

---

# Investigación en Oftalmología

Dr. Felipe Torres Villanueva

---

La Oftalmología es una de las especialidades médicas en que la investigación científica está vigente en el quehacer diario, y es así que se presta para que el estudiante de medicina busque en forma objetiva y sistemática la explicación de los fenómenos relacionados a este fascinante campo de la medicina.

Cuando existe un fenómeno al cual le buscamos explicación y se convierte en un problema de investigación, debemos enfrentarlo por etapas; esto es, primero debemos realizar la Planificación de cómo vamos a desarrollar nuestra investigación (Protocolo de Investigación), la Ejecución de lo Planeado y finalmente la Evaluación para determinar el rendimiento de lo ejecutado.

## 1. PRINCIPIOS GENERALES DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

### 1.1. TIPOS DE ESTUDIOS

- a. Estudios Observacionales: usan un fenómeno existente en un intento de entender aspectos de salud o enfermedad. Aquí el investigador no controla ni la población ni los factores a los cuales la población está expuesta.
- b. Estudios Experimentales: prueban el efecto de alguna intervención del investigador sobre ciertos aspectos de salud o enfermedad. Aquí el investigador controla a la población y a los factores a los cuales se encuentra expuesta.

## 1.2. PROPÓSITO

- a. Evaluar el estado de salud o características clínicas de una población bien definida o grupo de sujetos
- b. Probar la historia natural de la enfermedad
- c. Examinar el proceso de toma de decisiones
- d. Determinar y evaluar la evolución de un tratamiento
- e. Identificar y analizar los factores de riesgo

## 1.3. PRINCIPALES DISEÑOS DE ESTUDIOS

- a. Características del estudio
  - 1.- Diseño del estudio
  - 2.- Manera de conducción del estudio (Protocolo de investigación)
- b. Fortalezas y debilidades: definidas por la metodología del estudio, la cual a su vez afecta la validez y la generalización de los resultados y posibles conclusiones.
- c. Consideraciones Metodológicas Mayores:
  - 1.- Selección de Sujetos
    - Es importante considerar si los sujetos clínicos representan la población objetivo o no
    - Importante cómo se seleccionan a los sujetos
    - Presencia de un grupo control para comparar los resultados
  - 2.- Recolección de datos
    - Prospectivo: involucra la recolección de datos luego de que los objetivos y el diseño del estudio son definidos.
    - Retrospectivo: Involucra la recolección de datos de fuentes que existían antes de que los objetivos y el diseño del estudio fueran definidos.
    - Métodos de Recolección de Datos
      - Recolección Directa por examen de pacientes o Indirecta por revisión de historias clínicas.
      - Los Tratamientos pueden ser estandarizados para eliminar la posible influencia del error sistemático (bias).
      - Observaciones de evolución o resultados pueden ser estandarizados para evitar el bias.
      - Los Tratamientos u otras intervenciones pueden ser

colocados en forma aleatoria, esto es, pacientes tienen igual chance de caer dentro de cualquier grupo de tratamiento.

- Los investigadores y los sujetos pueden ser enmascarados o cegados para asegurar que las observaciones y tratamientos realizados sean administrados evitando el bias.
- Puede o no existir un grupo control con el cual comparar los resultados.

### 3.- Análisis Estadístico

- El Número de sujetos debería ser suficiente para generar suficiente poder estadístico para determinar una diferencia verdadera que pueda haber existido entre los grupos de comparación. Por otro lado un Error Tipo II (b) ocurre, el cual es la falla para detectar una diferencia verdadera cuando ésta existe, debido a que el tamaño de la muestra es demasiado pequeña.
- En base a las características de los datos recolectados una prueba estadística apropiada o método debería ser empleado, incluyendo si la distribución de las variables es normal o no (gaussiana) o si es continua o discreta.
- La probabilidad de que diferencias encontradas entre dos o más grupos fueran debidas a la casualidad (que no exista una real diferencia) debería ser determinada. La detección de una diferencia en ausencia de una real diferencia es llamado Error Tipo I (a).

#### d. Otras consideraciones para evaluar la metodología de un estudio son:

- Limitaciones del Estudio: la clave es determinar si esas limitaciones afectan la validez del diseño del estudio y la generalización de sus resultados
- Recursos disponibles para el estudio
- Ética que fue impuesta al estudio
- Población que razonablemente podría haber participado en el estudio
- Costos y riesgos que tuvieron que ser considerados en el estudio

## 1.4. PRINCIPIOS USADOS EN LA EVALUACIÓN DE LOS DATOS DEL ESTUDIO

- a. Eficacia: describe los efectos ideales del tratamiento o intervención bajo condiciones ideales.
- b. Efectividad: describe los efectos del tratamiento o intervención bajo condiciones clínicas o prácticas de rutina.
- c. Confiabilidad: describe la reproducibilidad de los resultados.
- d. Validez: describe la certeza y confiabilidad de una prueba.
- e. Causalidad: denota el efecto directo. Requiere que criterios tales como importancia biológica, reproducibilidad, consistencia y asociación temporal se encuentren. Raramente la causa y el efecto pueden ser definidos por un estudio clínico único.
- f. Bias: es un error sistemático que es hecho no intencional.
- g. Sensibilidad de una prueba describe la población de anormales verdaderos o verdaderos positivos.
- h. Especificidad de una prueba describe la población de sujetos normales o verdaderos negativos.

## 2. DISEÑOS ESPECÍFICOS DE ESTUDIOS

### 1.1. REPORTE DE UN CASO

- a. Descripción: Es un resumen, un reporte objetivo de una característica clínica o evolución de un caso clínico o evento.
- b. Búsqueda del Estudio: Evalúa cualquier pregunta clínica incluyendo resultados de pruebas de despistaje o evolución de tratamientos o hallazgos de la historia natural. Comúnmente es usado para reportar eventos inusuales o inesperados, tales como reacciones adversas a las drogas, características de enfermedades o enfermedades no reconocidas previamente.
- c. Ejemplos:
  - Reporte de retinopatía diabética proliferativa avanzada en un paciente que no tiene evidencia clínica de

diabetes.

- d. Metodología
- Primero se identifica un caso inusual o único
  - La recolección de datos generalmente es retrospectiva, con una revisión y un resumen retrospectivo del caso o evento
  - Ningún análisis estadístico o grupo comparativo es incluido en el diseño
  - Aunque pocas conclusiones pueden ser obtenidas basadas en la evidencia de un evento único, el reporte proporciona:
    - Un primer reporte de hallazgos inesperados
    - Hipótesis para probar
    - Definiciones de temas para futuros estudios
- e. Fortalezas y limitaciones: Es la primera evidencia de un hecho inesperado, pero los resultados raramente son generalizables.

## 2.2. REPORTE DE SERIE DE CASOS

- a. Descripción: Es un resumen, un reporte objetivo de una característica clínica o evolución de un grupo de casos clínicos.
- b. Búsqueda del Estudio: Evalúa cualquier pregunta clínica incluyendo resultados de pruebas de despistaje o evolución de tratamientos o hallazgos de la historia natural. Comúnmente es usado para describir características clínicas, tales como signos y síntomas o evolución de una enfermedad.
- c. Ejemplos:
- Un estudio de control de la presión intraocular en 100 pacientes consecutivos con glaucoma primario de ángulo abierto que fueron tratados con trabeculoplastía láser y seguidos por un año.
- d. Metodología
- Primero los sujetos deben ser identificados con respecto a los eventos clínicos o características en cuestión.

- La recolección de datos puede ser retrospectiva o prospectiva, pero usualmente no se incluye a un grupo control.
  - Descripciones estadísticas son calculadas para definir la proporción de sujetos con las características en estudio. Los resultados no son comparables.
  - Las conclusiones son limitadas ya que no existe grupo control dentro del estudio.
- e. Fortalezas y limitaciones:
- La selección de sujetos no es representativa o posee bias, la generalización de los resultados es limitada. La población de donde los sujetos son tomados y los criterios de selección son raramente definidos.
  - La ausencia de un grupo control o de comparación también limita la generalización de los resultados.
  - Las conclusiones frecuentemente son incorrectamente consideradas para su generalización y se validan generalmente en función del gran número de sujetos que participan en el estudio.
  - Los resultados del estudio son reforzados cuando una serie consecutiva de sujetos son incluidos en un periodo de tiempo específico.

### 2.3. ESTUDIOS DE INCIDENCIA Y PREVALENCIA

- a. Descripción: Realmente es un tipo de reporte de series de casos en el cual la población entera del estudio es bien definida y luego uniformemente evaluada con respecto a los parámetros en estudio.
- b. Búsqueda del Estudio: Generalmente tienen que ver con ocurrencia de enfermedad, pero también son dirigidos hacia las tasas de otros eventos.
- Incidencia: Es la ocurrencia de un evento o característica en un periodo de tiempo y es usada para:
    - Describir la tasa de ocurrencia de enfermedad en el tiempo (el intervalo de tiempo tiene que ser especificado)
    - Evaluar la sobrevivencia de pacientes, esto es, la incidencia de muerte en el tiempo o en un tiempo específico luego del seguimiento (Ej. Tasa de sobrevivencia a 5 años)

- del melanoma maligno ocular)
  - Compara el riesgo de enfermedad entre dos o más poblaciones.
- Prevalencia: es la presencia de un evento o característica en un punto en el tiempo (Ej. La tasa de glaucoma no diagnosticado previamente en una población de ancianos examinados para despistaje de desórdenes oftalmológicos). Es usada para:
  - Describir el peso de la enfermedad, especialmente la no diagnosticada
  - Definir la tasa de las características clínicas en sujetos con una enfermedad específica.
- c. Ejemplos:
  - Incidencia: Tasa de desarrollo de uveítis en pacientes que acuden al consultorio de reumatología en un periodo de un año.
  - Prevalencia: Tasa de discromatopsia congénita en preescolares
- d. Metodología
  - Se tiene que identificar una población objetivo, la cual será seguida en un periodo de tiempo para un estudio de incidencia o será evaluada en un punto en el tiempo para un estudio de prevalencia.
  - Eventos y características tienen que ser medidos y registrados por reevaluación periódica en el tiempo para un estudio de incidencia y en un tiempo particular para un estudio de prevalencia.
  - Una tasa –la ocurrencia de un evento objetivo medido, dividido por la población total– tiene que ser calculada.
  - Ningún componente analítico es incluido, aunque las tasas dentro de las poblaciones o subpoblaciones pueden ser comparadas.
- e. Fortalezas y limitaciones: Verdaderas tasas son determinadas, las cuales pueden servir como medidas comparativas entre poblaciones. Sin embargo, estas tasas pueden proporcionar pobres estimados de infrecuentes o raros eventos. Ellas pueden ser afectadas adversamente por el muestreo, el cual puede ser no representativo. Las tasas verdaderas usualmente requieren la descripción de las

características de la población, tales como la edad, raza y sexo para ser significativos.

## 2.4. ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

- a. Descripción: Es un estudio observacional en el cual los sujetos enfermos o no enfermos (afectados o no afectados) son identificados después del hecho y luego comparados con respecto a características específicas para determinar asociaciones posibles o riesgos para la enfermedad en cuestión.
- b. Búsqueda del Estudio:
  - Más frecuentemente estos estudios están dirigidos a asuntos relacionados con factores de riesgo para una enfermedad mediante la comparación del efecto de un factor particular sobre una población enferma y una no enferma (Ej. comparación de la tasa riesgo del lente de contacto en pacientes alérgicos y no alérgicos).
  - También son usados en el análisis de decisión clínica para evaluar las diferencias en la positividad de una prueba entre la población enferma y no enferma (Ej. determinar la probabilidad de pacientes con blefaritis crónica que tienen recuento de demodex más de 10 por campo antes del tratamiento, comparado a aquellos sin infección).
- c. Ejemplos:
  - Una comparación del uso de oxigenoterapia en prematuros con retinopatía de la prematuridad versus prematuros tratados con oxigenoterapia sin R.O.P. para evaluar posible riesgo de R.O.P. es un buen ejemplo.
- d. Metodología
  - Poblaciones de enfermos y no enfermos son identificadas retrospectivamente.
  - Se tiene que determinar la prevalencia de la característica bajo estudio –así como otros atributos que podrían estar relacionados a la presencia de la enfermedad o a las características bajo estudio–.
  - Una comparación estadística puede ser hecha entre los grupos de estudio de las características bajo investigación para determinar la probabilidad de que las diferencias en

- estas características entre grupos enfermos y no enfermos sean reales y no debidas a la casualidad (error tipo a).
- Las conclusiones son útiles para la generación de hipótesis y para la evidencia inicial de asociaciones de riesgo putativo. Los resultados no pueden ser usados para definir causalidad.
- e. Fortalezas y limitaciones:
- Un estudio de casos y controles es relativamente fácil y barato para conducir, ya que no requiere un seguimiento prospectivo ni a largo plazo.
  - Existe un potencial error (bias) en la selección de los sujetos, ya que no está basado en la población.
  - Puede ocurrir error (bias) en la recolección de datos, ya que la presencia o ausencia de enfermedad usualmente es conocida tanto por el sujeto como por el investigador (haciendo al estudio no enmascarado). El error (bias) puede influenciar el reconocimiento de exposición previa por el sujeto si posibles asociaciones son conocidas en él, tales como la asociación del Pterigión y la luz ultravioleta (luz solar).
  - La tasa de incidencia de la enfermedad en una población no puede ser ni determinada ni comparada entre las poblaciones para analizar posibles riesgos (riesgo relativo). Sin embargo, se puede calcular la Odds ratio (OR), el cual proporciona un estimado del riesgo relativo de las características de las poblaciones enfermas y no enfermas.

## 2.5. ESTUDIOS DE COHORTES

- a. Descripción: Es un estudio observacional en el cual se identifica a la población expuesta y no expuesta y se siguen prospectivamente en el tiempo para determinar la tasa de una enfermedad o evento clínico específico.
- b. Búsqueda del Estudio:
- Se dirigen a asuntos relacionados a factores de riesgo para enfermedades comparando poblaciones expuestas a un factor bajo estudio con poblaciones no expuestas (ej. una observación de pacientes que usan corticoides tópicos oculares y pacientes que no los usan en el tiempo para proporcionar tasas de comparación para catarata).
  - También son usados en el análisis de decisión clínica para

dirigir el valor predictivo de la positividad o negatividad de un test.

c. Ejemplos:

- Seguimiento de pacientes con ángulo estrecho expuestos y no expuestos a midriáticos para evaluar el riesgo de glaucoma agudo.

d. Metodología

- Se tiene que identificar una población de individuos expuestos y no expuestos (test + y test -) y seguidos prospectivamente.
- Se tiene que cuantificar inicialmente y en el tiempo la exposición a los factores de riesgo bajo estudio y otras variables potencialmente asociadas.
- Tiene que medirse la incidencia en el tiempo del evento objetivo.
- Tiene que calcularse la tasa de incidencia de un evento tanto para la población expuesta y no expuesta. Este cálculo puede ser comparado para determinar el riesgo relativo e incidencia en individuos expuestos y no expuestos.
  - La comparación estadística de las tasas de ocurrencia de enfermedad o parámetros de evolución entre los grupos de expuestos y no expuestos nos permite evaluar la probabilidad que las diferencias observadas son reales y no son debidas a la casualidad (error  $\alpha$ ).
  - Además, puede determinarse el riesgo atribuible, el cual es la diferencia en la incidencia de un evento o enfermedad entre las poblaciones expuestas y no expuestas. Mientras que el riesgo relativo es comúnmente usado para evaluar posible etiología, el riesgo atribuible es usado para medir el impacto de una enfermedad en una población.

e. Fortalezas y limitaciones:

- Aunque costoso y demandante en tiempo debido a la necesidad de un gran número de sujetos y un prolongado seguimiento, un estudio de cohorte permite la determinación de tasas basadas en una población de una enfermedad o evento bajo estudio y el riesgo relativo.
- El error potencial debido al retiro y observaciones es despreciable, ya que la exposición puede ser determinada previa al inicio de la enfermedad o evento.

- Como con un estudio de casos y controles, la causalidad no puede ser determinada de este tipo de estudio, ya que el error puede resultar de variables confusas no reconocibles.

## 2.6. ENSAYO O PRUEBA CLÍNICA

- a. Descripción: Es un diseño de estudio experimental para evaluar diferencias entre dos o más grupos que reciben diferentes intervenciones o tratamientos.
- b. Búsqueda del Estudio:
  - Usualmente usado para comparar evoluciones entre diferentes tratamientos (ej. Tratamiento con clindamicina para el acné rosácea ocular).
  - También son usados en el análisis de decisión clínica para comparar evoluciones (ej. comparar las diferencias en ceguera de la R.O.P. en poblaciones que reciben diferentes intervenciones de despistaje).
- c. Ejemplos:
  - Una comparación tratamiento médico vs el médico más quirúrgico para el glaucoma agudo es un buen tópico para un ensayo clínico.
- d. Metodología
  - Se tiene que identificar una población con una característica clínica que requiera intervención.
  - Los sujetos tiene que ser ubicados, preferentemente al azar para cada uno de los tratamientos que intervienen. Los tratamientos o intervenciones son administrados en una manera idéntica o controlada para asegurar uniformidad de variantes sin tratamiento, las cuales pueden afectar la evolución.
  - La evolución del tratamiento y otros resultados (ej. efectos colaterales, costos, beneficios). Preferentemente las observaciones deberían ser hechas mientras observadores y pacientes son enmascarados para el tipo de intervención (doble ciego).
  - Las tasas de evoluciones medidas para diferentes grupos de tratamiento pueden ser comparadas estadísticamente.
  - La evidencia más fuerte de diferencias en evoluciones clínicas debidas al efecto del tratamiento es proporcionada por el resultado de la comparación estadística.

- e. Fortalezas y limitaciones:
- Un ensayo clínico permite controlar otras variables clínicas, las cuales también pueden afectar la evolución bajo estudio. La aleatorización minimiza el potencial efecto adverso del error sistemático (bias)
  - Sin embargo, un desenmascaramiento tanto del observador como del sujeto frecuentemente lleva a una observación errónea y pueden invalidar los resultados.
  - Un número insuficiente de sujetos puede llevar a falla para detectar diferencias verdaderas que podrían existir (error b).

### 3. METAANÁLISIS

Es una relativamente nueva forma de investigar que está ganando espacio. Los lectores de literatura médica están obligados a evaluar la calidad de estas revisiones tan cuidadosamente como evaluarían los ensayos originales.

- a. Descripción: Busca combinar los resultados de varios estudios clínicos sobre el mismo tema para derivar una conclusión definitiva de una variedad y algunas veces contradictoria a los resultados. El término Metaanálisis fue acuñado por Glass (1976).
- Similar a un artículo de revisión, un metaanálisis comienza con una revisión de la literatura identificando estudios de un tema de investigación similar.
  - Sin embargo, a diferencia de un artículo de revisión, el metaanálisis intenta analizar estadísticamente los resultados agregados para derivar una conclusión derivada única.
- b. Búsqueda del Estudio:
- Decide el mejor abordaje clínico a un problema basado en varios estudios relacionados.
  - Evalúa estudios para explicar porque difieren los resultados de la investigación.
  - Identifica nuevas direcciones para la investigación.
- c. Ejemplos:
- Crioterapia como tratamiento de la R.O.P. de estadios umbral.
- d. Metodología

- Formulación de un Metaanálisis incluye técnicas cuantitativas y cualitativas.
1. Aspectos Cualitativos incluyen:
    - Desarrollo de la pregunta de investigación a ser analizada
    - Revisión comprensiva de la literatura para estudios clínicos importantes
    - Selección de una variable de evolución común a los estudios
    - Evaluación de los estudios para identificar similitudes o para explicar diferencias entre ellos
  2. Aspectos Cuantitativos: emplea una variedad de herramientas estadísticas. Goodman advierte que la sola aplicación de estos métodos cuantitativos no garantiza un metaanálisis valedero a menos que una evaluación cualitativa cuidadosa preceda el trabajo cuantitativo. El análisis cuantitativo tiene que incluir:
    - I. Una prueba estadística de homogeneidad (¿son los estudios lo suficientemente similares para ser legítimamente comparados?); resultados heterogéneos no pueden ser combinados para un metaanálisis.
    - II. Un medio de pulir adecuadamente los datos y analizar estadísticamente estos datos combinados para derivar un resultado definitivo.
- Meta metaanálisis evalúa la calidad del metaanálisis. Criterios.
    1. Método de Investigación. ¿Cómo los investigadores identificaron los estudios relevantes? (¿fue una investigación computarizada o una revisión de citas de otros artículos de revisión usados?), ¿Cómo fue completada la investigación?
    2. Criterios de Elegibilidad: ¿Cómo el meta análisis decidió cuáles piezas de investigación incluir en su evaluación?
    3. Número de estudios: ¿Cuántos estudios de investigación fueron seleccionados para el análisis?
    4. Variables de evolución ¿Cuáles variables fueron seleccionadas de cada artículo para ser incluidas en el análisis estadístico? Cada artículo original puede proporcionar varias variables de evolución, no todas pueden ser incluidas en otros artículos o ser de particular interés para el metaanálisis.
    5. Diseño del Estudio: ¿Cuál o cuáles fue o fueron el tipo o los tipos específicos de estudios usados para el análisis y cuántos de cada tipo fueron usados? Los diseños de estu-

dios pueden incluirse a los prospectivos, retrospectivos, abiertos, cerrados entre otros.

6. Resultados usados en estudios combinados: Fueron los datos de todos los estudios combinados para llegar a las conclusiones o fueron los resultados reales de cada estudio analizados.
7. Test de Homogeneidad
8. Métodos estadísticos: Para capacitar al lector para verificar los resultados del análisis, los investigadores deberían indicar los métodos estadísticos específicos y el programa de computación específico usado para el análisis.

e. Debilidades del metaanálisis puede resultar cuando:

1. La crítica cualitativa de los estudios es sobrestimada por un resultado metaanalítico simple
2. Los resultados combinados no son derivables a una situación específica del paciente; las variaciones en los casos individuales tienen que ser registrados para cuando las conclusiones aplicadas sean generalizadas.

#### 4. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Una vez decidido el problema a investigar, y sabiendo el tipo de estudio a seguir, entramos a planificar la estrategia de realizar nuestro trabajo que se basa en un plan bien definido, sistemático ordenado y coherente que busca alcanzar nuestro objetivo.

A. PARTES DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

Dependen del tipo de estudio que se pretenda realizar (ver cuadro)

Partes del Protocolo de Investigación según tipo de Estudio

| Partes del Protocolo       | Tipos de Estudio |   |   |   |   |   |   |   |
|----------------------------|------------------|---|---|---|---|---|---|---|
|                            | A                | B | C | D | E | F | G | H |
| 1. Definición del Problema | x                | x | x | x | x | x | x | x |
| 1.1. Título                | x                | x | x | x | x | x | x | x |
| 1.2. Antecedentes          | x                | x | x | x | x | x | x | x |
| 1.3. Objetivos             | x                | x | x | x | x | x | x | x |
| 1.4. Hipótesis             |                  | x |   | x | x |   | x | x |

|  |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2. Definición de la Población en estudio                                   |   |   |   |   |   |   |   |   |
| 2.1. Características Generales   | x | x | x | x | x | x | x | x |
| 2.2. Ubic. espacio-temporal  | x | x | x | x | x | x | x |   |
| 3. Diseño estadístico del muestreo   | x | x | x | x | x | x | x | x |
| 4. Descripción de las variables y escalas de medición                      | x | x | x | x | x | x | x | x |
| 5. Proceso de captación de la información                                  | x | x | x | x | x | x | x | x |
| 6. Procesamiento, análisis estadístico e interpretación de la información. | x | x | x | x | x | x | x | x |
| 7. Recursos Necesarios   | x | x | x | x | x | x | x | x |
| 8. Cronograma de actividades   | x | x | x | x | x | x | x |   |
| 9. Ética de la investigación   | x | x | x | x | x | x | x | x |
| 10. Referencias bibliográficas   | x | x | x | x | x | x | x | x |

### Tipos de Estudio

- |                                 |                           |
|---------------------------------|---------------------------|
| A. Estudio descriptivo          | E. Estudio No concurrente |
| B. Estudio comparativo          | F. Estudio de cohortes    |
| C. Estudio de revisión de casos | G. Estudio concurrente    |
| D. Estudio de Casos y Controles | H. Estudio experimental   |

Con toda esta información tenemos las herramientas indispensables para elaborar el primer paso de nuestra investigación en oftalmología.