidos: el filtro rojo identificó un 80% y 87% de casos con DNO (observador 1 y 2, respectivamente), con un imagen característica de lesiones redondeadas blanquecina (aspecto de “burbujas”). Estas cifras son aún mejores a las encontradas con el filtro verde y con fotografía a color.

La utilidad de la técnica de “autofluorescencia” o “fluorescencia preinyección” realizada con los filtros excitador (azul: 490 nm) y barrera (amarillo-verdoso: 525 nm) en el diagnóstico de DNO fue descrita por primera vez en 1967 por *Sanders*(88), con el hallazgo de autofluorescencia positiva en las DNO. Posteriormente, *Mustonen & Nieminen*(51) encuentran autofluorescencia positiva en un 79,69% de los 192 ojos confirmados con DNO, *Kurz –Levin*(79) un 47% de los 142 ojos con DNO y *Gili*(143) un 80% de los 100 ojos con DNO. En nuestro estudio, la técnica de autofluorescencia mostró las cifras más altas de detección de DNO con 88% de los 66 ojos con DNO. (para ambos observadores). Probablemente, el empleo de equipos de fotografía digital cada vez más sensibles permita detectar más fácilmente este fenómeno, pudiendo corregir la iluminación empleada durante la realización de la prueba.

5.3.2 Validez y concordancia diagnóstica de la fotografía de fondo de ojo en la detección de DNO

El estudio de validez diagnóstica para diferenciar entre drusas de papila y un edema de papila con fotografía de fondo de ojo mostró ser una herramienta muy específica para la diferenciación entre DNO y EDO (especificidad del 100% para ambos observadores), pero con una moderada sensibilidad ($S=65,50\%$ y $57,60\%$ para el observador 1 y 2, respectivamente). La concordancia diagnóstica interobservador en la detección de DNO con fotografía a color mostró buenos resultados con $K=0,809$. Esto nos hace pensar que el examen rutinario de fotografía de fondo de ojo a color es un método específico, pero no lo suficientemente sensible para la diferenciar entre DNO y EDO.

Un estudio previo como el realizado por *Johnson*(150), analiza la validez diagnóstica para diferenciar entre un papiledema y de un pseudopapiledema mediante la visualización de fotografía estereoscópicas entre un grupo de profesionales con diferentes niveles de experiencia en el tema: los más experimentados (oftalmólogos, neuro-oftalmólogos) versus los menos experimentados (médicos de familia, neurólogos y neurocirujanos). Los resultados mostraron una sensibilidad del 82,9% y especificidad del 80,4% de los oftalmólogos en detectar la presencia de papiledema, con porcentajes mayores en sensibilidad que los encontrados en nuestro estudio. Posteriormente, *Karam*(151), en su estudio de 13 pacientes con papiledema, 11 pacientes con pseudopapiledema (con y sin DNO) y 17 pacientes sujetos sanos, analizó el grado de acuerdo entre profesionales muy experimentados y profesionales no experimentados para diferenciar entre estas dos entidades por fotografía de fondo de ojo a color. Encontrando un porcentaje de acuerdo del 68,27% (71 fotografías de fondo de ojo) y un 31,73% de desacuerdo (33 fotografías). Sin embargo, no realizan un análisis de

sensibilidad, especificidad, ni concordancia entre observadores. Lo que deja claro este artículo es la dificultad clínica para diferenciar una elevación de disco óptico a causa de un pseudopapiledema de un papiledema verdadero en fotografía de fondo de ojo a color, por el gran desacuerdo entre observadores.

En nuestro estudio, la utilización de la fotografía de fondo de ojo con los filtros monocromáticos verde y rojo, mostró que son técnicas más sensibles para la diferenciación entre DNO y EDO, con sensibilidades de 71,20% y 63,60% para el filtro verde y un 80,3% y un 66,3% para el filtro rojo (para el observador 1 y 2, respectivamente). Con excelentes valores de especificidad (96,8%) y concordancia diagnóstica entre observadores con $K=0,897$ y $K=0,818$, para la técnica con filtro verde y rojo, respectivamente. Estos valores son superiores a los encontrados con fotografía a color.

La técnica de autofluorescencia mostró los valores más altos tanto de sensibilidad (88%), como de especificidad (100%) para diferenciar entre DNO y EDO, con una alta concordancia diagnóstica interobservador ($K= 0,957$), con respecto a fotografía a color y con los diferentes filtros monocromáticos.

Gili(143) en su estudio de 100 ojos con DNO analizados con la técnica de autofluorescencia, encuentra valores de sensibilidad del 80%, especificidad del 97% y excelente concordancia diagnóstica interobservador ($K=0,938$; $K=0,979$; $K=0,938$) en la detección de DNO. Lo que confirma que la técnica de autofluorescencia es una prueba más sensible en detectar DNO que el examen rutinario de fotografía de fondo de ojo a color y con diferentes filtros monocromáticos, aunque menos sensible que el examen de ecografía ocular(17, 79, 152). Según *Kurz-Levin*(79) esta superioridad de la

autofluorescencia sobre la oftalmoscopia en la detección de DNO se manifiesta especialmente en DNO ocultas.

Visibilidad de DNO

La fotografía monocromática con los filtros verde y rojo, confirman la mayoría de los casos con DNO visibles en un 93,00% y 97,70%, de los casos, pero en sólo un 30,4% y 47,80%, respectivamente en confirmar la presencia de DNO ocultas.

La técnica de autofluorescencia, en la detección de DNO según su visibilidad, ha demostrado que las drusas de papila son autofluorescentes y brillantes, tanto en su estado visible como no visible(68). En nuestro estudio encontramos que la técnica de autofluorescencia es fiable en confirmar DNO de tipo visible, pero lo es menos en la detección de DNO enterradas, lo que concuerdan con los estudios realizados *por Mustonen & Nieminen(51), Kurz –Levin(79) y Gili(143)*. A continuación se presenta una descripción de los resultados obtenidos con la técnica de autofluorescencia en diferentes estudios con respecto al nuestro.

<i>Estudios previos (Año)</i>	<i>Tipo Estudio</i>	<i>Pacientes/ ojos</i>	<i>Autofluorescencia positiva</i>	<i>DNO visible</i>	<i>DNO ocultas</i>
<i>Mustonen & Nieminen(51) 1982</i>	<i>Descriptivo corte transversal</i>	116/192	79,69%	97,72%	64,92%
<i>Kurz –Levin (79) 1999</i>	<i>Retrospectivo</i>	80/142	47,00%	96%	27%
<i>Gili (143) 2005</i>	<i>Descriptivo corte transversal</i>	55/100	80,00%	99%	52%
<i>Nuestro estudio 2011</i>	<i>Descriptivo corte transversal</i>	67/67	88%	97,70%	69,60%

Localización de DNO

Estudios realizados por *Lorentzen*(27) y *Erkkila*(53) con oftalmoscopia directa y fotografía de fondo de ojo a color demuestran que la presencia de DNO generalmente se concentra en una porción de disco óptico, frecuentemente en el cuadrante nasal y de forma dispersa en el resto de nervio óptico(27, 53, 143). Coincidiendo con estos estudios en fotografía a color, encontramos que el cuadrante más frecuente de localización de DNO es el cuadrante nasal con un 62,1% y 51,5% de los casos (para el observador 1 y 2, respectivamente); seguidamente en orden de porcentajes, los cuadrantes superior, inferior y finalmente el temporal. Con una moderada concordancia interobservador en el cuadrante nasal de $K=0,603$.

Ciertos estudios han relacionado la localización de DNO en el cuadrante nasal con la presencia de zonas adelgazadas en el espesor de la capa de fibras nerviosas retinianas, especialmente en DNO de tipo visible(29). Otras técnicas diagnósticas como la angiografía fluoresceínica han demostrado ser de utilidad en identificar y localizar DNO, como el estudio de *Mustonen & Nieminen* (51) de 180 ojos con DNO, reportando que las DNO usualmente se localizaban en el sector nasal en tiempos tardíos de la angiografía fluoresceínica.

En cambio, la valoración de la localización de DNO con la técnica de autofluorescencia o fluorescencia preinyección, en nuestro estudio, mostró similares resultados en los cuadrantes nasal, superior, inferior (75,8%), a excepción del cuadrante temporal con porcentajes notablemente más bajos (39,4%). El estudio de concordancia interobservador en la localización de DNO en el cuadrante nasal con la técnica de autofluorescencia mostró un $K=0,883$, siendo marcadamente superior a la encontrada en fotografía a color ($K=0,603$). Lo que demuestra que, si bien es cierto que, con la técnica

de autofluorescencia la localización de drusas en disco óptico puede no centrarse en un solo cuadrante como el nasal, su detección en este cuadrante mostró ser una medida consistente entre observadores.

Estadio de DNO

El análisis de las drusas según estadio o gravedad, tanto con fotografía a color como con la técnica de autofluorescencia mostró que el estadio más frecuente fue el más avanzado o estadio 3 (con abundancia de DNO). En fotografía a color, con un 34,0% y 24,2% (para el observador 1 y 2, respectivamente) de casos con DNO en un estadio avanzado, fueron encontrados porcentajes superiores con la técnica de autofluorescencia en un 63,60% y 59,10% (para el observador 1 y 2, respectivamente). Esta diferencia creemos puede ser debida a que la técnica de autofluorescencia permite visualizar no solo DNO en estado visible, sino también DNO profundas o enterradas. Estos resultados coinciden con los encontrados en el estudio de *Roh*(38) en su estudio de 30 ojos con DNO, de los cuales el mayor porcentaje se encontraba en un estado avanzado. La técnica de autofluorescencia mostró una mejor concordancia diagnóstica en el análisis de DNO según estadio ($K=0,789$), en comparación con la convencional fotografía de fondo de ojo a color ($K=0,612$)

Como resumen de este apartado podemos concluir que si bien es cierto que, la fotografía de fondo de ojo a color puede ser una herramienta específica en detectar, localizar y clasificar según estadio las drusas de nervio óptico, la fotografía monocromática con los filtros verde y rojo muestran ser tests igualmente de específicos, pero más sensibles y con una mejor concordancia diagnóstica en identificar estos

acúmulos cálcicos, herramientas que hasta la fecha no han sido valoradas. Muy por encima de estas pruebas se encuentra la técnica de autofluorescencia, con excelentes índices de validez y concordancia diagnóstica en la detección, localización y estadio de DNO.

5.4 Exploración Tomografía de Coherencia Óptica

La utilidad de la Tomografía de Coherencia Óptica en el diagnóstico diferencial entre un pseudopapiledema por DNO y un edema de papila (EDO), es un tema de investigación actual. Gracias a la incorporación reciente de múltiples modelos de OCT's, se han descrito una serie de criterios cualitativos y cuantitativos que podrían ser de ayuda para diferenciar dichas entidades.

En sus comienzos, los estudios en el tema se centraron en la afectación de la capa de fibras nerviosas mediante Tomografía Óptica de Dominio de Tiempo (TD-OCT)(43, 121), seguido por la visualización de un espacio hiporreflectivo sobre epitelio pigmentario (SHYPS) e irregularidad en la geometría del contorno interno de dicho espacio(120). Recientemente, estudios con equipos de mayor resolución como Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral (SD-OCT) han encontrado la existencia de una masa focal subretiniana hiperreflectante dentro de la cabeza de disco óptico en los casos de DNO(75).

En nuestro estudio valoramos la eficacia de TD-OCT y SD-OCT en estos criterios cualitativos y cuantitativos descritos ya en la literatura, además de proponer nuevos criterios cuantitativos que sirvan de utilidad en el diagnóstico diferencial entre un edema

de papila ocasionado por un papiledema, u otra neuropatía óptica, y un pseudopapiledema por DNO.

Presencia y geometría interna de un espacio hiporreflectivo

Con respecto a los criterios cualitativos, un estudio previo como el realizado por *Savini*(120) en 12 ojos con papiledema y otras neuropatías ópticas con TD-OCT (Stratus OCT) fue el primero en publicar la presencia de un espacio hiporreflectivo (“SHYPS” siglas en inglés) localizado entre retina sensorial, epitelio pigmentario y el complejo coriocapilar. Posteriormente, *Johnson*(74) en su estudio de 20 ojos con EDO, 20 ojos con DNO (visibles y ocultas) y 20 ojos controles analizados con la misma tecnología de TD-OCT, confirma la existencia de este SHYPS también en DNO, además de encontrar irregularidad en la geometría del contorno interno de disco óptico, como otro criterio que podría ayudar a diferenciar entre EDO y DNO.

La patogénesis de la formación de este SHYPS no está clara; se han propuesto algunas hipótesis: (1) la elevación del nervio óptico causaría una presión sobre las fibras nerviosas que recubren la parte anterior del disco óptico, éstas al unirse con las CFNR, ocasionarían una tracción hacia arriba, generando la creación de un espacio hiporreflectivo por debajo de ellas; (2) debido al incremento de la presión venosa y al crecimiento del tejido producido por una estasis venosa en disco óptico, se produciría una acumulación de fluido subretiniano, dando lugar a la formación de este espacio hiporreflectivo(120); y (3) extravasación de fluido desde la cabeza de disco óptico que es filtrado, dando lugar a una elevación del espacio subretiniano(74).

Similar a lo publicado previamente por *Jonhson*(74), en nuestro estudio sí nos fue posible detectar la presencia de un espacio hiporreflectivo ópticamente vacío sobre el epitelio pigmentario e irregularidad en la geometría del contorno interno con TD-OCT

en los casos de DNO, encontramos en la mayoría de los casos una elevación de disco óptico, con un rápido declive en la disminución del espesor del SHYPS en un 79% y un 80% de los casos de DNO (para el observador 1 y 2, respetivamente) y presencia de un contorno interno de disco óptico irregular con forma de baches en un 80% y un 85% (para el observador 1 y 2, respetivamente). En cambio, en los casos de EDO observamos una mayor elevación de disco óptico a la presentada en el grupo de DNO, con una disminución gradual del espesor del SHYPS a medida que nos alejamos del centro de la cabeza de disco óptico, simulando un patrón de disminución con forma de letra “V” en un 81% y un 77% de los casos de EDO (para el observador 1 y 2, respetivamente), y la presencia de un contorno interno de disco óptico de tipo uniforme en un 81% y un 87% de los casos (para el observador 1 y 2, respetivamente). En los 41 sujetos sanos (controles), la fisionomía de su estructura retiniana fue normal siendo característica en este grupo control una depresión en disco óptico indicativa de una excavación fisiológica papilar, para ambos observadores.

En TD-OCT, la disminución del SHYPS y la geometría del contorno interno para diferenciar EDO y DNO mostraron buenos resultados de sensibilidad con un 78,80% y un 80,3%, y especificidad con un 90,10% y un 93,10%, para ambos observadores. Estos datos son superiores a los presentados previamente por *Johnson*(74) con la misma tecnología TD-OCT (S=63% y E=63%)(74), en que la valoración del SHYPS y la geometría del contorno interno con TD-OCT podrían ayudar a diferenciar entre un edema de papila y un pseudopapiledema. La discrepancia entre nuestros resultados y los publicados anteriormente, creemos es debida a varios factores, principalmente a la subjetividad que implica la valoración de un parámetro cualitativo y a la destreza requerida del observador para su detección. Por este motivo, incluimos un análisis de concordancia en los criterios cualitativos entre dos observadores experimentados de

nuestro estudio. En TD-OCT, la disminución abrupta del SHYPS y la irregularidad del contorno interno en DNO mostraron una alta concordancia interobservador (κ) de 0,714 y 0,803, lo que confirma su posible visualización con esta tecnología de OCT.

Este es el primer estudio en valorar estos criterios con OCT de Dominio Espectral SD-OCT (Cirrus-OCT). La presencia de una disminución abrupta del SHYPS en un 79% y 80% de los casos de DNO (para el observador 1 y 2, respectivamente), mostró una sensibilidad y especificidad superior al 75,80% y al 89,10%, y una alta concordancia diagnóstica interobservador Kappa de 0,748. El criterio de irregularidad del contorno interno fue identificado en la mayoría de los casos con DNO en un 76% y 88% (para el observador 1 y 2, respectivamente), mostró valores de sensibilidad y especificidad superior al 75,80% y al 90,10%, y una concordancia diagnóstica interobservador de 0,746 Kappa. Lo que demuestra que estos criterios cualitativos son sensibles y específicos para diferenciar entre un edema de papila y un pseudopapiledema por DNO con ambas tecnologías de OCT's.

Sin embargo, recientemente, en un estudio realizado con OCT de Dominio Espectral (Spectralis OCT, Heidelberg Engineering, Germany) por *Lee* (75) en 45 DNO ocultas, 15 EDO y 32 controles, no detecta este espacio hiporreflectivo, y justifican su posible visualización en los casos de EDO debido a un incremento en la reflectancia de la capa de CFNR que induciría una sombra bajo las capas de retina simulando un espacio de fluido retiniano; estas discrepancias demuestran que aún es un tema en controversia.

La ligera superioridad de TD-OCT en valorar estos criterios cualitativos sobre SD-OCT puede ser debido al método con que cada equipo efectúa la captura y análisis de medida. Mientras Stratus OCT realiza solo 6 cortes radiales con diferentes ángulos a través del centro de nervio óptico(131), Cirrus OCT realiza la misma evaluación con una serie de líneas paralelas, por lo que, si bien es cierto permite examinar una mayor cantidad de

área, existe una mayor dependencia subjetiva del operador para seleccionar los cortes de scan que utilizará para su valoración. Esto podría hacer más difícil su interpretación que con el Stratus OCT en el que la decisión sólo se centra en 6 cortes.

Presencia y localización de una masa subretiniana

En el estudio previamente comentado *Lee(75)* publicó la observación de una masa focal subretiniana hiperreflectiva en la zona nasal, posterior a la capa nuclear externa y anterior al epitelio pigmentario en el 100% de los casos de DNO(75). Sin embargo, no menciona en este estudio la sensibilidad ni la especificidad de esta prueba para detectar la presencia y localización de esta masa en el cuadrante nasal. No tenemos conocimiento de ningún estudio que valore estos criterios con tomografía de coherencia óptica de dominio temporal (TD-OCT).

En nuestro estudio, la masa subretiniana hiperreflectiva se encontró ausente en la mayoría de los casos en los grupos de EDO y controles, y en un bajo porcentaje en el grupo de DNO para ambos observadores. En TD-OCT se determinó presencia de masa en un 25,80% y 30,30% de los casos con DNO para el observador 1 y 2, respectivamente. En un mayor porcentaje fue encontrado con SD-OCT, en un 39,40% y 53,00% de los casos para el observador 1 y 2, respectivamente. Los índices de sensibilidad y especificidad mostraron bajos valores de sensibilidad con TD-OCT ($S=25,80\%$ y $S=30,30\%$), y ligeramente superiores con SD-OCT ($S=39,10\%$ y $S=53,00\%$), pero altos valores de especificidad con ambos equipos (con TD-OCT: $E=99,00\%$ y $E=98,00\%$, y con SD-OCT: $E=96,00\%$ y $E=92,10\%$, para ambos observadores), y una moderada concordancia interobservador con 0,433 con ambos equipos de OCT's.

Debido a que la localización más frecuente de drusas de nervio óptico ha sido reportada en nasal, tanto con fotografía de fondo de ojo como con oftalmoscopia, analizamos la localización de DNO en dicho cuadrante, lo que se mostró un bajo porcentaje con TD-OCT (24% y 29%), y ligeramente mayores porcentajes con SD-OCT (34% y 49%, para ambos observadores).

Similar a lo encontrado en la detección de la masa subretiniana, la localización de la misma mostró desde una baja a moderada concordancia interobservador (inferior a 0,407) y sensibilidad diagnóstica con TD-OCT (24,20% y 28,80%, para ambos observadores) y algo mayor con SD-OCT (31,80% y un 51,50%). Por el contrario mostró alta especificidad con ambos equipos (con TD-OCT: 99,00% y 98,00%, y con SD-OCT: 93,00% y 92,10%, para ambos observadores).

Si bien es cierto que la sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica son importantes para diferenciar entre una patología grave, como edema de papila y una patología leve como DNO, adquiere mayor importancia la especificidad. En este caso la detección y localización de una masa subretinial muestra una excelente especificidad superior al 92% con ambos OCT's, lo que confirma lo específico de este criterio.

Cabe destacar, que SD-OCT mostró ser más sensible en detectar la presencia de la masa subretinial en comparación a TD-OCT. Posiblemente, esto sea debido a la mayor cantidad de cortes transversales de alta resolución axial que ofrece SD-OCT, con lo que se contamos una mayor cantidad de detalles anatómicos y mayor definición de imagen en comparación a la tecnología TD-OCT(119).

A diferencia del estudio realizado por *Lee(75)*, la visualización de una masa hiperreflectiva subretiniana nos resultó compleja con ambos OCT's. Nosotros

podríamos describirla más bien como una agrupación de puntos de luz hiperreflectivos dentro de la cabeza del disco óptico, los cuales crean debajo de ellos una sombra hiporreflectiva.

Entre las complicaciones que nos encontramos al valorar estos criterios de detección y localización de una masa subretiniana, podemos mencionar el definir en qué posición de la capas de la retina se encontraba esta masa con ambos OCT's. Otra complicación observada con TD-OCT, y no así con SD-OCT, fue la diferenciación entre una sombra hiporreflectiva generada por la presencia de vasos sanguíneos en disco óptico y una sombra hiporreflectiva originada por la propia masa subretiniana.

Las diferencias encontradas con el estudio anterior probablemente sean debidas a la diferente capacidad de resolución de los equipos utilizados, la cual depende del número de pixeles, como en cualquier fotografía digital. En una imagen de OCT el número de pixeles en dirección transversal se incrementa de forma proporcional al número de scan axiales realizados, lo que requiere mayor tiempo de adquisición del examen(119). Mientras *Lee*(75), en su estudio emplea Spectralis-OCT (SD-OCT) con protocolos de alta resolución (7 micras resolución axial; 40.000 A-scans/seg) y mayor penetrancia de la luz, lo que permite ofrecer mayor información proveniente de retina; en nuestro estudio utilizamos Stratus OCT (TD-OCT) y Cirrus OCT (TD-OCT) empleando protocolos de captura rápida, que si bien reducen posibles movimientos del ojo tienen una baja densidad de A-scan/segundo. (TD-OCT: 10 micras resolución axial; 400 A-scan/seg), SD-OCT: 5 micras resolución axial; 27.000 A-scans/seg)(119), lo que reduce a la calidad de imagen.

Medida del espesor de CFNR

Las técnicas de valoración cuantitativa de la capa CFNR han evolucionado con el tiempo desde las convencionales fotografías con filtro libre de rojo(153), luz azul y filtro verde(154) hasta utilizar métodos más sofisticados como Confocal Scanning Laser (SLO) (155) y Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio de Tiempo y Dominio Espectral (OCT) (156), entre otros. Todos ellos con el fin de permitir un estudio más exhaustivo del espesor de capa CFNR en diferentes neuropatías y distrofias retinianas.

Como se ha publicado en estudios previos realizados con OCT(74, 75, 120, 121), encontramos en el grupo de EDO un espesor de CFNR más engrosado con respecto a los grupos DNO y controles en los 4 cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal) y espesor promedio, tanto en TD-OCT y como en SD-OCT. Entre las posibles causas más mencionadas del incremento en el espesor de CFNR en los casos de EDO, se encuentra la teoría de que el retraso de fluido axoplásmico en estas patologías provoca una inflamación axonal, que conduciría a un aumento del espesor de CFNR. (151)

El grupo de DNO mostró las cifras más bajas de espesor de CFNR con respecto a los tres grupos diagnósticos, de forma estadísticamente significativas con ambos equipos. Esto es similar a lo publicado por *Roh*(38), en su estudio de 23 ojos con DNO (15 pacientes) y 27 ojos controles (27 sujetos sanos): encuentra un adelgazamiento del espesor de CFNR en casos de DNO con respecto a sujetos controles. Dicho autor lo atribuye a que una obstrucción del fluido axoplásmico, secundario a un tamaño escleral pequeño y compresión sobre nervio óptico por la presencia de DNO, finalmente ocasionaría la muerte de axones de la capa de fibras nerviosas retinianas.

Según otros autores, el aumento del espesor de la capa de CFNR en al menos siete sectores contiguos en los casos de EDO, puede ser un criterio que ayude a diferenciar

entre un EDO verdadero y un pseudopapiledema por DNO. A nuestro conocimiento sólo se han realizado dos estudios al respecto, el primero en niños en 9 casos de papiledema y 6 de pseudopapiledema(77) y el segundo en adultos en 7 casos de papiledema y 7 pseudopapiledema(157). En el primero mencionaron que la totalidad de los casos con papiledema presentaban un engrosamiento de la CFNR de 8 a 12 sectores contiguos con respecto al límite de normalidad entregado por el instrumento (representado en una coloración en blanco). Mientras en el segundo, 6 de los 7 casos de papiledema mostraban un engrosamiento de la capa de CFNR de 7 a 12 sectores contiguos. Sin embargo, en dichos estudios no se realizó un análisis de sensibilidad y/o especificidad de este criterio. A nuestro conocimiento nuestro estudio contiene la muestra de pacientes (EDO, DNO y sujetos controles) más grande analizada de forma cualitativa y cuantitativa con OCT hasta la fecha.

Este criterio de valoración objetiva de la medida de CFNR para diferenciar entre EDO y DNO mostró altos valores de especificidad ($E=99,00\%$ y $E=99,30\%$, respectivamente), pero moderados valores de sensibilidad tanto en TD-OCT como en SD-OCT ($S=77,40\%$ y $S=74,20\%$, respectivamente). Lo que indica que si bien es cierto que la prueba es extraordinariamente específica, es menos sensible para diferenciar entre un pseudopapiledema de un edema de papila verdadero. Es necesario mencionar que nuestra muestra incluye una gran diversidad de patologías que manifiestan edema de papila (papiledema, NOIA, neuritis, oclusiones de la vena central de la retina y edema de papila por hipotonía) en comparación a los estudios mencionados anteriormente en que sólo valoran casos de papiledema.

La eficacia de la medida del espesor de CFNR para diferenciar un pseudopapiledema por DNO de EDO verdadero según sus índices de validez diagnóstica, mostró que, para un punto de corte del espesor de CFNR en el cuadrante nasal de $<108 \mu\text{m}$, con TD-OCT

(S=89%; E=87%) y con SD-OCT de $<92 \mu\text{m}$ (S=88%; E=94%). Estos puntos de corte son ligeramente mayores a los reportados por *Johnson* (74) con $86 \mu\text{m}$ (S=80%; E = 70%) con TD-OCT (Stratus OCT) y a los valores presentados por *Lee*(75) con $78 \mu\text{m}$ (S = 80%; E = 89%) con SD-OCT (Spectralis OCT). Sin embargo, ninguno de estos estudios realiza la comparación de las curvas de ROC en la medida del espesor de CFNR entre los diferentes cuadrantes y espesor promedio. Nosotros realizamos esta comparación, encontrándonos que si bien es cierto que el cuadrante nasal y superior son los cuadrantes que presentan los mejores índices de sensibilidad y especificidad para diferenciar ambas entidades, no muestran diferencias estadísticamente significativas con respecto a la medida de espesor de CFNR promedio y el resto de cuadrantes analizando el área bajo la curva ROC, a excepción del cuadrante temporal. Lo que significa que cualquiera de los cuadrantes y espesor promedio (a excepción del temporal) son igualmente eficaces para diferenciar un pseudopapiledema de una EDO, con ambos equipos de OCT.

Aunque su eficacia sea similar, cabe destacar que la medida del espesor de CFNR promedio es un nuevo criterio diagnóstico, no valorado con anterioridad, que ofrece los mejores parámetros diagnósticos de sensibilidad y especificidad con TD-OCT (punto de corte < 124 , S = 91%, E = 94%) y SD-OCT (punto de corte < 116 , S = 91%, E = 97%).

La evaluación de la capa de fibras nerviosas en pacientes con DNO es esencial, debido a que en ciertas situaciones la interpretación del campo visual para valoración de daño funcional puede hacerse difícil por la presencia de DNO. La medida del espesor de CFNR puede ser un buen y precoz indicador de ciertas enfermedades en disco óptico. Estudios previos han demostrado que el adelgazamiento del espesor de CFNR debido a

la muerte de células ganglionares precede en muchos casos a la pérdida de función visual y a cambios en la apariencia normal de disco óptico(158, 159).

La medida del espesor de CFNR mostró ser más adelgazado en el grupo DNO con respecto al grupo EDO y sujetos sanos, de forma estadísticamente significativa. Esto coincide con lo publicado en estudios previos:

(1) Un mayor adelgazamiento del espesor CFNR en DNO visibles con respecto a DNO ocultas, en todos los cuadrantes, a excepción del cuadrante temporal, lo que se justificaría porque en este cuadrante es menos frecuente encontrar la presencia de DNO. Por tanto este hallazgo iría a favor de la teoría de que la presencia de DNO produciría una compresión del disco óptico y con ello una pérdida de CFNR. Similares resultados fueron encontrados por *Roh*(38) en su estudio sobre los efectos en el espesor de CFNR en pacientes con DNO;

(2) La diferencia de espesor entre DNO ocultas y controles no mostró ser significativa en ningún cuadrante. *Mustonen*(86) en su estudio de la capa de fibras nerviosas con fotografía de fondo de ojo con filtro verde demostró que pacientes con DNO ocultas no representaban defectos en el espesor de CFNR, lo que más tarde fue corroborado por *Katz*(43) y *Guerrero*(122);

(3) A medida que aumenta el número de DNO con fotografía a color (estadio avanzado) se observa un adelgazamiento progresivo del espesor de CFNR con ambos equipos de OCT's, lo que concuerda con los estudios de *Guerrero*(122) y *Roh*(38). Sin embargo, a diferencia de este último estudio, nosotros no sólo analizamos los cuadrantes superior e inferior, sino los cuatro cuadrantes y espesor promedio, con ambas tecnologías de OCT's (Dominio de Tiempo y Dominio Espectral).

Antes de 1957 ya era tema de interés el adelgazamiento en el espesor de CFNR encontrado en pacientes con DNO con fotografía filtro, como los estudios realizados por *Lansche*(160) y por *Mustonen & Nieminen*(86), los cuales coinciden en que el adelgazamiento de la CFNR analizado con esta técnica convencional está relacionado con pacientes con DNO visibles.

Desconocemos hasta la fecha algún estudio que haya analizado la medida del espesor de CFNR según la visibilidad y estadio de DNO con la técnica de autofluorescencia.

La valoración del espesor de CFNR según la visibilidad de DNO (visible y oculta) con la técnica de autofluorescencia no mostró diferencias estadísticamente significativas. La comparación de la medida del espesor de CFNR según el estadio de DNO realizado con la misma técnica, si mostró diferencias significativas con ambos equipos. Por tanto, creemos que la técnica de autofluorescencia puede ser de utilidad en identificar diferencias de espesor según el estadio de DNO. Sin embargo, no es de utilidad en diferenciar entre DNO de tipo visible u oculta.

La interpretación de la fotografía de fondo de ojo con filtro verde puede en muchas ocasiones verse dificultada por la opacidad de medios y por la falta de nitidez de la imagen fotográfica, y ofrece una valoración cualitativa subjetiva. La tomografía de coherencia óptica permite medir cuantitativamente de forma precisa y reproducible, con una menor variabilidad que la técnica convencional fotográfica del filtro verde, la afectación de la capa de fibras nerviosas retinianas(102).

Medida de elevación papilar

Este es el primer estudio que valora un parámetro cuantitativo de medida de elevación papilar para diferenciar entre un pseudopapiledema y un edema de papila verdadero.

Este nuevo parámetro cuantitativo mostró en el grupo de EDO una medida mayor de elevación papilar con respecto a los grupos de DNO y controles, de forma estadísticamente significativa con ambos equipos, con excelentes datos de validez diagnóstica y concordancia interobservador. En TD-OCT, la medida de elevación papilar mostró que para un punto de corte de $<0,80$ y $<0,84$ mm (para el observador 1 y 2, respectivamente), presentaba altos valores de sensibilidad y especificidad ($S=81,4\%$; $S=92,4\%$ y $E=87,1\%$; $E=83,9\%$) para la diferenciación entre DNO y EDO. Basándonos en los excelentes resultados encontrados de sensibilidad, especificidad y concordancia interobservador (superior a 0,916 en los grupos de DNO y EDO), confirma que este nuevo parámetro propuesto es de utilidad para la diferenciación entre dichas entidades con ambas tecnologías de OCT's.

Estudios previos han presentado algunos de los criterios cualitativos y cuantitativos analizados en este estudio para la diferenciación entre DNO y EDO por OCT. Sin embargo, otros estudios no realizan una estimación del tamaño muestral e incluyen un número de casos muy inferior al nuestro: *Johnson* (74) con 60 ojos, *Lee* (75) con 92 ojos), frente a los 167 ojos de nuestro estudio, el más grande hasta la fecha.

5.5 Medición de parámetros de disco óptico en retinografía y OCT

El estudio de los parámetros de áreas y diámetros de disco óptico en pacientes con DNO, sirvió de apoyo a las teorías patogénicas: la existencia de un canal escleral pequeño en los casos de DNO provocaría una compresión sobre disco óptico y un bloqueo del fluido axoplásmico, lo que alteraría los axones y provocaría la muerte de las células ganglionares. En este tema aún no existe un acuerdo: en sus principios fueron varios los estudios realizados con fotografía de fondo de ojo a color que aseguraban que el tamaño del disco óptico en los casos de DNO era menor que el encontrado en sujetos

sanos como el realizado por *Mullie*(20) y *Jonas*(21). Contrario a estos autores, *Floyd*(24), en su estudio de 25 pacientes con DNO y 17 sujetos controles con tecnología de TD-OCT, encuentra que el tamaño del canal escleral en DNO es igual o incluso mayor que en sujetos sanos, concluyendo que el tamaño del canal escleral puede no ser un factor etiológico en la patogénesis de las drusas de nervio óptico. El mismo autor menciona que sus hallazgos no son de sorprender, por que otras neuropatías relacionadas también con una compresión de disco óptico presentan igualmente un canal escleral pequeño.

Es necesario destacar que un factor importante que puede dar variabilidad en la resultados es el aspecto racial(161); se ha demostrado que paciente afroamericanos tienen una medida mayor de disco óptico (área y diámetros) en comparación con sujetos caucásicos. Sin embargo, la patología de DNO es una enfermedad asociada generalmente a sujetos de raza blanca y en nuestro estudio, así como los mencionados a continuación, contemplan en su muestra sólo pacientes de origen caucásico.

A diferencia de estudios anteriores, que sólo analizan el tamaño escleral con fotografía de fondo de ojo a color, o bien sólo con tecnología OCT, nosotros realizamos las medidas con las dos técnicas en los tres grupos diagnósticos (DNO, EDO y sujetos controles), aplicando en cada medida su respectiva fórmula de corrección de magnificación de la imagen. Además, realizamos un estudio de concordancia diagnóstica interobservador con cada instrumento y correlación entre instrumentos.

En los tres grupos diagnósticos encontramos que las mediciones de los parámetros de área, diámetro horizontal y vertical, son diferentes en los tres equipos utilizados, lo que puede ser debido a varios factores:

- (1) *Diferencia de captura de imagen:* Mientras la medida de retinografía es realizada sobre una imagen en 2D, en que la medida subjetiva se realiza sobre algo “visible”, la medida de OCT es una medida tomográfica en que el examinador la realiza sobre algo “invisible”
- (2) *Subjetividad en la medida:* Complejidad en determinar el límite exacto del disco óptico tanto en la imagen sobre la fotografía en retinografía como en OCT.
- (3) *Diferentes límites de disco óptico según el instrumental usado:*
 Retinografía: Comienzo y fin de disco óptico en el borde interno del anillo de Elschnig en planimetría
 TD-OCT: Comienzo y termino del disco óptico en epitelio pigmentario
 SD-OCT: Comienzo y termino del disco óptico en la membrana de Bruch
- (4) Efectos de la *atrofia peripapilar* y *sombras* ocasionadas por la presencia de vasos sanguíneos pueden dificultar la medida en OCT, no así en retinografía.
- (5) Diferencias relacionadas con la óptica de cada instrumento (*Factor de magnificación de la imagen*).

Nuestros resultados coinciden con estudios previos que sugieren que las medidas de parámetros de disco óptico determinados por fotografía de fondo de ojo y OCT no son intercambiables(162).

El estudio de correlación entre retinografía y OCT en cada uno de los parámetros de disco óptico analizados mostró desde una baja a moderada correlación entre ellos, siendo las peores correlaciones las encontradas en el grupo de EDO. Si bien es cierto que, en la mayoría de las comparaciones entre instrumentos existe una correlación lineal significativa ($p\text{-valor} < 0.05$), esta correlación es poco robusta, por los bajos valores de correlación encontrados. Lo anterior no creemos que se deba a la diferencia de

instrumentos utilizados, sino también sea debido a las diferentes fórmulas de factor de corrección de magnificación de la imagen utilizadas para los equipos de retinografía y OCT's. Mientras en retinografía la fórmula del factor de corrección se basa en el radio de curvatura corneal anterior y la refracción subjetiva del ojo analizado, según el modelo de *Gullstrand*(163), en tomografía de coherencia óptica se basa en la longitud axial del ojo, siendo más exacta la segunda (164).

Encontramos que las medidas realizadas con el equipo de retinografía son mayores que las obtenidas con el equipo de tomografía de coherencia óptica, en los tres grupos diagnósticos. Esto es similar a lo encontrado por *Samarawickrama*(165) en su estudio de comparación de parámetros del disco óptico entre planimetría y OCT en sujetos sanos; obtuvo valores superiores de área y diámetros en los casos de EDO con respecto a DNO y sujetos controles, de forma estadísticamente significativa, en los todos los equipos utilizados. Esto puede que sea debido a la dificultad que implica el delimitar el inicio y termino del borde papilar en discos ópticos sobreelevados.

En los tres grupos diagnósticos se obtuvieron excelentes valores de concordancia interobservador. En los grupos de DNO y EDO, los mejores valores de concordancia se encontraron con TD-OCT, seguido por SD-OCT y por último con retinografía. Estudios previos han demostrado que la tomografía de coherencia óptica presenta una mayor reproducibilidad y menor variabilidad de medida con respecto a la técnica de planimetría(166).

Con el equipo de retinografía encontramos valores superiores de área y diámetros en sujetos sanos en comparación al grupo DNO, con una mayor complejidad al delimitar la terminación del borde del disco en presencia de drusas, especialmente en las de tipo ocultas por su aspecto sobreelevado. Sin embargo, la situación se invierte al analizar estos parámetros con OCT, encontrándonos que las mediciones fueron mayores en

DNO que en sujetos sanos; esto podría deberse a varias razones: (1) la presencia de estos acúmulos cálcicos puede enmascarar la capa de epitelio pigmentario y la membrana de Bruch, simulando el término de dichas estructuras en una localización anterior a su real término, simulando una aparente mayor medida de área y diámetros; (2) la presencia de DNO podría ocasionar un desplazamiento del epitelio pigmentario y membrana de Bruch, y esta reorganización dar un aparente mayor tamaño de canal escleral con OCT.

De forma global coincidimos con estudios previos en que las mediciones de parámetros de disco óptico realizadas con retinografía son mayores en sujetos controles que en DNO(167), y al revés con OCT(24, 122). Pero los valores de nuestras mediciones son diferentes con respecto a lo reportado en estudios previos. Esto es debido a que nosotros en todos los casos hemos realizado la corrección del factor de magnificación de la imagen para cada tipo de instrumento, lo que en la mayoría de los estudios previos no ha sido considerado. Sólo los realizados por *Mullie & Sanders*(20) y por *Floyd*(24) con OCT consideraron incluir en sus estudios únicamente emétopes, para con ello intentar corregir el factor de magnificación inherente al ojo; sin embargo, sólo el estudio realizado por *Floyd*(24) considera además, el factor de magnificación relacionado con la óptica del instrumento.

Floyd(24) encuentra un valor promedio de área de disco óptico en los casos de DNO de 2.520 mm^2 y en controles de 1.832 mm^2 , valores ligeramente mayores a los nuestros, con un valor medio de área para DNO de $2,01 \text{ mm}^2$ (0,56) y $2,03 \text{ mm}^2$ (0,49), y para controles de $1,76 \text{ mm}^2$ y $1,75 \text{ mm}^2$ con TD-OCT y SD-OCT, respectivamente. Esto puede ser debido a que nuestra muestra de pacientes en su mayoría no presentaba emetropía como en el estudio de *Floyd*(24).

Por último, en este apartado, la comparación de los parámetros de disco óptico según la visibilidad de la DNO, no mostró diferencias significativas entre visibles y ocultas, a excepción de una medida de diámetro horizontal realizada con retinografía. Estos hallazgos nos hacen suponer que las medidas de área y diámetros de disco óptico creemos que no es un factor que condicione la visibilidad de la drusas.

5.6 Exploración del campo visual

De forma global, la afectación campimétrica encontrada en el grupo de EDO fue mayor con respecto al grupo de DNO, por los siguientes hallazgos encontrados en nuestro estudio:

(1) Los índices que cuantifican el daño de campo visual, medida de desviación media (DM) y desviación media estándar (DMS), en el grupo de EDO mostró peores valores con -9.90 (8.6) y 6,35 (4,49) dB, respectivamente, en comparación al grupo de DNO con -5,12 (7,18) y 3,9 (2,99) dB, respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas. *Noval*(135) en su estudio de casos con EDO por neuritis óptica, reporta unos índices de DM anormales similares a los nuestros (-11.37 (8.71 dB)).

La eficacia de estos índices para diferenciar entre un pseudopapiledema por DNO de un EDO, mostró que eran parámetros moderadamente específicos (77% y 74%, respectivamente) y sensibles con un 58% de sensibilidad, para ambos índices. No existen estudios previos que realicen un análisis de la curva de ROC en estos parámetros, por lo que no hemos podido compararlos con otros estudios previos.

(2) Según el grado de daño campimétrico, encontramos en el grupo de EDO un mayor porcentaje de campo visual afectado con respecto al grupo de DNO, de forma

estadísticamente significativa. Lo anterior tiene sentido a nivel clínico, porque en ciertos casos de EDO (NOIA) encontramos una pérdida de agudeza visual significativa con respecto al grupo de DNO, lo que suele estar asociado a defectos campimétricos severos.

(3) Según los criterios de normalidad, el grupo de EDO mostró un mayor porcentaje de campos visuales anormales o fuera de la normal (71%) en comparación al grupo de DNO (56%), pero sin diferencias significativas. *Levinson*(168) menciona que el defecto más común encontrado en casos de un EDO por papiledema es el ensanchamiento de la mancha ciega, sin embargo, también este mismo tipo de defecto ha sido encontrado dentro de los más frecuentes en casos con pseudopapiledema por DNO(22, 27, 32, 39), por lo que el tipo de patrón campimétrico podría ser un parámetro poco útil para diferenciar entre estas dos condiciones.

Los defectos de campo visual en pacientes con DNO han sido publicados a partir de la primera década de la vida, incrementando su extensión con los años y visibilidad de las DNO(33, 41). *Savino*(39) en su estudio de 52 ojos con DNO visibles y 47 con DNO ocultas encontraron un mayor porcentaje de campos anormales en DNO visibles que ocultas. Posteriormente, *Wilkins y Pomeranz*(33) en su estudio de 36 ojos con DNO visibles y 58 ojos con DNO ocultas, también encontraron una mayor afectación de campos visuales en DNO visibles (73%) con respecto a las de tipo ocultas (36%). Similar a estos hallazgos, encontramos un mayor porcentaje de campos visuales normales en el grupo de DNO de tipo ocultas en comparación a visibles valorados sobre fotografía de fondo de ojo a color y con la técnica de autofluorescencia. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativas con ninguna de estas dos técnicas. A diferencia de los estudios mencionados anteriormente, nuestro estudio realizó en

todos los casos la confirmación de la presencia de DNO con ecografía, además de ser el primer estudio de campo visual que valora la presencia de defectos campimétricos en casos de DNO con la técnica de autofluorescencia.

La menor prevalencia de defectos campimétricos en DNO ocultas, creemos sea debida a que el espesor de CFNR promedio y por cuadrantes no se encuentra afectado con respecto a sujetos controles, en cambio que, en los casos con DNO de tipo visible si existe un adelgazamiento del espesor de CFNR promedio y en la mayoría de los cuadrantes con respecto a controles.

El índice de desviación media (DM) mostró que DNO visibles presentan un mayor daño campimétrico que las de tipo oculto, con $-5,3$ (7,77) y $-4,77$ (6,05) dB, respectivamente. Similares resultados a los encontrado por *Wilkins*(33) en DNO visibles con $-5,93$ (1.10) y ocultas con -4.14 (0,68) dB, coincidiendo con lo mencionado por este autor, no descartamos la posibilidad de que la compresión axonal pueda resultar de la presencia de DNO localizadas por encima de la lámina cribosa.

Con respecto a la gravedad de la DNO también encontramos una mayor prevalencia de defecto campimétrico a mayor abundancia de drusas en fotografía de fondo de ojo a color, de forma estadísticamente significativa, confirmando lo encontrado por *Mustonen*(32) y *Roh* (38). Si bien es cierto que, observamos una tendencia a presentar un mayor defecto campimétrico a medida que aumentaba la visibilidad de DNO con la técnica de autofluorescencia, esta no fue estadísticamente significativa.

La causa que origina la presencia de defectos en el campo visual en casos de DNO aún es especulativa. Una de las teorías más clásicas es que estos acúmulos cálcicos producen una

compresión del disco óptico, cercano a los axones de las células ganglionares, originando la muerte de éstas, con una subsecuente pérdida de campo visual(44). Sin embargo, ciertos autores han publicado que no existe necesariamente una correlación entre la localización de DNO y la localización del defecto campimétrico(45). Según lo mencionado en el estudio de *Walsh & Hoyt* (36), en casos de que la DNO esté situada en zonas profundas adyacentes a la lámina cribosa, sería la causa que originaría defectos en campo visual. Sin embargo, otros estudios(33, 38, 43), entre ellos el nuestro, confirman que la mayor parte de los defectos en campo visual en los casos de DNO están asociados a DNO de tipo visibles y no a ocultas.

Tomando en consideración la metodología realizada por *Guerrero*(122), para relacionar topográficamente sectores de disco óptico en fotografía de fondo de ojo con sectores del campo visual(140) según el mapa diseñado por *Garway-Heath*(140), en nuestro estudio, encontramos que la asociación entre la localización de DNO según cuadrante con los patrones campimétricos que esperásemos estuviesen afectados fue estadísticamente significativa en los siguientes casos: (1) la localización de la DNO en el cuadrante superior mostró la presencia de un defecto campimétrico inferior periférico en un 55,9% e inferior en un 47,10% de los casos; (2) la localización de la DNO en el cuadrante inferior mostró un defecto campimétrico superior periférico en un 39,3% y superior en un 46,4% de los casos; y (3) la localización de la DNO en el cuadrante temporal mostró un defecto campimétrico en el sector superior en un 62,50% e inferior en un 56,3% de los casos. En los cuadrantes inferior y temporal la asociación campimétrica central se mostró presente pero en un bajo porcentaje (inferior al 19%). Sin embargo, en el cuadrante nasal no se encontró una asociación significativa con los patrones campimétricos que debían estar afectados.

Nuestros resultados, en comparación con obtenidos en el estudio de *Guerrero*(122), coinciden en que existe una relación significativa entre la localización de la DNO en los cuadrantes superior con el hemisferio inferior del campo visual y el cuadrante inferior con el hemisferio superior del campo visual. Sin embargo, nosotros sí encontramos una relación estadísticamente significativa entre la localización de la DNO en el cuadrante temporal y una afectación campimétrica superior, inferior y central. Creemos que esto sea debido a la subjetividad de la prueba de campo visual.

La asociación entre la localización del defecto en el espesor de CFNR y la localización del defecto campimétrico ha sido estudiada en pacientes con glaucoma(99) y algunas neuropatías ópticas(169). Pero en casos con DNO sólo existe un estudio, el realizado por *Guerrero*(122) en 14 pacientes con DNO. *Roh*(38) en su estudio de 23 ojos con DNO describe que OCT es un buen indicador de sectores con adelgazamiento de espesor de CFNR lo que parece corresponder con defecto de campo visual, sin embargo, no realiza un estudio de la asociación entre la localización del cuadrante afectado en OCT y el tipo de patrón campimétrico afectado en DNO.

Tomando la metodología utilizada por *Guerrero*(122) decidimos estudiar esta asociación para poder comparar nuestros resultados con los obtenidos por este autor, pero sobre una mayor muestra de pacientes.

Estudiamos la asociación entre la localización del defecto en OCT (TD y SD-OCT) y la localización del defecto campimétrico, comparando los resultados con el estudio de *Guerrero* (122), siendo en todos los casos esta asociación estadísticamente significativa para ambos estudios. Mostramos las tablas comparativas de los resultados hallados en ambos estudios:

Asociación del defecto CFNR en el sector superior en ambos OCT's según defecto campimétrico

	TD-OCT		SD-OCT	
	Guerrero (N=14)	Nuestro estudio (N=66)	Guerrero (N=14)	Nuestro estudio (N=66)
Arqueada inferior periférica	63,2%	71,40%	65%	65,7%
Arqueada inferior	52,6%	64,30%	55%	54,30%

Asociación del defecto CFNR en el sector inferior en ambos OCT's según defecto campimétrico

	TD-OCT		SD-OCT	
	Guerrero (N=14)	Nuestro estudio (N=66)	Guerrero (N=14)	Nuestro estudio (N=66)
Arqueada superior periférica	50,0%	37,50%	44,0%	39,10%
Arqueada superior	61,1%	54,20%	61,1%	56,5%

Asociación del defecto CFNR en el sector temporal en ambos OCT's según defecto campimétrico

	TD-OCT		SD-OCT	
	Guerrero (N=14)	Nuestro estudio (N=66)	Guerrero (N=14)	Nuestro estudio (N=66)
Arqueada superior	60,0%	75,50%	75,0%	66,7%
Arqueada inferior	70,0%	75,50%	87,5%	83,3%

Si bien es cierto que, coincidimos con Guerrero(122) en que los sectores inferior, superior y temporal afectados en OCT presentan los mayores porcentajes de asociación con los hemisferios campimétricos superior, inferior, con ambos equipos. No coincidimos con respecto al cuadrante nasal, puesto que en nuestro estudio encontramos los porcentajes más bajos de asociación entre el sector nasal en OCT y los patrones campimétricos superior periférico e inferior periférico. Estas diferencias pueden ser debidas a varios factores, entre ellos:

- (1) Subjetividad inherente en la evaluación campimétrica
- (2) El mapa de asociación entre la localización del daño campimétrico y la localización del defecto en OCT es algo aproximado (122), porque no se contempla perfectamente la disposición de los haces de fibras nerviosas en la medida del defecto en OCT, ni en campimetría.

(3) No existe una única correspondencia entre una región del campo visual y un sector de disco óptico(170), sino un solapamiento de zonas. Por tanto, un patrón campimétrico en campo visual se corresponde con más de un sector de OCT y viceversa.

Por estas razones, consideramos que aún son necesarios estudios más específicos que analicen el grado de asociación entre el daño funcional encontrado en campimetría con el daño anatómico encontrado con tomografía de coherencia óptica.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. La tomografía de coherencia óptica de dominio tiempo y de dominio espectral son de utilidad para diferenciar entre pseudopapiledema por drusas de nervio óptico y un edema de papila verdadero:

- Los criterios tomográficos cualitativos (geometría del contorno interno, disminución del espacio hiporreflectivo, valoración espesor de capa de fibras nerviosas) mostraron una buena sensibilidad.
- Los criterios cuantitativos fueron superiores a los cualitativos. La medida del espesor de capa de fibras nerviosas promedio y la elevación papilar mostraron los mejores valores de sensibilidad y especificidad.

2. La fotografía con filtros monocromáticos es más sensible que la fotografía en color en diferenciar drusas de nervio óptico y edema de nervio óptico. La técnica de autofluorescencia muestra los mejores índices de validez diagnóstica.

3. La concordancia diagnóstica interobservador fue muy buena para los parámetros tomográficos cuantitativos y los filtros monocromáticos.

4. Las medidas del disco óptico son inferiores en drusas de nervio óptico con respecto a los controles con retinografía, y a la inversa con OCT's . La concordancia en la medición de parámetros del disco óptico, en drusas de nervio óptico y edema de nervio óptico, fue mejor en OCT que en retinografía.

5. La agudeza visual en drusas de nervio óptico habitualmente se mantiene preservada, aunque tiende a empeorar a mayor número de drusas de nervio óptico. La medida de agudeza visual fue inferior en edema de papila con respecto a drusas de nervio óptico y controles.

6. Los defectos de campo visual en las drusas de nervio óptico son frecuentes y aumentan con la gravedad. La afectación del campo visual fue mayor en edema de nervio óptico con respecto a controles y drusas de nervio óptico.

7. Existen una asociación entre la localización de la drusas de nervio óptico, el defecto en el espesor de capa de fibras nerviosas y la localización del defecto campimétrico.

7. REFERENCIAS

7. REFERENCIAS

1. Rebolleda G, Muñoz F. Protocolos en Neuro-Oftalmología. 86 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología: Madrid 2010; 26-75
2. Glaser J. Neuro-ophthalmology. 2 ed. Filadelfia: Lippincott; 1993: 112-120
3. Santos S, Lopez Del Val LJ, Mostacero E, Tejero C, Casadevall T, Morales F, Pascual LF. Pseudotumor cerebri: analysis of our cases and review of the literature. Rev Neurol 2001; 33: 1106-1111.
4. Sanders MD. The Bowman Lecture. Papilloedema: 'the pendulum of progress'. Eye (Lond) 1997; 11: 267-294.
5. Muñoz S, Gascón J, Reñe R, Arruga J. Papiledema. En: Neuropatías ópticas: Diagnóstico y tratamiento. Sociedad española de Oftalmología; 2002:155-1173.
6. Frisen L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982; 45: 13-18.
7. Brodsky MC, Vaphiades M. Magnetic resonance imaging in pseudotumor cerebri. Ophthalmology 1998; 105: 1686-1693.
8. Scott CJ, Kardon RH, Lee AG, Frisen L, Wall M. Diagnosis and grading of papilledema in patients with raised intracranial pressure using optical coherence tomography vs clinical expert assessment using a clinical staging scale. Arch Ophthalmol; 128: 705-711.
9. Rebolleda G, Munoz-Negrete FJ. Follow-up of mild papilledema in idiopathic intracranial hypertension with optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50: 5197-5200.
10. Kupersmith MJ, Sibony P, Mandel G, Durbin M, Kardon RH. Optical coherence tomography of the swollen optic nerve head: deformation of the peripapillary retinal pigment epithelium layer in papilledema. Invest Ophthalmol Vis Sci 2011; 52: 6558-6564.
11. Munoz S, Martin N. Papilloedema: true or false?. Neurologia 2009; 24: 263-268.

12. Gil Gibernau J, Cavero L, Martín N. Anomalías congénitas y del desarrollo del nervio óptico. En: Neuropatías ópticas: Diagnóstico y Tratamiento. Sociedad española de Oftalmología; 2002: 119-133
13. Friedman GS, Modi SS. Drusen of the optic disc. A retrospective study in cadaver eyes. *Br J Ophthalmol* 1975; 59:413-421.
14. Brown SM, Del Monte MA. Choroidal neovascular membrane associated with optic nerve head drusen in a child. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 215-217.
15. Lorentzen SE. Drusen of the optic disk, an irregularly dominant hereditary affection. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1961; 39: 626-643.
16. Boyce SW, Platia EV, Green WR. Drusen of the optic nerve head. *Ann Ophthalmol* 1978; 10: 695-704.
17. Lam BL, Morais CG, Pasol J. Drusen of the optic disc. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 404-408.
18. Spencer WH. XXXIV Edward Jackson Memorial Lecture: drusen of the optic disc and aberrant axoplasmic transport. *Ophthalmology* 1978 Jan; 85: 21-38.
19. Tso MO. Pathology and pathogenesis of drusen of the optic nerve head. *Ophthalmology* 1981; 88: 1066-1080.
20. Mullie MA, Sanders MD. Scleral canal size and optic nerve head drusen. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 356-359.
21. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Optic nerve head drusen associated with abnormally small optic discs. *Int Ophthalmol* 1987; 11: 79-82.
22. Erkkila H. Clinical appearance of optic disc drusen in childhood. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1975;193: 1-18.
23. Rosenberg MA, Savino PJ, Glaser JS. A clinical analysis of pseudopapilledema. I. Population, laterality, acuity, refractive error, ophthalmoscopic characteristics, and coincident disease. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 65-70.
24. Floyd MS, Katz BJ, Digre KB. Measurement of the scleral canal using optical coherence tomography in patients with optic nerve drusen. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 664-669.

25. Sacks JG, O'Grady RB, Choromokos E, Leestma J. The pathogenesis of optic nerve drusen. A hypothesis. *Arch Ophthalmol* 1977; 95: 425-428.
26. Grover S, Fishman GA, Brown J. Frequency of optic disc or parapapillary nerve fiber layer drusen in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 1997; 104: 295-298.
27. Lorentzen SE. Drusen of the optic disk. A clinical and genetic study. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1966; 90:1-180.
28. Munteanu M, Chercota V. Optic nerve drusen and angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum. *Oftalmologia* 2007; 51: 99-102.
29. Auw-Haedrich C, Staubach F, Witschel H. Optic disk drusen. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 515-532.
30. Boldt HC, Byrne SF, DiBernardo C. Echographic evaluation of optic disc drusen. *J Clin Neuroophthalmol* 1991; 11: 85-91.
31. Beck RW, Corbett JJ, Thompson HS, Sergott RC. Decreased visual acuity from optic disc drusen. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1155-1159.
32. Mustonen E. Pseudopapilloedema with and without verified optic disc drusen. A clinical analysis I. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1983; 61: 1037-1056.
33. Wilkins JM, Pomeranz HD. Visual manifestations of visible and buried optic disc drusen. *J Neuroophthalmol* 2004; 24:125-129.
34. Gili P, Yanguela J, Rodriguez G, Carrasco C, Martin JC, Arias A. Decreased visual acuity from optic disc drusen. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2010; 85: 64-69.
35. Strassman I, Silverston B, Seelenfreund M, Landau L, Scher A, Berson D. Optic disc drusen and hypermetropia. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1991;14: 59-61.
36. Walsh FB: *Clinical Neuro-Ophthalmology*. 2nd ed; Baltimore: Williams & Wilkins; 1957: 349.
37. Hoyt WF, Pont ME. Pseudopapilledema: anomalous elevation of optic disk. Pitfalls in diagnosis and management. *JAMA* 1962; 181: 191-196.
38. Roh S, Noecker RJ, Schuman J, Hedges TR, Weiter JJ, Mattox C. Effect of optic nerve head drusen on nerve fiber layer thickness. *Ophthalmology* 1998; 105: 878-885.
39. Savino PJ, Glaser JS, Rosenberg MA. A clinical analysis of pseudopapilledema. II. Visual field defects. *Arch Ophthalmol* 1979; 97: 71-75.

40. Lauber H. Klinische und anatomische untersuchungen uber drusen im sehnervenkopf. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1921; 105: 567-589.
41. Grippo TM, Shihadeh WA, Schargus M, Gramer E, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Optic nerve head drusen and visual field loss in normotensive and hypertensive eyes. J Glaucoma 2008; 17: 100-104.
42. Lansche RK, Rucker CW. Progression of defects in visual fields produced by hyaline bodies in optic disks. Arch Ophthalmol 1957; 58: 115-121.
43. Katz BJ, Pomeranz HD. Visual field defects and retinal nerve fiber layer defects in eyes with buried optic nerve drusen. Am J Ophthalmol 2006; 141: 248-253.
44. Wirtschafter JD. Optic nerve axons and acquired alterations in the appearance of the optic disc. Trans Am Ophthalmol Soc 1983; 81: 1034-1091.
45. Pollack IP, Becker B. Hyaline bodies (drusen) of the optic nerve. Am J Ophthalmol 1962; 54: 651-654.
46. Cohen D. Drusen of the optic disc and development of fields defects. Arch Ophthalmol 2006; 85: 224.
47. Bronner A, Payeur G. Papillary drusen with a tumoral aspect. Bull Soc Ophtalmol Fr 1970; 70: 136-140.
48. Lichter PR. Variability of expert observers in evaluating the optic disc. Trans Am Ophthalmol Soc 1976; 74: 532-572.
49. Erkkila H. The central vascular pattern of the eyeground in children with drusen of the optic disk. Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol 1976; 199: 1-10.
50. Borruat FX, Sanders MD. Vascular anomalies and complications of optic nerve drusen. Klin Monbl Augenheilkd 1996; 208: 294-296.
51. Mustonen E, Nieminen H. Optic disc drusen--a photographic study. I. Autofluorescence pictures and fluorescein angiography. Acta Ophthalmol (Copenh)1982; 60: 849-858.
52. Dejean C, Leplat G, Hervouet F. L'Embryologie de l'oeil et sa teratologie. Paris: Masson & Cie; 1958.
53. Erkkila H. Optic disc drusen in children. Acta Ophthalmol Suppl 1977:3-44.

54. Harris MJ, Fine SL, Owens SL. Hemorrhagic complications of optic nerve drusen. *Am J Ophthalmol* 1981; 92: 70-76.
55. Wilhelm H, Schiefe S. *Clinical Neuro-Ophthalmology. A Practical Guide* on line: Springer Berlin Heidelberg; 2007.
56. Sanders TE, Gay AJ, Newman M. Hemorrhagic complications of drusen of the optic disk. *Am J Ophthalmol* 1971; 71: 204-217.
57. Aumiller MS. Optic disc drusen: complications and management. *Optometry* 2007; 78: 10-16.
58. Davis PL, Jay WM. Optic nerve head drusen. *Semin Ophthalmol* 2003; 18: 222-242.
59. Wilson GA, Lloyd C, Moore AT. Optic disc drusen and peripapillary subretinal neovascular membranes in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2002; 39: 351-354.
60. Diduszyn JM, Quillen DA, Cantore WA, Gardner TW. Optic disk drusen, peripapillary choroidal neovascularization, and POEMS syndrome. *Am J Ophthalmol* 2002; 133: 275-276.
61. Newman WD, Dorrell ED. Anterior ischemic optic neuropathy associated with disc drusen. *J Neuroophthalmol* 1996; 16: 7-8.
62. Brown GC, Magargal LE, Shields JA, Goldberg RE, Walsh PN. Retinal arterial obstruction in children and young adults. *Ophthalmology* 1981; 88: 18-25.
63. Cohen DN. Drusen of the optic disc and the development of field defects. *Arch Ophthalmol* 1971; 85: 224-226.
64. Newsom RS, Trew DR, Leonard TJ. Bilateral buried optic nerve drusen presenting with central retinal artery occlusion at high altitude. *Eye (Lond)* 1995; 9: 806-808.
65. Wise GN HP, Alterman M. Optic disc drusen and subretinal hemorrhages. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1974; 78: 212-219.
66. Sadun AA, Wang MY. Abnormalities of the optic disc. *Handb Clin Neurol* 2011; 102:117-157.

67. Nieto MI, Corcóstegui B, González R. Drusas de papila. Oftalmoscopia como elemento diagnóstico de mayor valor. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1985; 49: 297-300.
68. Kelley JS. Autofluorescence of drusen of the optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1974; 92: 263-264.
69. Bec P, Adam P, Mathis A, Alberge Y, Roulleau J, Arne JL. Optic nerve head drusen. High-resolution computed tomographic approach. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 680-682.
70. Atta HR. Imaging of the optic nerve with standardised echography. *Eye (Lond)* 1988; 2: 358-366.
71. Chen TC. Spectral domain optical coherence tomography in glaucoma: qualitative and quantitative analysis of the optic nerve head and retinal nerve fiber layer (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2009; 107: 254-281.
72. Wester ST, Fantes FE, Lam BL, Anderson DR, McSoley JJ, Knighton RW. Characteristics of optic nerve head drusen on optical coherence tomography images. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*; 41: 83-90.
73. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Weinreb RN. Comparison of the GDx VCC scanning laser polarimeter, HRT II confocal scanning laser ophthalmoscope, and stratus OCT optical coherence tomograph for the detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 827-837.
74. Johnson LN, Diehl ML, Hamm CW, Sommerville DN, Petroski GF. Differentiating optic disc edema from optic nerve head drusen on optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 45-49.
75. Lee KM, Woo SJ, Hwang JM. Differentiation of optic nerve head drusen and optic disc edema with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*; 118: 971-977.
76. Heidary G, Rizzo JF. Use of optical coherence tomography to evaluate papilledema and pseudopapilledema. *Semin Ophthalmol* 2010; 25: 198-205.
77. Martinez MR, Ophir A. Optical coherence tomography as an adjunctive tool for diagnosing papilledema in young patients. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011; 48: 174-181.

78. Yi K, Mujat M, Sun W, Burnes D, Latina MA, Lin DT, Deschler DG, Rubin PA, Park BH, de Boer JF, Chen TC. Imaging of optic nerve head drusen: improvements with spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma* 2009; 18: 373-378.
79. Kurz-Levin MM, Landau K. A comparison of imaging techniques for diagnosing drusen of the optic nerve head. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1045-1049.
80. Mullie MA, Sanders MD. Computed tomographic diagnosis of buried drusen of the optic nerve head. *Can J Ophthalmol* 1985; 20: 114-117.
81. Kieglér HR. Comparison of functional findings with results of standardized echography of the optic nerve in optic disk drusen. *Wien Klin Wochenschr* 1995; 107: 651-653.
82. Carter JE, Merren MD, Byrne BM. Pseudodrusen of the optic disc. Papilledema simulating buried drusen of the optic nerve head. *J Clin Neuroophthalmol* 1989; 9: 273-276.
83. Okun E. Chronic papilledema simulating hyaline bodies of the optic disc. A case report. *Am J Ophthalmol* 1962; 53: 922-927.
84. Calvo-Gonzalez C, Santos-Bueso E, Diaz-Valle D, Reche-Frutos J, Moriche-Carretero M, Benitez-Del-Castillo JM, García-Sánchez J. Optic nerve drusen and deep visual fields defects. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81: 269-273.
85. Miller NR, George TW. Monochromatic (red-free) photography and ophthalmoscopy of the peripapillary retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17: 1121-1124.
86. Mustonen E, Nieminen H. Optic disc drusen--a photographic study. II. Retinal nerve fibre layer photography. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1982; 60: 859-72.
87. Gili P. Fotografía de fondo de ojo con filtros. *Boletín de la Sociedad Oftalmológica de Madrid* 2004; 44.
88. Sanders MD, Ffytche TJ. Fluorescein angiography in the diagnosis of drusen of the disc. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1967; 87: 457-468.
89. Karel I, Otradovec J, Peleska M. Fluorescence angiography in circulatory disturbances in drusen of the optic disk. *Ophthalmologica* 1972; 164: 449-462.

90. Tatlipinar S, Kadayifcilar S, Bozkurt B, Gedik S, Karaagaoglu E, Orhan M, Irkec M. Polarimetric nerve fiber analysis in patients with visible optic nerve head drusen. *J Neuroophthalmol* 2001; 21: 245-249.
91. Mistlberger A, Sitte S, Hommer A, Emesz M, Dengg S, Hitzl W, Grabner G. Scanning laser polarimetry (SLP) for optic nerve head drusen. *Int Ophthalmol* 2001; 23: 233-237.
92. Perez-Oliván S, Pablo L, Gómez M, Polo V, Larrosa JM, Ferreras A, Honrubia F. Benefit of scanning laser ophthalmoscopy for detecting retinal nerve fiber layer defects in patients with intraocular hypertension. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2003; 78: 15-20.
93. Haynes RJ, Manivannan A, Walker S, Sharp PF, Forrester JV. Imaging of optic nerve head drusen with the scanning laser ophthalmoscope. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 654-657.
94. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, Hee MR, Flotte T, Gregory K, Puliafito CA, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254: 1178-1181.
95. Hee MR II, Swanson EA, Huang D, Schuman JS, Lin CP, Puliafito CA, Fujimoto JG. Optical coherence tomography of the human retina. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 325-332.
96. Sakata LM, Deleon-Ortega J, Sakata V, Girkin CA. Optical coherence tomography of the retina and optic nerve - a review. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009; 37: 90-99.
97. Muñoz F, Rebolleda G, Díaz M. Tomografía de Coherencia Óptica. *Sociedad Española de Oftalmología* 2011; 27-76.
98. Pierre-Kahn V, Tadayoni R, Haouchine B, Massin P, Gaudric A. Comparison of optical coherence tomography models OCT1 and Stratus OCT for macular retinal thickness measurement. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1581-1585.
99. Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008; 106: 426-458.
100. Chen TC, Zeng A, Sun W, Mujat M, de Boer JF. Spectral domain optical coherence tomography and glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2008; 48: 29-45.

101. Paunescu LA, Schuman JS, Price LL, Stark PC, Beaton S, Ishikawa H, Wollstein G, Fujimoto JG. Reproducibility of nerve fiber thickness, macular thickness, and optic nerve head measurements using StratusOCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 1716-1724.
102. Schuman JS, Pedut-Kloizman T, Hertzmark E, Hee MR, Wilkins JR, Coker JG, Puliafito CA, Fujimoto JG, Swanson EA. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1996;103: 1889-1898.
103. Costa RA, Skaf M, Melo LA, Calucci D, Cardillo JA, Castro JC, Huang D, Wojtkowski M. Retinal assessment using optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res* 2006; 25: 325-353.
104. Iliev ME, Meyenberg A, Garweg JG. Morphometric assessment of normal, suspect and glaucomatous optic discs with Stratus OCT and HRT II. *Eye (Lond)* 2006; 20: 1288-1299.
105. Subei AM, Eggenberger ER. Optical coherence tomography: another useful tool in a neuro-ophthalmologist's armamentarium. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20: 462-466.
106. Chen J, Lee L. Clinical applications and new developments of optical coherence tomography: an evidence-based review. *Clin Exp Optom* 2007; 90: 317-335.
107. Kiernan DF, Hariprasad SM, Chin EK, Kiernan CL, Rago J, Mieler WF. Prospective comparison of cirrus and stratus optical coherence tomography for quantifying retinal thickness. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 267-275.
108. Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000; 107: 2278-2282.
109. Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 2440-2443.
110. Carpineto P, Ciancaglini M, Zuppari E, Falconio G, Doronzo E, Mastropasqua L. Reliability of nerve fiber layer thickness measurements using optical coherence tomography in normal and glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003; 110: 190-195.

111. Chen TC, Cense B, Miller JW, Rubin PA, Deschler DG, Gragoudas ES, de Boer JF. Histologic correlation of in vivo optical coherence tomography images of the human retina. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 1165-1168.
112. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Qiu Q, Liu S, Li H, Xu G, Fan N, Huang L, Pang CP, Lam DS. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology* 2009; 116: 1257-1263.
113. Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ, Anderson DR. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2008; 115: 661-666.
114. Menke MN, Dabov S, Knecht P, Sturm V. Reproducibility of retinal thickness measurements in healthy subjects using spectralis optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 467-472.
115. Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ, Budenz DL. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. *Ophthalmology* 2009; 116: 1271-1277.
116. Sung KR, Kim DY, Park SB, Kook MS. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2009; 116: 1264-1270.
117. Forte R, Cennamo GL, Finelli ML, de Crecchio G. Comparison of time domain Stratus OCT and spectral domain SLO/OCT for assessment of macular thickness and volume. *Eye (Lond)* 2009; 23: 2071-2078.
118. Giammaria D, Ioni A, Bartoli B, Cofini V, Pellegrini G, Giannotti B. Comparison of macular thickness measurements between time-domain and spectral-domain optical coherence tomographies in eyes with and without macular abnormalities. *Retina* 2011; 31: 707-716.
119. Kiernan DF, Mieler WF, Hariprasad SM. Spectral-domain optical coherence tomography: a comparison of modern high-resolution retinal imaging systems. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 18-31.

120. Savini G, Bellusci C, Carbonelli M, Zanini M, Carelli V, Sadun AA, Barboni P. Detection and quantification of retinal nerve fiber layer thickness in optic disc edema using stratus OCT. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1111-1117.
121. Menke MN, Feke GT, Trempe CL. OCT measurements in patients with optic disc edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 3807-3811.
122. Guerrero L. Estudio de la cuantificación de la capa de fibras nerviosas de la retina mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (Cirrus) y de dominio de tiempo (Stratus) en pacientes con drusas del nervio óptico. Tesis Doctoral Universidad de Alcalá: Madrid 2010.
123. Leung CK, Cheng AC, Chong KK, Leung KS, Mohamed S, Lau CS, Cheung CY, Chu GC, Lai RY, Pang CC, Lam DS. Optic disc measurements in myopia with optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 3178-3183.
124. Vanden Bosch ME, Wall M. Visual acuity scored by the letter-by-letter or probit methods has lower retest variability than the line assignment method. *Eye (Lond)* 1997; 11: 411-417.
125. Hitzenberger CK. Optical measurement of the axial eye length by laser Doppler interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 616-624.
126. Tehrani M, Krummenauer F, Blom E, Dick HB. Evaluation of the practicality of optical biometry and applanation ultrasound in 253 eyes. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 741-746.
127. Hill W, Angeles R, Otani T. Evaluation of a new IOL Master algorithm to measure axial length. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 920-924.
128. Gili P, Carrasco C, Martín JC, Yangüela J, Arias A. Análisis digital de la papila con cámara de fondo convencional: estudio de variabilidad. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004; 79: 125-129.
129. Bengtsson B, Krakau CE. Correction of optic disc measurements on fundus photographs. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1992; 230: 24-28.
130. Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, Bowd C, Medeiros FA, Sample PA, Zangwill LM. Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 775-7781.

131. StratusOCT User's Manual: Carl Zeiss Meditec. Jena, Germany 2004.
132. CirrusOCT User's Manual: Carl Zeiss Meditec. Jena, Germany 2008.
133. Agarwal HC, Gulati V, Sihota R. Visual field assessment in glaucoma: comparative evaluation of manual kinetic Goldmann perimetry and automated static perimetry. *Indian J Ophthalmol* 2000; 48: 301-306.
134. Khoury JM, Donahue SP, Lavin PJ, Tsai JC. Comparison of 24-2 and 30-2 perimetry in glaucomatous and nonglaucomatous optic neuropathies. *J Neuroophthalmol* 1999; 19: 100-108.
135. Noval S, Contreras I, Rebolleda G, Munoz-Negrete FJ. Optical coherence tomography versus automated perimetry for follow-up of optic neuritis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 790-794.
136. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 487-497.
137. Budenz DL, Rhee P, Feuer WJ, McSoley J, Johnson CA, Anderson DR. Comparison of glaucomatous visual field defects using standard full threshold and Swedish interactive threshold algorithms. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1136-1141.
138. Katz J, Sommer A, Gaasterland DE, Anderson DR. Comparison of analytic algorithms for detecting glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1684-1689.
139. Hodapp E, Parrish II R, Anderson R. *Clinical Decisions in Glaucoma*. St Louis: Mosby Company; 1993.
140. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology* 2000; 107: 1809-1815.
141. Rickham PP. Human Experimentation. Code of Ethics of the World Medical Association. Declaration of Helsinki. *Br Med J* 1964; 2: 177.
142. Altman D. *Practical statistics for medical research* New York 1991.

143. Gili P. Validez y concordancia del diagnóstico por imagen de las drusas de papila. Tesis Doctoral Universidad Complutense de Madrid:Madrid 2005.
144. Antcliff RJ, Spalton DJ. Are optic disc drusen inherited? *Ophthalmology* 1999; 106: 1278-1281.
145. Giarelli L, Ravalico G, Saviano S, Grandi A. Optic nerve head drusen: histopathological considerations-clinical features. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1990; 13: 88-91.
146. Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy. Population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. *J Neuroophthalmol* 1994; 14: 38-44.
147. Singh A, Podhajsky. Anterior Ischemic Optic Neuropathy. Department of Ophthalmology & Visual Sciences. University of Iowa; 2009.
148. Meyer E, Gdal-On M, Zonis S. Transient monocular blindness in a case of drusen of the optic disc. *Ophthalmologica* 1973; 166(5): 321-326.
149. Sowka J, Gurwood A, Kabat A. The Handbook of Ocular Disease Management. Review of Optometry 2009; 37-44.
150. Johnson LN, Hepler RS, Bartholomew MJ. Accuracy of papilledema and pseudopapilledema detection: a multispecialty study. *J Fam Pract* 1991; 33: 381-386.
151. Karam EZ, Hedges TR. Optical coherence tomography of the retinal nerve fibre layer in mild papilloedema and pseudopapilloedema. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 294-298.
152. Kheterpal S, Good PA, Beale DJ, Kritzinger EE. Imaging of optic disc drusen: a comparative study. *Eye (Lond)* 1995; 9: 67-69.
153. Hoyt WF, Rios-Montenegro EN, Behrens MM, Eckelhoff RJ. Homonymous hemioptic hypoplasia. Fundoscopic features in standard and red-free illumination in three patients with congenital hemiplegia. *Br J Ophthalmol* 1972; 56: 537-545.
154. Sadun AA, Martone JF, Muci-Mendoza R, Reyes L, DuBois L, Silva JC, et al. Epidemic optic neuropathy in Cuba. Eye findings. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 691-699.

155. Banks MC, Robe-Collignon NJ, Rizzo JF, Pasquale LR. Scanning laser polarimetry of edematous and atrophic optic nerve heads. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 484-490.
156. Han IC, Jaffe GJ. Comparison of spectral- and time-domain optical coherence tomography for retinal thickness measurements in healthy and diseased eyes. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 847-858.
157. Ophir A, Karatas M, Ramirez JA, Inzelberg R. OCT and chronic papilledema. *Ophthalmology* 2005; 112: 2238.
158. Quigley HA, Addicks EM. Quantitative studies of retinal nerve fiber layer defects. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 807-814.
159. Quigley HA, Addicks EM, Green WR. Optic nerve damage in human glaucoma. III. Quantitative correlation of nerve fiber loss and visual field defect in glaucoma, ischemic neuropathy, papilledema, and toxic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 135-146.
160. Lansche RK, Rucker CW. Progression of defects in visual fields produced by hyaline bodies in optic disks. *AMA Arch Ophthalmol* 1957; 58: 115-121.
161. Girkin CA, McGwin G, Xie A, Deleon-Ortega J. Differences in optic disc topography between black and white normal subjects. *Ophthalmology* 2005; 112: 33-39.
162. Barkana Y, Harizman N, Gerber Y, Liebmann JM, Ritch R. Measurements of optic disk size with HRT II, Stratus OCT, and funduscopy are not interchangeable. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 375-380.
163. Littmann H. Determination of the true size of an object on the fundus of the living eye. By H. Littmann from the original article, "Zur Bestimmung der wahren Grosse eines Objektes auf dem Hintergrund des lebenden Auges," which originally appeared in *Klinisches Monatsblatter fur Augenheilkunde* 1982; 180:286-9. Translated by TD Williams. *Optom Vis Sci* 1992 ; 69: 717-720.
164. Garway-Heath DF, Rudnicka AR, Lowe T, Foster PJ, Fitzke FW, Hitchings RA. Measurement of optic disc size: equivalence of methods to correct for ocular magnification. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 643-649.

165. Samarawickrama C, Pai A, Huynh SC, Burlutsky G, Jonas JB, Mitchell P. Measurement of optic nerve head parameters: comparison of optical coherence tomography with digital planimetry. *J Glaucoma* 2009; 18: 571-575.
166. Neubauer AS, Krieglstein TR, Chryssafis C, Thiel M, Kampik A. Comparison of optical coherence tomography and fundus photography for measuring the optic disc size. *Ophthalmic Physiol Opt* 2006; 26:13-18.
167. Jonas JB, Gusek GC, Guggenmoos-Holzmann I, Naumann GO. Pseudopapilledema associated with abnormally small optic discs. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1988; 66: 190-193.
168. Levinson JB. Pseudopapilledema secondary to optic nerve drusen: ophthalmoscopic differentiation. *J Am Optom Assoc* 1986; 57: 373-375.
169. El Beltagi TA, Bowd C, Boden C, Amini P, Sample PA, Zangwill LM, Weinreb RN. Retinal nerve fiber layer thickness measured with optical coherence tomography is related to visual function in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2003; 110: 2185-2191.
170. Ferreras A, Pablo LE, Garway-Heath DF, Fogagnolo P, Garcia-Feijoo J. Mapping standard automated perimetry to the peripapillary retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3018-3025.

8. ANEXOS

8. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de información al paciente

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Validez del diagnóstico con tomografía de coherencia óptica de alta resolución y fotografía digital de fondo de ojo en las drusas de nervio óptico.

Apreciado/a Sr/a.,

Se le invita a participar en un estudio sobre la validez del diagnóstico con tomografía de coherencia óptica de alta resolución y fotografía digital de fondo de ojo en las drusas de nervio óptico. Es importante que entienda en qué consiste. Por favor, lea detenidamente este documento y haga a su médico todas las preguntas que le puedan surgir.

Su participación es totalmente voluntaria.

Es usted libre de aceptar o no la posibilidad de colaborar en este estudio sin que por ello se vea afectada su futura atención médica.

Objetivo del estudio

El **objetivo** de este estudio consiste en evaluar la **utilidad de dos pruebas diagnósticas inocuas y no invasivas** (tomografía de coherencia óptica OCT y fotografía de fondo de ojo) en los pacientes con drusas de nervio óptico y compararla con la ecografía del ojo.

Las **drusas de nervio óptico** son patologías frecuentes, habitualmente benignas, pero pueden confundirse un **papiledema**, patología potencialmente grave.

En el **estudio** se realizarán **pruebas oftalmológicas habituales y pruebas especiales** para valorar la función visual y las pruebas diagnósticas mencionadas. Todas estas

pruebas son inócuas y no invasivas, pero requieren el uso de colirios y la dilatación pupilar para su mejor realización. Es posible que se requiera varias revisiones o la repetición de algunas de las pruebas para completar el estudio. Estas pruebas requieren su colaboración para la correcta realización.

En los pacientes con papiledema se solicitarán las **exploraciones neurológicas** y las pruebas de imagen radiológica que habitualmente se emplean (TAC, RMN, etc).

Es posible que no obtenga ningún beneficio directo de este estudio, más allá de un estudio ocular completo.

Descripción del estudio:

Los procedimientos a realizar son los siguientes:

1. Estudio oftalmológico habitual:

- a. Evaluación su visión y su graduación: Se medirá con los métodos convencionales (auto-refractómetro, retinoscopia estática y refracción subjetiva).
- b. Evaluación externa del ojo: Se verificara la parte externa del ojo (cornea y conjuntiva) mediante estudio con microscopio clínico y colirio con colorante amarillo (fluoresceína).
- c. Toma de presión ocular por contacto, previa aplicación de colirio anestésico.
- d. Evaluación de fondo de ojo con dilatación pupilar

2. Pruebas especiales

- a. Estudio del campo visual: estudio de la visión periférica
- b. Fotografía de fondo de ojo en color y empleando filtros. Se realizará después de la dilatación pupilar.
- c. Tomografía de coherencia óptica: toma de imágenes de alta resolución, similar a los escaneres, pero sin ningún tipo de radiación.
- d. Ecografía ocular: prueba de contacto que requiere la aplicación de un gel para estudiar el nervio óptico mediante ultrasonidos.
- e. Estudio del tamaño del ojo por método de no contacto

3. Exploraciones neurológicas y técnicas radiológicas en casos de sospecha de patología neurológica.

Riesgos potenciales:

Las exploraciones y pruebas a realizar tienen los mismos riesgos potenciales que cualquier exploración oftalmológica rutinaria con colirios y dilatación pupilar. Incluyen riesgos:

- **Frecuentes, pero leves:** molestias oculares leves por uso de colirios, aumento de la sensibilidad a la luz por la dilatación pupilar, leve ojo rojo.
- **Poco frecuentes:** molestias moderadas, ojo rojo con leves erosiones superficiales del ojo (cornea), requiere la evaluación por el oftalmólogo.
- **Muy poco frecuentes:** molestias intensas o dolor, con ojo rojo y erosiones profundas de la superficie del ojo, con disminución de la visión, requiere siempre revisión por el oftalmólogo.
- **Muy raros, pero graves:** dolor intenso, con pérdida de visión y/o secreción: por infección corneal o aumento de la presión intraocular. De estos casos, un porcentaje muy bajo podría experimentar una pérdida de visión mantenida.

Después de estas pruebas se recomienda evitar la conducción y el manejo de maquinaria y equipos que requieran buena agudeza visual. También se recomienda la utilización de gafas de protección para evitar la molestia del sol.

Se recomienda acudir al oftalmólogo en caso de dolor intenso o pérdida visual tras la exploración.

Confidencialidad

Toda su información será tratada de forma estrictamente confidencial. Su identificación se realizará solamente por un número. El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rige por la Ley Orgánica 15/1999, teniendo usted los derechos que la citada ley les reconoce. La información obtenida de este estudio no podrá ser revelada a ninguna persona sin su consentimiento por escrito, excepto a su médico o sus colaboradores, al promotor del estudio o sus representantes, a los Comités

Éticos de Investigación Clínica de los hospitales dónde se está realizando el estudio y, en el caso que lo requieran, a las autoridades competentes de las Comunidades Autónomas.

Los expertos autorizados del promotor podrán supervisar la realización del estudio a través de la denominada monitorización o auditoría, para que pueden confirmar que la información recogida durante el estudio es exacta. Estos expertos, así como los miembros de las autoridades, tienen el derecho de inspeccionar sus datos médicos originales (historia médica, datos de laboratorio etc).

En la práctica, la transmisión de la información se hará de forma que no permita identificarle. Sus datos serán objeto de un tratamiento codificado, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales y exclusivamente su médico conocerá su identidad. Ningún dato personal que permita su identificación será accesible a ninguna persona que no sea su médico, ni podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-paciente.

Los resultados obtenidos en este estudio se usarán para presentaciones o publicaciones científicas.

En el caso de los resultados de este estudio se publicasen, su nombre no será nunca mencionado. En dichas publicaciones o presentaciones se mantendrá la confidencialidad de los datos, de acuerdo con la Ley Orgánica de protección de datos de carácter personal 15/1999 de 13 de diciembre.

Debe saber que este estudio ha sido arrobado por el Comité Ético y que se realizará cumpliendo la legislación europea y española vigente para este tipo de estudio

Si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, o si precisa

ayuda por cualquier problema de salud relacionado con este estudio, por favor, no dude en ponerse en contacto con:

Dr.: Teléfono:

El investigador le agradece su inestimable colaboración.

Anexo 2. Consentimiento informado
**CONSENTIMIENTO INFORMADO
para la participación en el estudio**

*Validez del diagnóstico con tomografía de coherencia óptica de alta resolución y
fotografía digital de fondo de ojo en las drusas de nervio óptico.*

Nombre del paciente:

Documento Nacional de Identidad:

Nombre del médico que informa:

Fecha:

DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaro que:

El Dr. / la Dra. **me ha explicado de forma satisfactoria** el objetivo del estudio titulado: Validez del diagnóstico con tomografía de coherencia óptica de alta resolución y fotografía digital de fondo de ojo en las drusas de nervio óptico.

- He recibido información clara y a mi plena satisfacción sobre el proyecto en el que decido libremente participar y sobre cómo se mantendrá la confidencialidad. Sé que el estudio se realiza con fines de investigación y que soy libre de retirar este consentimiento en cualquier momento sin repercusión alguna sobre mi tratamiento.
- Estoy satisfecho con la información recibida, pudiendo formular todas las preguntas que he creído convenientes, siendo aclaradas todas mis dudas.
- En consecuencia, presto voluntariamente mi consentimiento para la participación en el estudio, pudiendo revocarlo en cualquier momento.

Firma del paciente**Fecha****Firma del médico****Fecha**

Anexo 3. Aprobación comité ética del Hospital universitario Fundación Alcorcón.

11/47
**Hospital Universitario
 Fundación Alcorcón**

 Comunidad de Madrid

**MODELO DE EVALUACIÓN ÉTICA. INFORME DEL COMITÉ
 ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Dña. María Velasco Arribas, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Alcorcón,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta para que se realice el estudio "**Validez del diagnóstico con tomografía de coherencia óptica de alta resolución y fotografía digital de fondo de ojo en las drusas de nervio óptico**" y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

El Investigador se compromete a responder a los informes de seguimiento que desde el CEIC se les requiera

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón por el **Dr. Pablo Gili Manzanaro y Dña. Patricia Flores Rodríguez** como investigadores principales.

Lo que firmo en Alcorcón, a 30 de junio de 2011.

Fdo.: **Dra. María Velasco Arribas**
 Secretaria del CEIC del HUFA

Anexo 4. Producción científica durante la realización de la Tesis Doctoral

A continuación se expondrán la producción científica obtenida durante el transcurso de la investigación doctoral, tanto en publicaciones.

PUBLICACIONES (en revistas de alto índice de impacto):

- Flores-Rodríguez P, Gili P, Martín Ríos M. **Sensitivity and specificity of Time-Domain and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in differentiating of Optic Nerve Head Drusen and Optic Disc Edema.** Ophthalmic and Physiological Optics. DOI: 10.1111/j.1475-1313.2012.00902.x (*in press*)
- Flores-Rodríguez P, Gili P, Martín Ríos M. **Ophthalmic Features of Optic Disc Drusen.** Ophthalmologica (*in press*)

CONGRESOS INTERNACIONALES

- XX Congreso Latinoamericano de Optometría y Óptica. “**Patrones campimétricos según patología**”. (Panel). Viña del Mar. Chile. 21-23 Octubre del 2010
- 86 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO). “**Utilidad de la OCT en el diagnóstico diferencial entre Papiledema y Pseudopapiledema por drusas de nervio óptico**”. (Panel). Madrid. España. 22-25 Septiembre del 2010
- 87 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO). “**Nuevos criterios para diferenciar papiledema y pseudopapiledema mediante Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral**”. (Panel). Oviedo. España. 21-24 Septiembre 2011

- Reunión anual de la Sociedad Oftalmológica de Madrid. “**Utilidad de la fotografía de fondo de ojo con filtros en el diagnóstico de las drusas de nervio óptico**”. (Panel). Madrid. España. 16 Diciembre 2011.
- 22 Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica (Comunicación oral). “**Utilidad de la luz monocromática roja en la visualización de drusas de nervio óptico**”. Madrid. España. 17-19 Febrero 2012.
- 22 Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica (Panel). “**Fotografía monocromática de fondo de ojo: correlación con la Tomografía de Coherencia Óptica de alta resolución**”. Madrid. España. 17-19 Febrero 2012.
- **1º Premio a la mejor comunicación científica** en el 22 Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica (Comunicación oral). “Utilidad de la luz monocromática roja en la visualización de drusas de nervio óptico”. Madrid. España. 17-19 Febrero 2012.

BECAS

- Beca presidente de la República, otorgada por el Gobierno de Chile (CONYCT) para estudios de Posgrado: Máster y Doctorado en Universidad Complutense de Madrid. España. 2008-2012.
- Beca otorgada por la Pontificia Universidad Católica de Valparaíso para estudios de Posgrado: Máster y Doctorado en Universidad Complutense de Madrid. España. 2008-2012.