

RESUMEN CLÍNICO

Reporte del Control Clínico de ensayos e instrumentación en Miopía IMI

James S. Wolffsohn, FCOptom PhD
IMI Committee Chair
Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, UK

INTRODUCCIÓN

Este informe detalla las recomendaciones basadas en la evidencia para guiar los protocolos de ensayos clínicos e informar el desarrollo futuro de instrumentación, facilitando mejores resultados y permitiendo la comparación de datos entre los ensayos clínicos. Los resultados se clasificaron como primarios (error de refracción y / o longitud axial), secundarios (resultados informados por el paciente y cumplimiento del tratamiento) y exploratorios (refracción periférica, cambios de acomodación, alineación ocular, tamaño de la pupila, actividad exterior / niveles de iluminación, imágenes de segmento anterior y posterior y biomecánica tisular).

RECOMENDACIONES CLAVE

- I. **DISEÑO DEL ESTUDIO:** para determinar la eficacia de cualquier opción de tratamiento o ensayo, una metodología sólida es fundamental para minimizar la variabilidad y el sesgo y maximizar la capacidad para permitir la comparación con otros estudios. Todos los protocolos de ensayos clínicos deben adherirse a los principios de la Declaración de Helsinki y ser aprobados por el comité de ética local apropiado; el consentimiento informado debe obtenerse tanto de los tutores como de los niños; y se debe incluir información acerca de posibles eventos. Los ensayos clínicos deben registrarse en un registro de ensayos clínicos.
 - a. **Duración del estudio:** Se recomienda una duración mínima de tres años. Los ensayos deben evaluar la eficacia durante un largo período más allá de cualquier efecto de tratamiento inicial, y a la vez evalúan otras cuestiones, como la retención de pacientes y los costos de los tratamientos.
 - b. **Criterios de selección de los participantes:** las recomendaciones se basaron en 24 artículos recientes basados en la evidencia de cuatro categorías designadas de ensayos clínicos: **la Categoría 1** incluyó gafas multifocales e hipo- corrección con gafas de visión única; **La categoría 2** incluía lentes de ortoqueratología (OK); **La categoría 3** incluía lentes de contacto bifocales y lentes de contacto multifocales; **La categoría 4** incluía el tratamiento con atropina. Los estudios sobre actividades al aire libre no se incluyeron porque las cohortes eran sustancialmente diferentes de las otras cuatro categorías.
 - i. **Error refractive:** Se recomienda considerar equivalencia esférica o esfera bajo cicloplejia de al menos -0.75 Dpts con astigmatismo ≤ 1.00 Dpts y anisometropía ≤ 1.50 Dpts. Se puede considerar la progresión, pero es difícil de evaluar con datos retrospectivos a menudo mínimos

- ii. **Edad:** la mayoría de los estudios eligieron una edad mínima de 6 años y una edad máxima de 12 años.
 - iii. **Criterios de exclusión:** los participantes fueron excluidos si tenían un tratamiento de control de miopía anterior, patología ocular, anomalías de la visión binocular, como estrabismo, o si estaban usando medicamentos que pueden afectar el tamaño de la pupila, acomodación o que pueden tener impacto en la superficie ocular (como los medicamentos para la alergia) y enfermedades sistémicas que pueden afectar la visión, el desarrollo de la visión o el uso de lentes de contacto (como la diabetes y el síndrome de Down). La consideración de la corrección óptica previa es importante.
- c. **Grupo de control apropiado (no tratado):** un ensayo clínico controlado con placebo en el que los participantes no saben cuál es su asignación grupal generalmente se considera el estándar de oro. El grupo de control más apropiado dependerá de la intervención que se esté estudiando, y siempre que sea posible, se utilizará el doble enmascaramiento aleatorio (el investigador y el participante no conocen los grupos) para minimizar el potencial de sesgo. Se requiere un grupo de control simultáneo para distinguir la progresión de la miopía que disminuye naturalmente y los cambios de progresión estacional debido al efecto del tratamiento. Los grupos de tratamiento y control deberían emparejarse idealmente por factores como la edad, el inicio del error refractivo, el tiempo al aire libre, el origen étnico y el estado de miopía de los padres, ya que se sabe que estos factores influyen en la tasa de progresión.
- i. **Estudios farmacéuticos:** el placebo recomendado es el vehículo utilizado en la intervención de tratamiento activo sin que el agente farmacéutico activo se evalúe en el grupo de tratamiento.
 - ii. **Estudios de lentes de contacto y Ortoqueratología:** la mejor opción para un grupo de control depende de los lentes que se evalúan. Por ejemplo, el grupo de control en un estudio de lentes de contacto blandos idealmente debería usar lentes de contacto hechos del mismo material y la óptica no debería cambiar el desenfoque periférico. En los ensayos de tratamiento de ortoqueratología no es posible implementar el doble ciego, son imposibles de duplicar y los lentes oftálmicos de visión sencilla se han utilizado previamente en el grupo control.
 - iii. **Estudios de lentes oftálmicos multifocales:** los grupos de control generalmente utilizaron lentes oftálmicos de visión sencilla. No es posible enmascarar lentes bifocales.
- d. **Aleatorización y estratificación:** la aleatorización es una parte crítica de un ensayo clínico que distribuye posibles características de línea de confusión (tanto conocidas como desconocidas) entre los grupos de tratamiento y el control. La asignación aleatoria debe asignarse después de que el investigador haya confirmado la elegibilidad del participante para inscribirse en el ensayo clínico, y se administra mediante un portal en línea que requiere verificaciones de elegibilidad específicos antes de revelar la asignación de la asignación aleatoria. Debe considerarse la estratificación de la asignación al azar por factores clave que influyen en la progresión de la miopía, como la edad y el origen étnico. Se debe utilizar una filosofía de intención de tratamiento cuando se analizan los datos.
- e. **Enmascaramiento:** el enmascaramiento doble ciego debe usarse siempre que sea posible.
- f. **Cicloplejía:** la refracción bajo cicloplejía debe realizarse para tener una medida de comparación de los resultados primarios en los estudios de miopía, y para medir la progresión y eficacia de mejora de los tratamientos. La dosis recomendada para los

ensayos clínicos es dos gotas de tropicamida al 1% separadas 5 minutos y la medida de los primeros resultados a los 30 minutos después de la aplicación de la primera gota (se debe tener en cuenta el grupo étnico / color del iris).

- g. **Evaluación del efecto de rebote:** la aceleración del crecimiento del ojo después de la interrupción del tratamiento se denomina "rebote". Los estudios diseñados para evaluar el rebote potencial deben tener un seguimiento mínimo de 1 año después de suspender el tratamiento, donde todos los participantes cambian al tratamiento de control, pero deben considerarse las implicaciones éticas.

h. Seguridad

- i. **Informe estandarizado de eventos adversos:** un evento adverso es "cualquier evento médico desafortunado en un paciente o participante en una investigación clínica" causado por un medicamento o dispositivo administrado, el cual "no tiene que tener una relación causal" y puede tener un signo desfavorable e involuntario, síntoma o enfermedad asociada con el uso de un dispositivo médico o medicamento. La notificación de eventos adversos debe ocurrir de manera estandarizada y en un límite de tiempo definido y ante los organismos designados para tal fin.
 - ii. **Salud ocular:** en la visita inicial de cada ensayo clínico, es necesario realizar un examen detallado del segmento anterior y posterior e incluir una evaluación de la visión binocular. En cada consulta de control, la evaluación del fondo de ojo es útil para detectar si hay cambios periféricos en la retina.
 - iii. **Visión:** Se recomienda evaluar la agudeza visual LogMAR para controlar la seguridad y el impacto de las modificaciones ópticas, farmacéuticas y de estilo de vida (actividades al aire libre) durante y después del tratamiento. La velocidad de lectura puede ser útil de evaluar ya que se ha encontrado una correlación entre la mejor visión y la calidad de vida (satisfacción con su visión funcional) que el dato observado con la agudeza visual de contraste.
 - iv. **Disfotopsia:** como el deslumbramiento, es un síntoma de interés en las estrategias de control de miopía que afectan los niveles de iluminación, o alteran el espectro de luz entrando en el ojo, o por dilatación pupilar, o por la intersección de secciones ópticas diferentes (como las zonas ópticas de diferente poder de las lentes de contacto blandos) frente a la pupila.
- i. **Efecto clínicamente significativo:** definir e informar un efecto clínicamente significativo es importante en los estudios de resultados clínicos. También se debe informar la desviación estándar y media de la diferencia en la progresión entre los grupos, así como una descripción detallada de los grupos y cualquier valor de P coincidente, y valores de intervalo de confianza del 95%. Si se informa un porcentaje de reducción en la progresión de la miopía, también se debe incluir la duración del tratamiento, la población de la muestra y el diseño del estudio. Otras formas de informar la eficacia se detallan en el informe completo.

II. RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS E INSTRUMENTACIÓN RELACIONADA

a. Resultados primarios: longitud axial y cambios de error de refracción.

- i. **Longitud axial:** se define como la distancia axial desde la córnea anterior hasta la retina a lo largo del eje visual. El desarrollo y la progresión de la miopía tienden a ser axiales y existe una fuerte correlación entre la progresión de la miopía y los cambios en la longitud axial. Las mediciones de longitud axial se pueden realizar

utilizando métodos de contacto como la biometría de ultrasonido y métodos sin contacto como la interferometría de coherencia parcial óptica (PCI) y la tomografía de coherencia óptica (OCT). PCI y OCT son más precisos y repetibles que la biometría de ultrasonido y se recomiendan. Se debe considerar el efecto de las variaciones diurnas, la acomodación y los cambios en la presión intraocular en la medición de la longitud axial al desarrollar el protocolo.

- ii. **Medición de error de refracción:** Se debe realizar medición objetiva de la refracción usando un auto-refractómetro y controlar la acomodación. Los auto-refractómetros tienen una repetibilidad de $\sim \pm 0.21$ Dpts, lo que podría abarcar un buen porcentaje del efecto de control del tratamiento esperado de 0.30 a 0.50 Dpts por año, y los auto-refractómetros exhiben mayor precisión y minimizan el sesgo inconsciente del investigador. Se recomiendan auto-refractómetros de campo abierto para minimizar la variabilidad debido a la acomodación residual y miopía instrumental. Los instrumentos deben validarse y calibrarse a intervalos regulares. Como la refracción clínica estándar está diseñada para generar un único punto final, se puede suponer erróneamente que un ojo tiene un solo estado de refracción, pero debido a las aberraciones oculares, el estado de refracción puede variar significativamente en todo el eje pupilar. Por lo tanto, se prefieren los métodos de refracción que emplean una ubicación conocida de la pupila y que sea repetible a lo largo del tiempo.
- b. **Resultados secundarios:** se debe evaluar la información subjetiva sobre la experiencia de uso del niño, la comprensión y la efectividad del tratamiento del mismo. El cumplimiento del tratamiento es un aspecto importante que contribuye al resultado y la validez de los resultados en cualquier ensayo clínico. El cumplimiento se puede mejorar utilizando mensajes de texto y gamificación (el proceso de agregar juegos o elementos similares a las tareas para alentar la participación), recolectando datos sobre actividades fuera de las visitas de estudio usando un cuestionario / diario (tal como nocturno o semanal entre controles del estudio), con métodos electrónicos que mejoran esto aún más. El cumplimiento también puede respaldarse utilizando formularios de consentimiento escritos adecuadamente. La tecnología portátil también se puede utilizar para capturar datos de comportamiento / ambientales.
- c. **Resultados exploratorios:** se han adoptado resultados exploratorios como la refracción periférica, cambios de acomodación con dispositivos ópticos, pupilometría, imágenes del segmento anterior, imágenes del segmento posterior, actividad al aire libre / niveles de iluminación, biomecánica escleral y corneal, para ayudar en la predicción de la eficacia de las personas, para comprender mejor el mecanismo de control o para investigar aspectos de seguridad.

1. Expected Minimum Data Set for Each Treatment Modality

Treatment Modality	Distance Visual Acuity	Near Visual Acuity	Pupil Size	Cycloplegic Refraction	Axial Length	Amplitude of Accommodation	Contrast Sensitivity	Lens Centration	Wearing Time	Instillation Compliance
Spectacles	X	X	X	X	X	X	X	-	X	-
Soft multifocal contact lenses	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Orthokeratology	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Pharmaceuticals	X	X	X	X	X	X	X	-	-	X

REFERENCIAS: Wolffsohn JS, Kollbaum PS, Berntsen DA, et al. IMI - Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019; 60(3): M132-M60. <https://iovs.arvojournals.org/issues.aspx?issueid=937872#issueid=937872>

AGRADECIMIENTOS

A listing of the IMI committee members, in particular the IMI Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report, the white paper itself can be found at <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Thank you to Praveen Bandela for his professional assistance in this summary. The publication cost of the clinical summary was supported by donations from the Brien Holden Vision Institute, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon and Vision Impact Institute.

CORRESPONDENCIA

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, UNSW NSW 2052
imi@bhvi.org