

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

GRADO EN MEDICINA

Prevención de la progresión de la miopía en niños
tratados con colirio de atropina al 0.01%

Autor: María José Redondo Martínez

Director: Clara Sánchez Parra.

En Murcia, mayo de 2022

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE MURCIA

GRADO EN MEDICINA

Prevención de la progresión de la miopía en niños
tratados con colirio de atropina al 0.01%

Autor: María José Redondo Martínez.

Director: Clara Sánchez Parra.

En Murcia, mayo de 2022

TRABAJO FIN DE GRADO



UCAM
UNIVERSIDAD CATÓLICA
SAN ANTONIO

DEFENSA TRABAJO FIN DE GRADO

DATOS DEL ALUMNO	
Apellidos: Redondo Martínez	Nombre: María José
DNI: 23305873L	Grado: Medicina
Facultad: Ciencias de la Salud	
Título del trabajo: Prevención de la progresión de la miopía en niños tratados con colirio de atropina al 0.01%	

La Dra. Clara Sánchez Parra, tutora del trabajo reseñado arriba, acredita su idoneidad y otorga el V. ° B. ° a su contenido para ir a Tribunal de Trabajo fin de Grado.

En Murcia, a 26 de Abril de 2022

Fdo.: Clara Sánchez Parra

Agradecimientos:

A mi padre, por su eterna paciencia y su entrega para ayudarme y acompañarme en cada uno de los pasos que he dado durante estos 6 años y a mi madre, por el amor con el que siempre me ha impulsado a seguir adelante. Sin vosotros nada de esto hubiera sido posible.

A mi tutora, Clara, por confiar en mí y en este proyecto, por todos sus consejos y mensajes de ánimo.

A Jose, por apoyarme y animarme en esta etapa tan dura y bonita a la vez.

Finalmente, a mis amigas, que ya son familia, por cada momento juntas durante estos años, por cada lágrima compartida y por todas las risas de después.

Índice

Resumen y descriptores	13
Abstract	15
Abreviaturas	17
Introducción	19
Generalidades sobre la miopía	19
Concepto y fisiopatología.	19
Clínica y complicaciones.	20
Etiología y patogenia.....	21
Mecanismo de acción de la atropina para reducir la progresión de la miopía .	23
Objetivos	25
Material y métodos	27
Resultados	31
1) Demografía inicial de los grupos de estudio	31
2) Progresión de la miopía	31
3) Efecto terapéutico detectado y detectable	32
4) Tamaño de la muestra y efecto terapéutico detectado	33
5) Tolerancia al tratamiento	33
Discusión	35
Comparación de nuestros resultados con otros estudios sobre prevención de la miopía con colirio de atropina al 0.01%	35
Importancia de los resultados	36
Comparación de nuestros resultados con otros métodos de prevención de la miopía	37
Limitaciones del estudio	37
Conclusiones	39
Anexos	41
Tablas y figuras	43
Bibliografía	47

Resumen y descriptores.

Objetivo.

Valorar la eficacia del colirio a atropina al 0.01% (1 gota al acostarse) para retrasar la progresión de la miopía en niños tratados en un entorno clínico habitual.

Material y métodos.

Estudio de cohortes observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico, en el que se compara la evolución refractiva de dos grupos de 36 ojos (18 pacientes) de niños miopes de entre 8 y 12 años de edad durante dos años de seguimiento. Ambos grupos eran homogéneos y todos cumplieron los mismos criterios de inclusión y de exclusión. Uno de los grupos, fue tratado con gafas convencionales (grupo control) y el otro, con 1 gota al acostarse de colirio de atropina al 0.01% (grupo terapéutico).

La variable estudiada fue el EE calculado a partir de la refractometría automática bajo cicloplejia.

Resultados.

Durante el primer año, el EE del grupo control progresó -1 ± 0.38 D (IC 95%: -1.13, -0.87) mientras que el grupo terapéutico progresó -0.42 ± 0.23 D (IC 95%: -0.49, -0.34). Ello supone una reducción de la progresión de la miopía del 58% (d de Cohen 1.96; $p < 0.001$)

Tras 2 años de seguimiento, las progresiones fueron -1.72 ± 0.44 D (IC 95%: -1.87, -1.56) para el grupo control mientras que el grupo terapéutico progresó -0.97 ± 0.36 (IC 95%: -1.09, -0.84), objetivándose una reducción de la progresión de la miopía del 43.60%, (d de Cohen 1.89; $p < 0.001$)

Los efectos adversos del tratamiento fueron leves y poco frecuentes y en ningún caso obligaron a la suspensión del mismo.

Conclusión.

La prescripción de 1 gota al acostarse de colirio de atropina al 0.01% es un procedimiento eficaz y seguro para enlentecer la progresión de la miopía en niños de entre 8 y 12 años de edad tratados en un entorno clínico habitual.

Palabras clave / Descriptores: Miopía, colirio de atropina al 0.01%.

Abstract.

Objective.

To assess the efficacy of atropine 0.01% eye drops (1 drop at bedtime) in delaying the progression of myopia in children treated in a routine clinical setting.

Material and methods.

Observational, retrospective, longitudinal and analytical cohort study, in which the refractive evolution of two groups of myopic children between 8 and 12 years of age during two years of follow-up is compared. The refractive data were obtained from the files of the Ircovisión Clinic. One of the groups, made up of 36 eyes of 18 patients, was treated with conventional glasses (control group) and the other, which also included 36 eyes of 18 patients, with 1 drop of atropine 0.01% eye drops at bedtime (therapeutic group). Both groups were initially homogeneous and all patients met the same inclusion and exclusion criteria.

The variable studied was the spherical equivalent calculated from automatic refractometry under cycloplegia.

Results.

During the first year, the spherical equivalent of the control group progressed -1 ± 0.38 D (95% CI: -1.13, -0.87) while the therapeutic group progressed -0.42 ± 0.23 D (95% CI: -0.49, -0.34) . This represents a reduction in myopia progression of 58% (Cohen's d 1.96; $p < 0.01$)

After 2 years of follow-up, the progressions were -1.72 ± 0.44 D (95% CI: -1.87, -1.56) for the control group while the therapeutic group progressed -0.97 ± 0.36 (95% CI: -1.09, -0.84) , objectifying a reduction in myopia progression of 43.60%, (Cohen's d 1.89; $p < 0.01$)

Adverse effects of treatment were mild and infrequent and in no case required discontinuation of treatment.

Conclusion.

The prescription of 1 drop of atropine 0.01% eye drops at bedtime is an effective and safe procedure to slow the progression of myopia in children between 8 and 12 years of age treated in a routine clinical setting.

Keywords / Descriptors. Myopia, 0.01% atropine eye drops.

Abreviaturas.

D: Dioptrías.

EE: Equivalente esférico.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

Introducción.

Generalidades sobre la miopía.

Concepto y fisiopatología.

Vemos los objetos porque la luz que emiten o reflejan es enfocada por la córnea y el cristalino sobre la retina donde es transformada en señales eléctricas que son interpretadas por el sistema nervioso central.

Cuando la luz no es correctamente enfocada sobre la retina la visión se hace borrosa. Es la patología que conocemos como ametropías o errores refractivos.

Existen 3 tipos de errores refractivos: miopía, hipermetropía y astigmatismo. Los dos primeros son situaciones opuestas. Sin embargo, el astigmatismo puede coexistir tanto con la miopía como con la hipermetropía.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la miopía como el error refractivo en el que los rayos luminosos provenientes de objetos lejanos se enfocan por delante de la retina estando la acomodación ocular relajada¹. Suele deberse a un eje anteroposterior largo o a una excesiva potencia convergente de la córnea o del cristalino¹. El ojo miope es excesivamente convergente para su longitud axial y el paciente debe acercarse a los objetos para verlos con claridad. Esto es debido a que los rayos que provienen de un objeto lejano llegan al ojo de forma paralela al eje óptico, pero, al acercarse al objeto, los rayos alcanzan el ojo siendo divergentes, lo que compensa el exceso de convergencia del miope.

Por otro lado, la acomodación consiste en la contracción del musculo ciliar para aumentar la potencia del cristalino y así enfocar los objetos de cerca. La contracción del musculo ciliar en un objeto lejano induce a la formación de la imagen anterior a la retina lo que produciría una seudomiopía². El concepto de miopía implica que la acomodación ocular esté relajada¹ y por ello debe ser diagnosticada y medida con la

acomodación paralizada farmacológicamente^{2,3}(colirios de ciclopléjico o atropina).

La corrección de la miopía se lleva a cabo con lentes esféricas divergentes. Estas lentes por convenio se notan como negativas. La potencia de las lentes correctoras se mide en dioptrías. Las dioptrías son la inversa de la distancia focal de la lente expresada en metros⁴. La potencia en dioptrías de la lente que enfoca correctamente un objeto lejano es la medida de la miopía⁴. Por lo tanto, una graduación de -3 D significa que el sujeto ve objetos enfocados a 0,33 m ($1/3=0,33$) en lugar de verlos enfocados en el infinito⁴.

En caso de que la miopía y el astigmatismo se asocien nos encontraremos ante dos puntos focales desenfocados y para corregirlo será necesario combinar una lente esférica negativa (para corregir la miopía) y una lente cilíndrica (utilizada para corregir el astigmatismo). La lente esférica mueve ambos puntos focales de forma que uno de ellos quede ubicado sobre la retina. Por otro lado, la lente cilíndrica mueve la otra focal hacia la retina⁵. De esta forma ambos puntos focales quedaran ubicados sobre la retina y el paciente conseguirá una visión perfecta.

La lente esférica que desplaza las dos focales para que equidisten de la retina es el equivalente esférico (EE)⁶. Esta lente sería la que mejor permite al ojo miope con astigmatismo una visión de lejos sin utilizar lentes cilíndricas. Lo calculamos de forma matemática sumando a la esfera la mitad del cilindro⁶.

El EE es la medida de miopía habitualmente empleada en los trabajos de investigación. LA O.M.S. define la miopía de forma cuantitativa como un EE mayor de -0,50 D⁷, aunque dicha definición todavía no se incluye en la Clasificación Internacional de Enfermedades.

Clínica y complicaciones.

En el año 2020 unos 2.500 millones de personas eran miopes⁷ y estimaciones recientes señalan que su prevalencia aumenta un 7% cada

década⁸. Si continúa esta tendencia, más del 50% de la población mundial será miope en el año 2050⁸ y para entonces la miopía se habrá convertido en la primera causa de ceguera irreversible en el mundo⁸.

La miopía no corregida reduce dramáticamente la visión lejana: -4D son suficientes para producir ceguera legal en España (agudeza visual corregida inferior a 0.1) sin una corrección adecuada con lentes o cirugía⁷.

Sin embargo, el principal problema es que, aun corrigiéndola, la miopía, está fuertemente asociada a ceguera irreversible debido al aumento del riesgo de maculopatía miópica, glaucoma y desprendimiento de retina⁹.

La asociación entre miopía y ceguera aumenta con el grado de miopía, pero, incluso niveles bajos de miopía, extremadamente frecuentes entre la población, mantienen una asociación positiva⁹.

El concepto de miopía fisiológica debe ser abandonado porque cualquier valor de miopía supone un riesgo, potencialmente irreversible para la visión como la hipertensión arterial lo es para el infarto agudo de miocardio⁹.

La prevención de la progresión de la miopía es pues un arma poderosa para la prevención de la ceguera irreversible.

Etiología y patogenia

La aparición de miopía se relaciona con factores de riesgo genéticos y ambientales.

El factor de riesgo ambiental más fuertemente asociado a la miopía es la educación universitaria (duplica el riesgo⁹). Otros factores de riesgo ambientales bien descritos son: el hábitat urbano, uso intensivo de la visión de cerca, poca exposición a la luz solar y poco ejercicio físico⁹.

El factor de riesgo genético más fuertemente asociado a la miopía es tener padres miopes¹⁰. Estudios con gemelos han demostrado un componente genético entre en 60% y el 80%¹⁰.

No está clara la preponderancia relativa de los factores genéticos y ambientales que, además, en ocasiones son difíciles de separar. Por ejemplo, es más probable que hijos (genética) de universitarios (ambiente) sean universitarios también.

Los resultados de un importante estudio sugieren que los factores genéticos determinan si un sujeto puede ser o no miope y el máximo grado de miopía que puede llegar a alcanzar. Sin embargo, son los factores ambientales los que determinan el grado en el que esta potencialidad genética se expresa siendo los responsables del aumento de su prevalencia en las últimas décadas¹¹.

La genética y el medio ambiente actuarían conjuntamente aumentando el crecimiento normal del globo ocular durante la infancia.

El recién nacido es hipermetrope, condición contraria a la miopía, debido a que la longitud axial de su globo ocular es demasiado corta y es a los 7-8 años cuando deja de crecer el ojo y se alcanza un enfoque correcto sobre la retina^{2, 9 y 12}.

El crecimiento del globo ocular en el niño está controlado por la retina sin participación de otras estructuras: un desenfoque hipermetrópico desencadena un aumento eje anteroposterior y a la inversa^{9,12}.

El desenfoque de la imagen retiniana pone en marcha una cascada de mediadores bioquímicos que modifican la síntesis de colágeno escleral y el crecimiento globo ocular según el sentido del desenfoque^{9,12}. Se han descrito múltiples mediadores bioquímicos¹². En la actualidad se cree que la dopamina producida por células amacrinias juega un papel esencial^{9,12}.

Mecanismo de acción de la atropina para reducir la progresión de la miopía

La atropina es un anticolinérgico antimuscarínico no selectivo capaz de bloquear de modo reversible los 5 receptores muscarínicos (M1 – M5)¹³.

Hay receptores muscarínicos en todos los tejidos oculares, incluyendo retina (células amacrinas), epitelio pigmentario, coroides y esclera (fibroblastos)¹³.

Administrado tópicamente a dosis muy bajas (0.01% 1 gota al día) alcanza concentraciones farmacológicamente activas en todo el ojo, incluso en retina, coroides y esclera posterior¹³.

En la actualidad es el mejor fármaco para retrasar la progresión de la miopía, aunque no parece tener efecto en inhibir su aparición¹³.

Aunque su mecanismo de acción no está totalmente aclarado, en estos momentos se considera probado que el efecto antimiópico de la atropina no tiene relación alguna con la parálisis de la acomodación y se ejerce localmente en el ojo^{14,15, 16}.

Los estudios con animales de experimentación sugieren que el principal mecanismo de acción de la atropina es estimular el crecimiento de la esclera actuando sobre receptores muscarínicos M1 y M4 de la retina^{13 y14}.

El bloqueo de receptores muscarínicos de la retina libera dopamina de las células amacrinas y de las células del epitelio pigmentario de la retina. La dopamina es un potente inhibidor del crecimiento ocular actuando sobre la esclera^{13 y 14}.

Otros mecanismos descritos son:

- 1) Efecto sobre receptores alfa adrenérgicos (no muscarínicos)¹⁵.

2) La midriasis inducida por la atropina aumenta la exposición escleral a la luz ultravioleta y facilita un cross-linking del colágeno escleral. Aumenta entonces la rigidez escleral dificultando con ello el aumento del eje anteroposterior¹⁴.

3) La miopía ha sido asociada con un estado crónico de inflamación intraocular que puede ser reducido por la atropina¹⁴.

4) La atropina aliviaría la miopía transitoria inducida por trabajos prolongados en visión cercana, que ha sido relacionada con la miopía permanente¹⁴.

Seguramente la atropina actúa simultáneamente sobre varios tipos de receptores en varios tejidos oculares¹³. Por ello se ha dicho de la atropina que como antimiópico es más un tiro de escopeta de perdigones que un disparo de fusil de precisión¹³. En todo caso: es eficaz.

El ATOM (Atropine for the Treatment of Myopia) concluyó que la dosis de elección es 1 gota al día al 0.01% y que su uso en niños durante 5 años es seguro¹⁶. No obstante, el fármaco todavía no tiene indicación oficial por lo que su uso es off-label.

Objetivos.

El aumento de la prevalencia de la miopía, especialmente en países desarrollados, supone un problema de salud pública debido a sus severas complicaciones. Existen diferentes métodos para enlentecer la progresión de la miopía en niños, entre los que se encuentra el colirio de atropina al 0,01%. Queremos comprobar si es posible retrasar la progresión de la miopía en niños mediante la administración de una gota de atropina al 0,01% en el ojo antes de dormir.

El objetivo principal de nuestro estudio fue comprobar la eficacia de la administración de atropina al 0,01% para reducir la progresión de la miopía en términos de EE empleado en un entorno clínico habitual.

Material y métodos.

Se diseñó un estudio de cohortes observacional, retrospectivo, longitudinal y analítico en el que se comparó la evolución refractiva de dos grupos de niños miopes durante dos años a partir de los datos obtenidos de las historias clínicas. Uno de los grupos fue tratado de su miopía durante este periodo de tiempo con gafas convencionales (grupo control) y el otro con 1 gota al día de colirio de atropina al 0.01% (grupo terapéutico).

Todos los datos de este estudio fueron recogidos del fichero digital de historias clínicas de la clínica Ircovisión de Cartagena una vez que los tratamientos ya habían concluido y tras disponer de la autorización de dicha clínica para el acceso a sus historias clínicas y para la realización del estudio en las condiciones detalladas (anexo I). En todos los casos incluidos en este estudio se disponía de un consentimiento informado firmado por los padres o tutores de los niños autorizando el uso de los datos refractivos de sus representados en las condiciones detalladas y autorizando el uso del colirio atropina como tratamiento off-label.

Los datos se recogieron de las historias clínicas en abril de 2022.

Para el grupo terapéutico se seleccionaron todos los ojos de niños miopes tratados con colirio de atropina al 0.01% en la clínica Ircovisión Cartagena que cumplían los criterios de inclusión y exclusión (tabla 1). Se incluyeron un total de 36 ojos de 18 pacientes. El primer caso tratado empezó en enero de 2020 y el último en marzo de 2020.

La elección del grupo control se hizo revisando las agendas de pacientes atendidos en la clínica Ircovisión Cartagena desde enero de 2020 en adelante y se seleccionaron los 18 primeros pacientes (36 ojos) que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. La historia clínica del primero de los controles incluidos comenzó en enero y la del último en febrero de 2020.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los mismos para los dos grupos de estudio y se detallan en la tabla 1.

Los pacientes del grupo control fueron tratados con gafas monofocales convencionales.

Los pacientes del grupo terapéutico fueron tratados mediante 1 gota de colirio de atropina al 0.01% aplicada por la noche antes de acostarse.

El colirio de atropina fue elaborado en farmacias legalmente autorizadas para ello.

La variable principal estudiada es el EE al inicio del estudio, al año y a los dos años. El EE empleado en el estudio fue calculado a partir de la refractometría automática bajo cicloplejia. La cicloplejia se realizó instilado en cada ojo una gota de colirio ciclopléjico 1%, 3 veces separadas cada 15 minutos.

De las historias clínicas se recogieron todas las referencias relativas a efectos secundarios, tanto las referidas por los pacientes o sus progenitores como las observadas por el oftalmólogo que le atendía.

Los datos recogidos de las historias clínicas fueron tabulados con una hoja de cálculo de Microsoft® Excel® 2011, en su versión 14.0.0. También se usó este programa para la realización de las gráficas de resultados.

La estadística descriptiva y la comparación de medias se realizó con el programa Statistics Kingdom.¹⁷

El tamaño del efecto y el tamaño de la muestra fueron analizados con el programa Sample Size Calculators for designing clinical research.¹⁸

La estadística inferencial se diseñó para un error tipo 1 del 5% ($\alpha < 0.05$) y tipo 2 del 10% (potencia 90%).

Para todos los grupos de estudio se calcularon la media y su desviación estándar y la mediana de la muestra, se comprobó su

normalidad mediante el test Shapiro y el intervalo de confianza de la media al 95% de los grupos normales. Antes de realizar la comparación de medias entre grupos se comprobó la igualdad de varianzas mediante el test de Levene.

Para los grupos normales se compararon sus medias mediante el t-Test adecuado (varianzas iguales o diferentes) y mediante la comparación de los respectivos intervalos de confianza al 95%.

Cuando uno de los grupos no resultó normal se usó el U test de Mann y Whitney (comparación no paramétrica de medianas).

Para comparar la igualdad entre los grupos de inicio se emplearon test de 2 colas (bilaterales). Para comparar los equivalentes esféricos de al año y a los dos años se emplearon test de 1 cola (unilaterales).

Para cuantificar el efecto (diferencia entre las medias estadísticamente significativas) se calculó el tamaño del efecto mediante el parámetro d de Cohen y el grado de control de la miopía definido como el porcentaje de la progresión del grupo terapéutico respecto del grupo control en el mismo intervalo de tiempo.

Se comprobó que el tamaño de la muestra era suficiente para la comparación de las medias en las condiciones experimentales definidas y que la potencia del estudio era suficiente para la detección del efecto detectado experimentalmente. Para estos cálculos se empleó la mayor desviación estándar encontrada en los grupos experimentales.

Resultados.

1) Demografía inicial de los grupos de estudio

La tabla 2 muestra las principales características demográficas iniciales de los dos grupos de estudio. En el grupo control se incluyeron sujetos tratados sólo con gafas correctoras monofocales convencionales mientras que el grupo terapéutico los pacientes fueron tratados con atropina al 0.01%, además del uso de sus gafas.

En ambos grupos se incluyeron el mismo número de sujetos (18) y de ojos (36) con idéntica distribución por sexos.

Las edades promedio al inicio del estudio eran de 9.77 ± 1.26 años para el grupo control y 9.83 ± 1.25 años para el grupo terapéutico.

Los equivalentes esféricos promedio al inicio del estudio eran -2.61 ± 1.19 D para el grupo control y -2.38 ± 1 D para el grupo terapéutico.

Las edades y los equivalentes esféricos de ambos grupos se distribuyeron normalmente por lo que se compararon mediante test paramétricos (T test, 2 colas, varianzas iguales). No se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) por lo que los grupos iniciales no difieren en cuanto a la edad y al EE.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al astigmatismo inicial de ambos grupos. En este caso sólo se compararon no paramétricamente (U test) porque ambos grupos no se distribuían de forma normal.

2) Progresión de la miopía.

La tabla 3 muestra la evolución de la miopía en términos de EE en los dos grupos de estudio al año y a los 2 años de seguimiento. Los resultados se muestran gráficamente en las figuras 1 y 2.

Durante el primer año, el EE del grupo control progresó -1 ± 0.38 D (IC 95%: -1.13, -0.87) mientras que el grupo terapéutico progresó -0.42 ± 0.23 D (IC 95%: -0.49, -0.34). Ello supone un efecto detectado del tratamiento durante el primer año de 0.58 D (reducción de la progresión de la miopía del 58%, d de Cohen 1.96 siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas con $p < 0.001$).

Tras 2 años de seguimiento, las progresiones fueron -1.72 ± 0.44 D (IC 95%: -1.87, -1.56) para el grupo control y -0.97 ± 0.36 (IC 95%: -1.09, -0.84) para el grupo terapéutico. Ello supone un efecto detectado del tratamiento durante dos años de 0.75 D (reducción de la progresión de la miopía del 43.60%, d de Cohen 1.89). Siendo las diferencias entre ambos grupos estadísticamente significativas con $p < 0.001$.

24 ojos del grupo control (66.66%) frente a ninguno del grupo terapéutico (0%) progresaron 1.75 D o más de miopía tras 2 años de seguimiento (figura 2).

9 ojo del grupo atropina (25%) frente a ninguno del grupo control (0%) progresaron menos de 0.50 D de miopía tras 2 años de seguimiento (figura 2).

Tanto al año como a los 2 años, las progresiones de la miopía se distribuyeron normalmente por lo que se compararon mediante test paramétricos (T test, 1 cola, varianzas iguales). Ambas comparaciones resultaron significativas ($p < 0.001$) por lo que podemos afirmar que el tratamiento colirio de atropina reduce significativamente la progresión de la miopía tanto al año como a los dos años de tratamiento.

3) Efecto terapéutico detectado y detectable

Los efectos terapéuticos detectados fueron de 0.58 D al año y 0.75 D a los 2 años de estudio.

El efecto detectable es de 0.478 D para las condiciones experimentales empleadas en este estudio (36 ojos por grupo, error tipo

1 del 5%, error tipo 2 del 10%) si consideramos una desviación estándar de 0.43, que es la mayor encontrada en nuestro trabajo.

El efecto detectable es pues menor que los efectos detectados.

Por lo tanto, podemos afirmar que nuestro diseño experimental permite detectar el efecto encontrado con error tipo 1 del 5% y tipo 2 del 10%.

4) Tamaño de la muestra y efecto terapéutico detectado.

El tamaño de muestra empleado en nuestro estudio es de 36 pacientes (18 por grupo) tanto al año como a los 2 años de seguimiento.

El tamaño de muestra necesario es de 26 pacientes (13 por grupo) al año y 16 pacientes (8 por grupo) a los 2 años para las condiciones experimentales exigidas (error tipo 1 del 5% y error tipo 2 de 10%) si consideramos los efectos detectados en nuestro estudio (0.58 D el primer año y 0.75 D a los 2 años) y una desviación estándar de 0.44, que es la mayor encontrada en nuestro trabajo.

El tamaño de muestra empleado es pues superior al mínimo necesario para la comparación de dos medias con error tipo 1 del 5% y tipo 2 del 10%.

5) Tolerancia al tratamiento.

Ninguno de los pacientes a los que se le indico tratamiento con colirio de atropina al 0.01% tuvo que suspender su uso por efectos secundarios del tratamiento.

2 pacientes se quejaron de deslumbramiento leve y 6 pacientes de picor en relación a la instilación de la gota.

No se produjeron reacciones alérgicas. No se comunicaron dificultades con la lectura.

Discusión.

Comparación de nuestros resultados con otros estudios sobre prevención de la miopía con colirio de atropina al 0.01%

Aunque a lo largo del siglo XX algunos estudios habían comunicado resultados del uso del colirio de atropina en el control de la progresión de la miopía, su eficacia, seguridad y dosis óptima, no quedaron definitivamente confirmados hasta la publicación de los ensayos clínicos ATOM¹⁹.

El ATOM 1 estableció que el colirio de atropina al 1% (que es la concentración comercialmente disponible) era eficaz y seguro²⁰. El ATOM 2 estableció la dosis óptima: 1 gota al 0.01% al acostarse presentaba similar eficacia y menores efectos secundarios que concentraciones mayores²¹ a la vez que tenía menos efecto rebote al suspender el tratamiento²².

Los estudios ATOM se realizaron sobre población asiática y al igual que otros ensayos clínicos posteriores también asiáticos^{23, 24 y 25} dan porcentajes de control de miopía muy discretos: entorno al 30% el primer año.

Nuestros resultados (control del 58% el primer año y del 43.6 % el segundo año) son superiores a los asiáticos y similares a los estudios publicados hasta el momento en población no asiática (tabla 4).

La mayor parte de publicaciones sobre el empleo de colirio de atropina para prevención de la progresión de miopía provienen de Asia. Seguramente ello se debe a que en esa zona la prevalencia de la miopía es mayor y aumenta a mayor ritmo. De hecho, actualmente, la atropina en colirio al 0.01% sólo está comercializada en Asia¹⁹.

Paradójicamente, aunque la eficacia de este tratamiento parece ser mayor en población no asiática²⁶, sólo hemos encontrado 6 publicaciones en las que se estudia el resultado del tratamiento con colirio de atropina

al 0.01% en población no asiática: 2 americanas, 2 españolas, 1 alemana y 1 italiana (tabla 2). Todos ellos son estudios retrospectivos, como el nuestro, excepto los españoles que son prospectivos.

Es probable que no sólo la progresión de la miopía sino también la respuesta a la atropina varíe entre poblaciones por factores ambientales y genéticos¹. Hasta el momento se han publicado dos artículos sobre niños españoles tratados con atropina al 0.01%^{26 y 27}.

Díaz Llopis²⁶ describe un control de la miopía de 25% a los 5 años, resultado inferior al nuestro y más similar al de las publicaciones asiáticas.

Por el contrario, Pérez-Flores²⁷ refiere una progresión de la miopía en pacientes tratados durante un año casi idéntica a la nuestra (-0.44 ± 0.4 vs -0.42 ± 0.2) con valores muy similares de control de miopía (56.43% vs 58%). Sin embargo, este trabajo carece de grupo control (se compara con la progresión durante el año previo al inicio del tratamiento) y sólo ha presentado hasta el momento resultados a 1 año de seguimiento. Nuestro trabajo incluye un grupo control y seguimiento a 2 años.

Coincidimos con toda la literatura mencionada, en que el colirio de atropina al 0.01% presenta sólo efectos adversos locales que además son leves y poco frecuentes

Importancia de los resultados.

Nuestros resultados muestran una reducción de la progresión de la miopía del 58% el primer año y del 43.6% el segundo año.

Es fácil comprender la trascendencia para la salud pública de estos resultados si tenemos en cuenta que²⁸:

- Una reducción del 50% en el grado de miopía reduciría un 90% los casos de miopía de más de 5 dioptrías.

-Mantener la miopía en -1 D en lugar de -3 D reduce el riesgo de degeneración macular 4 veces y el desprendimiento de retina y glaucoma 3 veces.

Comparación de nuestros resultados con otros métodos de prevención de la miopía.

Además del colirio de atropina se han descrito hasta el momento 2 procedimientos con eficacia clínica comparable para la prevención de la progresión de la miopía: la ortoqueratofaquia (lentes de contacto de porte nocturno que aplanan transitoriamente la curvatura corneal) y las lentes de contacto diurnas de desenfoque periférico.

La literatura parece demostrar una eficacia algo inferior (entre el 33% y el 45%) de estos procedimientos respecto del uso de colirio de atropina a dosis bajas pero con más efectos secundarios, derivados de las complicaciones asociadas al uso de lentillas en niños²⁸.

Limitaciones del estudio.

Hemos identificado las siguientes limitaciones en nuestro estudio:

1) El número de casos incluidos es bajo y desde luego lejos de los empleados en los ensayos clínicos multicéntricos.

2) No disponemos de medidas de biométricas de eje anteroposterior que probablemente son más precisas para el seguimiento de la progresión de la miopía que las medias refractivas (EE) que hemos empleado.

3) El carácter retrospectivo del estudio puede limitar la precisión y documentación de los datos refractivos.

4) El colirio de atropina al 0.01% fue obtenido en múltiples farmacias distintas. Aunque todas ellas estaban oficialmente habilitadas para su dispensación, los diferentes protocolos de fabricación pueden provocar variaciones en la concentración y estabilidad de colirio.

5) No se documentó el tamaño pupilar como efecto secundario.

6) No se documentaron ni antecedentes familiares ni factores ambientales por lo que no se puede analizar su influencia en la eficacia del tratamiento.

7) No hemos medido la persistencia del efecto tras suspender el tratamiento (posible efecto rebote).

Muchas de estas limitaciones provienen del hecho de que se trata de un estudio retrospectivo de vida real. Pretendemos eliminar algunas de ellas en una futura extensión del trabajo.

Conclusiones

El colirio de atropina al 0,01% es eficaz y seguro para reducir la progresión de la miopía en niños tanto al año como a los dos años de tratamiento en un entorno clínico habitual

La disminución de la progresión de la miopía en la infancia podría prevenir además otras causas de ceguera (degeneración macular, desprendimiento de retina, glaucoma) con el gran impacto que esto supondría tanto a nivel individual como de salud pública.

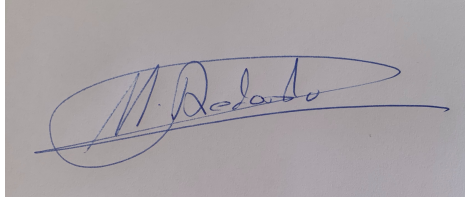
Anexos.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA EL ACCESO A DATOS DE HISTORIAS CLINICAS DE LA CLINICA IRCOVISION DE CARTAGENA CON EL FIN DE REALIZAR EL TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO “PREVENCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA MIOPIA EN NIÑOS TRATADOS CON COLIRIO DE ATROPINA AL 0.01%”

Dº MANUEL REDONDO MANUEL en su calidad de consejero delegado de la Clínica Oftalmológica Ircovisión de Cartagena AUTORIZA el acceso a sus historias clínicas para la realización DEL TRABAJO FIN DE GRADO sobre el tratamiento preventivo de la progresión de la miopía titulado: “PREVENCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA MIOPIA EN NIÑOS TRATADOS CON COLIRIO DE ATROPINA AL 0.01%” bajo las siguientes condiciones:

- 1- El acceso se permite sólo para el autor de dicho trabajo, el estudiante de 6º de medicina MARIA JOSÉ REDONDO MARTINEZ, así como para la directora de dicho trabajo, la Profesora de Oftalmología de la Universidad de Murcia, Dra. CLARA SANCHEZ PARRA.
- 2.- Los participantes en el trabajo deben otorgar consentimiento informado válido para la participación en el estudio que debe incluir el derecho a la plena revocación del consentimiento.
- 3.- Se trata de un estudio retrospectivo: consiste sólo en analizar científicamente los resultados de un tratamiento que ya ha concluido y que fue realizado en su día en las instalaciones y por los profesionales de la Clínica Ircovisión de Cartagena y bajo su exclusiva responsabilidad.
- 4.- Los datos recogidos de los ficheros de Ircovisión se limitarán a la evolución de parámetros refractivos (dioptrías y eje anteroposterior) durante un periodo de 2 años. El periodo autorizado para la recogida de datos se limita a los meses de a los 5 primeros meses del año 2022. Los datos obtenidos tendrán carácter confidencial y las personas autorizadas

para la recogida de los datos son responsables de asegurar su anonimato.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'M. Redondo', enclosed within a large, stylized blue oval. The signature is written on a light-colored background.

Fdo: Manuel Redondo Manuel

Tablas y figuras.

Tabla 1. Criterios de inclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Edad: entre 8 y 12 años ambos incluidos.	Enfermedades oculares o sistémicas que puedan alterar la evolución de la miopía incluyendo diabetes y queratocono.
EE entre -0.5 y -5.50 ambos incluidos.	Tratamientos para enlentecer la progresión de la miopía.
Astigmatismo igual o inferior a 1.25 D	Alergia a colirio ciclopléjico
Mejor agudeza visual corregida igual o superior a 1.	Incumplimiento del régimen de visitas mayor a 2 meses.
Consentimiento para el uso de los datos refractivos y medicación off-label firmados.	Incumplimiento del tratamiento durante más de 1 mes al año.
Régimen de visitas anual durante 2 años.	
Cumplimiento terapéutico.	

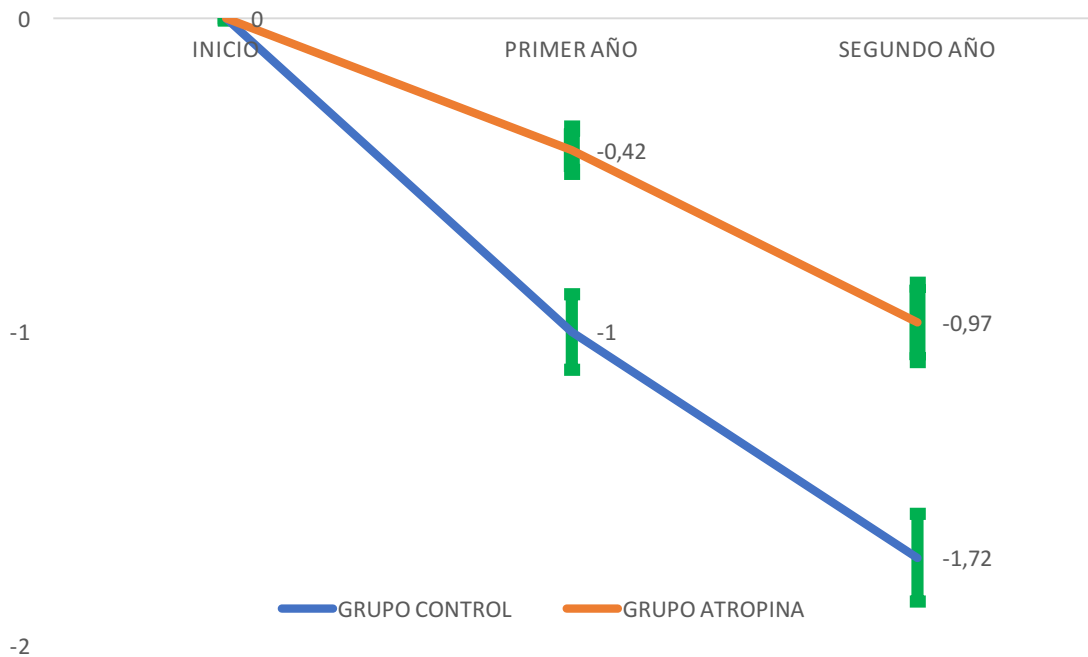
Tabla 2. Características de los grupos al inicio.

	GRUPO CONTROL INICIO	GRUPO ATROPINA INICIO	p (test)
OJOS	36	36	
% HOMBRE/MUJER	50%	50%	
EDAD			0.89(T test)
Media	9,77 ± 1,26	9,83 ± 1.24	
Mediana	10	10	
RANGO EDAD	8 Y 12	8 Y 12	
EQUIVALENTE ESFERICO			0.26 (T test)
Media	-2,61 ± 1,19	- 2,32 ± 1	
Mediana	-2.57	-2.25	
RANGO EQUIVALENTE ESFERICO	0,62 A -5,25	-1,13 A -4,25	
CILINDRO			0.30 (U test)
Media	-0,31±0,29	-0,26±0,38	
Mediana	-0.21	-0.12	
RANGO CILINDRO	0 A -0.75	0 A -1,25	

Tabla 3. Evolución del equivalente esférico al año y a los 2 años.

Evolución	Grupo	Nº (ojos)	Progresión EE Media IC 95% media	comparación medias p T test	Efecto detectado % control miopía D de Cohen
Inicial	Control	36			
	Terapéutico	36			
1 año	Control	36	-1.0 ± 0.38 (-1.13, -0.87)	<0.001 (T test Welsh)	
	Atropina	36	-0.42 ± 0.23 (-0.49, -0.34)		0.58 D 58% d de Cohen=1.96
2 años	Control	36	-1.72 ± 0.44 (-1.87, -1.56)	<0.001 (T test)	
	Atropina	36	-0.97 ± 0.36 (-1.09, -0.84)		0.75 D 43.60 % d de Cohen=1.89

Figura 1. Progresión del equivalente esférico.



Las barras de error (en verde) representan los intervalos de confianza del 95% de las medias. Al no solaparse, las medias son significativamente distintas con una confianza del 95%.

Figura 2. Cambios en el equivalente esférico.

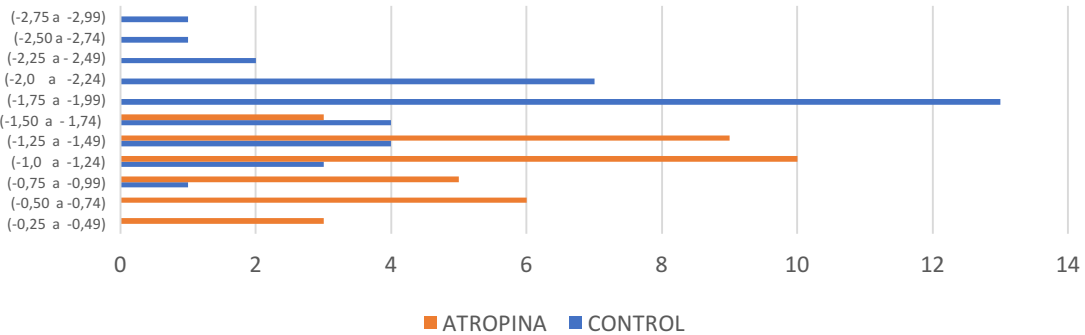


Tabla 4: Comparación de resultados.

	Población.			Primer año.	Segundo año.
	Diseño.	Edad de	EE inicio.	Progesión EE	Progesión EE
	Pacientes:	inicio.		% control.	% control.
	-A: atropina.				
	-C: control.				
Larking 2019	EEUU Retrospectivo				
	-100 (A)	9.3 ± 2.1	- 3.1 ± 1.9	- 0.2 ± 0.8	- 0.3 ± 1.4
	-98 (C)	9.2 ± 2.1	- 2.8 ± 1.6	- 0.6 ± 0.4	- 1.2 ± 0.7
				66.6%	75%
Sacchi 2019	Italia Retrospectivo				
	-52 (A)	9.7 ± 2.3	- 3 ± 2.2	- 0.5 ± 0.6	-
	-50 (C)	12.1 ± 2	- 2.6 ± 2.6	- 1 ± 0.6	-
				55%	
Clark 2015	EEUU Retrospectivo				
	-32 (A)	10.2 ± 2.	- 2.0 ± 1.6	- 0.1 ± 0.6	-
	-28 (C)	10.2 ± 2.	- 2.0 ± 1.5	- 0.6 ± 0.4	-
				83.3%	
Joachims 2019	Alemania Retrospectivo				
	-56 (A)	11	- 3.8 ± 1.8	- 0.4 ± 0.4	-
	-0 (C)				
				65%	
Pérez 2021	España Prospectivo				
	-92 (A)	9.7 ± 1.9	- 3.5 ± 1.1	- 0.4 ± 0.4	-
	-0 (C)				
				56.4%	
Redondo 2022 TFG	España Retrospectivo				
	-18 (A)	9,8 ± 1.3	- 2,3 ± 1	-0.4 ± 0. 2	-0.97 ± 0.3
	-18 (C)	9,7 ± 1,3	-2,6 ± 1,1	-1.0 ± 0.3	-1.72 ± 0.4
				58%	43.6%

Bibliografía.

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Clasificación Internacional de Enfermedades, 11ª revisión. ICD-11 [actualizado 9-8-2021; citado 9-5-2022]. Disponible en: <https://icd.who.int/es>
2. Duke-Elder. Miopía. En: Duke-Elder. Refracción, teoría y práctica. 1ª ed. española. Barcelona: Jims; 1985. 59-69.
3. Duke-Elder. Acomodación. En: Duke-Elder. Refracción, teoría y práctica. 1ª ed. española. Barcelona: Jims; 1985. 85-90.
4. Artiaga E. y Carbonell S. Miopía. En: Ruiz R. y Tañá P. Óptica para el cirujano faco-refractivo. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2015. 58-65.
5. Puell M.C. Compensación óptica del astigmatismo. En: Puell M.C. Óptica fisiológica. El sistema óptico del ojo y la visión binocular [Internet]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2006. 125-137 [actualizado 2-6-14; consultado 9-5-2022]. Disponible en: https://eprints.ucm.es/14823/1/Puell_%C3%93ptica_Fisiol%C3%B3gica.pdf
- 6.-Cristóbal J.A. y del Buey M.A. Astigmatismo. En: Ruiz R. y Tañá P. Óptica para el cirujano faco-refractivo. 1ª ed. Barcelona: Elsevier; 2015. 68-83.
7. World Health Organization - Brien Holden Vision Institute [Internet]. The Impact 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. 2015.
8. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M., Naidoo K.S., Sankaridurg P. Et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016; 123:1036–1042.

9. Flitcroft D.I. The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2012; 31: 622-660.
10. Tedja M.S., Haarman A., Magda A. E.G., Meester-Smoor M.A., Kaprio J., Mackey D.A. et al. Myopia Genetics Report. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019; 60: 89-105.
11. Zylbermann R., Landau D. and Berson D. The influence of study habits on myopia in Jewish teenagers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1993; 30:319–322.
12. Troilo D., Smith E.L., Nickla D.L., Ashby R., Tkatchenko A.V., Ostrin L.A. et al. IMI – Report on Experimental Models of Emmetropization and Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019; 60:48-73.
13. Upadhyay A, Beuerman RW. Biological Mechanisms of Atropine Control of Myopia. *Eye Contact Lens*. 2020; 46 (3):129-135.
14. Zhao Q, Hao Q. Clinical efficacy of 0.01% atropine in retarding the progression of myopia in children. *International Ophthalmology*. 2021; 41 (3):1011–1017.
15. Troilo D, Smith EL, Nickla DL, Ashby R, Tkatchenko A v., Ostrin LA, et al. IMI – Report on Experimental Models of Emmetropization and Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019; 28;60(3):31–88.
16. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2: Myopia control with atropine 0.01% eyedrops. *Ophthalmology* 2016; 123:391–399.
17. Statistics Kingdom. [Internet]. [Actualizado 2017].]. [Consultado mayo 2022]. Disponible: <https://www.statskingdom.com/>

18. Kohn MA, Senyak J. Sample Size Calculators [Internet]. [Actualizado 20-12-2021]. [Consultado mayo 2022]. Disponible: <https://sample-size.net/>
19. Flores IP. Flores Tratamiento médico de la miopía. *Acta Estrabológica*. 2018;47:79–94.
20. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*. 2006; 113(12):2285–2291.
21. Chia A, Chua WH, Cheung YB, Wong WL, 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.
22. Chia A, Chua WH, Wen L, Fong A, Goon YY, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia: changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(2).
23. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, Law AKP, Chan JJ, Wong E, et al. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. *Ophthalmology*. 2019; 126(1):113–124.
24. Wei S, Li SM, An W, Du J, Liang X, Sun Y, et al. Safety and Efficacy of Low-Dose Atropine Eyedrops for the Treatment of Myopia Progression in Chinese Children: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(11):1178–1184.
25. Fu A, Stapleton F, Wei L, Wang W, Zhao B, Watt K, et al. Effect of low-dose atropine on myopia progression, pupil diameter and accommodative amplitude: low-dose atropine and myopia progression. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(11):1535–1541.

26. Pérez-Flores I., Macías-Murelaga B. Barrio-Barrio J. Multicenter Group of Atropine Treatment for Myopia Control (GTAM). A multicenter Spanish study of atropine 0.01% in childhood myopia progression. *Sci Rep.* 2021;11(1)21748
27. Diaz-Llopis M, Pinazo-Durán MD. Superdiluted atropine at 0.01% reduces progression in children and adolescents. A 5 year study of safety and effectiveness. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia.* 2018;93(4):182–185.
28. Cooper J, Tkatchenko A v. A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. *Eye & Contact Lens.* 2018;44(4):231-247