

## RESUMEN IMI 2023

### Professor Padmaja Sankaridurg

PhD

Presidente de grupo de trabajo del IMI

Departamento de Optometría y Ciencias de la Visión, Universidad de Nueva Gales del Sur, Sídney, Australia

Las últimas investigaciones en áreas temáticas cubiertas en series anteriores de los libros blancos del IMI fueron revisadas por expertos y sus hallazgos se resumieron en el resumen del IMI 2023.

#### **Definiciones de Miopía**

Aunque el primer libro blanco del IMI definió la miopía y la alta miopía como aquellos errores refractivos (equivalente esférico) de  $\leq -0,5$  D y de  $\leq -6,0$  D respectivamente, ese documento también reconoció los desafíos y limitaciones que supone el uso de umbrales fijos y recomendó adaptar las definiciones para acomodarse a la naturaleza de la investigación. En lugar de estipular el uso de cicloplejia, la definición se aplicaba cuando "la acomodación ocular está relajada", ya que los profesionales de atención primaria de la visión de muchas partes del mundo les resulta difícil acceder a agentes ciclopléjicos. Según la literatura reciente, se reconoce que los resultados de refracción difieren con y sin cicloplejia, y mientras que el uso de un umbral más alto de miopía puede ser más apropiado para definir la miopía en estudios no ciclopléjicos, no se recomienda el uso de un umbral menos miope para la alta miopía. El empleo de fórmulas correctivas también puede ser un método a tener en cuenta para estimar la refracción ciclopléjica real usando refracciones no-ciclopléjicas. Sin embargo, en estudios más recientes, hubo un buen consenso sobre valores umbral de  $-0,5$  D para la miopía y  $-6,0$  D para la alta miopía, aunque varió en el uso de  $\leq$  o  $<$  dentro de la definición.

En el libro blanco original del IMI sobre las definiciones de miopía, también se definió la "pre-miopía". Recientemente, ha habido un número cada vez mayor de publicaciones que reportan sobre la pre-miopía. La identificación de factores predictivos de la aparición de la miopía durante la fase pre-miópica ofrece la posibilidad de una intervención temprana. Aunque es necesaria más investigación, incluidos estudios longitudinales, para comprender completamente esta fase, en Taiwán y China se ha reportado que es el estado refractivo más común en niños de preescolar y primaria. Ensayos en curso están explorando intervenciones como la atropina en pre-miopes, con resultados prometedores en ensayos pequeños, pero es necesaria más investigación que reporte datos de ensayos más grandes.

#### **Modelos Experimentales de Emetropización y Miopía.**

La investigación con modelos animales ha sido fundamental para entender el desarrollo de la miopía y las estrategias de tratamiento. Las actualizaciones incluyen;

- **Vías de señalización;** Aunque la cascada de señalización desde la retina hasta la esclerótica no se comprende del todo, se continúa investigando para caracterizar las vías; investigaciones recientes en polluelos indican que la interleucina 6 y el lumican quizás puedan estar involucradas en el guiado visual del crecimiento ocular.
- **Integración Temporal de Estímulos Miopigénicos;** breves períodos de visión ilimitada u oscuridad en monos tífes pueden mitigar el crecimiento del ojo miope en respuesta al desenfoque hipermetrópico, aunque cabe destacar la naturaleza no lineal de la integración del desenfoque.
- **Retina Periférica como Objetivo de Control de la Miopía:** el desenfoque miópico en la periferia lejana, más allá de los  $20^\circ$  respecto a la fovea, no guía el desarrollo refractivo en monos de manera consistente.
- **Tratamientos Farmacológicos;** se demostró que la cafeína tópica controla la miopía de manera eficaz en monos rhesus, pero un estudio que utilizó cafeína tópica al 2% en niños vietnamitas no mostró ningún efecto.
- **Ritmo Circadiano, Dopamina e Intensidad de Iluminación;** estudios en varios modelos animales, incluidos polluelos y ratones, respaldan el papel de la dopamina en el control de la miopía, con posibles implicaciones para el tratamiento usando combinaciones de levodopa y carbidopa. Además, hallazgos en ratones que carecen de melanopsina indican su importancia en el desarrollo refractivo y en la desaceleración de la progresión de la miopía, mientras que los estudios en monos rhesus sugieren que la iluminación ambiental reducida perjudica a la emetropización.

- **Aberración Cromática Longitudinal (ACL):** experimentos en tupayas usando ACL, es decir, longitudes de onda cortas que se enfocan enfrente de las longitudes de onda más largas, han demostrado que una simulación cromática del desenfoque miópico puede contrarrestar un entorno miopigénico, destacando el importante papel de las señales cromáticas en la emetropización.
- **Iluminación Ambiental de Banda Estrecha;**
  - La longitud de onda larga de la luz roja y ámbar puede inducir hipermetropía en tupayas y monos rhesus, pero sus efectos varían según los diferentes modelos animales, lo que plantea un enigma para comprender sus mecanismos.
  - La longitud de onda corta de la luz azul ha mostrado potencial para frenar la progresión de la miopía en polluelos y cobayas, mientras que recientemente la atención se ha desplazado hacia la luz violeta, con estudios que sugieren sus posibles efectos antimiopigénicos mediados por la neuropsina opsina (OPN5).
- **Vías de encendido (ON) frente a vías de apagado (OFF):** Los fotorreceptores (bastones y conos) responden a la luz mediante hiperpolarización. Las vías ON y OFF son importantes para detectar incrementos y disminuciones de luminancia. Estudios recientes en ratones indican que la alteración de la vía ON conduce a mayores déficits en la función visual y la señalización de dopamina frente a la alteración de la vía OFF. Además, la presencia de células bipolares ON dedicadas a conos de longitud de onda corta sugiere que la emetropización podría depender más del contraste de longitud de onda corta procesado a través de la vía ON.
- **Cross-linking Escleral:** Durante el proceso de crecimiento, la emetropización se detiene debido a que la esclerótica se vuelve más rígida como consecuencia del entrecruzamiento natural de las fibras de colágeno. En modelos animales como musarañas y cobayas, los métodos para acelerar el entrecruzamiento del colágeno fueron eficaces en el control de la miopía, pero se asociaron con patología retiniana. Se ha demostrado que el uso de luz azul-riboflavina induce un entrecruzamiento eficaz sin patología en monos y conejos, pero no se ha probado su eficacia en el control de miopía.

### **Ensayos Clínicos**

**Participantes:** El número de ensayos clínicos prospectivos sobre el control de miopía está aumentando. Salirse de los criterios recomendados (página 7 del IMI 2023 Digest) puede dar lugar a una subestimación o sobreestimación generalizada de la aparente eficacia de un tratamiento, y diferencias en los métodos usados para reportar la eficacia complican su comparación entre estudios.

**Diseño del estudio:** Los estudios publicados son cada vez más largos y de diseño más complejo; sin embargo, los estudios muestran una eficacia reducida después del primer año, lo que destaca la necesidad de realizar ensayos a más largo plazo (al menos 2 años). Debido a dilemas éticos respecto a incluir un grupo control, se pueden considerar grupos control históricos si están bien equilibrados respecto a covariables importantes como la edad, el sexo, la estación del año (para estudios más cortos), el error refractivo, la longitud axial, la exposición ambiental, la miopía parental y la raza/etnia. Los estudios más amplios y multicéntricos son raros, pero ayudan a aumentar la generalización.

**Parámetros medidos:** Se clasifican en medidas primarias (error refractivo y longitud axial), secundarias (resultados reportados por el paciente y cumplimiento del tratamiento) y exploratorias (incluida la refracción periférica y el espesor corioideo). Actualizaciones recientes abogan por reportar reducciones de la progresión de la miopía tanto porcentuales como absolutas, enfatizando la importancia de reportar los intervalos de confianza y de realizar análisis de subgrupos planificados previamente para una interpretación precisa de los resultados y la formulación de nuevas hipótesis.

### **Intervenciones de Control de Miopía**

Existe un número cada vez mayor de productos ópticos especializados para el control de miopía y también hay más datos sobre la eficacia de productos y combinaciones de tratamientos. La evidencia de ensayos clínicos controlados aleatorios revela que:

- Los datos de estudios de varios años con gafas para el control de miopía y lentes de contacto de doble foco muestran una eficacia continuada durante períodos de prueba más largos (>1 año) y en niños más mayores (hasta 15 años de edad).
- La agudeza visual (AV) y la función visual no se ven afectadas en gran medida por los tratamientos. La AV central con lentes de contacto de centro de lejos, gafas DIMS y HAL, y diferentes dosis de atropina es comparable a la de los grupos control. Cuando se mira a través del área periférica de "tratamiento" con gafas de control de miopía, la reducción en AV es inferior a una línea.
- Respecto a la ortoqueratología (OK), menores zonas de tratamiento (es decir, diámetros de zona óptica menores) muestran mejor eficacia de control de miopía. La OK puede ser una opción más beneficiosa para aquellos con anisometropía, ya que produce un mayor control de la miopía en el ojo más miope.
- La OK combinada con atropina al 0,01% tiene una mayor eficacia en comparación con el tratamiento solo con OK, pero la atropina combinada con lentes de contacto multifocales no muestra eficacia adicional.

- La fototerapia con luz roja está ganando popularidad en China y los estudios muestran un nivel alto de eficacia, pero es necesario establecer su seguridad. La luz violeta parece tener poco efecto en el control de la miopía, como se observó en un estudio.
- Otros tratamientos parecen ser mayoritariamente seguros, pero se necesitan ensayos a más largo plazo.

### **Consideraciones Éticas y de la Industria**

**Seguridad:** Según la evidencia actual, parece que los niños no tienen un mayor riesgo respecto a los adultos de sufrir complicaciones relacionadas con las lentes de contacto. Si bien el uso de gafas puede ser más seguro desde el punto de vista de una posible infección ocular, es necesario también tener en cuenta la función visual, como, por ejemplo, la sensibilidad al contraste periférico, la autopercepción y la satisfacción de vida. Se sabe que la atropina causa cicloplejia y fotofobia en concentraciones más altas. Respecto actual al uso de fototerapias, faltan datos completos y una revisión de la seguridad.

**Eficacia:** El alargamiento axial es el parámetro primario de medida preferido debido a su mayor correlación con la discapacidad visual y precisión, así como a su inmunidad a artefactos de acomodación y los cambios corneales causados por la OK.

**Estado regulatorio:** El proceso de aprobación regulatoria para obtener indicación de control de miopía varía en el mundo. La FDA normalmente exige resultados de un ensayo clínico aleatorio controlado de 3 años, con un seguimiento posterior de 1 año tras la interrupción del tratamiento para evaluar un posible efecto rebote. Otras jurisdicciones varían en su evaluación o en el tipo de evidencia aceptada. La gama de productos aprobados para ralentizar la progresión de la miopía y comercializados en diferentes países ha crecido desde la publicación de los libros blancos del IMI de 2019.

### **Guías Clínicas del Manejo de la Miopía**

**Comparativa de la eficacia de los tratamientos:** Existe un creciente debate respecto a cuál es el método más apropiado para reportar y comparar los resultados de los tratamientos obtenidos de diferentes tipos de intervenciones. Variaciones en las características del grupo control, la duración del estudio y el tiempo de uso hace que los datos del grupo control sean incomparables entre estudios. En consecuencia, reportar la eficacia del tratamiento como un porcentaje, respecto al grupo control, puede generar conclusiones engañosas al realizar comparaciones entre ensayos. Sólo un número limitado de estudios ha comparado directamente diferentes modalidades de tratamiento dentro del mismo ensayo, utilizando grupos control idénticos. Estos estudios comparativos han revelado niveles de eficacia similares entre los distintos tratamientos.

A diferencia respecto al uso de eficacia reportada como porcentaje, que está limitado por factores del estudio como su duración y las características de los participantes, la Reducción Absoluta Acumulada en Longitud Axial (CARE, según sus siglas en inglés) mide la reducción absoluta en el crecimiento axial, lo que permite comparaciones entre diversos estudios. Utilizando esta métrica, una revisión comparó los resultados en eficacia absoluta entre gafas, lentes de contacto blandas multifocales (LCBMF) e OK, y no reveló superioridad de un tratamiento frente a otros. Ensayos recientes respaldaron esto último y mostraron una eficacia comparable entre las LCBMF y la OK en el control de miopía, así como entre las LCBMF y lentes de contacto de profundidad de foco extendida. Además de la eficacia, de cara a elegir un plan personalizado de tratamiento para un paciente los profesionales de la visión también deben tener en cuenta sus propias habilidades, la disponibilidad de tratamientos, y las preferencias y capacidades del paciente y de los padres, así como las consideraciones regulatorias.

**Maximizar los resultados:** Se descubrió que el tiempo de uso y/o el cumplimiento son una vía potencial para maximizar los resultados del tratamiento con mayores beneficios con tiempos de uso más prolongados. Las estrategias combinadas ofrecen otro método para mejorar la eficacia de los tratamientos existentes de control de miopía, aunque con resultados mixtos ya que algunos reportan beneficio mientras que otros no encontraron beneficio adicional con el uso de tratamientos combinados. Se recomienda tratar de manera proactiva de todos los jóvenes miopes, especialmente a los menores de 12 años.

### **Resumen**

La investigación sobre la miopía se está expandiendo rápidamente. Las definiciones del IMI están siendo ampliamente adoptadas y se siguen adaptando y perfeccionando. Los estudios en animales están arrojando luz sobre los mecanismos de retroalimentación visual y las vías de señalización que influyen en el crecimiento ocular, mientras que los ensayos clínicos en humanos están explorando nuevos tratamientos prometedores. Aunque se requiere de más investigación para establecer la eficacia y seguridad a largo plazo, la evidencia actual respalda la prescripción proactiva de control de miopía en la práctica clínica.

## **AGRADECIMIENTOS**

Este libro blanco del IMI fue resumido por la directora del programa IMI, la Dra. Nina Tahhan PhD, MPH, BOptom. Puede encontrar una lista completa de los miembros del grupo de trabajo del IMI y los libros blancos completos del IMI en [myopiainstitute.org](http://myopiainstitute.org). Los gastos de publicación y traducción de este resumen clínico se financiaron con donaciones de BHVI, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, Alcon, HOYA, Théa y Oculus. La traducción de este documento ha sido realizada por el Dr. Ariolfo Vazquez y revisada por el Dr. Jacinto Santodomingo-Rubido, PhD, MSc, OD.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Padmaja Sankaridurg, David A. Berntsen, Mark A. Bullimore, Pauline Cho, Ian Flitcroft, Timothy J. Gawne, Kate L. Gifford, Monica Jong, Pauline Kang, Lisa A. Ostrin, Jacinto Santodomingo-Rubido, Christine Wildsoet, James S. Wolffsohn; IMI 2023 Digest. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2023;64(6):7. doi: <https://doi.org/10.1167/iops.64.6.7>.

## **CORRESPONDENCIA**

Brien Holden Vision Institute Ltd  
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,  
Universidad de Nueva Gales del Sur, UNSW NSW 2052  
[imi@bhvi.org](mailto:imi@bhvi.org)