



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
:
:
**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO**

· ·
**INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA “FUNDACIÓN CONDE
DE VALENCIANA”**

**Parámetros de normalidad en tomografía
de coherencia óptica de nervio óptico y
capa de fibras nerviosas en niños
mexicanos sanos de 3 a 17 años de edad.**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:
MARIANA ARACELY FLORES PIMENTEL

DIRECTOR DE TESIS
DRA. KARLA DUEÑAS ANGELES



CIUDAD DE MÉXICO

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice General

Índice General	2
Presentación	5
Resumen estructurado	6
1. Introducción	7
2. Protocolo de Investigación	
2.1 Pregunta de investigación.....	9
2.2 Justificación	9
2.3 Hipótesis	9
2.4 Objetivos generales	9
2.5 Objetivos específicos.....	9
2.6 Diseño del estudio	9
3. Materiales y Métodos	
3.1 Población	11
3.2 Lugar de estudio	11
3.3 Duración del estudio	11
3.4 Criterios de selección	
3.4.1 Criterios de inclusión.....	11
3.4.2 Criterios de exclusión.....	12
4. Análisis estadístico	
4.1 Tamaño de muestra	13
4.2 Variables del estudio.....	13
4.3 Análisis estadístico	14
5. Resultados	
5.1 Grupo de estudio	16
5.2 Resultados de mediciones.....	17
6. Conclusiones	26
Apéndices	
1 Formato de recolección de datos	28
2 Cronograma de actividades.....	28
3 Aspectos éticos	29
4 Aspectos de bioseguridad	29
5 Financiamiento de la investigación	29
6 Declaración de conflictos de intereses de los investigadores	29

7 Consentimiento informado.....	30
8 Asentimiento Informado.....	34
9 Cesión de derechos.....	35
Bibliografía	36



Instituto de Oftalmología
"Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP"

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PARÁMETROS DE NORMALIDAD EN TOMOGRAFÍA DE
COHERENCIA ÓPTICA DE NERVIÓ ÓPTICO Y CAPA DE FIBRA
NERVIOSAS EN NIÑOS SANOS.**

Investigador responsable:

Dra. Mariana Aracely Flores Pimentel

Asesor de tesis:

Dra. Karla Dueñas Angeles

Investigadores Asociados:

Dra. Elsa María Flores Reyes

Dra. María Enriqueta Hoffman

Dr. Curt Hartleben Matkin

Departamentos participantes:

Departamento de Glaucoma,

Instituto de Oftalmología, "Fundación Conde de Valenciana". I.A.P

FECHA PROBABLE DE INICIO Y FINALIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN: DE
FEBRERO 2016 A JULIO 2016

Presentación

a. Título.

Parámetros de normalidad en tomografía de coherencia óptica de nervio óptico y capa de fibra nerviosas en niños mexicanos sanos de 3 a 17 años de edad.

b. Investigador responsable, investigadores asociados o participantes y Departamentos y/o instituciones participantes.

Investigador responsable: Dra. Mariana Aracely Flores Pimentel

Asesor de tesis: Dra. Karla Dueñas Angeles

Investigadores Asociados: Dra. Elsa María Flores Reyes
Dra. María Enriqueta Hoffman
Dr. Curt Hartleben Matkin

Departamentos participantes:

Departamento de Glaucoma,
Instituto de Oftalmología, "Fundación Conde de Valenciana". I.A.P

c. Fecha de inicio y de finalización de la investigación.

Inicio: Febrero 2016

Finalización: Julio 2016

Resumen estructurado

Las neuropatías ópticas, el glaucoma y las enfermedades maculares en niños representan un reto tanto para el diagnóstico, como para el seguimiento de su progresión debido a que pocos estudios cuentan con bases normativas para menores de 18 años y, por otro lado, estudios como los campos visuales o la tonometría, suelen ser poco confiables.¹ La tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) es una técnica de imagen no invasiva, transpupilar, sin contacto que ofrece medidas e imágenes objetivas y de alta resolución de tejido retiniano.¹⁰ Se ha utilizado para medir el grosor macular y de la capa de fibras nerviosas y células ganglionares en pacientes adultos con glaucoma.^{1,2} Se han realizado a la fecha, múltiples estudios para obtener valores normales para pacientes menores de 18 años.^{3,5,6,7,10,12} Se ha demostrado la variabilidad de los valores con respecto a la edad, la etnia, la longitud axial y el área de disco tanto en adultos como en niños.

El objetivo de este estudio será estimar los valores de la capa de fibras nerviosas (RNFL) y los parámetros de la capa de células ganglionares en niños sanos utilizando la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) y realizar correlaciones con la edad, el error refractivo y la longitud axial.

Se estudiará a los niños sanos que acudan a consulta general al Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, que no cuenten con comorbilidades sistémicas u oftalmológicas. Previo consentimiento informado del padre o tutor: se realizará exploración oftalmológica completa así como mediciones de longitud axial con IOL master (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Germany); se tomarán imágenes de la región macular y el grosor de RNFL peripapilar utilizando el equipo de SD-OCT comercial Spectralis OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany).

Las mediciones serán correlacionados con los datos demográficos obtenidos dentro de la historia clínica. Las variables y los datos obtenidos en el curso de esta investigación serán ingresados en una base de datos en el programa Excel y PASW Statics18.0 (SPSS, Hong Kong, China) y, se realizará estadística descriptiva y analítica.

1. Introducción.

La tomografía de coherencia óptica es un estudio esencial para el abordaje de patología tanto macular como del nervio óptico.¹ Es una tecnología no-invasiva que involucra el uso de la luz láser para obtener imágenes de alta-resolución in vivo de la retina central y de la capa de fibras nerviosas.¹ Se basa en el principio de interferometría de Michelson y utiliza la baja coherencia de la luz, la cual es reflejada por los tejidos retinianos.⁶ Los aparatos de cuarta generación como el Spectralis OCT (Heidelberg Engineering GmbH) utilizan la tecnología de dominio espectral para mejorar la resolución de las imágenes obtenidas por cada escaneo y reducir los artefactos producidos por el movimiento.¹

El Spectralis OCT es un OCT de dominio espectral que escanea el nervio óptico y la RNFL peripapilar en un área de 6 mm² dentro de una parrilla de escaneo de 200 x 200. A una velocidad de 40,000 escaneos modo A por segundo. Con una resolución axial de 7µm. El instrumento tiene un software con una base datos normativa incluida; sin embargo, hay parámetros demográficos y factores oculares que deben ser considerados en el análisis de la información.⁹

El diagnóstico y seguimiento de niños con una enfermedad ocular es complicado por el reto de tener estudios paraclínicos confiables y reproducibles en cada consulta.^{1,5,11} Algunas herramientas diagnósticas útiles en los adultos, como los campos visuales, requieren la cooperación del paciente; por lo que resultan poco prácticos para niños.^{1,2} Las mediciones con OCT representan una herramienta relativamente sencilla de realizar para estudiar las estructuras afectadas, particularmente por lo rápido de realizar el estudio a pesar de la pobre fijación. Los niños mayores de tres o cuatro años, por lo general cooperan lo suficiente.^{3,5,6,7,10,12}

A los pacientes con glaucoma primario congénito que se reconoce entre el mes de edad y los 2 años de edad, se les designa con el diagnóstico de “glaucoma primario infantil”; si el diagnóstico se hace a partir de los 2 años de edad se define como “glaucoma primario infantil de aparición tardía”. En la población pediátrica el glaucoma es una de las causas más importantes de ceguera y discapacidad visual; siendo responsable del 5% de las cegueras en los niños.¹³

Las mediciones de grosor macular y del RNFL son útiles para el control a largo plazo de los pacientes por que permiten la comparación de las medidas previas del mismo paciente.^{2,7,8} Sin embargo, no existen bases de datos comerciales que incluyan una base de datos

normalizada para pacientes menores de 18 años, limitando el estudio para su uso en la población pediátrica. Existen estudios publicados sobre las características de la población pediátrica de pacientes caucásicos, afroamericanos y del medio oriente (Líbano).^{3,5,6,7,10,12} De acuerdo a lo publicado por Knight⁷ y colaboradores, luego de ajustar por edad existían diferencias estadísticamente significativas entre sus pacientes de ascendencia europea, china, africana o hispanica; para los parámetros de cabeza del nervio óptico y RNFL, aunque no era así para el área del anillo. Los pacientes de descendencia europea tenía una grosor de RNFL menor, a excepción del cuadrante temporal. A conocimiento de los autores, hasta el momento, no existe un reporte de la población pediátrica mexicana – ni en pacientes sanos ni en enfermos.

2. Protocolo de Investigación.

2.1 Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los parámetros de normalidad del nervio óptico, capa de fibras nerviosas y la capa de células ganglionares en niños mexicanos sanos de 3 a 17 años de edad?

2.2 Justificación.

La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral ofrece mayor resolución e imágenes más confiables en pacientes pediátricos. En referencias en la literatura se encuentran diferencias significativas entre los parámetros encontrados entre adultos y adolescentes sanos. Incluso se han encontrado diferencias entre los valores para niños caucásicos y afroamericanos. A conocimiento de los autores, hasta el momento, no existe un reporte de la población pediátrica mexicana mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral del grosor de capa de fibras nerviosas y células ganglionares– ni en pacientes sanos ni en enfermos. Este estudio sirve de base para poder realizar estudios prospectivos en población pediátrica con alteraciones clínicas, que hasta hoy no puede ser cotejadas de forma paraclínica.

2.3 Hipótesis

No es una prueba de hipótesis. Se pretende estimar los valores de normalidad del nervio óptico, capa de células ganglionares y de capa de fibras nerviosas peripapilares en niño mexicanos sanos de 3 a 17 años.

2.4 Objetivo General

Estimar valores normales para el uso de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral para la valoración de niños mexicanos sanos.

2.5 Objetivos específicos

Estimar los parámetros de la cabeza del nervio óptico, capa de fibras nerviosas y de células ganglionares en niños mexicanos sanos sin anomalías oculares.

2.6 Diseño del estudio

Estudio prospectivo, transversal y descriptivo.

3. Material y métodos.

Se estudiará a los niños mexicanos sanos de entre 3 a 17 años que acudan al Instituto de Oftalmología Fundación de Asistencia Privada “Conde de Valenciana” para valoración general sin comorbilidad sistémica u ocular, con una refracción de un equivalente esférico no mayor de 7.00 dioptrías (miopía ó hipermetropía). Con previa aprobación y firma de consentimiento informado del padre o tutor; se les realizará exploración oftalmológica completa. Además se incluirá una carta de asentimiento informado para todos aquellos niños mayores de 7 años. Se incluirá interrogatorio al padre o tutor, agudeza visual, refracción bajo cicloplejía, biomicroscopía y fundoscopia bajo dilatación.

Posteriormente, se realizará la medición de la longitud axial mediante el IOL Master (Carl Zeiss AG, Oberkochen, Germany). Se tomarán 3 mediciones, se reportará el promedio. Se utilizará el Spectralis OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) para obtener imágenes de alta definición. Se utilizará un cubo macular de 512 x 218 (6 sectores: 3 superiores y 3 inferiores) y un disco en el nervio óptico de 200 x 200 con el fin de obtener las mediciones de grosor macular y de RNFL peripapilar, respectivamente. Los valores de la capa de células ganglionares, el grosor promedio y grosor mínimo; el volumen y el grosor de RNFL (todos los cuadrantes: superior, nasal, inferior y temporal, así como el promedio) serán reportados. Todas las fotografías serán tomadas por un técnico con experiencia en utilizar el sistema o uno de los autores.

Los valores obtenidos del SD-OCT son expresados como medias \pm desviaciones estándar. Los datos se reportaran en hojas de cálculo de Microsoft Excel, y posteriormente se transferirán y analizarán con el paquete de PASW Statics18.0 (SPSS, Hong Kong, China). La normalidad de los datos se determinará utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias medidas entre género serán evaluadas como muestras independientes para el test-T, si es que la distribución es normal, en caso contrario se estudiará con el test de Mann-Whitney. Con respecto a la correlación, en caso de una distribución normal se utilizará el método de Pearson, en dado contrario se utilizará el método de Spearman. Valor de $p < 0.05$ será considerado como estadísticamente significativo

3.1 Población:

Se estudiarán a los niños mexicanos sanos de entre 3 a 17 años que acudan al Instituto de Oftalmología Fundación de Asistencia Privada “Conde de Valenciana” para valoración general sin comorbilidad sistémica u ocular, con una refracción de un equivalente esférico menor a 7.00 dioptrías (miopía ó hipermetropía). El equivalente esférico se eligió debido a que estudios reportados por Yau GS¹⁴ han demostrado que en pacientes pediátricos, tanto el grosor coroidal como el de la RNFL medidos por OCT se ven afectados por el las refracciones extremas.

3.2 Lugar de estudio:

Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana IAP”: interrogatorio, exploración oftalmológica completa, toma de longitud Axial con IOL Master y toma de imágenes con Spectralis OCT.

3.3 Duración del estudio:

Periodo comprendido entre abril de 2016 y julio de 2016.

3.4 Criterios de selección

3.4.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes de entre 3 a 17 años sanos:
- Sin comorbilidades sistémicas (enfermedades neurológicas, alteraciones endócrinas, vasculopatías y/o enfermedades de la colágena)
- Sin alteraciones perinatales, prematuridad o retraso psicomotor
- Valorados de forma previa en la consulta externa dentro del Departamento de Oftalmología integral.
- Refracción bajo cicloplejía con un equivalente esférico menor a 7.00 dioptrías (miopía o hipermetropía).
- Cualquier género.
- Firma de carta de consentimiento informado por parte del padre o tutor.

3.4.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con historia de cirugía intraocular
- Pacientes con historia de estrabismo o ambliopía
- Pacientes con anisometropía mayor a 1.50 dioptrías
- Pacientes con patología retiniana, historia de glaucoma y opacidad de medios
- Pacientes con relación copa-disco con asimetría entre ojos >0.2 .
- Pacientes cuyas imágenes de OCT no sean confiables.

4. Análisis Estadístico.

4.1 Tamaño de Muestra

El estudio no pretende ser una prueba de hipótesis, si no una estimación de medias. De acuerdo al último estudio del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI, 2015), se estima que la población nacional a marzo 2015 es de 119 millones 530 mil 753 habitantes. Siendo el Estado de México y el Distrito Federal, las entidades con mayor número de habitantes. En la Ciudad de México habitan alrededor de 8 millones 918 mil 653 habitantes. Un 25% de los habitantes son menos de 15 años. El Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, recibe en su servicio de consulta externa cada año, un aproximado de 160,000 pacientes. Que respetando la misma proporción, estaríamos contemplando un total aproximado de 40,000 pacientes en edad pediátrica. En estos momentos, no podría determinar si la población se distribuye de manera normal o no. Según la regla de los grandes números, la mayoría de las muestras grandes se comportan como distribuciones normales. Por lo que propongo, en primera instancia, realizar un muestreo inicial de al menos 30 individuos –que se considera una muestra grande. Con el fin de determinar las características de la población en estudio –llámese media y varianza. En este momento podré determinar la distribución, y el tamaño final de la muestra. La recopilación de la muestra será por conveniencia y consecutiva hasta completar el tamaño de muestra requerido.

4.2 Variables de estudio

- Edad (años).
- Género.
- Capacidad visual medida de lejos, medida con escala de Snellen y convertida posteriormente a logMAR
- Refracción bajo cicloplejía en equivalente esférico
- Fundoscopia con relación Copa/Disco
- Longitud axial promedio medida con IOL Master.
- Parámetros de cabeza de nervio óptico: área de disco, área del anillo, relación copa/disco promedio, relación copa/disco vertical y volumen de la copa.
- Capa de células ganglionares: cubo macular 512 x 218, 6 sectores (3 superiores y 3 inferiores), grosor promedio y grosor mínimo
- Grosor de capa de fibras nerviosas peripapilar: Promedio, cuadrantes y meridianos.

	Tipo de Variable	Escala	Nivel de Medición
Edad	Independiente Cuantitativa Continua	Años Meses	De propiedad (razón)
Género	Independiente Cualitativa Nominal	Femenino Masculino	Nominal
Capacidad visual	Independiente Cuantitativa Continua	Snellen logMar	De intervalo (razón)
Relación Copa/Disco	Independiente Cuantitativa Continua	0 – 1.0	De intervalo (razón)
Longitud axial	Independiente Cuantitativa Continua	Milímetros	De intervalo (razón)
Parámetros de nervio óptico	Independiente Cuantitativa Continua	Micrómetros	De intervalo (razón)
Capa de células ganglionares	Independiente Cuantitativa Continua	Micrómetros	De intervalo (razón)
Grosor de capa de fibras nerviosas peripapilares	Independiente Cuantitativa Continua	Micrómetros	De intervalo (razón)

4.3 Análisis estadístico

Las variables y los datos obtenidos en el curso de esta investigación serán ingresados en una base de datos en el programa Excel y PASW Statics18.0 (SPSS, Hong Kong, China). La normalidad de los datos se determinará utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias medidas entre género serán evaluadas como muestras independientes para el test-T, si es que la distribución es normal, en dado contrario se

estudiará con el test de Mann-Whitney. Con respecto a la correlación, en caso de una distribución normal se utilizará el método de Pearson, en dado contrario se utilizará el método de Spearman. Valor de $p < 0.05$ será considerado como estadísticamente significativo

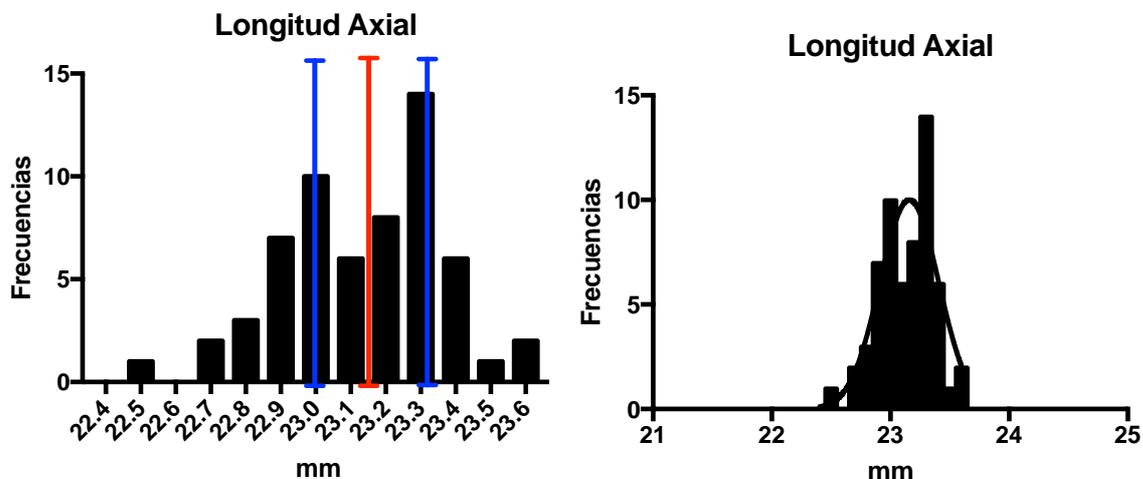
5. Resultados.

5.1 Grupo de estudio:

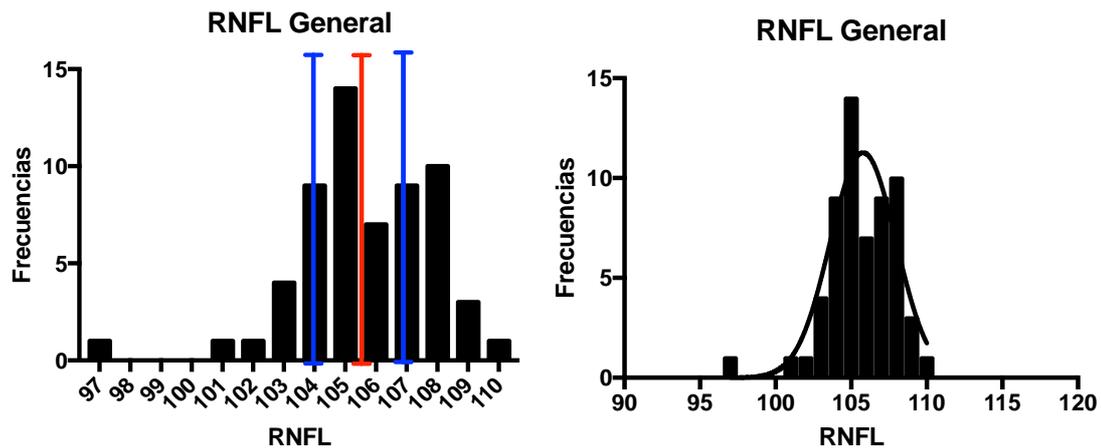
Se estudió un grupo de 16 paciente que cumplieron los criterios de inclusión. Se excluyeron aquellos pacientes en los cuales no fue posible obtener un consentimiento informado por parte de los padres. Se excluyeron 2 pacientes que cooperaron para realizar las mediciones de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. Se realizó una técnica de re-muestreo. La edad promedio de los niños de este estudio fue de 9.3 ± 1.07 años de edad (rango, 6.8-12.1). La mediana de edad fue de 9.3 años de edad. En términos de edad, no existió una diferencia estadística significativa por género.

5.2 Resultado de mediciones:

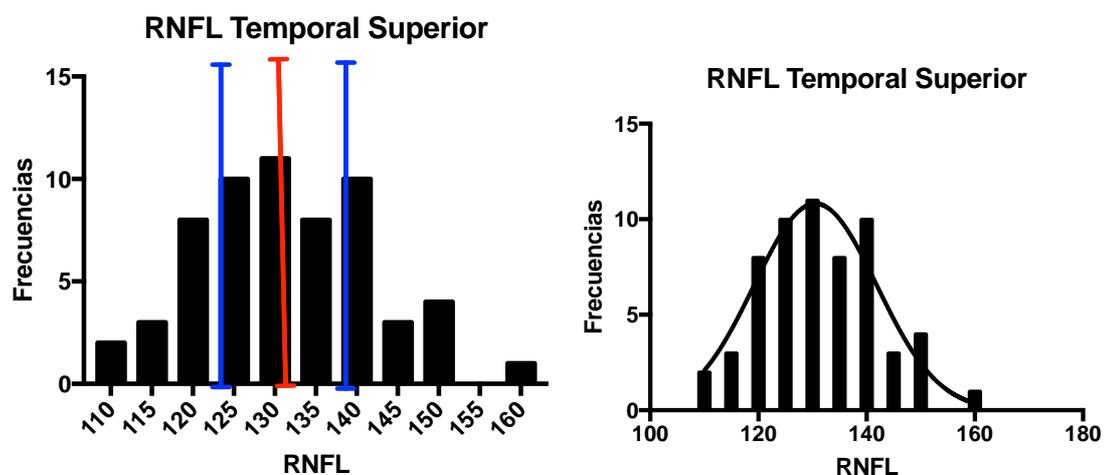
La longitud axial promedio es de 23.141 ± 0.227 (SEM=0.0294, IC: 95%) Con un rango de 22.48- 23.6 mm. En la tabla 1 se observa el histograma, la línea roja es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



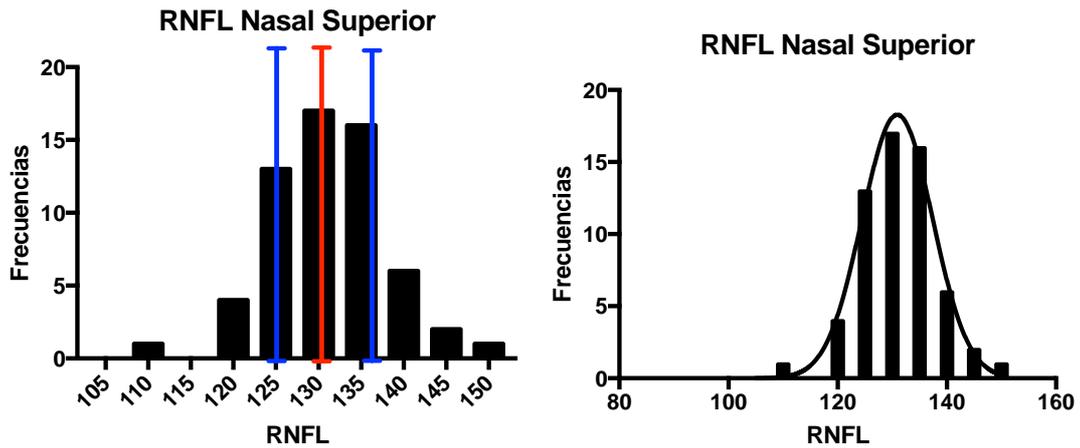
La grosor general de capa de fibras nerviosas (RNFL) promedio es de 105.553 ± 2.172 (SEM=0.289, IC: 95%) Con un rango de 97.3- 109.5 μm . En la tabla 2 se observa el histograma, la línea roja es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



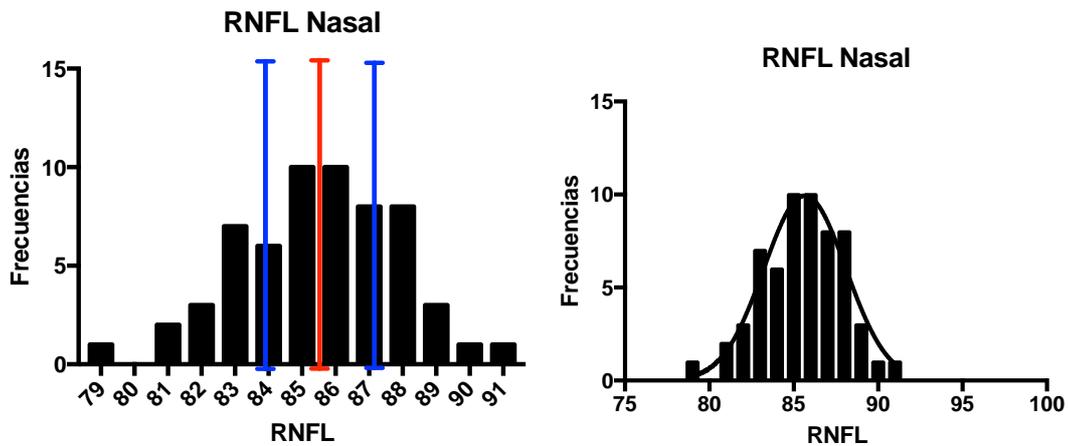
La grosor temporal superior de capa de fibras nerviosas (RNFL) promedio es de **131.4** \pm 10.50 (SEM=1.355, IC: 95%) Con un rango de 111.7- 160 um. En la tabla 3 se observa el histograma, la línea rojas es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



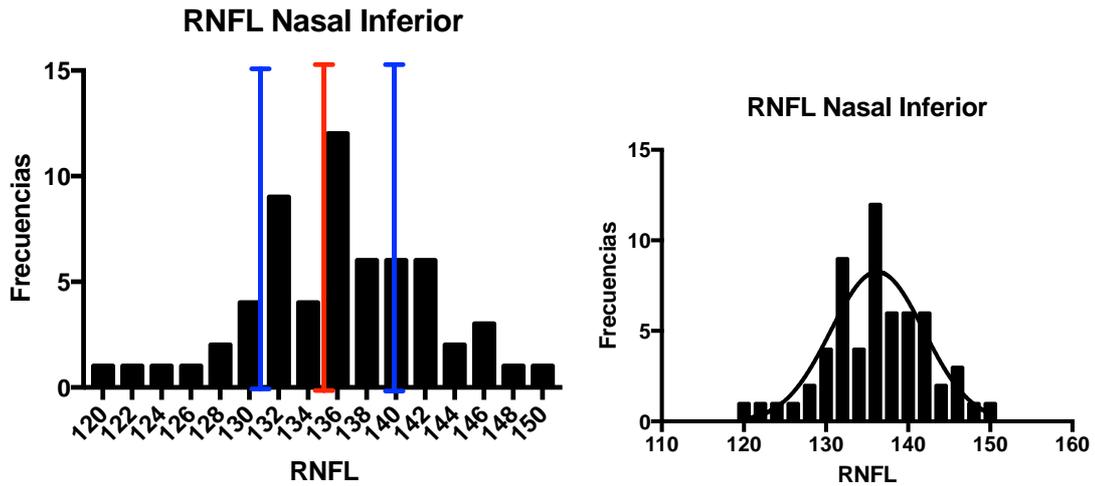
La grosor nasal superior de capa de fibras nerviosas (RNFL) promedio es de **130.903** \pm 7.27 (SEM=0.938, IC: 95%) Con un rango de 108.4- 149.9 um. En la tabla 4 se observa el histograma, la línea rojas es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



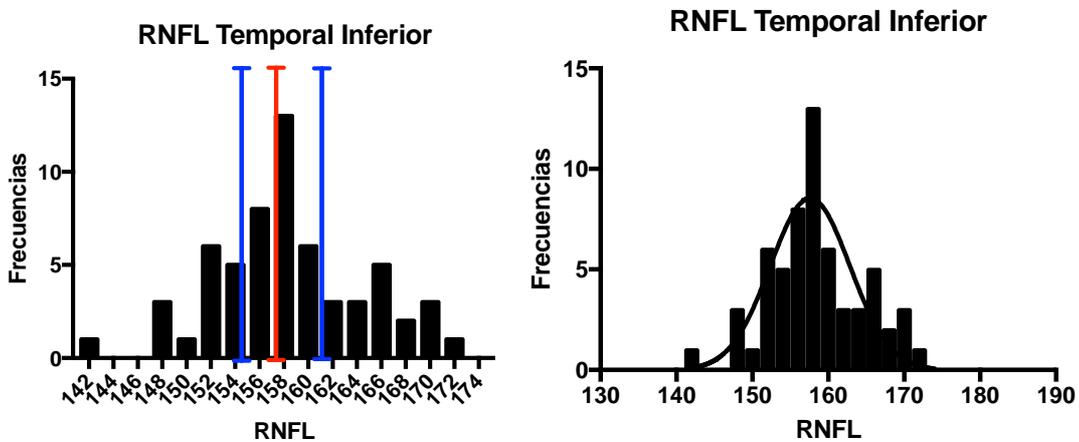
La grosor nasal de capa de fibras nerviosas (RNFL) promedio es de **85.451 ± 2.40** (SEM=0.301 IC: 95%) Con un rango de 79.2 – 91 um. En la tabla 5 se observa el histograma, la línea rojas es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



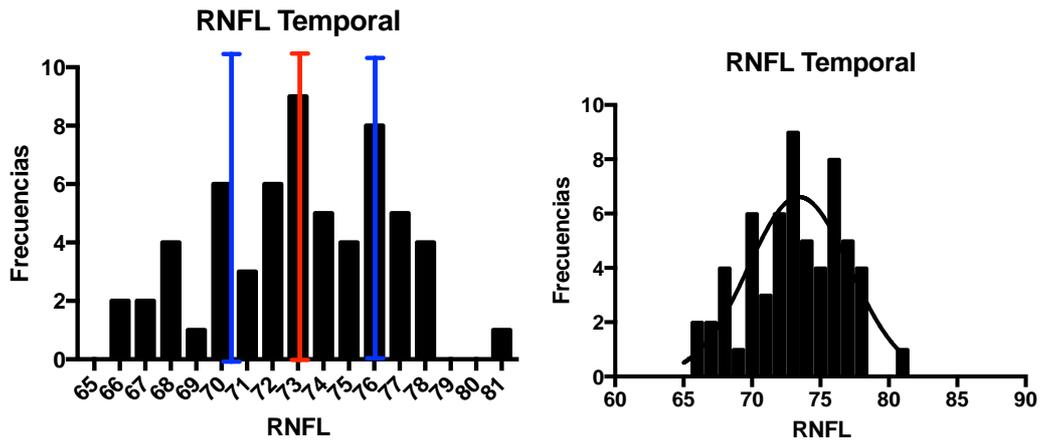
La grosor nasal inferior de capa de fibras nerviosas (RNFL) promedio es de **135.943 ± 6.107** (SEM=0.788 IC: 95%) Con un rango de 120.6 – 149.6 um. En la tabla 6 se observa el histograma, la línea rojas es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



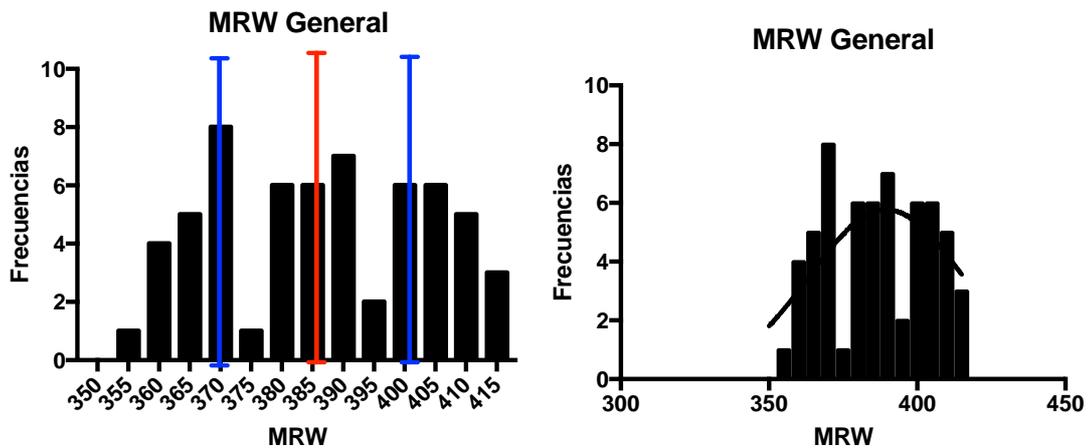
La grosor temporal inferior de capa de fibras nerviosas (RNFL) promedio es de **158.245 ± 6.246** (SEM=0.806 IC: 95%) Con un rango de 142.5 – 172.8 um. En la tabla 7 se observa el histograma, la línea rojas es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



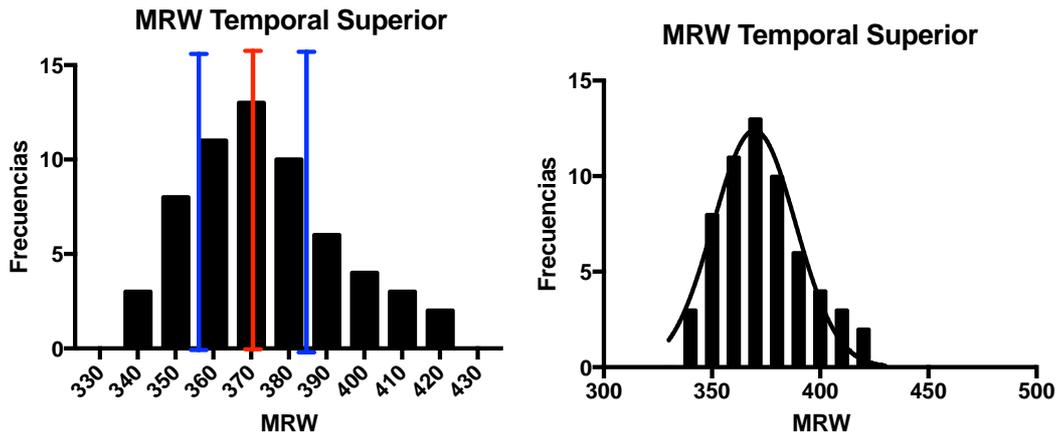
La grosor temporal de capa de fibras nerviosas (RNFL) promedio es de **73.01 ± 3.462** (SEM=0.447 IC: 95%) Con un rango de 65.5 – 80.9 um. En la tabla 8 se observa el histograma, la línea rojas es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



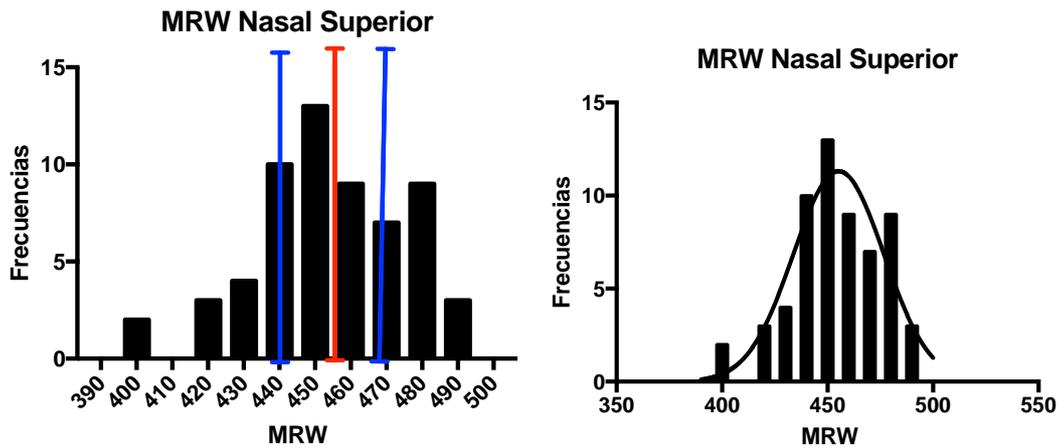
La apertura de la membrana de Bruch general (MRW) promedio es de **386.395 ± 16.953** (SEM=2.188 IC: 95%) Con un rango de 352.6 – 415.0 um. En la tabla 9 se observa el histograma, la línea roja es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



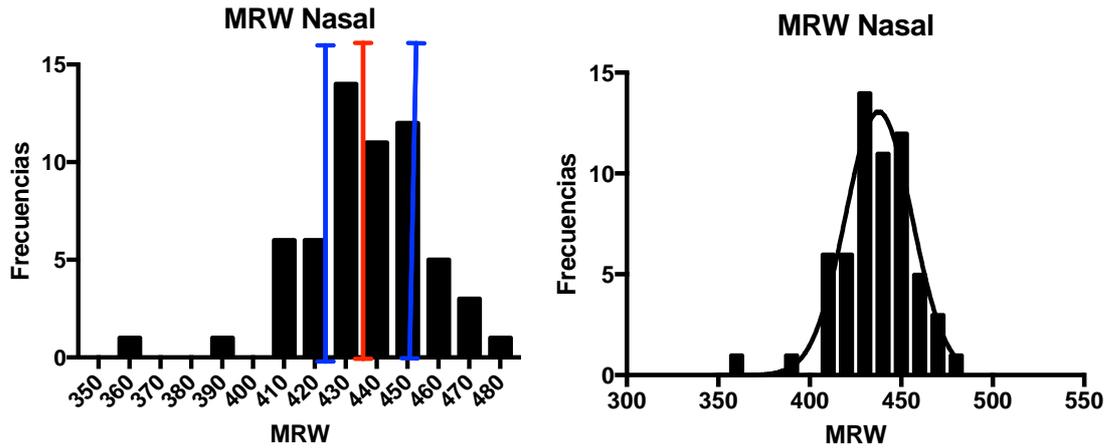
La apertura de la membrana de Bruch temporal superior (MRW) promedio es de **372.861 ± 20.173** (SEM=2.604 IC: 95%) Con un rango de 335.8 – 424.2 um. En la tabla 10 se observa el histograma, la línea roja es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



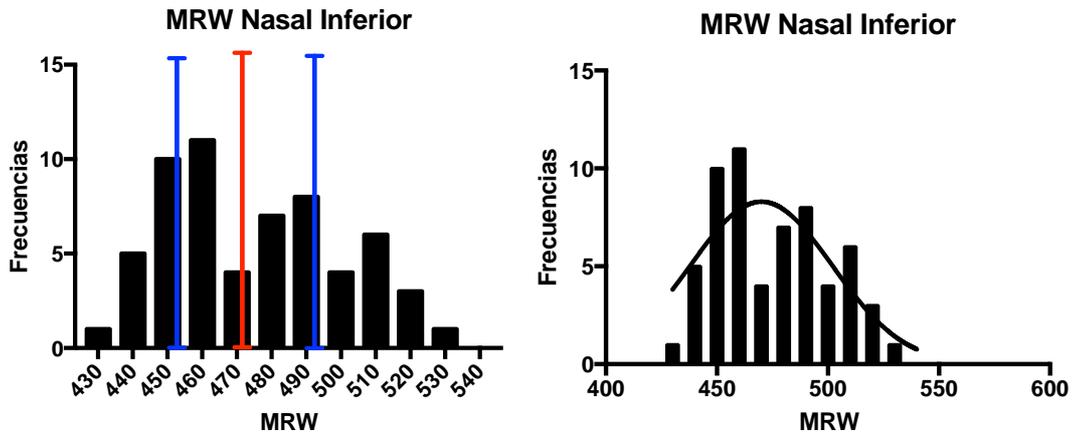
La apertura de la membrana de Bruch nasal superior (MRW) promedio es de **454.556** \pm 21.140 (SEM=2.723 IC: 95%) Con un rango de 398.6 – 494.2 μ m. En la tabla 11 se observa el histograma, la línea roja es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



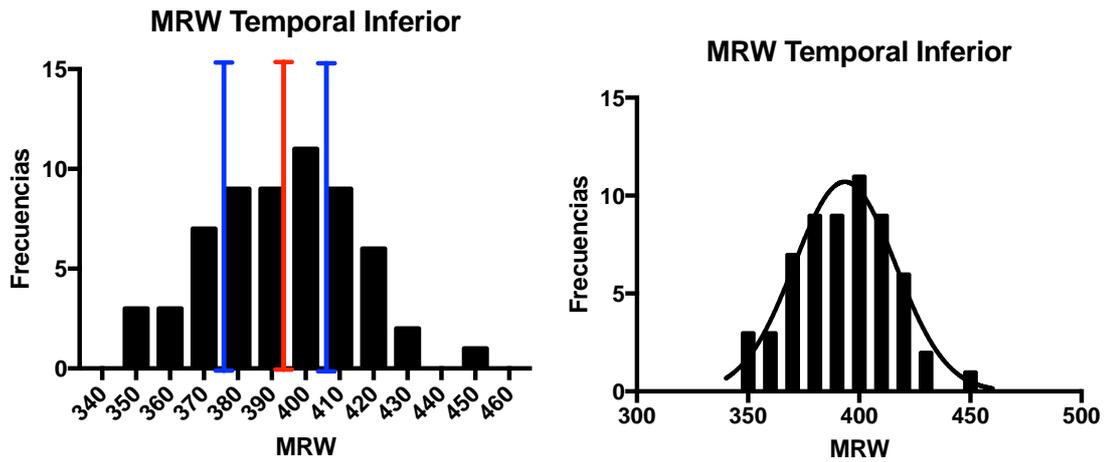
La apertura de la membrana de Bruch nasal (MRW) promedio es de **436.15** \pm 20.247 (SEM=2.614 IC: 95%) Con un rango de 356.6 – 475.3 μ m. En la tabla 12 se observa el histograma, la línea roja es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



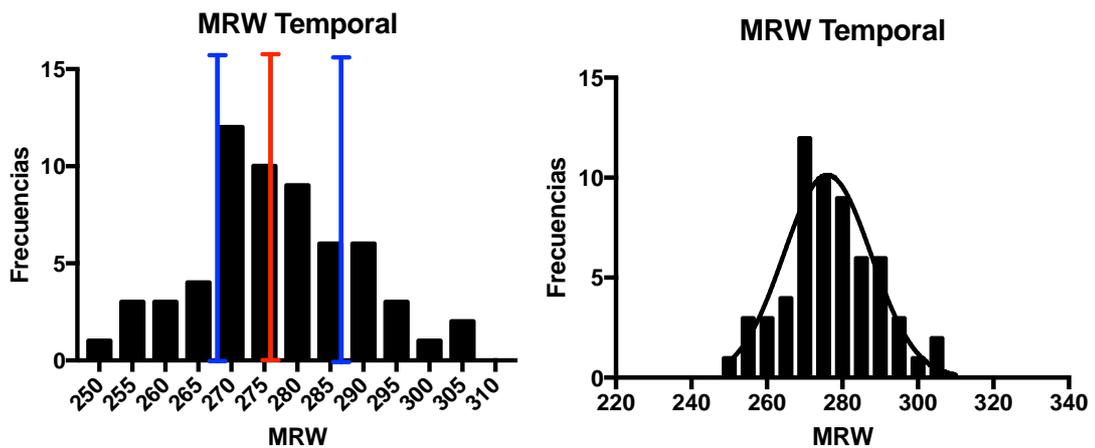
La apertura de la membrana de Bruch nasal inferior (MRW) promedio es de **475.073 ± 25.297** (SEM=3.279 IC: 95%) Con un rango de 431.9 – 533.3 um. En la tabla 13 se observa el histograma, la línea roja es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



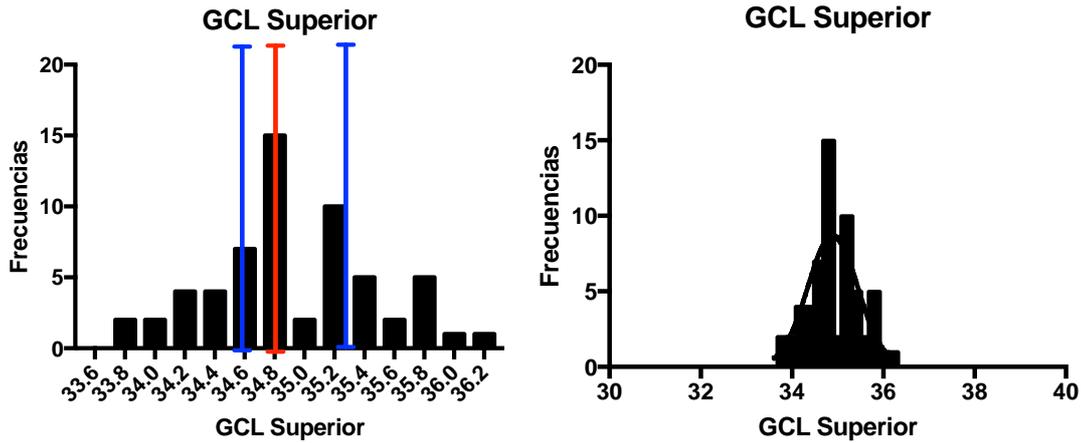
La apertura de la membrana de Bruch temporal inferior (MRW) promedio es de **392.773 ± 21.869** (SEM=2.823 IC: 95%) Con un rango de 347.7 – 453.8 um. En la tabla 14 se observa el histograma, la línea roja es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



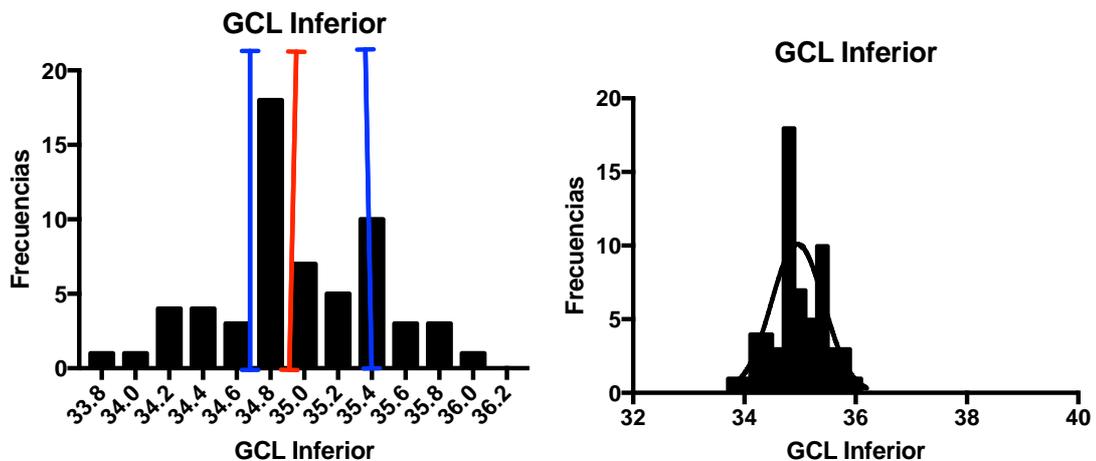
La apertura de la membrana de Bruch temporal (MRW) promedio es de 276.727 ± 12.460 (SEM=1.609 IC: 95%) Con un rango de 250.8 – 307.4 um. En la tabla 15 se observa el histograma, la línea roja es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



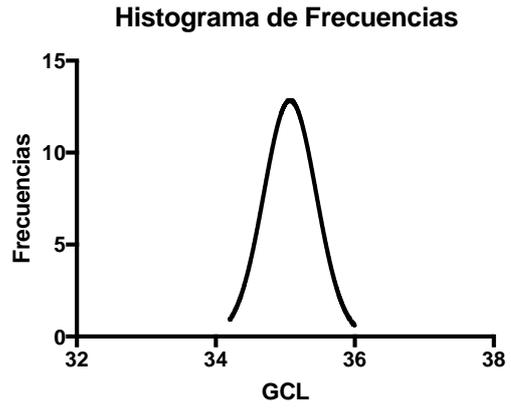
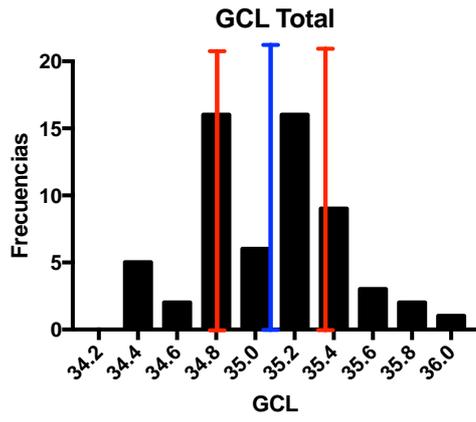
El grosor del complejo de células ganglionares superior (GCL) promedio es de 34.926 ± 0.547 (SEM=0.070 IC: 95%) Con un rango de 33.8 – 36.1 um. En la tabla 16 se observa el histograma, la línea roja es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



El grosor del complejo células ganglionares inferior (GCL) promedio es de 35.001 ± 0.492 (SEM=0.063 IC: 95%) Con un rango de 33.9 – 36.1 μm . En la tabla 17 se observa el histograma, la línea roja es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



El grosor del complejo células ganglionares total (GCL) promedio es de 35.085 ± 0.356 (SEM=0.046 IC: 95%) Con un rango de 34.4 – 36.0 μm . En la tabla 18 se observa el histograma, la línea roja es el de la media del vector de 60 promedios obtenidos del remuestreo (600 valores). Las líneas azules corresponden a los cuartiles 0.25 y 0.75%. Y la distribución de la población.



6. Conclusiones

El glaucoma es una de las causas más importante de ceguera en el mundo, y un tipo de neuropatía óptica que conlleva una pérdida de células ganglionares en la retina. La enfermedad induce una disminución del grosor de la capa de células ganglionares, con una pérdida perimétrica irreversible. El diagnóstico y seguimiento es problemático, sobretodo en población pediátrica. El punto más importante para el diagnóstico, es la detección temprana del daño anatómico antes de que se presente un hallazgo perimétrico y una pérdida de visión funcional de forma irreversible.

La perimetría es difícil en niños. Por lo que un adecuado análisis de capa de fibras nerviosas es indispensable en población pediátrica. La tomografía de coherencia óptica ofrece un método no invasivo de cuantificar de forma objetiva el grosor de la capa de fibras nerviosas.

Durante estudios histológicos, se ha determinado que el grosor de capa de fibras nerviosas (RNFL) se incrementa de forma gradual conforme los axones de las células ganglionares se vuelve más abundantes en el área que se extiende de la retina periférica hacia el nervio óptico. Estudios previos reportan el grosor de RNFL en adultos dentro de rangos de 85 a 150 μm . En el estudio descrito con OCT-DT de Leung, M et al.¹⁵ en niños de China se encontró un grosor promedio peripapilar de 113 μm . El grosor RNFL promedio fue reportado por Turk, A et al. fue de en 106.45 μm , en población de niños en Turquía; siendo el sector nasal el más delgado con un grosor promedio de 71.54 μm . Quiñónez, W et al¹⁷ encontró un promedio de 112.5 μm . Siendo muy similar al encontrado en la población estudiada de 105.553 μm .

El grosor de capa de fibras nerviosas temporal fue el encontrado más delgado, siendo de 73.01 μm , seguido del sector nasal en 85.451.

De acuerdo al estudio de caracterización realizado por Tun, T et. al.¹⁶ en población de adultos sanos en Singapur, el valor promedio de BMO-MRW general es de 304.67 μm . Llama la atención, que su estudio demostró una relación lineal entre el grosor y la edad de los pacientes, mostrando una disminución de BMO-MRW con el incremento en la edad. El grosor reportado por los autores, mostraba un valor diferente entre los sectores de la cabeza de nervio óptico: siendo mayor el temporal < temporal-superior < temporal inferior < nasal superior < nasal inferior.

En el caso de la población de estudio, se encontró un grosor general promedio de 386.395 um. Y la distribución por sectores de forma decreciente es como sigue: nasal inferior (475.073 ± 25.297) < nasal superior (454.556 ± 21.140) < nasal (436.15 ± 20.247) < temporal inferior (392.773 ± 21.869) < temporal superior (372.861 ± 20.173) < temporal (276.727 ± 12.460).

En estudios previos, se ha documentado el grosor promedio central de la región macular en población pediátrica en 192.5 um en pacientes de 6 años y de hasta 197.5 um en pacientes de 12 años de edad. El grosor mínimo del complejo de células ganglionares en población mexicana menor de 18 años por Quiñónez, W. et al¹⁷ fue reportado en 82 um, un máximo de 111 um y una media de 96.2 um. Siendo que el grosor promedio total fue encontrado en 35.085 ± 0.356 (Con un rango de 34.4 – 36.0 um).

El grosor de la capa de fibras nerviosas en la población pediátrica mexicana estudiada es similar a la encontrada por otros autores en el resto del mundo. Y se encuentra dentro de los rangos de normalidad aceptados para la población de adultos sanos. La medición de la **apertura de membrana de Bruch**, en general es similar al promedio encontrado en población adulta. Pero la distribución por sectores no es igual. Aunque estos valores fueron encontrados en población asiática, además si es que la disminución se correlaciona con la edad, esta disminución podría encontrarse de forma sectorial y progresiva. El grosor del complejo de células ganglionares, es totalmente diferente al reportado por los autores –aunque en su estudio no especifican el tipo de tomografía de coherencia utilizado. Al comparar los resultados con los valores para adultos del Spectralis SD-OCT. Los valores encontrados se encuentran dentro de la normalidad.

En conclusión, el estudio de SD-OCT comercial Spectralis OCT (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) aplicado en la población de pacientes pediátricos permite una valoración confiable. Este estudio, junto con los otros trabajos alrededor del mundo, ofrecen al clínico parámetros de referencia para estudiar población pediátrica con sospecha de glaucoma o progresión de la enfermedad.

Apéndices

1. Formato de recolección de datos

ID:		Género	Edad	Fecha:		
EXAMEN OFTALMOLÓGICO						
L.A. IOL MASTER		AV	RX		AVMC	C/D
OD		OD				
OS		OS				
SPECTRALIS OCT						
Nervio óptico		Área del disco	Área del anillo	Relación copa/disco promedio	Relación copa/disco vertical	Volumen de la copa
	OD					
	OS					
Capa de Células Ganglionares		Grosor Promedio	Grosor Mínimo	Superiores		Inferiores
	OD					
	OS					
RNFL		Superior	Nasal	Temporal	Inferior	Promedio
	OD					
	OS					

2. Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	Febrero 2016	Abril 2016 - Junio 2016	Junio 2016	Julio 2016
Formulación del protocolo	X			
Recolección de datos		X		
Procesamiento de datos			X	
Análisis e interpretación			X	
Entrega de resultados				X
Impresión y publicación				X

3. Aspectos éticos

Este estudio será sometido a evaluación por el Comité de Investigación y Ética del Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de Valenciana IAP”.

Los padres de los pacientes seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión, serán informados sobre el protocolo y se les otorgará el consentimiento informado, previo informe sobre el procedimiento para realizar el estudio. Una vez incluidos se realizará la recolección de los datos más relevantes. La realización de este protocolo está de acuerdo a la declaración de Helsinki de 1964 acerca de los principios éticos en investigaciones médicas en seres humanos.

4. Aspectos de bioseguridad

En este estudio no se utilizarán agentes biológicos o cualquier producto derivado de humanos, animales o microorganismos. Tampoco serán utilizados agentes corrosivos, explosivos, tóxicos, inflamables o radiación ionizante.

5. Financiamiento de la Investigación.

Será necesaria la colaboración por parte de la Fundación del Hospital Conde de Valenciana para realizar el estudio de IOL Master y el Spectralis OCT, asumiendo el costo del mismo.

6. Declaración de conflicto de intereses de los investigadores

No existe ningún interés de tipo económico que propicie el diseño y puesta en marcha de esta investigación.

7. Consentimiento Informado



Instituto de Oftalmología

“Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: “Parámetros de normalidad en tomografía de coherencia óptica de nervio óptico y capa de fibra nerviosas en niños mexicanos sanos de 3 a 17 años de edad.”

Investigador principal: Dra. Mariana Aracely Flores Pimentel

Lugar donde se realizará el estudio: Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de la Valenciana, I.A.P.”

Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad de preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, del cual se le entregará una copia firmada y fechada.

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Las enfermedades del nervio óptico en niños representan un reto para el diagnóstico y el seguimiento por la dificultad para obtener mediciones objetivas, repetibles y reproducibles. Su hijo(a) ha sido invitado a participar en este estudio, porque es un niño sano y cumple con los criterios de inclusión para este estudio.

Hasta el momento, no se conocen los valores de medición normal para un niño sano. Un diagnóstico oportuno y acertado permitirá detectar enfermedades y mejorar el control de estos pacientes.

2. OBJETIVO DEL ESTUDIO

A su hijo (a) se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivo estimar los valores normales del grosor de la región macular (la zona de mejor visión en la retina) y de la capa de fibras nerviosas del nervio óptico y la cabeza de éste (fibras necesarias para llevar la información del ojo al cerebro) .

3. PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

En caso de aceptar la participación de su hijo (a) en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre los antecedentes médicos de su hijo, y se le realizará exploración oftalmológica detallada. En caso no encontrar evidencia de enfermedad; se procederá a realizar una medición de la longitud de su ojo, con un estudio no invasivo que no involucra contacto directo con el ojo de su hijo(a) ni el uso de medicamentos, con un equipo llamado IOL Master. Posteriormente, se realizará una tomografía de coherencia óptica no invasiva para tomar las mediciones necesarias; este estudio de igual manera, no involucra contacto directo con el ojo de su hijo (a). Ninguno de estos estudios tendrá costo para usted o su hijo (a).

4. MOLESTIAS O RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

No existen riesgos durante la realización del IOL Master ni de la Tomografía de Coherencia Óptica (Spectralis OCT) como estudio paraclínico, ni implica la colocación de gotas para dilatar.

En caso de que su hijo (a) desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, favor de acudir con: Dra. Mariana Flores Pimentel. En el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana F.A.P. Chimalpopoca 14. Col Obrera.

5. BENEFICIOS QUE PUEDE OBTENER DEL ESTUDIO

Los parámetros normales que se encuentran en la base de datos de los aparatos que hoy en día se utilizan para la valoración tanto de la región macular como del nervio óptico de adultos y niños; están basados en estudios en pacientes americanos o europeos mayores de 18 años. Tener un estudio de la población normal en niños mexicanos, nos permitiría un mejor manejo para pacientes menores de 18 años, mexicanos con alguna alteración.

6. ACLARACIONES

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

- En el proceso del estudio usted podrá solicitar información sobre cualquier pregunta y/o aclaración de cualquier duda acerca de los procedimientos riesgos y beneficios. Si requiere ampliar información sobre su participación en el estudio puede comunicarse al Comité de Ética en Investigación, al teléfono 54421700 ext. 3212 con la Lic. Edith Romero Chávez
- Si deciden participar en el estudio usted pueden retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo manifestar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. Sin que esto creé perjuicios para continuar su cuidado y tratamiento.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- El investigador tiene la obligación de proporcionarle información actualizada sobre los avances del estudio.
- En caso de que se desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una indemnización, siempre que estos efectos sean consecuencia de su participación en el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación a participar en este estudio.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

8. Asentimiento Informado

ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR

EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: “Parámetros de normalidad en tomografía de coherencia óptica de nervio óptico y capa de fibra nerviosas en niños mexicanos sanos de 3 a 17 años de edad”.

Investigador principal: Dra. Mariana Aracely Flores Pimentel

Lugar donde se realizará el estudio: Instituto de Oftalmología “Fundación Conde de la Valenciana, I.A.P.”

Nombre del paciente: _____

Tus ojos son muy importantes. Dentro de ellos hay un nervio –que es como un cable, que lleva la información a tu cerebro, para que puedas ver. Vamos a realizar un estudio para tratar de aprender cómo es ese nervio, que tan grueso es y que tantas fibras lo componen. Te pedimos que nos ayudes porque no sabemos mucho de cómo son los nervios de los ojos en niños de tu edad.

Si aceptas estar en nuestro estudio, te haremos preguntas sobre tu salud en general. Además de que te tomaremos unas medidas con aparatos llenos de lucecitas. Son como fotografías. Ningún aparato va a tocar tus ojos. Estos estudios son rápidos, no producen dolor y tampoco te van a lastimar.

Puedes hacer preguntas las veces que quieras en cualquier momento del estudio. Además, si decides que no quieres terminar el estudio, puedes parar cuando quieras. Nadie puede enojarse o enfadarse contigo si decides que no quieres continuar en el estudio. Recuerda, que estos estudios son para mejorar el cuidado de niños como tu. No hay preguntas correctas (buenas) ni incorrectas (malas).

Si firmas este papel quiere decir que lo leíste, o alguien te lo leyó y que quieres estar en el estudio. Si no quieres estar en el estudio, no lo firmes.

Firma del participante del estudio

Fecha _____

Firma del investigador

Fecha _____

9. Cesión de derechos

CESIÓN DE DERECHOS

En la ciudad de México D. F., el día 08 del mes de Agosto del año 2016 , el (la) que suscribe Dr. (a) Mariana Aracely Flores Pimentel , alumno (a) del Programa de (Oftalmología o Alta Especialidad del Posgrado) de la Facultad de Medicina, sede académica Instituto Fundación de Asistencia Privada “Conde de Valenciana” I.A.P, manifiesta que es autor intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección del (de la) Dr. (a) Karla Dueñas Angeles y cede los derechos del trabajo intitulado “Parámetros de normalidad en tomografía de coherencia óptica de nervio óptico y capa de fibras nerviosas en niños mexicanos sanos de 3 a 17 años de edad. ”, a la Universidad Nacional Autónoma de México para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben de reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del director del trabajo bajo reserva de contravenir tácitamente a la ley Federal de derechos y protección del autor. El permiso puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección electrónica karladueñas@gmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y cita la fuente del mismo.

Dra. Mariana Aracely Flores Pimentel

Oftalmología. Instituto Fundación de Asistencia Privada “Conde de Valenciana” I.A.P.

Dra. Karla Dueñas Angeles

Tutor de Tesis. Departamento de Glaucoma. Instituto Fundación de Asistencia Privada “Conde de Valenciana” I.A.P.

Bibliografía

1. Barrio-Barrio J, Noval S, Galdós M, Ruiz-Canela M, Bonet E, Capote M, Lopez M. Multicenter Spanish study of spectral-domain optical coherence tomography in normal children. *Acta Ophthalmologica* 2013, 91: e56-e63.
2. Chang R, Knight OJ, Feuer WJ, Budenz DL. Sensitivity and Specificity of Time-Domain versus Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Diagnosing Early to Moderate Glaucoma. *Ophthalmology* 2009; 116: 2294-2299.
3. Zhu B, Li S, Li H, Liu L, Wang Y, Yang Z et al. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in a Population of 12-Year-Old Children in Central China Measured by iVue-100 Spectral Domain Optical Coherence Tomography: The Anyang Childhood Eye Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2013; 54 (13): 8104-8111.
4. Rajavi Z, Moghadasifar H, Feizi M, Haftabadi N, Hadavand R, Yaseri M et al. Macular Thickness and Amblyopia. *Journal of Ophthalmic and Vision Research* 2014; 9 (4): 478-483.
5. Wu S, Zhu L, Xu Q, Xu J, Zhang Y. Macular and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in children with hyperopic anisometropic amblyopia. *International Journal Ophthalmology* 2013; 6 (1): 85-89.
6. El-Dairi M, Asrani SG, Enyedi LB, Freedman SF. Optical Coherence Tomography in the Eyes of Normal Children. *Arch Ophthalmology* 2009; 127 (1): 50-57.
7. Knight OJ, Girkin CA, Budenz DL, Durbin MK, Feuer WJ. Effect of Race, Age, and Axial Length on Optic Nerve Head Parameters and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Cirrus HD-OCT. *Arch Ophthalmology* 2012; 130 (3): 312-318.
8. O'Leary N, Artes PH, Hutchison DM, Nicoleta MT, Chauhan BC. Rates of retinal nerve fiber layer thickness change in glaucoma patients and control subjects. *Eye* 2012; 26: 1554-1562.
9. Tariq YM, Li H, Burlutsky G, Mitchell P. Retinal nerve fiber layer and optic disc measurements by spectral domain OCT: normative values and associations in young adults. *Eye* 2012; 26: 1563-1570.
10. Al-Haddad C, Barikian A, Jaroudi M, Massoud V, Tamim H, Nouredin B. Spectral domain optical coherence tomography in children: normative data and biometric correlations. *BMC Ophthalmology* 2014; 14:53.
11. Xu J, Lu Fan, Liu W, Zhang F, Chen W, Chen J. Retinal nerve fiber layer thickness and macular thickness in patients with esotropic amblyopia. *Clinical and Experimental Optometry* 2013; 96: 267-271.

12. Huynh SC, Wang XY, Burlutsky G, Rochtchina E, Stapleton F, Mitchell P. Retinal and Optic Disc Findings in Adolescence: A Population-Based OCT Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2008; 49: 4328-4335.
13. Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT; BIG Eye Study Investigators. The British Infantile and Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(9): 4100-6.
14. Yau GS, Lee JW, Woo TT, Wong RL, Wong IY. Central Macular Thickness in Children with Myopia, Emmetropia, and Hyperopia: An Optical Coherence Tomography Study. *BioMed Research International* 2015; 2015: article ID 847694
15. Turk A, Ceylan OM, Arici C, Keskin S, Erdurman C, Durukan AH. Evaluation of the Nerve Fiber Layer and Macula in the Eyes of Healthy Children Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *American Journal of Ophthalmology* 2012; 153: 552-559
16. Tun AT, Sun C, Baskaran M, Girard MJ, de Leon JM, Cheng C et al. Determinants of Optical Coherence Tomography-Derived Minimum Neuroretinal Rim Width in a Normal Chinese Population. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 2015; 56: 3337-3344.
17. Quiñónez W, Chávez R, Chávez KG. Espesor de la capa de fibras nerviosas y células ganglionares de la retina mediante tomografía de coherencia óptica en una población mexicana sana menor de 18 años. *Revista Mexicana de Oftalmología* 2016. 188. 1-7.