

RESUMEN CLÍNICO

Reporte de Intervenciones para prevenir el inicio y progresión de la miopía IMI

Monica Jong, PhD BOptom
Executive Director IMI

Brien Holden Vision Institute Sydney, Visiting Fellow School of Optometry and Vision Science,
University of New South Wales, Sydney, Australia.

Christine F. Wildsoet, DipAppSci (Optom), BSci (Hons Pharm), PhD
Committee Chair IMI

Berkeley Myopia Research Group, School of Optometry & Vision Science Program,
University of California Berkeley, Berkeley, CA, USA

INTRODUCCIÓN

El artículo de intervención IMI publicado representa una revisión de la investigación sobre intervenciones relacionadas con la miopía, organizado en cuatro categorías: **óptica, farmacológica, comportamental y quirúrgica**. La evidencia de la eficacia del tratamiento contenida en los estudios publicados relevantes se evaluó y se hicieron recomendaciones, en función de la calidad de los estudios y la solidez de la evidencia. Aquí se proporciona una descripción general de los hallazgos clave de este informe.

HALLAZGOS MAS IMPORTANTES

Intervenciones ópticas

El uso de **lentes oftálmicos** para desacelerar la progresión de la miopía tiene muchas ventajas sobre otras opciones ópticas para los niños, ya que son fáciles de ajustar, en su mayoría son bien aceptadas y toleradas, son asequibles para la mayoría y son mínimamente invasivas. Las intervenciones basadas con lentes oftálmicos incluyen diseños de lentes de visión sencilla (**VS**) **estándar y personalizados, así como lentes de gafas bifocales y progresivos**.

Los resultados de los estudios en animales predicen que las correcciones parciales de la miopía con lentes sencillos en gafas, dejando error de miopía residual para la visión de lejos, retrasarían la progresión. Sin embargo, desde el año 2000, tres ensayos clínicos aleatorizados que examinaron el efecto de la corrección parcial (entre +0.50 y +0.75 D, durante 1.5 a 2.0 años), encontraron un aumento de la progresión de la miopía o ningún beneficio, en comparación con la progresión en usuarios de gafas de visión sencilla VS con corrección completa. Sin embargo, un estudio reciente en zonas rurales de China que examinó las tasas de progresión en niños no corregidos o corregidos con corrección parcial involuntariamente arrojó resultados contradictorios, apuntando a posibles factores de confusión. Esa corrección incorrecta intencional conduce a cambios de comportamiento, incluidas actividades al aire libre reducidas, es una de las posibles explicaciones de estos diferentes resultados del estudio.

Otros hallazgos de estudios en animales ofrecen una fuerte evidencia de las contribuciones de la retina periférica a la regulación del crecimiento ocular y el desarrollo de errores de refracción. Es de destacar que la imposición de desenfoque hipermetrópico en la periferia de la retina acelera el crecimiento del ojo, mientras que lo contrario es cierto para la miopía impuesta. Según los informes de hipermetropía periférica relativa en ojos miopes corregidos con gafas de VS, se ha especulado que tales errores hipermetrópicos pueden impulsar la progresión de la miopía. Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados de tres diseños novedosos de lentes oftálmicos destinados a reducir la hipermetropía periférica relativa arrojaron resultados generalmente decepcionantes, sin que se

obtuvieran disminuciones clínicamente significativas en la progresión de la miopía. Del mismo modo, dos ensayos más recientes, uno con un diseño de lente esférico (lente MyoVision), en niños japoneses y el otro, una combinación con desenfoque miópico periférico relativo y una zona de adición progresiva para cerca, no encontraron ningún beneficio.

El uso de lentes oftálmicos **bifocales** para el control de la miopía tiene una larga historia, la razón tradicional para su uso es reducir o eliminar las de acomodación durante el trabajo cercano extendido. El lag de acomodación es una fuente de desenfoque hipermetrópico, que se sabe que acelera el crecimiento ocular en estudios con animales. La posibilidad de que la contracción sostenida del músculo ciliar influya negativamente en el crecimiento del ojo, tal vez a través de interacciones con la esclera suprayacente, también ha sido objeto de especulación. Los lentes de **adición progresiva** se usan con una lógica similar a las gafas bifocales. De cualquier manera, reducir la acomodación mediante la prescripción de anteojos multifocales podría ser beneficioso. Además, todos los diseños de lentes multifocales, incluidos los diseños de lentes bifocales, inducen cambios relativos en la miopía periférica y son experimentados por la retina superior. Sin embargo, con solo unas pocas excepciones, los resultados de los ensayos clínicos de los mismos arrojaron resultados equívocos, uno de los primeros que incluyó anteojos bifocales ejecutivos con segmento alto y con prisma base interna prescrito a un subgrupo de sujetos mostraron el mejor control de la miopía. Tales diferencias en los resultados del estudio una vez más apuntan a la importancia del comportamiento como una variable de confusión. En el caso de las gafas multifocales, los resultados de un estudio de niños japoneses sugirieron que los niños no siempre utilizan la zona de adición para la visión de cerca. Por lo tanto, se espera que las adiciones altas mejoren el cumplimiento, al igual que las prescripciones de prisma apropiadas para aquellos con exoforia cercana.

En términos de **lentes de contacto**, la literatura que cubre los efectos sobre la progresión de la miopía del uso convencional de los lentes de contacto blandos de visión sencilla (VS) es limitada, aunque se han reportado diferencias significativas dependientes del diseño en sus efectos sobre los errores de refracción periféricos (fuera del eje visual), para incluir aumentos en hipermetropía relativa en algunos de ellos. Dos ensayos clínicos recientes con lentes de visión sencilla VS gas permeables confirmaron que su uso no afecta negativamente el alargamiento axial, al mismo tiempo que anula la vieja creencia de que tales lentes retrasan la progresión de la miopía; en cambio, el control aparente de la miopía se atribuyó al aplanamiento corneal inducido. Los ensayos de lentes de contacto blandos multifocales, en la mayoría de los casos que representan el uso no autorizado de correcciones de presbicia, han arrojado resultados mucho más prometedores. Para 8 ensayos publicados durante el período 2011-2016, hubo una disminución del 38.0% en la progresión de la miopía y una disminución del 37.9% en el alargamiento axial, según los promedios ponderados por tamaño de muestra. Las diferencias entre los estudios en los protocolos de medición y los perfiles oculares de los sujetos se reflejan en las diferencias entre los resultados de los estudios, indexadas por error de refracción versus cambios de longitud axial. Por lo tanto, algunos estudios informan una mayor desaceleración de la progresión de la miopía que del alargamiento axial, mientras que lo contrario fue cierto para algunos otros, y para otros, los cambios en la progresión de la miopía coincidieron aproximadamente con los cambios en el alargamiento axial. Por ejemplo, los diseños de anillos concéntricos parecen ofrecer un mejor control sobre el alargamiento axial que los diseños progresivos (44.4 vs. 31.6%), pero sus efectos sobre la progresión de la miopía fueron similares (36.3 vs. 36.4%). En términos de eficacia del tratamiento, los efectos sobre el alargamiento axial siempre deben tener más peso.

La **ortoqueratología** implica la remodelación (aplanamiento) de la córnea para reducir los errores de refracción miópicos. El objetivo inicial de ortoqueratología era eliminar la necesidad de correcciones ópticas diurnas y el desarrollo de diseños de lentes rígidos permeables al gas de geometría inversa ha revolucionado la ortoqueratología, al permitir que se logre una remodelación suficiente de la córnea con el uso nocturno. También ha demostrado ser muy eficaz para disminuir el alargamiento axial en los ojos miopes. Debido a que el aplanamiento corneal con la ortoqueratología está limitado en gran medida a la córnea central, también produce cambios miopes relativos en los errores de refracción periféricos, lo que es coherente con una explicación de su efecto de control de la miopía, aunque no puede excluirse el papel de las aberraciones alteradas de alto orden. Se ha sugerido que la eficacia relativa del tratamiento puede disminuir con el tiempo, aunque la interpretación de los datos longitudinales se ve confundida por una serie de factores, incluida la desaceleración bien documentada de la progresión de la miopía relacionada con la edad. Los resultados de algunos estudios en niños también sugieren que la finalización temprana del tratamiento correcto podría conducir a una aceleración del efecto de rebote del alargamiento axial, aunque tendencias similares no son evidentes en los resultados para estudiantes universitarios

con miopía progresiva de inicio en la edad adulta. Una vez más, se ofrece una nota de advertencia al interpretar tales diferencias, ya que es probable que los dispositivos ópticos utilizados para corregir la miopía afecten significativamente el comportamiento, especialmente en los niños.

Control farmacológico

De los medicamentos probados para el control de la progresión de la miopía, la atropina tópica hasta la fecha ha dominado tanto los ensayos clínicos como la práctica clínica, donde ahora se usa ampliamente, principalmente fuera de etiqueta. La atropina es un antagonista antimuscarínico irreversible no selectivo, como se refleja en la midriasis prolongada y la cicloplejía inducida por una gota de atropina tópica al 1%. En relación con el cuidado de los ojos, tiene una larga historia de uso, como agente ciclopléjico para evaluar errores de refracción en niños muy pequeños y penalizar el ojo preferido en la terapia de ambliopía; También se usa ocasionalmente como un componente de la terapia para afecciones inflamatorias uveales.

En términos de evaluar la eficacia de la **atropina tópica** como terapia de control de la miopía, posiblemente los cambios en la longitud axial reflejen con mayor precisión los efectos del tratamiento que los datos de error de refracción, al estar libres del efecto de confusión de la cicloplejía. Incluso con bajas concentraciones de atropina, su uso crónico puede conducir a una acumulación intraocular significativa y, por lo tanto, a la cicloplejía con el tiempo, por lo que no es sorprendente que los datos de error de refracción sugieran un mejor control que los datos equivalentes de longitud axial. Por lo tanto, la eficacia de la concentración más baja de 0.01% incluida en la serie de ensayos clínicos ATOM de Singapur, ha sido cuestionada recientemente por los resultados de un breve estudio de dosificación (12 meses) de Hong Kong. No obstante, las altas concentraciones, por ejemplo, 1% como se usa en estudios muy tempranos, se han relacionado con efectos secundarios más grandes y efectos de rebote después de la finalización del tratamiento prolongado. Los datos de los ensayos clínicos también señalan diferencias individuales en la respuesta y cambios en la eficacia del tratamiento a lo largo del tiempo. Por lo tanto, aunque existen pocas dudas sobre la eficacia de la atropina tópica como terapia de control de la miopía, quedan por resolver muchas cuestiones relacionadas con los regímenes de dosificación óptimos.

Otros agentes farmacológicos sometidos a ensayos clínicos para el control de la miopía incluyen medicamentos orales como la **metilxantina-7** (7-MX), un antagonista de la adenosina. Su uso se limita a Dinamarca, el sitio del único ensayo clínico de 7-MX y donde ahora está aprobado para su uso como tabletas compuestas en farmacia, con reembolso del Seguro Nacional de Salud de Dinamarca para pacientes de hasta 18 años de edad. Si bien parece relativamente ineficaz en comparación con otras opciones de tratamiento para el control de la miopía, el 7-MX y la cafeína, de los cuales el 7-MX es un subproducto metabólico, son objetivos de estudios en curso y relacionados en monos.

Las recomendaciones para el uso de fármacos hipotensores oculares para el control de la miopía aparecen en varias publicaciones tempranas, la premisa subyacente es que la disminución de la PIO reduciría la tensión en la pared del ojo y, por lo tanto, la elongación ocular más lenta. En este contexto, hay informes de resultados de tratamiento positivos para epinefrina, labetolol, una combinación de pilocarpina -timolol, y de timolol solo, aunque los resultados de un gran ensayo clínico aleatorizado con timolol al 0.25% tópico dos veces al día, un antagonista beta-adrenérgico beta no selectivo, fueron decepcionantes. Sin embargo, hallazgos positivos recientes en dos estudios independientes en animales, que incluyen latanoprost, un análogo de prostaglandina, y brimonidina, un agonista adrenérgico alfa2, han renovado el interés en este enfoque para el control de la miopía, con mérito profiláctico potencial, ya que la miopía está vinculada a un mayor riesgo de glaucoma.

Influencias ambientales y el papel del tiempo al aire libre

Los resultados de una serie de estudios influyentes señalan la importancia del **tiempo al aire libre**, que parece brindar protección contra el desarrollo de la miopía, con evidencia algo más débil que vincula el aumento del tiempo al aire libre con la progresión lenta de la miopía. El mecanismo subyacente para este efecto al aire libre sigue sin resolverse. Los datos de estudios en animales que involucran miopía inducida por la privación de forma,

que es inhibida por la exposición a la luz brillante, respaldan que la mayor intensidad de la luz visible en el exterior puede ser un factor contribuyente, pero los resultados de los estudios que involucran miopía inducida por lentes son menos convincentes. Si bien un estudio de China informó una reducción en la miopía incidente un año después de elevar los niveles de luz en las aulas escolares, de aproximadamente 100 a 500 lux, debe tenerse en cuenta que el nivel de luz más alto está muy por debajo del que se usa típicamente en estudios con animales relacionados. Sin embargo, el nivel de luz inicial (100 lux) también es comparativamente bajo para los estándares modernos, lo que es consistente con la idea de que la luz tenue es miogénica. Si bien otro estudio informó una asociación entre el uso de luces fluorescentes de escritorio y la miopía, no controló el estatus socioeconómico. Hasta la fecha no se han realizado estudios relacionados sobre las influencias, si las hay, de las fuentes de luz más nuevas, como los diodos emisores de luz (LED). Aparte del impacto potencial de las diferencias en los tipos de actividades realizadas en ambientes interiores y exteriores, también son potencialmente relevantes para el efecto protector de la exposición al exterior las diferencias en los perfiles de imágenes retinianas (espacial, temporal y desenfoque).

Los estudios que apuntan a un papel protector de la exposición al aire libre también han despertado interés en el posible vínculo entre la deficiencia de vitamina D y la miopía, ya que la síntesis de vitamina D en la piel, que contribuye significativamente a los niveles séricos, es catalizada por la radiación ultravioleta y, por lo tanto, depende de la exposición. Sin embargo, los datos actuales tienden a argumentar en contra de una relación causal entre la deficiencia de vitamina D y la miopía; en cambio, los niveles séricos de vitamina D probablemente representan un sustituto para la exposición al aire libre.

Intervenciones quirúrgicas

Los procedimientos para estabilizar la esclera, a fin de prevenir o frenar el alargamiento axial adicional en ojos altamente miopes, tienen como objetivo reducir o eliminar las complicaciones patológicas retinianas y coroidales asociadas. Las intervenciones se dividen en tres categorías principales: cirugías de bucle escleral, tratamientos basados en inyección escleral y reticulación de colágeno escleral

(cross-linking) Solo la primera de estas opciones ha visto un despliegue sustancial en la clínica, y las otras dos siguen siendo en gran medida experimentales en este momento. En el caso de los primeros, las cirugías se han limitado principalmente a ojos inestables, altamente miopes y se ha realizado bucle escleral posterior, en el cual el tejido escleral del donante se implanta sobre el polo posterior. Hasta la fecha, se han publicado doce estudios relacionados, en su mayoría con casos retrospectivos o series de casos y controles, con resultados generalmente positivos, aunque muchas publicaciones carecen de detalles quirúrgicos clave.

CONCLUSIÓN

Actualmente existen múltiples vías de intervención en todas las categorías, y las opciones dentro de cada categoría continúan creciendo. Sin embargo, en este momento, no existe una intervención de "talla única" que funcione para todos en la prevención o retraso de la progresión de la miopía y la mayoría de las opciones no alcanzan el 100% de eficacia, al menos durante un período prolongado. La investigación adicional es fundamental para comprender los mecanismos subyacentes y, por lo tanto, los factores que contribuyen a dicha variabilidad, y también es fundamental para desarrollar recomendaciones basadas en evidencia para tratamientos y combinaciones de los mismos. Los desarrollos en este espacio hasta la fecha se pueden ver en gran medida como de naturaleza incremental y, por lo tanto, también hay espacio y la necesidad de investigar enfoques más novedosos para el control de la miopía.

Referencias: Wildsoet CF, Chia A, Cho P, Guggenheim JA, Polling JR, Read S, et al. IMI - Interventions Myopia Institute: Interventions for Controlling Myopia Onset and Progression Report. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(3):M106-M31.

Agradecimientos

A listing of the IMI committee members, in particular the IMI Interventions for Myopia Onset and Progression report, and the white paper itself can be found at <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Thank you to Dr Maria Markoulli for her professional assistance in this summary. The publication and translation costs of the clinical summary was supported by donations from the Brien Holden Vision Institute, Carl Zeiss Vision, Coopervision, Essilor, 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
m.jong@bhvi.org