



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

Control de la miopía con lentes de contacto ¿qué dicen los resultados clínicos?

Presentado por: Maider Loidi Lasa

Tutelado por: Cristina Valencia y Andrea Novo

Tipo de TFG: Revisión

En Valladolid a, 19 de mayo de 2022

ÍNDICE

ÍNDICE.....	2
RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	3
1.INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN:.....	4
2.OBJETIVOS:.....	5
3.MATERIAL Y MÉTODOS:	5
4.RESULTADOS:	6
4.1.FUNCIONAMIENTO DE DIFERENTES MÉTODOS PARA EL CONTROL DE MIOPIA:	6
4.2.LENTES DE CONTACTO BLANDAS MULTIFOCALAS:	7
4.2.1.Casos clínicos y series de casos:	7
4.2.2.Estudios con grupo control:	7
4.2.3.Ensayo clínico aleatorizado:	8
4.3.ORTOQUERATOLOGÍA:	8
4.3.1.Casos clínicos y series de casos:	8
4.3.2.Estudios con grupo control:	9
4.3.3.Ensayo clínico aleatorizado:	9
4.4.FÁRMACOS:	10
4.4.1.Casos clínicos y series de casos:	10
4.4.2.Estudios con grupo control:	10
4.4.3.Ensayo clínico aleatorizado:	11
4.5.TERAPIAS COMBINADAS:	12
4.5.1.Terapia combinada de atropina y lentes de desenfoque periférico:.....	12
4.5.1.1.Casos clínicos y series de casos:	12
4.5.1.2.Estudios con grupo control:.....	12
4.5.1.3.Ensayo clínico aleatorizado:.....	13
5.DISCUSIÓN:.....	14
5.1.LENTES DE CONTACTO BLANDAS MULTIFOCALAS:	14
5.2.ORTOQUERATOLOGÍA:	14
5.3.FÁRMACOS:	15
5.4.TERAPIAS COMBINADAS:	15
6.CONCLUSIONES:	16
7.LIMITACIONES Y LÍNEAS DE FUTURO:.....	16
8.BIBLIOGRAFÍA:.....	17

RESUMEN

El rápido aumento de la cantidad de miopes en el mundo ha hecho que se hayan desarrollado varias técnicas para el control de su progreso. Todos estos métodos tienen diferentes bases teóricas y se basan en diferentes mecanismos para su funcionamiento, algunos conocidos y otros no tanto.

Para poder demostrar su eficacia, han sido y están siendo sometidos a varios estudios. El diseño de cada uno de estos estudios garantiza una mayor o menor calidad de la evidencia científica que se consigue a través de ellos y es por ello por lo que no solo hay que tener en cuenta el resultado de cada uno de ellos, sino que también el tipo de estudio que es.

Todos los métodos mencionados en esta memoria, es decir, el uso de lentes blandas multifocales, la ortoqueratología, el uso de fármacos y la combinación de algunas de estas técnicas, se han probado en casos aislados, en estudios con grupos control, y en ensayos clínicos aleatorizados. La conclusión de todos estos estudios es que todas las terapias son efectivas en mayor o menor medida.

El objetivo del control de la miopía es reducir el riesgo de complicaciones asociadas a un grado elevado de esta ametropía, ya que, para ello, no sirve con solamente corregirla. Por ello, el desarrollo de estos nuevos tratamientos, aunque no nos permitan vivir en un mundo libre de miopía, puede ayudarnos a reducir los casos de ceguera debidos a estas complicaciones.

ABSTRACT

The number of cases of myopia is growing fast, which has led to the development of diverse methods for its control. There are various techniques for myopia control, each one with different theoretical basis and mechanisms, some of them are known, while others are still being studied.

All of these methods have been studied to demonstrate their efficacy. These studies are differently designed, and that is the reason why their scientific evidence is more or less valuable, so not only the result they supply is important, but also the way the study was made.

The use of multifocal contact lenses, orthokeratology, drugs, and the combination of some of these therapies have been tested in some series of cases, in studies with a control group, and in randomized clinical trials. These studies conclude that each of these methods are effective to some extent.

The objective of the myopia control is to reduce the risk of the complications associated with a high myopia because, in order to achieve that, we cannot rely on just correcting the ametropia. Even if this new practice of optometry cannot provide us a world free of myopia, it might help in reducing blindness caused by the complications of this ametropia.

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN:

La miopía es un error refractivo en el que los objetos cercanos se ven de manera nítida, mientras que los lejanos se perciben borrosos. Es producida por una mayor longitud del globo ocular o porque la córnea es más curva de lo normal, lo que hace que los rayos provenientes del infinito se enfoquen delante de la retina.¹

Es una ametropía que produce una disminución de la agudeza visual en visión lejana y que, además puede desencadenar miopía magna, causante de varias complicaciones oculares más graves como pueden ser desprendimientos de retina por desgarros periféricos, cataratas, agujeros maculares, adelgazamiento de la coroides y la esclera, glaucoma, etc.²

Este error refractivo afecta al 25-50% de la población adulta en Estados Unidos y Europa,³ lo cual supone un problema global de salud pública. Según los expertos, la población mundial afectada por la miopía llegará al 50% para el año 2050.⁴ En términos económicos, se puede decir que el coste socioeconómico asociado a la miopía está valorado mundialmente en 268.000 millones de dólares americanos.³ Aunque parezca un problema menor, tiene un efecto inmensurable en la salud pública, ya que, la miopía sin corregir es la mayor causante de discapacidad visual evitable. Además, la degeneración macular asociada a la miopía se ha convertido en la principal causa de pérdida visual incorregible.⁴

Por todo lo dicho, se ha optado por estudiar diferentes mecanismos para poder disminuir el progreso de esta ametropía. Dentro de estas técnicas que se consideran efectivas para el control de la miopía se encuentran la ortoqueratología (Orto-K) y el uso de lentes de contacto blandas multifocales. Estas dos estrategias se basan en el desenfoque periférico miópico, lo que haría que disminuyese el crecimiento axial del globo ocular, ralentizando el progreso de la miopía.^{3,5,6} También se ha demostrado la eficacia del uso de fármacos antimuscarínicos, incluyendo la atropina y la pirenzepina,^{3,5,6} aunque se desconoce su mecanismo de acción a la hora de ralentizar el progreso de la miopía. A lo largo de los años también se han considerado otras técnicas, pero su uso ha decaído porque diferentes estudios han demostrado una menor eficacia. Dentro de estos métodos se encuentran la hipocorrección de la miopía, el uso de lentes rígidas permeables al gas (LCRPG), y el uso de lentes oftálmicas bifocales o multifocales.⁵ El uso de estas técnicas ha sido dirigida a jóvenes miopes para evitar las complicaciones previamente mencionadas. Esto se basa en que, cuanto mayor sea el tiempo de progresión, mayor es la probabilidad de desarrollar miopía patológica.³

El concepto del control de miopía se ha desarrollado mucho en poco tiempo, lo que ha dado confianza a muchos profesionales para embarcarse en el uso de estas técnicas, pero sigue siendo una práctica en gran parte desconocida en la cual hay mucho que aprender todavía, por lo que es importante conocer la evidencia científica que respalda todas estas estrategias. Por ello la finalidad de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica de los resultados de estudios de control de miopía e informar sobre la eficacia de diferentes técnicas.

2. OBJETIVOS:

1. Conocer todos los tratamientos de control de miopía.
2. Investigar los resultados de los estudios de control de miopía y su evidencia científica.

3. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para cumplir con los objetivos propuestos. A través de la biblioteca universitaria, se emplearon bases de datos de dominio público como son Google Scholar y PubMed para buscar artículos científicos relacionados con este tema. La búsqueda se realizó en inglés empleando las siguientes palabras clave: myopia, myopia control, myopia control AND contact lens, myopia AND atropine, myopia AND orthokeratology, myopia control case reports, atropine myopia control retrospective, bifocal contact lens myopia control cohort, myopia control orthokeratology cohort study, myopia control orthokeratology case control, combined therapy myopia control, atropine with peripheral defocus myopia control cohort study, myopia control multifocal contact lenses, myopia control with soft contact lenses.

Usando estas palabras clave se encontraron 550 artículos, de los cuales se descartaron 501 porque no cumplían con lo que se buscaba. Tras leer los abstract de los 49 artículos restantes se descartaron otros 14. A través de la bibliografía de los 35 restantes, se obtuvieron otros 9 artículos, por lo que finalmente, se incluyeron 44 estudios.

4. RESULTADOS:

Esta memoria se basa en recoger los resultados clínicos de varios estudios hechos para conocer la efectividad de diferentes métodos para el control de la miopía.

La evidencia científica es el uso consciente, explícito y juicioso de datos válidos y disponibles procedentes de la investigación científica,⁷ pero dependiendo del tipo de estudio realizado, estos datos pueden tener mayor o menor fiabilidad a la hora de hacer una recomendación de una terapia o tratamiento para un paciente, es decir, no todas las evidencias científicas tienen el mismo peso, ya que su fiabilidad también es variable dependiendo del diseño del estudio hecho.

Teniendo esto en cuenta, esta memoria organiza los diferentes resultados obtenidos teniendo en cuenta la calidad de la evidencia científica.

4.1. FUNCIONAMIENTO DE DIFERENTES MÉTODOS PARA EL CONTROL DE MIOPIA:

Algunos de los métodos de control de miopía no se aplican actualmente ya que su evidencia científica no ha sido probada, como son la hipocorrección, el uso de LCRPG, y la corrección con lentes oftálmicas bifocales o multifocales. En cuanto a la hipocorrección y el uso de lentes bifocales, la hipótesis de su uso estaba basada en la idea de que, al disminuir el esfuerzo acomodativo, la progresión de la miopía disminuiría, ya que ambos procesos están relacionados, pero no resultó ser efectivo.⁵ La corrección con LCRPG, en cambio, se basaba en una menor variación en la curvatura corneal de los usuarios de las LCRPG frente a los usuarios de lentes de contacto hidrofílicas (LCH), pero esta variación no es suficiente para corregir la ametropía y es por ello que no es efectivo para el control de miopía, a diferencia de la Orto-K.^{3, 5}

Actualmente, algunos de los sistemas que se emplean para el control de la miopía están basados, por un lado, en el desenfoque periférico miópico. Varios experimentos con animales han demostrado que un desenfoque periférico hipermetrópico aumenta, mientras que uno miópico disminuye el crecimiento de la longitud axial.⁸ La hipótesis es que el proceso de emetropización está regulado por estímulos que se recogen tanto por la retina periférica como por la central.⁸ Lo que ocurre es que, cuando se corrige un ojo miope con lentes esféricas convencionales, se induce un desenfoque periférico hipermetrópico, lo cual podría estimular la elongación axial central.⁸ Para aprovechar este conocimiento y aplicarlo al campo del control de la miopía, se han ideado técnicas como la Orto-K y el uso de LCH multifocales, los cuales inducen un desenfoque periférico miópico y hacen que la periferia tenga un poder convergente mayor que el centro.^{3, 5, 8}

Por otro lado, se encuentra el uso de fármacos antimuscarínicos, como la atropina.^{3, 5, 8} Aunque su mecanismo específico aún sea desconocido, se ha descartado que su efectividad se deba a la parálisis de la acomodación.⁵ Hay algunas teorías con las que se puede explicar el control de la miopía con atropina. La primera afirma que la atropina es un antagonista competitivo y reversible de todos los subtipos de los receptores muscarínicos que se encuentran en la esclera, los cuales se ocupan de la proliferación de los

fibroblastos y de la elongación axial, de manera que, al instilarla, se inhibe esta vía.⁹ Se ha demostrado también que reduce la actividad de los receptores de los factores de crecimiento epidérmicos de los fibroblastos esclerales, lo cual inhibe el adelgazamiento coroidal producido por el desenfoque hipermetrópico.¹⁰ Por otro lado, la atropina también aumenta la secreción de dopamina, impidiendo el crecimiento ocular.^{11, 12} Por último, se ha visto que la atropina participa también en otros mecanismos biológicos, como puede ser el del epitelio pigmentario de la retina, al retransmitir las señales reguladoras del crecimiento ocular de la retina a la esclera.^{13, 14, 15} La atropina se puede emplear en diferentes concentraciones, y, a grandes rasgos, estas concentraciones se van a dividir en altas (1%) y bajas concentraciones (0,5-0,01%).

Por último, aunque cada terapia ha sido demostrada efectiva de forma aislada, se ha empezado a investigar la efectividad también de terapias combinadas, como pueden ser el uso de la atropina junto con el desenfoque periférico.¹⁶

4.2. LENTES DE CONTACTO BLANDAS MULTIFOCALES:

4.2.1. Casos clínicos y series de casos:

Un estudio retrospectivo de un caso o una colección de casos clínicos es el siguiente paso tras las opiniones de expertos hacia una mayor evidencia científica. Es un estudio compuesto por un informe detallado del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de un paciente aislado o un grupo de pacientes.¹⁷

Según los estudios de series de casos de J. Cooper et al. y Aller y Wildsoet,^{18, 19} las LCH multifocales disminuyen el progreso de la miopía. En el primer estudio se emplearon LCH multifocales, mientras que, en el segundo, se comparó el uso de unas LCH bifocales frente al uso de LCH esféricas, en dos hermanas gemelas. J. Cooper et al. encontraron que, en pacientes de entre 6 y 19 años, en el 81,25% de los casos hubo una disminución de la progresión de la miopía del 95,4% en el ojo derecho (OD) y del 96,25% en el ojo izquierdo (OI). Aller y Wildsoet observaron que la gemela con LCH bifocal tenía una menor progresión de la miopía al final del primer año de estudio, 1 dioptría (D) de diferencia, y que la progresión de la miopía de la otra gemela también disminuyó una vez pasó a usar lentes bifocales. El hecho de que los sujetos sometidos a este estudio sean gemelas idénticas reduce la probabilidad de que los resultados hayan ocurrido por azar, ya que se ha demostrado que los errores refractivos de gemelos monocigóticos están altamente correlacionados.²⁰

4.2.2. Estudios con grupo control:

En el siguiente nivel de evidencia científica se encuentran los estudios de casos y controles. Este tipo de estudios buscan encontrar la frecuencia y cantidad en la que un grupo con la enfermedad (casos) y otro sin ella (controles) han sido expuestos al factor de riesgo. En el caso de esta memoria, el factor de riesgo son los diferentes métodos de control de miopía mientras que la “enfermedad” es la disminución de la progresión de la miopía.^{21, 22}

Algunos de los estudios revisados para esta memoria se llevaron a cabo con niños de entre 8 y 16 años.^{23, 24} Ambas investigaciones compararon los resultados del grupo que empleaba las lentes multifocales con un grupo que fue corregido solamente con LCH monofocales y, tras 2 años de seguimiento, observaron que el grupo con tratamiento de control de miopía tuvo un progreso

menor de su miopía ($-0,51 \pm 0,06$ D y $-0,56 \pm 0,51$ D, respectivamente) que el grupo no tratado ($-1,03 \pm 0,06$ D y $-0,98 \pm 0,58$ D, respectivamente).^{23, 24}

Un estudio de casos y controles de Sankaridurg et al. también coincide en que la disminución del desenfoque hipermetrópico periférico produce una menor progresión de la miopía. El estudio se hizo con niños de entre 7 y 14 años y emplearon en el grupo en tratamiento unas lentes multifocales de Ciba Vision (Duluth, Georgia, Estados Unidos), las cuales tienen una potencia central que corrige la ametropía del paciente y en la periferia una progresión positiva para conseguir el desenfoque miópico deseado. Por otro lado, el grupo control fue corregido con lentes oftálmicas monofocales. A los 6 meses de estudio, el grupo con las lentes multifocales tuvo un progreso medio de su equivalente esférico de $-0,28 \pm 0,28$ D, mientras que, en el grupo control, el progreso fue de $-0,57 \pm 0,33$ D. Al año de estudio, la progresión fue de $-0,57$ D y $-0,86$ D respectivamente.²⁵

4.2.3. Ensayo clínico aleatorizado:

Un ensayo clínico aleatorizado es un estudio en el que los participantes se asignan al azar a grupos separados para comparar diferentes tratamientos u otras intervenciones. Es el nivel más alto de evidencia científica, ya que, al emplear el azar para dividir los grupos, estos son más similares entre ellos y la comparación entre los efectos de diferentes tratamientos tiene menor sesgo.²⁶ Todos los estudios analizados para esta memoria coinciden en que el uso de las LCH multifocales reduce la elongación axial, lo cual se traduce en reducir la progresión de la miopía.²⁷⁻³³

Los grupos de estos estudios estaban compuestos por niños de entre 8 y 18 años. Los datos presentados a continuación se obtuvieron tras 12 meses de estudio. El equivalente esférico en el grupo en tratamiento varió de $-0,18$ D a $-0,53$ D, mientras que los grupos control (adaptados con LCH monofocales) demostraron un progreso de entre $-0,40$ D y $-0,79$ D.²⁷⁻³² En todos, el progreso es significativamente mayor en los grupos control.

Solamente uno de los estudios analizados concluye que, aunque la elongación axial es menor en el grupo tratado ($0,09 \pm 0,08$ mm) que en el grupo control que empleó LCH monofocales ($0,17 \pm 0,08$ mm), la diferencia de la progresión del equivalente esférico no es estadísticamente significativa.³³

4.3. ORTOQUERATOLOGÍA:

4.3.1. Casos clínicos y series de casos:

Para esta memoria se han recogido datos de un estudio de este tipo, el cual demuestra que la Orto-K también es buena opción para el control de miopía. K.Y. Chan et al. evaluaron dos gemelos idénticos de 8 años. A uno de ellos se le adaptaron lentes de Orto-K y al otro, lentes oftálmicas monofocales. Tras los 2 años de estudio, se observó un cambio de refracción menor en el gemelo con LC ($-0,34$ D en OD y $-1,16$ D OI), que en su hermano ($-1,72$ D en OD y $-1,89$ D en OI). Además, se les realizó un seguimiento al mes de terminar el uso de Orto-K y no se observó un efecto rebote.³⁴

4.3.2. Estudios con grupo control:

Según el estudio llevado a cabo por Lin et al. la ortoqueratología nocturna y el uso de atropina al 0,125% son comparables en el control de miopía. Participaron 105 pacientes en cada grupo, de entre 7 y 17 años y, tras 3 años de estudio, se demostró que la progresión de la miopía en el grupo que empleó las lentes de Orto-K era de $0,28 \pm 0,18$ D por año, mientras que el grupo tratado con atropina tuvo un progreso de $0,34 \pm 0,21$ D al año. Según este estudio, la ortoqueratología nocturna sería incluso más efectiva que la atropina.³⁵

Las lentes de geometría inversa empleadas para Orto-K denominadas Dreimlens de Macro Vision Corp. (Taiwán) han demostrado su eficacia en un estudio retrospectivo llevado a cabo en niños de entre 7 y 16 años. El grupo tratado tuvo un progreso de entre 0,20-0,30 D/año, mientras que en el grupo control (corregidos con lentes oftálmicas monofocales) la miopía aumentaba 0,40-0,50 D/año. La miopía aumentaba gradualmente en los primeros años de estudio, pero este aumento disminuía hacia el final del tratamiento.³⁶

La longitud axial está muy relacionada con la refracción del paciente, ya que, un alargamiento de 1 mm de longitud axial sin otra compensación equivale a un cambio de miopía de $-2,00$ o $-2,50$ D.³⁷ Por ello, hay estudios que dan los resultados del control de la miopía en cambios de la longitud axial, como los siguientes. Estos estudios han sido hechos en niños de entre 7 y 16 años, y el aumento de la longitud axial era menor en el grupo tratado que en el grupo control en cada uno de ellos. La elongación axial en el grupo con Orto-K es de $0,39 \pm 0,27$ milímetros (mm) en 2 años,³⁸ $0,23 \pm 0,25$ mm en 2 años,³⁹ $0,99 \pm 0,47$ mm en 5 años y $0,34 \pm 0,29$ mm en 2 años,^{40, 41} mientras que en los grupos control (los cuales fueron corregidos con lentes oftálmicas monofocales) hay un aumento de longitud axial de $0,61 \pm 0,24$ mm en 2 años,³⁸ $0,54 \pm 0,27$ mm en 2 años,³⁹ $1,41 \pm 0,68$ mm en 5 años⁴⁰ y $0,70 \pm 0,35$ mm en 2 años,⁴¹ respectivamente.

Se han analizado otros 3 estudios de casos y controles hechos en niños de entre 7 y 16 años. Dos de estos estudios emplearon grupos de casos (tratados con Orto-k), y grupos de controles (corregidos con LCH y lentes oftálmicas, ambas monofocales).^{42, 43} El otro estudio empleó un grupo de personas en las que el tratamiento con Orto-K fue monocular, ya que el otro ojo tenía una refracción cercana a la emetropía.⁴⁴ Se ha visto que, en el grupo de Orto-K la progresión de la miopía o la elongación axial es menor que en el grupo control. Uno de los estudios concluyó que, en 10 años, el grupo tratado tuvo un progreso de $-1,26 \pm 0,98$ D, mientras que en el grupo control el aumento era mayor, de $-1,79 \pm 1,24$ D.⁴² En cuanto a las otras dos investigaciones, la elongación axial de los tratados con Orto-K fue de $0,27 \pm 0,17$ mm⁴³ y $0,07 \pm 0,21$ mm⁴⁴ en un año, lo cual es significativamente menor que el progreso de los grupos control, $0,38 \pm 0,13$ mm⁴³ y $0,36 \pm 0,23$ mm,⁴⁴ respectivamente.

4.3.3. Ensayo clínico aleatorizado:

El más alto nivel de evidencia científica también avala la eficacia de la Orto-k en niños de entre 6 y 12 años. En todos los ensayos clínicos estudiados, la elongación axial era menor en el grupo con tratamiento que en el grupo control (sin tratamiento o con otro tratamiento). Dos de los estudios coinciden en que, en niños más pequeños, el aumento de la longitud axial es mayor.^{45, 46}

En uno de los estudios, en el grupo tratado con Orto-k también hubo un aumento de la longitud axial, pero menor y más constante que en el grupo control. En este grupo control, la elongación axial fue disminuyendo a medida que los niños crecían. Por esta razón, la media del aumento de la longitud axial en el grupo en tratamiento fue similar en ambos grupos en los 2 años que duró el estudio.⁴⁶ El otro estudio también observó que el grupo tratado tuvo un aumento de la longitud axial 22%, 42%, 40%, 41% y 33% menor que el grupo control a los 6, 12, 18, 24 y 84 meses de seguimiento, respectivamente.⁴⁶ Por último, el estudio de Charm et al. concluyó que, a los 2 años de seguimiento, el grupo en tratamiento tuvo una elongación axial de $0,19 \pm 0,21$ mm, lo cual es significativamente menor que la elongación de $0,51 \pm 0,32$ mm del grupo control.⁴⁷

4.4. FÁRMACOS:

4.4.1. Casos clínicos y series de casos:

La investigación realizada por Foo et al.⁴⁸ estudió la eficacia y los efectos secundarios de la atropina al 1% instilada a tiempo parcial. Se crearon tres grupos de pacientes pediátricos de oftalmología y se les instruyó que se instilasen las gotas 1, 2 y 3 veces por semana durante 15 meses. La progresión de su equivalente esférico fue de $0,26 \pm 0,70$ D, $0,51 \pm 0,70$ D y $0,46 \pm 0,76$ D, respectivamente. Se observó un aumento menor de 0,50 D en el 52-60% de los pacientes y un aumento mayor de 1,00 D en una minoría (20%). Concluyeron que una instilación a tiempo parcial de la atropina a concentraciones elevadas permite un buen control de la miopía sin los efectos secundarios asociados a ella, y es una buena alternativa cuando no se puede optar al uso de atropina de baja concentración, aunque observaron una mayor progresión en pacientes menores y con una miopía menor al inicio del estudio.

4.4.2. Estudios con grupo control:

Según el estudio hecho por Chuang et al.⁴⁹ en 23 pacientes de entre 5 y 9 años, la media de progresión de la miopía en 10 años es de $-5,59$ D ($-0,30 \pm 0,27$ D/año) en pacientes tratados con atropina, mientras que en un grupo de las mismas características sin tratamiento sería de $-7,67$ D, según la fórmula predictiva de Donovan.⁵⁰ Emplearon atropina de 0,05%, 0,1%, 0,25% y 0,5% de concentración, empezando todos con la menor concentración y aumentando según la necesidad, es decir, si la miopía aumentaba más de $-0,50$ D en medio año, y observaron que en el grupo que empleaba atropina de mayor concentración ($> 0,1\%$), la progresión de la miopía era más rápida, $-0,54 \pm 0,58$ D/año frente a $-0,28 \pm 0,43$ D/año.

Los estudios de casos y controles también coinciden en que la atropina en concentraciones bajas es un buen método para el control de la miopía. Todos los estudios mencionados a continuación se hicieron con niños de entre 6 y 15 años y emplearon atropina de baja concentración (0,01%,^{51, 52} 0,05%^{53, 54} y 0,1%⁵⁴). Todos los resultados de estos estudios señalan que la progresión anual de la miopía en el grupo tratado es considerablemente menor que en el grupo control: $-0,28 \pm 0,26$ D/año,⁵³ $-0,23$ D/año,⁵⁴ $-0,20 \pm 0,80$ D tras el primer año y $-0,30 \pm 1,10$ D tras el segundo año⁵¹ y $-0,10 \pm 0,60$ D/año⁵² en los grupos en tratamiento frente a $-0,75 \pm 0,35$ D/año,⁵³ $-0,86$ D/año,⁵⁴ $-0,60 \pm 0,40$ D tras el primer año y $-1,20 \pm 0,70$ D tras el segundo año⁵¹ y $-0,60 \pm 0,40$ D/año⁵² en los grupos control, respectivamente. Aun así, un estudio de este tipo, realizado en

niños de entre 3 y 15 años, concluye que la disminución de la progresión de la miopía conseguida con atropina de baja concentración (0,01%) no es clínicamente relevante, ya que en el grupo tratado el 58% de los pacientes tuvieron una progresión de menos de -0,50 D/año, el 30% una progresión de entre -0,50 D y -1,00 D/año, y el 12% restante tuvo un progreso elevado (más de -1,00 D/año), mientras que los porcentajes del grupo control fueron de 57%, 31% y 12% respectivamente.⁵⁵

4.4.3. Ensayo clínico aleatorizado:

Este es el tratamiento en el que más estudios aleatorizados existen, de manera que hay más evidencia científica. La atropina se puede usar en diferentes concentraciones y se ha visto que la eficacia del tratamiento depende de esto.⁵⁶

El estudio de Yi et al. quería demostrar la eficacia de la atropina a mayor concentración (1%). Los sujetos eran niños de entre 7 y 12 años, divididos aleatoriamente en un grupo en tratamiento y otro grupo control. El grupo en tratamiento tuvo una disminución media de $0,32 \pm 0,22$ D tras el año de estudio, mientras que en el grupo control, la miopía aumentó $-0,85 \pm 0,31$ D.⁵⁷

Como la atropina al 1%, aunque efectiva, está asociada con efectos adversos, se han ido probando concentraciones más bajas de este fármaco para el control de miopía, siendo la siguiente concentración estudiada el 0,5%.⁵⁸ Los estudios investigados han sido hechos en niños de entre 5 y 13 años. En el primer estudio, el grupo control estaba tratado con tropicamida al 0,5%⁵⁸ y en el segundo, con placebo.⁵⁹ El grupo con atropina tuvo una progresión menor, $-0,04 \pm 0,63$ D/año frente a $-1,06 \pm 0,61$ D/año⁵⁸ y $-0,80$ D en un año frente a $-2,00$ D en un año. Un último estudio comparó la atropina al 0,5% con atropina al 0,1% y al 0,01%, y con otro grupo con placebo utilizado en otro estudio.⁶⁰ En este caso, también, el grupo con atropina al 0,5% tuvo una progresión menor, siendo su progresión de $-0,30 \pm 0,60$ D en 2 años, la progresión del grupo con atropina al 0,1% fue de $-0,38 \pm 0,60$ D y el grupo que empleó atropina al 0,01% tuvo un aumento de la miopía de $-0,49 \pm 0,63$ D. Esta progresión también es menor comparada con el grupo control del otro estudio, ya que, en este, la miopía aumentó un $-1,20 \pm 0,69$ D.

Otra de las concentraciones estudiadas es al 0,25%. Aunque a medida que baja la concentración la eficacia del tratamiento también baja, esta concentración sigue demostrando su efectividad frente al grupo control que emplea tropicamida al 0,5% en niños de entre 6 y 13 años. El grupo en tratamiento tiene un progreso de $-0,55$ D/año, el cual es menor comparándolo con el grupo control, $(-1,06 \pm 0,61$ D/año).⁵⁸

También se ha evaluado la concentración al 0,1% y para ello se han hecho diferentes estudios, entre los cuales se encuentran los dos siguientes, hechos en niños de entre 6 y 13 años. Estos han demostrado una progresión de la miopía de $-0,47 \pm 0,91$ D/año⁵⁸ y $-0,38 \pm 0,60$ D en 2 años.⁶⁰

La siguiente concentración que más se ha estudiado es al 0,01%, pero hay otras concentraciones que también se han querido investigar. Un estudio quiso comparar la eficacia de diferentes concentraciones de atropina y empleó, junto con la atropina al 0,01%, la atropina al 0,05% y 0,025%. Es un estudio hecho en niños de entre 4 y 12 años y, tras un año de investigación, vieron que

el grupo que empleó el 0,05% tuvo un progreso de $-0,27 \pm 0,61$ D, y los tratados con atropina al 0,025% progresaron $-0,46 \pm 0,45$ D. Estos datos son significativamente menores a los datos obtenidos del grupo control tratado con placebo, que tuvieron un progreso de $-0,81 \pm 0,53$ D.⁵⁶

Los estudios de la atropina al 0,01% incluidos en esta memoria están hechos en niños de entre 4 y 12 años y todos concluyen que la atropina en baja concentración es eficaz y más tolerable que en concentraciones mayores. El progreso de la miopía en los grupos tratados con atropina fue de entre $-0,14$ y $-0,59$ D en un año.⁶⁰⁻⁶²

4.5. TERAPIAS COMBINADAS:

4.5.1. Terapia combinada de atropina y lentes de desenfoque periférico:

4.5.1.1. Casos clínicos y series de casos:

Se incluyen dos estudios retrospectivos de una serie de casos empleando atropina de baja concentración (0,01%¹⁶ y 0,05%⁶³) y lentes de contacto blandas multifocales MiSight® 1 Day de Cooper Vision (Pleasanton, California).^{16, 63}

En el primer estudio, participaron 4 niños de 9 años, con una media de progresión de la miopía de $-1,45 \pm 0,27$ D el año anterior a someterse al tratamiento. El tratamiento fue un combinado de atropina al 0,05% y LCH multifocales anteriormente mencionadas. Tras un año de tratamiento, presentaron una media del aumento de la miopía de $-0,41 \pm 0,11$ D, es decir, había 1,00 D de diferencia con el progreso medido con 3 niñas de entre 8 y 10 años y empleando atropina al 0,01% y las mismas LCH multifocales. En este caso, la media del progreso anual de la miopía se midió en los 3 años previos a empezar el tratamiento y fueron de 1,12 D, 0,83 D y 0,79 D 3 años, 2 años y 1 año antes del estudio, respectivamente. Tras el año de tratamiento, este progreso disminuyó hasta ser de $-0,25 \pm 0,25$ D.¹⁶

Con respecto a la Orto-k, se realizó un estudio en los ojos derechos de 60 niños de entre 5 y 11 años. En la primera fase emplearon solamente Orto-K y vieron un aumento de la longitud axial de $0,46 \pm 0,16$ mm en un año. En el segundo año, empezó la terapia combinada con atropina al 0,01%. La elongación axial fue de $0,14 \pm 0,14$ mm, es decir, menor que cuando emplearon solo la Orto-K.⁶⁴

4.5.1.2. Estudios con grupo control:

Se ha analizado un estudio sobre la terapia combinada de atropina y Orto-K. Emplearon un grupo de niños de entre 7 y 17 años divididos en 8 grupos, 4 de ellos serían tratados solamente con Orto-K, mientras que los otros 4 serían sometidos a la terapia combinada. Se hizo una subdivisión dependiendo de la refracción del paciente, haciendo dos grupos entre los pacientes con menos de -6,00 D de miopía (1 y 2) y aquellos con mayor graduación (3 y 4). Cada uno de esos grupos fue a su vez subdividido dependiendo de la concentración de atropina con la que serían tratados, de 0,125% (1 y 3) o 0,025% (2 y 4). En el grupo con una miopía mayor de -6,00 D tuvieron una elongación axial de $0,55 \pm 0,12$ mm con atropina de 0,125%, y $0,65 \pm 0,18$ mm con atropina de 0,025%, lo cual es menor comparado con los pacientes tratados solo con Orto-K, en los

cuales fue de $0,58 \pm 0,09$ mm y $0,83 \pm 0,16$ mm, respectivamente. Por otro lado, los pacientes con una miopía elevada con la terapia combinada tuvieron un progreso de $0,57 \pm 0,17$ mm con la atropina de 0,125%, y $0,58 \pm 0,08$ mm con la atropina de 0,025%; mientras que en los pacientes que solamente fueron tratados con Orto-K el progreso fue de $0,64 \pm 0,14$ mm y $0,4 \pm 0,15$ mm, respectivamente.⁶⁵

4.5.1.3. Ensayo clínico aleatorizado:

La Orto-K y la atropina al 0,01% han demostrado un efecto mayor cuando se emplean juntos también en un ensayo clínico aleatorizado. En un estudio hecho en niños de entre 6 y 11 años se observó que en el grupo de la terapia combinada la elongación axial es menos de la mitad (0,07 mm) que en el grupo tratado solamente con Orto-K (0,16 mm).⁶⁶

5. DISCUSIÓN:

Todas las técnicas de control de miopía incluidas en esta memoria han demostrado su eficacia en diferentes estudios, es decir, los resultados de los casos clínicos han sido comprobados en ensayos clínicos en cada uno de estos métodos.

5.1. LENTES DE CONTACTO BLANDAS MULTIFOCALES:

Los estudios analizados, independientemente de la calidad de la evidencia científica, coinciden en que las LCH multifocales, gracias al uso del desenfoque periférico, disminuyen el progreso de la miopía en los niños.

Es interesante destacar el estudio de Aller y Wildsoet, realizado en gemelos. Esto se debe a que, teóricamente, los gemelos, al ser monocigóticos y compartir los mismos ambientes, deberían tener el mismo progreso (o muy parecido) de su error refractivo y, al tratar a uno de ellos con lentes de contacto multifocales, conseguimos hacer una diferencia en esto, disminuyendo el progreso en el gemelo tratado, mientras que el que usa las lentes monofocales no sufre ningún cambio. Este hecho coincide con los resultados de estudios de mayor evidencia científica, aunque la eficacia habría que confirmarla con un ensayo clínico bien diseñado.¹⁹

Este dato, junto los resultados positivos de casi todos los estudios consiguientes nos demuestran que, en efecto, el desenfoque periférico obtenido con LC blandas es un tratamiento más efectivo que el uso de lentes de contacto o lentes oftálmicas monofocales en cuanto al control de miopía se refiere.

Se ha observado en los ensayos clínicos que este tratamiento disminuye el aumento de la longitud axial, aun así, que uno de los ensayos clínicos analizados hable sobre una disminución del progreso de la miopía estadísticamente no significativo nos lleva a pensar que quizá, este método no sea el más eficaz de todos.³³

5.2. ORTOQUERATOLOGÍA:

La mayoría de los datos recogidos para este tratamiento se encuentran en medidas de la longitud axial, encontrando una ralentización de su aumento. Aunque la longitud axial tenga mucho que ver en la progresión de la miopía, no es el único factor que interviene, además, hay que considerar que hay variaciones individuales en la elongación axial, lo que nos lleva a pensar que no en todos los pacientes puede ser efectivo este tratamiento.³⁹

Pese a esto, vemos que la ortoqueratología sí que es un tratamiento efectivo, ya que disminuye la elongación axial, algunos incluso lo comparan con el uso de la atropina, cuya eficacia ha sido demostrada numerosas veces, pero sin los efectos adversos relacionados con ella.^{35, 40}

Aunque en alguno de estos estudios se haya visto una reducción de la eficacia del tratamiento a lo largo de los años, se ha relacionado con la estabilización de la miopía y de la longitud axial a medida que los niños van acercándose a la adolescencia.⁶⁷

Otra ventaja de este tratamiento es que los pacientes no necesitan llevar ninguna corrección a lo largo del día, lo cual es positivo teniendo en cuenta, sobre todo, que los pacientes a los que va dirigido este tratamiento son niños.

5.3. FÁRMACOS:

Podemos observar que la atropina se emplea en alta y baja concentración. A mayor concentración de atropina, mayor será la disminución del progreso de la miopía, lo cual se cumple tanto en altas como en bajas concentraciones. Aun así, hay que considerar la relación entre eficacia y seguridad, ya que la atropina produce ciertos efectos adversos también, como son la midriasis y consecuente fotofobia, riesgo de que se produzcan cataratas, y la paralización de la acomodación, lo cual hace que el paciente vea borroso.^{60, 68} Según el estudio “Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP)”,⁵⁶ aunque todas las concentraciones estudiadas (0,05%, 0,025% y 0,01%) son eficaces, la que mejor relación eficacia-seguridad tiene es la atropina al 0,05%, ya que los pacientes toleraron bien todas las concentraciones estudiadas y es la que mayor efecto demostró.⁵⁹ Sin embargo, el estudio de Chia et al.⁶⁰ concluye que la atropina al 0,01% es la mejor opción, ya que, sigue manteniendo una efectividad razonable y es la que menos efectos adversos produce.

Aun así, cabe destacar que, tal y como se puede observar en los resultados recogidos, la atropina es efectiva para el control de miopía en todas sus concentraciones.

5.4. TERAPIAS COMBINADAS:

Vemos que, en todos los estudios que hacen comparación entre la terapia combinada y cada uno de los métodos por separado, el control de la miopía es mayor cuando se unen ambos tratamientos. Esto nos lleva a pensar que, efectivamente, podemos conseguir una menor progresión de la miopía empleando la atropina junto con el desenfoque periférico, ya sea con lentes blandas, como con la Orto-K. No obstante, este método debería investigarse más para poder afianzar esta teoría. Se ha incluido solamente un ensayo clínico en esta memoria, por lo que es probable que en los próximos años se realicen más.

6. CONCLUSIONES:

1. Existen varios métodos de control de miopía que se diferencian en función de sus mecanismos de acción. En esta memoria se han recogido las siguientes técnicas: el desenfoque periférico empleando lentes de contacto hidrofílicas multifocales y ortoqueratología; el uso de la atropina y el uso de ambas técnicas en terapias combinadas.
2. Según los estudios incluidos, todos los métodos mencionados anteriormente son eficaces a la hora de ralentizar el progreso de la miopía, tanto por separado como cuando se emplean conjuntamente. Aun así, la atropina es la que mayor evidencia científica tiene, ya que es la técnica que más se ha estudiado hasta el momento. Iría seguida por la ortoqueratología y en tercer lugar estaría el uso de lentes de contacto hidrofílicas multifocales. Por último, las terapias combinadas son las que menos evidencia científica tienen entre todas.

7. LIMITACIONES Y LÍNEAS DE FUTURO:

Una limitación de esta revisión es que los estudios incluidos tienen diseños diferentes y se han realizado en pacientes con características diferentes, por lo que no es posible verificar cual de todas las terapias es la más efectiva analizando solamente los artículos presentes en esta memoria. Para poder responder a esta pregunta es necesario llevar a cabo un estudio comparativo entre todas estas técnicas.

8. BIBLIOGRAFÍA:

1. American Optometric Association. Myopia (nearsightedness). <https://www.aoa.org/healthy-eyes/eye-and-vision-conditions/myopia?sso=y>. (7 de diciembre de 2021).
2. Ikuno Y. Overview of the complications of high myopia. *Retina*. 2017;37(12):2347-51.
3. Leo SW. Current approaches to myopia control. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2017;28(3):267-75.
4. Wolffsohn JS, Jong M, Smith EL 3rd, Resnikoff SR, Jonas JB, Logan NS, Morgan I, Sankaridurg P, Ohno-Matsui K. IMI 2021 reports and digest - reflections on the implications for clinical practice. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2021;62(5):1.
5. Walline JJ. Myopia control: A review. *Eye & Contact Lens*. 2016;42(1):3-8.
6. Brennan NA, Toubouti YM, Cheng X, Bullimore MA. Efficacy in myopia control. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2021;83:100923.
7. Martínez Nova A, Gijón-Nogueron G. La evidencia científica: método de evaluación de resultados clínicos, el camino para la podología. *Revista Española de Podología*. 2017;28(1):58–60.
8. Jonas JB, Ang M, Cho P, Guggenheim JA, Guang He M, Jong M, Logan NS, Liu M, Morgan I, Ohno-Matsui K, Pärssinen O, Resnikoff S, Sankaridurg P, Saw SM, Smith EL 3rd, Tan DTH, Walline JJ, Wildsoet CF, Wu PC, Zhu X, Wolffsohn JS. IMI prevention of myopia and its progression. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2021;62(5):6.
9. Upadhyay A, Beuerman RW. Biological mechanisms of atropine control of myopia. *Eye Contact Lens*. 2020;46(3):129-35.
10. Barathi VA, Weon SR, Beuerman RW. Expression of muscarinic receptors in human and mouse sclera and their role in the regulation of scleral fibroblasts proliferation. *Molecular Vision*. 2009;15:1277–93.
11. Feldkaemper M, Schaeffel F. An updated view on the role of dopamine in myopia. *Experimental Eye Research*. 2013;114:106–119.
12. Nebbioso M, Plateroti AM, Pucci B, Pescosolido N. Role of the dopaminergic system in the development of myopia in children and adolescents. *Journal of Child Neurology*. 2014;29(12):1739–46.
13. Christian PG, Harkin DG, Rayner C, Schmid KL. Comparative effects of posterior eye cup tissues from myopic and hyperopic chick eyes on cultured scleral fibroblasts. *Experimental Eye Research* 2013;107:11–20.
14. Seko Y, Tanaka Y, Tokoro T. Scleral cell growth is influenced by retinal pigment epithelium in vitro. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 1994;232(9): 545–52.
15. Marzani D, Wallman J. Growth of the two layers of the chick sclera is modulated reciprocally by visual conditions. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1997;38(9):1726-29.
16. Erdinest N, London N, Levinger N, Morad Y. Myopia control with combination low-dose atropine and peripheral defocus soft contact lenses: A case series. *Case Reports in Ophthalmology*. 2021;12(2):548-54.
17. National Cancer Institute. Case Report. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/case-report> (7 de Marzo de 2022).
18. Cooper J, O'Connor B, Watanabe R, Fuerst R, Berger S, Eisenberg N, Dillehay S. Case series analysis of myopic progression control with a unique extended depth of focus multifocal contact lens. *Eye & Contact Lens*. 2018;44(5):16–24.
19. Aller TA, Wildsoet C. Bifocal soft contact lenses as a possible myopia control treatment: a case report involving identical twins. *Clinical and Experimental Optometry*. 2008;91(4):394–9.
20. Hammond CJ, Snieder H, Gilbert CE, Spector TD. Genes and environment in refractive error: the twin eye study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2001;42(6):1232–6.
21. Meirik O. Cohort and case-control studies. https://www.gfmer.ch/Books/Reproductive_health/Cohort_and_case_control_studies.htm. (22 de marzo de 2022).
22. Gonzalez A, García-Rodríguez L. A. Estudios de cohortes y de casos y controles: qué podemos esperar de ellos. *Gastroenterología y Hepatología continuada*. 2003;2(1):52-6.
23. Walline JJ, Greiner KL, McVey ME, Jones-Jordan LA. Multifocal contact lens myopia control. *Optometry and Vision Science*. 2013;90(11):1207-14.

24. Pauné J, Morales H, Armengol J, Quevedo L, Faria-Ribeiro M, González-Méijome JM. Myopia control with a novel peripheral gradient soft lens and orthokeratology: A 2-year clinical trial. *BioMed Research International*. 2015;507572.
25. Sankaridurg P, Holden B, Smith E 3rd, Naduvilath T, Chen X, de la Jara PL, Martinez A, Kwan J, Ho A, Frick K, Ge J. Decrease in rate of myopia progression with a contact lens designed to reduce relative peripheral hyperopia: one-year results. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(13):9362-7.
26. Instituto Nacional del Cáncer. Ensayo clínico aleatorizado. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/ensayo-clinico-aleatorizado> (16 de abril de 2022)
27. Sankaridurg P, Bakaraju RC, Naduvilath T, Chen X, Weng R, Tilia D, Xu P, Li W, Conrad F, Smith EL 3rd, Ehrmann K. Myopia control with novel central and peripheral plus contact lenses and extended depth of focus contact lenses: 2 year results from a randomised clinical trial. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2019;39(4):294-307.
28. Aller TA, Liu M, Wildsoet CF. Myopia control with bifocal contact lenses: A randomized clinical trial. *Optometry and Vision Science*. 2016;93(4):344-52.
29. Anstice NS, Phillips JR. Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology*. 2011;118(6):1152-61.
30. Lam CSY, Tang WC, Tse DY-Y, Tang YY, To CH. Defocus Incorporated Soft Contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised clinical trial. *British Journal of Ophthalmology*. 2013;98(1):40-5.
31. Ruiz-Pomeda A, Pérez-Sánchez B, Valls I, Prieto-Garrido FL, Gutiérrez-Ortega R, Villa-Collar C. MiSight Assessment Study Spain (MASS). A 2-year randomized clinical trial. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018;256(5):1011-21.
32. Chamberlain P, Peixoto-de-Matos SC, Logan NS, Ngo C, Jones D, Young G. A 3-year randomized clinical trial of MiSight lenses for myopia control. *Optometry and Vision Science*. 2019;96(8):556-67.
33. Fujikado T, Ninomiya S, Kobayashi T, Suzaki A, Nakada M, Nishida K. Effect of low-addition soft contact lenses with decentered optical design on myopia progression in children: a pilot study. *Clinical Ophthalmology*. 2014;8:1947-56.
34. Chan KY, Cheung SW, Cho P. Orthokeratology for slowing myopic progression in a pair of identical twins. *Contact Lens & Anterior Eye*. 2014;37(2):116-9.
35. Lin H-J, Wan L, Tsai F-J, Tsai Y-Y, Chen L-A, Tsai AL, Huang Y-C. Overnight orthokeratology is comparable with atropine in controlling myopia. *BMC Ophthalmology*. 2014;14(1):40.
36. Lee Y-C, Wang J-H, Chiu C-J. Effect of Orthokeratology on myopia progression: twelve-year results of a retrospective cohort study. *BMC Ophthalmology*. 2017;17(1):243.
37. Grupo Franja. LONGITUD AXIAL EN MANEJO DE MIOPIA. <https://grupofranja.com/longitud-axial-en-manejo-de-miopia/> (13 de abril de 2022)
38. Kakita T, Hiraoka T, Oshika T. Influence of overnight orthokeratology on axial elongation in childhood myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011;52(5):2170-4.
39. Cho P, Cheung SW, Edwards M. The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. *Current Eye Research*. 2005;30(1):71-80.
40. Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F, Takahashi H, Oshika T. Long-term effect of overnight orthokeratology on axial length elongation in childhood myopia: a 5-year follow-up study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(7):3913-9.
41. Zhu M-J, Feng H-Y, He X-G, Zou H-D, Zhu J-F. The control effect of orthokeratology on axial length elongation in Chinese children with myopia. *BMC Ophthalmology*. 2014;14(1):141.
42. Hiraoka T, Sekine Y, Okamoto F, Mihashi T, Oshika T. Safety and efficacy following 10-years of overnight orthokeratology for myopia control. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2018;38(3):281-9.
43. He M, Du Y, Liu Q, Ren C, Liu J, Wang Q, Li L, Yu J. Effects of orthokeratology on the progression of low to moderate myopia in Chinese children. *BMC Ophthalmology*. 2016;16(1):126.
44. Na M, Yoo A. The effect of orthokeratology on axial length elongation in children with myopia: Contralateral comparison study. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2018;62:327-34.
45. Cho P, Cheung S-W. Retardation of myopia in Orthokeratology (ROMIO) study: a 2-year randomized clinical trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012;53(11):7077-85.

46. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, Gutiérrez-Ortega R, Sugimoto K. Long-term efficacy of orthokeratology contact lens wear in controlling the progression of childhood myopia. *Current Eye Research*. 2017;42(5):713-20.
47. Charm J, Cho P. High myopia—partial reduction Ortho-k: A 2-year randomized study. *Optometry and Vision Science*. 2013;90(6):530-9.
48. Foo LL, Htoon H, Farooqui SZ, Chia A. Part-time use of 1% atropine eye drops for prevention of myopia progression in children. *International Ophthalmology*. 2020;40(7):1857-62.
49. Chuang M-N, Fang P-C, Wu P-C. Stepwise low concentration atropine for myopic control: a 10-year cohort study. *Scientific Reports*. 2021;11:17344.
50. Donovan L, Sankaridurg P, Ho A, Naduvilath T, Smith EL 3rd, Holden BA. Myopia progression rates in urban children wearing single-vision spectacles. *Optometry and Vision Science*. 2012;89(1):27-32.
51. Larkin GL, Tahir A, Epley KD, Beauchamp CL, Tong JT, Clark RA. 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.
52. 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.
53. Lee J-J, Fang P-C, Yang I-H, Chen C-H, Lin P-W, Lin S-A, Kuo H-K, Wu P-C. Prevention of myopia progression with 0.05% atropine solution. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2006;22(1):41-6.
54. Wu P-C, Yang Y-H, Fang P-C. The long-term results of using low-concentration atropine eye drops for controlling myopia progression in schoolchildren. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2011;27(5):461-6.
55. Kaymak H, Graff B, Schaeffel F, Langenbucher A, Seitz B, Schwahn H. A retrospective analysis of the therapeutic effects of 0.01% atropine on axial length growth in children in a real-life clinical setting. *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2021;259(10):3083-92.
56. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, Law AKP, Chan JJ, Wong E, Ko ST, Young AL, Tham CC, Chen LJ, Pang CP. Low-concentration atropine for myopia progression (LAMP) study: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% atropine eye drops in myopia control. *Ophthalmology*. 2019;126(1):113-24.
57. Yi S, Huang Y, Yu S-Z, Chen X-J, Yi H, Zeng X-L. Therapeutic effect of atropine 1% in children with low myopia. *J AAPOS*. 2015;19(5):426-9.
58. Shih YF, Chen CH, Chou AC, Ho TC, Lin LL, Hung PT. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 1999;15(1):85-90.
59. Wang Y-R, Bian H-L, Wang Q. Atropine 0.5% eyedrops for the treatment of children with low myopia: A randomized controlled trial. *Medicine*. 2017;96(27):7371.
60. Chia A, Chua W-H, Cheung Y-B, Wong W-L, Lingham A, Fong A, Tan D. 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.
61. Wei S, Li S-M, An W, Du J, Liang X, Sun Y, Zhang D, Tian J, Wang N. Safety and efficacy of low-dose atropine eyedrops for the treatment of myopia progression in Chinese children: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmology*. 2020;138(11):1178-84.
62. Diaz-Llopis M, Pinazo-Durán MD. 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. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2018;93(4):182-5.
63. Erdinest N, London N, Levinger N, Lavy I, Pras E, Morad Y. Treatment of rapid progression of myopia: Case series and literature review. *Case Reports in Ophthalmology*. 2021;12(3):875-81.
64. Chen Z, Huang S, Zhou J, Xiaomei Q, Zhou X, Xue F. Adjunctive effect of orthokeratology and low dose atropine on axial elongation in fast-progressing myopic children-A preliminary retrospective study. *Contact Lens & Anterior Eye*. 2019;42(4):439-42.
65. Wan L, Wei C-C, Chen CS, Chang C-Y, Lin C-J, Chen JJ-Y, Tien P-T, Lin H-J. The synergistic effects of orthokeratology and atropine in slowing the progression of myopia. *Journal of Clinical Medicine*. 2018;7(9):259.

66. Tan Q, Ng AL, Choy BN, Cheng GP, Woo VC, Cho P. One-year results of 0.01% atropine with orthokeratology (AOK) study: a randomised clinical trial. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2020;40(5):557-66.
67. Hamano H, Jacob JT, Senft CJ, Hamano T, Hamano T, Mitsunaga S, Kotani S, Kaufman HE. Differences in contact lens induced responses in the corneas of Asian and non-Asian subjects. *CLAO J* 2002;28:101–114.
68. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah B-L, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2285-91.