

Revisión

Tratamiento médico de la miopía

Medical treatment of myopia

Inés Pérez Flores¹

Servicio de Oftalmología. Hospital POVISA. Vigo

Resumen

El incremento en la prevalencia de la miopía y de la miopía magna se ha convertido en un problema de salud a nivel mundial debido a las graves enfermedades asociadas a la miopía magna. Dichas patologías son causa potencial de pérdida de visión severa y ceguera en la edad adulta. La etiología multifactorial de la miopía y la autorregulación del crecimiento del globo ocular son objeto de estudio y han permitido desarrollar distintos métodos para el control de la miopía. Se han propuesto numerosas estrategias para controlar el comienzo y la progresión de la miopía, modificando factores medioambientales como el tiempo de exposición al aire libre, y con intervenciones ópticas y farmacológicas. Revisamos el conocimiento actual a propósito de la etiopatogenia y de las distintas intervenciones para el control de la miopía, con especial atención a la atropina. Los mecanismos de acción y los efectos a largo plazo de los distintos tratamientos aún no son bien conocidos. Sin embargo, a día de hoy, la atropina es el tratamiento más estudiado y eficaz, y la atropina 0,01% la dosis más segura y con menos efecto rebote. Son necesarios más estudios que aporten evidencia sólida que apoye los distintos tratamientos para el control de la miopía.

Palabras clave: *Prevalencia de la miopía; control de la miopía; atropina y miopía.*

Summary

The increase in the prevalence of myopia and high myopia has become a global health concern due to the serious disorders associated with high myopia. These disorders are a potential cause of severe visual impairment and blindness. Multifactorial etiology of myopia and homeostasis of the eye growth are object of study and have allowed the development of different methods for myopia control. Several strategies have been proposed to control the onset and progression of myopia modifying environmental factors such as the outdoors time and with optical and pharmacological interventions. We review the current knowledge regarding the etiopathogenesis and the different interventions for the myopia control, with special attention to atropine. The mechanisms of action and the long-term effects of the different treatments are not yet well known; however, to date, atropine is the most studied and effective treatment. Low dose atropine (0.01%) seems to be the safest dose and with less rebound effect. More studies are necessary to provide a robust evidence in support of the different treatment options for myopia control.

Keywords: *Prevalence of myopia; control of myopia; atropine and myopia.*

¹ MD.

Introducción

Esta revisión es producto de nuestra preocupación por el creciente incremento de la prevalencia de la miopía. Analizamos la etiopatogenia y los distintos métodos de control de la miopía, con especial atención al tratamiento con atropina.

Tengo la certeza de que todavía existen numerosas incógnitas por resolver, pero he llegado al convencimiento de la necesidad de incorporar el tratamiento para el control de la miopía a la práctica clínica habitual.

Para llegar a esta conclusión es necesario entender que la prevalencia de la miopía está aumentando en base a su etiología multifactorial, y también cómo se produce la autorregulación del crecimiento del globo ocular. Solo así podremos comprender el mecanismo de acción de las distintas intervenciones para el control de la miopía.

Esta información nos la proporcionan múltiples estudios epidemiológicos, experimentales y clínicos ya publicados, pero hemos de seguir atentos a los que están por venir. En este sentido, además de los ensayos clínicos, cada vez tendrán más relevancia los llamados estudios de vida real (*Real World Data/ Real World Evidence*) los cuales podrán aportar información de efectividad en condiciones clínicas. En la actualidad hemos puesto en marcha un grupo de investigación independiente para la realización de un estudio postautorización multicéntrico¹. Dicho estudio pretende evaluar en condiciones de práctica clínica el tratamiento con atropina al 0,01% para el control de la miopía en niños españoles.

Prevalencia de la miopía

El aumento de la prevalencia de la miopía comenzó en occidente en 1900 con la revolución industrial y la expansión de la educación que supuso. En Asia dicho cambio se produjo de forma llamativa después de la segunda Guerra Mundial. Existen numerosos estudios epide-

miológicos que ponen de relieve el aumento en la prevalencia de la miopía en las dos últimas décadas. Se habla de epidemia, pandemia mundial, pero vemos que el mayor aumento de la prevalencia se concentra en el Este y Sudeste asiáticos (1,2) (fig. 1).

La trascendencia de ese aumento de la prevalencia está en relación con las patologías asociadas a la miopía, en concreto a la alta miopía o miopía magna (MM) (3-7) (tabla 1).

La Organización Mundial de la Salud ha publicado el informe «El impacto de la miopía y la miopía magna». Dicho informe está basado en las conclusiones del «*World Health Organization - Brien Holden Vision Institute-Global Scientific Meeting on Myopia*», congreso celebrado en Sydney en 2015 (8). Allí se hizo una proyección de los datos de prevalencia de la miopía (fig. 2). Se ha calculado que el incremento de la miopía y la MM (definida ≥ 5 dioptrías) desde el año 2000 al 2050 será de 2.6 y 5 veces más respectivamente.

En esta reunión también se evaluó el impacto económico y se hizo el análisis de costes de la miopía y la MM. Se estima que la miopía no corregida es la 2.^a causa de ceguera y la 1.^a de discapacidad visual moderada-severa. El programa «*WHO Global Burden of Disease*» divide a la población mundial en 21 regiones y se ha calculado que en 2050 la prevalencia de la miopía será $\geq 50\%$ en el 57% de los países. El coste en pérdida de productividad mundial será de 202 mil millones de US\$ y el coste de enfrentarse a la miopía será de 28 mil millones de US\$ a 5 años. En Singapur el coste directo anual de la corrección óptica en adultos es de

Tabla 1. Patologías asociadas a la miopía

| Prevalencia y complicaciones de la miopía | |
|---|---------------|
| Baja visión | 7-30% |
| Catarata | x3,8 mm |
| Glaucoma | 4,4% mm |
| Degeneración macular miópica | x9 mm (1) |
| Desprendimiento de retina | x3,2 mm |
| Estrabismo horizontal y vertical diplopía | 13-18% mm (2) |

(1) Miopía patológica (1-3%): miopía magna con signos de atrofia retiniana.
(2) Tanaka 2010.

¹ Grupo para el Tratamiento con Atropina de la Miopía (GTAM).

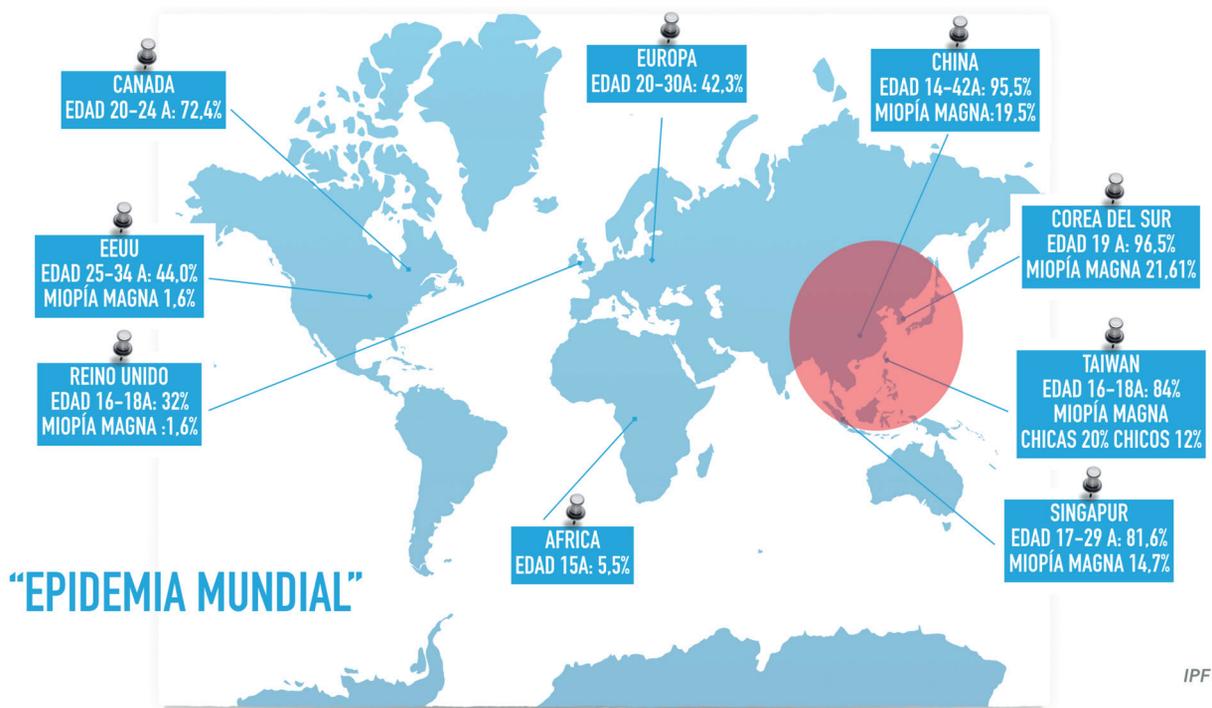


Figura 1. Mapa de prevalencia mundial de la miopía.

755 millones US\$, y el coste directo de la miopía en niños es de 148 US\$/año.

Se estima que reducir la tasa de progresión de la miopía un 50% podría reducir la prevalencia de la MM un 90%. Con todos estos datos es imperativo considerar la repercusión que tendría reducir dicha tasa de progresión.

bién se ha observado que se está produciendo una disminución en la edad de comienzo de la miopía y un aumento en la tasa de progresión, de modo que los pacientes que comienzan a ser miopes a los 6 años serán miopes magnos a los 12 años.

Etiología multifactorial

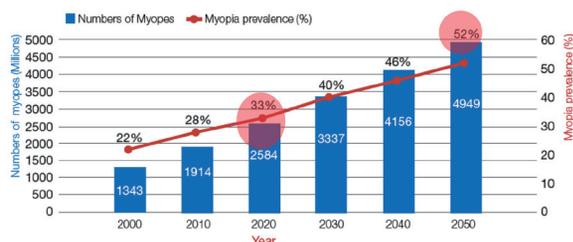
Sabemos que la combinación de factores genéticos y medioambientales está detrás del aumento en la prevalencia de la miopía. Tam-

Genética

Algunos datos son contradictorios en cuanto a la influencia de la genética en la progresión de la miopía. Se muestra la relación de historia paterna de miopía con la prevalencia de la

WHO-BRIEN HOLDEN VISION INSTITUTE-GLOBAL SCIENTIFIC MEETING ON MYOPIA 2015

PREVALENCIA GLOBAL DE LA MIOPIA Y MIOPIA MAGNA



WHO-BRIEN HOLDEN VISION INSTITUTE-GLOBAL SCIENTIFIC MEETING ON MYOPIA 2015

PREVALENCIA GLOBAL DE LA MIOPIA Y MIOPIA MAGNA

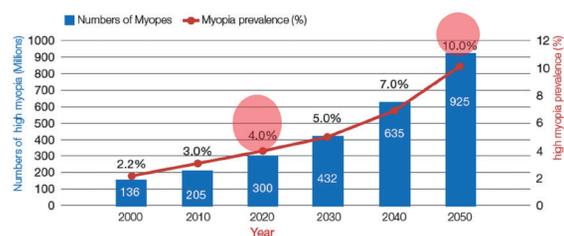


Figura 2. Proyección de prevalencia. A Miopía. B Miopía magna.

enfermedad, pero no se sabe con certeza si se debe a un factor medioambiental compartido o a una susceptibilidad genética (9). Hay estudios que sugieren que la presencia de miopía en ambos progenitores aumenta x2 el riesgo de hijos miopes (10). Otros estudios muestran menos efecto de los factores medioambientales (p. ej. actividades al aire libre) en los niños con padres miopes que en aquellos con padres sin miopía (11,12).

Sin embargo, la prevalencia de la miopía genética es muy baja 1-2%. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) muestran escasa evidencia de susceptibilidad genética entre población de ancestros europeos y asiáticos. La falta de relación con los estudios en gemelos que encontraban base genética para la miopía es lo que se conoce como «heredabilidad perdida» (13). Podemos hablar de una MM adquirida vs genética. Como ya hemos mencionado, la MM adquirida estaría en relación con la disminución de la edad de comienzo de la miopía y el aumento de la tasa y la rapidez de progresión. En los países asiáticos donde la progresión está entorno a 1dp/año, este fenómeno da lugar a un aumento de MM 10 veces mayor que la miopía total (1,14).

En relación con el comienzo de la miopía en la edad escolar, parece ser que un factor predictivo sería una hipermetropía $<+0.75$ dp a los 6 años de edad (15).

Principales factores medioambientales

En 2001 se desarrolló un marco de trabajo para entender la emergencia de la epidemia de miopía en Singapur, y determinar la necesidad de prevención (16).

En el proceso biológico que regula el crecimiento del globo ocular convergen una serie de factores medioambientales que van a modificar dicho crecimiento. Existen factores sociales como la urbanización, industrialización, contaminación, cambios en la dieta, educación masiva. El sistema de educación en los países asiáticos se caracteriza por las tasas elevadas de cumplimiento y competitividad temprana por escuelas

de élite y por las plazas limitadas en instituciones terciarias. Los niños están enfocados al estudio, trabajo extraescolar en casa, con gran cantidad de trabajo de cerca en ambientes cerrados y poco tiempo al aire libre. Sin embargo, también existen intervenciones ópticas y farmacológicas que pueden revertir directamente los cambios inducidos a nivel biológico por los factores medioambientales (fig. 3).

Homeostasis del crecimiento del globo ocular

La homeostasis es el conjunto de fenómenos de autorregulación para el mantenimiento de la composición y propiedades de un organismo. Como decíamos en la introducción, para saber cómo actúan las intervenciones sobre el control de la miopía hemos de conocer el proceso de autorregulación del crecimiento del globo ocular.

Sabemos que la visión es el principal input (17). El control homeostático del crecimiento del globo ocular consigue imágenes correctamente enfocadas en la retina. Funciona gracias a que las señales de error visual desencadenan una cascada de señales químicas las cuales serán responsables de la remodelación del polo posterior, esclera y coroides, llevando la retina a donde está la imagen. En otras palabras, la retina es capaz de decodificar el desenfoque y de moverse atrás y adelante dentro el ojo, inflando y desinflando la coroides y así también controlando el crecimiento posterior de la esclera.

La emetropización, cuya función es minimizar el desenfoque, se produce en base a dos procesos: uno rápido de puntos de ajuste individuales con diferentes puntos objeto de enfoque, y otro lento hacia la emetropía absoluta. El control visual del crecimiento es dinámico, ya que las señales de error visual no son constantes y el grado de desenfoque fluctúa según donde miremos y con el tiempo. El sistema de control necesita integrar estas señales para inferir el estado refractivo, siendo la señal neural, bioquímica o una combinación de ambas.

La cascada de señales químicas secretadas por retina-epitelio pigmentario de la retina-

SEET 2001, MORGAN 2018

PRINCIPALES FACTORES MEDIOAMBIENTALES

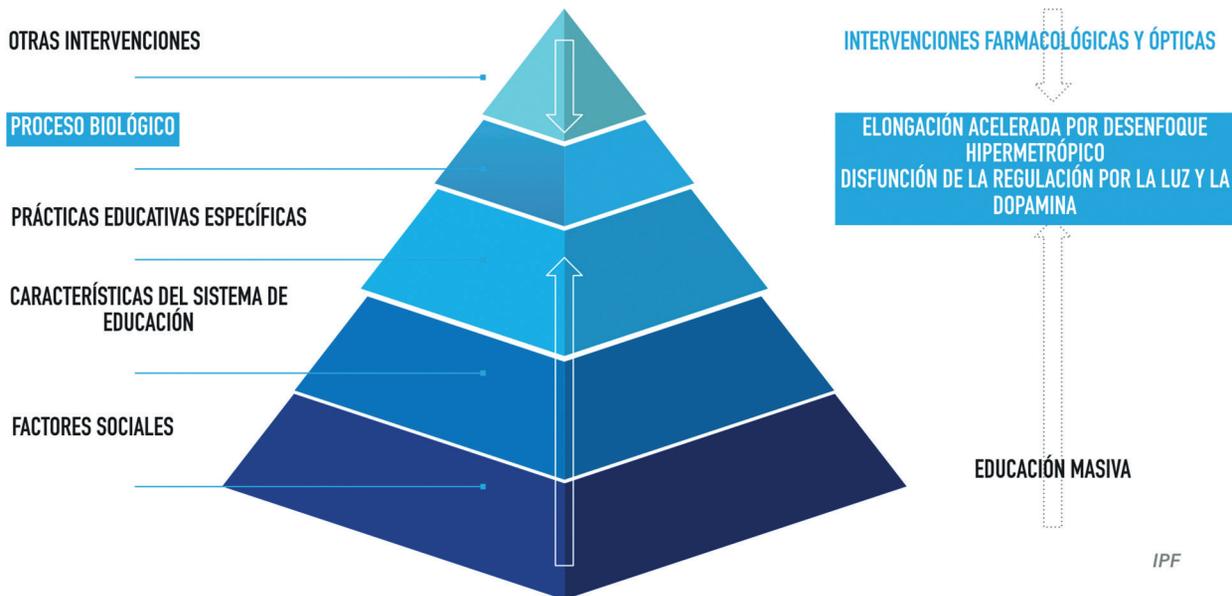
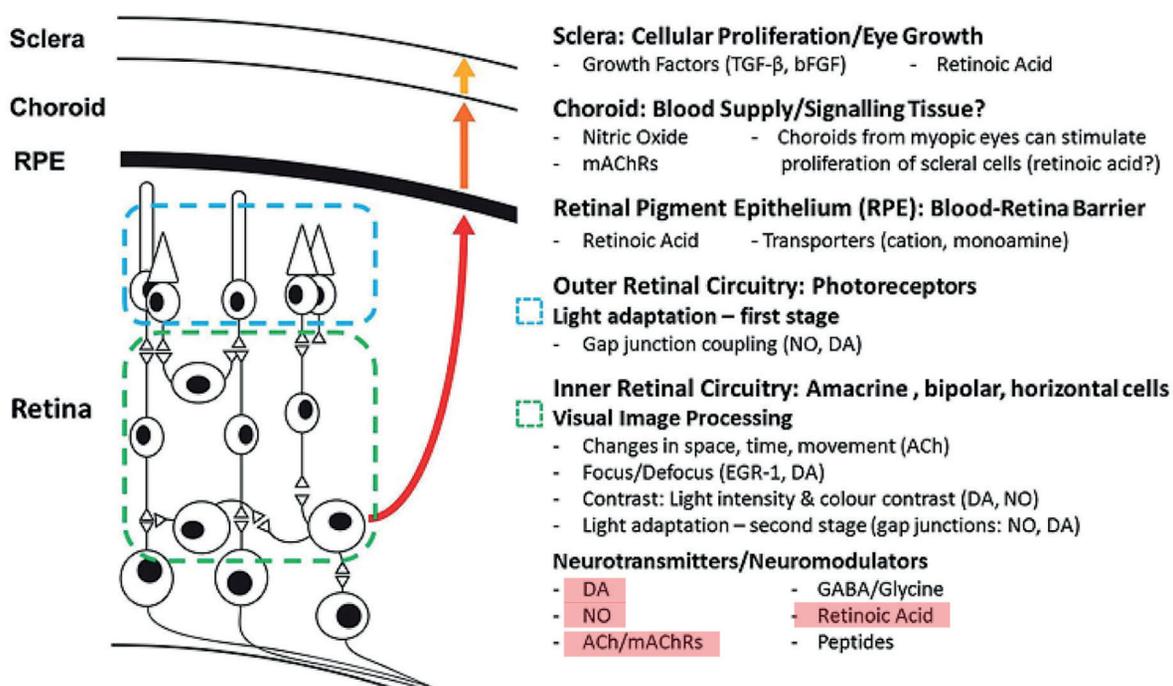


Figura 3. Factores medioambientales e intervenciones que pueden modificar el proceso biológico de crecimiento del globo ocular. Marco de trabajo en el estudio de la epidemia de miopía en Singapur 2001.

SEÑALES DE CONTROL DEL CRECIMIENTO DEL GLOBO OCULAR



IPF

Figura 4. Cascada de señales químicas.

coroides-esclera, regulan el sistema de crecimiento del ojo. Hay una serie de moléculas que van a cambiar en dirección opuesta bajo signos opuestos de desenfoque (fig. 4) (18).

Los modelos experimentales en animales, miopía por privación y miopía inducida por lentes, han permitido un mejor conocimiento del proceso de regulación del crecimiento del ojo así como el desarrollo de las intervenciones clínicas para el control de la miopía. Muchos estudios muestran la importancia de la dopamina y el óxido nítrico como moduladores finales de la inhibición del crecimiento del globo ocular, y parece que ambos aumentan con la exposición a la luz y la administración de atropina.

Sin embargo hay una cuestión no resuelta: si la correspondencia entre la longitud y la óptica del ojo están bajo control homeostático, ¿por qué los niños desarrollan miopía y por qué el crecimiento no se autolimita? Podemos especular con que esta disfunción en el sistema de autorregulación estaría en relación con la influencia de factores medioambientales.

Intervenciones para el control de la miopía

Hoy comenzamos a entender que se pueden controlar el inicio y la progresión de la miopía. En primer lugar, modificando factores medioambientales implicados en el aumento de prevalencia de la miopía y vinculados al sistema educativo. En segundo lugar y actuando de forma directa en su progresión, a través de medidas ópticas y/o farmacológicas.

Educación

Trabajo de cerca

Tradicionalmente se ha considerado que el trabajo de cerca es un factor de riesgo para la progresión de la miopía, pero el mecanismo de acción todavía no es suficientemente conocido (9). Se ha intentado relacionar con el exceso de acomodación, sin embargo esto se contradice con el hecho de que se ha conseguido de-

sarrollar miopía por privación en animales sin acomodación. La acomodación defectuosa o retraso acomodativo se ha postulado como otro posible mecanismo causal en la progresión de la miopía. Mediante el desenfoque hipermetrópico de la fovea en el trabajo de cerca se estimularía el crecimiento del ojo, pero hay estudios que descartan dicha relación (19) y otros que afirman que el retraso acomodativo sería consecuencia y no causa de la miopía (20). Por otro lado se sugiere que los cambios biométricos producidos durante la acomodación asociada a las tareas de cerca estarían en relación con el aumento de tensión del cuerpo ciliar y los músculos extraoculares en mirada abajo, lo cual estimularía el crecimiento del globo (21).

Los actuales sistemas educativos implican mayor tiempo de lectura y trabajo en distancias próximas, pero parece que tendría que ser un esfuerzo continuado para que realmente fuese un factor de riesgo. Los niños judíos ortodoxos (solo los varones, y a diferencia de los niños que van a escuelas seculares), estudian una media de 16 horas diarias, y tienen una prevalencia similar a los asiáticos del 80% para la miopía y del 20% para la miopía magna (22).

Los estudios epidemiológicos encuentran resultados contradictorios. Por un lado se ha visto que la similitud entre el defecto refractivo entre parientes depende de los factores genéticos con poca influencia del trabajo de cerca y del tiempo al aire libre (12), y que el trabajo en visión próxima no muestra asociación con la aparición de miopía tanto en análisis univariados ni multivariados (15). Sin embargo, en un metaanálisis se concluye que el riesgo de miopía aumenta un 2% por cada dioptría-hora adicional de trabajo de cerca por semana, y reducir el tiempo de lectura reduciría el riesgo de miopía con un grado de evidencia IIB. En este análisis se revisaron más estudios transversales que longitudinales, y mientras que en los primeros la pregunta es «¿cuántas horas trabajan de cerca?», en los segundos la pregunta es la que realmente interesa «¿incrementa el trabajo de cerca las posibilidades de que un niño emélope pase a miope?» (14).

El concepto de factor de riesgo para el trabajo de cerca ha ido perdiendo peso en la comunidad científica, ya que se piensa que si bien la asociación con la miopía existe no parece ser una relación causal. A pesar de esto, en algunos países asiáticos se aplican en los colegios distintas técnicas para modificar la distancia de trabajo de los niños (fig. 5).

Tiempo al aire libre

La evidencia más reciente sugiere que el incremento de actividad al aire libre podría ayudar a prevenir la miopía, algo que ya a finales del siglo XIX se estableció encontrando una relación inversa entre el número de estudiantes miopes en un aula y el nivel de luz (9). Más tiempo al aire libre protegería del comienzo de la miopía eliminando el riesgo asociado con más trabajo de cerca (23) y tener padres miopes (11). La luz brillante reduce el desarrollo de miopía a través de la constricción de la pupila,

lo cual resulta en menos desenfoco, y a través de la estimulación de la liberación de dopamina en la retina, la cual inhibe el crecimiento del globo ocular (24). Son necesarios más estudios sobre el espectro de composición de la luz, aunque no parece haber evidencia suficiente de efecto de la radiación UV. En los miopes los niveles séricos de melatonina están aumentados, lo que puede indicar un papel de la exposición a la luz y el ritmo circadiano en el mecanismo de crecimiento del ojo miope (25).

Se ha visto que existe una relación inversa entre la intensidad de la luz y el tiempo de exposición necesario para tenga un efecto protector. En un estudio que medía la intensidad de la luz se encontró que no sólo la luz del sol brillante (10.000 lux) puede prevenir la miopía, si no también intensidades de luz moderadas (1000-3000 lux) como la luz en un porche o bajo la sombra de un árbol (26).

Hay numerosos estudios y programas de aumento del tiempo al aire libre en niños especialmente en los países del Sudeste asiático. Parece



IPF

Figura 5. Métodos para modificar la distancia de lectura en las escuelas. Arriba: «Jilong children's science training school» en Shijahuang, China. Abajo: escuela china con «barras antimiopía» instaladas en los pupitres.

claro que el tiempo fuera previene el comienzo de la miopía y enlentece el cambio miópico, pero no sería efectivo en la disminución de la progresión en ojos ya miopes. Un análisis dosis-respuesta establece que un aumento de 76 minutos/día comparado con controles sería necesario para obtener una reducción del 50% en la aparición de miopía. Sin embargo, se desconoce el umbral respecto a la duración del tiempo al aire libre requerido para prevenir el comienzo de la miopía. El mayor efecto protector se ha encontrado en los niños de 6 años, quizás más sensibles a los factores medioambientales. En principio los mecanismos biológicos que regulan la aparición de la miopía y su posterior progresión deberían de ser los mismos, y quizás la falta respuesta de la progresión a la exposición al aire libre esté en relación con que no se haya establecido una correcta asociación entre progresión y los distintos factores de riesgo conocidos. Son necesarios más estudios sobre la progresión en niños miopes analizando el efecto combinado de las actividades al aire libre y en visión próxima (6,27).

La progresión de la miopía en verano es el 60% de la progresión en invierno, por lo que la duración de los estudios sobre estrategias de control de la miopía deberían ser de al menos 12 meses, y así tener en cuenta las variaciones estacionales (28). El efecto estacional es tan potente como el efecto farmacológico y el efecto óptico en la prevención de la progresión de la miopía. Si se consigue probar que el tiempo al aire libre regula no solo el comienzo sino

también la progresión, el incremento de dicho tiempo sería más efectivo en la prevención de la MM (1).

No podemos controlar las condiciones de presión educativa y el tiempo que los niños pasan en exterior, pero es nuestra labor advertir a los padres de niños en riesgo de miopía de la necesidad de modificar estos factores. En algunos países asiáticos se están tomando medidas de prevención de salud pública invitando a los padres a aumentar el tiempo al aire libre de sus hijos. En las escuelas están poniendo el foco en asegurarse de que durante los descansos salen al exterior, pero también experimentando con educación en determinadas áreas directamente al aire libre o modificando sus aulas para trabajar en condiciones lumínicas de exteriores. Parece que la epidemia de miopía podría estar condicionada más por la escasa exposición a la luz al aire libre que por la presión educativa y el trabajo de cerca en sí mismos (1,8,9) (fig. 6).

Intervenciones ópticas

Las intervenciones ópticas propuestas para el control de la progresión de la miopía están basadas en algunas de las teorías a propósito del mecanismo de crecimiento del globo ocular. Hay estudios experimentales y clínicos que describen el efecto del desenfoque hipermetrópico periférico en el proceso de emetropización y en algunos individuos en la fase premiope (6). También se ha descrito cómo el retraso acomodo-



Figura 6. Izquierda imagen de un aula con paneles acristalados «open class». Derecha: poster de la campaña de prevención contra la miopía del Sistema de Salud en Singapur.

dativo asociado a algunos miopes corregidos (defecto hipermetrópico central en visión próxima), así como el desenfoque periférico (defecto hipermetrópico periférico en visión a distancia) actuarían en la progresión de la miopía. Hay estudios que sugieren que el ojo responde por igual al desenfoque central y periférico, es decir que el desenfoque se suma a lo largo de toda la superficie de la retina y la señal química integrada regula el crecimiento del globo. Sin embargo, también hay algún estudio que contradice estas teorías a propósito de la importancia del desenfoque hipermetrópico periférico en la aparición y la progresión de la miopía (29).

El objetivo de los tratamientos ópticos sería crear una señal visual de stop para el crecimiento del globo. Dicha señal se obtendría al modificar el desenfoque hipermetrópico con lentes positivas y así generar un desenfoque miópico (8,30) (tabla 2).

Gafas

Si bien algunos han postulado la hipo-corrección óptica como método de control de la miopía, hoy sabemos que no sólo no es eficaz sino que acelera la progresión. Hay estudios con gafas progresivas y con gafas bifocales + prismas base interna, que han encontrado una significancia clínica limitada o tienen poco seguimiento. En el estudio COMET (The Correction of Myopia Evaluation Trial) (31), que evalúa el tratamiento con gafas progresivas, se vio una reducción en el efecto entre el 2.º y 4.º año. Se piensa que el éxito de los tratamientos con gafas es limitado por los cambios en las zonas de tra-

tamiento óptico provocados por el movimiento de los ojos por detrás de las lentes (8,30).

Lentes de contacto

No parece que las lentes de contacto convencionales, blandas y rígidas permeables al gas, alteren la progresión de la miopía. Se ha demostrado reducción de la progresión con las lentes de contacto bifocales, y con las lentes de contacto de foco dual. Estas últimas tienen múltiples anillos de potencia positiva que producen un relativo desenfoque miópico sobre una mayor parte de la retina (32).

También se ha demostrado reducción en la progresión con la ortoqueratología, técnica en la que se usan lentes rígidas de uso nocturno. Según algunos estudios la reducción estaría entorno al 40%, y su mayor impacto en los pacientes estaría en relación con el efecto de la mejor agudeza visual durante el día sin necesidad de corrección. Su mecanismo de acción se basa en las modificaciones inducidas en el espesor de las zonas centrales y periferia media de la cornea. Parece que el mayor efecto se conseguiría en niños con miopía entre 1,25 y 4 dioptrías. La tasa de abandono está entorno al 20% y existe preocupación por las desventajas asociadas al uso prolongado. Dichas desventajas incluyen el coste, las dificultades de adaptación, las posibles variaciones de agudeza visual a lo largo del día, el fenómeno de rebote y especialmente el riesgo de infecciones, todo lo cual aún no es bien conocido (6,30). Un estudio encuentra efecto sinérgico en el tratamiento de ortoqueratología y atropina combinados, aun-

Tabla 2. Intervenciones ópticas

| Retraso acomodativo Desenfoque hipermetrópico periférico | | | | Éxito | Inconvenientes |
|---|----------------|-----------------|-------------------|-------------------------------------|--|
| Gafas | Hipocorrección | Progresivas (1) | Bifocales +3DPint | Significancia clínica limitada | Aberraciones con el movimiento del ojo |
| Lentes de contacto | Bifocales | Foco dual (2) | Ortoqueratología | Reducción de la progresión = 30-55% | Pérdida de efecto con el tiempo Dificultad de adaptación y riesgos del uso prolongado |

(1) COMET. (2) MiSight® CooperVision (CA, USA); MASS Ruiz-Pomeda 2018. Who-Brien Holden Vision Institute-Global Scientific Meeting on Myopia 2015.

que más estudios son necesarios para revalidar esta teoría (33).

Intervenciones farmacológicas

Hay múltiples estudios clínicos y experimentales sobre las distintas sustancias químicas que intervienen en el desarrollo del globo ocular estimulando su crecimiento, así como sobre las que lo inhiben interfiriendo en la progresión de la miopía (34) (tabla 3).

La atropina es un antagonista muscarínico no selectivo, que analizaremos más adelante. La pirenzepina al 2% es un antagonista muscarínico selectivo M1/M4, que en aplicación tópica 2 veces al día ha mostrado una reducción de la progresión del 50% a 12 meses. La metilxantina 7-MX es un antagonista no selectivo de la adenosina, que a dosis de 400 mg/12 h vía oral ha demostrado ser segura y eficaz con una disminución del 60% en la progresión y sin efecto rebote. Previamente ya hemos descrito el papel de la dopamina y el óxido nítrico en el crecimiento del globo.

Con respecto a los lugares de acción, la retina es el origen de la cascada de señales químicas y sabemos que hay barreras anatómicas que obstaculizan la llegada de la medicación sistémi-

ca (endotelio vascular y epitelio pigmentario). Se especula con la posibilidad de inyecciones intravítreas e implantes, aunque los riesgos de complicaciones de un tratamiento a largo plazo no hacen que resulte una idea atractiva. La esclera está aislada de la retina por la coroides y sería un lugar de acción posible para las formulaciones tópicas, pero la distancia de la esclera posterior la hace poco accesible y además dichas formulaciones presentan el inconveniente de su rápido aclaramiento. Actualmente se está trabajando en formulaciones basadas en polímeros y nanopartículas, las cuales podrían ser empleadas para liberar la atropina directamente a la esclera.

Las intervenciones ópticas y farmacológicas han sido objeto de varias revisiones sistemáticas (35,36), las cuales encuentran que los agentes antimuscarínicos y en concreto la atropina, son los más eficaces como tratamiento para enlentecer la miopía. Huang estudió 16 intervenciones para el control de la miopía en niños (36) (tabla 4). Se evaluó el efecto en la progresión comparado con placebo o gafas monofocales y se encontró que la atropina a dosis alta es superior a todas las demás intervenciones, excepto la atropina a dosis media y baja. También se vio que los niños asiáticos parecen beneficiarse más que los de raza caucásica, aunque pudiese estar

Tabla 3. Sustancias químicas que intervienen en el crecimiento del globo ocular y/o en el control de la progresión de la miopía.

| Intervención farmacológica | |
|-----------------------------------|--|
| Atropina | |
| Pirenzepina | |
| Otros antimuscarínicos | |
| Hipotensores | |
| Metilxantina 7-MX | |
| Análogos colinérgicos nicotínicos | |
| Inhibidores acetilcolinesterasa | |
| Agonistas dopamina | |
| GABA | |
| Neuropéptidos | |
| Óxido nítrico | |
| Ácido retinoico | |
| Otros factores de crecimiento | |

Izquierda: Enmarcadas en un recuadro aparecen las que han sido objeto de mas ensayos clínicos y estudios experimentales. Derecha: diagrama del globo ocular con los posibles lugares de acción. Ganesan 2010.

Tabla 4. Resultados de las intervenciones para el control de la progresión miopía más eficaces

| Intervenciones para el control de la miopía | | | |
|--|----------------|----------------------------|---------------------------------|
| | | Cambio refractivo D/año | Cambio longitud axial mm/año |
| Atropina (1) (dosis) | Alta (1%-0,5%) | 0,68 | -0,21 |
| | Media (0,1%) | 0,53 | -0,21 |
| | Baja (0,01%) | 0,53 | -0,15 |
| Pirenzepina | | 0,29 | -0,09 |
| Ortoqueratología | | | -0,15 |
| Lentes de contacto defocus periférico | | | -0,11 |
| Gafas progresivas | | 0,14 | -0,04 |
| (1) Efecto fuerte: cambio $\geq 0,50$ D/a o $\geq 0,18$ mm/a. Huang 2016. | | | |

en relación con la progresión de la miopía más rápida en asiáticos. Finalmente se encontró que la mayoría de las intervenciones pierden efecto en el segundo año.

Atropina

La atropina es el agente antimuscarínico no selectivo más estudiado y usado para detener la progresión de la miopía y, como acabamos de mencionar, incluso ha sido considerado el más efectivo para enlentecer dicha progresión. Las primeras referencias, en publicaciones alemanas e inglesas, al uso de atropina en el tratamiento de la miopía datan del siglo XIX en la década de los 70 (37-39). Inicialmente se pensaba que la acomodación era un factor causal de la miopía, y la atropina detenía la progresión por su acción ciclopléjica (40). Posteriormente se ha demostrado que la atropina disminuye la progresión de la miopía en animales con músculos ciliares estriados, de modo que la hipótesis de la acomodación ha sido desechada (41,42). La acción de la atropina no es bien conocida, pero las principales teorías están en relación con cambios bioquímicos inducidos a nivel de la retina y la esclera, interfiriendo en el mecanismo de crecimiento del globo ocular (17,34). Hay una teoría que sugiere que, de forma secundaria a la dilatación de la pupila, la luz ultravioleta actuaría sobre el colágeno de la esclera y enlentecería el crecimiento (43). Por último, otra teoría más reciente describe una asociación entre la miopía

y una inflamación crónica del ojo que podría ser controlada por la atropina (44).

A lo largo del siglo XX diversos estudios han evaluado el efecto de la atropina en el control de la miopía (45,46). Debido a la pobre tolerancia a la atropina al 1%, comenzaron los estudios que analizaban las respuestas a distintas concentraciones (47).

En este sentido la aparición de los estudios ATOM (Atropine for the Treatment of Myopia) (48-51) ha supuesto un salto cualitativo en la evidencia que ha incrementado el interés general por este tratamiento (fig. 7).

Se consideró una progresión $< 0,25$ dp como muy buena respuesta, y $> 0,75$ dp como mala respuesta y se encontró la mayor eficacia en el segundo año de tratamiento.

La atropina al 0,01% iba a ser el equivalente a grupo control placebo pero se encontró un inesperado fuerte efecto en la progresión. Los estudios que analizan el efecto rebote encuentran que este es dosis dependiente, con mayor progresión durante el período de lavado para aquellos tratados con las dosis más altas (50,52). A pesar de ello hubo menos progresión durante el período completo de estudio (tratamiento+lavado) que en los controles no tratados. A los 5 años el menor incremento de la miopía, similar al incremento con placebo a los 2,5 años, se obtuvo con la concentración al 0,01%.

Respecto a la tasa de abandonos, el ATOM 1 tuvo un 17% frente al ATOM 2 con un 14% de perdidos al tercer año. Los efectos secundarios

en cuando a molestias con la luz y disminución de agudeza visual de cerca necesitaron corrección con gafas fotocromáticas y progresivas con el tratamiento a mayor concentración, sien-

do el 7% para la atropina al 0,1-0,05% en fase 1 y 0% para la atropina al 0,01% en fase 3.

No hubo complicaciones graves y en el ATOM 2 sólo se describieron un 4% de con-

ATROPINE FOR THE TREATMENT OF MYOPIA STUDIES

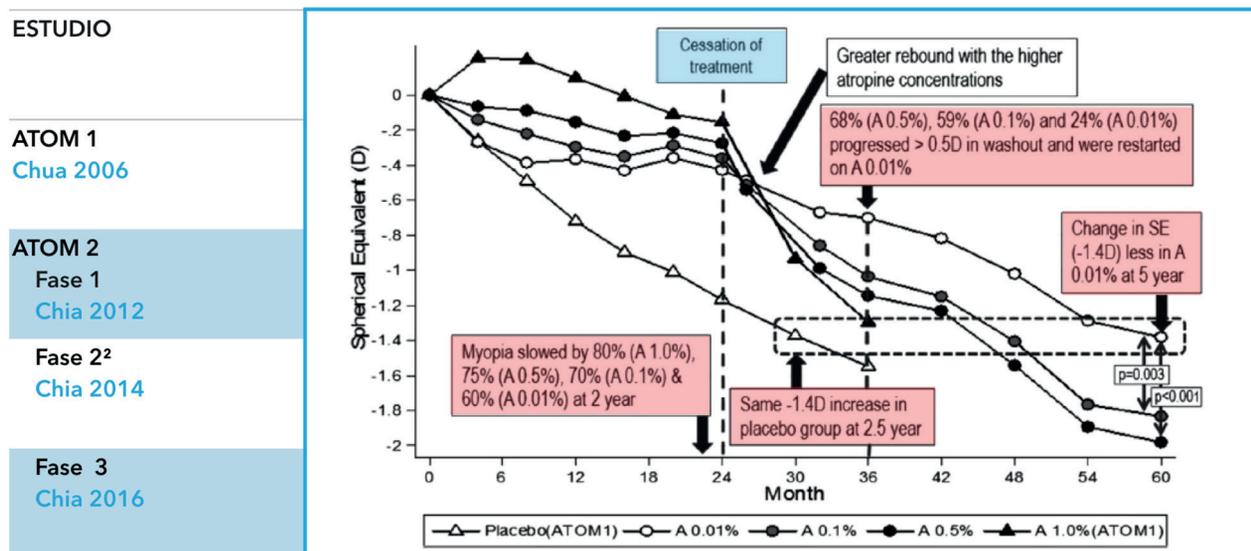
ESTUDIOS ATOM

| ESTUDIO | DOSIS | Progresión y Longitud axial (LA) ATROPINA vs PLACEBO ¹ | CONCLUSIONES |
|----------------------------------|--|---|--|
| ATOM 1 Chua 2006 | Atropina 1% | -0,28/ -1,20 D -0,02/0,38 mm (2 años) | Seguridad y eficacia |
| ATOM 2 Fase 1 Chia 2012 | Atropina 0,5% Atropina 0,1% Atropina 0,01% | -0,30/-0,38/-0,49D 0,27/0,28/0,41mm (2 años) | 0,01% eficaz mínima dilatación y disminución AVC |
| Fase 2 ² Chia 2014 | - | -0,87/-0,68/-0,28D 0,35/0,33/0,19mm -1,15/-1,04/-0,72D | < Efecto rebote a dosis bajas 0,01% eficaz a 3 años |
| Fase 3 Chia 2016 | - | -1,98/-1,83/-1,38D 0,87/0,85/0,75mm | < Progresión a 5 años con 0,01% |

¹Placebo ATOM 1; ² Progresión y LA 1a lavado, y progresión 3 a

ATROPINE FOR THE TREATMENT OF MYOPIA STUDIES

ESTUDIOS ATOM



¹Placebo ATOM 1; ² Progresión y LA 1a lavado, y progresión 3 a

Figura 7. Estudios ATOM. A Características de los estudios. B Gráfica de resultados.

juntivitis alérgicas en los grupos de atropina al 0,5% y 0,1%.

Un revisión sistemática reciente parece confirmar la idea de que la eficacia de la atropina es dosis independiente y los efectos secundarios son dosis dependientes (53).

Debido a la gran preocupación que existe en Asia por su extraordinario aumento en la prevalencia de miopía, la mayoría de los estudios controlados se han hecho en población asiática y parece que hubiese más efecto en la disminución de la progresión de la miopía en niños asiáticos frente a niños blancos (54). Sin embargo esta observación debe ser contrastada con los cada vez más numerosos estudios en población no asiática (55,56). En España se ha publicado un estudio sobre el efecto de la atropina al 0,01%, y los autores describen una progresión anual de -0.14dp en el grupo tratado, frente a -0.65dp en el grupo no tratado (57).

Nosotros hemos constituido el *Grupo para el Tratamiento con Atropina de la Miopía* (GTAM), un grupo multicéntrico de investigación independiente. Actualmente y una vez finalizado el reclutamiento en octubre de 2018, está en marcha un estudio que pretende evaluar la respuesta al tratamiento con atropina 0,01% en niños entre 6 y 14 años con un defecto refractivo ente -2 y -6dp , y una progresión previa documentada de la miopía $\geq -0.5\text{ dp}$ en el último año. El seguimiento inicial se plantea a 2 años.

La Organización Mundial de la Salud, en su publicación de 2015, propuso una serie de recomendaciones para el uso de la atropina al 0,01% en niños entre 6-10 años con miopía $>1\text{dp}$ y progresión documentada $>0,5$ (8).

Plantear el tratamiento a 2 años

– Buena respuesta (progresión $<0,5$): *suspender*.

– Respuesta moderada (progresión $0,5-1\text{dp}$): *continuar durante 1-2 años más y después suspender*.

– Mala respuesta (progresión $>1\text{dp}$): *puede ser un no respondedor, considerar suspender*.

Realizar seguimiento durante 1 año después de suspender tratamiento y plantear retratamiento y seguimiento si hay rebote.

A estas recomendaciones, otros autores añaden las siguientes: si hay progresión >0.5 podría aumentarse la dosis de atropina o bien ofrecer otro tratamiento como la ortoqueratología (58).

Parece que el riesgo de ser no respondedores sería mayor para los más niños más jóvenes, con miopía más alta y mayor tendencia a la progresión sin tratamiento (59).

Son necesarios más estudios que nos orienten sobre el efecto a largo plazo en el desarrollo del globo ocular, y sobre el momento adecuado para iniciar el tratamiento, y como el efecto se comporta en el tiempo con la consiguiente reducción de miopía magna y sus complicaciones. Necesitamos más información sobre la eficacia a distintas concentraciones, para individualizar la pauta de tratamiento en términos de dosis y duración (60). Hemos de profundizar en los factores que indican el riesgo de progresión, que sabemos es distinta en asiáticos respecto a otras poblaciones. Por otro lado, y ya que la raza y el color de iris influyen en la cicloplejia, debemos de contrastar si los efectos de la atropina en iris menos pigmentados pueden ser más severos.

Hay estudios que reafirman la idea de que la longitud axial es el principal componente de la progresión de la miopía y su estabilización, y que la atropina actúa reduciendo el crecimiento de la cámara posterior, y por tanto de la longitud axial (61-63). Sin embargo, se ha encontrado una falta de correlación entre la progresión del defecto refractivo y la longitud axial. Apenas hay diferencias en las respuestas con distintas dosis de atropina para el cambio refractivo, pero sí hay una gran diferencia para la longitud axial (105% vs $-0,8\%$ para las concentraciones 1% y 0,01% respectivamente), y se especula con posible una interacción entre los efectos de la atropina y el desarrollo de la cornea (64,65). Es necesario obtener más datos de los estudios biométricos que nos permitan monitorizar el inicio de la miopía y el seguimiento de la progresión de la miopía durante el tratamiento.

Sabemos que podemos identificar niños premiopes (15), y resulta muy tentadora la idea de comenzar a tratarlos. Sin embargo, aunque hay alguna investigación al respecto no parece que haya todavía evidencia suficiente (66,67).

Actualmente está en fase de reclutamiento el estudio *The Use of Atropine 0.01% in the Prevention and Control of Myopia* ATOM 3. El estudio incluye niños de 5 a 9 años con error refractivo entre +1 y -0,49 y al menos un progenitor miope. Los pacientes son randomizados para recibir atropina 0,01% o placebo durante 2,5 años con un seguimiento posterior de 1 año sin tratamiento (68).

A día de hoy la atropina al 0,01% sólo está comercializada en Asia. En los ensayos clínicos se facilitan a los pacientes diluciones preparadas con lagrimas artificiales. Aunque hay oftalmólogos que en sus clínicas elaboran esta dilución, creemos que esta práctica tiene riesgos de dosificación, estabilidad y asepsia si no se realiza bajo condiciones de laboratorio (58). Es decir, en farmacia hospitalaria dicha dilución puede hacerse con garantías, pero de lo contrario coincidimos con que lo aconsejable es remitir a los pacientes a las farmacias extrahospitalarias que lo prepararan según fórmula magistral. Son necesarios estudios que permitan la comercialización de la atropina a distintas dosis a nivel mundial, lo cual favorecerá sin duda la estandarización y difusión del tratamiento. Además sabemos que hay estudios en marcha para la obtención de nuevos sistemas de liberación de medicamentos, que podrían tener aplicación en el uso de la atropina para el control de la miopía (69-71). Está previsto que en 2019 comience un estudio pivotal fase III con la atropina en micro-formulación (MicroPine-Eyenovia Inc.) para el tratamiento de la miopía (72).

Conclusiones

Actualmente existe evidencia suficiente sobre la interacción genética y medioambiental en la génesis de la miopía, y sobre la existencia de intervenciones que pueden modificar su inicio y progresión. Hemos de ser conscientes de la necesidad de proporcionar a los padres la información que está a nuestra disposición al respecto de niveles de eficacia probada, beneficios y riesgos. Las revisiones más recientes coinciden en afirmar que la atropina al 0,01% parece ser el

tratamiento más eficaz y seguro para enlentecer la progresión de la miopía (30,58,73-75).

Las preferencias en el tratamiento de la miopía varían según los países, y también entre oftalmólogos y optometristas. En China hay preferencia por la ortoqueratología, mientras en Taiwan y Singapur predomina el uso de atropina; en EEUU algunos profesionales recomiendan lentes multifocales y/o ortoqueratología y otros recomiendan atropina. La percepción general en nuestro país es que entre los oftalmólogos que indican un tratamiento para el control de la miopía prevalece el uso de atropina al 0,01%, pero hay un importante grupo de ópticos-optometristas y también oftalmólogos que también prescriben el tratamiento con lentes de contacto.

Un estudio a nivel internacional ha encontrado que el 57% de los oftalmólogos pediátricos encuestados hacen tratamientos para el control de la miopía. La modalidad de tratamiento considerada más efectiva fue la farmacológica (principalmente atropina al 0,01%), seguida por los cambios de hábitos con un 25% y los tratamientos ópticos con un 21% (76). De este estudio extrapolamos la idea de que al menos un 40% de los oftalmólogos pediátricos todavía no aplican ningún tratamiento para el control de la miopía.

A pesar del nivel de evidencia alcanzado, aún existen un buen número de incógnitas no bien resueltas a propósito del desarrollo y progresión de la miopía, el sitio de acción de la atropina y su efecto a largo plazo, la importancia de la exposición al aire libre y el trabajo en visión próxima... (77). Como decía en la introducción, hemos de seguir atentos a los estudios experimentales y clínicos que están por venir. Coincidió en considerar el uso de atropina al 0,01% como tratamiento de elección, pero debemos de revisar tanto los avances en el conocimiento sobre la acción de la atropina, como de los tratamientos con lentes de contacto y los tratamientos combinados.

Bibliografía

1. Morgan IG. The epidemics of myopia: aetiology and prevention. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018 (62):134-9.

2. <http://www.ContactLensUpdate.com>. Prevalence of myopia: a worldwide epidemic. Centre for Contact Lenses research. School of optometry & vision research. University of Waterloo. Ontario.
3. Williams KM. Increasing prevalence of myopia in Europe and the impact of education. *Ophthalmology*. 2015;122:1489-97.
4. Holden BA. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123:1036-42.
5. Rudnicka AR. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention. *BR J Ophthalmol*. 2016;100:882-90.
6. Leo S-W. Current approaches to myopia control. *Current Opinion*. 2017;28(3):267-75.
7. Tanaka A. Prevalence of strabismus in patients with pathologic myopia. *J Med Dent Sci*. 2010;57:75-82.
8. WHO. The impact of myopia and high myopia. Report of the Joint World Health Organization-Brien Holden Vision Institute Global Scientific Meeting in Myopia. University of New South Wales, Sydney, Australia. 16-18 March 2015.
9. Galvis V. Los factores bioambientales asociados a la miopía: una revisión actualizada. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2017;92(7):307-25.
10. Zhang X. Association between parental myopia and the risk of myopia in a child. *Experimental and Therapeutic medicine* 2015 (9):2420-8.
11. Jones-Jordan L. Parental history of myopia, sports and outdoor activities, and future myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(8):3524-32.
12. Jones-Jordan L. The Contributions of near work and outdoor activity to the correlation between siblings in the collaborative longitudinal evaluation of ethnicity and refractive error (CLEERE) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(10):6333-9.
13. Morgan IG. Epidemic of pathologic myopia. What can laboratory studies tell us? *Retina*. 2017;37:989-97.
14. Huang H-M. The association between near work activities and myopia children-A systematic review and Meta-Analysis. *PLoS ONE [Internet]*. 2015; 10(10).
15. Zadnik K. Prediction of juvenile-onset myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(6):683-9.
16. Seet B. Myopia in Singapore: taking a public health approach. *Br J Ophthalmol*. 2001 (85):521-6.
17. Wallman J. Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron*. 2004;43(8):447-68.
18. Carr B. The science behind myopia. 2017. In: *Webvision The organization of the retina and visual system [Internet]*. Salt Lake City UT. University of Utha Health Sciences Center.
19. Bemtsen DA. Accommodative lag and juvenile-onset myopia progression in children wearing refractive correction. *Vision Res*. 2011;51(9):1039-46.
20. Mutti D. Accommodative lag before and after the onset of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006; 47(3):837-46.
21. Ghosh A. Axial elongation associated with biomechanical factors during near work. *Optom Vis Sci*. 2014;91(3):322-9.
22. Zylbermann R. The influence of study habits on myopia in Jewish teenagers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1993;30:319-22.
23. Rose K. Outdoor activity reduces the prevalence of myopia in children. *Ophthalmology*. 2008;115(8):1279-85.
24. Wu P-C. Outdoor activity during class recess reduces myopia onset and progression in school children. *Ophthalmology*. 2013;120:1080-5.
25. Kearney S. Myopes have significantly higher serum melatonin concentrations than non-myopes. *Ophthalmic & Physiological Optics*. 2017;37:557-67.
26. Wu P-C. Myopia prevention and outdoor light intensity in a school-based cluster randomized trial. *Ophthalmology*. 2018;125(8):1239-50.
27. Xiong S. Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention: a meta-analysis and systematic review. *Acta Ophthalmol*. 2017;95:551-66.
28. Donovan L. Myopia progression in Chinese children is slower in summer than in winter. *Optom Vis Sci*. 2012;89(8):1196-202.
29. Atchison D. Relative peripheral hyperopia does not predict development and progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(10):6162-70.
30. Cooper J. A review of current concepts of the etiology and treatment of myopia. *Eye & Contact Lens* 2018;44(4):231-47.
31. Gwiazda J. A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(4):1492-500.
32. Ruiz-Pomeda A. MiSight Assessment Study Spain (MASS). A 2-year randomized clinical trial. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018;256:1011-21.
33. Wan L. The synergistic effects of orthokeratology and atropine in slowing the progression of myopia. *J Clin Med*. 2018. Epub 7 september.
34. Ganesan P. Pharmaceutical intervention for myopia control. *Expert Rev Ophthalmol*. 2010;5(6):759-87.
35. Interventions to slow progression of myopia in children [Internet]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011.
36. Huang J. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children. A network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123:697-708.
37. Grzybowski A. Letter: Dpbrowolsky from St. Petersburg and Hosch from Basel reported improvement of myopia after atropine use in 1868 and 1871. *Strabismus*. 2018;26(1):46.
38. Polling JR. Duke-Elder's views on prognosis, prophylaxis, and treatment of myopia: Way ahead of this time. *Strabismus*. 2016;24:40-3.
39. Derby H. On the atropine treatment of acquired and progressive myopia. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1874;2:139-54.

40. Donders F. On the anomalies of accommodation and refraction on the eye. London: The New Sydenham Society 1864.
41. McBrien N. Atropine reduces experimental myopia and eye enlargement via a non accommodative mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34:205-2015.
42. McBrien N. How does atropine exert its anti-myopia effects? *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013;33:373-8.
43. Prepas S. Light, literacy and the absence of ultraviolet radiation in the development of myopia. *Med Hypothesis* 2008;70:635-7.
44. Lin H. Role of chronic inflammation in myopia progression: clinical evidence and experimental validation. *EBioMedicine.* 2016;10:269-81.
45. Bedrossian R. The effect of atropine on myopia. *Ann Ophthalmol.* 1971;3(8):891-7.
46. Yen M. Comparison of the effect of atropine and cyclopentolate on myopia. *Acta Ophthalmol.* 1989;21:180-2.7.
47. Shih Y. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1999;15:85-90.
48. Chua W-H. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology.* 2006;113:2285-91.
49. Chia A. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (atropine for the treatment of myopia 2). *Ophthalmology.* 2012;119:347-54.
50. Chia A. Atropine for the treatment of childhood myopia : Changes after stopping atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Ophthalmology.* 2014;157:451-7.
51. Chia A. Five-year clinical trial on atropine for the treatment of myopia 2. *Ophthalmology.* 2016;123(391-399).
52. Tong L. Atropine for the treatment of childhood myopia: effect on myopia progression after cessation of atropine. *Ophthalmology.* 2009;116:572-9.
53. Gong Q. Efficacy and adverse effects of atropine in childhood myopia *JAM Ophthalmol.* 2017;135(6):624-30.
54. Li S. Atropine slows myopia progression more in Asian than white children by meta-analysis. *Optom Vis Sci.* 2014;91:342-50.
55. Brodstein R. The treatment of myopia with atropine and bifocals. A long-term prospective study. *Ophthalmology.* 1989;91:1373-9.
56. Polling J. Effectiveness study of atropine for progressive myopia in Europeans. *Eye.* 2016;30:998-1004.
57. Diaz-Llopis M. La atropina superdiluida al 0,01% frena el aumento de miopía en niños-adolescentes. Un estudio a largo plazo 5 años de evolución: seguridad y eficacia. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2018;93(4):182-5.
58. Wu P-C. Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia. *Eye.* 2018 Junio 11. Epub 11 June.
59. Loh K-L. Risk factors for progressive myopia in the atropine therapy for myopia study. *Am J Ophthalmol* 2015; 159(5):945-9.
60. Yam J. 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.* 2018. Epub 6 July.
61. Tideman J. Axial length growth and the risk of developing myopia in European children. *Acta Ophthalmol.* 2017; 96(3):301-9.
62. Hou W. Axial elongation in myopic children and its association with myopia progression in the correction evaluation trial. *Eye & Contact Lens.* 2018; 44:248-59.
63. Kumaran A. Analysis of changes in refraction and biometry of atropine -and placebo- treated eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56:5650-5.
64. Bullimore M. Low-dose atropine for myopia control: considering all the data. *JAM Ophthalmol.* 2018; 136(3):303.
65. Gong Q. Low-dose atropine for myopia control-Reply. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136(3):303-4.
66. Fang P. Prevention of myopia onset with 0,025% atropine in premyopic children. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010; 26(4):341-5.
67. Tan D. Topical atropine in the control of myopia. *Asia-Pac J Ophthalmol.* 2016; 5:424-8.
68. Tan D. Atropine treatment for myopia 2018 [cited 2018 29 October]. Available from: <https://http://www.aao.org/eyenet/academy-live/detail/atropine-treatment-myopia>.
69. Wang X. Advance of the application of nano-controlled release system in ophthalmic drug delivery. *Drug Deliv.* 2016;23(8):897-2901.
70. Lasowski F. Atropine and roscovitine release from model silicone hydrogels. *Optom Vis Sci.* 2016;93:404-11.
71. Hui A. In vitro release of two anti-muscarinic drugs from soft contact lenses. *Clinical Ophthalmology.* 2017;11:1657-65.
72. Ianchulev T. High-precision piezo-ejection ocular microdosing: Phase II study on local and systemic effects of topical phenylephrine. *Ther Deliv.* 2018;9(1):17-27.
73. Pineles SL. Atropine for the prevention of myopia progression in children. A report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2017:1-10.
74. Vagge A. Prevention of progression in myopia: a systematic review. *Disease.* 2018;6(4). Epub September 30.
75. Sankaridurg P. Controlling progression of myopia: optical and pharmaceutical strategies. *Asia-Pac J Ophthalmol.* 2018. Epub 19 October.
76. Zloto O. Current trends among pediatric ophthalmologists to decrease myopia progression-an international perspective. *Graef's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2018;256(10):2015-7.
77. Brennan N. Commonly held beliefs about myopia that lack a robust evidence base. *Eye & Contact Lens.* 2018 7 November.