



Universidad de Valladolid

TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LA LONGITUD AXIAL TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN PACIENTES MIOPE

Autor

Alejandro Marcos Rodrigo

Tutor

Dr. Miguel José Maldonado López



Facultad de Medicina – Universidad de Valladolid

Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA)

Valladolid, junio de 2018

*A los más **pacientes**: mis padres, mi hermano y mi hermana.*

Quienes, mas que nadie, lidian con mis ausencias.

“De todas las formas de mentira, las más terribles son las que juegan con nuestras esperanzas y anhelos más íntimos, como la salud”

Dr. Miguel Marcos

“El que quiere interesar a los demás tiene que provocarlos”

Salvador Dalí

Contenido

I. Resumen.....	- 1 -
II. Introducción	- 2 -
Contexto.....	- 2 -
Justificación	- 2 -
Hipótesis	- 3 -
Objetivos.....	- 4 -
III. Material y Métodos	- 4 -
Diseño del Estudio.....	- 4 -
Aspectos Éticos	- 4 -
Sistemática	- 4 -
Análisis Estadísticos.....	- 6 -
IV. Resultados.....	- 8 -
Estadística Descriptiva.....	- 8 -
Estadística Analítica	- 9 -
V. Discusión	- 13 -
Del Material y métodos.....	- 13 -
De los Resultados	- 15 -
De las Limitaciones	- 15 -
VI. Conclusiones	- 16 -
VII. Bibliografía	- 17 -

I. Resumen

Se estima que el 52% de la población mundial sufrirá miopía en 2050, con un 10% de miopía magna. El desarrollo de miopía magna se ha correlacionado con la edad de aparición de miopía, siendo la longitud axial el parámetro objetivo que mejor monitoriza el incremento de la miopía en la infancia y la adolescencia. Así, las nuevas terapias médicas enfocadas al enlentecimiento y reducción de la longitud axial del ojo (atropina 0.01% o 7-metilxantina) podrían limitar las complicaciones derivadas de la alta miopía. Se hace por ello necesario distinguir la variabilidad de las medidas de longitud axial (AL) en distintos días, en pacientes miopes y altos miopes, para distinguirla de un aumento real de la longitud axial en las distintas visitas.

Un mismo observador midió, mediante interferometría óptica, la AL de ambos ojos de 50 sujetos participantes, en dos sesiones separadas por un periodo inferior a 4 meses, en que no se espera un crecimiento real de la AL, durante el mismo rango horario. Tras la adquisición de las medidas, y mediante un análisis estadístico de Bland y Altman, se estimó la reproducibilidad inter-sesión de las medidas.

Se obtuvo una desviación estándar de la AL intra-sujeto inter-sesión de $1.25\mu\text{m}$ y una reproducibilidad inter-sesión de $88\mu\text{m}$. Segmentando el análisis según criterios biométricos, la desviación estándar de la AL fue de $0.3\mu\text{m}$ en ojos emétopes y $0.8\mu\text{m}$ en ojos miopes. Clínicamente pueden entenderse como variaciones pequeñas, tanto en valores absolutos como porcentuales; tratándose así de medidas altamente reproducibles. El estudio segmentado entre ojos emétopes, miopes y altos miopes confirmó la alta reproducibilidad de medidas inter-sesión en todos los grupos.

La medida de la longitud axial mediante interferometría presenta una excelente reproducibilidad intersesión, lo que permite monitorizar el crecimiento de la miopía tanto en magnitudes bajas como elevadas. Un incremento en la longitud axial superior a 0.088mm supera la variabilidad inter-sesión esperada, indicando, por tanto, crecimiento real de la miopía.

II. Introducción

Contexto

La miopía y su evolución a Miopía Magna son defectos de refracción debidos a la progresiva elongación axial del ojo y/o defectos en la curvatura corneal.

Se define la Miopía Magna o Alta Miopía como aquel defecto de refracción que necesite de una corrección mayor de $-5.00D$ (1,2). Esta última, que puede ir acompañada de complicaciones mayores, e incluso ceguera, hace necesario un seguimiento y control más estrecho de los pacientes afectados(2) siendo la longitud axial el parámetro objetivo que mejor monitoriza el incremento de la miopía en la infancia y la adolescencia(3).

La OMS estimaba en 2010 que el 27% de la población mundial (1893 millones de personas) estaba afectada de miopía, siendo un 2,8% de la población (170 millones) Miopía Magna o Alta Miopía(1,2) . Para el año 2050 se estima un aumento de la prevalencia, llegando a afectar hasta el 52% de la población mundial (4949 millones) con un 10.0% de Miopía Magna (925 millones)(1,2).

Mientras en adultos la primera causa de discapacidad visual son las cataratas, en jóvenes lo es la miopía(2,4), asociando patología retiniana(2,5), así como incrementando el riesgo de cataratas(2,6) y glaucoma(2,7).

Se ha visto como el desarrollo de Miopía Magna se correlaciona con la edad de aparición de miopía; de este modo, frenando la progresión de la miopía es posible limitar las complicaciones asociadas a Alta Miopía(1,8).

Justificación

Nuevos estudios y prometedoras alternativas en tratamientos médicos van surgiendo para tratar de frenar o enlentecer la progresión de la miopía, así como recomendaciones en cuanto al estilo de vida(2,8,9), sumándose a la tradicional corrección con lentes y a la ortoqueratología(2).

El uso de atropina 0.01% – aprobada por la FDA para el tratamiento de la ambliopía, no así para miopía – ha demostrado ser beneficiosa para el enlentecimiento de la progresión de la miopía en niños(2,9,10). Por su parte, el

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE

tratamiento con 7-metilxantina, se ha demostrado capaz de reducir y enlentecer la elongación axial del ojo(2,9,11).

Las medidas de AL por interferometría óptica son un parámetro útil para la estimación objetiva de la progresión de la miopía, superando a la clasificación refractiva pura clásica al evitarse artefactos derivados del estado acomodativo ocular durante la exploración(12).

Con todo ello, se estima fundamental distinguir la variabilidad de las medidas de longitud axial (AL), en distintos días, en pacientes miopes y altos miopes; para diferenciarlo del crecimiento real de la longitud axial.

ZEISS IOLMaster® se ha establecido como *Gold Standard*(13) en el seguimiento de los pacientes con miopía y miopía magna, así como en la evaluación del éxito de las investigaciones de éstos nuevos tratamientos médicos y farmacológicos. Es abundante la literatura científica que aborda la repetibilidad de medidas intra-sesión(14), así como la reproducibilidad inter-dispositivo(15,16) . No obstante, ningún estudio aborda aún de forma específica la reproducibilidad de medidas – entre distintas sesiones – con un mismo observador, de la deformidad o elongación axial del ojo en individuos miopes y altos miopes con IOLMaster. Incluso, los pocos estudios que abordan reproducibilidad, bien lo hacen intersesión e inter-observador(15), bien no utilizan la metodología más adecuada para ello(17); siendo el análisis estadístico de datos propuesto por Bland y Altman el más apropiado, ya que permite distinguir el error aleatorio del error sistemático en las medidas(18-21).

Describir cuales son los límites en la variabilidad de medidas, que distinguen el error aleatorio intersesión de una variación de la AL real en la naturaleza, se considera imprescindible para valorar con corrección el efecto de potenciales terapias médicas de control de la miopía.

Hipótesis

Las medidas de AL por interferometría de coherencia parcial óptica (ICP) son suficientemente reproducibles entre dos sesiones mediante ZEISS IOLMaster® 500. A su vez, no se espera que dichas medidas registren una mayor variabilidad en ojos miopes que en el resto de ametropías u ojos emétopes.

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE

Objetivos

Objetivo Principal del Estudio

Estudiar la reproducibilidad intersesión de las medidas de la AL en ojos miopes y altos miopes mediante ICP óptica.

Objetivos Secundarios

Comparar la reproducibilidad de las medidas de la AL por ICP en ojos miopes a diferencia de altos miopes.

Comparar la reproducibilidad intersesión por ICP en ojos miopes y ojos no miopes (emétropes e hipermétropes).

III. Material y Métodos

Diseño del Estudio

Se planeó un estudio experimental para comprobar la *reproducibilidad intersesión* de la toma de medidas de longitud axial (AL) mediante biometría óptica no invasiva; así como la comparación de dichas medias entre ojos miopes, altos miopes, hipermétropes y emétropes. El diseño del estudio y los procedimientos se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki(22) . Se proveyó de información detallada sobre la naturaleza de la investigación y se dispuso el correspondiente consentimiento informado para la participación en estudios de investigación y en éste en concreto (VER ANEXO D).

Aspectos Éticos

El estudio fue aprobado por la Comisión Investigación del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid en la reunión de 23 de noviembre de 2017 (VER ANEXO A) así como por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid-Este (CEIC-VA-ESTE-HCUV) el 14 de diciembre de 2017 con el código PI 17-864 (VER ANEXO B)

Sistemática

En el estudio se recogieron las medidas de ambos ojos de 50 pacientes del IOBA. Se incluyeron aquellos sujetos emétropes y amétropes (miopes, altos miopes e hipermétropes) sanos y con facultades para comprender, aceptar y que dieron su consentimiento para la inclusión de sus datos en estudios de investigación. Dichos pacientes acudieron para la realización de medidas previas

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE

a cirugías de lentes intraoculares. Se excluyeron los pacientes ya sometidos a tratamientos oftálmicos médicos o quirúrgicos, que pudieran conllevar variaciones en la AL. Las medidas de AL se tomaron mediante el actual *Gold Standard*, interferometría de coherencia parcial óptica (ICP) con ZEISS IOLMaster® 500(13,23).

ZEISS IOLMaster® 500 realiza las mediciones mediante un diodo laser que emite un doble haz de luz coaxial de 780nm de alta coherencia, midiendo la reflexión de los mismos entre córnea-epitelio pigmentario retiniano. Esto previene la sensibilidad ante movimientos longitudinales del globo ocular y permite realizar la biometría con riesgo nulo para el paciente, al ser no invasivo y sin contacto(13,23).

Dos optometristas con experiencia fueron asignados al estudio, realizando cada observador las medidas de un mismo paciente, para minimizar las variaciones debidas al manejo del instrumento. Para realizar la medición, el observador indicaba al paciente como colocarse, con la barbilla en la mentonera, la cabeza sobre la cinta de apoyo frontal y sujetándose en los dos agarres laterales. Se alineaban después los ojos del paciente y el IOL Master 500® con el nivel de los puntos rojos de fijación hasta enfocar los 6 spots periféricos(24). Una vez colocado el paciente, se indicaba que parpadease, para obtener una película de lágrima homogénea(25) y mirase directamente a la luz roja parpadeante, de modo que la AL medida sea la AL de refracción sobre el centro de la mácula, en lugar de la AL anatómica(24). Durante la adquisición de las medidas, los pacientes fueron instruidos en no fijar la mirada sobre objetos cercanos para no inducir un cambio en la longitud axial, debido a cambios en el grosor coroideo durante la acomodación(26). En casos de dificultades para ver la luz roja de fijación con el ojo estudiado se pidió fijar la vista en un objeto alejado en frente de forma provisional(24).

La definición de reproducibilidad adoptada en este estudio es la establecida por la *British Standards Institution* y la *International Standards Organization*(27).

Reproducibilidad Intersesión: Conjunto de lecturas obtenidas, bajo condiciones de reproducibilidad, utilizando el mismo método. Se recogieron 2

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE

medidas consecutivas de AL obtenidas en ambos ojos de pacientes que no se habían sometido a tratamientos oftálmicos médicos o quirúrgicos, separadas por un lapso de tiempo máximo aproximado de 4 meses en que no cabría esperar un crecimiento real de la AL del ojo.

Comparación entre ojos miopes y altos miopes: tradicionalmente se ha estimado la severidad de los defectos refractivos según equivalentes esféricos (SE), expresados en dioptrías (D). En este estudio definimos miopía como una $-5.00D < SE \leq -0.50D$, siendo así miopía magna o alta miopía una $SE \leq -5.00D$ (1,28,29). Se clasificaron también los ojos siguiendo criterios biométricos, estableciendo que existe miopía en ojos con $24.50mm < AL < 26.00mm$ y miopía magna en ojos con $AL > 26mm$ (29-31).

Comparación entre ojos miopes y no miopes: De modo análogo se estableció la emetropía en una $-0.50D < SE < +0.50$ y la hipermetropía en $SE \geq +0.50D$ para realizar los análisis comparativos correspondientes. Según criterios biométricos, se clasificaron los ojos en emétopes si $22.00 mm < AL < 24.50mm$ e hipermétropes si $AL < 22.00mm$ (31,32).

Análisis Estadísticos

Mediante una plantilla de datos (VER ANEXO C) se recogieron las medidas y datos de interés para el estudio. Dichos datos fueron transferidos posteriormente a un soporte informático seguro, encriptado y protegido por contraseña, Microsoft® Excel para Mac, versión 16.12. No se recogieron datos de filiación, identificándose cada paciente por un número dentro del estudio.

Se transfirieron los datos de un total de 100 ojos a una base de datos en IBM® SPSS® Statistics, versión 25, para macOS, donde se realizaron todos los cálculos y gráficos estadísticos. La distribución normal de los datos fue comprobada mediante test de Saphiro-Wilks y Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors. Todos los datos exhibían una distribución normal. Dada la nula información aportada por sendos ojos de un mismo paciente(33-35), se utilizaron tablas de aleatorización(36) para incluir solo 1 ojo por paciente ($n = 50$), evitándose así errores derivados de la toma de ambos valores en órganos pareados(33-35).

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE

Las nuevas distribuciones, de acuerdo con los parámetros citados anteriormente, se ajustaban una distribución normal. Mediante un test *t-Student* se evaluó la presencia de diferencias sistemáticas entre las medidas tomadas en uno y otro día (también denominado *error sistemático*) en la muestra. Se elaboraron gráficos de diferencias frente a medias ("*Bland-Altman plots*") para evaluar la relación entre diferencias de AL y las medidas obtenidas, así como la distribución de las mismas(18-21). El LoA (límite de concordancia) del 95% se definió como la media de las diferencias de las medidas obtenidas entre ambas sesiones $(\overline{AL_{1+2}}) \pm 1.96s$ (19,21,25), donde valores más bajos indicarían mayor reproducibilidad(20,21,25); siendo "s" la desviación estándar de dichas diferencias. Mediante un ANOVA se calculó la desviación estándar de las medidas de los 50 ojos que conforman la muestra objeto de estudio (desviación estándar intra-individuo, S_W). $2.77s_W$ se corresponde con la reproducibilidad intersesión(19,25). La reproducibilidad intersesión se expresó también como el porcentaje de la media de las medidas $(CR = \frac{2.77s_W}{\bar{x}_{AL_2+AL_1}})$ (19,25). El coeficiente de variación intra-individuo (CV_W) se calculó como: $CV_W = \frac{S_W}{\bar{x}_{AL_2+AL_1}}$ (19,25). Se obtuvieron coeficientes de correlación de Pearson y Spearman para evaluar posibles asociaciones entre las variables (diferencia entre medidas – AL_{2-1} – y media de las medidas tomadas en 2 días diferentes – $\overline{AL_{1+2}}$).

Se realizaron análisis segmentados según los criterios biométricos y refractivos citados. Las comparaciones se establecieron tomando los siguientes criterios:

Criterios biométricos: ojos miopes, altos miopes y emétopes.

Criterios refractivos: ojos miopes, altos miopes, ojos con defectos de refracción mixto (hipermetropía + miopía) y ojos emétopes + hipermétropes.

Se consideró estadísticamente significativo, para todos los test estadísticos, un $p < 0.05$. Los datos de las diferentes tablas y figuras se expresan en milímetros.

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE

IV. Resultados

Al evaluar el coeficiente de correlación entre AL de OD y OI, para una muestra total de 100 ojos, se encontró una correlación cuasi perfecta entre ambos, r = 0.968; ρ < 0.001; r_s = 0.963; ρ < 0.001, como se puede apreciar en la Fig. I.

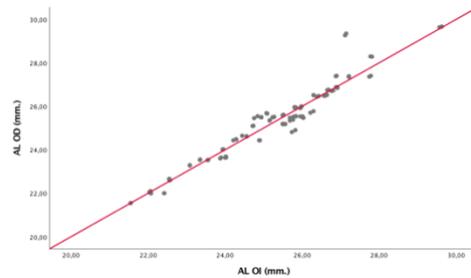


Figura I. Correlación entre AL_OD y AL_OI. Se puede apreciar una pendiente a ≈ 1

Dado que ambos ojos no aportaron más información que uno solo de cada paciente, y para evitar errores derivados de la toma de datos de más de un órgano pareado en cada paciente (33-35), mediante tablas de aleatorización(36) se extrajeron los datos correspondientes a un solo ojo aleatorio por individuo, resultando una muestra total objeto de estudio, n = 50 ojos.

Estadística Descriptiva

El estudio reclutó un total de 50 pacientes (17 hombres y 33 mujeres), con una edad media de 34.38 ± 9.77 años [17 – 67]; EEM = 0.55. De los ojos estudiados, según criterios biométricos, el 68% eran miopes o altos miopes (18 miopes, 16 altos miopes) y el 32% emétopes (16 ojos). Fig. II. Siguiendo criterios refractivos, el 80% eran miopes o altos miopes, en un 10% el defecto de refracción era mixto, un 8% eran hipermétropes y un 2% emétopes. Entendida la alta miopía o Miopía Magna como aquella cuyo defecto de refracción es < -5.00D(1) , del total de ojos un 32% eran miopes y un 48% altos miopes (Fig. II).

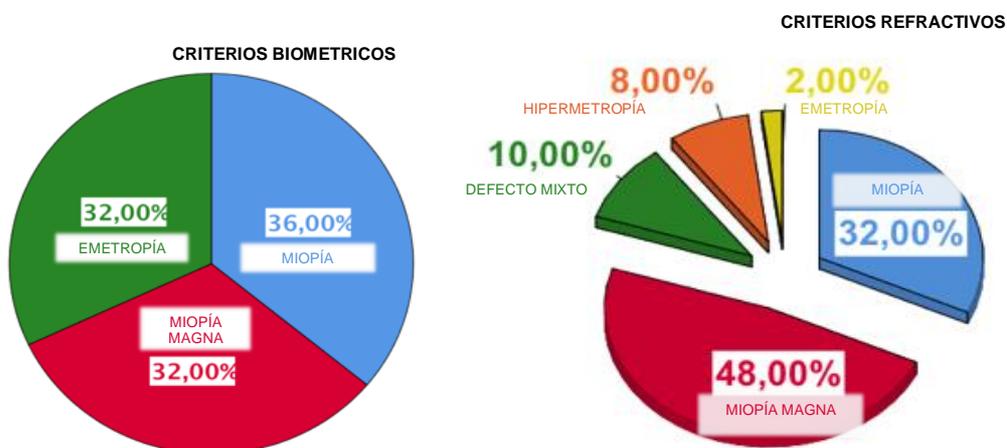


Figura II Distribución de frecuencias de ametropías de la muestra de ojos estudiados según criterios biométricos y refractivos.

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE

En las tablas se presentan los datos descriptivos de AL en los días 1 y 2 (AL1 y AL2, respectivamente), para los datos agrupados según criterios biométricos (*Tabla 1*) y refractivos puros (*Tabla 2*).

Tabla 1 Descriptivos de los datos de AL en los días 1 y 2 para datos agrupados según criterios biométricos de ametropías y emetropía.

		CRITERIOS BIOMÉTRICOS			
		EMETROPÍA	MIOPIA	MIOPIA MAGNA	HIPERMETROPÍA
AL1	Media	23,26	25,36	27,00	.
	Desviación estándar	,97	,43	,91	.
AL2	Media	23,24	25,37	27,01	.
	Desviación estándar	,94	,42	,91	.
MEDIA AL	Media	23,25	25,37	27,00	.
	Desviación estándar	,96	,42	,91	.
	N total	16	18	16	0
DIFERENCIA AL	Media	-,02	,01	,01	.
	Desviación estándar	,06	,04	,03	.

Tabla 2 Descriptivos de los datos de AL en los días 1 y 2 para datos agrupados según criterios refractivos puros de ametropías y emetropía.

		CRITERIOS REFRACTIVOS PUROS				
		EMETROPÍA	MIOPIA	MIOPIA MAGNA	DEFECTO MIXTO	HIPERMETROPÍA
AL1	Media	23,64	24,75	26,40	23,70	22,20
	Desviación estándar	.	,99	1,17	1,42	,31
AL2	Media	23,60	24,75	26,41	23,69	22,21
	Desviación estándar	.	1,01	1,16	1,41	,30
MEDIA AL	Media	23,62	24,75	26,41	23,70	22,20
	Desviación estándar	.	1,00	1,17	1,42	,31
	N total	1	16	24	5	4
DIFERENCIA AL	Media	-,04	,00	,01	-,01	,01
	Desviación estándar	.	,07	,03	,02	,03

Estadística Analítica

Los test de normalidad demostraron la normalidad de las distribuciones de datos de AL₁ y AL₂ (*Fig. III*). Los descriptivos de las medias y diferencias de AL₁ y AL₂ aparecen reflejados en las *Tablas 1 y 2*.

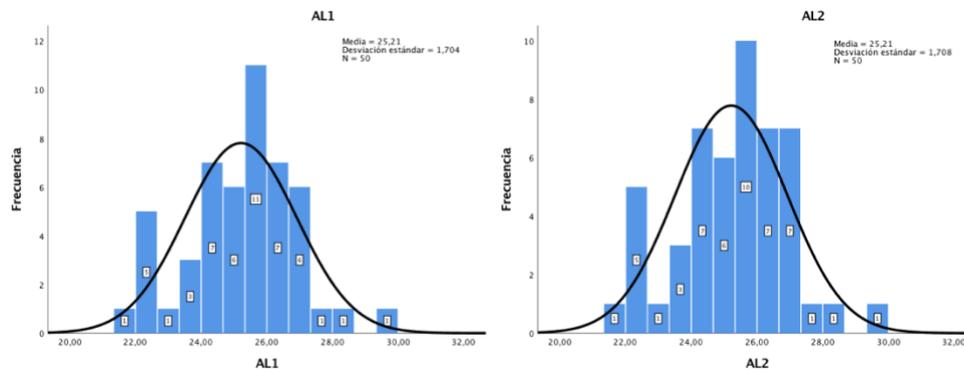


Figura III Distribución de frecuencias de los datos de AL₁ y AL₂.

**REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE**

Mediante un test t-Student (*Tabla 3*) no se pudo establecer existencia de diferencias sistemáticas significativas.

Tabla 3 Test t-Student para datos pareados. Se rechazó H_0 , con un nivel de significación $\rho = 0.642 \Rightarrow \rho > 0.05$; $n = 50$.

Correlaciones de muestras emparejadas				
Par 1	AL2 & AL1	N	Correlación	Sig.
Par 1	AL2 & AL1	50	1,000	,000

Prueba de muestras emparejadas								
Par 1	AL2 - AL1	Diferencias emparejadas				t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desv. Estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1	AL2 - AL1	,00300	,04532	-,00988	,01588	,468	49	,642

El análisis de los datos mediante gráficas de Bland y Altman arrojó un “bias” o sesgo de 0.003mm, para una $n = 50$. El LoA superior calculado de +0.092 y el LoA inferior de -0.086 están reflejados junto al sesgo de los datos estudiados en la *Figura IV*.

$$[(+)LoA = \overline{AL_{2-1}} + 1.96 \times 0.05; (-)LoA = \overline{AL_{2-1}} - 1.96 \times 0.045].$$

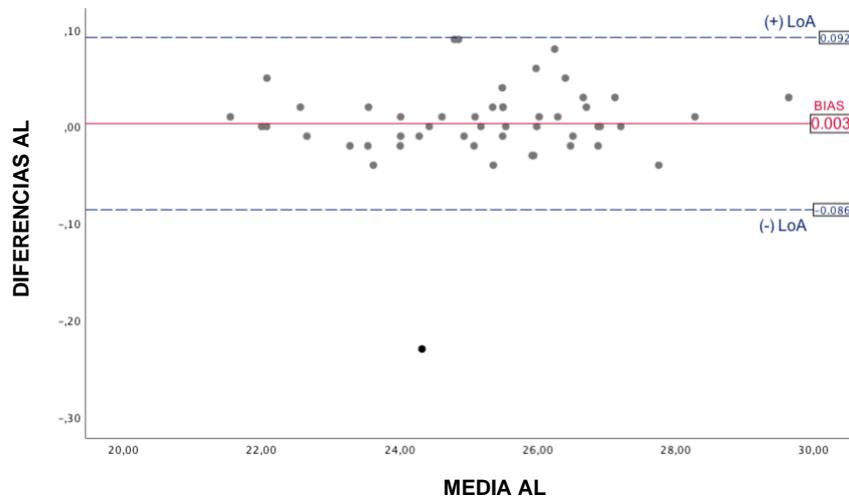


Figura IV Gráficos de Bland y Altman ($\overline{AL_{1+2}}$ frente a AL_{2-1}) para una $n = 50$. Se calcularon los LoA (“limits of agreement”) superior e inferior (líneas quebradas) y el “bias” o sesgo (línea continua). Se puede apreciar un valor “outlier” para una $\overline{AL_{1+2}} = 24.33\text{mm}$ y una $AL_{2-1} = -0.23\text{mm}$. Todos los valores restantes se encuentran en el intervalo del 95% de los límites de concordancia.

No pudo afirmarse la existencia de correlación entre la distribución de las diferencias de AL y las medias mediante test de correlación de Pearson o Spearman ($\rho > 0.05$). *Tabla 4*.

Tabla 4 Coeficientes de Correlación de Pearson y Rho de Spearman para $\overline{AL_{1+2}}$ y AL_{2-1} . El nivel de significación $\rho > 0.05$; $n = 50$.

	MEDIA AL			Rho de Spearman			
	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral)	N	MEDIA AL			
				Coef. correlación	Sig. (bilateral)	N	
MEDIA AL	1		50	MEDIA AL	1,000	.	50
DIFERENCIA AL	,092	,524	50	DIFERENCIA AL	,115	,426	50

**REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE**

El coeficiente de variación intra-individuo (CV_w) y la reproducibilidad intersesión calculados están reflejados en la *Tabla 5*.

Tabla 5 CV_w y reproducibilidad expresados en % junto a la $\overline{AL_{1+2}}$ para una $n = 50$. Medidas en milímetros.

REPRODUCIBILIDAD INTERSESIÓN (n = 50)			
Media Global AL (Rango)	S_w	Reproducibilidad (Coeficiente de R)	CV_w (%)
25,21(21.55/29.65)	0.032	0.088 (0.003%)	0.125

Dado el valor extremo (reflejado en la *Fig. IV*), se realizaron los mismos cálculos y gráficas de Bland y Altman para una muestra corregida $n_c = 49$, descartando dicho valor de la muestra objeto de estudio(20). Los cálculos obtenidos se reflejan en las *Tablas 6-9* y *Fig. V*.

Se obtuvieron también los LoA para la distribución de $\overline{AL_{2-1}}$ sin segmentar, respecto a criterios refractivos de miopía, reflejada en la *Figura VI*.

Tabla 6 Descriptivos de la muestra corregida $n_c = 49$.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Estándar
MEDIA AL	49	21,55	29,65	25,2310	1,71875
DIFERENCIA AL	49	-,04	,09	,0078	,03070
N válido (por lista)	49				

Tabla 7 Test *t-Student* para datos pareados. Se comprueba una correlación perfecta, estadísticamente muy significativa, entre medidas de AL_1 y AL_2 para los sujetos objeto de estudio. No puede afirmarse la existencia de diferencias sistemáticas entre dichas medidas (AL_2-AL_1). Se rechazó H_0 , con un nivel de significación $\rho = 0.083 \Rightarrow \rho > 0.05$; $n_c = 49$.

Correlaciones de muestras emparejadas

	N	Correlación	Sig.
Par 1 AL2 & AL1	49	1,000	,000

Prueba de muestras emparejadas

		Diferencias emparejadas				t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desv. Estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1	AL2 - AL1	,00776	,03070	-,00106	,01657	1,768	48	,083

Tabla 8 Coeficientes de Correlación de Pearson y Rho de Spearman para $\overline{AL_{1+2}}$ y AL_{2-1} . El nivel de significación $\rho > 0.05$; $n_c = 49$. No se puede afirmar correlación entre $\overline{AL_{1+2}}$ y AL_{2-1} .

	MEDIA AL				Rho de Spearman		
	Correlación de Pearson	Sig. (bilateral)	N		MEDIA AL		
				Coef. correlación	Sig. (bilateral)	N	
MEDIA AL	1		49	1,000	.	49	
DIFERENCIA AL	,055	,710	49	,089	,542	49	

**REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE**

Tabla 9 CV_w y reproducibilidad expresados en % junto a la \overline{AL}_{1+2} para una $n_c = 49$.

REPRODUCIBILIDAD INTERSESIÓN ($n_c = 49$)

Media Global AL (Rango)	S_w	Reproducibilidad (Coeficiente de R)	CV_w (%)
25,23 (21.55/29.65)	0.032	0.088 (0.003%)	0,125

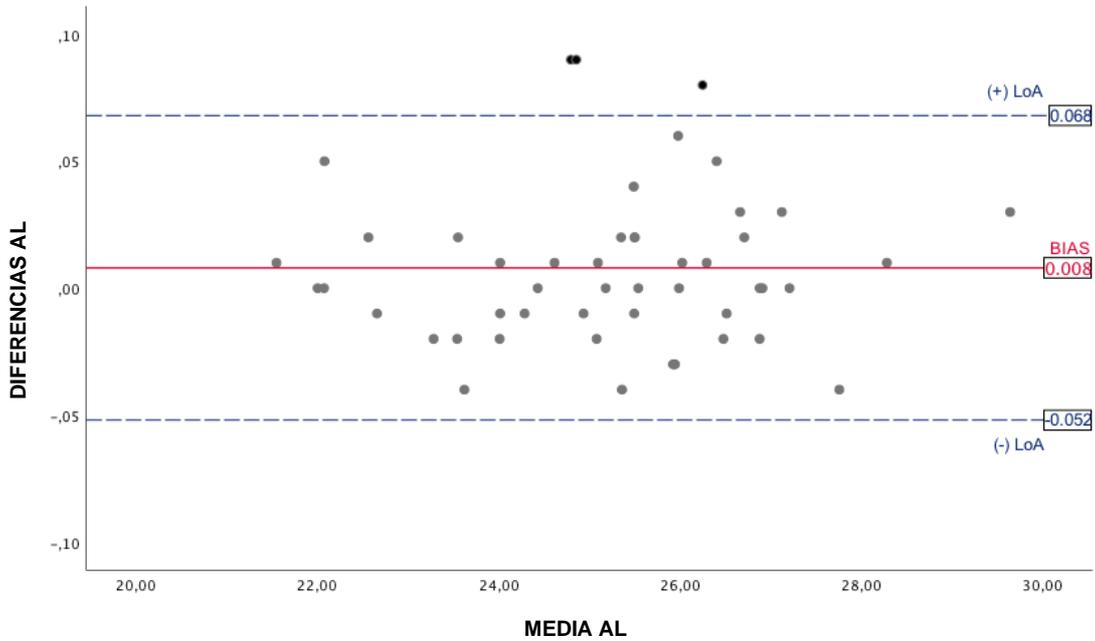


Figura V Gráficos de Bland y Altman (\overline{AL}_{1+2} frente a AL_{2-1}) para una $n_c = 49$. El 94% de los datos estudiados (46 de 49) se encuentran en el intervalo del 95% de los límites de concordancia.

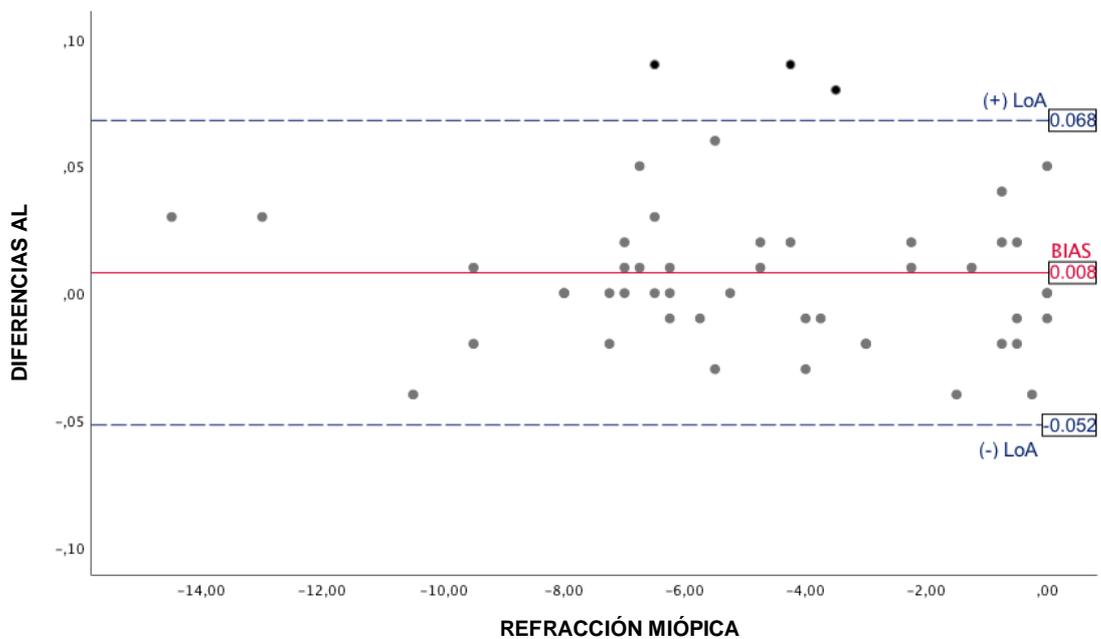


Figura VI Gráficos de Bland y Altman de AL_{2-1} frente a REFRACCIÓN MIÓPICA. El 94% de los datos estudiados se encuentran en el intervalo del 95% de los límites de concordancia.

**REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE**

Una vez filtrados los datos para la muestra $n_c = 49$, según criterios biométricos (AL) en ojos miopes, altos miopes y emétopes; la reproducibilidad intersesión calculada y representada está reflejada en las *Tablas 10 y 11* y en las *Figuras VII, VIII y IX* del *anexo E*.

Reagrupando datos según parámetros refractivos (SE) se obtuvieron las *Figuras X, XI, XII y XIII* y las *Tablas 12 y 13*, presentes en el ANEXO E.

Tabla 10 Descriptivos de la muestra $n_c = 49$ segmentados por ametropía, según criterios biométricos.

		CRITERIOS BIOMÉTRICOS			
		EMETROPÍA	MIOPIA	MIOPIA MAGNA	HIPERMETROPÍA
MEDIA AL	Media	23,18	25,37	27,00	.
	Desviación estándar	,95	,42	,91	.
	N total	15	18	16	0
DIFERENCIA AL	Media	,00	,01	,01	.
	Desviación estándar	,02	,04	,03	.

Tabla 11 CV_w y reproducibilidad expresados en % junto a la $\overline{AL_{1+2}}$ para una $n_c = 49$; segmentados por ametropía según criterios biométricos.

REPRODUCIBILIDAD INTERSESIÓN ($n_c = 49$)

	Media Global AL (Rango)	S_w	Reproducibilidad (Coeficiente de R)	CV_w (%)
Emétopes	23,18 (21.55/24.43)	0.007	0.02 (0.001%)	0.03
Miopes	25,37 (24.62/25.99)	0.021	0.06 (0.002%)	0.08
Altos Miopes	27.00 (26.03/29.65)	<0.001	<0.001 (<0.001%)	<0.01

V. Discusión

Del Material y métodos

La sistemática de este trabajo hace hincapié en el estudio de reproducibilidad mediante el análisis estadístico propuesto por Bland y Altman, reconocida como la realmente apropiada para este tipo de estudios(18-20). El error en la toma de medidas se ha calculado, en mucha de la literatura científica disponible, acudiendo a parámetros como la comparación de medias de las medidas (que no tiene en cuenta la precisión de la medida), el coeficiente de correlación entre medidas (que mide realmente asociación de medidas, no concordancia con la realidad) o la regresión lineal (que no es sensible a errores sistemáticos entre ambas medidas)(18). La sistemática de este estudio según la metodología propuesta por Bland y Altman, sería la realmente apropiada para

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE

estudios de repetibilidad y reproducibilidad de medidas, pues es capaz de establecer el rango esperable de variabilidad entre 2 medidas y con ello la diferencia entre, la variabilidad esperable por error sistemático (debido al instrumento, operador, interacción con el paciente) y error aleatorio (por el hecho de realizar mas de una medida; de una variación real presente en la naturaleza. Diferencias entre medidas $< 2.77S_w$ (Reproducibilidad), serán – con un 95% de probabilidades en nuestro caso – debidas a errores aleatorios, siempre que no exista correlación entre medidas.

Existen diversos instrumentos para estimar la AL en oftalmología además del IOLMaster, como AL-Scan, (Nidek Co.) o Lenstar LS 900 (Haag-Streit AG)(16,37,38). No obstante, se ha elegido IOLMaster se ha establecido como Gold Standard en la estimación de AL en clínica e investigación, sin haberse abordado hasta ahora la reproducibilidad de sus medidas inter-sesión con un mismo observador, algo esencial para el control clínico de la progresión de la miopía.

Una mayor exactitud de los datos podría conseguirse realizando las sucesivas mediciones a misma hora cada día. Algunos estudios proponen realizar las medidas entre las 11AM y las 14PM(39), en cualquier caso, no existe uniformidad en cuanto al mejor periodo de medición de ojos, si bien es cierto que deben evitarse variaciones diurnas que lleven a un error en la toma de datos. En nuestro caso las mediciones se realizaron entre 11AM y 18PM, periodo usual de consulta con los pacientes y en que se esperaría la mínima variabilidad de la AL(40) derivada de cambios en la oxigenación de la córnea durante la noche, (que da lugar a un cierto edema corneal en las primeras horas tras el despertar) o de presión arterial intraocular (máxima en la mañana, siguiendo un ritmo circadiano)(40).

Del mismo modo, un periodo de seguimiento más corto podría asegurar una mayor certeza de ausencia de variaciones en la AL. Estudios anteriores establecían solo un aumento de 0.13mm en 2 años, aunque se estima que ojos altos miopes tienen un crecimiento mayor (41). No obstante, las citas de control médico no suelen producirse en la práctica clínica habitual en periodos más cortos que éste; siendo además suficiente en nuestro estudio para establecer la

**REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE**

repetibilidad de medidas y su utilidad como criterio de control médico de progresión miópica.

De los Resultados

Se obtuvo una desviación estándar de AL intra-sujeto inter-sesión de $1.25\mu\text{m}$ ($CV_W = 0.125\%$) y una reproducibilidad inter-sesión para una $n_C = 49$ de $88\mu\text{m}$ ($0,088\text{mm}$). Realizando el análisis segmentado según criterios biométricos, dicha desviación intra-sujeto fue incluso inferior ($0.3\mu\text{m} - CV_W = 0.030\%$ en ojos emétopes – y $0.8\mu\text{m} - CV_W = 0.084\%$ – en miopes).

Al establecer los LoA para una $n_C = 49$ no se encontraron diferencias notables en cuanto a reproducibilidad intersesión agrupando a los sujetos por criterios biométricos o refractivos puros; en ambos casos el 94% de las medidas obtenidas se encontraron dentro del 95% de los límites de concordancia.

El estudio segmentado de reproducibilidad en ojos miopes y altos miopes confirmó la alta reproducibilidad de medidas inter-sesión ($2.77S_W \Rightarrow 59\mu\text{m}$ en miopía y $< 0.01\mu\text{m}$ en alta miopía). En ojos emétopes, ésta fue de $20\mu\text{m}$.

Un análisis segmentado entre individuos miopes, altos miopes y no miopes según criterios refractivos arrojó resultados similares ($2.77S_W \Rightarrow 62\mu\text{m}$ en ojos miopes y $0.00\mu\text{m}$ en altos miopes, así como emétopes e hipermetropes o defectos de refracción mixtos), no encontrándose diferencias notables entre la agrupación de la ametropía y el grado de miopía según criterios biométricos o refractivos.

Clínicamente pueden entenderse todas las anteriores como variaciones pequeñas, tanto en valores absolutos como porcentuales; tratándose así de medidas altamente reproducibles.

De las Limitaciones

Un mayor tamaño de muestra podría arrojar conclusiones más robustas, al igual que un mayor número de pacientes emétopes e hipermetropes. No obstante, la muestra de 50 pacientes obtenida resultó suficiente para cumplir nuestros objetivos de análisis y es similar (e incluso mayor) que las muestras presentes en otros estudios(12,42).

Aunque estudios previos subrayan como la AL varía con la edad hasta los 15 años(43,44), no se puede descartar que existan variaciones de la AL por

encima de esta edad; en cualquiera de los casos, no es esperable que se den en lapsos de tiempo inferiores a 4 meses y todos los pacientes incluidos en el estudio tenían 17 años o más.

El sexo no se estimó como un factor diferencial en cuanto a reproducibilidad de medidas inter-sesión(44).

Estudios recientes establecen ya las limitaciones a la hora de interpretar resultados entre estudios en los que se tiene en cuenta distintos criterios para diferenciar entre emetropía, miopía y miopía magna(31). De acuerdo con ello y para unificar medidas, nuestro estándar sigue los criterios presentes en la mayor parte de la literatura científica(1).

VI. Conclusiones

La estimación de la progresión de la miopía mediante medidas de AL por interferometría de coherencia óptica es altamente reproducible inter-sesión, tanto en individuos miopes como altos miopes y no miopes.

La reproducibilidad de ojos miopes y altos miopes es similar, no encontrándose diferencias estimables. De igual modo, el rango de variabilidad en ojos no miopes (emétropes e hipermétropes) debido a errores aleatorios es muy pequeño.

La reproducibilidad esperable siguiendo criterios de clasificación tanto biométricos como refractivos puros es similar, a pesar de encontrarse el primero menos afectado por otros parámetros, como puede ser la acomodación del cristalino.

Variaciones en la AL medida mediante interferometría que excedan 0.088mm en dos días diferentes pueden atribuirse a un aumento neto de la longitud axial, lo que proporciona una valiosa información para distinguir la potencial efectividad de estrategias terapéuticas, de la variabilidad inter-sesión esperable con este sistema diagnóstico.

VII. Bibliografía

- (1) Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 2016;123(5):1036-1042.
- (2) World Health Organization. Impact of increasing prevalence of myopia and high myopia: report of the Joint World Health Organization – Brien Holden Vision Institute Global Scientific Meeting on Myopia, University of New South Wales, Sydney, Australia, 16–18 March 2015. Department for Management of NCDs, Disability, Violence and Injury Prevention (NVI) - World Health Organization 2016.
- (3) LAM C, Edwards M, Millodot M. A 2-Year Longitudinal Study of Myopia Progression and Optical Component Changes. *Optometry Vision Sci* 1999;76(6).
- (4) Xu L, Wang Y, Li Y, Wang Y, Cui T, Li J, et al. Causes of blindness and visual impairment in urban and rural areas in Beijing: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2006;113(7):1134. e11.
- (5) The Eye Disease Case-Control Study, Group. Risk Factors for Idiopathic Rhegmatogenous Retinal Detachment. *American Journal of Epidemiology* 1993;137(7):749-757.
- (6) Younan C, Mitchell P, Cumming RG, Rochtchina E, Wang JJ. Myopia and incident cataract and cataract surgery: the Blue Mountains Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(12):3625-3632.
- (7) Qiu M, Wang SY, Singh K, Lin SC. Association between myopia and glaucoma in the United States population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(1):830-835.
- (8) Morgan IG, French AN, Ashby RS, Guo X, Ding X, He M, et al. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. *Progress in Retinal and Eye Research* 2018;62:134-149.
- (9) Holden B, Sankaridurg P, Smith E, Aller T, Jong M, He M. Myopia, an underrated global challenge to vision: where the current data takes us on myopia control. *Eye* 2014;28(2):142.
- (10) Chia A, Chua W, Cheung Y, Wong W, Lingham A, Fong A, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology* 2012;119(2):347-354.

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE

- (11) Trier K, Ribel-Madsen SM, Cui D, Christensen SB. Systemic 7-methylxanthine in retarding axial eye growth and myopia progression: a 36-month pilot study. *Journal of ocular biology, diseases, and informatics* 2008;1(2-4):85.
- (12) Drexler W, Findl O, Schmetterer L, Hitzemberger CK, Fercher AF. Eye elongation during accommodation in humans: differences between emmetropes and myopes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(11):2140-2147.
- (13) Maria Muzyka-Woźniak, Adam Oleszko. Comparison of anterior segment parameters and axial length measurements performed on a Scheimpflug device with biometry function and a reference optical biometer. *International Ophthalmology* 2018;13:1-8.
- (14) Kimura S, Hasebe S, Miyata M, Hamasaki I, Ohtsuki H. Axial length measurement using partial coherence interferometry in myopic children: repeatability of the measurement and comparison with refractive components. *Jpn J Ophthalmol* 2007;51(2):105-110.
- (15) Hua Y, Qiu W, Xiao Q, Wu Q. Precision (repeatability and reproducibility) of ocular parameters obtained by the Tomey OA-2000 biometer compared to the IOLMaster in healthy eyes. *PloS one* 2018;13(2):e0193023.
- (16) Yu X, Chen H, Savini G, Zheng Q, Song B, Tu R, et al. Precision of a new ocular biometer in children and comparison with IOLMaster. *Scientific Reports* 2018;8(1):1304.
- (17) Vogel A, Dick HB, Krummenauer F. Reproducibility of optical biometry using partial coherence interferometry: intraobserver and interobserver reliability. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2001;27(12):1961-1968.
- (18) Altman DG, Bland JM. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *The statistician* 1983;32(3):307-317.
- (19) Bland M. *An introduction to medical statistics*. 3. ed, reprint. ed. Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press; 2005.
- (20) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England)* 1986;1(8476):307.
- (21) Giavarina D. Understanding Bland Altman analysis. *Biochemia medica* 2015;25(2):141-151.
- (22) General Assembly of the World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent* 2014;81(3):14.

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE

- (23) Garzón N, Muñoz Mendoza M, Poyales Galón F. Cálculo de la potencia de lentes intraoculares. *Gaceta Óptica* 2008;(425):22-25.
- (24) Torres Hernández, Leivin Carini. Estudio de técnicas biométricas y cálculo de la lente intraocular. Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA): Universidad de Valladolid; 2012.
- (25) Maldonado MJ, Lopez-Miguel A, Nieto JC, Cano-Parra J, Calvo B, Alio JL. Reliability of Noncontact Pachymetry after Laser In Situ Keratomileusis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2009;50(9):4135.
- (26) Drexler W, Findl O, Schmetterer L, Hitzenberger CK, Fercher AF. Eye elongation during accommodation in humans: differences between emmetropes and myopes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1998;39(11):2140.
- (27) British Standards Institution, International Standards Organization. Accuracy (Trueness and Precision) of Measurement Methods and Results Part 1. General Principles and Definitions. BS ISO 5725-1 1995;1.
- (28) Meng W, Butterworth J, Malecaze F, Calvas P. Axial Length of Myopia: A Review of Current Research. *Ophthalmologica* 2011;225(3):127-134.
- (29) Narváez J, Zimmerman G, Stulting RD, Chang DH. Accuracy of intraocular lens power prediction using the Hoffer Q, Holladay 1, Holladay 2, and SRK/T formulas. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2006;32(12):2050-2053.
- (30) Luoli Zhang, Xiangui He, Xiaomei Qu, Xiaofang You, Bingjie Wang, Huijing Shi, et al. Refraction and Ocular Biometry of Preschool Children in Shanghai, China. *Journal of Ophthalmology* 2018;2018.
- (31) Cumberland PM, Bountziouka V, Rahi JS. Impact of varying the definition of myopia on estimates of prevalence and associations with risk factors: time for an approach that serves research, practice and policy. *Br J Ophthalmol* 2018;0:1-6.
- (32) Morgan IG, Rose KA, Ellwein LB. Is emmetropia the natural endpoint for human refractive development? An analysis of population-based data from the refractive error study in children (RESC). *Acta ophthalmologica* 2010;88(8):877-884.
- (33) Rosner B. Statistical methods in ophthalmology: an adjustment for the intraclass correlation between eyes. *Biometrics* 1982;38(1):105-114.
- (34) Ederer F. Shall We Count Numbers of Eyes or Numbers of Subjects? *Archives of Ophthalmology* 1973;89(1):1-2.
- (35) Sutton AJ, Muir KR, Jones AC. Two knees or one person: data analysis strategies for paired joints or organs. *Annals of the rheumatic diseases* 1997;56(7):401-402.

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE

(36) E. Dallal, Gerard. Randomization.com. [sede Web] 2008 [actualizada el 16 de julio de 2008; acceso 13 de mayo de 2018]; Disponible en: <http://www.randomization.com>.

(37) Yağcı R, Güler E, Kulak AE, Erdoğan BD, Balcı M, Hepşen İF. Repeatability and reproducibility of a new optical biometer in normal and keratoconic eyes. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2015;41(1):171-177.

(38) Kaswin G, Rousseau A, Mgarrech M, Barreau E, Labetoulle M. Biometry and intraocular lens power calculation results with a new optical biometry device: comparison with the gold standard. *Journal of Cataract & Refractive Surgery* 2014;40(4):593-600.

(39) Muscat S, McKay N, Parks S, Kemp E, Keating D. Repeatability and reproducibility of corneal thickness measurements by optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(6):1791-1795.

(40) Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5121-5129.

(41) Saka N, Moriyama M, Shimada N, Nagaoka N, Fukuda K, Hayashi K, et al. Changes of axial length measured by IOL master during 2 years in eyes of adults with pathologic myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(2):495-499.

(42) Hitzenberger CK. Optical measurement of the axial eye length by laser Doppler interferometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32(3):616-624.

(43) Gordon RA, Donzis PB. Refractive development of the human eye. *Arch Ophthalmol* 1985;103(6):785-789.

(44) Shufelt C, Fraser-Bell S, Ying-Lai M, Torres M, Varma R. Refractive error, ocular biometry, and lens opalescence in an adult population: the Los Angeles Latino Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(12):4450-4460.



ANEXOS

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE
– ANEXO A –



Universidad de Valladolid



COMISION DE INVESTIGACION

Dña. M^a Paz García García como **Secretaria de la Comisión de Investigación** del Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) de la Universidad de Valladolid,

CERTIFICA

Que el trabajo fin de grado titulado "**Reproducibilidad inter-sesión de las medidas de la longitud axial tomadas mediante interferometría óptica en pacientes miopes**" del alumno Alejandro Marcos Rodrigo se encuentra en el momento de la última reunión de la Comisión de Investigación de 23 de noviembre de 2017

X Aprobado

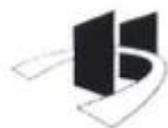
Pendiente de: _____

Y para que así conste expido el presente certificado.

En Valladolid, a 13 de diciembre de 2017

Fdo.: M^a Paz García García
Secretaria de la Comisión de Investigación

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE
– ANEXO B –



**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)**

Valladolid a 14 de Diciembre de 2017

En la reunión del CEIC/CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 14 de diciembre de 2017, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 17-864	REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN PACIENTES MIOPE.	I.P.: MIGUEL J. MALDONADO EQUIPO: ALEJANDRO MARCOS RODRIGO IOBA RECIBIDO: 01-12-2017
TFG		

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC/CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.


F. Javier Álvarez



Dr. F. Javier Álvarez.
CEIC/CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7, 47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077



REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL (AL) TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA EN PACIENTES MIOPE

PROTOCOLO: Versión 1. PI 17-864

HOJA DE DATOS

INFORMACIÓN DEL PACIENTE

HOSPITAL ID: _____ PACIENTE ID: # _____

EDAD: _____ años Fecha Nacimiento: ___/___/____
DD MM AAAA

SEXO: ♂ Masculino ♀ Femenino

CONSENTIMIENTO INFORMADO
 SI
 NO

DEFECTO DE REFRACCIÓN

Miopía Hipermetropía Astigmatismo Emétrope

Corrección

OD OI

_____D _____D
_____D _____D

Citas IOBA: (DD/MM/AAAA)

	Consulta	Anestesia	Cirugía	Otros
1ª →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2ª →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3ª →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4ª →	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DÍA 1

FECHA DE MEDICIÓN: (DD/MM/AAAA) ___/___/____

OD \overline{AL}_{OD} _____

K_{1OD} _____ DCA_{OD} _____

K_{2OD} _____ $W \sim W_{OD}$ _____

OI \overline{AL}_{OD} _____

K_{1OD} _____ DCA_{OD} _____

K_{2OD} _____ $W \sim W_{OD}$ _____

DÍA 2

FECHA DE MEDICIÓN: (DD/MM/AAAA) ___/___/____

OD \overline{AL}_{OD} _____

K_{1OD} _____ DCA_{OD} _____

K_{2OD} _____ $W \sim W_{OD}$ _____

OI \overline{AL}_{OD} _____

K_{1OD} _____ DCA_{OD} _____

K_{2OD} _____ $W \sim W_{OD}$ _____

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE
– ANEXO D –

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 3 47100 - VALLADOLID</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS</p> <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID – IOBA Versión 1 de 17-11-2017</p>	<p>Código: Edición: 01 Unidad Fecha: 17/11/2017 Pág.: 1 de 5</p>	 <p>Sacyl INSTITUTO CATALÁN DE OFTALMOLOGÍA Y OCU ioba INSTITUTO UNIVERSITARIO DE OFTALMOLOGÍA APLICADA</p>
--	---	--	--

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE
NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID
INSTITUTO UNIVERSITARIO DE OFTALMOBIOLOGÍA APLICADA – IOBA
Versión 1 de 17-11-2017

SERVICIO: Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA)

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Miguel José Maldonado López

TELÉFONO DE CONTACTO: 983 423 534 **EMAIL:** maldonado@ioba.med.uva.es

NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO:

**“Reproducibilidad inter-sesión de las medidas de la longitud axial tomadas
mediante interferometría óptica en pacientes miopes”**

VERSIÓN DE DOCUMENTO: Versión 1 [17 de nov. de 2017]

I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:

1. Importancia social y sanitaria de la Miopía y la Miopía Magna o Alta Miopía.

La miopía, comúnmente conocida como “*mala visión de lejos*” es una enfermedad derivada de una progresiva deformación del ojo que causa una visión borrosa en mayor o menor medida al tratar de enfocar un objeto lejano. Al acercamos a dicho objeto, el ojo consigue enfocar correctamente y percibimos una imagen bien definida. Para corregir la mala visión en miopes se prescriben las comúnmente llamadas “*gafas de lejos*”, de mayor o menor graduación o dioptrías (D) según sea el grado de deformación del ojo del paciente que la lente debe corregir.

La mayor parte de los pacientes miopes necesitan una corrección de hasta -6.00D (miopía simple o moderada) pero, en algunos casos, existe una deformación del ojo mayor de -6.00D que puede ir acompañada de complicaciones mayores, llegando hasta la ceguera; por lo que se hace necesario un seguimiento y control más estrecho de éstos.

La OMS estimaba en 2010 que el 27% de la población mundial (1893 millones de personas) estaban afectada de miopía, siendo un 2,8% de la población (170 millones) Miopía Magna o Alta Miopía. Para el año 2050 se estima un aumento de la prevalencia, llegando a afectar hasta el 52% de la población mundial (4949 millones) con un 10.0% de Miopía Magna (925 millones).

Se ha visto como, el desarrollo de Miopía Magna se correlaciona con la edad de aparición de miopía; de este modo, frenando la progresión de la miopía es posible limitar las complicaciones asociadas a Alta Miopía.

Se entrega copia de este documento al paciente

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE
– ANEXO D –

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 5 47003 - VALLADOLID</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS</p> <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID – IOBA Versión 1 de 17-11-2017</p>	<p>Código: Edición: 01 Unidad Fecha: 17/11/2017 Pág.: 2 de 5</p>	 <p>Sacyl UNIVERSIDAD DE VALLADOLID ioba Instituto de Investigación en Oftalmología</p>
--	---	--	--

Nuevos estudios y prometedoras alternativas van surgiendo en cuanto a tratamientos para tratar de frenar o enlentecer la progresión de la miopía; no obstante, ningún estudio aborda aún de forma específica la reproducibilidad de medidas, entre distintas sesiones, de la deformidad o elongación axial del ojo que nos permita evaluar el éxito del tratamiento en cada paciente.

2. Objetivos del estudio

El objetivo principal de éste estudio es, por ello, estudiar la reproducibilidad intersesión de la medida de la longitud axial (AL) en ojos miopes y altos miopes mediante interferometría. Así como comparar la reproducibilidad de dichas mediciones en ojos miopes, altos miopes y no miopes, emétopes e hipermetropes.

Los resultados de estos estudios ayudarán probablemente a diagnosticar y/o tratar de manera más precisa a los enfermos con una enfermedad como la suya.

II) Algunas consideraciones sobre su participación:

Es importante que Vd., como participante en esta línea de trabajo, conozca varios aspectos importantes:

A) Su participación es totalmente voluntaria. Dentro del proceso de asistencia hospitalaria por su enfermedad, se realizará una encuesta clínica. Esta encuesta no interferirá con los procesos diagnósticos o terapéuticos que usted ha de recibir por causa de su enfermedad

B) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.

C) Los procedimientos en los que Vd. participará son NO invasivos, NO existiendo contacto ni riesgo para usted. La duración de los mismos será de 1-2 minutos en total para la adquisición de medidas de ambos ojos, evitándole de éste modo un costo excesivo en tiempo.

D) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por su participación en el estudio. No obstante, la información generada en el mismo podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el participante.

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE
– ANEXO D –

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 3 47100 - VALLADOLID</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS</p> <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID – IOBA Versión 1 de 17-11-2017</p>	<p>Código: Edición: 01 Unidad: Fecha: 17/11/2017 Pág.: 3 de 5</p>	 <p>Sacyl UNIVERSIDAD DE VALLADOLID ioba Instituto de Investigación Biomédica de Valladolid</p>
--	---	---	--

E) La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, según lo indicado en la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999), de 13 de diciembre). Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada.

F) En todo momento el participante tendrá derecho de acceso, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio:

Dr. Miguel José Maldonado López

G) Los datos serán guardados de forma indefinida, lo que permitirá que puedan ser utilizados por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichos datos podrán ser cedidos a otros investigadores designados por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIC (Comité Ético de Investigación Clínica) del Área de Salud Valladolid Este.

H) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

I) Es posible que los estudios realizados aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla y transmitirla a sus familiares si así lo desea.

J) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio.

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL
TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN
PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE
– ANEXO D –

 <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 5 47100 - VALLADOLID</p>	<p>DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS</p> <p>HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID – IOBA Versión 1 de 17-11-2017</p>	<p>Código: Edición: 01 Unidad: Fecha: 17/11/2017 Pág.: 5 de 5</p>	 <p>Sacyl UNIVERSIDAD DE VALLADOLID ioba Instituto de Investigación en Oftalmología</p>
--	---	---	--

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.
APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO (CONTACTAR CON EL
INVESTIGADOR PRINCIPAL)**

Yo _____ revoco el consentimiento de
participación en el estudio, arriba firmado con fecha _____

Firma:

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE
 – ANEXO E –

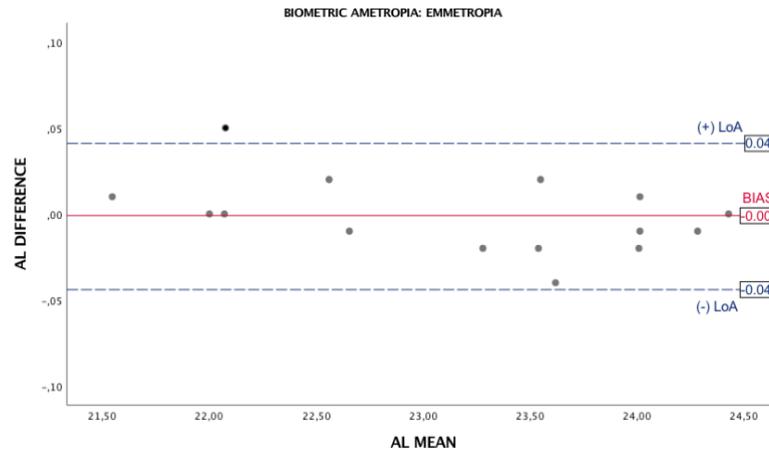


Figura VII. Gráficos de Bland y Altman ($\overline{AL_{1+2}}$ frente a AL_{2-1}) segmentados por ametropía como EMÉTROPESES según criterios biométricos. El 93% de los datos estudiados (14 de 15) se encuentran en el intervalo del 95% de los límites de concordancia.

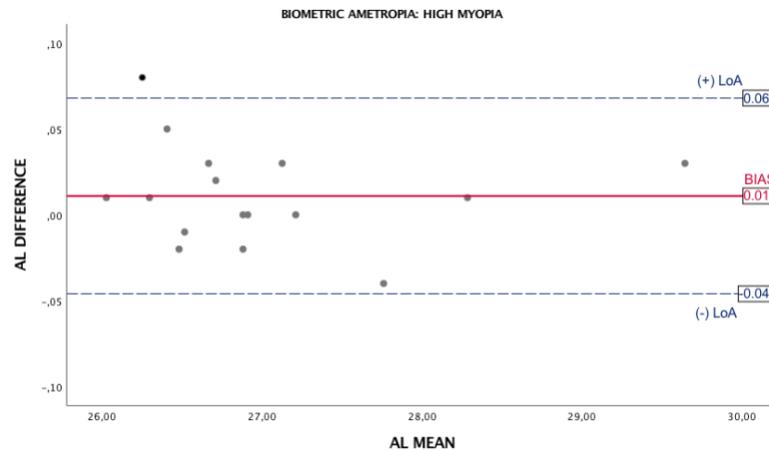


Figura VIII Gráficos de Bland y Altman ($\overline{AL_{1+2}}$ frente a AL_{2-1}) segmentados por ametropía como ALTOS MIOPESES según criterios biométricos. El 94% de los datos estudiados (15 de 16) se encuentran en el intervalo del 95% de los límites de concordancia.

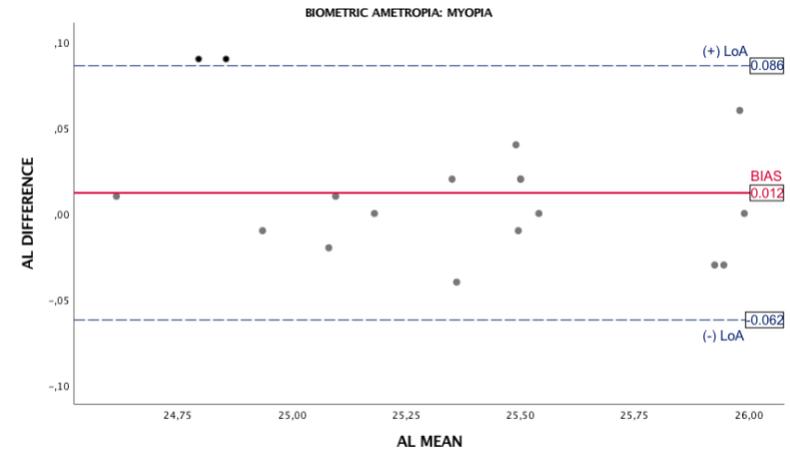


Figura VIII Gráficos de Bland y Altman ($\overline{AL_{1+2}}$ frente a AL_{2-1}) segmentados por ametropía como MIOPESES según criterios biométricos. El 89% de los datos estudiados (16 de 18) se encuentran en el intervalo del 95% de los límites de concordancia.

Tabla 13 Descriptivos de la muestra $n_c = 49$ segmentados por ametropía, según criterios refractivos.

		REFRACTIVE AMETROPIA			
		MYOPIA	HIGH MYOPIA	MIXED REFRACTION DEFECT	EMMETROPIA + HYPERMETROPIA
AL MEAN	Mean	24,77	26,41	23,70	22,48
	Standard Deviation	1,03	1,17	1,42	,69
	Total N	15	24	5	5
AL DIFFERENCE	Mean	,01	,01	-,01	,00
	Standard Deviation	,04	,03	,02	,03

Tabla 13 CV_w y reproducibilidad expresados en % junto a la $\overline{AL_{1+2}}$ para una $n_c = 49$; segmentados por ametropía según criterios refractivos.

REPRODUCIBILIDAD INTERSESIÓN ($n_c = 49$)

	Overall AL Mean (Range)	S_w	Reproducibility (Coefficient of R)	CV_w (%)
Miopes	24.77 (22.56/26.25)	0.022	0.062 (0.002%)	0.090
Altos Miopes	26.41 (24.43/29.65)	0.0×10^0	0.000 (0.000%)	0.000
Defecto de Refracción Mixto	23.70 (21.55/25.36)	0.0×10^0	0.000 (0.000%)	0.000
Emétropes + Hipermétropes	22.48 (22.00/23.62)	0.0×10^0	0.000 (0.000%)	0.090

REPRODUCIBILIDAD INTER-SESIÓN DE LAS MEDIDAS DE LONGITUD AXIAL TOMADAS MEDIANTE INTERFEROMETRÍA ÓPTICA EN PACIENTES MIOPE Y NO MIOPE
 – ANEXO E –

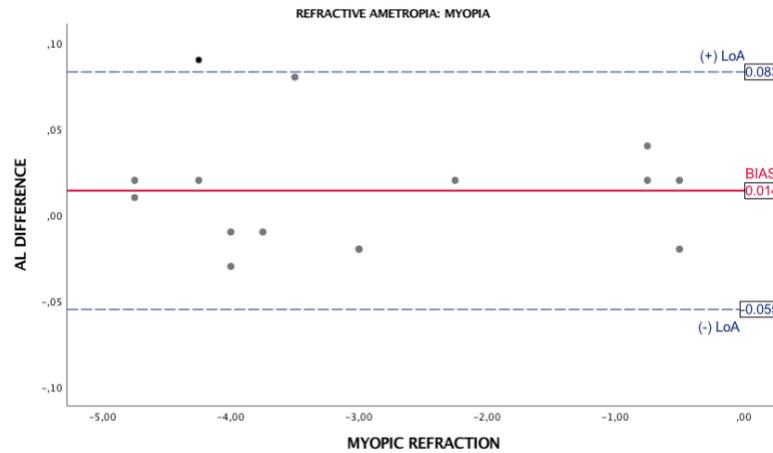


Figura XII Gráficos de Bland y Altman (REFRACCIÓN MIÓPICA frente a AL_{2-1}) segmentados por ametropía como MIOPEs según criterios refractivos. El 93% de los datos estudiados (13 de 14) se encuentran en el intervalo del 95% de los límites de concordancia.

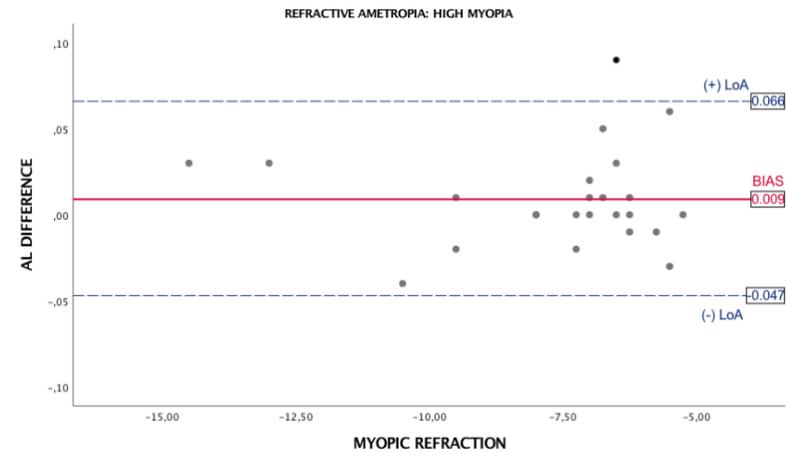


Figura XII Gráficos de Bland y Altman (REFRACCIÓN MIÓPICA frente a AL_{2-1}) segmentados por ametropía como ALTOS MIOPEs según criterios refractivos. El 96% de los datos estudiados (23 de 24) se encuentran en el intervalo del 95% de los límites de concordancia.

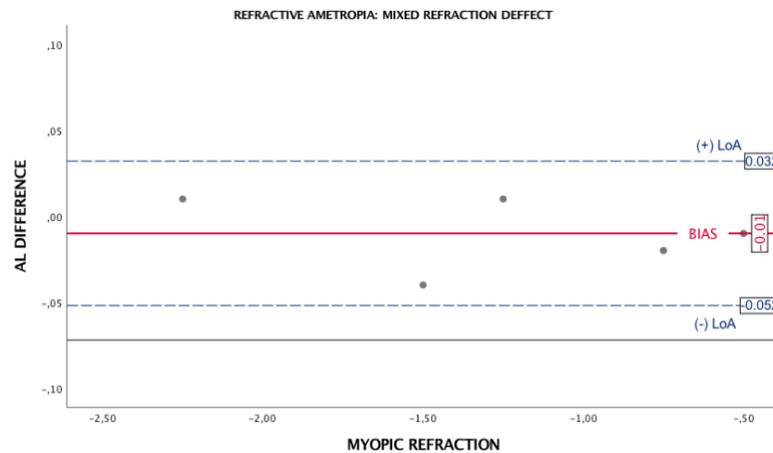


Figura XII Gráficos de Bland y Altman (REFRACCIÓN MIÓPICA frente a AL_{2-1}) segmentados por ametropía como DEFECTO DE REFRACCIÓN MIXTO según criterios refractivos. El 100% de los datos estudiados se encuentran en el intervalo del 95% de los límites de concordancia.

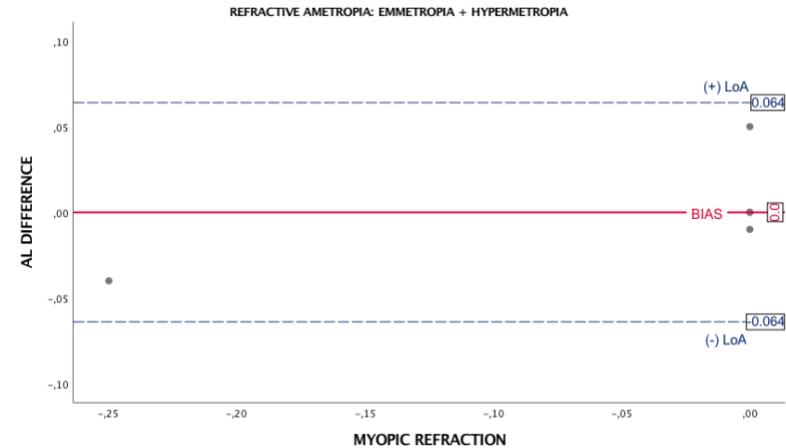


Figura XII Gráficos de Bland y Altman (REFRACCIÓN MIÓPICA frente a AL_{2-1}) segmentados por ametropía como EMÉTROPEs + HIPERMÉTROPEs según criterios refractivos. El 100% de los datos estudiados se encuentran en el intervalo del 95% de los límites de concordancia.

