

Resumen anual del IMI 2021

Monica Jong,¹⁻³ Jost B. Jonas,⁴ James S. Wolffsohn,⁵ David A. Berntsen,⁶ Pauline Cho,⁷ Danielle Clarkson-Townsend,^{8,9} Daniel I. Flitcroft,¹⁰ Kate L. Gifford,^{11,12} Annechien EG Haarman,^{13,15} Machel T. Pardue,^{8,17} Kathryn Richdale,¹⁸ Padmaja Sankaridurg,^{3,2} Milly S. Tedja,^{13,15} Christine F. Wildsoet,²⁰ Joan E. Bailey-Wilson,²¹ Jeremy A. Guggenheim,²² Christopher J. Hammond,²³ Jaakko Kaprio,²⁴ Stuart MacGregor,²⁵ David A. Mackey,²⁶⁻²⁸ Anthony M. Musolf,²¹ Caroline CW Klaver,¹³⁻¹⁶ Virginie JM Verhoeven,^{13,15,19} Veronique Vitart,²⁹ y Earl L. Smith III³⁰

¹Disciplina de Optometría y Ciencias de la Visión, Universidad de Canberra, Canberra, Territorio de la Capital Australiana, Australia

²Brien Holden Vision Institute, Sydney, Nueva Gales del Sur, Australia

³Facultad de Optometría y Ciencias de la Visión, Facultad de Optometría y Ciencias de la Visión, Universidad de Nueva Gales del Sur, Sydney, Nueva Gales del Sur, Australia

⁴Departamento de Oftalmología Facultad de Medicina Mannheim, Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Heidelberg, Alemania

⁵Grupo de Investigación en Optometría y Ciencias de la Visión, Aston University, Birmingham, Reino Unido

⁶The Ocular Surface Institute, Facultad de Optometría, Universidad de Houston, Houston, Texas, Estados Unidos

⁷Centro de Investigación de la Miopía, Escuela de Optometría, Universidad Politécnica de Hong Kong, RAE de Hong Kong, China

⁸Centro de rehabilitación visual y neurocognitiva, Atlanta VA Healthcare System, Decatur, Georgia, Estados Unidos ⁹Departamento de Salud Ambiental de Gangarosa, Emory University, Atlanta, Georgia, Estados Unidos

¹⁰Departamento de Oftalmología, Children's University Hospital, Dublín, Irlanda

¹¹Myopia Profile Pty Ltd, Brisbane, Queensland, Australia

¹²Escuela de Optometría y Ciencias de la Visión de la Universidad Tecnológica de Queensland (QUT), Kelvin Grove, Queensland, Australia

¹³Departamento de Epidemiología, Centro Médico Erasmus, Rotterdam, Países Bajos ¹⁴Departamento de Oftalmología, Centro Médico de la Universidad de Radboud, Nijmegen, Países Bajos ¹⁵Departamento de Oftalmología, Centro Médico Erasmus, Rotterdam, Países Bajos

¹⁶Instituto de Oftalmología Clínica y Molecular, Basilea, Suiza

¹⁷Departamento de Ingeniería Biomédica, Instituto de Tecnología de Georgia y Universidad Emory, Atlanta, Georgia, Estados Unidos

¹⁸Facultad de Optometría, Universidad de Houston, Houston, Texas, Estados Unidos ¹⁹Departamento de Genética Clínica, Centro Médico Erasmus, Rotterdam, Países Bajos ²⁰Escuela de Optometría, Universidad de California, Berkeley, California, Estados Unidos

²¹Rama de Genómica Computacional y Estadística, Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano, Institutos Nacionales de Salud, Baltimore, Maryland, Estados Unidos

²²Colegio de Optometría y Ciencias de la Visión, Universidad de Cardiff, Cardiff, Reino Unido

²³Sección de Oftalmología académica, Escuela de Ciencias de la Vida, King's College London, Londres, Reino Unido

²⁴Instituto de Medicina Molecular de Finlandia (FIMM), Universidad de Helsinki, Helsinki, Finlandia

²⁵Genética estadística, QIMR Instituto de Investigación Médica Berghofer, Brisbane, Australia

²⁶Centro de Investigación Ocular de Australia, Oftalmología, Departamento de Cirugía, Universidad de Melbourne, Royal Victorian Eye and Ear Hospital, Melbourne, Victoria, Australia

²⁷Departamento de Oftalmología, Menzies Instituto de Investigación Médica, Universidad de Tasmania, Hobart, Tasmania, Australia ²⁸Centro de Oftalmología y Ciencias Visuales, Lions Eye Institute, Universidad de Australia Occidental, Perth, Australia Occidental, Australia

²⁹Consejo de Investigación Médica Unidad de Genética Humana, Instituto de Genética y Medicina Molecular, Universidad de Edimburgo, Edimburgo, Reino Unido

³⁰Facultad de Optometría, Universidad de Houston, Houston, Texas, Estados Unidos

Correspondencia: Monica Jong, Room 25D30 University of Canberra, 11 Kirrinari St, Bruce, ACT, 2617, Australia; monica.jong@canberra.edu.au.

Propósito El resumen anual del Instituto Internacional de la Miopía (IMI) destaca nuevas investigaciones consideradas de importancia desde la publicación de la primera serie de libros blancos del IMI.

MÉTODOS. Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos sobre miopía entre 2019 y mediados de 2020 para informar sobre definiciones y clasificaciones, modelos experimentales, genética, intervenciones, ensayos clínicos y manejo clínico. También consideraron los resúmenes de conferencias y reuniones clave en el mismo período.

RESULTADOS. Se han publicado mil artículos sobre miopía entre 2019 y mediados de 2020. Los avances clave incluyen el uso de la definición de premiopía en estudios actualmente en curso para probar intervenciones en miopía, nuevas definiciones en el campo de la miopía patológica,



Recibió: 22 de diciembre de 2020

Aceptado: 24 de enero de 2021

Publicado: 28 de abril de 2021

Cita: Jong M, Jonas JB, Wolffsohn JS, et al. Resumen anual de IMI 2021. *Invertir Ophthalmol Vis Sci.* 2021; 62 (5): 7.

<https://doi.org/10.1167/iovs.62.5.7>

el papel de los nuevos tratamientos farmacológicos en modelos experimentales como el latanoprost que reduce la presión intraocular, un gran metaanálisis del error de refracción que identifica 336 nuevos loci genéticos, nuevas intervenciones clínicas como las lentes oftálmicas con múltiples segmentos de desenfoque y la terapia combinada con dosis bajas de atropina y ortoqueratología (OK), estándares normativos en el error refractivo, el dilema ético de un grupo control placebo cuando se establecen tratamientos de control de miopía, reportes de la métrica física de reducción de la miopía versus reducción porcentual, comparación del riesgo en el uso de ortoqueratología (OK) en niños en comparación con el deterioro visual de la miopía, la justificación de prevenir el aumento de la longitud axial y la miopía frente a la calidad de vida y la pérdida futura de la visión.

CONCLUSIONES. Se han publicado muchos artículos de investigación sobre la miopía desde que se publicaron los libros blancos del IMI en el 2019. El resumen anual sirve para destacar las últimas investigaciones y avances en la miopía.

Palabras clave: miopía, clasificación, definiciones, miopía alta, miopía patológica, genética, emetropización, intervenciones, atropina, lentes de contacto, anteojos, ortoqueratología, guías de manejo, ensayos clínicos, longitud axial, cicloplejia.

El grupo de consenso del Instituto Internacional de la Miopía (IMI) fue fundado en 2015 por el difunto profesor Brien Holden (BHVI, Sydney) después de la reunión conjunta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y BHVI acerca de la miopía, celebrada en Sydney.

El IMI se formó para facilitar el intercambio de hallazgos basados en la evidencia relacionados con el aumento significativo de la miopía en todo el mundo con profesionales, investigadores y responsables políticos. El ímpetu inicial para el IMI fue desarrollar definiciones consensuadas de miopía, miopía alta y miopía patológica, así como recomendaciones sobre estrategias de tratamiento para prevenir la aparición de la miopía y retrasar la progresión de la miopía, especialmente en entornos de bajos recursos económicos, y promover investigación básica y clínica sobre la miopía.¹

La reunión Internacional de la Conferencia sobre Miopía (IMC) en el 2015, destacó aún más la necesidad de un grupo de consenso y condujo a la colaboración entre el IMC y el IMI, que resultó en la formación de los siete grupos de trabajo iniciales que produjeron la primera serie de los libros blancos del IMI sobre la miopía. Wolffsohn y colaboradores¹ detallan la historia del IMI. Este fue un esfuerzo de colaboración verdaderamente global, y hoy el IMI cuenta con más de 130 expertos involucrados en 13 grupos de trabajo. Los primeros libros blancos se publicaron en *Investigative Ophthalmology and Visual Science* (IOVS) en 2019, un proceso presidido por los profesores Earl Smith, James Wolffsohn y Serge Resnikoff y facilitado por la Dra. Monica Jong.

El profesor Serge Resnikoff aceptó el cargo de presidente del IMI en 2018, y desde la publicación de los primeros libros blancos, el IMI ha implementado su misión de difundir información basada en la evidencia para avanzar en la investigación, educación y manejo de la miopía para prevenir futuros problemas relacionados con la miopía, pérdida de la visión y ceguera. Los recientes logros más importantes incluyen las definiciones del IMI,² aprobadas en la reunión técnica de revisión de la CIE-11 en 2019, la referencia a los libros blancos del IMI en el Informe Mundial sobre la Visión de la OMS, y la traducción de los resúmenes clínicos derivados de los libros blancos del IMI a 12 idiomas, sesiones dedicadas que se incluirán en reuniones clave de profesionales y científicos, y cinco nuevos libros blancos del IMI del 2021 publicados en este número especial de IOVS. Crear conciencia sobre la miopía y la miopía alta como un problema importante de salud pública es un proceso continuo que involucra los esfuerzos colectivos de investigadores, clínicos, industria, legisladores y varios grupos

que trabajan con niños. Se necesitan más voces que pidan una acción colectiva para hacer avanzar esta área y garantizar la práctica más reciente basada en la evidencia.

Una búsqueda en PubMed usando el término "miopía" desde 2019 hasta mediados de 2020 arrojó casi 1000 artículos revisados por pares. En otras palabras, se han publicado casi 1000 artículos desde la primera serie de libros blancos del IMI (2019). Esto presenta un desafío abrumador al tratar de mantenerse al día con la información más reciente. El resumen anual es una forma sencilla y útil para que los profesionales y los investigadores accedan a los aspectos más destacados de la miopía. Los resúmenes anuales se organizan en torno a seis de los siete libros blancos originales del IMI. Los miembros del grupo de trabajo que produjeron los resúmenes participaron en los libros blancos originales de IMI y han seleccionado entre 3 y 10 de los artículos más impactantes publicados en su área desde 2019 hasta mediados de 2020, con conocimientos personales. Se realizaron búsquedas en varias bases de datos en línea desde 2019 hasta mediados de 2020, y se incluyeron presentaciones de conferencias importantes que presentaban el tema de la miopía, como la IMC 2019, la Universidad Médica y Dental de Tokio y la reunión virtual ARVO 2020. El resumen anual actualiza a los lectores sobre los avances clave en la miopía en las siguientes secciones hasta que se publique la próxima serie de estos libros blancos del IMI:

- Definición y clasificación de la miopía.
- Modelos experimentales de emetropización y miopía.
- Genética de la miopía.
- Intervenciones para controlar el inicio y la progresión de la miopía.
- Ensayos clínicos e instrumentación en el control de la miopía.
- Pautas de manejo clínico para la miopía

RESUMEN DEL IMI 2021 — DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA MIOPÍA

El libro blanco "Definiendo y clasificando la Miopía" del IMI, propuso definiciones de miopía, miopía alta y miopía patológica basadas en el análisis estadístico de los umbrales utilizados en la literatura y la relevancia clínica (Tabla 1 y Tabla 2).² Anteriormente, se habían utilizado más de 400 definiciones en la literatura y se habían sugerido muchos límites diferentes para la miopía y la miopía alta. Esto provocó cierta confusión para diferenciar varios grados de miopía, en particular para la delimitación de la miopía alta y la miopía patológica.^{2,3} Estandarizar las definiciones facilitará el manejo basado en la evidencia y

Tabla 1. Resumen de los umbrales generales y cuantitativos propuestos para la miopía adaptados del informe técnico sobre la definición y clasificación de la miopía del IMI²

Término	Definición
Definiciones cualitativas	
Miopía	Error de refracción en el que los rayos de luz que entran en el ojo paralelos al eje óptico se enfocan frente a la retina cuando la acomodación ocular está relajada. Por lo general, esto se debe a que el globo ocular es demasiado largo de adelante hacia atrás, pero puede ser causado por una córnea demasiado curva o un cristalino con mayor poder óptico, o ambos. También se le conoce como "corto de vista".
Miopia Axial	Estado de refracción miópico principalmente como resultado de una longitud axial mayor que la normal.
Miopía Refractiva	Estado refractivo miópico que puede atribuirse a cambios en la estructura o ubicación de las estructuras que forman la imagen en el ojo (es decir, la córnea y el cristalino).
Miopía Secundaria	Estado refractivo miópico para el cual se puede identificar una causa única y específica (p. ej., fármaco, enfermedad de la córnea o síndrome clínico sistémico) que no es un factor de riesgo para la población, ni reconocido para el desarrollo de la miopía.
Definiciones cuantitativas	
Miopía	Condición en la que el error de refracción con equivalente esférico de un ojo es de -0.50 D cuando la acomodación ocular está relajada.
Miopía Baja	Condición en la que el error de refracción con equivalente esférico de un ojo está entre -0.50 D y -6.00 D cuando la acomodación ocular está relajada.
Miopía Alta	Condición en la que el error de refracción con equivalente esférico de un ojo es de -6.00 D

Premiopia cuando la acomodación ocular está relajada. Estado refractivo de un ojo de $\leq +0,75$ D y $> -0,50$ D en niños en los que una combinación de factores de riesgo como los valores iniciales de la refracción, la edad y otros factores de riesgo cuantificables proporcionan una probabilidad suficiente de que la miopía se desarrolle en el futuro para merecer intervenciones preventivas.

Tabla 2. Definiciones de las complicaciones estructurales de la miopía^{2,29}

Término	Definición
Definiciones descriptivas	
Miopía Patológica	Alargamiento axial asociado con la miopía que conduce a cambios estructurales en el segmento posterior del ojo (incluyendo estafiloma posterior, maculopatía miópica y neuropatía óptica asociada a miopía alta) y que puede conducir a la pérdida de la agudeza visual mejor corregida.
Degeneración macular miópica (MMD)	Afección que amenaza la visión y que ocurre en personas con miopía, generalmente miopía alta que comprende la atrofia macular difusa o en parches con o sin grietas en laca, defectos de la membrana macular de Bruch, neovascularización coroidea y mancha de Fuchs.
Subdivisiones diagnósticas de MMD	
Maculopatía Miópica	Categoría 0: sin lesión degenerativa retiniana miópica. Categoría 1: fondo de ojo atigrado. Categoría 2: atrofia coriorretiniana difusa. Categoría 3: atrofia coriorretiniana en parches. Categoría 4: atrofia macular. Características "Adicionales": grietas en laca, neovascularización coroidea miópica y mancha de Fuchs.
Presunta degeneración macular miópica	Se sospecha en una persona que presente defecto visual y una agudeza visual que no mejore con un agujero estenopéico, que no puede atribuirse a otras causas, y que en la oftalmoscopia directa registra una lente suplementaria de $> -5,00$ D y muestra cambios como "Atrofia en parches" en la retina o en la oftalmoscopia directa registra una lente suplementaria de $> -10,00$ D.
Condiciones clínicas específicas características de la miopía patológica.	
Maculopatía por tracción miópica (MTM)	Una combinación de retinosquias macular, agujero de la mácula laminar y / o DR foveal (FRD) en ojos muy miopes atribuible a las fuerzas de tracción que surgen de la corteza vítrea adherente, la membrana epirretiniana, la membrana limitante interna, los vasos retinianos y el estafiloma posterior.
Neuropatía óptica que parece glaucoma y se asocia a la miopía	Neuropatía óptica caracterizada por pérdida del borde neuro retiniano y agrandamiento de la excavación fisiológica, que ocurre en ojos muy miopes con un macro disco secundario o una zona delta peri papilar con una presión intraocular normal.

y mejorará la comparación de los resultados de la investigación. Desde la publicación del libro blanco del IMI sobre las definiciones de la miopía, se han publicado y seleccionado aquí varios estudios para comentarlos. Estos estudios destacan aún más la necesidad de estandarizar las definiciones de miopía y muestran que las definiciones pueden seleccionarse con base en la población relevante y lo que se está evaluando como un resultado. Además de definir los umbrales para la miopía y la miopía patológica como un concepto estructural y no refractivo, se definieron otros términos como premiopía, miopía secundaria, maculopatía por tracción miópica (MTM) y la neuropatía óptica similar al glaucoma asociada a la miopía (MAGON) (la cual se discute más ampliamente en el informe técnico del IMI 2021: "Miopía patológica IMI"⁴). Estos términos se están empezando a usar más ampliamente y se discutirán a continuación.

Umbrales de miopía

En relación con la estandarización de los umbrales de refracción, varios artículos han citado explícitamente las normas propuestas.^{5,6} La necesidad de estandarizar las definiciones se destaca por la publicación continuada de artículos con definiciones variables para la miopía alta.⁷ Por ejemplo, un estudio reciente de cirugía refractiva definió un umbral para la miopía alta en $-9,00$ D.⁸ Este artículo, como muchos otros, también destacó el problema del uso inconsistente de los símbolos matemáticos para "menos que" en relación con la miopía, en la que la miopía extremadamente alta se describió como $> -9,00$ D, pero el contexto indica que esto tenía la intención de referirse a más miope que -9 D, en lugar de referirse a un error de refracción de $-9,00$ D. Otro artículo reciente definió la miopía alta como "la presencia de un error refractivo altamente negativo ($> 6,00$ a $8,00$ D)", nuevamente usando el símbolo matemático " $>$ " para significar "más miope" cuando matemáticamente, debería escribirse como " $<$ " para indicar un valor más negativo y más miopía.⁹ El libro blanco de definiciones y clasificaciones del IMI² propuso que los símbolos matemáticos se utilicen en un sentido matemático estricto para mantener la coherencia y que las palabras se utilicen cuando surja una posible ambigüedad (por ejemplo, "más de $6,00$ D de miopía" o "más miope² que $-6,00$ D").

Es poco probable que se logre una coherencia total en la notificación de errores de refracción a corto plazo. Una sugerencia en el libro blanco del IMI² para los estándares de reporte para estudios de miopía fue que cuando se usan diferentes umbrales para adaptarse mejor a la hipótesis de investigación, se debe realizar un análisis de sensibilidad en los umbrales elegidos y estandarizados (es decir, en refracción equivalente esférica de $\leq -0,5$ para miopía y $\leq -6,0$ D para miopía alta). Esto sería muy importante a la hora de comparar estudios o realizar metaanálisis. El valor de este enfoque se ha demostrado en un artículo publicado antes del informe del IMI.¹⁰ y respaldado en un artículo publicado en 2020.¹¹ Los valores de corte de la miopía tienen un fuerte efecto sobre la prevalencia estimada de la miopía y miopía alta en estudios poblacionales. Por ejemplo, en el estudio de Parssinen y Kauppinen,¹² definir la miopía alta como un valor de refracción en equivalente esférico $\leq -6,00$ D en el ojo derecho o por un equivalente esférico de $-6,00$ D o $-5,00$ D en cualquier ojo se asoció con una prevalencia de miopía del 24%, 32% y 52%, respectivamente.

La reciente publicación de estándares normativos para errores de refracción también representa un avance. San-Diez y col.¹³ informaron curvas de crecimiento de la longitud axial para niños chinos para estimar el riesgo de miopía según la edad, el sexo, la relación longitud axial / curvatura corneal y el error de refracción esférico. Las curvas de crecimiento se basaron en un conjunto de datos de 12,554 niños de 5 a 16 años de Wuhan, China. En comparación con las curvas de crecimiento de la longitud axial para niños europeos de la misma edad,^{13b} los niños chinos tenían longitudes axiales significativamente más grandes. San-Diez y colaboradores.¹³ tomaron un valor de $-5,00$ D, pero este estudio se inició antes de la publicación del libro blanco del IMI.² La definición de estándares de refracción basados en percentiles ofrece una base racional para una definición ajustada por edad de miopía alta en niños y adolescentes, en quienes el desarrollo de miopía alta en la edad adulta es probable o muy probable. También se han publicado curvas de referencia de refracción en

niños europeos, pero no fueron bajo cicloplejia.¹⁴ Se necesitarán más estudios longitudinales para validar estos enfoques.

En el libro blanco de definiciones del IMI,² la definición propuesta de miopía no estipulaba la cicloplejia como un requisito, pero incluía la advertencia "cuando la acomodación ocular está relajada" (tabla 1). Esto fue intencional para evitar potencialmente invalidar muchos estudios epidemiológicos en adultos. La cicloplejia sigue siendo el estándar de oro en los estudios del error refractivo en niños,¹⁵ pero en algunos entornos, por ejemplo, exámenes escolares, la cicloplejia puede ser poco práctica, pero los datos siguen siendo útiles (se tratan en detalle en el libro blanco "Ensayos e instrumentación en el control clínico de la miopía del IMI")¹⁶. Desde un punto de vista funcional, los diversos grados de miopía pueden definirse por la agudeza visual no corregida del error refractivo respectivo. La introducción de criterios de agudeza visual de lejos sin corrección, podría ser útil para evitar el sobrediagnóstico de la miopía debido a la miopía instrumental cuando no se utiliza cicloplejia.¹⁷

Otras definiciones: premiopía y miopía secundaria

El concepto de premiopía ha surgido en los últimos años, y el IMI propuso una definición práctica de este concepto (tabla 1). Varios ensayos clínicos, en particular el estudio ATOM3 de Singapur (NCT03140358, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03140358>), están actualmente reclutando niños premiopes para probar si la atropina puede retrasar o prevenir la aparición de la miopía. La premiopía ahora también se está discutiendo en el contexto de un enfoque integral para el manejo de la progresión de la miopía.¹⁸ La miopía secundaria es un concepto potencialmente útil, pero sigue siendo poco utilizado en este campo, a pesar de ser un término ampliamente adoptado en otras patologías (p. ej., glaucoma). Ha aparecido recientemente en varias publicaciones como criterio de exclusión^{19,20} y en una revisión sobre la perenne cuestión de "naturaleza versus crianza".²¹

Miopía patológica

En relación con la terminología y las definiciones, el área que permanece con mayor cambio es el concepto de miopía patológica. Todavía se están proponiendo nuevas clasificaciones, y es probable que pase algún tiempo hasta que surja un consenso claro en esta área.⁹ Más que una definición refractiva, el concepto de miopía patológica se definió en términos puramente estructurales como un conjunto de complicaciones que surgen de la miopía alta con el aumento de la edad.² La comprensión de las complicaciones estructurales y sus implicaciones visuales continúa evolucionando.²² Varios artículos recientes proporcionan datos excelentes sobre el riesgo de tales complicaciones y su impacto en la visión.^{23,24} Aunque se reconoce que las complicaciones oculares relacionadas con la miopía alta aumentan con la edad, en particular después de los 50 años, estas complicaciones ahora también se están reconociendo en niños muy miopes.²⁵ El perfeccionamiento continuo de la tomografía de coherencia óptica (OCT) contribuirá sin duda a mejorar la comprensión de la miopía patológica y en una definición específica basada en la OCT: la maculopatía por tracción miópica (MTM), que se está utilizando cada vez más. Las características clínicas de MTM se están definiendo bien,²⁶ y ahora se ha propuesto un sistema de gradación.²⁷ El impacto de la miopía alta en la estructura y función del nervio óptico, como se encapsula en el término neuropatía óptica glaucomatosa asociada a la miopía (MAGON) también es un tema de investigación e interés actual.²⁸ Para obtener una discusión detallada, consulte el documento técnico del IMI 2021 "Miopía patológica IMI".⁴

Conclusión

La estandarización de los umbrales y las definiciones de la miopía está mejorando, pero queda mucho por hacer en este tema. Los metaanálisis son ahora un aspecto muy importante de la investigación de la miopía, y el uso de estándares consistentes mejorará el potencial de este poderoso enfoque estadístico. El campo de la miopía patológica está evolucionando rápidamente y es probable que surjan nuevas clasificaciones en los próximos años, impulsadas tanto por el creciente interés clínico en el tema como por los avances en la tecnología de imágenes.

Resumen del IMI 2021 — Modelos experimentales de Emotropización Y Miopía

El descubrimiento del fenómeno de la miopía por privación en 1977 marcó el comienzo de la era moderna de la investigación animal sobre el desarrollo refractivo.³⁰ El libro blanco del IMI de 2019 sobre modelos experimentales de emotropización y miopía³¹ revisó el progreso significativo que se logró a través de la investigación con animales de laboratorio durante los siguientes 40 años. Desde entonces y hasta 2020, la investigación que involucra modelos animales ha continuado expandiéndose y proporcionando conocimientos nuevos y críticos sobre los factores que influyen en el crecimiento ocular y el desarrollo refractivo, y que contribuyen a la génesis de errores refractivos comunes como la miopía. Este compendio destaca algunos de los artículos de gran interés y gran impacto que se han publicado durante el período intermedio. Los artículos destacados se seleccionaron en base a una encuesta de los autores del artículo de modelos experimentales del IMI del 2019.³² La lista de referencias adjunta incluye artículos que se publicaron desde la presentación del artículo de modelos experimentales, específicamente 3 revisiones más recientes,³²⁻³⁴ 3 artículos que involucraron primates no humanos,³⁵⁻³⁷ 3 que emplearon muserañías,³⁸⁻⁴⁰ 14 que usaban pollos,⁴¹⁻⁵⁴ 19 con cobayas,⁵⁵⁻⁷² y 22 que utilizaron ratones.⁷³⁻⁹⁴ Si bien el pollo sigue siendo un pilar en la investigación experimental de la miopía, ha aumentado el número de publicaciones que utilizan cobayas y ratones, particularmente estos últimos, para aprovechar las manipulaciones genéticas que son posibles en el ratón.

Presión intraocular y progresión de la miopía

El-Nimri NW, Wildsoet CF. Efectos del latanoprost tópico sobre la presión intraocular y la progresión de la miopía en conejillos de indias jóvenes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018; 59: 2644–2651.⁶⁶

Se ha planteado la hipótesis de que la presión intraocular (PIO) es un factor que contribuye a la progresión de la miopía, principalmente porque la esclera, biomecánicamente más débil en los ojos miopes, sería más susceptible a la influencia del estiramiento por la PIO. Si esto fuera cierto, las estrategias de tratamiento que reducen la PIO deberían ralentizar la progresión de la miopía axial. A este respecto, los ensayos clínicos que utilizan el β -bloqueador timolol, el único fármaco hipotensor ocular que se ha probado clínicamente, han arrojado resultados contradictorios. De manera similar, el timolol no logró reducir el grado de miopía por privación en pollos, posiblemente porque los β -bloqueadores tienen efectos mínimos sobre la PIO por la noche cuando el crecimiento miópico parece aumentar.

El-Nimri y Wildsoet⁶⁶ demostraron que el latanoprost tópico, un análogo de la prostaglandina fue eficaz para reducir la PIO durante 24 horas en cobayas y, lo que es más importante, este fármaco hipotensor ocular de uso común fue eficaz para bloquear la miopía axial producida por privación. Además, observaron que el latanoprost normalizó los ritmos diurnos de la PIO en ojos privados y que las reducciones observadas en el alargamiento axial miópico se correlacionaron con la magnitud de las reducciones de la PIO, lo que respalda una explicación biomecánica de los efectos del control de la miopía. Esta investigación está de acuerdo con un estudio reciente de Liu et al.,⁹⁵ quienes demostraron que el agonista de los receptores adrenérgicos α , brimonidina, que es una clase diferente de hipotensor ocular, también fue eficaz en la reducción de la PIO y la miopía inducida por desenfoque en cobayas.

En la actualidad, no se pueden descartar explicaciones alternativas independientes de la PIO para las acciones de estos fármacos. Se necesitan más investigaciones sobre el sitio subyacente y los mecanismos de acción para los efectos de control de la miopía tanto para el latanoprost como para la brimonidina. No obstante, los resultados de estos estudios son interesantes porque indican que los fármacos hipotensores oculares bien tolerados y administrados tópicamente pueden proporcionar una línea nueva de terapia en el control de la miopía.

El papel de los canales ON y OFF en el desarrollo refractivo

Wang M, Aleman A, Schaeffel F. Prueba de la potencia de los estímulos dinámicos artificiales ON y OFF para inhibir el desarrollo de la miopía. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019; 60: 2599–2611.⁵⁴

Los canales ON y OFF se originan en las sinapsis de inversión y conservación de signo entre los fotorreceptores y las células bipolares ON y OFF, respectivamente. Estos canales permanecen en gran parte separados a través de la retina, el núcleo geniculado lateral y las primeras etapas del procesamiento cortical. La evidencia asociada con mutaciones genéticas, intervenciones farmacéuticas y manipulaciones de los perfiles de luminancia temporal de la iluminación ambiental indica que las interrupciones / adaptaciones selectivas de los canales retinianos ON y OFF pueden tener efectos cualitativamente diferentes sobre la emotropización normal y las alteraciones inducidas por la visión en el desarrollo refractivo.

En este artículo, el más reciente de una serie de artículos sobre este tema del laboratorio de Schaeffel, los autores investigaron los efectos de los estímulos visuales dinámicos ON y OFF sobre el espesor coroideo (TC), un indicador predictivo de la dirección del desarrollo refractivo. Además, investigaron los cambios asociados en la liberación de dopamina en la retina, un elemento clave en la cascada de señales que regula el crecimiento ocular que depende de la actividad de la vía ON. Los hallazgos principales fueron que tanto en humanos como en pollos, los estímulos ON produjeron un engrosamiento coroideo, mientras que los estímulos OFF causaron adelgazamiento coroideo. En los pollos, la estimulación ON también elevó la liberación de dopamina en comparación con la estimulación OFF. Un hallazgo inesperado en los pollos fue que durante períodos de tratamiento más prolongados, tanto la estimulación ON como OFF se asociaron con un aumento de la miopía en respuesta al desenfoque hipermetrópico impuesto, aunque en relación con la estimulación OFF, la estimulación ON aumentó la dopamina, un inhibidor conocido de la miopía.

Este estudio es digno de ser mencionado, porque los resultados muestran que los estímulos dinámicos de luminancia local ON y OFF tienen efectos cualitativamente similares en la TC en humanos y pollos. El hecho de que la liberación de dopamina también varió de manera bidireccional apoya la hipótesis de que la dopamina está involucrada en los cambios de CT producidos por los estímulos ON y OFF. Significativamente, la dirección de los cambios en la TC producidos por estos estímulos luminosos dinámicos coincidió con los hallazgos previos del laboratorio de Schaeffel obtenidos en participantes que veían textos de diferentes

polaridades de contraste. Será importante determinar el curso temporal de los efectos de estos estímulos dinámicos ON y OFF porque puede ser posible manipular señales en las vías ON y OFF de forma que no dependan del enfoque retiniano pero que puedan alterar selectivamente las tasas de elongación axial y la progresión de la miopía.

Ciclos circadianos y desarrollo refractivo

Stone, RA, McGlenn AM, Chakraborty R, et al. Parámetros oculares alterados por alteraciones del gen del reloj circadiano. *PLoS one*. 2019; 14 (6): e0217111.⁸⁷

Muchos procesos oculares muestran oscilaciones diurnas que son relevantes para el crecimiento ocular y el desarrollo refractivo. En ojos en crecimiento, la longitud axial y el grosor coroides exhiben ritmos circadianos que son alterados por condiciones visuales que se sabe que interfieren con el desarrollo refractivo normal. En animales con miopía inducida experimentalmente, los ritmos diurnos en el recambio de dopamina retiniana y la expresión de genes relacionados con el ritmo circadiano están alterados. El hecho de que las manipulaciones de la intensidad y el ciclo diurno de la iluminación ambiental, factores clave en la coordinación de los ritmos diurnos, también alteren el desarrollo refractivo sugiere que los ritmos circadianos oculares juegan un papel en la emetropización y el desarrollo de errores refractivos comunes.

En este intrigante artículo, los autores investigaron los efectos de alterar los genes reloj en el desarrollo óptico en 2 especies filogenéticamente diferentes, el ratón y la mosca (*Drosophila melanogaster*). En comparación con los ratones con control de la camada (*Bmal1^{fl/fl}*), los estímulos retinianos específicos para *Bmal1*, un componente esencial del ciclo circadiano, exhibían errores de refracción miópicos que, como la miopía común en los niños, se asociaron con aumentos en la profundidad de la cámara vítrea. En *Drosophila*, la eliminación de genes del ciclo o del período en el ciclo circadiano dio como resultado una elongación de los pseudoconos llenos de líquido de los omatidios, un componente óptico considerado análogo a la cámara vítrea en los ojos de los vertebrados. Por lo tanto, parece que los ciclos circadianos influyen en las vías que regulan el desarrollo ocular en estas dos especies ampliamente separadas.

Se sabe que los mecanismos moleculares básicos para los ritmos circadianos se conservan desde *Drosophila* hasta los mamíferos. Este estudio demuestra que al menos algunos aspectos de estos mecanismos que juegan un papel en la regulación del desarrollo óptico también se han conservado en todas las especies, y que el mantenimiento de los ritmos diurnos oculares normales es fundamental para la emetropización normal. Este estudio proporciona más evidencia de que los factores genéticos y ambientales que influyen en los ritmos diurnos pueden producir alteraciones en el desarrollo óptico del ojo que son de naturaleza similar a las asociadas con errores refractivos comunes como la miopía. Estos hallazgos apoyan la idea de que puede ser posible manipular la iluminación ambiental y los comportamientos sociales que potencialmente impactan en los ritmos circadianos de manera que reduzcan el impacto de la miopía.

Contribución de la señalización de la vía de los conos en la miopía por privación

Chakraborty R, Yang V, Park HN, et al. La falta de función retiniana mediada por conos aumenta la susceptibilidad a la miopía por privación de forma en ratones. *Exp Eye Res*. 2019; 180: 226–230.⁷³

Experimentos importantes en modelos animales que utilizan difusores parciales han demostrado que el crecimiento refractivo ocular depende de la detección de información visual por la

retina.^{96,97} Sin embargo, las vías de señalización retinianas que controlan el desarrollo refractivo y el crecimiento del ojo miope son todavía difíciles de entender. Las rutas de los fotorreceptores de bastones y conos son fundamentales para la detección de la luz en un amplio rango de luminancias. Si bien existe evidencia experimental de que tanto los bastones como los conos contribuyen al desarrollo refractivo normal,^{98,99} se ha pensado que los conos son más influyentes debido a su papel en la alta agudeza visual y la visión del color.

Chakraborty y colaboradores.⁷³ propusieron investigar el papel de la señalización de los conos en el desarrollo refractivo normal y en la miopía por privación mediante el uso de un modelo de ratón con una mutación genética en *Gnat2*, la subunidad α de la transducina de los conos. El ratón con gen *Gnat2* 2^{-/-} presentó pérdida de la función de los conos con función normal de los bastones. Los autores encontraron que la pérdida de la función del cono no influyó en el desarrollo refractivo normal en los ratones. Sin embargo, los ratones con el gen *Gnat2*^{-/-} fueron más susceptibles a tener miopía por privación, mostrando un aumento del 65% en el cambio miópico en comparación con los ratones del grupo control, después de 3 semanas de mirar con los ojos abiertos.

Estos resultados sugieren que la señalización retiniana para la emetropización normal y la respuesta a la privación de forma pueden no ser la misma. Los conos no fueron esenciales para el desarrollo refractivo normal, pero influyeron significativamente en la susceptibilidad a tener miopía por privación. Curiosamente, estos autores informaron previamente sobre la respuesta de un ratón con pérdida de la función de los bastones, *Gnat1*^{-/-}, que mostró efectos opuestos.^{98b} La ausencia de señalización de los bastones da como resultado una curva de desarrollo refractiva "plana" y la falta de respuesta a la miopía por privación. Por tanto, los bastones y los conos parecen desempeñar papeles diferentes en el crecimiento refractivo del ojo: los conos pueden modular la respuesta a la privación, mientras que los bastones pueden ser necesarios para responder a la privación.

Es importante destacar que estos experimentos aprovechan el modelo de miopía en el ratón en el que se pueden alterar factores genéticos y ambientales. La capacidad de modificar genéticamente tipos específicos de células oculares o vías de interés es exclusiva del modelo del ratón y brinda la oportunidad de examinar cómo una mutación determinada altera el desarrollo refractivo normal a lo largo de la edad, así como la respuesta a estímulos miogénicos. Se espera que este enfoque ofrezca nuevos conocimientos sobre los mecanismos que controlan el crecimiento refractivo del ojo y, finalmente, conduzca a nuevos objetivos de tratamiento.

Los genes, el medio ambiente y las interacciones impulsan el desarrollo refractivo

Tkatchenko TV, Shah RL, Nagasaki T, Tkatchenko AV. El análisis de las redes genéticas que regulan el desarrollo refractivo del ojo en cepas de ratones cruzadas con sus progenitores. Se revelan nuevos genes y vías subyacentes a la miopía humana. *BMC Med Genomics*. 2019; 12: 113.⁹¹

El aumento de la prevalencia de la miopía se atribuye tanto a factores ambientales como genéticos, así como a la interacción entre ellos. Si bien el aumento global de la miopía está ocurriendo con demasiada rapidez para ser causado únicamente por factores genéticos, está bien documentado que la genética juega un papel en el riesgo de desarrollar hipermetropía y miopía. Como dijo la famosa Dra. Judith Stern: "La genética carga el arma, pero el medio ambiente aprieta el gatillo"^{99b} ilustrando sucintamente la idea de que las interacciones entre los genes y el medio ambiente son responsables de impulsar la progresión de muchas enfermedades complejas, como la hipermetropía y la miopía.

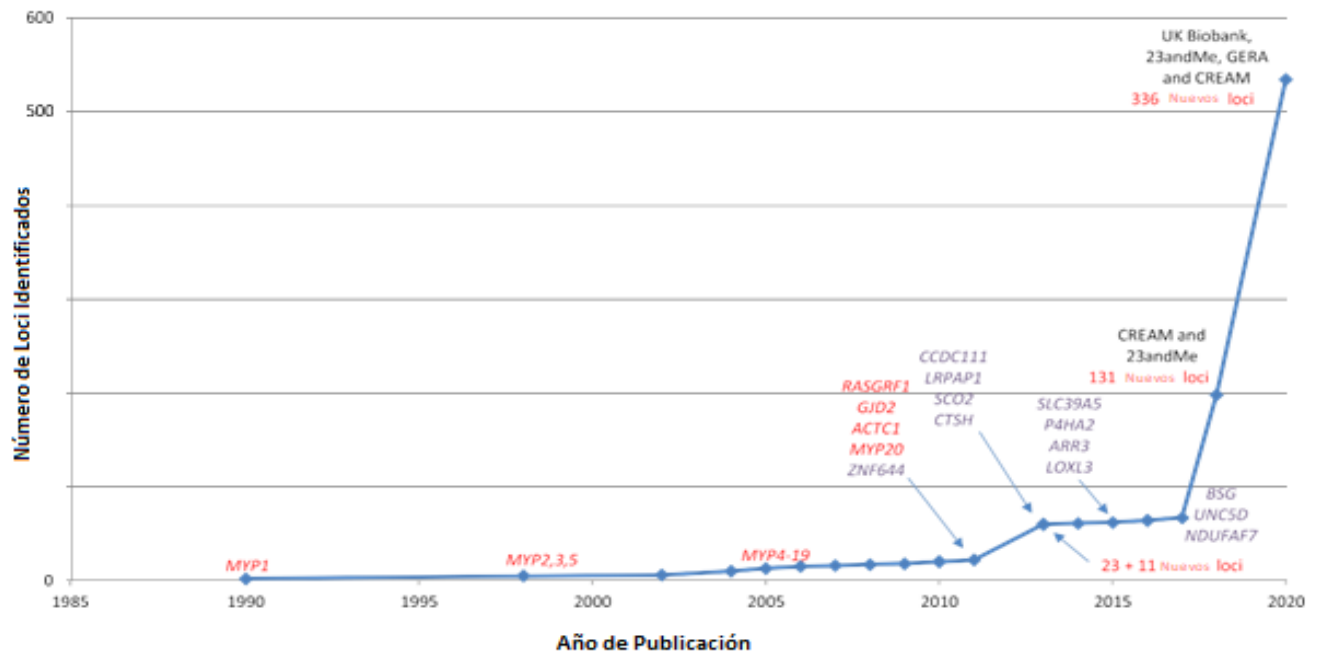


Figura 1. Descripción general histórica del hallazgo del gen de la miopía desde 1990 hasta 2020. Los genes identificados mediante la secuenciación del exoma completo (WES) están marcados en violeta. Otros locus genéticos (estudios de ligamiento, GWAS) están marcados en rojo. Las cohortes utilizadas en los estudios GWAS se indican en negro.

En este nuevo experimento, Tkatchenko et al.⁹¹ evaluaron cómo los antecedentes genéticos de diferentes cepas de ratones interactúan con el entorno visual para afectar el error de refracción. Al rastrear los errores de refracción de 8 cepas de ratones genéticamente diferentes, descubrieron diferencias en el desarrollo refractivo entre cepas colocadas en ambientes normales y miopigénicos. Para comprender mejor por qué algunas cepas de ratón son más susceptibles a la miopía que otras, Tkatchenko et al.⁹¹ realizaron la secuenciación del ARN en las retinas de estas cepas para evaluar la expresión genética diferencial. Al hacerlo, identificaron miles de genes y múltiples vías responsables del desarrollo refractivo normal en ratones, muchos de los cuales se superponen con los hallazgos de estudios en humanos. Curiosamente, encontraron que aunque muchos genes estaban asociados tanto con el desarrollo refractivo normal como con la susceptibilidad a la miopía, tendían a actuar en direcciones opuestas.

La integración de medidas fenotípicas y datos transcriptómicos en este estudio proporciona un enfoque poderoso para comprender los fundamentos moleculares del desarrollo del error refractivo. Además, estos hallazgos probablemente sean relevantes para la miopía humana, ya que muchas de las vías biológicas y genes identificados se conservan en todas las especies. En general, este estudio identificó vías de señalización retinianas bien definidas que pueden ser responsables de impulsar el crecimiento ocular en respuesta al entorno visual, lo que podría orientar los enfoques en el desarrollo y tratamiento de fármacos (ver también la revisión reciente de Tkatchenko y Tkatchenko³³).

REPORTE ANUAL DEL IMI 2021 — GENÉTICA DE LA MIOPIA

Introducción

La miopía es un trastorno complejo en el que influyen tanto las influencias genéticas como los factores ambientales.

Desde el primer estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) en 2010, el número de loci asociados con el error de refracción ha aumentado drásticamente debido a los tamaños de

muestra más grandes. Recientemente, más de 500 loci se han asociado con error de refracción (Figura 1). Los genes que residen dentro de estos loci están involucrados en una variedad de vías, incluidas las vías de procesamiento de la luz, la fisiología de las células retinianas, la señalización del receptor de glutamato, la regulación del ritmo circadiano, la vía de la dopamina y la organización de la matriz extracelular. Los análisis de expresión de genes identificados han implicado un papel para casi todos los tipos de células oculares en la patogénesis de la miopía. Si bien se han asociado cada vez más loci con la miopía, aún se desconocen en gran medida los mecanismos exactos por los que confieren susceptibilidad a este rasgo. Además, la mayor parte de la heredabilidad del error de refracción (definida como la proporción de variación interindividual en el rasgo aportado por la genética) permanece sin explicación. Parte de la heredabilidad que falta podría explicarse por la interacción gen-gen y gen-ambiente, pero aún no se ha descubierto una fracción significativa de genes relacionados causalmente para el error de refracción. Ha habido algunas actualizaciones clave en el campo de la genética de la miopía desde la publicación del libro blanco del IMI sobre la genética de la miopía.¹⁰⁰ Se realizaron búsquedas en la base de datos PubMed utilizando varios términos *MeSH* (p. ej. "Miopía / genética", "errores refractivos / genética", "predisposición genética a la enfermedad") para identificar los artículos publicados entre febrero de 2019 y abril de 2020. La mayoría de estos artículos se centraron en el descubrimiento de genes en la miopía (patológica)¹⁰¹⁻¹⁰⁴ la superposición genética con las complicaciones relacionadas con la miopía,^{105,106,126} epigenética,^{78,85,107,108} transcriptómica,¹⁰⁹⁻¹¹³ proteómica^{113,114,120} y la interacción entre factores ambientales y genética.^{115,116} Los avances clave se destacan a continuación en la Figura 2.

Comentario

Hallazgo de genes. Quizás el avance más importante en los últimos 12 meses fue la publicación de Hysi et al.¹⁰¹ del mayor metaanálisis de GWAS sobre el error de refracción hasta la fecha, que incluyó a más de 500.000 participantes de ascendencia europea. Este estudio combinó datos del UK Biobank, la empresa de genómica de consumo 23andMe Inc.,

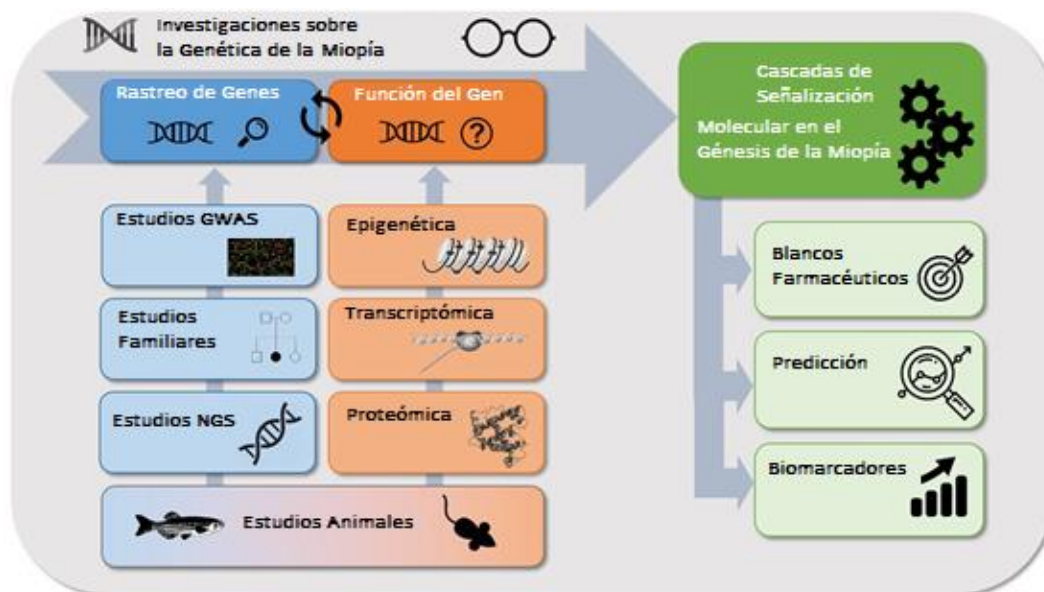


Figura 2. Descripción general de la investigación genética de la miopía.

y el estudio de Investigación de Epidemiología Genética sobre Salud y Envejecimiento de Adultos para su descubrimiento, junto con datos del consorcio CREAM para su reproducción. Los autores también llevaron a cabo un metaanálisis que incluía todos los estudios; este metaanálisis identificó 449 loci, de los cuales 336 representaban nuevos loci genéticos.

Este trabajo confirmó que el error de refracción es genéticamente un trastorno extremadamente heterogéneo que involucra muchos procesos, genes y tejidos oculares diferentes. Entre los genes identificados recientemente se encuentran genes que regulan el ritmo circadiano, genes con funciones conocidas en distrofias corneales, distrofias de cataratas y retina, genes en la vía de señalización *Wnt* y genes con efectos prominentes en la pigmentación de la piel, el cabello y los ojos. Los autores propusieron dos conjuntos principales de mecanismos: primero, los que afectan la estructura, el desarrollo y la fisiología ocular, incluida la PIO; y segundo, los genes relacionados con el sistema nervioso central, como los que tienen efectos sobre las vías de señalización retinianas.

Además del descubrimiento de genes, los autores evaluaron si los loci genéticos recientemente identificados podrían usarse para detectar individuos en riesgo de desarrollar miopía y miopía alta que posiblemente podrían beneficiarse de la intervención (p. Ej., Individuos en riesgo podrían ser el objetivo de una intervención temprana con gotas de atropina o lentes de enfoque diseñados para ralentizar la progresión de la miopía).¹¹⁷ Una puntuación de riesgo poligénico (PRS) para el error de refracción tenía un área bajo la curva de características operativas del receptor (ABC)

(AUC) de 0,75 para predecir una miopía alta (definida como equivalente esférico [SER] $<-5,00$ D), que se compara favorablemente con métodos anteriores para predecir la miopía basados en la refracción ciclopléjica en niños pequeños.¹¹⁸ Otro estudio genético derivó de manera similar una PRS para el error de refracción que alcanzó un AUC de 0,75 para predecir la miopía alta y encontró que los niños con una PRS en el 10% tenían un riesgo 6 veces mayor de miopía alta que los de los 90% restantes.¹¹⁹ Este último estudio se basó en una muestra mucho más pequeña que la de Hysi et al.,¹¹¹ lo que sugiere que hay esperanzas de una precisión aún mayor en la predicción genética de la miopía en el futuro. Los loci genéticos asociados con la miopía tienen un efecto relativamente pequeño, por lo que la identificación de más loci no mejora necesariamente la predicción de la miopía común. No obstante, el descubrimiento de un número aún mayor de genes asociados con el desarrollo de errores de refracción aumentando el tamaño de las muestras de GWAS y mejorando la calidad de imputación y el uso de técnicas genéticas alternativas ayudará a dilucidar aún más la patogenia de la miopía.

Estudios de familia. Una técnica alternativa para identificar genes, y variantes raras altamente penetrantes en particular, es utilizar estudios de vinculación basados en la familia, ya que es más probable que se observe una variante rara causal particular en múltiples individuos afectados dentro de una familia altamente vinculada que en una muestra de individuos afectados no emparentados. El análisis de ligamiento aprovecha los haplotipos largos compartidos por los individuos afectados relacionados y tiene un buen poder para detectar variantes de alta penetración en grandes genealogías con múltiples individuos afectados. Dos nuevos estudios han utilizado este enfoque en familias de 2 poblaciones fundadoras en los Estados Unidos, los Amish de Pensilvania.¹⁰² y una comunidad judía asquenazí ortodoxa.¹⁰³ En ambos estudios, se inscribieron árboles genealógicos con una fuerte historia familiar de miopía común y se realizó un genotipado de microarrays basado en el exoma. Los participantes se sometieron a extensos exámenes oculares; la miopía se definió como un equivalente esférico medio de -1 D. Se asumió un modelo autosómico dominante de un alelo de enfermedad rara por medio de los análisis de ligamiento paramétrico de 2 puntos.

En las familias Amish, se identificaron vínculos significativos de todo el genoma con la miopía en 12q15 y 8q21.3 en todas las familias Amish, centrados en los genes PTPRB y CNGB3. La PTPRB (una proteína tirosina fosfatasa) no se ha relacionado previamente con enfermedades oculares, aunque otras proteínas tirosina fosfatasas han sido implicadas en la miopía. CNGB3 se expresa en conos y un defecto genético en este gen subyace a la acromatopsia. Además, también se encontraron 3 variantes ligadas de forma significativa en todo el genoma dentro de una sola familia Amish. Todas estas variantes estaban ubicadas en el gen SLC618, que sería novedoso para las enfermedades oculares. En las familias Ashkenazi, se observaron señales de vinculación significativas en todo el genoma, no asociadas previamente con enfermedades oculares, en 7q36.

8q24, centrado en los genes SSPO y WISP1. Este conjunto de datos también replicó un enlace publicado anteriormente en 1p36.1. Dado que los picos de ligamiento son amplios, los genes con la evidencia más fuerte de ligamiento mencionados antes pueden no ser causales. La secuenciación de todo el genoma de estas familias en estos datos ayudará a identificar los genes y variantes causales.

Epigenética. Las personas que desarrollan miopía a una edad temprana tienen una mayor probabilidad de desarrollar una miopía alta. Esto puede ser causado por genes de miopía con expresión y efecto temprano en la vida. Otra explicación de este efecto podría estar relacionada con los cambios epigenéticos debidos a influencias en el útero. Además, los cambios epigenéticos pueden influir en el desarrollo de la miopía en la infancia o incluso entre generaciones. Sólo unos pocos estudios se han centrado en los cambios epigenéticos, posiblemente influenciados por factores ambientales tempranos, en el desarrollo de la miopía.

Un estudio de asociación de todo el epigenoma realizado por Seow et al.⁸⁵ tenía como objetivo encontrar sitios de metilación de CpG en el tejido del cordón umbilical asociados con la miopía de inicio temprano. Se incluyó para el análisis una población de estudio de 519 niños malayos, indios y chinos con sangre del cordón umbilical disponible y SER a los 3 años (29 casos [SER < -0,50 D] y 490 controles no miopes). Las señales epigenéticas se evaluaron en 160.418 loci separados después de ajustar el origen étnico, el sexo, la edad gestacional, la composición celular y los efectos por lotes. Cinco sondas CpG (*cg21880079*, *cg14066632*, *cg03155767*, *cg17154092*, *cg26299044*) mostraron evidencia de asociación con miopía; todos estaban hipometilados en los casos de miopía en comparación con los controles (cambio de metilación del 2,81% al 4,49% en los casos en comparación con los controles). El ajuste por la miopía de los padres y el tabaquismo no cambió materialmente los resultados. Uno de los 5 sitios estaba ubicado en un locus de miopía conocido (*MYP10*) y 4 de las sondas podían anotarse en genes (*ARLI*, *FGB*, *PQLC1*, *KRT12*). *ARLI*, *PQLC1* y *KRT12* mostraron expresión en el tejido ocular humano tanto fetal como adulto, mientras que el gen *FGB* mostró una expresión escleral significativa en tejido ocular de ratón. Los autores consideraron que los 4 genes podrían estar involucrados en el desarrollo del epitelio corneal y el transporte de membrana. Se utilizó sangre de cordón umbilical para investigar el perfil de metilación. Por lo tanto, estos resultados pueden ayudar a predecir la miopía de inicio temprano, pero es posible que no reflejen completamente los cambios biológicos en el tejido ocular. Sin embargo, los autores sugieren que los cambios biológicos observados en la miopía de inicio temprano en niños muy pequeños ya se reflejan en el tejido del cordón umbilical al nacer. Además, los sitios CpG metilados diferencialmente pueden usarse como biomarcadores para predecir la miopía alta en los niños.

Un segundo estudio epigenético de Williams et al.¹⁰⁷ examinó la metilación del ADN en aproximadamente 450.000 sitios CpG en el genoma de 921 niños de ascendencia europea del Reino Unido (estudio ALSPAC), utilizando muestras de sangre del cordón umbilical recolectadas a los 7 y 15 años. La capacidad de estas 450.000 sondas epigenéticas para predecir la miopía a la edad de 7 y 15 años se evaluó mediante una validación cruzada de 10 veces. El ABC para predecir la miopía en los niños de 7 años fue significativamente mejor que en los de 15 años (P=0,001), con un AUC en el rango de 0,60 a 0,64. Se realizó un análisis detallado de 9 genes preseleccionados (*APLP2*, *RASGRF1*, *GJD2*, *ZMAT4*, *LAMA2*, *RBFOX1*, *TSPAN10*, *DRD1*, *CASC15*) previamente implicados como impresos o involucrados en interacciones gen-ambiente, los cuales se probaron para sitios CpG enriquecidos cuyo nivel de metilación se asoció con la miopía a la edad de 7 o 15 años. Esto reveló una asociación de la miopía a la edad de 7 años con la metilación del ADN en el sitio CpG *cg13403566* cerca de *RASGRF1* (P=6,4x10⁻⁵ sin corrección; P=0,025 corregido por Bonferroni). Los autores demuestran vínculos más fuertes de marcas epigenéticas tempranas con la miopía a los 7 años en lugar de a los 15 años en el contexto de una observación intrigante de que la prevalencia de la miopía a los 7 años (pero no a los 15 años) era menor si la abuela paterna había fumado durante el embarazo. Esta asociación se encontró principalmente entre nietos en comparación con nietas. El tabaquismo es una de las exposiciones ambientales más conocidas que afecta a los perfiles epigenéticos, y se han documentado varios ejemplos de

herencia “transgeneracional” adversa o adaptativa que llevan las marcas epigenéticas en modelos humanos y animales.¹⁰⁷

Vishweswaraiyah y col.¹⁰⁸ estudiaron las diferencias epigenéticas en 18 niños de 4 a 12 años con un alto grado de miopía (SER ≤ -6 D) y 18 casos de niños sanos como control en un centro polaco. Los autores identificaron 1541 sitios CpG en 1745 genes únicos con una metilación diferencial de 2 veces o más en los casos de alta miopía en comparación con los controles. La metilación se evaluó utilizando la matriz EPIC (con unas 850.000 CpG - sondas de sangre periférica). El estudio de casos más extremos puede ser un enfoque valioso, pero por otro lado, el pequeño tamaño de la muestra significa que no se pueden sacar conclusiones firmes y que es necesario replicarlo en muestras mucho más grandes. Los mecanismos epigenéticos también se pueden explorar utilizando modelos animales, que permiten el uso de los tejidos relevantes.

Liang y col.⁷⁸ utilizaron con éxito esta estrategia; su estudio se basó en la hipótesis de que HOXA9 desempeña un papel en el desarrollo de la miopía de manera similar a otros genes homeobox establecidos y asociados con la miopía (PAX6 y MEIS1). Además, se sabe que HOXA9 activa transcripcionalmente la conocida cascada de señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF-β) asociado a la miopía. En el estudio de cohorte de nacimiento Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes, 8 niños en edad preescolar representaban valores atípicos de error de refracción (SER < -2 D), y 7 de ellos tenían hipometilación en HOXA9, lo que sugiere que la sobreexpresión de HOXA9 podría ser un factor de riesgo de la aparición temprana de la miopía. Luego, los investigadores realizaron estudios en animales, midiendo los niveles de ARN de HOXA9 en la retina de ratones con miopía por privación (FDM) (n=9) mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR). Estos niveles en la retina de los ojos miopes fueron significativamente más altos (P=0,029, prueba t pareada) que en el otro ojo descubierto. Por último, los estudios celulares basados en células del epitelio pigmentario de la retina (RPE) en ratones, demostraron que un aumento de HOXA9 podría incrementar la expresión en varios genes asociados a la miopía, incluidos TGF-β, FGF2, IGF1R y MMP2. Los autores concluyeron que, dado que HOXA9 es un factor de transcripción, puede afectar directa o indirectamente a la expresión de genes asociados a la miopía. Aunque es un enfoque interesante, sigue existiendo la necesidad de replicación, un tamaño de muestra más grande, análisis de tejidos relacionados con el ojo humano y pruebas en masa de múltiples genes.

Transcriptómica (MicroARN). Se han implicado mecanismos reguladores en la miopiogénesis.¹²¹ Si bien existen muchos elementos reguladores, como los ARN potenciadores, los ARN no codificantes largos y los microARN (miARN), la mayoría de los estudios se centraron en los miARN por su posible función terapéutica o como biomarcador clínico. Varios estudios han realizado secuenciación de miARN de alto rendimiento y PCR cuantitativa (qPCR) en el humor acuoso humano derivado del inicio de la cirugía de cataratas o cirugía refractiva entre ojos muy miopes versus ojos no miopes.

Zhu y col. detectaron la expresión diferencial entre 249 miARN maduros y 17 miARN nuevos en

ojos miopes (rango de edad de 19 a 67 años) en comparación con los ojos control (rango de edad de 55 a 89 años). Los autores postularon que las vías de señalización de TNF, MAPK, PI3K-Akt y HIF-1 podrían estar reguladas por estos miARN. Se confirmó un subconjunto de miARN mediante qPCR (*hsa* (homo sapiens) -let-7i-5p, *hsa-miR-127-3p* y *hsa-miR-98-5p*).¹⁰⁹ Chen y col.¹¹⁰ se centraron en los perfiles de miARN exosomales en el humor acuoso y su papel en el desarrollo de la miopía (n=16 pacientes; 8 con miopía con rango de edad 57-71 años) y 8 casos como control (rango de edad 57-87 años). Estos miARN exosomales probablemente estén involucrados en la patogénesis de varias patologías oculares. Los investigadores encontraron que el número y el tamaño de los exosomas no eran significativamente diferentes entre el grupo de miopía y el grupo control. Los exosomas individuales del mismo grupo se combinaron para purificar el ARN. Inesperadamente, el grupo de miopía contenía 2,78 veces más ARN que el grupo control: 15 miARN eran específicos de miopía y 4 miARN estaban ausentes en el grupo de miopía. Se identificaron seis genes bien conocidos asociados a la miopía (*CHRM2*, *CNGB3*, *VEGFA*, *ADORA2A*, *IGF1* y *LUM*) como posibles puntos clave para la presencia de 5 miARN específicos de miopía (*hsa-miR-582-3p*, *hsa-miR-17-5p*, *hsa-miR-885-3p*, *hsa-miR-19b-3p*, y *hsa-miR-450b-5p*).

Se han publicado dos informes sobre este novedoso enfoque basado en la expresión de miARN en el tratamiento con atropina en dosis bajas (0,003%) en el desarrollo de la miopía.^{111,112} Ambos estudios se centraron en obtener más información sobre el mecanismo molecular de la atropina en el tratamiento de la miopía y defender la seguridad del tratamiento con atropina en dosis bajas, utilizando fibroblastos esclerales humanos¹¹² o células epiteliales corneales humanas.¹¹¹ Hsiao y col.¹¹² identificaron cambios leves en la expresión del gen escleral después del tratamiento con atropina al 0,003%, lo que respalda la seguridad del tratamiento con atropina en dosis bajas. Este estudio reveló la asociación de *hsa-miR-2682-5p-KCNJ5* y *hsa-miR-2682-5p-PRLR* con la supresión del crecimiento escleral y el ritmo circadiano. Chang y col.¹¹¹ analizaron los perfiles de expresión de ARN mensajero (ARNm) y miARN entre las células epiteliales corneales tratadas con atropina y las de control. Descubrieron que la atropina en dosis bajas (0,003%) estaba asociada con la desregulación de ciertos genes. Varias herramientas bioinformáticas predijeron que esta desregulación podría suprimir la apoptosis de las células epiteliales de la córnea, potencialmente a través de las vías de señalización de Ras y proteína quinasa A. *Hsa-miR-651-3p-EPHA7*, *hsa-miR-3148-TMEM108* y *hsa-miR-874-5p-TBX6* se validaron como posibles reguladores de miARN de la desregulación del ARNm (es decir, la interacción mARN-mARN) implicados en las células epiteliales de las córneas tratadas con atropina al 0,003%. Aunque los hallazgos de estos estudios ofrecen más información sobre los mecanismos moleculares del tratamiento con atropina, los resultados deben replicarse utilizando estudios más amplios y tejidos similares relacionados con el ojo humano. De hecho, los estudios deben incluir todo el rango de dosis en el tratamiento con atropina, ya que existe una clara relación entre la dosis empleada de atropina y su efecto en el crecimiento axial.^{122,123}

Proteómica. Una cuestión importante es cómo las diferencias en los antecedentes genéticos, la expresión de miARN y la metilación se traducen en cambios en la expresión de las proteínas y cómo estos se relacionan con el desarrollo de la miopía y la miopía patológica. Actualmente, la mayoría de los estudios basados en la proteómica se centran en genes candidatos utilizando el humor vítreo. Wei y col.¹¹³ investigaron las diferencias en la expresión de proteínas en el humor vítreo en la miopía patológica (miopes con desprendimiento de retina [DR], agujero macular, membrana epirretiniana o retinosquiasis) en comparación con ojos sanos (SER >-6,00 D y longitud axial de < 26,5 mm sin degeneración coriorretiniana) y descubrieron diferencias en los niveles de 2 proteínas antioxidantes (PGDS, GPX3). Ding y col.¹²⁰ tomaron el humor vítreo de pacientes con patología de la interfase vitreomacular como grupo de control y descubrieron diferencias en la expresión de *CTGF* y *HGF* en estos pacientes en comparación con la hallada en los pacientes con miopía alta. En un estudio de genes candidatos, Peng et al.¹¹⁴ encontraron niveles elevados de *DKK1*, involucrado en la

vía canónica Wnt / β -catenina, en el humor vítreo de ojos con miopía patológica. Estas proteínas podrían ser posibles dianas farmacológicas para los tratamientos de prevención de la miopía.

Modelos animales. Trabajos anteriores han demostrado una superposición entre la susceptibilidad a la miopía en humanos y modelos animales.^{42,104} Con respecto a las vías de la miopía entre especies y la identificación de las principales vías, Tkatchenko et al.⁹¹ examinaron el desarrollo normal del error de refracción y la susceptibilidad a la miopía por privación utilizando secuenciación de ARN en 8 cepas de ratón distintas. Se puede encontrar una revisión extensa de esta publicación en esta sección del resumen anual del IMI 2021 sobre modelos experimentales. En resumen, los conjuntos de genes que controlan el desarrollo refractivo y los que regulan la susceptibilidad a la miopía se superpusieron, pero estos 2 procesos parecían estar controlados por conjuntos de genes en gran parte distintos. Los autores sugieren que la regulación de la emetropización puede ser diferente de las vías que modulan las influencias ambientales, como el desenfoque óptico, y solo un subconjunto de genes controla ambos procesos. Una explicación alternativa, derivada de un estudio implementado en pollos,¹²⁵ sugiere que los genes que controlan la variación normal en el tamaño del globo ocular son distintos de los genes susceptibles a la miopía por privación.¹²⁵ Además, Tkatchenko et al.⁹¹ realizaron un análisis de asociación basado en genes de todo el genoma en las cohortes humanas del consorcio CREAM y del Biobanco del Reino Unido para identificar genes de ratón y vías asociadas con la miopía en humanos. Identificaron que 985 genes de ratón diferencialmente expresados estaban asociados con la miopía en humanos, de los cuales 847 eran asociaciones recientemente encontradas y necesitan su validación en humanos. Sin embargo, los autores no aclararon si una cantidad tan grande de genes podría haberse encontrado simplemente por casualidad. Sin embargo, investigar la consistencia de los hallazgos de los estudios en animales y los estudios genéticos en humanos es un enfoque prometedor para dilucidar los mecanismos causales de este rasgo.

Antecedentes genéticos compartidos entre la miopía y otras enfermedades oculares.

Es bien sabido que la miopía está asociada con diversas complicaciones como el desprendimiento de retina (DR) o glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA). No fue sorprendente que varios loci genéticos asociados con el error de refracción se superpusieran con loci de riesgo de DR significativos.¹⁰⁵ Un aspecto más interesante fue la naturaleza de los loci: *BMP3* y *ZC3H11B* que estaban entre los loci de riesgo de DR replicado, lo que sugiere que las vías relacionadas con la miopía, como el control de la elongación del ojo, pueden ser más pertinentes para el riesgo de DR que otras. Los autores también señalaron que *PRSS56*, que se asoció fuertemente con la alta miopía, no pareció tener influencia en el DR. Junto con GWAS para otras afecciones y rasgos asociados a la miopía, DR GWAS ayudará a comprender mejor la heterogeneidad de la miopía y la función de los loci asociados. El riesgo de desprendimiento pareció aumentar de manera constante con el aumento del valor de riesgo de miopía poligénica (PRS) en el quintil poblacional- una puntuación de riesgo que los autores derivaron de una pequeña fracción (n=71) de variaciones significativas del error refractivo anterior de CREAM GWAS¹²¹- tanto para el DR regmatógeno comprobado clínicamente como para un conjunto menos definido de desprendimientos de retina del Biobanco del Reino Unido.

El estudio de Han et al examinó el DR miópico y su vínculo con la red de aleatorización mendeliana (MR), la cual puede brindar una evidencia para la causalidad. Los estudios

MR pueden considerarse como "RCTs naturales", con la aleatorización procedente de la variedad aleatoria de alelos en el momento de la concepción. El diseño de MR puede ayudar a evitar problemas tales como la confusión y proporcionar apoyo genético para un vínculo causal. Utilizando datos genéticos del Biobanco del Reino Unido, Han et al.¹⁰⁶ mostraron que es probable que exista un vínculo causal entre la miopía y el DR, y que cada aumento de 6 D de miopía en el error de refracción se produce un aumento de 7,2 veces en el riesgo de DR. Al aprovechar nuestra comprensión de la genética de la miopía, también aumenta el conocimiento sobre la patogénesis del DR, lo que permite la posible identificación de objetivos potenciales para la prevención del DR en general y del DR en miopes.

La asociación clínica entre miopía y GPAA se ha estudiado ampliamente. Sin embargo, no estaba claro si estas 2 condiciones complejas comparten un trasfondo genético común. Iglesias et al.¹²⁶ tenían como objetivo cuantificar el grado de superposición genética entre la miopía y el GPAA (y los endofenotipos de GPAA) en una cohorte poblacional de Australia / Nueva Zelanda (el estudio del Registro de Australia y Nueva Zelanda de Glaucoma Avanzado) y holandesa (el Estudio Rotterdam). Se derivaron las PRS y se evaluó la correlación genética entre la miopía y el GPAA, la PIO, el diámetro vertical de la excavación, el tamaño de la excavación, el área del disco y la capa de fibras nerviosas de la retina mediante una técnica conocida como análisis de regresión de puntuación de desequilibrio de ligamiento. Sorprendentemente, la predisposición genética a la miopía no predijo el estado de GPAA en ninguna de las poblaciones. De hecho, solo se encontró evidencia de una arquitectura genética compartida entre la miopía y el área del disco óptico, lo que está en línea con las asociaciones encontradas anteriormente entre el error de refracción y el tamaño del disco óptico.^{124,127,128} No obstante, al concluir que no existe una asociación genética clara entre la miopía y el GPAA, los autores señalaron cuidadosamente que el tamaño de la muestra relativamente pequeño y el desafío de diagnosticar el GPAA en ojos miopes eran factores limitantes. Curiosamente, la RM en el GWAS más grande hasta la fecha y descrito anteriormente, mostró que una PIO más alta provoca un equivalente esférico más negativo (más miopía) en la población general, y esto podría explicar la relación sugerida anteriormente entre miopía y glaucoma.¹⁰¹

Desarrollos Más Recientes

Los resultados del metaanálisis de GWAS más grande hasta la fecha para el error de refracción confirmaron que este enfoque continúa produciendo nuevos descubrimientos a medida que aumenta el tamaño de las muestras.¹⁰¹ Además de brindar oportunidades para comprender mejor los mecanismos que regulan el desarrollo de la miopía a través del descubrimiento de nuevos genes y vías, estos estudios también ofrecen nuevos objetivos potenciales para el tratamiento y la progresión de la miopía.

La amplia disponibilidad de datos ómicos permite nuevos descubrimientos en el campo de la genética de la miopía.^{78,85,107-114,120} Como se discutió, el año pasado se publicaron 3 estudios de miopía epigenética humana.^{85,107,108} La epigenética podría permitir una mayor comprensión de cómo el medio ambiente causa la miopía, pero puede requerir estudios longitudinales prospectivos para investigar los cambios en la metilación durante la vida. En voluntarios sanos, generalmente estamos limitados a datos de muestras sanguíneas. Las señales epigenéticas pueden ser específicas de tejido; por lo tanto, lo ideal es que los estudios se realicen en muestras de retina, coroides y esclera. Las muestras de tejido tomadas durante la cirugía por otras afecciones pueden ser una posible fuente. Además de encontrar nuevos loci de miopía, la investigación futura debería centrarse en comprender la cascada de señalización molecular que conduce a la miopía. Definir particularmente los pasos cruciales en la patogénesis de la miopía ayudará a descubrir nuevas moléculas potenciales para la intervención dirigida.

Sin embargo, en ausencia de tales muestras, los estudios anteriores demuestran el papel de los tejidos sustitutos en la identificación de biomarcadores. Finalmente, otro avance significativo fue el análisis conjunto de datos de modelos animales y estudios en humanos,⁹¹

que destaca la posibilidad de fortalecer la evidencia y obtener nuevos conocimientos sobre vías novedosas mediante la combinación de estos datos.

Conclusiones

Con el aumento del tamaño de la muestra de los estudios y las nuevas técnicas de análisis genético, como la secuenciación del genoma completo y el análisis de la interacción gen-ambiente, encontraremos más loci genéticos en el futuro para explicar la heredabilidad que falta para el error de refracción. La vulnerabilidad genética a las complicaciones miópicas como la degeneración macular miópica o el DR, así como la susceptibilidad genética a una respuesta positiva al tratamiento, deberían ser el foco de la investigación futura, ya que tienen un impacto clínico inmediato. Además, examinar las influencias prenatales e intergeneracionales en el desarrollo de la miopía, como en los estudios epigenéticos descritos anteriormente, es un primer paso para explicar cómo el medio ambiente tiene un impacto en una etapa temprana de la vida. El análisis de metilación y los datos de secuenciación de ARN son enfoques valiosos.

Por ahora, el gran desafío de nuestro campo es desentrañar las vías fisiopatológicas de los loci genéticos conocidos actualmente. Los próximos pasos deben estar dirigidos a comprender cómo estos genes de la miopía contribuyen a ciertos procesos biológicos, cómo interactúan entre sí y cómo se ven influenciados por factores ambientales, como el estilo de vida. Posteriormente, cuando se obtenga más información sobre la función de estos genes, pueden ser un punto de partida para nuevas opciones de tratamiento y estrategias de prevención.

RESUMEN DEL IMI 2021 — INTERVENCIONES PARA CONTROLAR LA APARICIÓN Y PROGRESIÓN DE LA MIOPIA

En una encuesta realizada entre 2018 y 2019, se encontró que los profesionales de la visión en muchos países estaban preocupados por el problema de la miopía, pero la mayoría no intervenía activamente para frenar la miopía. Desafortunadamente, mientras que el 80% de los profesionales estuvieron de acuerdo en que las gafas monofocales (VS) o la corrección parcial no fueron efectivas para ralentizar la miopía, unos 4 años después, aproximadamente el 64% continuó prescribiendo correcciones refractivas de visión sencilla (VS), dando como razones el elevado costo de las otras opciones y la inadecuada información.¹³⁰ No obstante, la búsqueda de un tratamiento para el control de la miopía ha continuado desde el libro blanco de la intervención en el 2019,¹³¹ con estudios durante el período intermedio centrados principalmente en comprender y mejorar la eficacia de los tratamientos. En esta actualización, resumimos los avances recientes para el control de la miopía en relación con diseños especiales en lentes oftálmicos y lentes de contacto especialmente diseñados; atropina tópica, que sigue siendo la única opción de tratamiento farmacológico; y algunas estrategias de intervención novedosas. Esta actualización se limita en gran medida a los ensayos clínicos ya completados.

Lentes oftálmicos de múltiples segmentos focales especialmente diseñados

Solo hay un nuevo estudio para reportar. En un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y prospectivo de 3 años, 600 niños miopes en edad escolar (con edades entre los 6 a los 12 años, y miopía entre -1,00 a -4,00 D) fueron asignados al azar para usar un nuevo lente multifocal (múltiples segmentos de desenfoque [DIMS]) o lentes de visión sencilla VS.¹³² Los lentes DIMS tienen una zona óptica central de visión lejana y una zona periférica que incorpora múltiples segmentos pequeños de potencia positiva (1,03 mm de diámetro, y + 3,50 D), con el objetivo de generar un desenfoque miópico en las regiones retinianas periféricas. Al final de los primeros 2 años de este ensayo, la progresión de la miopía en el grupo de niños que usó los lentes DIMS se redujo significativamente en relación con el grupo de niños que usó los lentes de VS; la miopía aumentó en

-0,38±0,06 frente a -0,85±0,08 D (valores de refracción expresados como equivalente esférico [ES]), y las longitudes axiales aumentaron en 0,21±0,02 frente a 0,56±0,02 mm, respectivamente. Estos resultados representan una eficacia mejorada con respecto a los diseños de lentes multifocales para gafas probados anteriormente. Este diseño de lentes de varios segmentos para gafas también se está probando actualmente en el norte de China, aunque todavía no hay resultados disponibles.¹³³

Lentes de contacto multifocales con diseños especiales

Tres ensayos recientes no solo confirmaron que es factible ralentizar la miopía con intervenciones ópticas, sino que, al igual que el estudio de lentes oftálmicos con diseños especiales de múltiples segmentos, estos ensayos también informaron de una disminución sustancialmente mayor de la miopía respecto a la mayoría de los ensayos anteriores.^{132,134,135}

Uno de estos ensayos, fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, de doble ciego y que duró 3 años, estudió el lente de contacto diario MiSight (ScottsVile, NY), y se comparó con un lente de contacto de VS. Ambos lentes se prescribieron para uso diario desechable.¹³⁴ Los participantes fueron 144 niños, de entre 8 y 12 años, con miopía baja a moderada (-0,75 a -4,00 D). Durante el período de prueba de 3 años, la miopía progresó en -0,51±0,64 frente a -1,24±0,61 D (en equivalente esférico (SER) y las longitudes axiales aumentaron en 0,30±0,27 mm frente a 0,62±0,30 mm, lo que representa una reducción superior al 50% en la progresión con MiSight en ambos parámetros.

El segundo ensayo clínico aleatorizado involucró a 508 niños, asignados a usar 1 de 4 lentes de contacto de prueba; 2 se basaron en un principio de profundidad de foco, y 2 fueron nuevos diseños multifocales que producen un desenfoque miópico en las regiones retinianas centrales y periféricas. Los lentes desechables diarios de visión sencilla VS se incluyeron como control.¹³⁵ Como en el caso del ensayo de lentes MiSight, tanto los cambios en los errores de refracción como en las longitudes axiales durante los 2 años fueron significativamente menores en los grupos que usaban lentes de prueba, con un rango desde -0,78 a -0,87 D (ES) y de 0,41 a 0,46 mm en comparación con 1,15 D (Intervalo de confianza [IC] del 95%, de -0,99 a -1,30) y 0,60 mm (IC del 95%, de 0,53 a 0,66 mm) en el grupo de lentes de visión sencilla VS. Curiosamente, las tasas de progresión en los 4 lentes de contacto estudiadas no fueron significativamente diferentes, y la eficacia mejorada también se relacionó con un mejor cumplimiento por parte del usuario en el caso de las lentes de estudio.

El tercer ensayo fue un ensayo clínico doble ciego de 3 años de duración, que incluyó de forma aleatoria a 294 niños con miopía para usar lentes multifocales blandos con centro-lejos y con una adición media o alta (+1,50 vs +2,50 D) o un lente de contacto blando de visión sencilla VS.¹³⁶ La elección del diseño de los lentes de contacto multifocales tenía como objetivo proporcionar una visión central clara y, al mismo tiempo, enfocar un cierto grado de luz delante de la retina para retardar el crecimiento del ojo. La progresión de la miopía ajustada (SER) a los 3 años fue de -1,05 D con los lentes de contacto de VS, en comparación con -0,60 y -0,89 D con los lentes multifocales de adición alta y media, respectivamente. La progresión lenta de la miopía aparente en los datos del error de refracción se refleja en los aumentos de la longitud axial más pequeños en los grupos de adición alta y media durante el mismo período, de 0,42 y 0,58 mm respectivamente, en comparación con 0,66 mm para el grupo de VS. No obstante, las diferencias en la progresión entre los grupos de lentes multifocales y de VS alcanzó diferencia estadística significativa sólo para el grupo de alta adición. Además, a diferencia de otros estudios,¹³⁵ no se encontró que tiempos de uso más prolongados mejoraran el efecto del tratamiento.

representaciones mucho más altas de niños caucásicos, que típicamente tienen tejidos oculares menos pigmentados que los niños de Asia oriental.

Los resultados de un estudio retrospectivo y los primeros hallazgos de un ensayo clínico que combinaba atropina tópica al

Ortoqueratología

También se están llevando a cabo investigaciones que buscan comprender el mecanismo subyacente en el efecto de control de la miopía de la ortoqueratología (OK) y mejorar su eficacia. En uno de esos estudios longitudinales retrospectivos de 103 sujetos,¹³⁷ se encontró que tanto las aberraciones de alto orden como las aberraciones esféricas se correlacionaron significativa y positivamente con la longitud axial y se correlacionaron negativamente con el aumento axial del ojo. Se necesitan más estudios para tener un seguimiento a la posibilidad de que la aberración esférica juegue un papel clave en el efecto de control de la miopía en OK, como sugieren estos datos. Aunque no abordó específicamente el tema de la eficacia en el control de la miopía en relación con la OK, otro estudio de OK digno de mención observó a 66 niños (de 6 a <16 años) que usaron lentes oftálmicos de VS durante 7 meses antes de cambiarlos a OK durante otros 7 meses.¹³⁸ Se encontró que todos los niños que mostraban un aumento en la longitud axial rápido se beneficiaban de la OK, y los niños más pequeños (<9 años), que tendían a mostrar un aumento de la longitud axial más rápido en comparación con los niños mayores, eran los que más se beneficiaban. Sobre la base de estos resultados, los autores sugirieron estudiar la progresión durante un período de tiempo (de 3 a 6 meses) antes de intervenir con OK, para asegurar que los beneficios de la intervención superaran los riesgos de eventos adversos graves, dado que la OK es costosa y que requiere de tiempo.

Atropina tópica

En relación con la atropina tópica para el control de la miopía, los nuevos hallazgos importantes desde el libro blanco del 2019 se relacionan con (1) concentraciones y (2) terapias combinadas. A fines del 2019, se publicaron los resultados de la fase 2 del estudio LAMP (atropina en baja concentración para la progresión de la miopía).¹³⁹ La fase 1 implicó el tratamiento diario de niños (de 4 a 12 años, con miopía de al menos 1,00 D) con atropina al 0,01%, 0,025% o al 0,05%, y también con un placebo. En la fase 2, 383 de los 438 participantes de la fase 1 continuaron con sus tratamientos asignados originalmente, con la excepción del grupo placebo, que se cambió a atropina al 0,05%. Durante el período de prueba de 2 años, los aumentos en la miopía para las concentraciones de 0,05%, 0,025% y 0,01% fueron 0,55±0,86 D, 0,85±0,73 D y 1,12±0,85 D, respectivamente, y los aumentos en las longitudes axiales, 0,39±0,35 mm, 0,50±0,33 mm y 0,59±0,38 mm, respectivamente. En cuanto a la progresión de la miopía (basada en ambos índices) en el grupo de placebo disminuyó con el cambio a atropina al 0,05% durante el segundo año del ensayo. Para las concentraciones de 0,05% y 0,025%, los efectos del tratamiento fueron comparables en ambos años. El efecto general del tratamiento con la concentración de 0,01% fue menor respecto a las concentraciones de 0,025% y 0,05%, que también fueron bien toleradas. Hay que tener en cuenta que tanto este estudio como la conocida serie de ensayos clínicos ATOM se llevaron a cabo en diferentes lugares de Asia oriental. Como se sabe que la atropina se une fuertemente a la melanina, y los tejidos oculares pigmentados sirven como reservorio local de ésta, será de interés comparar estos datos publicados con los resultados de otros ensayos clínicos en curso de atropina de baja concentración, como *The Childhood Atropine*, para la progresión de la miopía en un estudio del Reino Unido (CHAMP)^{147b} y el Estudio de Resultados de Miopía con Atropina en Niños (MOSAIC).¹⁴⁸ Ambos ensayos llevados a cabo en diferentes lugares de Estados Unidos y Europa, con

0,01% con lentes de OK también se publicaron en el 2019. La premisa subyacente de las terapias combinadas es que la eficacia general del tratamiento se puede mejorar, asumiendo que son mecanismos complementarios en lugar de mecanismos compartidos los que subyacen en las terapias combinadas. En un estudio retrospectivo,¹⁴⁰ se encontró que 60 niños tratados con OK se beneficiaron al incluir la atropina al 0,01% por la noche durante el segundo año; el aumento

de la longitud axial ocular se redujo de $0,46 \pm 0,16$ mm en el primer año a $0,14 \pm 0,14$ mm, independientemente de la edad y el error de refracción, aunque los que mostraron la progresión más rápida en el primer año parecieron beneficiarse más. Sin embargo, cabe señalar que los que rechazaron el tratamiento con atropina no se incluyeron en el análisis como controles; en cambio, los autores utilizaron un grupo de controles históricos ($n=29$) cuyo aumento axial fue significativamente diferente de su grupo de prueba ($0,35 \pm 0,11$ mm) después de 1 año de uso de lentes OK ($P=0,0013$). No obstante, estos resultados son consistentes con los resultados de un estudio anterior a menor escala.¹⁴¹ y un ensayo clínico de 2 años estrechamente relacionado en el que participaron 59 niños miopes (de 6 a 11 años, miopía de $-1,00$ a $-4,00$ D).¹⁴² En este último estudio, a los niños se les adaptaron lentes OK, 29 de los cuales también usaron 1 gota de atropina al 0,01% todas las noches antes de la inserción de sus lentes. Se registró un aumento de la longitud axial significativamente menor en aquellos que usaron la terapia combinada ($0,07 \pm 0,16$ vs. $0,16 \pm 0,15$ mm; $P=0,03$) al final de los 12 meses. También se informó que el rendimiento de las lentes no se vio afectado con el uso de atropina al 0.01% en este estudio.

Las recomendaciones sobre el valor de combinar atropina tópica con terapias que implican manipulaciones multifocales deben tener más datos, aunque la aparente mejora del efecto del desenfoque miópico impuesto sobre el componente periférico inducido por la retina del registro de ERG multifocal mediante atropina tópica al 0,1% es interesante.¹⁴³

Influencias ambientales y tratamientos novedosos

Si bien se ha demostrado que pasar más tiempo al aire libre tiene un beneficio terapéutico, como se informó en el informe técnico de intervención temprana, el mecanismo subyacente a este efecto protector aún no se ha resuelto. Si bien no hay nuevos estudios hasta la fecha, el interés continuo en tratamientos novedosos para la miopía y en el desarrollo de errores de refracción más generales

Los criterios de selección en ensayos clínicos recientes de control de la miopía generalmente se puede evaluar indirectamente a través de patentes registradas (NCT03538002 y NCT03623074; Clinicaltrials.gov); Además, hay ensayos en curso relacionados con intervenciones ambientales y ópticas, aunque actualmente no se

dispone de datos clínicos publicados.

RESUMEN ANUAL DEL IMI 2021- ENSAYOS E INSTRUMENTACIÓN DEL CONTROL CLÍNICO DE LA MIOPIA

El informe del IMI en 2019 acerca de los Ensayos Clínicos en el Control de la Miopía e Instrumentación revisó la evidencia prospectiva de los ensayos de control de la miopía existentes de al menos 1 año de duración junto con la literatura científica de apoyo. La revisión mostró recomendaciones sobre el diseño de ensayos clínicos futuros para determinar la efectividad de los tratamientos para ralentizar la progresión de la miopía y el impacto de estos tratamientos en los pacientes. Desde la publicación de la primera serie de libros blancos del IMI hasta finales de 2019, se han publicado 2 artículos sobre intervenciones con gafas,^{133,144} 3 en ensayos de lentes de contacto blandas (1 es una extensión de una cohorte existente),^{134,135,145} 1 estudio de ortoqueratología,¹⁴⁶ 4 sobre el efecto de la administración de atropina,¹⁴⁷⁻¹⁵⁰ y 2 ensayos de lentes de contacto blandos y atropina combinados.^{150 151}

Inclusión de participantes

Todos estos ensayos han utilizado refracción ciclopléjica con los criterios de selección de un astigmatismo máximo de $-0,75$ D a $-2,50$ D (generalmente más alto para los estudios de atropina), anisometropía máxima de 1,00 a 1,50 D (aunque no se informa en varios estudios), agudeza visual en visión lejana mínima de 20/20 a 20/25, una edad mínima de 6 a 8 años (aunque un estudio incluyó participantes de hasta 4 años de edad mínima), y una edad máxima típicamente entre 11 y 13 años (aunque 2 estudios reclutaron niños de hasta 15-16 años de edad) (Tabla 3). Reclutar pacientes con astigmatismo alto podría llevarlos a tener un entorno óptico muy diferente (como una mayor profundidad de foco),¹⁵² lo que dificulta la evaluación del tratamiento de la miopía. La progresión de la miopía infantil se ralentiza con la edad, por lo que incluir a niños de 15 a 16 años en un ensayo que dura varios años reducirá la eficacia aparente de la intervención al considerar la reducción real del crecimiento ocular en milímetros o aumento de la miopía medida en dioptrías.

Tabla 3. Criterios de selección en ensayos clínicos recientes de control de la miopía

Autor, Año	Intervención	Equiv. Esf (SER) Min a Max(D)	Ciclopejía	Ast.(D)	Anisom(D)	AV.min	Edad Min a Max
Kanda et al, 2018 ¹⁴⁴	Gafas (diseño positivo novedoso)	-4,50 a -1,50	SÍ	1,50	1,50	20/20	6 a 12
Lam et al., 2020 ¹³²	Gafas (diseño positivo novedoso)	-5,00 a -1,00	SÍ	1,50	1,50	20/20	8 a 13
Li et al., 2019 ¹⁴⁶	OK	-4,00 a -1,00 (esfera)	No?	1,50	NR	20/20	8 a 15
Ruiz-Pomeda et al., 2018 ¹⁴⁵	LCB (bifocal concéntrico)	-4,00 a -0,75	SÍ	1,00	1,00	20/25	8 a 12
Chamberlain et al., 2019 ¹³⁴	LCB (bifocal concéntrico)	-4,00 a -0,75	SÍ	0,75	1,00	20/25	8 a 12
Sankaridurg et al., 2019 ¹³⁵	LCB (diseño multifocal novedoso)	-3,50 a -0,75	SÍ	0,75	NR	20/30	7 a 13
Walline et al., 2020 ¹³⁶	SCL (multifocal add+1,50 y +2,50)	-5,00 a -0,75 (esfera)	SI	1,00	2,00	20/25	7 a 11
Azuara-Blanco et al., 2019 ^{147b}	Atropina (0,01%)	-10,00 a -0,50		2,00	NR	20/32	6 a 12
Joachimssen et al., 2019 ¹⁴⁷	Atropina (0,01%)	NR	NR	NR	NR	NR	6 a 17
McCann et al., 2019 ¹⁴⁸	Atropina (0,01%)	-1,00 o más miope (el meridiano menos miope debe ser de -0,50 o mayor)	SÍ	2,50	NR	20/32	6 a 16
Yam et al., 2019 ¹⁴⁹	Atropina (0,01%, 0,025%, 0,05%)	Refracción de -1,00 o más miope	SÍ	2,50	NR	NR	4 a 12
Huang et al., 2019 ¹⁵⁰	LCB (multifocal) más atropina (0,01%)	-5,00 a -0,75 esfera	SÍ	1,00	2,00	20/25	7 a 11
Tan et al., 2019 ¹⁵¹	OK más atropina (0,01%)	-4,00 a -1,00	SÍ	2,50	1,00	20/25	6 a 11

Aniso, anisometropía; Ast, astigmatismo; N, no; NR, no informado; LCB, lente de contacto blando; AV, agudeza visual; Sí, sí; ?, poco claro.

Cabe señalar que si se muestran los efectos del tratamiento como una reducción en valor porcentual, la inclusión de niños mayores podría producir una eficacia aparente falsamente mayor, como se analiza más adelante. La inclusión de niños mayores también agrega complejidades adicionales, como la necesidad de criterios de exclusión como "prueba de embarazo negativa para mujeres en edad fértil",¹⁴⁸ como se hizo en uno de esos ensayos. Además de los criterios de selección de participantes recomendados previamente¹⁶, varios estudios también limitaron la diversidad étnica,^{132,152} la cantidad máxima de miopía (ya sea debido a la disponibilidad de corrección óptica o al aumento del riesgo de patología), peso al nacer,¹³⁴ y específicamente excluidos los trastornos del tejido conectivo como el síndrome de Marfan y otras patologías sistémicas más generales.^{135,152} Un estudio requirió que al menos uno de los padres fuera miope.¹⁴⁴ Dos estudios requirieron una cantidad mínima de progresión de la miopía durante el último año como criterio de inclusión,^{149,150} a pesar de los problemas previamente comentados con dicho criterio inicial, incluida la variabilidad de la refracción subjetiva, la determinación de la progresión basada en solo 2 valores de datos y la falta de estandarización de la refracción al extraer datos retrospectivos de una revisión de datos. Ninguna de estas diferencias en los estudios publicados recientemente parece justificar la revisión de los criterios de selección de participantes previamente recomendados:

Inclusiones.

Error Refractivo bajo ciclopejía, equivalente esférico (ES)	
Miopía de al menos	-0,75 D
Astigmatismo	≤
	1,0 D
Anisometropía	≤
	1,50 D
Edad	6-12 años
Agudeza Visual	20 / 20 mínimo

Exclusiones

Historia Previa de tratamiento	uso de lentes rígidos o tratamiento de control de la miopía (que no sea miopía)
Enfermedad Ocular	
Alteraciones de la Visión Binocular	
Enfermedad Sistémica	que pueda afectar la visión, el desarrollo de la visión o la modalidad de tratamiento
Medicamentos	que puedan afectar el tamaño de la pupila, la acomodación o tener un impacto en la superficie ocular

Si no se siguen estos criterios, la aparente eficacia de un tratamiento puede subestimarse y puede ser más difícil comparar los enfoques entre los diferentes estudios.

Diseño del estudio

La mayoría de estos estudios han seguido su cohorte durante 2 años (Cuadro 4), con un año adicional para examinar si hubo algún efecto rebote en 2 de los estudios de atropina y en el segundo año en uno de los estudios con lentes oftálmicos en gafas. Todos los estudios han demostrado una eficacia reducida de los tratamientos en el segundo año, lo que demuestra por qué se necesita más de 1 año de seguimiento para evaluar la eficacia a largo plazo del tratamiento. La extrapolación del efecto de un tratamiento de 1 año a varios años (un enfoque adoptado por muchas calculadoras de miopía, por ejemplo) puede llevar a conclusiones incorrectas. Por lo tanto, la recomendación previa del IMI de una duración mínima de 3 años (más un año sin tratamiento para examinar cualquier efecto de rebote) de un ensayo clínico que evalúa la eficacia de un tratamiento para el control de la miopía aún se mantiene. Todos los estudios nuevos, excepto uno sobre OK, aplicaron apropiadamente el enmascaramiento y la aleatorización; sin embargo, la estratificación de sujetos es poco común. Se han seleccionado controles apropiados para el grupo control, aunque Tan et al.¹⁵¹ no incluyeron una gota placebo en su grupo de control de manejo con ortoqueratología únicamente, lo que podría haber

identificado a aquellos pacientes en el grupo de tratamiento que usaron gotas de atropina además de la OK.

Un dilema ético que se está discutiendo ahora es la conveniencia de incluir un grupo control en los estudios. Si el tratamiento está lo suficientemente bien establecido como para retardar o prevenir la progresión de la miopía, ¿es ético asignar sujetos al azar a un grupo control / simulación ineficaz dada su probabilidad de desarrollar miopía o tener una progresión de la miopía? La decisión de incluir un grupo control depende de si los tratamientos con un perfil de riesgo similar están suficientemente establecidos para ser recomendados (como se indicó previamente en el informe de ensayos clínicos del IMI)¹⁶ o no (como se indicó para todas las terapias excepto para la atropina, lo cual se hizo mediante una revisión sistemática en Cochrane recientemente,¹⁵³ lo que también defienden algunos organismos profesionales).¹⁵⁴ Otra consideración es si se debe observar la aparición de factores desencadenantes dentro del año del estudio del efecto rebote, para restablecer el tratamiento si la progresión de la miopía parece acelerarse después de suspender el tratamiento activo. Este asunto es problemático ya que el crecimiento de los ojos varía según la estación climática a lo largo del año y, por lo tanto, no es lineal; es por esto que es difícil determinar si ha habido una aceleración en el crecimiento del ojo, sin una observación en un año completo. También existe otra cuestión acerca de si ya existen en la literatura académica buenos datos de control comparativo sobre la progresión de la miopía en niños que puedan servir como un control histórico adecuado para cualquier cohorte de niños reclutados para estudiar una nueva intervención. La progresión difiere según la edad, el origen étnico y la estación, y se ha planteado la hipótesis de que varía según los factores ambientales, como el tiempo al aire libre o los niveles de iluminación¹⁶ por lo tanto, es difícil argumentar que se puede esperar que un control histórico represente adecuadamente, sin sesgo, la progresión que uno esperaría con un grupo de control aleatorizado. Por lo tanto, nuestra evaluación es que, en la actualidad, un grupo de control concurrente y adecuadamente seleccionado sigue siendo ético para los ensayos de control de la miopía, junto con un año completo adicional sin tratamiento en el grupo tratado, para evaluar cualquier efecto de rebote.

Medidas de resultados

Los resultados de los ensayos clínicos de progresión de la miopía aún se pueden clasificar como primarios (error de refracción y / o longitud axial), secundarios (resultados informados por el paciente y cumplimiento del tratamiento) y exploratorios (refracción periférica, cambios adaptativos, alineamiento ocular, tamaño de la pupila, niveles de iluminación / actividad al aire libre, imágenes del segmento anterior y posterior y biomecánica tisular).¹⁶ Sin embargo, las alteraciones visuales (informadas subjetivamente como halos y deslumbramiento o medidas objetivamente como con la halometría) y los resultados proporcionados por el paciente se han especificado más en el conjunto de datos mínimos para diferentes modalidades de tratamiento (Cuadro 5). Recientemente se ha cuestionado en conferencias relevantes si la ralentización de la progresión de la miopía debe mostrarse como un porcentaje, como se ha hecho tradicionalmente, o como una reducción absoluta / acumulada de la progresión de la miopía (en dioptrías) o como un alargamiento axial lento (en milímetros) entre un grupo con tratamiento y un grupo control. Este problema ha surgido debido a la reducción de la eficacia del tratamiento a lo largo del tiempo.

Tabla 4. Grupo Control, Aleatorización y enmascaramiento de los ensayos recientes de Control de la Miopía

Autor, Año	Intervención	Control	Aleatorización	Estratificación	Ciego	Duración Inicial Estudio	Evaluación Rebote
Kanda et al ¹⁴⁴ , 2018	Gafas (diseño positive novedoso)	Lentes (VS)	SÍ	NO	SI	2	NO
Lam et al, 2020 ¹³²	Gafas (diseño positive novedoso)	Lentes (VS)	SÍ	NO	SÍ	2	NO
Li et al, 2019 ¹⁴⁶	OK	Lentes (VS)	NO	NO	NO	1	SÍ (1 mes)
Ruiz-Pomeda et al, 2018 ¹⁴⁵	LCB (Bifocal Concéntrico)	Lentes (VS)	SÍ	SÍ	NO	2	NO
Chamberlain et al, 2019 ¹³⁴	LCB (Bifocal Concéntrico)	LCB (VS)	SÍ	SÍ	SÍ	3*	SÍ (Planeado) [†]
Sankadirurg et al, 2019 ¹³⁵	LCB (multifocal y diseño novedoso)	LCB (VS)	SÍ	NO	SÍ	2	NO
Walline et al, 2020 ¹³⁶	LCB (multifocal +1.50 y +2.50)	LCB (VS)	SÍ	SÍ	SÍ	3*	SÍ (Planeado) [†]
Azuara-Blanco et al, 2019 ^{147b}	Atropina (0.01%)	Placebo	SÍ	NO	SÍ	2	NO
Joachimsen et al, 2019 ¹⁴⁷	Atropina (0.01%)	Ninguno	NO	NO	NO	1	NO
McCran et al, 2019 ¹⁴⁸	Atropina (0.01%)	Placebo	SÍ	SÍ	SÍ	3	SÍ (Año 3 del estudio)
Yam et al, 2019 ¹⁴⁹	Atropina (0.01%, 0.025%, 0.05%)	Placebo (Solo año 1)	SÍ	SÍ	SÍ	3	SÍ (Año 3 del estudio)
Huang et al, 2019 ¹⁵⁰	LCB (multifocal) más atropina (0.01%)	Histórico (LCB VS y LCB multifocal)	NO	NO	NO	3	NO
Tan et al, 2019 ¹⁵¹	OK más atropina (0.01%)	Solo OK	SÍ	NO	SÍ	2	NO

VS, visión sencilla

* Seguido durante un período adicional después de finalizar la aleatorización.

† Basado en comunicación con autores.

Tabla 5. Conjunto de datos mínimos esperados para cada modalidad de tratamiento

Modalidad de Tratamiento	Agudeza Visual Lejana	Agudeza Visual Cercana	Sensibilidad al Contraste	Tamaño Pupilar	Refracción bajo Cicloplegia	Longitud Axial	Amplitud de Acomodación	Alteraciones Visuales	Centrado del Lente	Tiempo de Uso	Adherencia a la Instilación	Informe de resultados del Paciente
Gafas	X	X	X	X	X	X	X	X		X		X
Lentes de contacto multifocales blandos	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Ortoqueratología	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Compuestos farmacológicos	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X

durante un ensayo, que se presume se debe al aumento de edad de los niños. Otro problema con los porcentajes es que dependen de la tasa de progresión en el grupo control; el mismo tamaño del efecto absoluto cuando se muestra como porcentaje aparecerá más grande o más pequeño dependiendo de si hay una progresión de la miopía más lenta o más rápida en el grupo control. También se ha sugerido recientemente que quizás solo una cantidad máxima de miopía puede prevenirse con un tratamiento, independientemente de la duración del mismo. Informar sobre la desaceleración general de la progresión de la miopía o el crecimiento axial entre el grupo con tratamiento y el grupo control parece ser una sugerencia sensata; por lo tanto, abogamos por el informe tanto del porcentaje como de la cantidad absoluta de la reducción de la progresión / elongación axial de la miopía en los futuros informes de ensayos clínicos.

Instrumentación

La nueva instrumentación relevante para los ensayos de la progresión de la miopía incluye dispositivos de resultados exploratorios para evaluar objetivamente la distancia de trabajo¹⁵⁵ y niveles de luz en la evaluación de factores ambientales clave. Se ha desarrollado y validado un nuevo aberrómetro que utiliza óptica piramidal (a diferencia de los aberrómetros Hartmann-Shack) para medir aberraciones oculares en modelos de ojo,¹⁵⁶ y en humanos¹⁵⁷ de forma precisa y repetible. El OCT coroido y la angiografía se han utilizado para explorar las diferencias en la estructura y función de este tejido, particularmente en miopes altos.^{158,159}

Conclusión

Los ensayos clínicos para el control de la miopía deben diseñarse cuidadosamente para informar la práctica clínica y comprender mejor el mecanismo de acción de los tratamientos para permitir un mayor perfeccionamiento de los mismos. Algunos estudios publicados recientemente aún no incluyen elementos

fundamentales, como el enmascaramiento y la aleatorización, un grupo control simultáneo y criterios de reclutamiento inclusión claramente definidos para minimizar el sesgo y la posibilidad de informar conclusiones inexactas. El libro blanco original del IMI de 2019 y esta actualización pueden ser utilizados por los investigadores y la industria para informar sobre acerca del diseño de sus ensayos clínicos. Esta información también puede ser utilizada por médicos y organismos reguladores para interpretar la solidez de la evidencia proporcionada por los ensayos publicados y para comparar riesgos y beneficios entre tratamientos.

RESUMEN ANUAL DEL IMI 2021 — GUIAS DE MANEJO CLINICO PARA MIOPIA

La intención de este resumen anual es resaltar los hallazgos significativos en el manejo clínico de la miopía desde la publicación del libro blanco del IMI del 2019 sobre pautas en el manejo clínico.¹⁶⁰ Esta revisión tiene en cuenta las publicaciones sobre nuevas intervenciones y conocimientos clave en el manejo de la miopía, que han influido en la forma en que la ciencia se traslada aplica en a la práctica.

Desde principios de 2019 se han publicado varios estudios importantes, los cuales han sido controlados y aleatorizados sobre intervenciones de control de la miopía. Aunque examinar los detalles de estos estudios de intervención no es la competencia del resumen anual, el impacto de estos estudios en la conciencia de los profesionales sobre las opciones en el control de la miopía y cómo estos han influido, deben tenerse en cuenta para el manejo clínico. En primer lugar, dos nuevos estudios con lentes de contacto marcaron una diferencia respecto a los diseños de lentes de contacto multifocales tradicionales, típicamente recomendados para utilizados en la presbicia, hacia diseños específicos para el control de la miopía. Los estudios aleatorizados controlados de los lentes de contacto MiSight realizados durante 3 años¹³⁴ y de profundidad de foco extendida de 2 años¹³⁵ presentaron pruebas sólidas de la eficacia para ralentizar tanto la miopia axial, como

Tabla 6. Resumen de los resultados de los estudios de intervención para el control de la miopía publicados recientemente

Diferencia absoluta en la progresión entre los grupos de tratamiento y control

Estudio de intervención	Duración, y	Refracción (D)	Longitud axial (mm)
Lente de contacto MiSight ¹³⁴	3	0,66	0,28
Lente de contacto de profundidad de foco ampliada ¹³⁵ (4 diseños probados)	2	0,27 a 0,37 (en 4 diseños)	0,14 a 0,19 (en 4 diseños)
Lente de contacto Biofinity	3	0,45	0,23
+2.50 ¹³⁶	2	0,44	0,34
Lentes DIMS LAMP atropina ¹⁴⁹			
0,01%	1	0,22	0,05
0,025%		0,35	0,12
0,05%		0,54	0,21

Las diferencias entre las medias ajustadas se presentan como se detalla en cada artículo.

la miopía refractiva. En segundo lugar, el estudio de 2 años de los lentes DIMS¹³² reveló quizás los resultados de eficacia más sólidos de todas las intervenciones con lentes para gafas, posiblemente similares a los de los diseños de lentes de contacto. Además, el grupo de lentes bifocales en niños miopes mostró una disminución significativa de la longitud axial y el error de refracción con ls lentes CooperVision-Biofinity con +2.50 D de adición pero no ocurrió lo mismo con ls lentes con adición de +1.50 D en un estudio aleatorio de 3 años¹³⁶ (discutido en Intervenciones para controlar el inicio y la progresión de la miopía). Finalmente, el estudio LAMP de 1 año¹⁴⁹ proporcionó una comparación con el grupo control que destacó de manera importante el éxito dependiente de la concentración de la intervención con atropina, que había sido incierto en estudios anteriores. Las diferencias absolutas en los resultados de longitud axial y de refracción entre los grupos de tratamiento y control en estos estudios se muestran en la [Tabla 6](#). La suma total de estos estudios proporciona claridad en la evidencia de la intervención y, en combinación con la creciente disponibilidad de los tratamientos ópticos, conduce a mejores opciones de prescripción para la miopía infantil.

Dado que los profesionales también han comenzado a combinar la atropina con intervenciones ópticas, actualmente se están realizando 2 ensayos controlados aleatorios. Los datos a 2 años mostrados recientemente sobre la combinación de atropina al 0,01% con OK no mostraron ningún beneficio para los niños que tenían más de 3 D y menos de 6 D de miopía al inicio del estudio, pero se encontró 0,11 mm menos de elongación axial total en miopes con una miopía inicial de 1 a 3 D.¹⁶¹ No hubo correlación entre la edad y la eficacia del tratamiento combinado.¹⁶¹ También se han presentado los datos de referencia para los lentes de contacto blandos bifocales combinados con atropina al 0,01%.¹⁴⁹

El cometido del informe de las Pautas en el manejo clínico era analizar todos los aspectos de la identificación del paciente, la comunicación, las pruebas clínicas y las pautas para el manejo. Cuatro artículos recientemente publicados describen el panorama actual de la investigación y la práctica en el control de la miopía, así como claves en el equilibrio riesgo-beneficio para ayudar a los médicos a comprender y comunicar la necesidad del manejo de la miopía.

Control de la miopía 2020: Dónde estamos y hacia dónde vamos? Bullimore MA, Richdale K. *Ophthalmic and Physiological Optics* 2020; 40: 254–270¹⁸

Esta revisión destacó los resultados clave de la literatura reciente revisada por pares. Los estudios originales de lentes para gafas que empleaban la adición progresiva y los tradicionales bifocales *flat-top* no informaron resultados clínicamente significativos, lo que limita su prescripción por parte de los clínicos; sin embargo, los nuevos diseños de lentes oftálmicos, como los desarrollados por la Universidad Politécnica de Hong Kong (DIMS) y *SightGlassVision*, están mostrando resultados en el control de la miopía que se acercan a los obtenidos en los diseños de lentes de contacto. Asimismo, los síntomas y el efecto de rebote asociados con la atropina al 1% no se consideraron clínicamente aceptables y el 0,01% mostró poca eficacia en el control de la elongación axial. El reciente estudio LAMP demostró una excelente tolerabilidad y eficacia con atropina al 0,05% y, según la investigación actual, podría decirse que es la concentración óptima con la que iniciar el tratamiento. Los avances en estas modalidades brindan opciones de tratamiento seguras y eficaces para los niños que no están preparados o no están interesados en los lentes de contacto. Los niños de 7 a 8 años de edad pueden usar lentes de contacto con éxito. El estudio a más largo plazo disponible hasta la fecha es un estudio de OK, el cual demuestra un efecto en el control de la miopía de 0,45 mm durante 7 años de uso. Los 2 ensayos recientes de lentes de contacto blandos muestran una excelente eficacia a los 2 y 3 años en el control de la progresión ([Tabla 6](#)). La aprobación de los tratamientos para el control de la miopía varía ampliamente según el país y puede influir en las decisiones del clínico y de los padres sobre el tratamiento.

No existe un criterio válido basado en la progresión para el inicio del control de la miopía. La edad es el factor individual más importante para predecir la progresión, y los niños más pequeños suelen progresar más rápidamente, pero la etnia, el sexo y los antecedentes de miopía de los padres también influyen en la progresión. En la gran mayoría de los niños con miopía, ésta progresará y, por lo tanto, los padres deben recibir información sobre las opciones de tratamiento y manejo tan pronto como el niño desarrolle la miopía. La única advertencia para tratar a todos los niños con miopía es que se puede considerar que algunos tienen miopía "patológica", como los que desarrollan miopía antes de los 5 años o en asociación con una afección sistémica. No hay investigaciones que sugieran que los tratamientos estándar en el control de la miopía serán efectivos en estos casos. También se debe educar a los padres para que tengan en cuenta que el tratamiento de control de la miopía se debe continuar hasta que la miopía se estabilice, lo que se espera sea en la adolescencia o a principios de los 20 años. La investigación futura tiene como objetivo mantener altos estándares de seguridad mientras se incrementa la eficacia de los tratamientos únicos y combinados.

Encuesta internacional sobre adaptación de lentes de contacto para el control de la miopía en niños; Efron N, Morgan PB, Woods CA et al. *Contact Lens and Anterior Eye* 2020;43:4–8¹⁶²

La miopía infantil requiere corrección y control; las intervenciones con lentes de contacto favorecen estos objetivos siendo una monoterapia.

La aceptación de la adaptación de lentes de contacto para el control de la miopía (CM) en niños se evaluó en una encuesta seriada. La proporción de adaptaciones de lentes de contacto pediátricos para el control de la miopía aumentó del 0,2% en 2011 al 6,8% en 2018. Esta tendencia se atribuye principalmente al aumento en la adaptación de lentes de contacto rígidos para CM, particularmente desde 2016. Las adaptaciones de lentes rígidos para el CM han aumentado de solo un pequeño porcentaje de todas las adaptaciones de lentes rígidos en 2011 a más del 20% de 2016 a 2018, lo que ahora representa más de la mitad de todas las adaptaciones de CM, pero solo el 12% de todas las adaptaciones no son casos de CM.

La proporción de adaptaciones de lentes de contacto pediátricas (LC) por países varió desde más del 20% de todas las adaptaciones en Austria, Alemania y Hong Kong hasta ninguna adaptación en la República Checa, Japón, Corea del Sur y Puerto Rico. En los 31 países donde se implementó la encuesta, los niños aptos para CM son en promedio más jóvenes (media de 13 años) en comparación con los niños con adaptaciones de lentes que no son para CM (media de 15 años); el 84% usa sus lentes los 7 días de la semana en comparación con el 56% de los niños que usan lentes que no son para el control de miopia (CM).

Esta encuesta indica que a pesar de los aumentos en la educación y la investigación, la aplicación clínica de lentes de contacto para CM infantil sigue siendo baja. Además, la edad promedio para las adaptaciones de CM en esta encuesta es más alta que la ideal, dado que la intervención a una edad más temprana (antes de los 12 años) está indicada para lograr los mayores efectos de CM.¹⁶⁰ Los autores citaron diferencias internacionales en el grado de adaptación de LC para el CM debido a la disponibilidad de lentes específicos, junto con la formación, las actitudes y la confianza del profesional. En general, la baja aceptación se describió probablemente debido a la falta de productos comerciales disponibles durante la mayor parte del período de la encuesta y en la mayoría de lugares del mundo, la incertidumbre sobre la eficacia y la falta de conocimiento entre los padres sobre los beneficios del CM. Dado que estos datos se truncaron antes de la publicación de las guías de manejo clínico del IMI, se espera que las futuras encuestas de prescripción indiquen una tendencia ascendente continua en la adaptación de lentes de contacto para el CM en los niños, junto con una tendencia descendente en el uso en edades más avanzadas.

Comparación de riesgos durante la niñez y la vida al usar lentes de contacto para el control de la miopía; Gifford KL. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2020; 43: 26–32¹⁶³

Las barreras para la prescripción de lentes de contacto en la población pediátrica pueden generar dudas sobre la seguridad. Para abordar esto, se comparó el riesgo a corto plazo del uso de lentes de contacto en niños para el control de la miopía con el riesgo de por vida de una patología asociada a la miopía. Este análisis determinó que el riesgo comparativo de queratitis microbiana (QM) a lo largo de la vida al usar cualquier tipo de lentes de contacto, cuando se presume que comienza a los 8 años para el control de la miopía, es menor que el riesgo de por vida del deterioro de la visión con miopía de más de 6 D o longitud axial superior a 26 mm. Los riesgos del uso de lentes de contacto en la niñez se calcularon a lo largo de 10 años de uso, desde los 8 hasta los 17 años inclusive. Cuando se suma a estos riesgos infantiles, la vida útil del uso de lentes de contacto se modeló mediante el cálculo de 47 años de uso de lentes de contacto para adultos (de 18 a 65 años inclusive) más 10 años sin usar lentes de contacto (de 66 a 75 años inclusive). Los datos revisados por pares sobre el riesgo de infección en diversas modalidades de uso de lentes de contacto se compararon con el riesgo acumulado publicado de deterioro de la visión a los 75 años.

Los hallazgos indicaron que 10 años de uso pediátrico de OK durante la noche, el cual es un tipo de tratamiento con lentes de contacto que se considera de "mayor riesgo" en el control de la miopía en la infancia, presenta una probabilidad de 1 en 66 casos de queratitis microbiana (QM), en comparación con un riesgo de por vida de 1 en 33 de deterioro de la visión por miopía de 0,5 a 3,0 D. La forma con "mayor riesgo" de usar lentes de contacto a

lo largo de la vida se calculó en 10 años de uso de lentes de contacto blandos de uso diario con 47 años de uso prolongado de lentes de contacto blandos para adultos, lo que representa un riesgo de por vida de 1 en 7,7 de padecer QM. En comparación con los riesgos de por vida que presenta la miopía en un individuo, el riesgo de deterioro de la visión es de 1 en 3,9 para ojos de 26 a 28 mm de largo y de 1 en 5 para ojos con 6 a 10 D de miopía. La miopía por debajo de 3 D y las longitudes axiales de menos de 26 mm hacen que el uso de la OK o el uso de lentes de contacto blandos de uso diario tengan más riesgo en comparación con el uso de lentes desechables que representan un riesgo de 1 en 76 de sufrir QM, lo cual es menor que cualquiera de los riesgos de miopía calculados.

Estos hallazgos proporcionan una base científica para que los profesionales sean proactivos al recomendar lentes de contacto para el control de la miopía a los niños más pequeños, ya que son evidentes tanto el perfil de seguridad a corto plazo como los beneficios preventivos para la salud ocular a largo plazo.

Control de la miopía: por qué es importante cada dioptría; Bullimore MA, Brennan NA. *Optometry and Vision Science* 2019;96:463–465¹⁶⁴

Si bien mantener la miopía por debajo de 6 D y la longitud axial por debajo de 26 mm a través de la intervención de control de la miopía es un objetivo clave, el valor del objetivo más pequeño de 1 D de control es quizás el mensaje clínico más fuerte que ha surgido desde la publicación de las Directrices de manejo clínico del IMI. Se presentan tres argumentos a favor de las ventajas de la miopía inferior de 1 D. Primero, se exploró la disminución de la discapacidad visual sin corregir y la relación con la calidad de vida. Como afirman los autores, "Corregido o no, un mayor error de refracción produce una mayor discapacidad y dependencia del modo de corrección que se utilice".

En segundo lugar, se describieron una mejor disponibilidad y mejores resultados visuales para la futura corrección quirúrgica de la miopía. Se ha demostrado que la queratomileusis in situ con láser reduce la agudeza de bajo contraste mejor corregida en miopías altas, y las ablaciones más altas pueden aumentar el riesgo de ectasia posoperatoria. Finalmente, este importante análisis demostró que en el rango de refracciones, cada 1 D menos de miopía final se traduce en un 40% menos de riesgo de por vida de desarrollar maculopatía miópica, que es la complicación más común y grave de la miopía que amenaza la visión. Esto se comparó con el Estudio de enfermedades oculares relacionadas con la edad para la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), que encontró una reducción del riesgo del 25% en la progresión de la DMAE avanzada a través de años de administración de antioxidantes más zinc. Cuando se ve de manera similar como un tratamiento preventivo para la salud ocular, y que la mayoría de las intervenciones de control de la miopía presentan un riesgo relativo bajo, reducir el nivel final de miopía de un individuo en 1 D presenta un imperativo claro de salud pública para reducir la discapacidad visual futura de millones de miopes en todo el mundo. Los autores señalan que si bien la investigación continúa sobre las opciones de tratamiento y su eficacia absoluta, y faltan datos a largo plazo, es razonable especular que las intervenciones de control de la miopía actualmente disponibles podrían proporcionar un efecto de tratamiento acumulativo de 1 D. Esta perspectiva simple acerca de que es un campo complejo, proporciona el "por qué" clínico para el manejo proactivo de la miopía.

Agradecimientos

Apoiados por el *International Myopia Institute* IMI. Los del Brien Holden Vision Institute, Carl Zeiss Vision, CooperVision, Essilor, and Alcon.

IMI Digest 2021—Experimental Models of Emmetropization and Myopia. This work was supported by National Institutes of Health Grants R01 EY-03611 (ELS), F31 HD-097918 (DCT), T32ES-012870 (DCT), and R01 EY-016435 (MTP); Department of Veterans Affairs Rehabilitation R&D Service Senior Research Career Scientist Award IK6 RX-003134 (MTP); and funds from the Brien Holden Vision Institute and the UH Foundation.

IMI Digest 2021—Genetics. JEBW and AMM were supported by the Intramural Research Program of the National Institutes of Health and CREAM consortium.

SM was supported by Australian National Health and Medical Research Council Grants 1150144 and 1116360. VV was supported by the Netherlands Organization for Scientific Research (NWO); Grant 91617076. CCWK was supported by Netherlands Organization for Scientific Research (NWO); Grant 91815655 and European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme Grant 648268.

Disclosure: **M. Jong**, None; **J.B. Jonas**, European patent application 16 720 043.5 (P), US patent application US 2019 0085065 (P); **J.S. Wolffsohn**, British Contact Lens Association (C), University of Houston (C), Visioncare Research & CooperVision (C), Portable Aberrometer Japanese Application 2010-220857 (P), Contrast Sensitivity Chart PAT 2012-044/P.O. No: 90580852 UK Patent Application No. 1300844.6 (P), Johnson & Johnson (R); **D.A. Berntsen**, National Institutes of Health/National Eye Institute (F), Bausch Lomb (F), Visioneering Technologies (C); **P. Cho**, JnJ Vision Care (C), Euclid Systems Corporation (C & S), Menicon Japan Pauline Cho also has (S); **D. Clark-Townsend**, None; **D.I. Flitcroft**, None; **K.L. Gifford**, Alcon, CooperVision, Essilor, Hoya, Johnson & Johnson Vision Care, Menicon, Nevakar, Oculus, Visioneering Technologies (C); **A.E.G. Haarman**, None; **C.C.W. Klaver**, None; **M.T. Pardue**, None; **K. Richdale**, Paragon (F), Alcon (F), Euclid (F), Novartis (F), Paragon (C), Novartis (C), CooperVision (C); **P. Sankaridurg**, BHVI (E), coinventor on multiple patents related to myopia (P), Alcon (R), SEED (R), Mark Ennovy (R), Carl Zeiss Vision (R); **V.J.M. Verhoeven**, None; **C.F. Wildsoet**, None; **J.E. Bailey-Wilson**, None; **J.A. Guggenheim**, None; **C.J. Hammond**, None; **J. Kaprio**, None; **S. Macgregor**, None; **D.A. Mackey**, None; **A.M. Musolf**, None; **M.S. Tedja**, None; **V. Vitart**, None; **E.L. Smith III**, optical treatment strategies for myopia (P), Nevakar (C), SightGlass Vision (C), Treehouse Eyes (C), Essilor of America (C), Acucela (C)

Referencias

1. Wolffsohn JS, Flitcroft DI, Gifford KL, et al. IMI—myopia control reports overview and introduction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:M1–M19.
2. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, et al. IMI—defining and classifying myopia: a proposed set of standards for clinical and epidemiologic studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:M20–M30.
3. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology.* 2016;123:1036–1042.
4. Ohno-Matsui K, Wu P-C, Yamashiro K, et al. IMI pathologic myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2021; 62(5).
5. Yotsukura E, Torii H, Inokuchi M, et al. Current prevalence of myopia and association of myopia with environmental factors among schoolchildren in Japan. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(11):1233–1239.
6. Hopf S, Korb C, Nickels S, et al. Prevalence of myopic

maculopathy in the German population: results from the Gutenberg health study. *Br J Ophthalmol.* 2020;104:1254–1259.

7. Zheng F, Wong CW, Sabanayagam C, et al. Prevalence, risk factors and impact of posterior staphyloma diagnosed from wide-field optical coherence tomography in Singapore adults with high myopia. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(2):e144–e153
8. Han T, Shang J, Zhou X, Xu Y, Ang M, Zhou X. Refractive outcomes comparing small-incision lenticule extraction and femtosecond laser-assisted laser in situ keratomileusis for high myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2020;46:419–427.
9. Ruiz-Medrano J, Montero JA, Flores-Moreno I, Arias L, Garcia-Layana A, Ruiz-Moreno JM. Myopic maculopathy: current status and proposal for a new classification and grading system (ATN). *Prog Retin Eye Res.* 2019;69:80–115.
10. Cumberland PM, Bountziouka V, Rahi JS. Impact of varying the definition of myopia on estimates of prevalence and associations with risk factors: time for an approach that serves research, practice and policy. *Br J Ophthalmol.* 2018;102:1407–1412.
11. Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, Lanca C, Saw SM. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol.* 2020;20:27.
12. Parssinen O, Kauppinen M. Risk factors for high myopia: a 22-year follow-up study from childhood to adulthood. *Acta Ophthalmol.* 2019;97:510–518.
13. Sanz Diez P, Yang LH, Lu MX, Wahl S, Ohlendorf A. Growth curves of myopia-related parameters to clinically monitor the refractive development in Chinese schoolchildren. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(5):1045–1053, doi:10.1007/s00417-019-04290-6. Epub 2019 Mar 23. PMID: 30903312.
- 13b. Tideman JWL, Polling JR, Vingerling JR, et al. Axial length growth and the risk of developing myopia in European children. *Acta Ophthalmol.* 2018;96:301–309.
14. Truelsen C, Meigen C, Brandt M, et al. Reference curves for refraction in a German cohort of healthy children and adolescents. *PLoS One.* 2020;15:e0230291.
15. Sun YY, et al. Cycloplegic refraction by 1% cyclopentolate in young adults: Is it the gold standard? the Anyang University Students Eye Study (AUSES). *Br J Ophthalmol.* 2019;103:654–658.
16. Wolffsohn JS, Kollbaum PS, Berntsen DA, et al. IMI—clinical myopia control trials and instrumentation report. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:M132–M160.
17. Jiang D, Zhang D, Zhang Y, et al. The trend of myopia rate in 61 350 children and adolescents: a cross-sectional research in Ningbo, Zhejiang. *Acta Ophthalmol.* 2020;98:e525–e526.
18. Bullimore MA, Richdale K. Myopia control 2020: where are we and where are we heading? *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020;40:254–270.
19. Lee JTL, Guo X, Li Z, Jong M, Sankaridurg P, He M. Progression and longitudinal biometric changes in highly myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61:34.
20. Chen Y, Xiao O, Guo X, et al. Methodology of the ZOC-BHVI High Myopia Cohort Study: the onset and progression of myopic pathologies and associated risk factors in highly myopic Chinese. *Ophthalmic Epidemiol.* 2018;25:31–38.
21. Morgan IG, Rose KA. Myopia: is the nature-nurture debate finally over? *Clin Exp Optom.* 2019;102:3–17.
22. Jonas JB, Ohno-Matsui K, Panda-Jonas S. Myopia: anatomic changes and consequences for its etiology. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019;8:355–359.
23. Levezuel N, Marillet S, Dufour Q, et al. Prevalence of macular complications related to myopia—results of a

- multicenter evaluation of myopic patients in eye clinics in France. *Acta Ophthalmol.* 2020;98:e245–e251.
24. Haarman AEG, Enthoven CA, Tideman JW, Tedja MS, Verhoeven VJM, Klaver CCW. The complications of myopia: a review and meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61:49.
 25. Tanaka N, Shinohara K, Yokoi T, et al. Posterior staphylomas and scleral curvature in highly myopic children and adolescents investigated by ultra-widefield optical coherence tomography. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218107, doi:10.1371/journal.pone.0218107. PMID: 31181108; PMCID: PMC6557512.
 26. Matsumura S, et al. Characteristics of myopic traction maculopathy in myopic Singaporean adults. *Br J Ophthalmol.* 2020, doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316182.
 27. Parolini B, Palmieri M, Finzi A, et al. The new Myopic Traction Maculopathy Staging System. *Eur J Ophthalmol;* 2020;8:1120672120930590, doi:10.1177/1120672120930590. Epub ahead of print. PMID: 32506945.
 28. Jonas JB, Wang YX, Dong L, Panda-Jonas S. High myopia and glaucoma-like optic neuropathy. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020;9:234–238.
 29. Ohno-Matsui K, Kawasaki R, Jonas JB, et al. International photographic classification and grading system for myopic maculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2015;159:877–883.e877.
 30. Wiesel TN, Raviola E. Myopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys. *Nature.* 1977;266:66–68.
 31. Troilo D, Smith EL, III, Nickla DL, et al. IMI—report on experimental models of emmetropization and myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:M31–M88.
 32. Rucker F. Monochromatic and white light and the regulation of eye growth. *Exp Eye Res.* 2019;184:172–182.
 33. Tkatchenko TV, Tkatchenko AV. Pharmacogenomic approach to antimyopia drug development: pathways lead the way. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40:833–852.
 34. Chakraborty R, Ostrin LA, Benavente-Perez A, Verkicharla PK. Optical mechanisms regulating emmetropisation and refractive errors: evidence from animal models. *Clin Exp Optom.* 2020;103:55–67.
 35. Benavente-Perez A, Nour A, Troilo D. Short interruptions of imposed hyperopic defocus earlier in treatment are more effective at preventing myopia development. *Sci Rep.* 2019;9:11459.
 36. Li Y, Liu C, Sun M, et al. Ocular safety evaluation of blue light scleral cross-linking in vivo in rhesus macaques. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257:1435–1442.
 37. Whatham AR, Lunn D, Judge SJ. Effects of monocular atropinization on refractive error and eye growth in infant New World monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:2623–2630.
 38. Gawne TJ, Ward AH, Norton TT. Juvenile tree shrews do not maintain emmetropia in narrow-band blue light. *Optom Vis Sci.* 2018;95:911–920.
 39. Guo L, Frost MR, Siegwart JT, Jr, Norton TT. Gene expression signatures in tree shrew sclera during recovery from minus-lens wear and during plus-lens wear. *Mol Vis.* 2019;25:311–328.
 40. Sajdak BS, Salmon AE, Cava JA, et al. Noninvasive imaging of the tree shrew eye: wavefront analysis and retinal imaging with correlative histology. *Exp Eye Res.* 2019;185:107683.
 41. El-Nimri NW, Zhang H, Wildsoet CF. The effect of part-time wear of 2-zone concentric bifocal spectacle lenses on refractive error development & eye growth in young chicks. *Exp Eye Res.* 2019;180:184–191.
 42. Huang Y, Kee CS, Hocking PM, et al. A genome-wide association study for susceptibility to visual experience-induced myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:559–569.
 43. Kang BS, Lam TC, Cheung JK, Li KK, Kee CS. Data on corneal proteome and differentially expressed corneal proteins in highly myopic chicks using a data independent quantification approach. *Data Brief.* 2019;26:104478.
 44. Kang BS, Wang LK, Zheng YP, Guggenheim JA, Stell WK, Kee CS. High myopia induced by form deprivation is associated with altered corneal biomechanical properties in chicks. *PLoS One.* 2018;13:e0207189.
 45. Kato M, Sato K, Habuta M, et al. Localization of the ultraviolet-sensor Opn5m and its effect on myopia-related gene expression in the late-embryonic chick eye. *BiochemBiophys Rep.* 2019;19:100665.
 46. Lin G, Taylor C, Rucker F. Effect of duration, and temporal modulation, of monochromatic light on emmetropization in chicks. *Vision Res.* 2020;166:12–19.
 47. Liu H, Schaeffel F, Trier K, Feldkaemper M. Effects of 7-methylxanthine on deprivation myopia and retinal dopamine release in chickens. *Ophthalmic Res.* 2020;63:347–357.
 48. Nickla DL, Schroedl F. Effects of autonomic denervations on the rhythms in axial length and choroidal thickness in chicks. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol.* 2019;205:139–149.
 49. Nickla DL, Jordan K, Yang J, Singh P. Effects of time-of-day on inhibition of lens-induced myopia by quinpirole, pirenzepine and atropine in chicks. *Exp Eye Res.* 2019;181:5–14.
 50. Rucker F, Henriksen M, Yanase T, Taylor C. The role of temporal contrast and blue light in emmetropization. *Vision Res.* 2018;151:78–87.
 51. Swiatczak B, Feldkaemper M, Schaeffel F. Changes in fundus reflectivity during myopia development in chickens. *Biomed Opt Express.* 2019;10:1822–1840.
 52. Swiatczak B, Feldkaemper M, Schraermeyer U, Schaeffel F. Demyelination and shrinkage of axons in the retinal nerve fiber layer in chickens developing deprivation myopia. *Exp Eye Res.* 2019;188:107783.
 53. Thomson K, Karouta C, Morgan I, Kelly T, Ashby R. Effectiveness and safety of topical levodopa in a chick model of myopia. *Sci Rep.* 2019;9:18345.
 54. Wang M, Aleman AC, Schaeffel F. Probing the potency of artificial dynamic ON or OFF stimuli to inhibit myopia development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:2599–2611.
 55. Chen W, Zhang H, Zhang Y, Wang Q, Wang Y, Li ZW. Relationship between aquaporin-1 protein expression and choroidal thickness during the recovery of form-deprivation myopia in guinea pigs. *Curr Eye Res.* 2020;45:705–712.
 56. Ding M, Guo D, Wu J, et al. Effects of glucocorticoid on the eye development in guinea pigs. *Steroids.* 2018;139:1–9.
 57. Dong L, Shi XH, Kang YK, Wei WB, Wang YX, Jonas JB. Ocular size and shape in lens-induced Myopization in young Guinea pigs. *BMC ophthalmology.* 2019;19:102.
 58. Dong L, Shi XH, Kang YK, Wei WB, Wang YX, Jonas JB. Ocular size and shape in lens-induced myopization in young guinea pigs. *BMC Ophthalmol.* 2019;19:102.
 59. Dong L, Shi XH, Kang YK, et al. Bruch's Membrane Thickness and Retinal Pigment Epithelium Cell Density in Experimental Axial Elongation. *Scientific reports.* 2019;9:6621.

- 59b. El-Nimri NW, Yao M, Huerta A, Hoang M, Wildsoet CF. Effect of chronic topical latanoprost on the sclera and lamina cribrosa of form-deprived myopic guinea pigs. *Exp Eye Res.* 2019;186:107740.
60. Dong L, Shi XH, Kang YK, et al. Amphiregulin and ocular axial length. *Acta ophthalmologica* 2019;97:e460–e470.
- 60b. Hoang QV, Rohrbach D, McFadden SA, Mamou J. Regional changes in the elastic properties of myopic guinea pig sclera. *Exp Eye Res.* 2019;186:107739.
61. Jiang L, Garcia MB, Hammond D, Dahanayake D, Wildsoet CF. Strain-dependent differences in sensitivity to myopia-inducing stimuli in guinea pigs and role of choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:1226–1233.
62. Li RQ, Lan WZ, Li XN, et al. Effects of the long wavelength-filtered continuous spectrum on natural refractive development in juvenile guinea pigs. *Int J Ophthalmol.* 2019;12:883–891.
63. Pan M, Jiao S, Reinach PS, et al. Opposing effects of PPAR-alpha agonism and antagonism on refractive development and form deprivation myopia in guinea pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:5803–5815.
64. Shan SW, Tse DY, Zuo B, et al. Data on differentially expressed proteins in retinal emmetropization process in guinea pig using integrated SWATH-based and targeted-based proteomics. *Data Brief.* 2018;21:1750–1755.
65. Sun Y, Zhao N, Liu W, et al. Study of vesicular monoamine transporter 2 in myopic retina using [(18)F]FP-(+)-DTBZ. *Mol Imaging Biol.* 2018;20:771–779.
66. El-Nimri NW, Wildsoet CF. Effects of topical latanoprost on intraocular pressure and myopia progression in young guinea pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:2644–2651.
67. Tao Y, Li XL, Sun LY, Wei YH, Yu XT, Wang H. Effect of green flickering light on myopia development and expression of M1 muscarinic acetylcholine receptor in guinea pigs. *Int J Ophthalmol.* 2018;11:1755–1760.
68. Tian T, Zou L, Wu S, Liu H, Liu R. Wavelength defocus and temporal sensitivity affect refractive development in guinea pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:2173–2180.
69. Yang GY, Liu FY, Li X, Zhu QR, Chen BJ, Liu LQ. Decreased expression of gap junction delta-2 (GJD2) messenger RNA and connexin 36 protein in form-deprivation myopia of guinea pigs. *Chin Med J (Engl).* 2019;132:1700–1705.
70. Zhan X, Zhu ZC, Sun SQ, Wen YC. Dynamic changes of activator protein 1 and collagen I expression in the sclera of myopia guinea pigs. *Int J Ophthalmol.* 2019;12:1272–1276.
71. Zhang L, Qu X. The effects of high lighting on the development of form-deprivation myopia in guinea pigs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:4319–4327.
72. Zhang S, Zhang G, Zhou X, et al. Changes in choroidal thickness and choroidal blood perfusion in guinea pig myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:3074–3083.
73. Chakraborty R, Yang V, Park HN, et al. Lack of cone mediated retinal function increases susceptibility to form-deprivation myopia in mice. *Exp Eye Res.* 2019;180:226–230.
74. Gong X, Wu XH, Liu AL, et al. Optic nerve crush modulates refractive development of the C57BL/6 mouse by changing multiple ocular dimensions. *Brain Res.* 2020;1726:146537.
75. Gong Y, He X, Li Q, et al. SCF/SCFR signaling plays an important role in the early morphogenesis and neurogenesis of human embryonic neural retina. *Development.* 2019;146(20):dev174409.
76. Driver SGW, Jackson MR, Richter K, et al. Biallelic variants in EFEMP1 in a man with a pronounced connective tissue phenotype. *Eur J Hum Genet.* 2020;28:445–452.
77. Hsi E, Wang YS, Huang CW, Yu ML, Juo SH, Liang CL. Genome-wide DNA hypermethylation and homocysteine increase a risk for myopia. *Int J Ophthalmol.* 2019;12:38–45.
78. Liang CL, Hsu PY, Ngo CS, Seow WJ, et al. HOXA9 is a novel myopia risk gene. *BMC Ophthalmol.* 2019 Jan 23;19(1):28. doi:10.1186/s12886-019-1038-9. PMID: 30674274; PMCID: PMC6343304.
79. Jiang X, Kurihara T, Ikeda SI, et al. Inducement and evaluation of a murine model of experimental myopia. *J Vis Exp.* 2019.
80. Li Q, Lei F, Tang Y, et al. Megalin mediates plasma membrane to mitochondria cross-talk and regulates mitochondrial metabolism. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75:4021–4040.
81. Mori K, Kurihara T, Jiang X, et al. Effects of hyperoxia on the refraction in murine neonatal and adult models. *Int J Mol Sci.* 2019;20(23):6014.
82. Mori K, Kurihara T, Miyauchi M, et al. Oral crocetin administration suppressed refractive shift and axial elongation in a murine model of lens-induced myopia. *Sci Rep.* 2019;9:295.
83. Nebert DW, Liu Z. SLC39A8 gene encoding a metal ion transporter: discovery and bench to bedside. *Hum Genomics.* 2019;13:51.
84. Pan F. Defocused image changes signaling of ganglion cells in the mouse retina. *Cells.* 2019;8(7):640.
85. Seow WJ, Ngo CS, Pan H, et al. In-utero epigenetic factors are associated with early-onset myopia in young children. *PLoS One.* 2019;14:e0214791.
86. Singh H, Sahajpal NS, Singh H, et al. Pre-clinical and cellular toxicity evaluation of 7-methylxanthine: an investigational drug for the treatment of myopia. *Drug Chem-Toxicol.* 2019 Jul 12;1–10. doi:10.1080/01480545.2019.1635615. Epub ahead of print. PMID: 31298043.
87. Stone RA, McGlinn AM, Chakraborty R, et al. Altered ocular parameters from circadian clock gene disruptions. *PLoS One.* 2019;14:e0217111.
88. Storm T, Burgoyne T, Dunaief JL, Christensen EI, Futter C, Nielsen R. Selective ablation of megalin in the retinal pigment epithelium results in megaophthalmos, macromelanosome formation and severe retina degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:322–330.
89. Szczerkowska KI, Petrezselyova S, Lindovsky J, et al. Myopia disease mouse models: a missense point mutation (S673G) and a protein-truncating mutation of the Zfp644 mimic human disease phenotype. *Cell Biosci.* 2019;9: 21.
90. Tanaka Y, Kurihara T, Hagiwara Y, et al. Ocular-component-specific miRNA expression in a murine model of lens-induced myopia. *Int J Mol Sci.* 2019;20(15): 3629.
91. Tkatchenko TV, Shah RL, Nagasaki T, Tkatchenko AV. Analysis of genetic networks regulating refractive eye development in collaborative cross progenitor strain mice reveals new genes and pathways underlying human myopia. *BMC Med Genomics.* 2019;12:113.
92. Vutipongsatorn K, Nagaoka N, Yokoi T, et al. Correlations between experimental myopia models and human pathologic myopia. *Retina.* 2019;39:621–635.
93. Wang LZ, Syn N, Li S, et al. The penetration and distribution of topical atropine in animal ocular tissues. *Acta Ophthalmol.* 2019;97:e238–e247.
94. Zhou YF, Shi LJ, Yao J, et al. Microarray analysis of circRNA expression pattern in corneal neovascularization. *Cornea.* 2019;38:1443–1449.
95. Liu Y, Wang Y, Lv H, Jiang X, Zhang M, Li X. Alpha-adrenergic agonist brimonidine control of experimentally induced myopia in guinea pigs: a pilot study. *Mol Vis.* 2017;23:785–798.

96. Wallman J, Gottlieb MD, Rajaram V, Fugate-Wentzek LA. Local retinal regions control local eye growth and myopia. *Science*. 1987;237:73–77.
97. Smith EL, III, Huang J, Hung LF, Blasdel TL, Humbird TL, Bockhorst KH. Hemiretinal form deprivation: evidence for local control of eye growth and refractive development in infant monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:5057–5069.
98. Chakraborty R, Pardue MT. Molecular and Biochemical Aspects of the Retina on Refraction. *Progress in molecular biology and translational science*. 2015;134:249–267.
- 98b. Park H, Jabbar SB, Tan CC, et al. Visually-driven ocular growth in mice requires functional rod photoreceptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:6272–6279.
99. Crewther DP. The role of photoreceptors in the control of refractive state. *Progress in retinal and eye research*. 2000;19:421–457.
- 99b. Ramos RG, Olden K. Gene-environment interactions in the development of complex disease phenotypes. *Int J Environ Res Public Health*. 2008;5:4–11.
100. Tedja MS, Haarman AEG, Meester-Smoor MA, et al. IMI—myopia genetics report. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:M89–M105.
101. Hysi PG, Choquet H, Khawaja AP, et al. Meta-analysis of 542,934 subjects of European ancestry identifies new genes and mechanisms predisposing to refractive error and myopia. *Nat Genet*. 2020;52:401–407.
102. Musolf AM, Simpson CL, Alexander TA, et al. Genome-wide scans of myopia in Pennsylvania Amish families reveal significant linkage to 12q15, 8q21.3 and 5p15.33. *Hum Genet*. 2019;138:339–354.
103. Simpson CL, Musolf AM, Li Q, et al. Exome genotyping and linkage analysis identifies two novel linked regions and replicates two others for myopia in Ashkenazi Jewish families. *BMC Med Genet*. 2019;20:27.
104. Tkatchenko AV, Tkatchenko TV, Guggenheim JA, et al. APLP2 regulates refractive error and myopia development in mice and humans. *PLoS Genet*. 2015;11:e1005432.
105. Boutin TS, Charteris DG, Chandra A, et al. Insights into the genetic basis of retinal detachment. *Hum Mol Genet*. 2020;29:689–702.
106. Han X, Ong JS, An J, et al. Association of myopia and intraocular pressure with retinal detachment in European descent participants of the UK Biobank cohort: a Mendelian randomization study. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138:671–678.
107. Williams C, Suderman M, Guggenheim JA, et al. Grandmothers' smoking in pregnancy is associated with a reduced prevalence of early-onset myopia. *Sci Rep*. 2019;9:15413.
108. Vishweswaraiah S, Swierkowska J, Ratnamala U, et al. Epigenetically dysregulated genes and pathways implicated in the pathogenesis of non-syndromic high myopia. *Sci Rep*. 2019;9:4145.
109. Zhu Y, Li W, Zhu D, Zhou J. microRNA profiling in the aqueous humor of highly myopic eyes using next generation sequencing. *Exp Eye Res*. 2020;195:108034.
110. Chen CF, Hua K, Wong LC, et al. Expression profiling of exosomal miRNAs derived from the aqueous humor of myopia patients. *Tohoku J Exp Med*. 2019;249:213–221.
111. Chang WA, Hsiao YT, Lin HC, Jian SF, Chen YJ, Kuo PL. Deduction of novel genes potentially involved in the effects of very low dose atropine (0.003%) treatment on corneal epithelial cells using next-generation sequencing and bioinformatics approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(9):589.
112. Hsiao YT, Chang WA, Kuo MT, et al. Systematic analysis of transcriptomic profile of the effects of low dose atropine treatment on scleral fibroblasts using next-generation sequencing and bioinformatics. *Int J Med Sci*. 2019;16:1652–1667.
113. Wei Q, Zhang T, Fan J, et al. Pathological myopia-induced antioxidative proteins in the vitreous humor. *Ann Transl Med*. 2020;8:193.
114. Peng M, Wei Y, Zhang Z, et al. Increased levels of DKK1 in vitreous fluid of patients with pathological myopia and the correlation between DKK1 levels and axial length. *Curr Eye Res*. 2020;45:104–110.
115. Enthoven CA, Tideman JW, Polling JR, et al. Interaction between lifestyle and genetic susceptibility in myopia: the Generation R study. *Eur J Epidemiol*. 2019;34:777–784.
116. Pozarickij A, Williams C, Hysi PG, Guggenheim JA, Eye UKB, Vision C. Quantile regression analysis reveals widespread evidence for gene-environment or gene-gene interactions in myopia development. *Commun Biol*. 2019;2:167.
117. Wildsoet CF, Chia A, Cho P, et al. IMI—interventions for controlling myopia onset and progression report. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:M106–M131.
118. Zadnik K, Sinnott LT, Cotter SA, et al. Prediction of juvenile-onset myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:683–689.
119. Ghorbani Mojarrad N, Plotnikov D, Williams C, et al. Association Between Polygenic Risk Score and Risk of Myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2019 Oct 31;138(1):7–13, doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.4421. Epub ahead of print. PMID: 31670792; PMCID: PMC6824229.
120. Ding X, Zhang R, Zhang S, Zhuang H, Xu G. Differential expression of connective tissue growth factor and hepatocyte growth factor in the vitreous of patients with high myopia versus vitreomacular interface disease. *BMC Ophthalmol*. 2019;19:25.
121. Tedja MS, Wojciechowski R, Hysi PG, et al. Genome-wide association meta-analysis highlights light-induced signaling as a driver for refractive error. *Nat Genet*. 2018;50:834–848.
122. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, et al. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*. 2006;113:2285–2291.
123. Yen MY, Liu JH, Kao SC, Shiao CH. Comparison of the effect of atropine and cyclopentolate on myopia. *Ann Ophthalmol*. 1989;21:180–182, 187.
124. Seider MI, Lee RY, Wang D, Pekmezci M, Porco TC, Lin SC. Optic disk size variability between African, Asian, white, Hispanic, and Filipino Americans using Heidelberg retinal tomography. *J Glaucoma*. 2009;18:595–600.
125. Chen YP, Prashar A, Erichsen JT, To CH, Hocking PM, Guggenheim JA. Heritability of ocular component dimensions in chickens: genetic variants controlling susceptibility to experimentally induced myopia and pretreatment eye size are distinct. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:4012–4020.
126. Iglesias AI, Ong JS, Khawaja AP, et al. Determining possible shared genetic architecture between myopia and primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60:3142–3149.
127. Leung CK, Cheng AC, Chong KK, et al. Optic disc measurements in myopia with optical coherence tomography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3178–3183.
128. Jonas JB. Optic disk size correlated with refractive error. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:346–348.
130. Wolffsohn JS, Calossi A, Cho P, et al. Global trends in myopia management attitudes and strategies in clinical practice—2019 update. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020;43:9–17.
131. Wildsoet CF, Chia A, Cho P, et al. IMI—Interventions Myopia Institute: interventions for controlling myopia

- onset and progression report. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:M106–M131.
132. Lam CSY, Tang WC, Tse DY, et al. Defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(3):363–368.
 133. Li Y, Fu Y, Wang K, Liu Z, Shi X, Zhao M. Evaluating the myopia progression control efficacy of defocus incorporated multiple segments (DIMS) lenses and Apollo progressive addition spectacle lenses (PALs) in 6- to 12-year-old children: study protocol for a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *Trials.* 2020;21:279.
 134. Chamberlain P, Peixoto-de-Matos SC, Logan NS, Ngo C, Jones D, Young G. A 3-year randomized clinical trial of MiSight lenses for myopia control. *Optom Vis Sci.* 2019;96:556–567.
 135. Sankaridurg P, Bakaraju RC, Naduvilath T, et al. Myopia control with novel central and peripheral plus contact lenses and extended depth of focus contact lenses: 2 year results from a randomised clinical trial. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2019;39:294–307.
 136. Walline JJ, Walker MK, Mutti DO, et al. Effect of high add power, medium add power, or single-vision contact lenses on myopia progression in children: the BLINK randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:571–580.
 137. Lau JK, Vincent SJ, Cheung SW, Cho P. The influence of orthokeratology compression factor on ocular higher-order aberrations. *Clin Exp Optom.* 2020;103:123–128.
 138. Cheung SW, Boost MV, Cho P. Pre-treatment observation of axial elongation for evidence-based selection of children in Hong Kong for myopia control. *Cont Lens Anterior Eye.* 2019;42:392–398.
 139. Yam JC, Li FF, Zhang X, et al. Two-year clinical trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) study: phase 2 report. *Ophthalmology.* 2020;127:910–919.
 140. Chen Z, Huang S, Zhou J, Xiaomei Q, Zhou X, Xue F. Adjunctive effect of orthokeratology and low dose atropine on axial elongation in fast-progressing myopic children: a preliminary retrospective study. *Cont Lens Anterior Eye.* 2019;42:439–442.
 141. Kinoshita N, Konno Y, Hamada N, Kanda Y, Shimmura-Tomita M, Kakehashi A. Additive effects of orthokeratology and atropine 0.01% ophthalmic solution in slowing axial elongation in children with myopia: first year results. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62:544–553.
 142. Tan Q, Ng AL, Choy BN, Cheng GP, Woo VC, Cho P. One-year results of 0.01% atropine with orthokeratology (AOK) study: a randomised clinical trial. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020;40:557–566.
 143. Khanal S, Turnbull PRK, Lee N, Phillips JR. The effect of atropine on human global flash mfERG responses to retinal defocus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:218–225.
 144. Kanda H, Oshika T, Hiraoka T, et al. Effect of spectacle lenses designed to reduce relative peripheral hyperopia on myopia progression in Japanese children: a 2-year multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Ophthalmol.* 2018;62:537–543.
 145. Ruiz-Pomeda A, Perez-Sanchez B, Valls I, Prieto-Garrido FL, Gutierrez-Ortega R, Villa-Collar C. MiSight Assessment Study Spain (MASS): a 2-year randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256:1011–1021.
 146. Li Z, Hu Y, Cui D, Long W, He M, Yang X. Change in subfoveal choroidal thickness secondary to orthokeratology and its cessation: a predictor for the change in axial length. *Acta Ophthalmol.* 2019;97:e454–e459.
 147. Joachimsen L, Bohringer D, Gross NJ, et al. A pilot study on the efficacy and safety of 0.01% atropine in German schoolchildren with progressive myopia. *Ophthalmol Ther.* 2019;8:427–433.
 - 147b. Azuara-Blanco A, Logan N, Strang N, et al. Low-dose (0.01%) atropine eye-drops to reduce progression of myopia in children: a multicentre placebo-controlled randomised trial in the UK (CHAMP-UK)-study protocol. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(7):950–955, doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314819. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31653669.
 148. McCrann S, Flitcroft I, Strang NC, et al. Myopia Outcome Study of Atropine in Children (MOSAIC): an investigator-led, double-masked, placebo-controlled, randomised clinical trial protocol. *HRB Open Res.* 2019;2:15.
 149. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, 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;126:113–124.
 150. Huang J, Mutti DO, Jones-Jordan LA, Walline JJ. Bifocal & atropine in myopia study: baseline data and methods. *Optom Vis Sci.* 2019;96:335–344.
 151. Tan Q, Ng AL, Cheng GP, Woo VC, Cho P. Combined atropine with orthokeratology for myopia control: study design and preliminary results. *Curr Eye Res.* 2019;44:671–678.
 152. Aguila-Carrasco AJ, Read SA, Montes-Mico R, Iskander DR. The effect of aberrations on objectively assessed image quality and depth of focus. *J Vis.* 2017;17:2.
 153. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD004916.
 154. College of Optometrists Myopia Management. <https://www.college-optometrists.org/the-college/policy/myopia-management.html>. Published 2020. Accessed March 7, 2020.
 155. Williams R, Bakshi S, Ostrin EJ, Ostrin LA. Continuous objective assessment of near work. *Sci Rep.* 2019;9:6901.
 156. Singh NK, Jaskulski M, Ramasubramanian V, et al. Validation of a clinical aberrometer using pyramidal wavefront sensing. *Optom Vis Sci.* 2019;96:733–744.
 157. Plaza-Puche AB, Salerno LC, Versaci F, Romero D, Alio JL. Clinical evaluation of the repeatability of ocular aberrometry obtained with a new pyramidal wavefront sensor. *Eur J Ophthalmol.* 2019;29:585–592.
 158. Devarajan K, Sim R, Chua J, et al. Optical coherence tomography angiography for the assessment of choroidal vasculature in high myopia. *Br J Ophthalmol.* 2020;104:917–923.
 159. Ye J, Wang M, Shen M, et al. Deep retinal capillary plexus decreasing correlated with the outer retinal layer alteration and visual acuity impairment in pathological myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61:45.
 160. Gifford KL, Richdale K, Kang P, et al. IMI—clinical management guidelines report. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60:M184–M203.
 161. Kinoshita N, Konno Y, Hamada N, et al. Efficacy of combined orthokeratology and 0.01% atropine solution for slowing axial elongation in children with myopia: a 2-year randomised trial. *Sci Rep.* 2020;10:12750.
 162. Efron N, Morgan PB, Woods CA, Santodomingo-Rubido J, Nichols JJ; International Contact Lens Prescribing Survey Consortium. International survey of contact lens fitting for myopia control in children.

- Cont Lens Anterior Eye*. 2020;43:4–8.
163. Gifford KL. Childhood and lifetime risk comparison of myopia control with contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020;43:26–32.
 164. Bullimore MA, Brennan NA. Myopia control: why each diopter matters. *Optom Vis Sci*. 2019;96:463–465.