

Artículo original

Biomecánica corneal en pacientes pediátricos tratados con colirio de atropina diluida: estudio prospectivo

Corneal biomechanics in paediatric patients treated with diluted atropine eye drops: prospective study

Ricardo de Vega-García, Olga Seijas-Leal, Julio Yangüela-Rodilla, Esther Cerdán-Hernández

Servicio de Oftalmología. Unidad de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo.
Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, Comunidad de Madrid, España

Resumen

Objetivos: Ante el aumento mundial de la prevalencia de miopía infantil, cada vez es más frecuente el empleo de atropina diluida en colirio para frenar su progresión.

Su uso se basa en la existencia de receptores tróficos en esclera que inhiben el crecimiento antero-posterior del ojo, junto a cambios en el grosor coroideo y vasculatura profunda retiniana, pero no se dispone de bibliografía concerniente a los cambios corneales en pacientes miopes atropinizados. Este comportamiento podría ser paralelo al efecto farmacocinético en esclera. Nuevos estudios son necesarios para confirmar estos hallazgos.

Métodos: Estudio prospectivo en 33 pacientes a los que se realiza un examen *in vivo* de las propiedades biomecánicas y viscoelasticidad de la córnea mediante la medida de la deformación corneal, junto a un examen topográfico basal, y a los seis y doce meses de tratamiento.

Resultados: Registramos un aumento del módulo de Young pretratamiento de 0,98 +/- 0,02 mPa que pasa a los seis meses a 1,03 +/- 0,01 (IC95 % 0,02-0,07; p = 0,002) traduciendo un aumento de la rigidez corneal.

Paralelamente, la media del SP-A1 pretratamiento es de 103,63 +/- 2,33 mPa que tras seis meses se eleva hasta 111,94 +/- 2,57 mPa (IC 95 % 4,19 a 12,43; p = 0).

Conclusiones: El aumento evidenciado de la rigidez corneal en nuestra muestra podría deberse a un efecto farmacológico directo sobre los receptores colinérgicos esclerales, que permite ser detectado con pruebas no invasivas en la viscoelasticidad corneal.

Palabras clave: atropina, biomecánica corneal, viscoelasticidad corneal, miopía, Corvis ST.

Autor responsable de la publicación: Ricardo de Vega García.
Dirección: C/Princesa, 26, 4º izquierda - 28008 Madrid - España.
Mail: r.devega27@gmail.com

Presentado y premiado como comunicación oral al XXX Congreso de la Sociedad Española de Estrabismo y Oftalmología Pediátrica (Valencia 2023).

Los autores niegan interés comercial o recepción de fondos para la realización de este trabajo.

Los autores certifican que este trabajo no ha sido publicado ni está en vías de consideración para publicación en otra revista. Asimismo transfieren los derechos de propiedad (copyright) del presente trabajo a la Sociedad Española de Estrabología y Oftalmología Pediátrica.

Abstract

Objectives: Given the worldwide increased prevalence of childhood myopia, it is becoming more frequent to use of diluted atropine eye drops to slow down its progression.

Its use is based on the existence of trophic receptors in sclera which inhibit the anteroposterior growth of the eye, as well as changes in the choroidal thickness and deep retinal vasculature. However, there is no bibliography available concerning the corneal reshaping in atropinized myopic patients.

This behaviour might be parallel to the pharmacokinetic effect in sclera. Further studies are necessary to confirm these reports.

Methods: Prospective study on 33 patients who were performed an in vivo exam of the biomechanical properties and viscoelasticity of the cornea measuring the corneal deformation, as well as a baseline topographical exam repeated at six and twelve months of follow-up.

Results: It was recorded a pre-treatment Young modulus of 0.98 +/- 0.02 mPa which rose after six months to 1.03 +/- 0.01 (CI95 % 0.02-0.07; p = 0.002), translating a increase in corneal thickness. Simultaneously, the pre-treatment SP-A1 mean had a value of 103.63 +/- 2.33 mPa that after six months rose to 111.94 +/- 2.57 mPa (CI95 % 4.19 a 12.43; p = 0).

Conclusions: The stated increase on corneal thickness in our sample might be due to a direct pharmacological effect on scleral cholinergic receptors, which might be detected with non-invasive tests on the corneal viscoelasticity.

Keywords: *atropine, corneal biomechanics, viscoelasticity, myopia, CorvisST.*

INTRODUCCIÓN

El tratamiento con colirio de atropina diluida en población pediátrica en la que se ha demostrado un crecimiento del equivalente esférico miópico está científicamente refrendado y universalizado como método preventivo para ralentizar la velocidad de progresión de la longitud anteroposterior del ojo. La razón del empleo de dicho fármaco no está del todo esclarecida; no obstante, la fisiopatología y la respuesta al fármaco permiten postular la existencia de receptores esclerales colinérgicos relacionados con el crecimiento del ojo y su consecuente miopización.

Algunos estudios preclínicos han demostrado que la atropina induce la síntesis de matriz extracelular en los fibroblastos esclerales, y por ende, se produce el engrosamiento del tejido escleral y disminuye su elasticidad y su tendencia a la elongación (1).

Los estudios realizados *in vivo* han demostrado cambios en el grosor coroideo (2) y en la perfusión de la retina (3) y nervio óptico (4). No

obstante, no se dispone de literatura que estudie los cambios corneales a lo largo del tratamiento, a pesar de representar la continuación anatómica anterior de la esclera, que constituye el armazón fibrocartilaginoso del ojo.

Se ha observado que la concentración de atropina tras la instilación tópica es similar en córnea y en esclera (1), con lo que el comportamiento corneal puede ser un indicador directo de la mecánica escleral.

SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

Selección y descripción de los participantes

Se realiza un estudio prospectivo de una cohorte de 33 pacientes (51,5% varones) una edad media de 11,39 años (7-16 años) tratados con atropina diluida al 0,01% o 0,025%, que se instila en forma de colirio todas las noches en ambos ojos.

Incluimos en el estudio a los pacientes candidatos a tratamiento con colirio de atropina

diluida que acepten voluntariamente y tengan entre cinco y catorce años, que presenten una progresión del equivalente esférico (EE) de, al menos, -0,5D anuales en graduación bajo cicloplejia.

La dosis inicial es de 0,01 % pero si el equivalente esférico (EE) basal ya es elevado, o si la progresión de la longitud axial anual es mayor de la esperada, la dosis que se proceda administrar es de 0,025 %. En caso de buena respuesta al fármaco, se continúa el tratamiento dos años más, o bien hasta los 16 años; en caso de ser no respondedores, se escala la dosis al año de tratamiento pasando a administrar el colirio de atropina al 0,025 %, o se intentan otros métodos preventivos contrastados.

Se realiza una exploración basal previa al tratamiento y posteriormente otra en cada una de las visitas semestrales, que incluye un examen de la agudez visual y motilidad ocular en lejos y en cerca, un estudio en lámpara de hendidura, funduscopia y graduación objetiva bajo cicloplejia, así como test de Worth y estereopsis. En el mismo acto, registramos la longitud axial, y el mapa topográfico y biomecánica corneal.

Fue motivo de exclusión la presencia de patologías corneales como queratocono o ectasias, o la concomitancia con patologías o condiciones preexistentes de la córnea que pudieran afectar a su viscoelasticidad como infección herpética, conectivopatías, diabetes infantil o tratamiento hormonal sustitutivo.

Ninguno de nuestros pacientes empleó tratamiento con lentes de desenfoque periférico, terapia visual, ortóptica o cualquier otro procedimiento concomitante.

Todos los participantes o sus tutores legales firmaron un consentimiento informado y el estudio contó con la aprobación del Comité de Ética y de Investigación del Hospital.

Información técnica (métodos, aparatos y procedimientos)

El Corvis ST (Oculus, Wetzlar, Alemania) permite una evaluación in vivo de los parámetros biomecánicos y características viscoelásti-

cas de la córnea. Combina una cámara Scheimpflug de alta resolución con una tonometría de aplanamiento sincronizada que permite obtener 250 imágenes en treinta milisegundos (5) y permite diferenciar la deformación corneal aislada del movimiento total del globo ocular y contrapresión de la presión intraocular durante la aplicación de la fuerza de deformación (6). Los parámetros son reproducibles y repetibles (7,8). Se emplearon como variables de medida de la rigidez y elasticidad corneal el módulo de Young y el SP-A1, que constituyen las dos variables principales del estudio.

El estudio del segmento anterior se realizó con un Pentacam (Oculus, Wetzlar, Alemania), que combina dos cámaras Scheimpflug opuestas en un aro motor que, en el momento de la captura, realiza tomografías axiales de la córnea y segmento anterior del ojo en apenas cinco segundos (5), para analizar posteriormente el perfil queratométrico, el mapa epitelial, el análisis aberrométrico y la biometría de las estructuras anteriores del ojo. Emplea luz (por tanto energía no ionizante) y se realiza en la misma instalación que la prueba de la biomecánica corneal.

Respecto de las variables analizadas, el módulo de Young describe la capacidad de un material, en este caso, el componente axial central del tercio anterior del estroma corneal, para resistir una deformación elástica aplicada por la fuerza constante de la corriente de aire emitida por la tonometría de aplanamiento contra la córnea, y se calcula como la pendiente m de la tangente al vector estrés presión (stress-strain). Es directamente proporcional a la rigidez de un material o tejido y en córneas humanas adultas sanas obtiene valores de entre 1,5 y 5 milipascales (mPa)(9).

Por su parte, el SP-A1 (*stiffness parameter*) es un parámetro de rigidez definido como el ratio entre la carga aplicada y el desplazamiento corneal (5,6) y de forma análoga es directamente proporcional a la rigidez de un material o tejido.

Empleamos asimismo dos variables secundarias empleadas en la detección de ectasias subclínicas y progresiones de queratocono obtenidas automáticamente del cruce de los datos

del Corvis ST y el mapa paquimétrico del Pentacam: el TBI y el CBI. La primera representa un modelo *random forest* de Inteligencia Artificial (IA) para la detección precoz de ectasias corneales y puede emplearse como parámetro indirecto de la rigidez corneal por la implicación pronóstica que posee ésta en el desarrollo de queratocono y ectasias corneales (6). Por su parte, la segunda variable representa una regresión lógica de seis parámetros diferentes obtenidos por ambos dispositivos y tiene valor pronóstico para el desarrollo de queratocono (5).

Las medidas de longitud axial se tomaron con un IOL Master de (Zeiss, 2008).

Por su parte, los datos fueron recopilados en tablas de Excel y analizados con el programa SPSS 17.

Método estadístico

El análisis estadístico se realiza con el software SPSS17 y R 4.1.3. La distribución de datos cualitativos se presenta mediante frecuencias absolutas y relativas y mediante media y desviación estándar para datos cuantitativos. Se analiza la evolución de los marcadores a los 6 meses mediante el análisis de la varianza con modelos mixtos lineales que consideran variabilidad intrasujeto y permiten hacer estimaciones en presencia de datos perdidos.

Como resultado principal se presenta el cambio estimado a los 6 meses acompañado del correspondientes intervalo de confianza al 95 %. Todos los test se consideran bilaterales y como estadísticamente significativo un p-valor menor de 0,05.

RESULTADOS (tabla 1)

Por lo general la tolerancia de los pacientes a las pruebas es adecuada por la celeridad con que los dispositivos realizan las tomas y la inocuidad de los procedimientos, y no supuso causa de abandono de ningún paciente en nuestra muestra. No obstante, de los 33 pacientes iniciales, registramos errores de medición en ocho ojos (pérdida de fijación, de alineación, parpadeo o valores extremos por pérdida de los puntos de medida) que no fueron incluidos en la cohorte de medidas basales por representar valores ficticios que no se correspondían con las características reales.

De un total de 52 ojos al inicio del estudio se obtuvo una media del módulo de Young de 0,98 +/- 0,02 mPa que tras seis meses de tra-

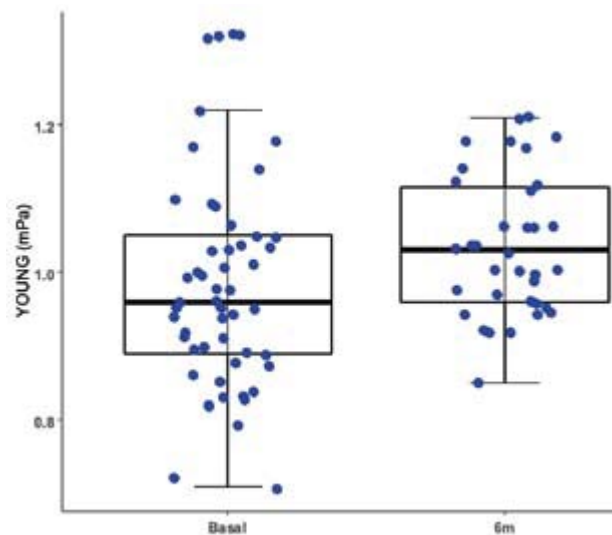


Figura 1. Valores de las medias pretratamiento y a los seis meses del módulo de Young (mPa).

Tabla 1. Media, error estándar, diferencia, valor p e intervalo de confianza pretratamiento y a los seis meses del módulo de Young y el SP-A1

		N	Media estimada	Error estandar	Diferencia	p-valor	IC95 %	
SP - A1	Basal	53	103,63	2,33				
	6m	34	111,94	2,57	8,31	,000	4,19	12,43
Young	Basal	53	0,98	0,02				
	6m	35	1,03	0,01	0,05	,002	0,02	0,07

tamiento aumentó hasta $1,03 \pm 0,01$ mPa (IC95 % 0,02-0,07; $p = 0,002$, fig. 1).

Paralelamente, e ISP-A1 pasoen la medición inicial de una media de $103,63 \pm 2,33$ mPa hasta $111,94 \pm 2,57$ mPa (IC95 % 4,19 a 12,43; $p = 0$, figura 2) después de seis meses de seguimiento.

Las variables indirectas de detección precoz de ectasias corneales y progresión de queratocono arrojaron conclusiones dispares: el TBI aumentó discretamente de $0,265 \pm 0,284$ (0-0,93) hasta $0,29 \pm 0,285$ en los primeros seis meses (0-0,87; $p = 0,531$), mientras que el CBI se mantuvo estable con un valor de $0,30 \pm 0,23$ en la toma inicial (0-0,84) hasta posteriormente estabilizarse en $0,334 \pm 0,253$ (0,01-0,84; $p = 0,7$).

DISCUSIÓN

Según los datos obtenidos, los resultados son congruentes entre ellos y traducen una proporcionalidad directa con la rigidez corneal, que aumenta en nuestra muestra de pacientes pediátricos tratados con colirio de atropina diluida, y estaría en consonancia con una disminución del crecimiento anteroposterior del ojo por una acción mecánica del fármaco, que mediante el en-

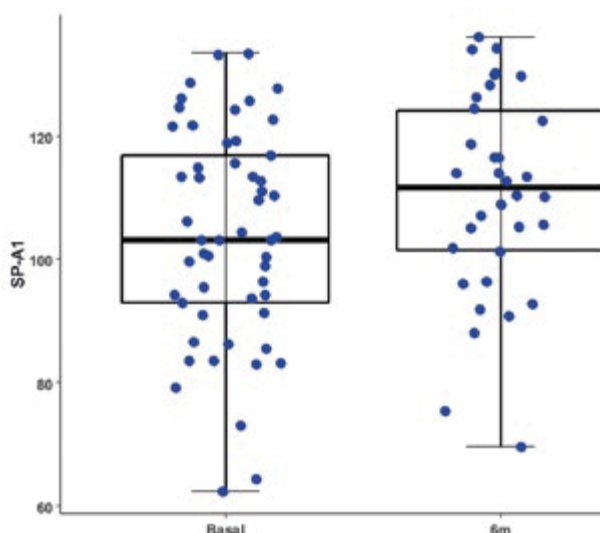


Figura 2. Valores de las medias pretratamiento y a los seis meses del SP-A1.

durecimiento esclerocorneal frenaría la velocidad de elongación y la miopización se decelera.

Estos resultados refuerzan la hipótesis contrastada en estudios preclínicos de que la atropina induce la síntesis de matriz extracelular en los fibroblastos esclerales produciendo un engrosamiento y aumento de la rigidez de la esclera (1) que puede ser estudiado in vivo de forma no invasiva mediante la biomecánica de la córnea (10).

En cuanto a las limitaciones, como corresponde a un estudio realizado con una cohorte única de casos con un discreto tamaño muestral y un seguimiento a seis meses, los datos sientan la base de una tendencia detectada que deberá ser contrastada a largo plazo y comparada contra un grupo control. La probabilidad de haber detectado un cambio fisiológico coincidente con el crecimiento y maduración que presenten ambas cohortes intuitivamente resulta alta, por lo que hemos categorizado a este trabajo como estudio piloto, previa formación de un grupo control y continuación del seguimiento de los pacientes de la cohorte inicial.

Por otra parte, las variables del cruce de datos entre el Corvis ST y el Pentacam están extraídas y calculadas sobre población adulta, por lo que no disponemos de valores de normalidad en pacientes pediátricos, aunque muchas de las mismas estén expresadas en forma de ratios y no como valores absolutos.

Respecto de las variables, el módulo de Young sólo estudia el componente axial central de la córnea (10), desestimando el papel de la tectónica corneal más periférica. Asimismo, la viscoelasticidad corneal está íntimamente relacionada con su hidratación, por lo que podría ser necesario despistar la acción del endotelio corneal y la variabilidad de la misma a lo largo del proceso vital de los pacientes.

Añadir que pese a la inocuidad de los procedimientos, la tonometría de aplanamiento suele resultar incómoda a los pacientes, que en subsiguientes mediciones pueden causar baja del seguimiento y por tanto una pérdida en el estudio.

Finalmente, este sería el primer trabajo que apunta a un posible aumento de la rigidez corneal en pacientes pediátricos tratados con co-

lirio de atropina a baja concentración, lo cual podría traducir un comportamiento escleral similar. Nuevos estudios son necesarios para confirmar estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chierigo A, Ferro Desideri L, Traverso CE, Vagge A. The Role of Atropine in Preventing Myopia Progression: An Update. *Pharmaceutics*. 2022 Apr 20; 14(5): 900. doi: 10.3390/pharmaceutics14050900. PMID: 35631486; PMCID: PMC9147984.
2. Ye L, Shi Y, Yin Y, Li S, He J, Zhu J, Xu X. Effects of Atropine Treatment on Choroidal Thickness in Myopic Children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Dec 1; 61(14): 15. doi: 10.1167/iovs.61.14.15. PMID: 33320168; PMCID: PMC7745623.
3. Wang Y, Zhu X, Xuan Y, Wang M, Zhou X, Qu X. Short-Term Effects of Atropine 0.01% on the Structure and Vasculature of the Choroid and Retina in Myopic Chinese Children. *Ophthalmol Ther*. 2022 Apr; 11(2): 833-856. doi: 10.1007/s40123-022-00476-0. Epub 2022 Feb 20. PMID: 35184254; PMCID: PMC8927555.
4. Chan LW, Hsieh YT, Hsu WC, Cheng HC, Shen EP. Optic Disc Parameters of Myopic Children with Atropine Treatment. *Curr Eye Res*. 2017 Dec; 42(12): 1614-1619. doi: 10.1080/02713683.2017.1359846. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28937823.
5. User Guide Corvis ST (BH/72100/EN 1119 Rev00)
6. Chong J, Dupps WJ Jr. Corneal biomechanics: Measurement and structural correlations. *Exp Eye Res*. 2021 Apr; 205: 108508. doi: 10.1016/j.exer.2021.108508. Epub 2021 Feb 18. PMID: 33609511; PMCID: PMC8046161.
7. Hon Y, Lam AK. Corneal deformation measurement using Scheimpflug noncontact tonometry. *Optom Vis Sci*. 2013 Jan; 90(1): e1-8. doi: 10.1097/OPX.0b013e318279eb87. PMID: 23238261.
8. Nemeth G, Hassan Z, Csutak A, Szalai E, Berta A, Modis L Jr. Repeatability of ocular biomechanical data measurements with a Scheimpflug-based noncontact device on normal corneas. *J Refract Surg*. 2013 Aug; 29(8): 558-63. doi: 10.3928/1081597X-20130719-06. PMID: 23909783.
9. Ma J, Wang Y, Wei P, Jhanji V. Biomechanics and structure of the cornea: implications and association with corneal disorders. *Surv Ophthalmol*. 2018 Nov-Dec; 63(6): 851-861. doi: 10.1016/j.survophthal.2018.05.004. Epub 2018 May 30. PMID: 29857022.
10. Kling S, Hafezi F. Corneal biomechanics—a review. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2017 May; 37(3): 240-252. doi: 10.1111/opo.12345. Epub 2017 Jan 26. PMID: 28125860.