

Influencia de la dosis de atropina en el polo anterior de una población infantil miope

Influence of Atropine Dosage on the Anterior Segment in a Myopic Pediatric Population

Bruno Songel Sanchis, MSc^{1*}, Natalia Sanz Flores, MSc¹, Rafael Bella Gala, PhD²,
Noemí Güemes Villahoz, PhD³

1: Departamento de Optometría y Visión, Universidad Complutense de Madrid, España.

2: Universidad Complutense de Madrid, España.

3: F.E.A. Servicio de Oftalmología, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

*brunosongels@gmail.com

Enviado: 30 de octubre del 2024

Aceptado: 16 de diciembre del 2024

Financiación: Ninguno de los autores declaran tener financiaciones.

Declaración de Conflictos de Intereses: Ninguno de los autores declaran tener conflictos de intereses.

Relevancia: El empleo del tratamiento farmacológico en forma de colirio de atropina para el control de la progresión de la miopía infantil puede producir cambios en las diferentes estructuras del polo anterior.

Propósito: Evaluar los cambios producidos en el polo anterior en niños miopes en tratamiento con colirio de atropina al 0,025%.

Material y métodos: Se incluyeron niños miopes de entre 4 y 16 años en tratamiento con colirio de atropina al 0,025%. Se evaluó longitud axial, refracción ciclopléjica en equivalente esférico (EE), recuento endotelial (RE) mediante microscopía especular, diámetro pupilar en condiciones mesópicas y fotópicas, tiempo de ruptura lagrimal no invasivo (NIK BUT), mediante Keratograph, grosor corneal (PACH) central, curvatura corneal, astigmatismo y asfericidad corneal mediante tomografía (Pentacam). Se evaluó a los pacientes antes de iniciar tratamiento (basal), y a los 12 meses.

Resultados: Se incluyeron un total de 68 niños miopes de edad media $9,8 \pm 2,5$ años. No se observaron cambios significativos en el RE, PACH, asfericidad corneal o NIK BUT ($p=0,55$, $p=0,81$, $p=0,63$, $p=0,10$, respectivamente). El diámetro pupilar aumentó tras 12 meses en condiciones mesópicas en 0,81 mm y fotópicas en 1,38 mm, $p<0,001$. El astigmatismo medio corneal también incrementó de $1,09 \pm 0,44D$ a $1,22 \pm 0,52D$ a los 12 meses, $p<0,05$.

Conclusiones: El uso de colirio de atropina al 0.025% no produce cambios significativos en los parámetros estudiados del polo anterior a los 12 meses de seguimiento, a excepción del esperado aumento de diámetro pupilar que fue bien tolerado por los niños. Dado el aumento del empleo de colirio de atropina como tratamiento a largo plazo para la progresión de miopía, es recomendable seguir estudios que evalúen sus efectos.

Palabras clave: Miopía, Defecto Refractivo, Atropina, Control de Miopía, Efectos Secundarios.

Relevance: The use of pharmacological treatment in the form of atropine eye drops to control the progression of childhood myopia can produce changes in the anterior pole.

Purpose: To evaluate the changes produced in the anterior pole in myopic children treated with 0.025% atropine eye drops.

Methods: Myopic children between 4 and 16 years old treated with 0.025% atropine eye drops were included. Axial length, cycloplegic refraction in spherical equivalent (SE), endothelial count (ER) was evaluated by specular micros-

copy, pupil diameter in different mesopic and photopic conditions, tear breakup time (NIK BUT), by Keratograph, corneal thickness (CCT). Central, corneal curvature, astigmatism and corneal asphericity using tomography (Pentacam). Patients were evaluated before starting treatment (baseline), and after 12 months.

Results: A total of 68 myopic children with a mean age of 9.8 ± 2.5 years were followed up for 12 months. No significant changes were observed in ER, CCT, corneal asphericity or NIK BUT ($p=0.55$, $p=0.81$, $p=0.63$, $p=0.10$). The pupil diameter increased after 12 months in mesopic conditions from $(6.44 \pm 0.98\text{mm})$ to $(7.25 \pm 0.74\text{mm})$ and photopic conditions from $(3.52 \pm 0.77\text{mm})$ to $(4.90 \pm 1.06\text{mm})$ $p<0.001$. Mean corneal astigmatism from $1.09 \pm 0.44\text{D}$ to $1.22 \pm 0.52\text{D}$ at 12 months $p<0.05$.

Conclusions: The use of 0.025% atropine eye drops does not produce significant changes in the studied parameters of the anterior pole at 12 months of follow-up. Given the increase in long-term use of atropine eye drops, further studies are recommended.

Keywords: Myopia, Refractive Error, Atropine, Myopia Control, Side Effects.

INTRODUCCIÓN

La miopía es un desorden refractivo crónico que afecta negativamente a la calidad visual en personas de todas las edades, donde la imagen generada por el sistema visual se enfoca en un punto anterior a la retina (1-3). En este aspecto, la miopía puede deberse a un exceso de potencia en relación con la longitud axial o anteroposterior normal (componente refractivo) o a una elevada longitud axial respecto al componente refractivo normal (componente axial).(3-7) En la infancia temprana y especialmente en los dos primeros años de vida, se dan los cambios más significativos de curvatura corneal y longitud axial, los cuales establecen el estado refractivo del ojo en la infancia.(8) Durante este periodo de crecimiento ocular, la longitud axial y la profundidad de la cámara anterior se coordinan mediante un mecanismo aún no bien descrito, con el aplanamiento corneal y la disminución de la potencia del cristalino, produciéndose una reducción de la hipermetropía y un

mejor enfoque y rendimiento del globo ocular.(9)

Durante la etapa de crecimiento, el ojo cambia su capacidad refractiva en un proceso denominado emetropización. En este proceso el ojo pasa de un estado de refracción de media hipermetrope, que va disminuyendo gradualmente desde el nacimiento, hasta un ojo con refracción neutra a los 7 años aproximadamente. Si se producen fallos durante este proceso, puede dar lugar a defectos refractivos.(10-12) Al igual que se produce una reducción del error refractivo esférico también se puede producir en algunos casos, una reducción del astigmatismo durante los primeros años.(10)

La prevalencia de la miopía ha aumentado significativamente en los últimos 20 años, y según esta tendencia, se estima que podría afectar hasta un 50% de la población mundial en el año 2050 (Gráfica 1). Con una incidencia de miopía magna (mayor a 6,00D) del 10%. Esta tendencia se ha visto incrementada por el mayor

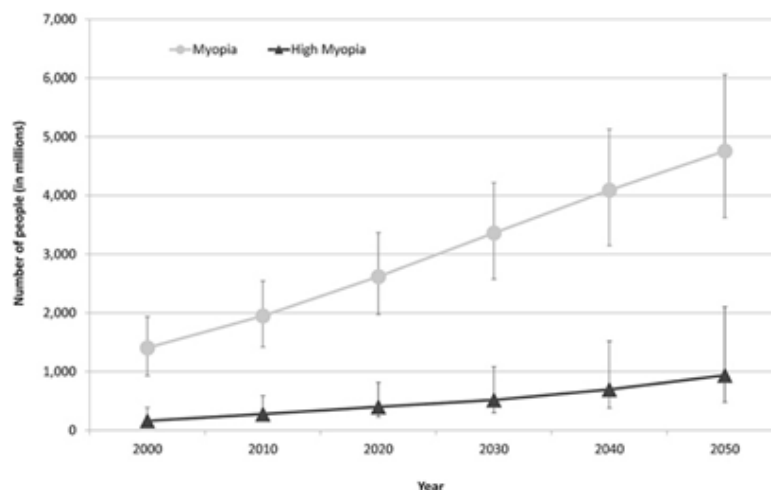


Figura 1. Prevalencia de la miopía y miopía magna entre los años 2000 y 2050(13)

tiempo de actividades en visión próxima, el incremento de uso de aparatos electrónicos como tablets y teléfonos móviles, así como la concentración de la población en viviendas de menor tamaño y ambientes más cerrados. Esta tendencia se vio gravemente afectada tras la pandemia de COVID-19 cuyos hábitos de vida cambiaron drásticamente en muy poco tiempo, demostrando así la influencia de los factores externos en el aumento de la miopía. Estos hábitos perjudiciales se tradujeron en un aumento del tiempo en la realización de tareas en distancia próxima.(13)

Entre los factores de riesgo de padecer miopía encontramos una base genética, por lo que existe mayor prevalencia de miopía en niños cuyos padres son miopes, también influyen factores ambientales, como la etnia, altura y ritmos circadianos. La excesiva realización de tareas en visión próxima se apunta como un factor en el incremento y aparición de la miopía, debido al aumento del esfuerzo en el músculo ciliar durante la acomodación, siendo el exceso de acomodación un factor de incremento.(14)

Pasar mucho tiempo al aire libre se presenta por otro lado como un factor protector, ya que la luz solar afecta en el crecimiento de la longitud axial del ojo; por un lado, se presume que gracias a la regulación que esta tiene en los ciclos circadianos y liberación de moléculas moderadoras en el crecimiento ocular; y por otro lado debido a que si realizamos actividades al aire libre se realizan actividades con intensidad y calidad lumínica suficiente, realizando menos esfuerzos acomodativos. También se postula la posible influencia de otros factores antropométricos como reguladores, aunque aún han sido poco estudiados.(12)

La miopía es también un factor desencadenante de numerosas enfermedades oculares como el desprendimiento de retina, la retinopatía miópica y el glaucoma de ángulo abierto, lo que contribuye a una pérdida de visión y ceguera.(15) También puede incidir negativamente en la formación de cataratas, tanto nuclear como subcapsular posterior, así como degeneración macular miópica, cuyo riesgo es mayor en miopías magnas, pero igualmente significativo en miopías bajas y moderadas.(4) Estas consideraciones, deben suponer una alerta para la prevención y evitar su evolución.

Actualmente, las dianas terapéuticas se centran en el control de su progresión. Entre los métodos utilizados para intentar mitigar o parar su incremento están los colirios de atropina, las lentes de ortoqueratología, las lentes de contacto y las lentes oftálmicas de control de miopía basadas en la utilización de desenfoque

periférico.(16) El tratamiento de la evolución miópica puede parecer "a priori" una solución poco efectiva, pero mantener la miopía en -1,00 dioptrías frente a -3,00 dioptrías, reduce el riesgo de degeneración macular en 4 veces y el desprendimiento de retina en 3 veces ya que el riesgo de padecer estas patologías aumenta logarítmicamente por encima de las dos dioptrías.(17)

Debido al aumento de la prevalencia de la miopía en los últimos años, es importante conocer cómo ralentizar su progresión para reducir el riesgo de pérdida de visión y de desarrollar patologías oculares que son un peligro para la salud. Además de ser necesario conocer la eficacia de los tratamientos de control de miopía, también deben conocerse los efectos secundarios asociados que estos tratamientos pudiesen originar.

La atropina es un tratamiento ampliamente utilizado y validado como efectivo, pero al ser un tratamiento farmacológico pautado a largo plazo en dosis diaria, aunque en baja concentración, en este trabajo se estudiarán los posibles efectos que este puede producir en el polo anterior del ojo, que es precisamente donde se instila.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, analítico y experimental que incluyó un seguimiento a 68 niños miopes entre 4 y 16 años de la Unidad de Miopía del Hospital Clínico San Carlos (Madrid, España) con indicación de tratamiento farmacológico de colirio de atropina 0,025%. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos (HCSC), el 19 de abril de 2022. El proceso de selección se realizó teniendo en cuenta unos criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con edades comprendidas entre los 4 y los 16 años que han sido (reclutados en los Centros de Especialidades de Avda. De Portugal y Modesto Lafuente dependientes de HCSC con sospecha o diagnóstico de miopía).
- Consentimiento Informado firmado tanto por los padres como por los pacientes con edades entre los 12 y 16 años.
- Pacientes con Agudeza visual (AV) monocular con la mejor compensación igual o superior a 0,2 logMAR.
- Pacientes cuyo defecto refractivo en equivalente esférico sea superior a -1 dioptrías (D) de miopía.
- Pacientes con astigmatismo igual o inferior a +/- 2,00D y anisometropía igual o inferior a 1,50 D.

Criterios de Exclusión:

- Anomalías de la visión binocular y estrabismo.

- Alteraciones en el fondo de ojo que se consideren excluyentes por parte del examinador.
- Patologías oculares del segmento anterior y patologías del segmento posterior que impidan una buena visión.
- Ambliopía.
- Cirugías oculares previas.
- Patologías sistémicas o presencia de alguna circunstancia que impida la realización del examen completo al paciente.

Una vez validada la participación de los sujetos, tras observar que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, y dispuesta su conformidad con la firma del consentimiento informado, se tomó medidas de los distintos parámetros. Esta batería de medidas fue repetida en la visita inicial, a los 6 y 12 meses. Todas las pruebas se realizaron en el Servicio de Oftalmología del HCSC. Estas se realizaron según sus competencias profesionales por oftalmólogos y optometristas adscritos al estudio.

Para la toma de medidas optométricas objetivas, se contó con los siguientes sistemas y se anotaron los resultados en la hoja mostrada en el anexo II: Sistema Pentacam® (Oculus, GmbH, Wetzlar, Alemania), Keratograph® (Oculus GmbH, Wetzlar, Alemania), Tomey EM-4000® (Tomey Corporation, Japón), Lenstar 900® (Haag-Streit Holding, Köniz, Suiza), KR-1W® (Topcon Corporation, Japón), HRK -7000® (Huvitz, Anyang, Corea del Sur), Lámpara de hendidura BM - 900 (Haag-Streit Holding, Köniz, Suiza).

Análisis estadístico:

Este se realizó con el programa IBM SPSS Statistics Versión 26.0. Las variables cuantitativas se expresaron con su media y desviación estándar en el caso de seguir la normalidad, en caso contrario se mostró la mediana (p50) y el rango intercuartílico (p25, p75).

Para las comparaciones entre meses se empleó la T de Student para muestras apareadas en variables que seguían la normalidad o bien la prueba de Wilcoxon en aquellas variables no paramétricas. Por último, en las correlaciones se utilizó la correlación de Pearson en las variables con distribución normal, o su contraparte no paramétrica, la correlación de Spearman. Se tomó un valor estadísticamente significativo $p < 0,05$. En el caso de obtener significancia estadística, se realizó el estudio a los 6 meses para comprobar si estos cambios se habían producido anteriormente. Aunque se valoró estudiar aleatoriamente uno de los dos ojos, cuando se presentaron los resultados al Servicio de Estadística del Hospital Clínico San Carlos, se realizó un muestreo previo y se obtuvo que los valores obtenidos por uno u otro ojo respondían a una evolución y punto de partida similares, por tanto, se realizó el estudio sobre los dos ojos, basándose en las ecuaciones de estimación generalizada.(18, 19)

RESULTADOS

Se realizó un seguimiento a 68 pacientes miopes de la unidad de miopía del Hospital Clínico San Carlos, de los cuales 44 fueron niños y 24 niñas, de edad media $9,8 \pm 2,5$ años. La distribución por edades de los participantes se recoge en la Figura 2.

Se obtuvieron las medias de la medida de la refracción ciclopléjica en equivalente esférico (valor de la esfera sumado a la mitad del cilindro, expresado como (EE)) y los datos biométricos oculares del parámetro de longitud axial (Tabla 1).

Esta tabla ha sido organizada en función de las medias de los valores obtenidos cada seis meses. Se obtuvieron cambios medios estadísticamente significativos en el equivalente esférico refractivo (EE) a los 12 meses con



Figura 2. Número de pacientes por edades

un incremento de - 0,23 D respecto a la medida basal. En cuanto a longitud axial (LAX), se observaron cambios significativos desde la etapa inicial hasta 12 meses ($p < 0.001$), viéndose incrementado en 0,20 mm. Este valor medio había aumentado 0,16 mm en los 6 meses siguientes.

Se analizó el valor medio y desviación estándar de las medidas realizadas del diámetro pupilar en condiciones fotópicas (FOT) y mesópicas (MES), (Tabla 2). Se obtuvieron aumentos pupilares medios estadísticamente significativos de 0,81 mm en condiciones mesópicas y de 1,28 mm en condiciones fotópicas a los 12 meses. En el análisis posterior, realizado en la etapa intermedia a 6 meses, se obtuvo un incremento aun mayor de 1,38 mm en condiciones fotópicas y 0,88 mm en condiciones mesópicas.

Se obtuvieron los resultados de las medidas obtenidas para la ruptura de la estabilidad lagrimal (NIK BUT) (Tabla 3). En el tiempo de primera ruptura lagrimal no se encontraron cambios estadísticamente significativos. Se observó un incremento de 0,73 seg, a los 12 meses, para el valor del tiempo de ruptura lagrimal media $p = 0,10$ en el caso del tiempo de ruptura lagrimal medio.

En relación con los valores de densidad media de células del endotelio corneal por milímetro cuadrado (Tabla 4), no se observó un cambio significativo estadística y clínicamente en el recuento endotelial corneal a los 12 meses de seguimiento.

Se obtuvo la media de las medidas correspondientes al grosor corneal en la región del ápex, potencias del radio de curvatura corneal más plano y curvo (K1 y K2 respectivamente), media del astigmatismo y asfericidad corneal (tabla 5). Se obtuvo un aumento en el parámetro de la medida del astigmatismo calculado por la diferencia de meridianos, el cual fue estadísticamente significativo a los 12 meses. Se pudo observar cómo el valor de este parámetro experimentó un incremento de 0,13 D en la medida a los 12 meses. En el resto de los parámetros analizados en la presente tabla no se obtuvo significancia estadística.

Se analizaron aspectos que pudiesen estar correlacionados entre sí para valorar si los cambios producidos en algunos de ellos pudiesen implicar cambios en otros y así valorar su dependencia o independencia, así como la fortaleza de esta relación si la hubiese.

Para ello se interrelacionaron aspectos como la LAX, EE, FOT y MES (Tabla 6). Así pues, se obtuvo la correlación entre el diámetro pupilar y LAX.

Se obtuvieron unos valores de correlación débil entre los parámetros de longitud axial y diámetro pupilar, tanto en condiciones fotópicas como mesópicas, así como entre la longitud axial y la refracción obtenida. Estos últimos, presentan una correlación negativa debida a la

diferencia de signos entre variables.

Para el posterior análisis, comparación y discusión se procedió a realizar una representación gráfica de los valores obtenidos por la longitud axial, refracción y ambos diámetros pupilares estudiados en los periodos: basal a los 6 y 12 meses. Figuras (3 a 6)

DISCUSIÓN

Este trabajo muestra los resultados de los cambios producidos en el polo anterior de ojos de una población infantil miope tras 12 meses en tratamiento con atropina. Durante la realización del estudio se llevó a cabo la recopilación de valores de refracción, longitud axial, recuento endotelial, medida del diámetro pupilar en condiciones de baja y alta iluminación, ruptura de la estabilidad lagrimal, medida del grosor corneal, potencia del radio de curvatura más curvo y plano, medida del astigmatismo y valor de la asfericidad corneal. Entre los principales hallazgos encontrados destaca el aumento de la longitud axial y de la refracción esfero equivalente, el incremento del diámetro pupilar en condiciones mesópicas y fotópicas, además de ausencia de cambios en la densidad de células endoteliales.

Se observó una estabilización de la progresión de la longitud axial, a pesar del aumento comparado con el valor inicial (Tabla 1). Asimismo, se puede hablar de un crecimiento normal entre los 6 primeros meses y los 6 últimos ($< 0,05$ en 6 meses). A pesar de los cambios mostrados, estos pueden estar relacionados con periodo de crecimiento fisiológico. Al aumentar la longitud axial, aumenta también la refracción, guardando cierta relación establecida de 3 dioptrías por cada milímetro, asociando este tipo de miopía con el perfil axial. Estudios anteriores también muestran la evolución de la longitud axial y refracción en pacientes tratados con atropina, mostrando una ralentización de su progresión, en comparación a los valores normales esperados si no fueran tratados, pudiendo reducir hasta un 50% su progresión, según estudios del instituto de visión Brien Holden. Se podría afirmar en este caso, que si un niño tiene - 2,50 dioptrías a los 6 años, a los 17 tendría -5,70, en comparación a los -4,10 que se esperaría si inicia un control de miopía a bajas dosis.(20-28) En este sentido, observamos también como en el trascurso del presente estudio, se produjo un crecimiento prácticamente igual al del ojo emélope, tanto en refracción como en longitud axial (Tabla 1)

Respecto a los valores de las medidas del diámetro pupilar, los estudios ATOM (20) y LAMP (24) sobre el uso de atropina para el control de miopía, exponen también efectos secundarios, descritos en el principio activo, en

el diámetro pupilar en condiciones mesópicas y fotópicas, mostrando un aumento significativo clínica y estadísticamente significativo ($p < 0,05$), 0,74 mm para la dosis de 0,01%, 2,25 mm y 3,11 mm para la dosis de 0,1% y 0,5% respectivamente. Datos que concuerdan con los mostrados en el presente estudio, en el que se obtuvo un aumento de más de un milímetro de media en ambos ojos (Tabla 2). Este parámetro es importante, ya que actualmente se plantean teorías en la práctica clínica que postulan el posible efecto terapéutico mayor en las pupilas más dilatadas a través de la cascada bioquímica que controla la progresión de la miopía. Se propone que fuese desencadenada esta por el desenfoque periférico generado por la dilatación pupilar. Por este motivo se realizaron en el presente estudio las correlaciones entre el diámetro pupilar y la longitud axial. Además, se planteó incorporar la pupila mesópica (menos estudiada) por intuir que la fotópica podría estar más ligada a valores de sensibilidad lumínica y no de absorción del medicamento. Sin embargo, no se encontró una correlación fuerte entre ambos. Por otro lado, esta relación no se ha podido cotejar con otras investigaciones, ya que no se ha reportado ningún estudio descrito en la bibliografía que compare estos valores. Estos resultados nos hacen pensar que tal vez se deban continuar estos con mayor tamaño muestral y mayor tiempo para valorar si estos factores pudiesen mantener gracias a ello, relaciones más fuertes y así poder valorar si el aumento de tamaño pupilar debido al tratamiento con atropina en dilución fuese un factor de éxito en su terapéutica. Por otro lado, el incremento de diámetro pupilar es suficiente para afectar el estilo de vida de los pacientes generando mayor fotofobia y dilatación debida al fármaco en ambas circunstancias, con lo que tal vez se deban realizar cuestionarios durante su instilación a este respecto, así como adecuar la dosis a las circunstancias de cada paciente. Actualmente los fabricantes de lentes oftálmicas de control de miopía están incorporando lentes fotocromáticos a su catálogo de productos, tal vez sea debido a estos efectos estudiados.

En cuanto al valor del NIKBUT, medido como FNIBUT (primera ruptura de la estabilidad lagrimal por pequeña que sea el área afectada) y MNIBUT (ruptura de estabilidad lagrimal que afecta a un área de mayor tamaño, de al menos de 4 cuadrantes adyacentes), no se ha podido comparar los resultados obtenidos con otros similares, ya que no se han encontrado en la literatura estudios que comparen esta medida pre y post con instilación del colirio de atropina. Sin embargo, sí que se obtuvieron los valores normales del NIBUT (TRL) en $10,95 \pm 2,02$ seg, por debajo de los obtenidos en el estudio. El valor de significancia estadística obtenido en este estudio, a pesar de ser superior al establecido, es bajo, posiblemente debido al tamaño de muestra o tiempo de estudio.(29)

Comparando los resultados obtenidos en el presente estudio con otros realizados previamente en población pediátrica respecto a los valores de recuento endotelial se puede observar que en estudios como el de Tian et al.,(30) se muestran los efectos citotóxicos de atropina en concentraciones más altas a las administradas en este estudio, y cómo se producen cambios apoptóticos, de polimegatismo y pleomorfismo en las células del endotelio corneal para dosis de atropina superiores a 0,3125 g/L hasta 40 g/L, sin mostrar cambios para dosis de 0,15625 g/L respecto del grupo control. Datos que concuerdan con los obtenidos en el presente estudio ya que no se presentan cambios estadística o clínicamente significativos. Además, la población reclutada en este poseía un RE superior a 3000 células por mm^2 tanto en la medida basal como en las consecutivas (Tabla 4), estos valores se sitúan en los valores medios de una población infantil sana, con lo que por un lado podemos valorar que tener miopía, al menos en los valores estudiados no influye en un menor valor de contaje endotelial y por otro lado que el colirio de atropina no parece afectar en el periodo estudiado de una manera significativamente clínica en este aspecto.

En cuanto a los valores de medida del grosor corneal, en el presente estudio no se encontraron cambios significativos tras el tratamiento con atropina (Tabla 5). Contrastando los resultados con otros estudios como el de Sharma et al.,(31) en el que se realizó una comparación entre un grupo de niños de tratamiento al que se administraba colirio de atropina a dosis bajas de 0,01% y un grupo control al que se administró placebo, tampoco se encontraron cambios estadísticamente significativos en la medida del grosor corneal central entre grupos, obteniéndose un cambio de $0,00 \pm 0,01$ mm en ambos grupos (p valor = 0,489). Parece ser que a este respecto no cabe encontrar grandes diferencias a un periodo con una dosis baja en dilución, a pesar de ello, es importante seguir valorando este parámetro ya que estos tratamientos para la ralentización de la miopía se realizan de media a 3 incluso a 5 años y en muchos casos el niño pasará a la pubertad, donde surgen algunas ectasias que acompañan al adelgazamiento corneal, como el queratocono o la degeneración marginal pelúcida. En tal caso, continuar con el control de esta medida podría ser valioso para su diagnóstico precoz.

Respecto a las medidas de las potencias del radio de curvatura corneal más plano y curvo (K1 y K2) (Tabla 5), en este estudio no se encontraron cambios estadísticamente significativos entre visitas. En otras investigaciones como la de Kumaran et al.(32) en la que se administró una dosis de atropina al 1% a niños miopes, se observó una disminución de la curvatura corneal entre el inicio del estudio y a los 36 meses, siendo esta disminución de K igual a $-0,13$ D. En el estudio de Sharma et al.,(31) también se observa un cambio significativo en

la curvatura corneal, obteniendo un valor mayor en el grupo placebo que en el grupo de tratamiento con atropina, siendo $0,29 \pm 0,3$ D y $0,16 \pm 0,28$ D ($p < 0,01$). Tal vez a los 12 meses los niños sufren un incremento en la curvatura independiente del tratamiento y que sea mayormente provocado por el crecimiento natural del ojo. La diferencia en el valor de las medidas queratométricas entre estudios podría ser debido también a la diferencia de periodo de duración del estudio, o a la evolución natural de la miopía en ojos con un componente miópico refractivo fuerte que no tiende a aplanar y no tanto a la diferencia en la dosis de atropina administrada.

Si comparamos los cambios obtenidos en este estudio para el valor del astigmatismo corneal con otros estudios como el de Wang et al.(33) que también cuantificaron la medida de este componente tras la instilación de atropina en un grupo de niños miopes, se puede observar que en el suyo aumentó el astigmatismo corneal significativamente de forma similar en los grupos de atropina al 0,02% y 0,01%, aumentando en un valor de $-0,20 \pm 0,34$ D, $-0,22 \pm 0,36$ D respectivamente. Aunque clínicamente este cambio no resulta ser significativo, ya que fue solamente de $-0,02$ D con una elevada desviación estándar. En el presente estudio, a pesar de obtener un resultado estadísticamente significativo a los 12 meses ($p=0,02$), el incremento de astigmatismo corneal obtenido fue solamente de $-0,11$ D con elevada desviación estándar, mayor que el obtenido por Wang et al., pero también clínicamente irrelevante.

Al ser tan leve el cambio, podría deberse a cambios naturales producidos en los ojos infantiles en el proceso madurativo, aunque tampoco han sido estudiados en profundidad en la literatura científica.

El presente trabajo tiene como fortalezas:

- Es un estudio aleatorizado.
- Se han recopilado medidas de un total de 68 pacientes y se han incluido en el estudio los dos ojos.
- Se realizan revisiones cada 6 meses lo que permite realizar un seguimiento continuado de cada participante.

También tiene limitaciones tales como:

- Se incluyen participantes de distintas etnias sin haber sido agrupados y también falta de grupo control para realizar comparaciones.
- No es posible conocer los efectos de la atropina en el polo anterior muy a largo plazo puesto que se limita a 12 meses.

CONCLUSIONES

Por todo lo expuesto anteriormente, del presente estudio se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. El tratamiento de la atropina al 0,025% no afecta al recuento de células endoteliales corneales, al grosor corneal, a la potencia del radio de curvatura más curvo y plano, así como tampoco al valor de la asfericidad corneal ni al tiempo de ruptura lagrimal.
2. El empleo de colirio de atropina 0.025% produce un esperado aumento del diámetro pupilar, bien tolerado por los pacientes del estudio y no produce cambios en la estabilidad lagrimal.
3. No existe correlación entre los parámetros de longitud axial ocular y el equivalente esférico refractivo.
4. Se precisa de estudios a largo plazo que evalúen los efectos en el polo anterior de diferentes dosis de atropina a largo plazo

N = 68	EE [D]	LAX [mm]
Basal	-2,36 ± 1,21	24,37 ± 0,87
6M	-2,37 ± 1,23 (p=0,51)	24,41 ± 0,83 (p<0,001)
12M	-2,59 ± 1,31 (p=0,002)	24,57 ± 0,98 (p<0,001)

Tabla 1. Cambio longitudinal de la refracción y longitud axial

Basal: medidas tomadas al inicio del estudio; 6M: medidas tomadas a los 6 meses del inicio del estudio; 12M medidas tomadas a los 12 meses del inicio del estudio; EE: Equivalente Esférico; LAX: Longitud Axial

N = 68	Mesópica [mm]	Fotópica [mm]
Basal	6,44 ± 0,98	3,62 ± 0,77
6M	7,32 ± 0,71 (p<0,001)	5,00 ± 1,09 (p<0,001)
12M	7,25 ± 0,74 (p<0,001)	4,90 ± 1,06 (p<0,001)

Tabla 2. Cambio longitudinal de las pupilas

Basal: medidas tomadas al inicio del estudio; 6M: medidas tomadas a los 6 meses del inicio del estudio; 12M medidas tomadas a los 12 meses del inicio del estudio

N = 68	FNIK BUT [s]	MNIK BUT [s]
Basal	12,49 ± 6,14	13,85 ± 5,86
12M	12,91 ± 5,43 (p<0,17)	14,58 ± 5,10 (p<0,10)

Tabla 3. Cambio longitudinal del NIK BUT

Basal: medidas tomadas al inicio del estudio; 12M medidas tomadas a los 12 meses del inicio del estudio; FNIK BUT: primera ruptura de la estabilidad lagrimal por pequeña que sea el área afectada. MNIK BUT: realiza la medición cuando de la ruptura de estabilidad lagrimal cuando afecta a un área de mayor tamaño, de al menos de 4 cuadrantes adyacentes

N = 68	Recuento endotelial [mm ²]
Basal	3043 ± 240
12M	3023 ± 219 (p<0,55)

Tabla 4. Cambio longitudinal del recuento endotelial

Basal: medidas tomadas al inicio del estudio; 12M medidas tomadas a los 12 meses del inicio del estudio

N = 68	PACH [μm]	K1 [D]	K2 [D]	AST [D]	Q
Basal	548 \pm 33	43,04 \pm 1,32	44,09 \pm 1,34	1,09 \pm 0,44	-0,39 \pm 0,11
6M	548 \pm 32 (p=0,54)	43,05 \pm 1,28 (p=0,43)	44,20 \pm 1,30 (p=0,61)	1,15 \pm 0,48 (p=0,09)	-0,37 \pm 0,11 (p=0,14)
12M	548 \pm 33 (p=0,81)	42,64 \pm 1,24 (p=0,16)	43,86 \pm 1,20 (p=0,09)	1,22 \pm 0,52 (p=0,02)	-0,37 \pm 0,10 (p=0,63)

Tabla 5. Cambio longitudinal de las medidas realizadas con Pentacam®

Basal: medidas tomadas al inicio del estudio; 6M: medidas tomadas a los 6 meses del inicio del estudio; 12M medidas tomadas a los 12 meses del inicio del estudio; PACH: grosor corneal en la región del ápex; K1: potencia del radio de curvatura corneal más plano (menos potente); K2: potencia del radio corneal más curvo (más potente); AST: medida del astigmatismo calculado por la diferencia entre ambos meridianos, K1 y K2; Q: asfericidad corneal de la constante cónica, refiriendo a la diferencia en curvatura respecto de una esfera, adimensional

N = 68	LAX - MES	LAX - FOT	LAX - EE
Basal	R=0,28 (p<0,01)	R=0,09 (p=0,40)	R=-0,34 (p<0,001)
6M	R=0,30 (p<0,01)	R=0,20 (p=0,06)	R=-0,36 (p<0,001)
12M	R=0,29 (p<0,01)	R=0,08 (p=0,54)	R=-0,37 (p<0,01)

Tabla 6. Valores de correlación

Basal: medidas tomadas al inicio del estudio; 6M: medidas tomadas a los 6 meses del inicio del estudio; 12M medidas tomadas a los 12 meses del inicio del estudio; LAX – MES: correlación entre las medidas de la longitud axial del ojo, con el diámetro pupilar en condiciones mesópicas; LAX – FOT: correlación entre las medidas de la longitud axial del ojo, con el diámetro pupilar en condiciones fotópicas; LAX – (EE): correlación entre las medidas de la longitud axial del ojo, con la refracción esférica sumada a la mitad del cilindro.

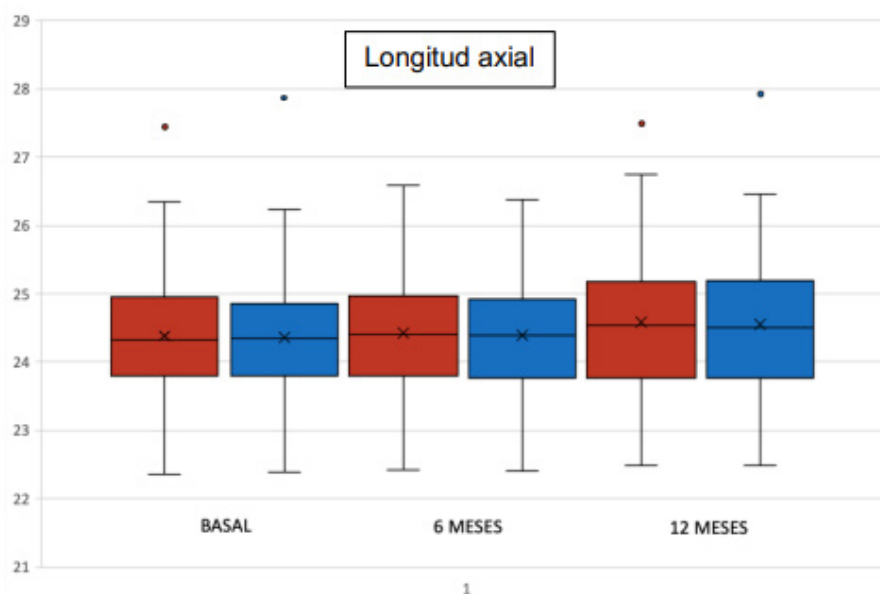


Figura 3. Representación de la longitud axial en milímetros (mm) en el eje vertical. En color rojo para el ojo derecho y azul para el izquierdo, en cada una de las visitas

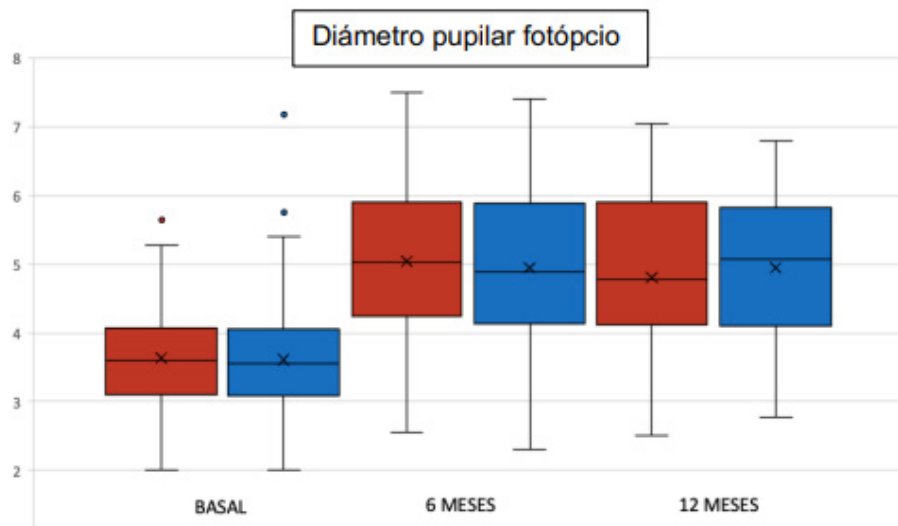


Figura 4. Representación del diámetro pupilar fotópico en milímetros (mm) en el eje vertical. En color rojo para el ojo derecho y azul para el izquierdo, en cada una de las visitas

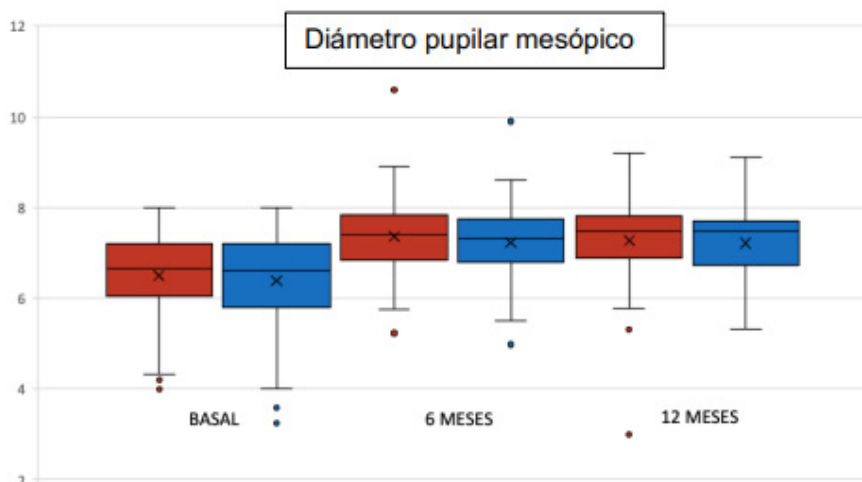


Figura 5. Representación del diámetro pupilar mesópico en milímetros (mm) en el eje vertical. En color rojo para el ojo derecho y azul para el izquierdo, en cada una de las visitas

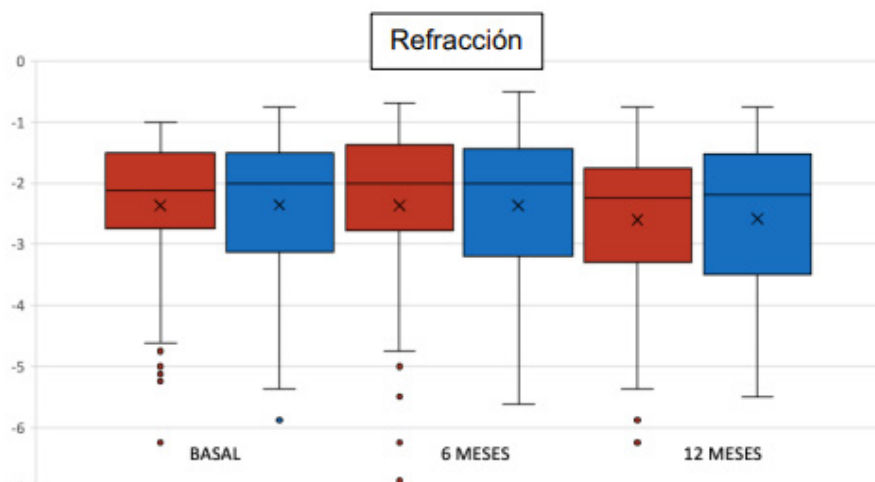


Figura 6. Representación del valor de la refracción esferoequivalente en dioptrías (D) en el eje vertical. En color rojo para el ojo derecho y azul para el izquierdo, en cada una de las visitas

REFERENCIAS

- Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(1).
- Vitale S, Sperduto RD, Ferris FL. Increased Prevalence of Myopia in the United States Between 1971-1972 and 1999-2004. *Archives of Ophthalmology*. 2009;127(12):1632-9.
- Tideman JW, Pärssinen O, Haarman AEG, et al. Evaluation of Shared Genetic Susceptibility to High and Low Myopia and Hyperopia. *Jama Ophthalmology*. 2021;139(6):601-9.
- Haarman AEG, Enthoven CA, Tideman JW, et al. The Complications of Myopia: A Review and Meta-Analysis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2020;61(4).
- Tedja MS, Haarman AEG, Meester-Smoor MA, et al. IMI - Myopia Genetics Report. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019;60(3):M89-M105.
- Wolffsohn JS, Flitcroft DI, Gifford KL, et al. IMI - Myopia Control Reports Overview and Introduction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019;60(3):M1-M19.
- Tideman JW, Polling JR, Vingerling JR, et al. Axial length growth and the risk of developing myopia in European children. *Acta Ophthalmologica*. 2018;96(3):301-9.
- Diez PS, Yang LH, Lu MX, et al. Growth curves of myopia-related parameters to clinically monitor the refractive development in Chinese schoolchildren. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2019;257(5):1045-53.
- Mutti DO, Sinnott LT, Mitchell GL, et al. Ocular Component Development during Infancy and Early Childhood. *Optometry and Vision Science*. 2018;95(11):976-85.
- Flitcroft DI. Emmetropisation and the aetiology of refractive errors. *Eye*. 2014;28(2):169-79.
- Mutti DO, Mitchell GL, Jones LA, et al. Axial growth and changes in lenticular and corneal power during emmetropization in infants. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005;46(9):3074-80.
- Ye S, Liu SX, Li WL, et al. Associations between anthropometric indicators and both refraction and ocular biometrics in a cross-sectional study of Chinese schoolchildren. *Bmj Open*. 2019;9(5).
- 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(5):1036-42.
- Gueemes-Villahoz N, de Liano RG, Angel PP, et al. Lifestyle Factors in Myopic Spanish Children. *Children-Basel*. 2024;11(2):18.
- Hyman L, Gwiazda J, Marsh-Tootle WL, et al. The Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET): Design and general baseline characteristics. *Controlled Clinical Trials*. 2001;22(5):573-91.
- Shinojima A, Negishi K, Tsubota K, et al. Multiple Factors Causing Myopia and the Possible Treatments: A Mini Review. *Frontiers in Public Health*. 2022;10.
- Cooper J, Tkatchenko AV. A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. *Eye & Contact Lens-Science and Clinical Practice*. 2018;44(4):231-47.
- Fau C, Nabzo S, Nasabun V. ¿Selección de ojos o pacientes? Trampa estadística. *Revista mexicana de oftalmología*. 2020;94(1):53-4.
- Cheng CY, Liu JH, Chiang SC, et al. Statistics in ophthalmic research: two eyes, one eye or the mean? *Zhonghua yi xue za zhi = Chinese medical journal; Free China ed*. 2000;63(12):885-92.
- Chia A, Chua WH, Cheung YB, et al. 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(2):347-54.
- Fu AC, Stapleton F, Wei L, et al. Effect of low-dose atropine on myopia progression, pupil diameter and accommodative amplitude: low-dose atropine and myopia progression. *British Journal of Ophthalmology*. 2020;104(11):1535-41.
- Larkin GL, Tahir A, Epley KD, et al. Atropine 0.01% Eye Drops for Myopia Control in American Children: A Multiethnic Sample Across Three US Sites. *Ophthalmology and Therapy*. 2019;8(4):589-98.
- Moon JS, Shin SY. The diluted atropine for inhibition of myopia progression in Korean children. *International Journal of Ophthalmology*. 2018;11(10):1657-62.
- Yam JC, Jiang YN, Tang SM, et al. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study <i>A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control</i>. *Ophthalmology*. 2019;126(1):113-24.
- Clark TY, Clark RA. Atropine 0.01% Eyedrops Significantly Reduce the Progression of Childhood Myopia. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2015;31(9):541-5.
- Joachimssen L, Böhringer D, Gross NJ, et al. A Pilot Study on the Efficacy and Safety of 0.01% Atropine in German Schoolchildren with Progressive Myopia. *Ophthalmology and Therapy*. 2019;8(3):427-33.
- Lee JJ, Fang PC, Yang IH, et al. Prevention of myopia progression with 0.05% atropine solution. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2006;22(1):41-6.
- Sacchi M, Serafino M, Villani E, et al. Efficacy of atropine 0.01% for the treatment of childhood myopia in European patients. *Acta Ophthalmologica*. 2019;97(8):E1136-E40.
- Singh S, Srivastav S, Mohamed A, et al. Non-invasive Tear Film Assessment in Normal Population: Effect of Age, Sex, and Interparametric Relationship. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:5.
- Tian CL, Wen Q, Fan TJ. Cytotoxicity of atropine to human corneal epithelial cells by inducing cell cycle arrest and mitochondrion-dependent apoptosis. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2015;67(10):517-24.
- Sharma I, Das GK, Rohatgi J, et al. Low Dose Atropine in Preventing the Progression of Childhood Myopia: A Randomised Controlled Trial. *Current Eye Research*. 2023;48(4):402-7.
- Kumaran A, Htoon HM, Tan D, et al. Analysis of Changes in Refraction and Biometry of Atropine- and Placebo-Treated Eyes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015;56(9):5650-5. doi: 10.1167/iov.14-14716. PubMed PMID: WOS:000362882800078.
- Wang M, Cui C, Sui Y, et al. Effect of 0.02% and 0.01% atropine on astigmatism: a two-year clinical trial. *Bmc Ophthalmology*. 2022;22(1):9.

ABREVIATURAS

- EE: Equivalente Esférico
- RE: Recuento Endotelial
- NIKBUT: Tiempo de Ruptura Lagrimal No Invasivo
- PACH: Grosor corneal
- HCSC: Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos
- AV: Agudeza Visual
- D: Dioptrías
- LAx: Longitud Axial
- DE: Desviación Estándar
- FOT: Diámetro pupilar en condiciones fotópicas
- MES: Diámetro pupilar en condiciones mesópicas
- FNIK BUT : Primer Tiempo de Ruptura Lagrimal No Invasivo.
- MNIK BUT: Máxima área del Tiempo de Ruptura Lagrimal No Invasivo
- K1: Potencia del radio de curvatura corneal más plano (menos potente) expresado en dioptrías
- K2: Potencia del radio corneal más curvo (más potente) expresado en dioptrías
- AST: Astigmatismo calculado por la diferencia entre ambos meridianos expresado en dioptrías
- Q: Asfericidad