



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

OFTALMOLOGÍA

COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE LA PÉRDIDA DE GLÁNDULAS DE MEIBOMIO ENTRE DOS PROGRAMAS COMPUTACIONALES Y EVALUACIÓN DE REPRODUCIBILIDAD INTER E INTRA OBSERVADOR ENTRE AMBOS

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:
LAURA ALEJANDRA GONZÁLEZ DIBILDOX

TUTOR O TUTORES PRINCIPALES
NALLELY RAMOS BETANCOURT

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Comparación de resultados de la pérdida de glándulas de Meibomio entre dos programas computacionales y evaluación de reproducibilidad inter e intraobservador entre ambos

Área de estudio: Estudios diagnósticos para ojo seco evaporativo.

Perfil de la investigación: Descriptivo

Departamentos participantes: Servicio de Córnea y Cirugía Refractiva

Instituciones participantes: Asociación Para Evitar la Ceguera en México, Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”

Síntesis

1. La disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) es la principal causa de ojo seco
2. Hay muchas pruebas diagnósticas para el síndrome de ojo seco, sin embargo para el ojo seco evaporativo (por DGM) la Meibografía juega un papel muy importante ya que se puede demostrar la anormalidad en la anatomía de las glándulas de Meibomio.
3. La Meibografía Infrarrojo permite la observación y registro de cambios morfológicos de las GM *in vivo*.
4. Existen dos programas computacionales para la medición del área de pérdida de GM, sin embargo no existen estudios en donde se comparen ambos programas.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ojo seco tiene una prevalencia del 14 al 33% a nivel mundial, con un impacto económico en EUA de hasta 55 billones de dólares anuales, considerándose un problema de salud pública. La disfunción de glándulas de Meibomio (DGM) ocasiona una alteración en la capa lipídica de la película lagrimal, teniendo una prevalencia de 64.6 a 78%, siendo la causa más importante del síndrome de ojo seco.

Las pruebas diagnósticas para DGM se basan en demostrar anormalidad en la función de las GM midiendo el tiempo de ruptura lagrimal (TRL), así como la anatomía que puede evaluarse bajo exploración en la lámpara de hendidura y con Meibografía (MB). La MB es una técnica diagnóstica que permite la evaluación *in vivo* de la morfología de las glándulas de Meibomio, se puede realizar con luz infrarroja, laser confocal o tomografía de coherencia óptica. La meibografía con luz ultravioleta y luz infrarroja fue descrita en 1977, y fue en 1985 que se describió la técnica biomicroscópica de transiluminación con párpado evertido, lo cual ha cambiado radicalmente la forma de evaluación de la DGM. El avance más reciente permite documentar y medir las GM a través de imágenes fotográficas y el uso de programas computacionales, gracias a esto se han descrito diversas clasificaciones para estadificar la pérdida de GM, así como la posibilidad de evaluar los cambios visibles en la estructura glandular.

El síndrome de disfunción de la película lagrimal (SDPL) se divide en deficiencia en la producción de lágrima y ojo seco evaporativo, causado por la disfunción de glándulas de Meibomio, ocasionando una alteración en la

capa lipídica de la película lagrimal. La alteración en la capa lipídica de la película lagrimal se ha establecido como la causa mas frecuente del síndrome de disfunción de la película lagrimal.

La frecuencia de pacientes con disfunción de la capa lipídica con ojo seco es de alrededor de 77%³. Un estudio reciente dividió a la DGM como asintomática y sintomática, siendo la sintomática más frecuente que la no sintomática, estableciendo una prevalencia de 21.9% y 8.6% para cada uno de los casos.⁴

Las pruebas diagnósticas para DGM se basan en demostrar anormalidad en la anatomía y la función de las GM, pudiendo realizarse bajo exploración en la lámpara de hendidura y con Meibografía⁵, la cual ha sido utilizada por muchos años y permite observación de cambios morfológicos en las GM *in vivo*⁵. Al realizar una Meibografía se puede hacer una medición objetiva y subjetiva del cambio en la estructura de las GM al realizar una toma fotográfica, así como el análisis de las mismas mediante un programa computacional; Actualmente hay dos programas disponibles, el Phoenix incluido en el meibógrafo Antares y el Image J desarrollado por el NIH. Algunos de los sistemas utilizados para realizar Meibografía contienen un programa en donde se puede realizar el registro de los hallazgos encontrados, así como realizar mediciones de las imágenes.

Se han descrito diversas clasificaciones de la Meibografía Infrarrojo (MI), una de ellas permitió la medición del área de pérdida de glándulas de Meibomio en porcentaje⁶ junto con la posibilidad de evaluar los cambios visibles en la estructura glandular, como tortuosidad y la presencia de parches blancos, áreas hiperreflécticas correspondientes a zonas de inflamación.⁷

Justificación: La Meibografía infrarrojo es una herramienta muy útil para el diagnóstico de la alteración anatómica de las GM. Es importante la correlación entre distintos observadores para poder tener diagnósticos confiables en cuanto al grado de pérdida de GM y con los dos distintos programas computacionales.

Planteamiento del problema: ¿Existe variabilidad interobservador e intraobservador en la medición del área de pérdida de GM mediante medición con Meibografía con dos programas computacionales distintos?

OBJETIVOS

General:

1. Reportar la variabilidad interobservador durante la medición del área de pérdida de GM con el programa computacional Image J
2. Reportar la variabilidad intraobservador durante la medición del área de pérdida de GM con el programa computacional Image J
3. Reportar la variabilidad interobservador durante la medición del área de pérdida de GM con el programa computacional Phoenix

HIPÓTESIS

1. No existe variabilidad interobservador en la medición del área de pérdida de GM con el programa Image J.
2. No existe variabilidad intraobservador en la medición del área de pérdida de GM con el programa Image J
3. No existe variabilidad interobservador en la medición de área de pérdida de glándulas de Meibomio con el programa Phoenix.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo: Pacientes seleccionados de forma aleatoria a quienes se les realizó Meibografía.

Unidad de observación: porcentaje de pérdida de glándulas de Meibomio

Variables

Variable	Independiente/ Dependiente	Tipo de variable	Unidad de medición	Instrumento de Medición
Área total de las GM	Dependiente	Cuantitativa	Área	Meibografía Programa computacional ImageJ
Área de pérdida de las GM	Dependiente	Cuantitativa	Área	Meibografía Programa computacional ImageJ y programa computacional Phoenix

Diseño del estudio:

Prospectivo

Longitudinal

Observacional

En este estudio retrospectivo, longitudinal y observacional, Se seleccionaron de forma aleatoria meibografías del párpado superior de pacientes de la consulta general de la Fundación de Destellos de Luz. Previo al inicio

del estudio se obtuvo la aprobación del Comité de Ética del Hospital Dr. Luís Sánchez Bulnes de la Asociación para Evitar la Ceguera en México.

Meibografía.

Todas las meibografías fueron tomadas con el topógrafo Antares®, (CSO, Florencia Italia), la realización de la meibografía se realizó de acuerdo a las guías dadas por la casa comercial del equipo, se les pidió a los participantes que se sentaran en el sillón y se posicionó de forma confortable colocando la frente y barbilla en las bases de descanso, la adquisición de la imagen se realizó enfocando la imagen para la observación clara de las glándulas de Meibomio, se escogieron imágenes con las siguientes características: buena calidad de la imagen, mismo acercamiento y punto lagrimal visible con la eversión de párpado

Medición digital.

Se realizó un análisis del área de pérdida de las glándulas de Meibomio de acuerdo a las instrucciones de los programas computacionales, para el programa Phoenix el cálculo del área de pérdida se calculó de forma semi-automática iniciando con la limitación del área total del párpado evertido (figura 1a), seguido de la selección del área con glándulas (figura 1b), con lo que el equipo de forma automática realiza el cálculo del área perdida (figura 1c); para el cálculo con el programa ImageJ se realiza una delimitación manual del área total del párpado evertido (figura 2a), seguido de una delimitación manual del área de pérdida glándulas (figura 2b) y mediante el cálculo de las áreas dadas por el programa y la siguiente fórmula, descrita previamente por Srinivasan et al⁷, $(\text{Área de pérdida de las glándulas de Meibomio} \times 100) / \text{Área total de las glándulas de Meibomio}$ se calculó el % de pérdida glandular.

Repetibilidad intra observador.

Para la medición de la repetibilidad intra observador, las imágenes fueron analizadas por un observador experto por cada equipo Phoenix (MGL), ImageJ (LAGB), se realizó una medición con cada equipo en 5 ocasiones, debido a que no es posible cambiar la identificación de las tomas con el equipo Phoenix, se dejó 7 días entre cada una de las tomas.

Repetibilidad inter observador.

Para la evaluación de la repetibilidad inter observador, las imágenes fueron analizadas en una ocasión con ambos programas por cada uno de los observadores.

Comparación entre ambos programas computacionales.

La comparación entre ambos programas computacionales se realizó evaluando la primera medición de cada equipo por parte de los observadores expertos, así como la comparación de la medición de cada uno de los observadores.

Clasificación clínica.

La clasificación clínica fue realizada por un observador experto (NRB) diferente a los 2 observadores que realizaron la medición con los programas computacionales, los resultados se clasificaron de acuerdo a la escala incluida en el programa Phoenix (figura 1d), que divide la pérdida glandular en 0 cuando no hay pérdida, 1 una pérdida entre 1 y 25.00%, 2 para una pérdida de 25.01 a 50.00%, grado 3 para una pérdida

entre 50.01 a 75.00% y grado 4 cuando la pérdida es de 75.01 a 100%. Para la comparación con los programas computacionales, se convirtió los valores encontrados en la primera medición de cada equipo por parte de los observadores.

Análisis estadístico

Los análisis se realizaron usando el programa SPSS (versión 21.0, IBM), y Excel 2007 (Microsoft, Redmond, Washington, USA) y los gráficos de Bland Altman se realizaron utilizando el programa GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA). La normalidad de distribución de todos los datos fue evaluada con el test de Kolomogorov-Smirnov y se utilizaron estudios no paramétricos para el análisis de los datos.

La repetibilidad intraobservador se evaluó usando tres índices:

1) *Coeficiente de correlación intraclase (CCI)*. Los CCI fueron calculados para cada equipo, dividiendo la varianza entre sujetos entre la varianza total ($CCI = \sigma^2_b / (\sigma^2_b + \sigma^2_w)$). La varianza entre sujetos indica las diferencias entre individuos, mientras que la varianza dentro de los sujetos refleja diferencias entre las medidas hechas a un mismo individuo (error de medición). Por tanto, el CCI estima la proporción de la varianza total que es atribuible a diferencias reales entre sujetos (varianza “verdadera”), siendo 1 cuando no hay error en las mediciones de un mismo individuo, reflejando alta repetibilidad.

2) *Promedio de desviaciones estándar dentro de los sujetos (SDw)*. Para cada sujeto se calculó la desviación estándar de las cinco repeticiones de cada medida, posteriormente se obtuvo el promedio de estas desviaciones, para generar la desviación estándar esperada para un individuo promedio dentro de la muestra.

3) *Coeficiente de variación (CV)*. El CV fue calculado dividiendo el promedio de las desviaciones estándar dentro de los sujetos entre el promedio de las medias dentro de los sujetos. El coeficiente de variación es una medida estandarizada de variabilidad que permite la comparación entre datos que tienen diferentes medias. Un CV pequeño refleja mejor repetibilidad. Para facilitar su interpretación el CV fue expresado como porcentaje.

La comparación entre los programas computacionales y la repetibilidad inter observador fueron realizados usando:

1) *Gráficos de Bland-Altman*. Las diferencias entre equipos se graficaron comparando el promedio de ambos equipos, para evaluar así la concordancia entre todo el rango de mediciones. Una concordancia perfecta implica que la diferencia entre ambos equipos será cero. Los límites de concordancia (LC) fueron calculados como la diferencia promedio de las mediciones con cada equipo ± 1.96 desviaciones estándar (DE) de las diferencias. 2.00 DE es por definición, el rango de concordancia entre técnicas con el menor valor que indica una alta concordancia.

2) *Comparación de medias*. La comparación de medias se realizó mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

La comparación entre los programas computacionales y la clasificación clínica se realizó mediante la prueba Chi Cuadrada.

Resultados

Se evaluaron 54 imágenes de 54 pacientes con una edad promedio de 32.74 ± 17.82 años (rango 8 a 73 años), el 66.7% fueron del sexo femenino.

Repetibilidad intraobservador

En la tabla 1 se muestran los resultados de cada una de las 5 mediciones por equipo así como el coeficiente de correlación intraclase, desviación estándar intra sujeto y coeficiente de variación.

Comparación ambos programas

El promedio de la medición con el programa Phoenix fue de $24.48 \pm 13.97\%$ (IC95% 20.67,28.29) y para el programa ImageJ fue de 29.05 ± 15.17 (IC95% 24.91,33.19), la diferencia entre ambos equipos fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). La comparación entre ambos equipos demostró unos límites de concordancia ente ambos programas estuvieron entre -18.55 y 9.14, los gráficos de Bland Altman se presentan en la figura 3.

Repetibilidad interobservador

El promedio de la medición con el programa ImageJ para el primer observador (MGL) fue de $27.91 \pm 14.82\%$ (IC95% 23.87,31.96) y para el segundo observador (LAGB) fue de 29.05 ± 15.17 (IC95% 24.91,33.19), la diferencia entre ambos equipos no fue estadísticamente significativa ($p = 0.60$). La comparación entre ambos equipos demostró unos límites de concordancia ente ambos programas estuvieron entre -14.09 y 11.82, los gráficos de Bland Altman se presentan en la figura 4.

El promedio de la medición con el programa Phoenix para el primer observador (MGL) fue de $24.48 \pm 13.97\%$ (IC95% 20.67,28.29) y para el segundo observador (LAGB) fue de 24.93 ± 12.70 (IC95% 21.46,28.40), la diferencia entre ambos equipos no fue estadísticamente significativa ($p = 0.32$). La comparación entre ambos equipos demostró unos límites de concordancia ente ambos programas estuvieron entre -10.46 y 9.55, los gráficos de Bland Altman se presentan en la figura 5.

Comparación clínica vs programas computacionales

Para la evaluación clínica se eliminaron 3 imágenes (imagen 5,9 y 41) que a juicio del observador clínico no podían ser estadificadas de forma adecuada, con la clasificación clínica se clasificaron 14 imágenes como grado 0, ninguno de los programas computacionales tuvo una imagen en ese grado, además, la clasificación clínica clasificó a 6 pacientes con estadio 4, mientras que con el programa ImageJ solo una imagen se clasificó con la misma severidad y con el Phoenix ningún paciente tuvo una pérdida glandular estadio 4. La distribución completa se observa en la figura 6.

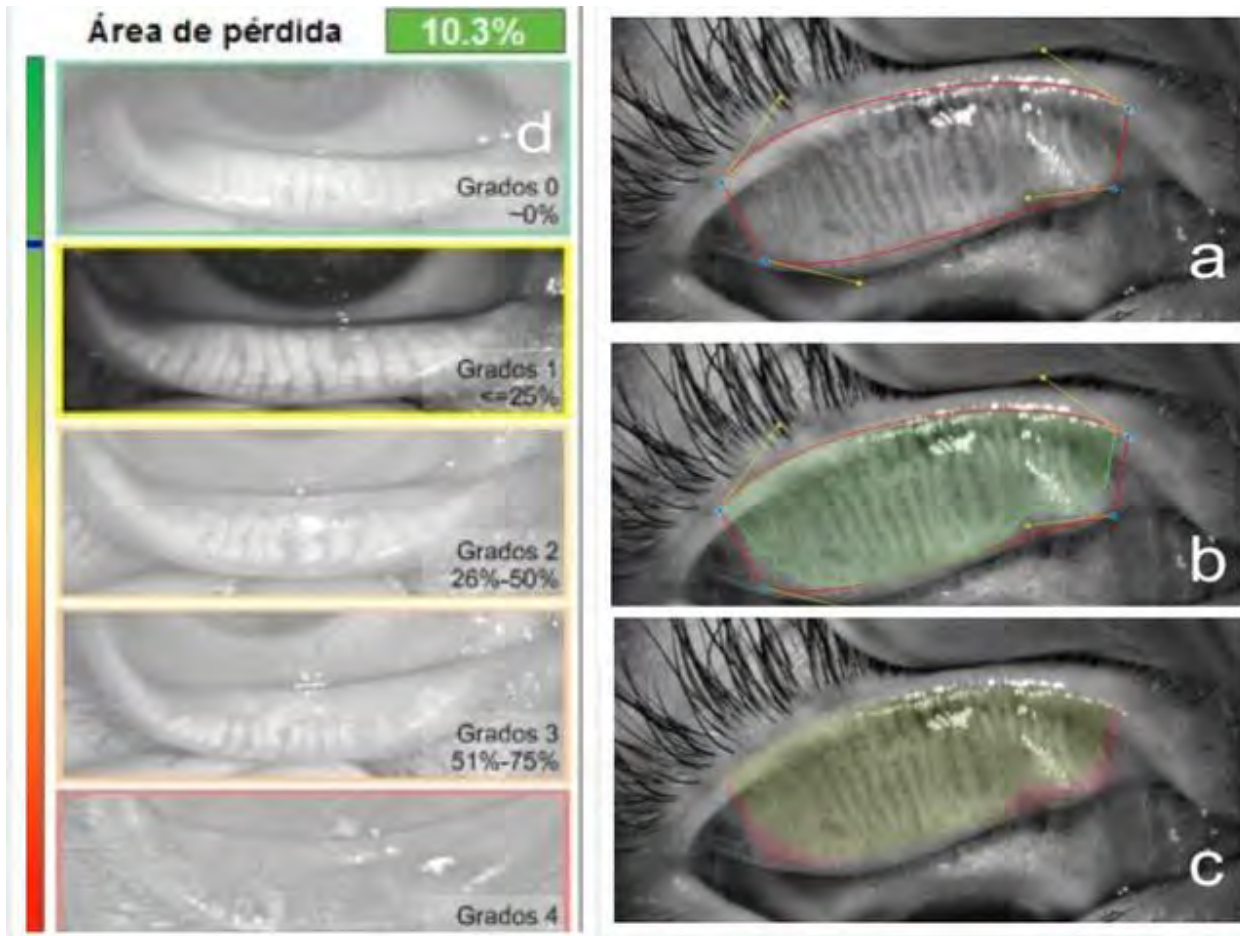


Fig. 1(a) Limitación del área total del párpado evertido. (b) Selección del área con glándulas de Meibomio. (c) Cálculo del área perdida

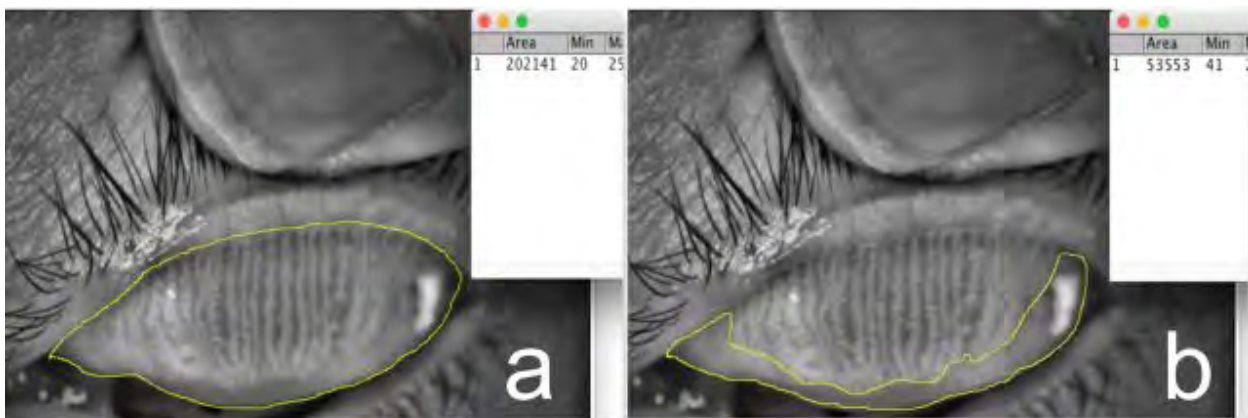


Figura 2 (a) Medición del área total de las GM. (b) Medición del APGM con el software ImageJ.

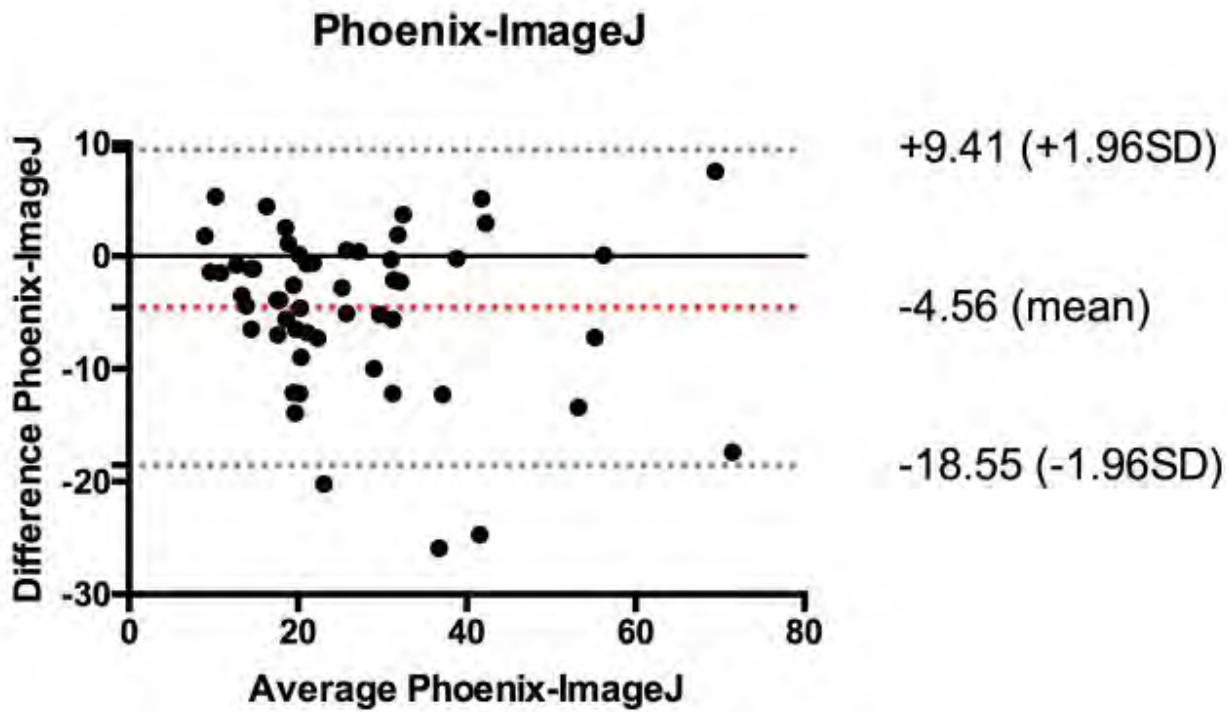


Fig. 3 gráficos de Bland Altman comparación entre ambos programas.

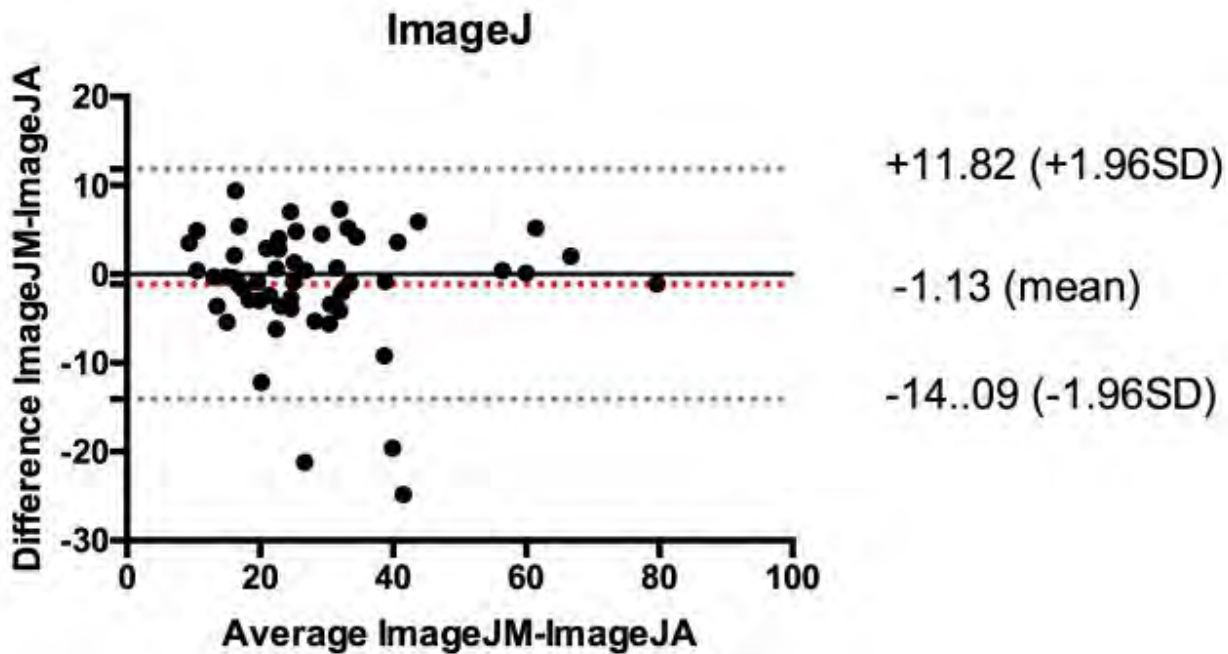


Fig. 4 gráficos de Bland Altman repetibilidad interobservador con el programa ImageJ

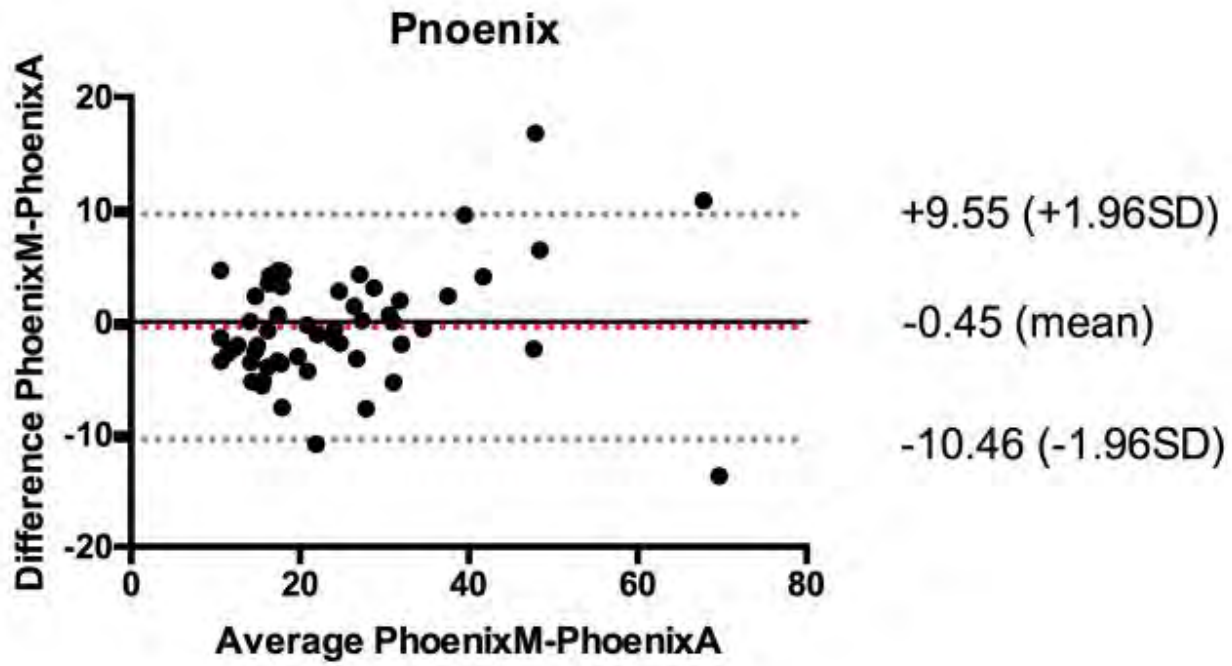


Fig. 5 gráficos de Bland Altman repetibilidad interobservador con el programa Phoenix

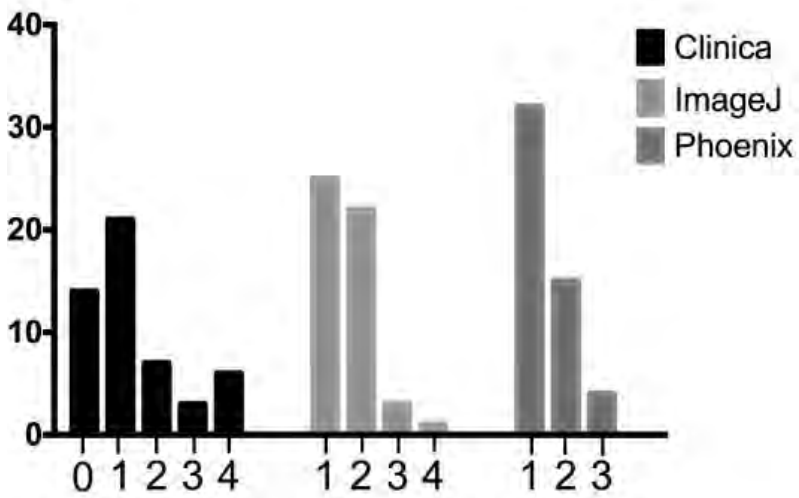


Fig. 6 Distribución completa

Programa	M1%	M2%	M3%	M4%	M5%	CCI	DEw%	CV %
Phoenix	24.48±13.97	24.28±12.57	24.55±12.84	25.76±13.17	25.77±13.21	.989	2.54	11.85
ImageJ	29.04±15.16	27.85±14.61	28.51±13.33	26.77±12.58	28.59±13.10	.988	2.94	10.88

Tabla 1 Repetibilidad intraobservador

BIBLIOGRAFÍA

- Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan DA. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):1938-1978.
- Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(10):1266-1270.
- Horwath-Winter J, Berghold A, Schmut O, et al. Evaluation of the clinical course of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(10):1364-1368.
- Viso E, Rodriguez-Ares MT, Abelenda D, Oubina B, Gude F. Prevalence of asymptomatic and symptomatic meibomian gland dysfunction in the general population of Spain. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(6):2601-2606.
- Tomlinson A, Bron AJ, Korb DR, et al. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the diagnosis subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(4):2006-2049.
- Pult H, Riede-Pult BH, Nichols JJ. Relation between upper and lower lids' meibomian gland morphology, tear film, and dry eye. *Optom Vis Sci.* 2012;89(3):E310-315.
- Srinivasan S, Menzies K, Sorbara L, Jones L. Infrared imaging of meibomian gland structure using a novel keratograph. *Optom Vis Sci.* 2012;89(5):788-794.
- Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology.* 2008;115(5):911-915.
- Menzies KL, Srinivasan S, Prokopich CL, Jones L. Infrared imaging of meibomian glands and evaluation of the lipid layer in Sjogren's syndrome patients and nondry eye controls. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(2):836-841.
- The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):75-92.
- Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). *Ocul Surf.* 2007;5(2):108-152.
- Garcia-Feijoo J, Sampaolesi JR. A multicenter evaluation of ocular surface disease prevalence in patients with glaucoma. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:441-446.
- Chalmers RL, Begley CG, Caffery B. Validation of the 5-Item Dry Eye Questionnaire (DEQ-5): Discrimination across self-assessed severity and aqueous tear deficient dry eye diagnoses. *Cont Lens Anterior Eye.* 2010;33(2):55-60.
- Garza-Leon M, et al. Meibografía. Nueva tecnología para la evaluación de las glándulas de Meibomio. *Rev Mex Oftalmol.* 2016.