

Resumen Ejecutivo

Informe del Taller Internacional sobre la Disfunción de las glándulas de Meibomio

Kelly K. Nichols, Gary N. Foulks, Anthony J. Bron, Ben J. Glasgow,
Murat Dogru, Kazuo Tsubota, Michael A. Lemp y David A. Sullivan



¿Estamos ante una nueva enfermedad? Absolutamente, no. La disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) es la enfermedad más frecuente en oftalmología. Tan frecuente que es parte normal del fisiológico proceso de envejecimiento. Como complicación de la misma aparece el ojo seco evaporativo, el más común de los ojos secos. Por ello, los síntomas de DGM son indistinguibles de los del ojo seco.

Hay que agradecer al *Tear Film and Ocular Surface Society* (TFOS) que tomara la iniciativa y nos reuniera para participar en un taller de consenso para tratar la DGM del mismo modo que hizo para el ojo seco. El estudio, publicado en *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, es fruto de un consenso trabajado durante más de dos años. Un total de 70 oftalmólogos de todo el mundo especialistas en superficie ocular hemos participado en el mismo. Se ha trabajado sobre la definición y clasificación de la enfermedad, sobre la epidemiología y los factores de riesgo, la clínica y métodos diagnósticos y sobre las opciones terapéuticas disponibles.

Hasta ahora, hemos empleado los términos blefaritis y meibomitis con escaso rigor. Debemos empezar a diferenciar las blefaritis de las blefaritis marginales, las blefaritis marginales anteriores de las posteriores y allí situar a las DGM. El término meibomitis/meibomiamitis sería una DGM con componente inflamatorio, lo que no siempre ocurre. En el documento de consenso hemos definido DGM como una alteración crónica y difusa de las glándulas de Meibomio, normalmente caracterizada por la obstrucción de los conductos terminales y/o cambios cualitativos/cuantitativos en la secreción glandular. Esto puede resultar en una alteración de la película lagrimal, síntomas de irritación ocular, inflamación clínicamente aparente y enfermedad de la superficie ocular. Las DGM pueden clasificarse en de baja producción o de alta producción. La primera a su vez puede ser hiposecretora u obstructiva, y esta última cicatricial o no cicatricial. Todas pueden ser primarias o secundarias a una patología ocular o sistémica. En el documento se recoge la alta prevalencia de la enfermedad y su asociación a ojo seco, aunque la falta de criterios diagnósticos previos dificulta el estudio epidemiológico. También se valora la asociación de la DGM al empleo de lentes de contacto, dermatitis seborreica y atópica, rosácea y empleo del ácido 13-cis-retinoico. Se evalúan los diferentes métodos diagnósticos disponibles en la actualidad: biomicroscopía, expresión glandular, meibografía, meibometría, interferometría, evaporimetría, etc. Finalmente, se presentan las diferentes alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad y futuras. Aplicación de calor local, higiene palpebral, lágrimas artificiales sin y con lípidos, antibioterapia local y sistémica, uso de antiinflamatorios, etc.

Se trata, en definitiva, de una obra de consenso que será sin duda referencia para futuros estudios, que representará un hito en el conocimiento de esta frecuente enfermedad y abrirá los ojos a los especialistas y no especialistas en superficie ocular para que busquen y traten a estos pacientes habitualmente infradiagnosticados.



José M. Benítez del Castillo
Catedrático de Oftalmología
Universidad Complutense de Madrid

■■■■ Prólogo del Dr. Tomás Martí Huguet

La reciente historia de la oftalmología nos demuestra que, en los últimos años, los grandes avances de la especialidad han sido precedidos de una fragmentación y compartimentación de las áreas de estudio de las diferentes estructuras del ojo. Como consecuencia de esta ramificación han surgido conceptos completamente nuevos y una nueva forma de abordar los problemas oculares y su tratamiento.

Singularmente, los que desde hace ya algunos años nos dedicamos al segmento anterior del ojo hemos visto con asombro como córnea, glaucoma y cristalino se constituían en subespecialidades. Como, dentro de la córnea, las cuestiones refractivas se separaban de las médicas, la membrana de Descemet adquiría vida propia y era susceptible de ser estudiada y manipulada al margen del estroma. La superficie ocular se tornaba un pequeño órgano en el que el limbo, sometido a la influencia de factores neuronales, vasculares, etc., era un centro regenerativo en estrecha relación con la película lagrimal, el parpadeo, el borde palpebral y la conjuntiva.

Como consecuencia, donde antes diagnosticábamos una queratitis inespecífica, ahora tenemos una insuficiencia límbica, y como resultado de un mejor conocimiento de la función y la fisiopatología podemos abordar un tratamiento mucho más específico y quizás programar una epiteliectomía secuencial o un trasplante de limbo.

Ahora le ha tocado al borde palpebral. Desde siempre, una enorme cantidad de pacientes han acudido a nuestras consultas expresando síntomas inespecíficos como picor, sensación de cuerpo extraño, irritación crónica etc., y desde siempre han sido englobados bajo el diagnóstico inespecífico de blefaritis: inflamación del borde libre del párpado, y tratados de forma inespecífica.

En los últimos 10 años han aumentado exponencialmente los estudios y publicaciones sobre el borde libre del párpado y su trascendental importancia en la formación y el mantenimiento de la película lagrimal. A medida que profundizamos en su estudio descubrimos nuevas funciones de viejas estructuras y aprendemos de las enfermedades que surgen de su disfunción.

Es, sin duda, el momento del consenso. De ponernos de acuerdo en las denominaciones, de poner nombre a las diferentes disfunciones y de llegar al tratamiento específico.

Enhorabuena a los autores que se han puesto manos a la obra y someten ahora sus conclusiones a la comunidad oftalmológica. Han comenzado por definir el término de disfunción de glándulas de Meibomio, y a partir de este simple acuerdo ya podemos empezar a valorar su prevalencia, sus causas, subtipos y posibilidades de tratamiento.

Sin duda aún nos queda mucho que aprender de esas pequeñas estructuras palpebrales, trascendentales para la superficie ocular.

Tomás Martí Huguet
Médico oftalmólogo
Jefe de sección de Córnea
Hospital Príncipes de España de Bellvitge

■■■■ Resumen Ejecutivo

Informe del Taller Internacional sobre la Disfunción de las glándulas de Meibomio

Resumen Ejecutivo

Informe del Taller Internacional sobre la Disfunción de las glándulas de Meibomio

Kelly K. Nichols, Gary N. Foulks, Anthony J. Bron, Ben J. Glasgow, Murat Dogru,
Kazuo Tsubota, Michael A. Lemp y David A. Sullivan

Introducción

La Disfunción de las Glándulas de Meibomio (DGM) es la principal causa del síndrome de ojo seco en todo el mundo. A pesar de que esta condición influye en la salud y el bienestar de millones de personas, no existe un consenso general respecto a la definición, clasificación, diagnóstico o terapia de la DGM. Para llegar a dicho consenso, la Sociedad *Tear Film & Ocular Surface* (TFOS, <http://www.TearFilm.org>), una organización sin ánimo de lucro, creó el Taller Internacional sobre la Disfunción de las glándulas de Meibomio (www.tearfilm.org/mgdworkshop/index.html), cuyos objetivos son:

- realizar una evaluación basada en la evidencia de la estructura y función de las glándulas de Meibomio tanto en estados de salud como de enfermedad,
- desarrollar una interpretación actual de la definición y clasificación de la DGM,
- evaluar los métodos de diagnóstico, evaluación y clasificación de la gravedad de la DGM,
- desarrollar recomendaciones para la gestión y terapia de la DGM,
- desarrollar unas normas apropiadas para el diseño de ensayos clínicos que permitan evaluar intervenciones farmacéuticas para el tratamiento de la DGM, y
- crear un resumen de recomendaciones para investigaciones futuras sobre la DGM.

El Taller sobre la DGM requirió más de 2 años para concluirse, terminando su informe a finales de 2010. El presente trabajo involucró a más de 50 expertos clínicos y en investigación básica de todo el mundo. Estos participantes, que fueron asignados a subcomités, revisaron la información publicada y examinaron la evidencia existente sobre las pruebas de referencia. Los informes de los subcomités se entregaron a todos los participantes del Taller, se presentaron en el foro abierto y se discutieron de manera interactiva.

La totalidad del informe del Taller ha sido publicado en inglés en la revista *IOVS (Investigative Ophthalmology & Visual Science)*. Además, también se ha traducido, al menos en parte, al chino, holandés, francés, alemán, griego, italiano, japonés, polaco, portugués, español, ruso y turco; dichas traducciones se pueden consultar en la página web de TFOS.

En este documento se presenta un resumen ejecutivo de las conclusiones y recomendaciones del taller sobre la DGM de TFOS. El material aquí presentado es un resumen del informe completo y, por lo tanto, se podrán consultar detalles adicionales, así como las referencias bibliográficas en la versión *online*, de acceso abierto.

- Este documento ha sido publicado y traducido con el permiso de TFOS (www.tearfilm.org).
- La versión original en inglés de este informe ha sido impreso en IOVS (www.iovs.org).
- Publicado por ARVO - Copyright ARVO (www.arvo.org).
- Traducción revisada por el Prof. Benítez del Castillo.

Definición y clasificación de la Disfunción de las glándulas de Meibomio

La Disfunción de las glándulas de Meibomio (DGM) es una anomalía crónica y difusa de las glándulas meibomianas, comúnmente caracterizada por la obstrucción del conducto terminal y/o cambios cualitativos/cuantitativos en la secreción glandular. Esto puede tener como resultado una alteración de la película lagrimal, síntomas de irritación ocular, inflamación clínicamente aparente y enfermedades de la superficie ocular.

Existen varias explicaciones basadas en la evidencia para la terminología utilizada en esta definición. El término disfunción se emplea porque la función de las glándulas meibomianas se ve alterada. El término difuso se emplea porque el desorden afecta a la mayor parte de las glándulas de Meibomio. Una participación restringida de las glándulas meibomianas, como en el caso del chalazión, tiende a no causar alteraciones en la película lagrimal ni en el epitelio de la superficie ocular, por lo que no se considera dentro del contexto de la DGM. La obstrucción de los orificios de las glándulas de Meibomio y de los conductos terminales, así como los cambios cualitativos y/o cuantitativos de las secreciones de dichas glándulas, se consideran los aspectos más representativos de la DGM. Asimismo, en la definición se incluyen síntomas subjetivos de irritación ocular, como los síntomas de mayor preocupación del paciente y, en ocasiones, del médico. La mejora de los síntomas del paciente es el principal objetivo en el tratamiento de la DGM. El papel de la inflamación en la etiología de la DGM es polémico e incierto.

En muchos textos se han utilizado los términos “blefaritis posterior” y DGM como si fueran sinónimos, pero estos términos no son intercambiables. El término blefaritis posterior se emplea para describir condiciones inflamatorias del borde posterior del párpado, de las cuales la DGM es solo una posible causa. En sus etapas iniciales, la DGM no suele asociarse a los signos clínicos característicos de la blefaritis posterior. En esta etapa, las personas afectadas pueden presentar síntomas o pueden ser asintomáticas y su condición ser considerada subclínica. A medida que avanza la DGM, se desarrollan los síntomas y los signos en el borde posterior del párpado, con cambios en la capacidad de exprimir el contenido de las glándulas, así como en la calidad del mismo. El enrojecimiento del borde del párpado se hace más evidente. En ese momento, se dice que existe una blefaritis posterior relacionada con la DGM.

El término DGM se considera apropiado para describir las alteraciones funcionales de las glándulas de Meibomio. El término “*enfermedad* de la glándula de Meibomio” se utiliza para describir una amplia gama de trastornos de las glándulas de Meibomio, incluyendo las neoplasias y enfermedades congénitas. Otros términos como el de *meibomitis* o *meibomianitis* describen un subconjunto de trastornos de la DGM relacionados con la inflamación de las glándulas de Meibomio. A pesar de que la inflamación puede ser importante en la clasificación y en el tratamiento de la DGM, este término no es lo suficientemente general, ya que la inflamación del borde del párpado no siempre está presente.

La DGM se puede clasificar según los cambios anatómicos, los cambios fisiopatológicos o la gravedad de la enfermedad. Cualquier sistema de clasificación debe cumplir con las necesidades del médico y del investigador. Una clasificación basada en la fisiopatología se considera como la que mejor cumple con estas necesidades.

Se propone una clasificación de la DGM en dos grandes categorías, basada en la secreción de las glándulas de Meibomio: 1) Estados de baja liberación y 2) Estados de liberación elevada (Figura 1). Los estados de baja liberación se clasifican en: hiposecretor u obstructivo, con subcategorías cicatricial y no cicatricial. La DGM hiposecretora describe una liberación reducida de la secreción sebácea debido a anomalías en las glándulas de Meibomio sin obstrucción nota-

ble. La DGM obstructiva se debe a la obstrucción del conducto terminal. En la forma cicatricial, los orificios del conducto se desplazan posteriormente en la mucosa, mientras que en la DGM no cicatricial dichos orificios permanecen en su posición normal. En los casos de liberación elevada, la DGM hipersecretora se caracteriza por la presencia de una gran cantidad de lípidos en el borde del párpado, **que se vuelven visibles al aplicar presión en el tarso durante el examen médico**. Cada categoría de DGM puede ser de origen primario (sin una causa evidente) o estar asociada a otras causas secundarias tal y como aparece recogido en la Figura 1.

En conjunto, la DGM puede generar alteraciones de la película lagrimal, síntomas de irritación ocular, inflamación y ojo seco.

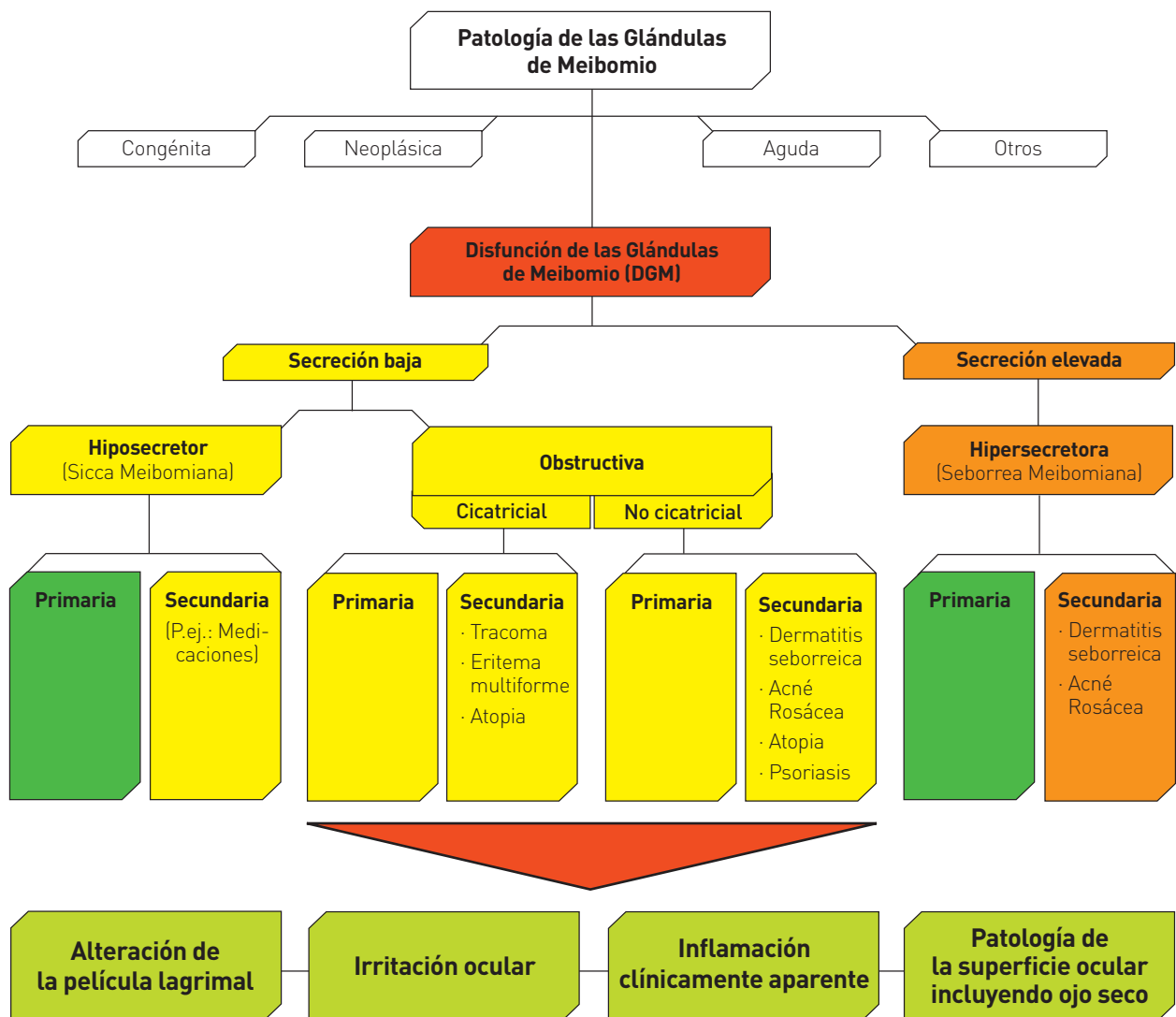


Figura 1. Clasificación de la DGM

Anatomía, fisiología y patofisiología de la DGM

Las glándulas de Meibomio son unas glándulas sebáceas de gran tamaño situadas en las placas tarsales de los párpados. Estas glándulas sintetizan y secretan activamente lípidos y proteínas que se distribuyen en los bordes superior e inferior del párpado, justo delante

de las uniones mucocutáneas. Los lípidos glandulares se esparcen en la película lagrimal, fomentando su estabilidad y evitando su evaporación.

Las glándulas meibomianas, a diferencia de otras glándulas sebáceas, no están en contacto directo con los folículos pilosos. Cada glándula de Meibomio se compone de múltiples acinos secretores que contienen meibocitos, ductulos laterales, un conducto central y un conducto excretor terminal que se abre en el margen posterior del párpado. La cantidad y volumen de las glándulas de Meibomio es mayor en el párpado superior, en comparación con el inferior, si bien el aporte funcional relativo en la película lagrimal de las glándulas de ambos párpados aún no se ha determinado con exactitud. Asimismo, se desconocen las fuentes de las células madre de estas glándulas.

Las glándulas de Meibomio están densamente innervadas y su función está regulada por andrógenos, estrógenos, progestágenos, ácido retinoico, factores de crecimiento y, posiblemente, por neurotransmisores. Las glándulas producen lípidos polares y no polares a través de un proceso complejo y no completamente entendido. Estos lípidos se secretan dentro de los conductos a través de un proceso holocrino. La salida de la secreción sebácea del borde palpebral se produce con la contracción muscular durante el movimiento del párpado.

10

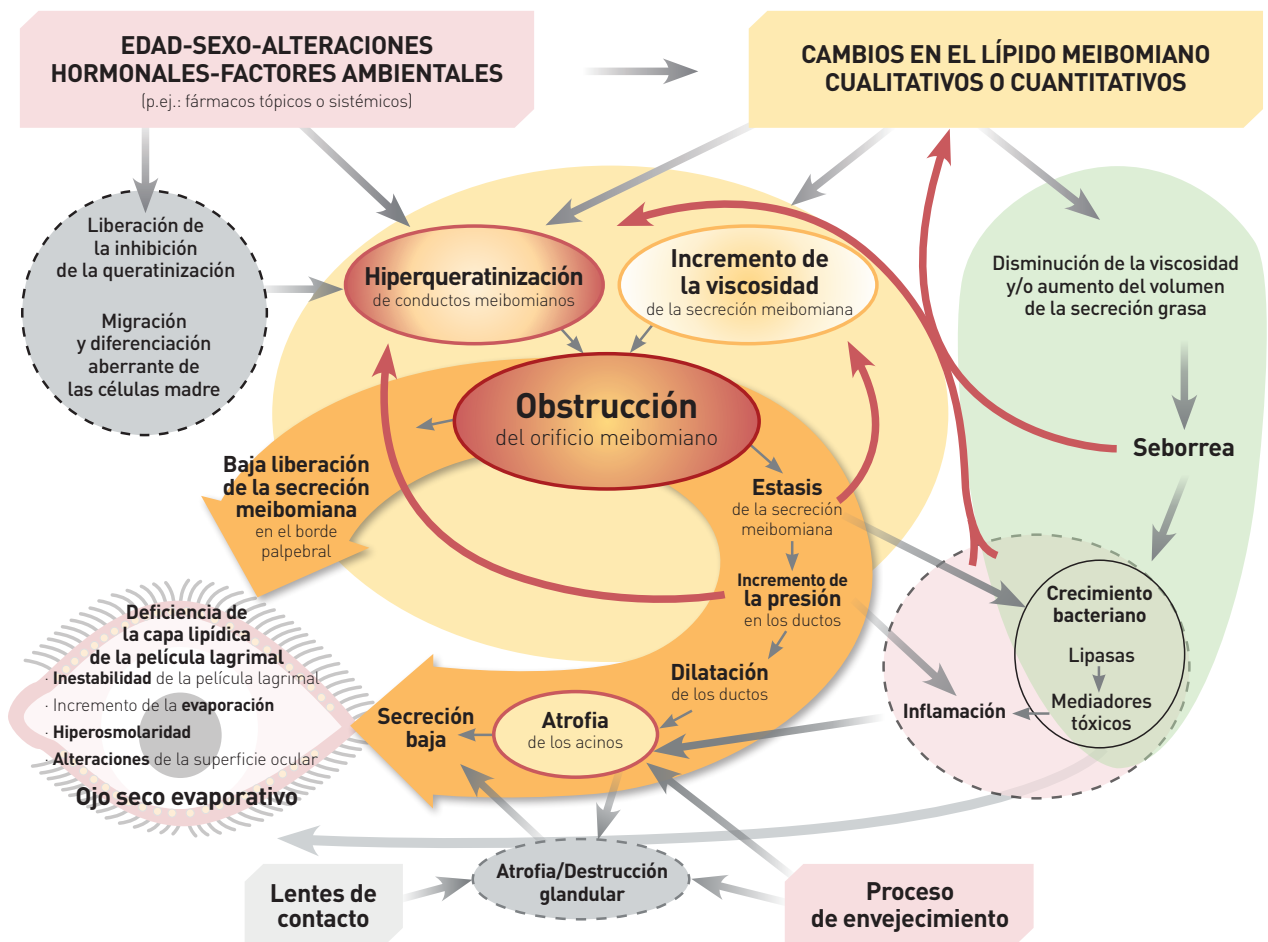


Figura 2. Fisiopatología de la DGM obstructiva.

La causa principal de la disfunción de las glándulas de Meibomio es la obstrucción del conducto terminal con secreción sebácea espesa y opaca que contiene material celular queratinizado. Esta obstrucción se debe, a su vez, a una hiperqueratinización del epitelio ductal y a un aumento en la viscosidad de la secreción sebácea (Figura 2). Este proceso obstructivo está influenciado por factores endógenos como la edad, el sexo y las alteraciones hormonales, así como por factores exógenos, como la medicación tópica. La obstrucción puede provocar una dilatación intraglandular quística, una atrofia de meibocitos, la pérdida de glándulas y la baja secreción, efectos en donde no suelen estar implicadas las células inflamatorias. El resultado final de la DGM es una disponibilidad reducida de secreción sebácea en el borde del párpado y la película lagrimal.

La consecuencia de una falta de lípidos puede incrementar la evaporación, hiperosmolaridad y la inestabilidad de la película lagrimal, aumentar el número de bacterias en el borde del párpado, el ojo seco evaporativo, así como la inflamación y daños en la superficie ocular.

En general, la DGM es una condición muy importante, posiblemente subestimada, y muy probablemente la causa más frecuente de síndrome del ojo seco.

Lípidos de la película lagrimal e interacciones entre lípidos y proteínas en la salud y en la enfermedad

Las glándulas de Meibomio son la principal fuente de lípidos de la película lagrimal del ser humano. Las secreciones de las glándulas de Meibomio consisten en una mezcla compleja de varios lípidos polares y no polares, que contienen ésteres de colesterol y de cera, diésteres, triglicéridos, colesterol libre, ácidos grasos libres y fosfolípidos. La secreción lipídica se esparce en la película lagrimal y actúa para reducir la evaporación del componente acuoso, conservar limpia la superficie óptica y formar una barrera para proteger el ojo de los agentes microbianos y materia orgánica, como el polvo y el polen.

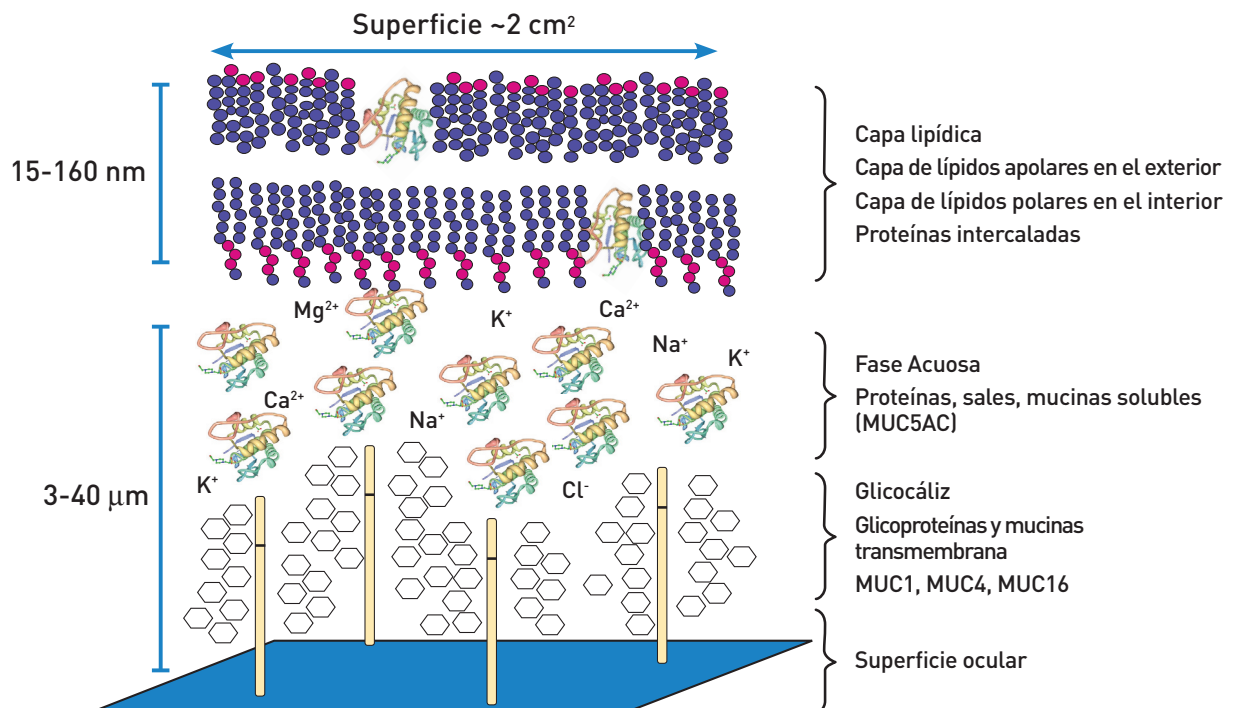


Figura 3. Propuesta de modelo de la película lagrimal humana (no está a escala).

■■■■ Resumen Ejecutivo

Informe del Taller Internacional sobre la Disfunción de las glándulas de Meibomio

En la Figura 3 se muestra una propuesta de modelo de la película lagrimal humana. Este modelo incluye proteínas (como lipocalina, lisozima, proteínas surfactantes B y C) intercaladas y/o absorbidas en la capa lipídica externa. Estas interacciones de las proteínas parecen influir en las propiedades físicas y en la tensión superficial de la capa de la película lipídica lagrimal.

El modelo propuesto también presenta una cadena muy larga de (Acilo) hidroxiácidos grasos omega, que pueden actuar en la formación de una subcapa de lípidos surfactantes intermedia entre los lípidos no polares externos y la capa acuosa de la película lagrimal.

Los patrones de secreción de los lípidos de las glándulas de Meibomio presentan muchas similitudes entre individuos normales, pero difieren de los presentes en las personas con DGM. Algunas de estas diferencias se deben a una mayor presencia de ciertos tipos de bacterias comensales en el párpado, capaces de hidrolizar los lípidos. De hecho, la capacidad de los antibióticos para inhibir las enzimas lipolíticas de las bacterias podría explicar la eficacia de dichos productos farmacéuticos en el tratamiento de la DGM.

Los perfiles de los lípidos presentes en la secreción de las glándulas de Meibomio humanas difieren de los de la película lagrimal. El estudio de las cantidades totales y relativas de los lípidos polares, presentes tanto en la secreción como en la película lagrimal, es un tema de especial interés que todavía no se ha resuelto.

Otra característica de los lípidos de la película lagrimal es que al parecer son esenciales para brindar comodidad en el uso de lentes de contacto, pero por contra también están involucrados en la formación de depósitos en dichas lentes. Es posible que el uso mismo de lentes de contacto pueda alterar las glándulas de Meibomio y/o la capa de lípidos, además de generar la evaporación de la película lagrimal y malestar en la superficie ocular.

Epidemiología y factores de riesgo asociados a la DGM

Aunque la etiología de la DGM puede ser diferente a la de la deficiencia acuosa en la enfermedad del ojo seco (ocasionada por insuficiencia en la producción de la glándula lagrimal), las dos afecciones tienen en común muchas características clínicas, entre las que se incluyen los síntomas de irritación de la superficie ocular y la fluctuación visual, la alteración de la estabilidad de la película lagrimal y una posible afectación de la superficie ocular. Cuando la gravedad de la DGM alcanza un grado considerable, puede dar lugar a la segunda gran subcategoría de la enfermedad del ojo seco, el ojo seco “evaporativo”. Estas subcategorías no son excluyentes entre ellas.

La investigación epidemiológica de las DGM se ha visto limitada por la falta de una definición aceptada o de una evaluación clínica estandarizada que caracterice esta enfermedad. Hay una escasez de pruebas sobre la historia natural de la DGM, los procesos reales que la ocasionan y sobre el momento en el que los síntomas se desarrollan en el curso de la enfermedad. Tampoco se tiene claro si los síntomas de la DGM aparecen antes o después de que se produzca el daño en las glándulas de Meibomio y la liberación alterada de la secreción lipídica, o al contrario, se derivan de los daños sufridos por otros tejidos de la superficie ocular.

La prevalencia de la DGM constatada es muy variable. Una observación sorprendente revela que la prevalencia de la DGM es mayor en poblaciones de Asia (Tabla 1), a menudo considerada mayor del 60% en diferentes estudios asiáticos de base poblacional. En contraste, la prevalencia en caucásicos se extiende desde el 3,5% al 19,9%. Muchas personas con signos clínicos de la DGM también presentan síntomas superpuestos de síndrome de ojo seco.

Un número de factores oftálmicos, sistémicos y relacionados con el uso de ciertas medicaciones pueden contribuir a la patogénesis de la DGM. Los factores oftálmicos pueden incluir la blefaritis anterior, el uso de lentes de contacto, la presencia en los párpados del *Demodex folliculorum* y el síndrome de ojo seco. Los factores sistémicos que pueden provocar la DGM incluyen, entre otros, la deficiencia de andrógenos, la menopausia, el envejecimiento, el síndrome de Sjögren, los niveles de colesterol, la psoriasis, la atopía, la rosácea, la hipertensión y la hiperplasia prostática benigna (HPB). Los medicamentos asociados con la patogénesis de la DGM incluyen antiandrógenos, medicamentos utilizados para tratar la HPB (antiandrógenos, por ejemplo), la terapia hormonal posmenopáusica (como por ejemplo, estrógenos y progestágenos), antihistamínicos, antidepresivos y los retinoides. Los ácidos grasos omega-3 posiblemente puedan ser protectores.

Estudio	Participantes	Origen	Parámetro	Frecuencia	Edad (años)
Beijing Eye Study	1.957	Chino	Telangiectasia del borde palpebral (asintomática) Telangiectasia (sintomática para ojo seco)	68%; 69,3%	>40
Japanese study	113 jubilados	Japonés	Obstrucción de la expresión glandular y naturaleza de la secreción lipídica	61,9%	>60
Shih-Pai Eye Study	1.361	Taiwanés	Telangiectasia u obstrucción de los orificios de las glándulas de Meibomio	60,8%	>65
Melbourne Visual Impairment Project	926	Caucásico	Tiempo de ruptura lagrimal 1 SD (10 seg.) Tiempo de ruptura lagrimal < 1,5 SD (8 seg.)	19,9% 8,6%	40-97
Salisbury Eye Evaluation	2.482	Caucásico	Obstrucción de las glándulas de Meibomio o collarettes (grado 2, 3)	3,5%	>65

Tabla 1. Estudios de base poblacional con estimaciones sobre la prevalencia de la DGM.

En resumen, la DGM parece ser un problema frecuente con importantes perjuicios para el bienestar. Sin embargo, apenas está surgiendo información básica sobre su prevalencia, distribución demográfica y geográfica, factores de riesgo, así como sobre el impacto en la salud ocular y en la calidad de vida. Lo mismo sucedió con el síndrome de ojo seco hace más de una década y, desde entonces, se han incrementado de manera exponencial los esfuerzos de investigación. Estamos seguros de que ha llegado el momento de comprometerse en el estudio sistemático de la DGM. A través de estos esfuerzos se conocerá más a fondo esta enfermedad y empezarán a desarrollarse estrategias para su prevención y tratamiento.

Diagnóstico de la DGM

El diagnóstico de la DGM, ya sea aislada o asociada a un daño en la superficie ocular u ojo seco, debe visualizarse en el contexto del diagnóstico de cualquier enfermedad de la superficie ocular. Las pruebas deben efectuarse de tal forma que minimicen la influencia que pueda tener una prueba sobre la siguiente. En la tabla 2 se presentan una serie de pruebas recomendadas en el diagnóstico de la DGM y en las afecciones relacionadas con la DGM, incluyendo el ojo seco evaporativo.

Categoría de la prueba	Prueba(s) específica(s)	Pruebas para una clínica general	Pruebas para una unidad especializada
SÍNTOMAS	Cuestionarios	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED etc.	McMonnies; Schein; OSDI; DEQ; OCI; SPEED etc.
SIGNOS	Morfología del párpado	Microscopía con lámpara de hendidura	Microscopía con lámpara de hendidura; Microscopía confocal
<i>Función meibomiana</i>	Masa de glándulas meibomiana		Meibografía
	Expresión de las glándulas Secreción lipídica liberada con la presión: calidad y volumen	Microscopía con lámpara de hendidura	Microscopía con lámpara de hendidura
	Reservorio margen del párpado		Meibometría
	Grosor de la capa lipídica lagrimal, tiempo de extensión, índice de extensión	Interferometría, lámpara de hendidura	Interferometría, lámpara de hendidura Video-interferometría
<i>Evaporación lagrimal</i>	Evaporimetría		Evaporimetría
<i>Osmolaridad</i>	Osmolaridad	Dispositivo TearLab, otro	Dispositivo TearLab, otro
<i>Estabilidad</i>	Película lagrimal	TFBUT; índice de protección ocular	TFBUT; índice de protección ocular
	Capa lipídica de la película lagrimal	Tiempo de extensión	Interferometría; índice de extensión; patrón
<i>Índices de volumen y secreción</i>	Secreción lagrimal	Schirmer 1	Fluorofotometría / índice de aclaramiento de fluoresceína
	Volumen lagrimal	No disponible	Volumen por Fluorofotometría
	Volumen lagrimal	Altura del menisco	Radio de curvatura del menisco; meniscometría
<i>Superficie ocular</i>	Aclaramiento lagrimal	Índice de la película lagrimal	Índice de la película lagrimal
	Tinción de la superficie ocular	Esquema de Oxford; esquema NEI/Industry	Esquema Oxford; Esquema NEI/Industry
<i>Inflamación</i>	Marcadores biológicos		Citometría de flujo, microesferas, microarrays, espectrometría de masas: citoquinas y otros mediadores, interleuquinas; metaloproteinasas de matriz

Tabla 2. Pruebas especializadas y no especializadas para la DGM y enfermedades relacionadas con la DGM. En primer lugar, se presentan pruebas de la función glandular, seguidas por pruebas de otras afecciones, como el ojo seco.

OSDI (Ocular Surface Disease Index); DEQ (Dry Eye Questionnaire); OCI (Ocular Comfort Index); SPEED (Standard Patient Evaluation of Eye Dryness).

Pruebas para el diagnóstico de la DGM

En los adultos asintomáticos es apropiado incluir la expresión glandular (por ejemplo, mediante la aplicación de presión digital moderada al párpado inferior central) en el diagnóstico de rutina del paciente, con el fin de detectar la DGM asintomática que no es evidente. Un diagnóstico de la DGM podrá requerir que el paciente sea evaluado más adelante de las alteraciones presentes en la superficie ocular y de la presencia de ojo seco, empleando las técnicas de diagnóstico apropiadas.

En los pacientes con síntomas en la superficie ocular o signos morfológicos de DGM en el párpado (por ejemplo, obstrucción del orificio y otros signos en el orificio o en el margen del párpado), la funcionalidad de las glándulas de Meibomio debe evaluarse por medio de la presión digital sobre el tercio central (\pm nasal) de los párpados inferior/superior, para determinar el alcance y la gravedad de la DGM (expresión y calidad de la secreción). Ésta debe realizarse con una presión digital moderada o una técnica estandarizada. El paciente deberá ser evaluado así mismo para descartar alteraciones en la superficie ocular y ojo seco.

Pruebas para el diagnóstico del ojo seco relacionado con la DGM

Se recomienda un enfoque en dos etapas para el diagnóstico del ojo seco relacionado con la DGM. En la primera etapa, se excluyen los sujetos normales, quedando únicamente los pacientes con ojo seco de cualquier tipo (ojo seco en general). La segunda etapa consiste en el diagnóstico diferencial del ojo seco evaporativo relacionado con la DGM con el ojo seco por deficiencia acuosa.

Se proponen dos enfoques: uno apto para los profesionales que trabajan en una clínica general y otro para los investigadores que trabajan en unidades especializadas. Las pruebas propuestas basadas en la evidencia clínica varían en función de las necesidades.

A continuación se presenta la secuencia adecuada de las pruebas que se realizan en una clínica general para el diagnóstico de la enfermedad relacionada con la DGM, en pacientes que presentan síntomas de la enfermedad en la superficie ocular:

1. Entrega de un cuestionario de síntomas.
2. Medición de la frecuencia de parpadeo y cálculo del intervalo interparpadeo.
3. Medición de la altura mínima del menisco lagrimal.
4. Medición de la osmolaridad lagrimal (si está disponible).
5. Instilación de fluoresceína y medición del tiempo de ruptura lagrimal (TFBUT) y del Índice de Protección Ocular.
6. Graduación de la tinción corneal y conjuntival con fluoresceína.
7. Prueba Schirmer u otra (prueba del rojo de fenol).

Un resultado positivo (anormal) en las pruebas 1, 4, 5 y 6 revela una evidencia parcial de la presencia de ojo seco genérico, sin especificar si se trata de ojo seco por deficiencia acuosa o de ojo seco evaporativo. La evidencia de ojo seco por deficiencia acuosa se puede obtener mediante la medición del flujo lagrimal o a través de la evaluación del volumen acuoso en base a la altura del menisco lagrimal o prueba de Schirmer.

■■■■ Resumen Ejecutivo

Informe del Taller Internacional sobre la Disfunción de las glándulas de Meibomio

8. Si no se hubiera caracterizado la DGM (sintomática/ asintomática) en una visita anterior, entonces podrá evaluarse al final de esta secuencia como sigue:
 - i. Cuantificación de características morfológicas del párpado.
 - ii. Expresión: cuantificación de la liberación y calidad de la secreción lipídica.
 - iii. Meibografía: cuantificación de la pérdida.

Si la prueba sugiere un diagnóstico de ojo seco genérico, y las pruebas de flujo y volumen lagrimal son normales, entonces se trata de ojo seco evaporativo y la cuantificación de la DGM indicará la contribución de las glándulas de Meibomio. Esta secuencia de prueba también permite realizar un diagnóstico de la DGM sintomática, con o sin coloración de la superficie ocular y con o sin ojo seco. Las puntuaciones graduadas de cada prueba pueden utilizarse para controlar la enfermedad durante el tratamiento.

También se propone una serie “ideal” o completa de pruebas para los especialistas en la córnea o para los investigadores involucrados en los ensayos clínicos a las clínicas que tienen acceso a una gama más amplia de equipos de diagnóstico. Algunas de las pruebas mencionadas son alternativas y están basadas más bien en la investigación. Una vez más, se recomienda que el diagnóstico se lleve a cabo en dos etapas, la primera para diagnosticar el ojo seco genérico y posteriormente el subtipo con el grado de DGM.

Esta serie de pruebas consiste en una evaluación de los síntomas (por ej., el índice de enfermedad de la superficie ocular OSDI, el cuestionario para ojo seco DEQ) y las mediciones de la osmolaridad, la secreción, el volumen, la estabilidad y la evaporación de las lágrimas. Las pruebas de las alteraciones de la superficie ocular, como la coloración corneal y conjuntival, también están incluidas en la serie de pruebas. Asimismo, las pruebas de mediadores inflamatorios, la presencia de marcadores de células inflamatorias y otros análisis de espectrometría de masas proteómica y lipidómica también pueden evaluarse para proporcionar información sobre el estado inflamatorio de la superficie ocular, aunque la relación específica con la DGM se desconozca en este momento. También se recomiendan las mediciones específicas de la producción de lágrimas para el diagnóstico de la deficiencia acuosa del ojo seco.

16

Manejo y terapia de la DGM

El tratamiento de la Disfunción de las glándulas de Meibomio varía mucho entre los especialistas de diferentes continentes. La falta de información dificulta la evaluación precisa de los patrones de práctica, pero la mayoría de los profesionales coinciden en que los infra-diagnósticos son comunes y el seguimiento clínico es irregular.

Sin definiciones aceptadas para un sistema de clasificación de la gravedad clínica de la DGM, resulta problemático proponer un plan de tratamiento basado en las etapas de la enfermedad. Sin embargo, con la intención de ayudar a los especialistas en el cuidado de los ojos a proporcionar un enfoque lógico basado en la evidencia del tratamiento, a continuación proponemos un resumen de las fases de la enfermedad (tabla 3) y un algoritmo del tratamiento por fases (tabla 4).

En las fases de la enfermedad se reconoce que es difícil clínicamente separar los efectos de la DGM y los efectos de la deficiencia acuosa en la superficie ocular. Además, las enfer-

medades concomitantes están a menudo presentes. Por lo tanto, la tabla 3 representa un cuadro clínico de la enfermedad por fases. Las condiciones concomitantes, definidas como enfermedad “plus”, pueden requerir protocolos de actuación concurrentes.

Fase de la enfermedad			
Fase	Grado de la DGM	Síntomas	Coloración corneal
1	+ (expresión y calidad de secreción mínimamente alterada)	Ninguno	Ninguna
2	++ (expresión y calidad de secreción levemente alterada)	Mínimo a leve	Ninguna a limitada
3	+++ (expresión y calidad de secreción moderadamente alterada)	Moderados	Media a moderada; principalmente en la periferia
4	++++ (expresión y calidad de secreción gravemente alterada)	Marcados	Marcada; central adicional
ENFERMEDAD PLUS	Coexisten con o acompañan a las alteraciones de la superficie ocular y/o de los párpados		

Tabla 3. Resumen clínico de las fases de la DGM usado como guía en el tratamiento.

La tabla 4 refleja un enfoque basado en la evidencia del manejo de la DGM. En cada nivel del tratamiento, la falta de respuesta al tratamiento lleva al siguiente nivel. [±] significa que la evidencia para respaldar el uso del tratamiento a ese nivel es limitada o emergente, por lo que su uso debe basarse en el juicio clínico. Un signo [+] indica que el tratamiento se respalda en la evidencia en esta fase de la enfermedad. La capacidad de exprimir el contenido glandular a la presión, así como su calidad, son características clave en la evaluación clínica de la DGM.

Fase	Descripción clínica	Tratamiento
Fase 1	<p>Asintomático: Sin síntomas de malestar ocular, escozor o fotofobia.</p> <p>Signos clínicos de la DGM basados en la expresión glandular:</p> <p>Secreciones mínimamente alteradas: grado ≥ 2 - < 4</p> <p>Expresión palpebral: 1</p> <p>Sin tinción de la superficie ocular.</p>	<p>Informar al paciente acerca de la DGM, el posible impacto de la dieta y los efectos de los entornos del trabajo/hogar en la evaporación lagrimal y el posible efecto de secado de algunos medicamentos sistémicos.</p> <p>± Considerar la higiene de los párpados, incluyendo el calentamiento/expresión como se describe más adelante.</p>
Fase 2	<p>Síntomas mínimos a leves: de malestar ocular, escozor o fotofobia.</p> <p>DGM mínima a leve.</p> <p>Manifestaciones en el borde del párpado.</p> <p>Secreciones levemente alteradas: grado ≥ 4 - < 8</p> <p>Expresión palpebral: 1</p> <p>Tinción de la superficie ocular limitada [DEWS 0-7; Oxford 0-3]</p>	<p>Recomendar al paciente mejorar la humedad ambiental; optimizar las condiciones de trabajo e incrementar el consumo de ácidos grasos Omega 3. (±)</p> <p>Establecer la higiene del párpado con el calentamiento de los párpados (mínimo 4 minutos una o dos veces al día), seguido de un masaje moderado y expresión de secreciones de GM (+)</p> <p><i>Todo lo anterior, además de:</i></p> <p>± Lubricantes artificiales (para uso frecuente, preferentemente sin conservantes)</p> <p>± Lubricante emoliente tópico o spray liposomal</p> <p>± Azitromicina tópica</p> <p>± Considerar los derivados de tetraciclina oral</p>

Continúa en la página siguiente

Viene de la página anterior

Fase	Descripción clínica	Tratamiento
Fase 3	<p>Síntomas moderados: de malestar ocular, escozor o fotofobia con limitación de actividades</p> <p>DGM moderada. ↑ Manifestaciones en el borde del párpado (obstrucción, vascularización)</p> <p>Secreciones moderadamente alteradas: grado ≥ 8 - < 13</p> <p>Expresión palpebral: 2</p> <p>Tinción conjuntival y corneal periférica, media a moderada, a menudo inferior [DEWS 8-23; Oxford 4-10]</p>	<p>Todo lo anterior, además de:</p> <p>+ Derivados de tetraciclina oral</p> <p>± Pomada lubricante antes de dormir</p> <p>± Terapia antiinflamatoria para ojo seco, según se indique</p>
Fase 4	<p>Síntomas marcados: de malestar ocular, escozor o fotofobia con limitación definitiva de actividades</p> <p>DGM grave. Signos clínicos ↑ Manifestaciones en el borde del párpado (pérdida, desplazamiento)</p> <p>Secreciones gravemente alteradas: grado ≥ 13</p> <p>Expresión palpebral: 3</p> <p>Tinción conjuntiva y corneal incrementada, incluyendo tinción central [DEWS 24-33; Oxford 11-15]</p> <p>↑ Signos de inflamación: por ej., hiperemia conjuntival moderada, flictenúlas</p>	<p>Todo lo anterior, además de:</p> <p>+ terapia antiinflamatoria para ojo seco</p>

ENFERMEDAD PLUS

Se refiere a las condiciones específicas que se presentan en cualquier fase y que requieren tratamiento. Pueden ser la causa o consecuencia de la DGM, o concurrir de manera casual.

- | | |
|--|--|
| 1. Enfermedad inflamatoria grave de la superficie ocular | 1. Ligeros pulsos de esteroides, como se indique |
| 2. Queratinización mucosa | 2. Lentes de contacto terapéuticas /esclerales |
| 3. Queratitis flictenular | 3. Terapia de esteroides |
| 4. Triquiasis (ej. en la conjuntivitis cicatricial, penfigoide cicatricial ocular) | 4. Depilación, crioterapia |
| 5. Chalazión | 5. Inyección intralesional de esteroides o cirugía |
| 6. Blefaritis anterior | 6. Antibiótico tópico o antibiótico/esteroides |
| 7. Blefaritis anterior relacionada con Demodex, con caspa cilíndrica | 7. Limpieza con aceite de árbol de té |

Tabla 4. Algoritmo de tratamiento de la DGM.

La calidad del sebo meibomiano se evalúa en cada una de las ocho glándulas del tercio central del párpado inferior en una escala del 0, claro; 1, turbio; 2, turbio y con detritos (granular); y 3, espeso, como pasta de dientes (rango de puntuación total de 0-24). La expresión palpebral es evaluada en una escala de 0 a 3 en cinco glándulas del párpado inferior, de acuerdo con el número de glándulas expresivas: 0, todas las glándulas; 1, de tres a cuatro glándulas; 2, de una a dos glándulas; y 3, ninguna. La puntuación de la tinción se obtiene sumando la puntuación de la córnea y la conjuntiva expuestas. El rango de puntuación Oxford, 1-15; rango de puntuación de la tinción DEWS, 0-33.

Como se indica en la Tabla 4, se evalúa la calidad de la secreción meibomiana en cada una de las ocho glándulas del tercio central del párpado inferior, así como la expresión con la presión a partir de 5 glándulas en el párpado inferior o superior. La puntuación numérica de la tinción se refiere a una suma de resultados de la tinción de la córnea y conjuntiva expuesta. Cabe señalar que la tinción corneal con fluoresceína sódica puede ocurrir en individuos

normales de forma esporádica, por lo que la tinción patológica debe considerarse al observar repetidamente la tinción de las mismas partes o de las del lado de la córnea.

Con todos los medicamentos sistémicos se deben tener en cuenta efectos secundarios sistémicos. Considerando el algoritmo del tratamiento arriba presentado, es de especial interés la fototoxicidad de derivados de la tetraciclina para uso oral y efectos anticoagulantes de los ácidos grasos esenciales (AGE). Los AGE son suplementos nutricionales a los que se ha prestado mucha atención, pero hasta ahora solamente se ha publicado un único estudio clínico donde se habla sobre su eficacia en la DGM. Lo anterior también ocurre en el caso del uso de las hormonas sexuales, en donde no existen evidencias de estudios clínicos publicados sobre su eficacia y no hay ningún producto con licencia disponible. Por lo tanto, el panel acordó no asignar esta modalidad de tratamiento a un grado de la enfermedad. Los riesgos de la terapia crónica con corticosteroides tópicos (por ejemplo, inducción de cataratas, aumento de la presión intraocular) son muy conocidos. Por lo tanto, el uso de estos medicamentos debe reservarse para el tratamiento de las exacerbaciones de la DGM y no se recomienda como terapia crónica. El control periódico de la presión intraocular es obligatorio durante el uso de los corticosteroides tópicos.

Las condiciones para la gestión de la “Enfermedad Plus” deben seguir un cuidado estándar y no limitarse a los tratamientos presentados en la tabla 4.

Ensayos clínicos

Existen importantes restricciones en la evaluación de la literatura disponible sobre ensayos clínicos en la DGM. La falta de un consenso en la terminología y la amplia gama de ensayos clínicos realizados generan diferencias al comparar sus resultados.

En la tabla 5 se ofrece una visión general de las áreas temáticas de los ensayos clínicos (objetivos, diseño, muestra, criterios de inclusión y exclusión, resultados, tratamientos y diseño estadístico) que se han revisado en los 26 artículos identificados como ensayos clínicos sobre la DGM.

Puntos Clave	Conclusiones
Objetivo(s) del ensayo	La mayoría de los estudios evaluados fueron ensayos de intervención del tratamiento. Aproximadamente, 1/3 fue comparativo (por ejemplo, compresas calientes o lágrimas artificiales).
Diseño del ensayo/metodología	Los estudios fueron principalmente ensayos pequeños (< 40 sujetos) de corta duración (< 3 meses). La mayoría fueron prospectivos; en 3 de ellos se utilizó un diseño aleatorizado y controlado y 2 fueron de doble ciego.
Muestra de estudio	En general, se reclutaron pacientes con enfermedades crónicas, pero los criterios de selección no se definieron de manera uniforme; los cambios en los párpados y los síntomas fueron las características clínicas más comunes utilizadas en el reclutamiento y selección.
Criterios de inclusión	No se registraron criterios específicos ni coherentes. Los criterios más comunes incluyen signos en el borde del párpado (80%), signos de ojo seco (50%), síntomas de malestar/sensación de cuerpo extraño (46%).
Criterios de exclusión	La clasificación de los criterios de exclusión se divide en tres categorías diferentes: 1) Enfermedad ocular relacionada/uso de lentes de contacto (el más común); 2) Iatrogénica (por ej., cirugía, 1/3 de los estudios); 3) Enfermedades sistémicas relacionadas/embarazo (15%).

Continúa en la página siguiente

Viene de la página anterior

Puntos Clave	Conclusiones								
Resultados	<p>No se registraron resultados específicos ni coherentes; los más comunes incluyen síntomas (por lo general, de ojo seco), signos en el borde del párpado y resultados clínicos de ojo seco (Schirmer, TBUT):</p> <table border="0"> <tr> <td>1. Síntomas</td> <td>5. Tinción de la córnea</td> </tr> <tr> <td>2. TBUT (tiempo de ruptura lagrimal)</td> <td>6. Obstrucción de las GM</td> </tr> <tr> <td>3. Secreción/expresión de las GM</td> <td>7. Párpados</td> </tr> <tr> <td>4. Schirmer</td> <td>8. Evaluación de la capa lipídica (interferometría)</td> </tr> </table>	1. Síntomas	5. Tinción de la córnea	2. TBUT (tiempo de ruptura lagrimal)	6. Obstrucción de las GM	3. Secreción/expresión de las GM	7. Párpados	4. Schirmer	8. Evaluación de la capa lipídica (interferometría)
1. Síntomas	5. Tinción de la córnea								
2. TBUT (tiempo de ruptura lagrimal)	6. Obstrucción de las GM								
3. Secreción/expresión de las GM	7. Párpados								
4. Schirmer	8. Evaluación de la capa lipídica (interferometría)								
Tratamiento	<p>La mayoría de los estudios carecían de un período de lavado y no se verificó la recaída; aproximadamente 1/2 permitió el uso simultáneo de otros tratamientos y 1/3 siguió un tratamiento en el grupo de control. Se observó una gran variabilidad en la duración del tratamiento. No obstante, la duración de los estudios farmacológicos tendió a ser más larga y a requerir un mayor tiempo de seguimiento.</p>								
Estadísticas	<p>Existe un número limitado de ensayos clínicos controlados aleatorizados disponibles para realizar una comparación. Con variables de resultados no uniformes y muestras pequeñas, es difícil calcular el tamaño del efecto, el poder o el tamaño de la muestra requerida. Existe poca información sobre cómo se manejaron los datos ausentes (por ejemplo, la pérdida de seguimiento o la exclusión por falta de cumplimiento).</p>								

Tabla 5. Puntos clave y conclusiones del subcomité acerca de la revisión de los ensayos clínicos sobre la DGM.

Una recomendación para el diseño de ensayos clínicos específica para la DGM es incluir objetivos bien definidos. Estos objetivos deben establecerse claramente y permitir dar una respuesta a las preguntas concisas y específicas. Las preguntas importantes y básicas que se deben considerar en el diseño de ensayos clínicos sobre la DGM, son:

20

- **Diseño de estudios para distinguir entre la DGM y el síndrome de ojo seco.** Una revisión de los ensayos clínicos anteriores sobre la DGM revela que no existe un consenso claro. Algunos estudios incluyen los sujetos con ojo seco, mientras que otros los excluyen y otros ni siquiera incluyen el estatus de ojo seco. También son bienvenidos los estudios que evalúan la posible intervención de la DGM en el ojo seco con deficiencia acuosa y la mezcla de los dos.
- **Dado que existen importantes dudas sobre la DGM y el síndrome de ojo seco, los estudios de evaluación de la relación entre la DGM y el ojo seco serían de gran ayuda, así como los estudios de observación para evaluar la historia natural de la DGM.** Sería de gran valor contar con un cuestionario de síntomas estandarizado que ayude a discriminar la enfermedad del párpado de la DGM del síndrome de ojo seco.
- **Asimismo, sería de gran ayuda el desarrollo de alternativas/formas indirectas de evaluación/pruebas de DGM.** Las mediciones precisas y repetibles de los síntomas son de gran valor como mediciones de resultados, y están directamente relacionadas con la salud del paciente. Las medidas cuantitativas de la enfermedad también pueden ser de utilidad, especialmente si se puede demostrar que la revocación mejora la salud a largo plazo. Algunos ejemplos incluyen herramientas que pueden medir directamente la capa lipídica de la película lagrimal, la interferometría, herramientas que pueden medir la función visual, el deterioro de la agudeza visual entre parpadeos, y herramientas que discriminan las diferencias en la secreción lipídica. Es importante destacar que los estudios clínicos que demuestran la correlación entre los resultados de estas pruebas y las conclusiones clínicas como los síntomas o signos deben realizarse en primer lugar.

■■■■ Resumen Ejecutivo

Informe del Taller Internacional sobre la Disfunción de las glándulas de Meibomio

En general, los ensayos clínicos más convenientes para la evaluación de los tratamientos de la DGM son prospectivos, aleatorizados, controlados y a doble ciego. Hasta la fecha, muy pocos estudios cumplen estos criterios y no se sabe cuándo se publicarán los resultados de dichos ensayos, en caso de que se realicen.

Recomendamos las siguientes prioridades en los futuros ensayos clínicos sobre la DGM:

- Determinar la historia natural de la DGM.
- Esclarecer la relación entre la DGM y el síndrome de ojo seco.
- Desarrollar un cuestionario específico y validado para los síntomas de la DGM.
- Crear una clasificación estandarizada para los párpados y otros signos de la DGM.
- Evaluar la viabilidad y valor clínico de los marcadores biológicos de lípidos y proteínas, y
- Validar los resultados clínicos alternativos relacionados con la DGM.

