

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA



TESIS DOCTORAL

Impacto funcional y morfológico del uso de lentes de contacto hidrofílicas con
diseño especial (MiSight) para el control de la miopía

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Francisco Luis Prieto Garrido

DIRIGIDA POR

José Luis Hernández Verdejo

César Ramón Villa Collar

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA
DOCTORADO EN ÓPTICA, OPTOMETRÍA Y VISIÓN



TESIS DOCTORAL

Impacto funcional y morfológico del uso de lentes de contacto hidrofílicas con diseño especial (MiSight)
para el control de la miopía

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

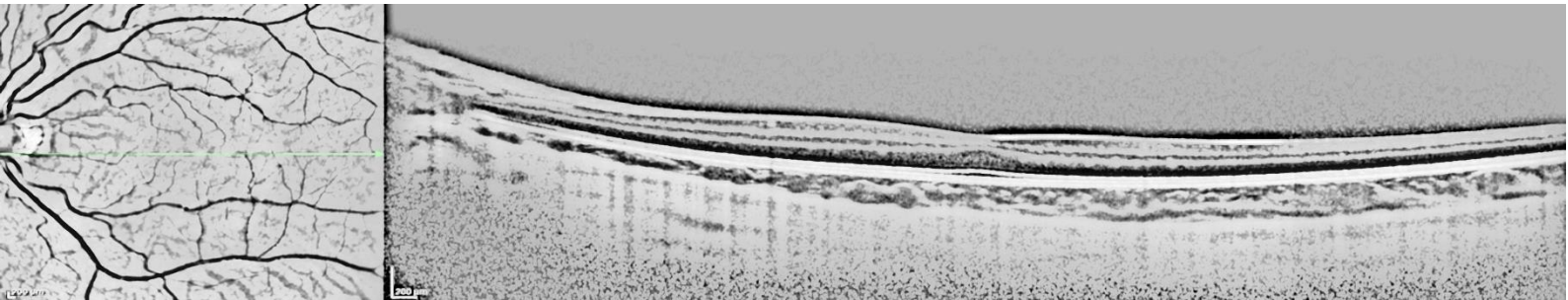
Francisco Luis Prieto Garrido

DIRECTORES

José Luis Hernández Verdejo
César Ramón Villa Collar

Madrid 2024

AGRADECIMIENTOS



AGRADECIMIENTOS

Escribir esta tesis doctoral ha supuesto un reto emocional y mental, un reto que se ha prolongado en el tiempo y que supone un punto y aparte en mi trayectoria profesional. Este reto no hubiera sido posible sin la influencia, el consejo y la ayuda de los grandes profesionales, compañeros y maestros que han pasado por mi vida.

Primero quiero agradecer el apoyo, paciencia, consejo y sabiduría de mis directores de tesis los doctores José Luis Hernández Verdejo y César Villa Collar, dos de los científicos más destacados en el área de Optometría.

Cuando terminé la carrera, decidí que no me gustaba el mundo de la Óptica y abandoné la profesión, hasta que mi tío, Carlos Prieto, me recomendó que hiciera el Máster del Centro Boston. Ese ha sido uno de los mejores consejos que he recibido en mi vida. En ese máster dirigido por Fernando Hidalgo conocí lo que era la optometría y a algunos de los mejores optometristas y profesores de este país. Tuve la fortuna de que José Luis Hernández, Miguel Ángel Estrella, Javier González Cavada y Macarena Fernández Baca, fueran mis maestros y posteriormente compañeros.

Tras un breve paso por el mundo de la óptica, comencé mi andadura en el mundo de la mano del Dr. Hernández Matamoros quien desde el principio confió en mi y me permitió aplicar todo lo aprendido en su consulta y quien me enseñó todo lo relacionado con la cirugía refractiva y me contagió sus ganas por estar constantemente al día y por la investigación. Muchas Gracias Pepe.

También quiero agradecer a la Doctora Iradier todas sus enseñanzas sobre córnea irregular, queratocono y superficie ocular en los años que trabajé con ella y al Doctor Clement lo aprendido sobre patología de la retina. Y por supuesto a la Doctora Cobo su confianza y apuesta por mí en el Hospital del Henares.

En el Hospital del Henares, además, tengo la fortuna de trabajar con el mejor equipo humano posible de auxiliares, enfermeras, oftalmólogos y con dos optometristas increíbles, pero aún mejores personas, gracias, Fernando Gómez e Irene Fuentes.

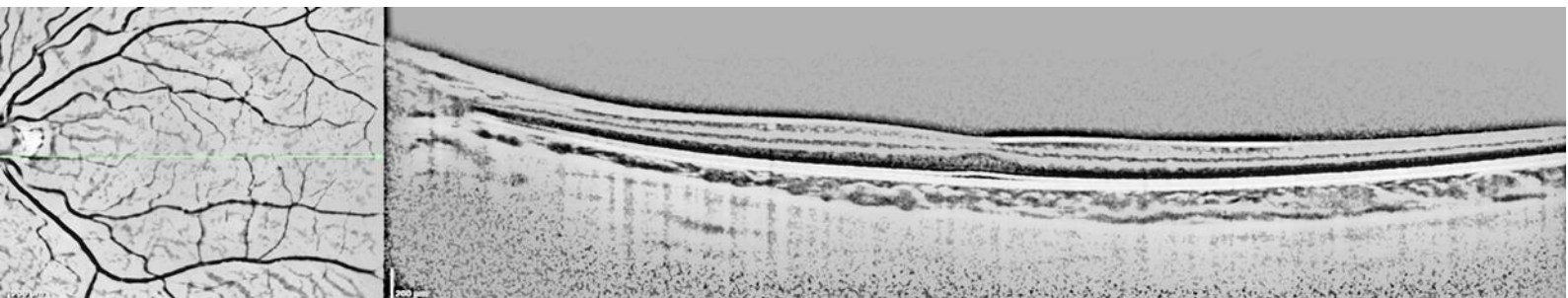
Desde mis comienzos en la facultad de Óptica y optometría, fui acogido por el Doctor Ricardo Bernárdez y la Doctora Consuelo Villena y siempre me han apoyado y guiado a través de mi camino docente. También quiero agradecer a mi compañera desde mis comienzos en la antigua escuela de óptica Gema Martínez Florentín y a todos los compañeros con los que he trabajado, aprendido y enseñado. No pongo a todos porque la lista sería larga y seguro que me dejaría a alguno, pero gracias a Mamen, Juan, Jesús, Rafa, etc...

No quiero dejar de agradecer también a mi compañero y amigo Antonio Verdejo del Rey sus consejos sobre lentes de contacto y sobre conciertos.

Por último, quiero agradecer a mi familia y amigos toda la paciencia que han tenido y tienen conmigo y sobre todo a Carmen, por romperme la cabeza y curarme el corazón y a la Doctora Alicia Ruiz Pomedá, verdadera alma mater de esta investigación, porque la ciencia es mentira sin ti.

Madrid, julio 2024

ÍNDICE



ÍNDICE

RESUMEN	19
SUMMARY	25
GLOSARIO	31
1. ORDENACIÓN DE LA TESIS	37
2. INTRODUCCIÓN	41
<i>2.1 Miopía</i>	<i>43</i>
2.1.1 Definición y descripción.....	43
2.1.2 Clasificación	45
2.1.3 Epidemiología.	49
2.1.4 Progresión de la miopía.	53
2.1.5 Etiología y factores de riesgo.....	55
<i>2.2 Intervenciones para controlar la miopía</i>	<i>72</i>
2.2.1 Optimización de las condiciones ambientales.....	72
2.2.2 Terapia luminosa.....	74
2.2.3 Tratamiento farmacológico	75
2.2.4 Intervenciones Quirúrgicas.....	77
2.2.5 Intervenciones Ópticas	79
<i>2.3 Resumen estudio MASS</i>	<i>89</i>
2.3.1 Material y método	89
2.3.2 Resultados.....	91
2.3.3 Conclusiones	91
3. JUSTIFICACION, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	93
<i>3.1 Justificación</i>	<i>95</i>
<i>3.2 Hipótesis</i>	<i>97</i>
<i>3.3 Objetivos</i>	<i>98</i>
4. MATERIAL Y METODOLOGIA	99
<i>4.1 Consideraciones éticas</i>	<i>101</i>
<i>4.2 Participantes</i>	<i>101</i>
<i>4.3 Procedimiento Clínico</i>	<i>103</i>
4.3.1 Anamnesis.....	103
4.3.2 Estado Refractivo	103

4.3.3 Medidas biométricas	105
4.3.4 Cuestionarios de actividades	106
4.3.5 Visión binocular y acomodación	106
4.3.6 Aberraciones ópticas	108
4.3.7 Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)	111
4.3.8 Salud Ocular	111
<i>4.4 Flujo de Visitas</i>	<i>112</i>

5. ESTUDIO 1

FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO TERAPEÚTICO EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN MISIGHT ESPAÑA.

.....	113
<i>5.1 Resumen.....</i>	<i>115</i>
<i>5.2 Abstract.....</i>	<i>116</i>
<i>5.3 Hipótesis.....</i>	<i>117</i>
<i>5.4 Introducción</i>	<i>118</i>
<i>5.5 Material y método</i>	<i>119</i>
5.5.1 Respondedores y no respondedores	120
5.5.2 Análisis estadístico	121
<i>5.6 Resultados.....</i>	<i>124</i>
5.6.1 Descripción de la muestra	124
5.6.2 Respondedores Vs No Respondedores.....	131
5.6.3 Análisis bivariado respondedores a un año.....	135
5.6.3 Análisis bivariado respondedores a 2 años.....	139
5.6.4 Análisis de regresión logística (LR).....	143
5.6.6 Árboles de decisión (DT)	143
<i>5.7 Discusión</i>	<i>147</i>
5.7.1 Características de la muestra.....	147
5.7.2 Métodos de medida.....	147
5.7.3 Respondedores Vs No respondedores	148
5.7.4 Factores predisponentes	149
5.7.5 Estudio estadístico	154
<i>5.8 Conclusiones.....</i>	<i>155</i>

6. ESTUDIO 2

EFFECTO REBOTE EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN MISIGHT ESPAÑA. 157

<i>6.1 Resumen</i>	159
<i>6.2 Abstract</i>	160
<i>6.3 Hipótesis</i>	161
<i>6.4 Introducción</i>	162
<i>6.5 Material y métodos:</i>	163
6.5.1 Efecto Rebote.	164
6.5.2 Análisis estadístico.....	165
<i>6.6 Resultados</i>	166
6.6.1 Descripción de la muestra	166
6.6.2 Efecto rebote	167
<i>6.7 Discusión</i>	170
6.7.1 Lentes oftálmicas	170
6.7.2 Atropina	171
6.7.3 Ortoqueratología (ORTO-K)	172
6.7.4 Luz Roja de baja intensidad (LLRL).....	172
6.7.5 lentes de contacto blandas (LCH)	172
<i>6.8 Conclusiones</i>	176

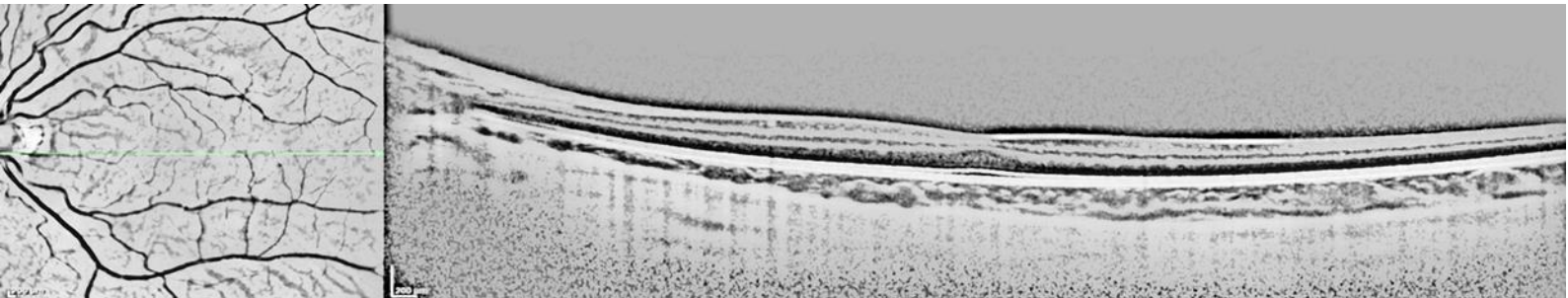
7. ESTUDIO 3

CAMBIOS EN EL ESPESOR COROIDEO DE NIÑOS TRATADOS CON LENTES DE CONTACTO MISIGHT PARA CONTROLAR LA MIOPIA 177

<i>7.1 Resumen</i>	179
<i>7.2 Abstract</i>	180
<i>7.3 Hipótesis</i>	181
<i>7.4 Introducción</i>	182
7.4.1 Coroides	182
7.4.2 Tomografía de coherencia óptica (OCT)	187
7.4.3 Coroides y OCT.....	190
<i>7.5 Material y Métodos</i>	192
7.5.1 Medidas con OCT	193
7.5.2 Análisis estadístico:.....	198
<i>7.6 Resultados</i>	201
7.6.1 Descripción de la muestra	201

7.6.2 Efecto de la lente de contacto MiSight sobre el espesor coroideo.	204
<i>7.7 Discusión</i>	<i>208</i>
7.7.1 Variaciones en el espesor coroideo inducidos por métodos de control de miopía.	211
7.7.2 Otras consideraciones.....	214
<i>7.8 Conclusiones</i>	<i>219</i>
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	221
<i>8.1 Limitaciones del estudio</i>	<i>223</i>
<i>8.2 Futuras líneas de investigación</i>	<i>225</i>
9. CONCLUSIONES.....	227
BIBLIOGRAFÍA.....	231
LISTADO DE FIGURAS	259
LISTADO DE TABLAS.....	265
PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS	271
ANEXOS.....	275
ANEXO I	276
ANEXO II	278
ANEXO III	284
ANEXO IV	294
ANEXO V	296
ANEXO VI.....	302
ANEXO VII.....	306
ANEXO VIII.....	313
ANEXO IX.....	316

RESUMEN



RESUMEN

Título de la Tesis

Impacto funcional y morfológico del uso de lentes de contacto hidrofílicas con diseño especial MiSight® para el control de la miopía.

Introducción

Los errores refractivos son la principal causa de pérdida de visión reversible en el mundo, dentro de estos defectos refractivos, la prevalencia de la miopía supone, aproximadamente un 30% de los casos, pero esta prevalencia está aumentando significativamente en todo el mundo alcanzando niveles preocupantes en los países del sureste asiático, sobre todo entre los pacientes jóvenes.

El incremento de la miopía a nivel mundial conlleva el incremento de casos de miopía patológica que, a su vez, lleva asociados graves problemas para la visión como la maculopatía miópica, la neuropatía óptica o el desprendimiento de retina, además de aumentar la probabilidad de sufrir degeneraciones vitreo retinianas, cataratas precoces y glaucoma. Todo esto supone unos importantes costes sociosanitarios que han de ser asumidos por los pacientes, las familias y la sociedad en general.

Implementar estrategias encaminadas a detener la instauración y progresión de la miopía podría contribuir a prevenir los daños visuales asociados y los gastos derivados del tratamiento de esta condición. Es por ello por lo que, desde la investigación y la industria, están apareciendo de forma continua distintos abordajes y métodos de control de la progresión de la miopía. Esta investigación ofrecerá a las familias y a los profesionales encargados de los cuidados visuales primarios estrategias adecuadas para enfrentar un problema de esta magnitud. Cuanto mayor sea la evidencia científica existente, más conocimiento se acumulará y esto permitirá aplicar las mejores decisiones, no sólo en general, sino también en cada caso individual.

Dentro de los métodos que existen actualmente para el control de la progresión de la miopía tenemos desde medidas encaminadas a optimizar las condiciones ambientales (como la actividad al aire libre), la terapia luminosa, los tratamientos farmacológicos, intervenciones quirúrgicas e intervenciones ópticas como las lentes oftálmicas, la ortoqueratología y las lentes de contacto blandas con desenfoque periférico.

La lente de contacto MiSight es una lente hidrofílica de diseño Dual focus, que a través de zonas de visión de lejos y anillos de tratamiento intermedios consigue disminuir el desenfoque hipermetrópico en la retina periférica del paciente, dicho desenfoque periférico se cree que es el elemento causante del desarrollo y posterior crecimiento de la miopía, al estimular el crecimiento axial.

Este trabajo consta de tres capítulos diferenciados donde se trata de explicar cuáles son los factores pretratamiento, que puedan contribuir al éxito del tratamiento con la lente de contacto MiSight, si existe efecto rebote una vez cesado el uso de la lente de contacto y el efecto de dicha lente sobre el espesor coroideo

Objetivos

- 1. Estudio 1:** Determinar los factores pretratamiento que pueden explicar el éxito a la hora de controlar la progresión del defecto refractivo miópico y la longitud axial en niños de entre 8 y 12 años tratados con la lente contacto dual focus MiSight.
- 2. Estudio 2:** Valorar la seguridad de la lente, comprobando si existe un incremento sustancial del defecto refractivo o la longitud axial (efecto rebote) en niños de entre 8 y 12 años, una vez que se deja de utilizar.
- 3. Estudio 3:** Evaluar el efecto de la lente de contacto MiSight sobre el espesor coroideo de los niños miopes, de entre 8 y 12 años tratados con dicha lente, frente a un grupo control de niños tratados con gafas monofocales.

Resultados

1. Estudio 1: De un total de cuarenta y un pacientes caucásicos tratados con MiSight, 21 en el primer año y 16 en el segundo fueron considerados respondedores en el primer y segundo año de seguimiento, respectivamente. El análisis LG mostró que el único factor asociado con un menor crecimiento de la longitud axial fue el tiempo dedicado a realizar actividades al aire libre ($p = 0,0079$) en el primer año de tratamiento. El análisis mediante la técnica de árboles de decisión mostró que el grupo de pacientes que pasaron más de 3 y 4 horas al aire libre por semana presentaron mejor respuesta, en el primer y en el segundo año de tratamiento respectivamente.

Estudio 2: De los 74 niños que completaron el estudio MASS, 55 niños completaron el seguimiento de 1 año (tercer año) y se incluyeron en el análisis. Trece niños fueron incluidos en el grupo MiSight-C, 18 en el MiSight-D y 24 en el grupo de control SV-C. La progresión de la longitud axial y de la miopía en el último año fueron $0,15 \pm 0,11$ mm, $0,22 \pm 0,11$ mm, $0,21 \pm 0,10$ mm y $-0,37 \pm 0,44D$, $-0,46 \pm 0,39D$ y $-0,55 \pm 0,45D$ para los tres grupos, respectivamente. No hubo diferencias significativas en el incremento de la longitud axial ni en la progresión de la miopía entre los tres grupos de participantes.

Estudio 3: No se encontraron diferencias significativas en el cambio del espesor coroideo a lo largo del tiempo entre el grupo MiSight y el grupo control. En cambio, se produjo un aumento del espesor coroideo subfoveal y nasal en el grupo de pacientes respondedores durante el primer año de tratamiento. Dicho efecto no se mantuvo en el segundo año.

Conclusiones

Estudio 1: El análisis LR y el enfoque DT permitieron identificar el tiempo que se pasa al aire libre como uno de los factores principales en el control del crecimiento axial del globo ocular en niños tratados con la lente de contacto MiSight.

En nuestro estudio, el tiempo pasado al aire libre no es solo un factor de riesgo involucrado en la instauración de la miopía, sino que también podría ser un factor destacado a la hora de controlar la progresión de la miopía con el tratamiento con lentes MiSight.

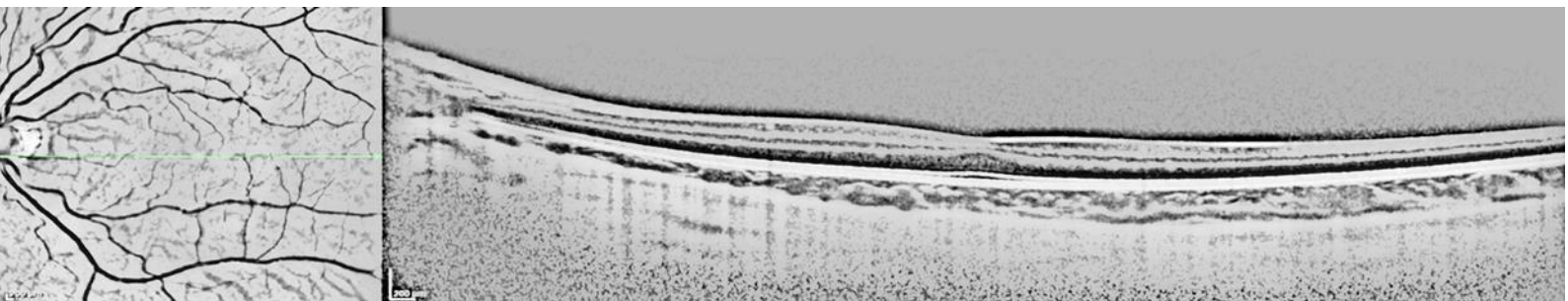
Estudio 2: Interrumpir el uso de las lentes de contacto para el control de miopía MiSight, durante un periodo 1 año, no conduce a un incremento más rápido en la longitud axial o en la progresión de la miopía que en aquellos niños miopes que usan continúan utilizando lentes MiSight o aquellos que compensan su ametropía con gafas monofocales. Por lo tanto, no parece que exista efecto rebote.

Estudio 3: No hubo diferencias en los cambios del espesor coroideo entre los niños tratados con lentes de contacto MiSight como método de tratamiento para el control de la progresión de la miopía y el grupo de control que usó lentes oftálmicas monofocales después de dos años de seguimiento.

Hubo diferencias en los cambios del espesor coroideo entre aquellos niños que respondieron al tratamiento frente a los que no respondieron a dicho tratamiento con lentes MiSight. Esto podría significar que el grosor de la coroides es un predictor de la eficacia de la lente de contacto MiSight en el tratamiento de la miopía.

Una vez cesado el tratamiento, no se produjo efecto rebote en cuanto al espesor coroideo.

SUMMARY



SUMMARY

Thesis Title

Functional and Morphological Impact of Using MiSight® Special Design Hydrophilic Contact Lenses for Myopia Control.

Introduction

Refractive errors are the leading cause of reversible vision loss worldwide. Among these refractive defects, the prevalence of myopia accounts for approximately 30% of cases, but this prevalence is increasing significantly globally, reaching alarming levels in Southeast Asian countries, especially among young patients.

The worldwide increase in myopia leads to an increase in cases of pathological myopia, which, in turn, is associated with severe vision problems such as myopic maculopathy, optic neuropathy, and retinal detachment, in addition to increasing the likelihood of vitreoretinal degenerations, early cataracts, and glaucoma. All of this represents significant socio-economic costs that must be borne by patients, families, and society at large.

Implementing strategies aimed at halting the onset and progression of myopia could help prevent associated visual damage and the costs derived from treating this condition. This is why various approaches and methods for controlling the progression of myopia are continuously emerging from research and industry. This research will provide families and primary eye care professionals with appropriate strategies to tackle a problem of this magnitude. The greater the existing scientific evidence, the more knowledge will be accumulated, allowing for the best decisions to be made, not only in general but also in each individual case.

Among the current methods for controlling the progression of myopia, there are measures aimed at optimizing environmental conditions (such as outdoor activities), light therapy, pharmacological treatments, surgical interventions, and optical interventions such as ophthalmic lenses, orthokeratology, and soft contact lenses with peripheral defocus (Edof or Dual Focus).

The MiSight contact lens is a hydrophilic lens with a Dual Focus design that, through distance vision zones and intermediate treatment rings, reduces hyperopic defocus on the patient's peripheral retina. This peripheral defocus is believed to be the element causing the development and subsequent growth of myopia by stimulating axial growth.

This work consists of three distinct chapters that aim to explain the following: the pretreatment factors that may contribute to the success of treatment with the MiSight contact lens, whether there is a rebound effect once the use of the contact lens is discontinued, and the effect of the lens on choroidal thickness.

Objectives

- 1. Study 1:** To determine the pretreatment factors that may explain the success in controlling the progression of myopic refractive error and axial length in children aged 8 to 12 treated with the MiSight dual-focus contact lens.
- 2. Study 2:** To assess the safety of the lens by checking for a substantial increase in refractive error or axial length (rebound effect) in children aged 8 to 12 once its use is discontinued.
- 3. Study 3:** To evaluate the effect of the MiSight contact lens on choroidal thickness in myopic children aged 8 to 12 treated with the lens, compared to a control group of children treated with monofocal glasses.

Results

Study 1: Out of a total of forty-one Caucasian patients treated with MiSight, 21 in the first year and 16 in the second were considered responders in the first and second year of follow-up, respectively. LG analysis showed that the only factor associated with less axial length growth was the time spent engaging in outdoor activities ($p = 0.0079$) in the first year of treatment. Decision tree analysis showed that the group of patients who spent more than 3 and 4 hours outdoors per week showed better response in the first and second year of treatment, respectively.

Study 2: To assess the safety of the lens by checking for a substantial increase in refractive error or axial length (rebound effect) in children aged 8 to 12 once its use is discontinued.

Study 3: To evaluate the effect of the MiSight contact lens on choroidal thickness in myopic children aged 8 to 12 treated with the lens, compared to a control group of children treated with monofocal glasses.

Conclusions

Study 1: LR analysis and the DT approach allowed us to identify time spent outdoors as one of the main factors in controlling axial globe growth in children treated with MiSight contact lenses. In our study, time spent outdoors is not only a risk factor involved in the onset of myopia but could also be a prominent factor in controlling myopia progression with MiSight lens treatment.

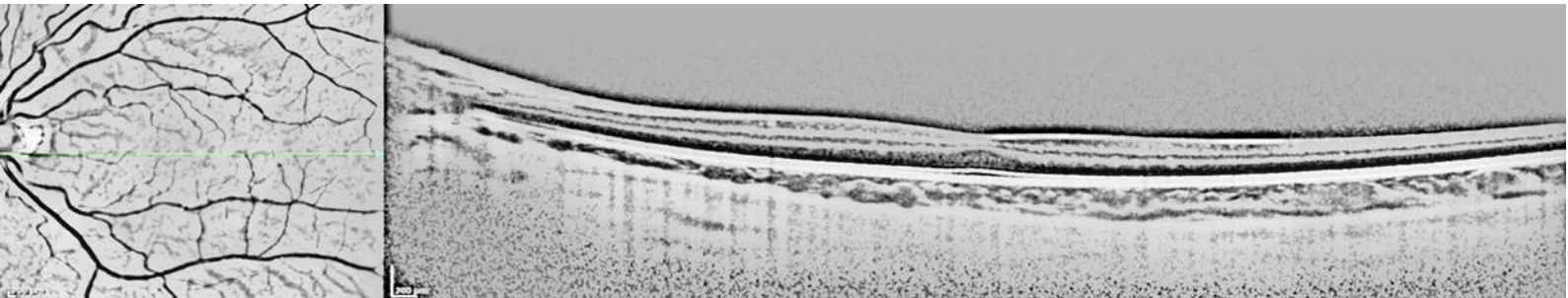
Study 2: Discontinuing the use of MiSight myopia control contact lenses for a period of 1 year does not lead to a faster increase in axial length or myopia progression than in those myopic children who continue to use MiSight lenses or those who compensate for their ametropia with monofocal glasses. Therefore, it does not appear that there is a rebound effect.

Study 3: There were no differences in choroidal thickness changes between children treated with MiSight contact lenses as a treatment method for controlling myopia progression and the control group that used monofocal ophthalmic lenses after two years of follow-up.

There were differences in choroidal thickness changes between those children who responded to the treatment compared to those who did not respond to this treatment with MiSight lenses. This could mean that choroidal thickness is a predictor of the effectiveness of MiSight contact lenses in the treatment of myopia.

Once the treatment was discontinued, there was no rebound effect on choroidal thickness.

GLOSARIO



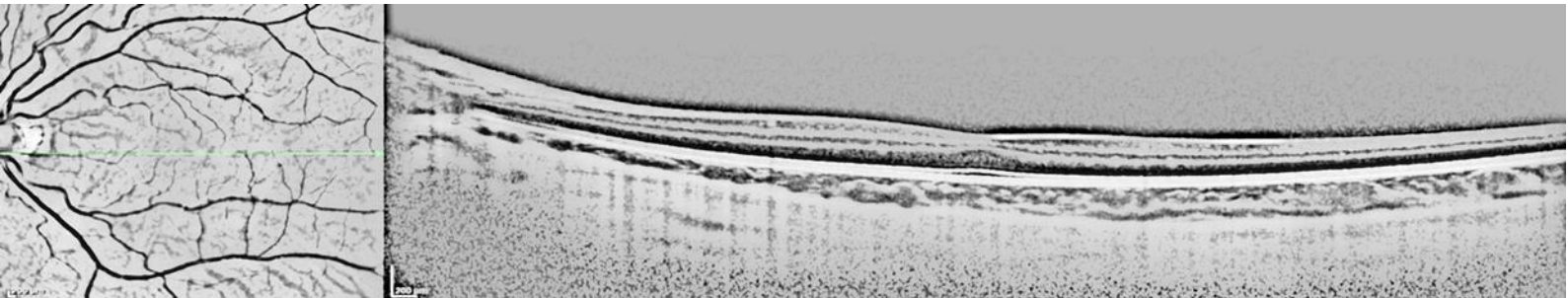
GLOSARIO

7-MX	7- Metilxantina
AC/A	Convergencia acomodativa por unidad de acomodación
AQP-1	Acuaporina-1
BFSCCL/MFSCCL	Lentes de contacto blandas bifocales/ multifocales
CREAM	Consortio internacional para el error refractivo y la miopía
CA	Cámara anterior
CCL	Cross-Linking Colágeno
CV	Coefficientes de variación
D	Dioptría (s)
DIMS	Lentes oftálmicas con múltiples segmentos de desenfoque incorporados
DIP	Distancia interpupilar
DM	Diabetes mellitus
DMAE	Degeneración macular asociada a la edad
DMM	Degeneración Macular miópica
DR	Desprendimiento de retina
DT	Arboles de decisión
ECA	Ensayo Clínico aleatorizado
EDOF	Lentes de contacto de foco extendido
EDI	Enhanced Depth Imagin
EE	Equivalente esférico
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EPR	Epitelio pigmentado de la retina
HAL	Cristal oftálmico altamente esférico
HOAs	Aberraciones ópticas de alto orden

IMI	Instituto Internacional de Miopía
IC	Intervalo de confianza
IR	Infrarroja
Kgs	Kilogramos
LAX	Longitud axial
LASIK	Laser in situ Keratomileusis
LED	Luz emisora de diodo
LC	Lente de contacto
LCH	Lentes de contacto hidrofílicas o blandas
LLRL	Terapia con luz roja de baja intensidad
MPMAV	Máximo positivo para la máxima agudeza visual
MEC	Matriz extracelular
MEM	Método de estimación monocular
MER	Membrana epirretiniana
MK	Queratitis microbiana
MTM	Maculopatía por tracción miópica
Mm	Milímetros
Nm	Nanómetros
NO	Óxido nítrico
NVC	Neovascularización coroidea
NVCM	Neovascularización coroidea miópica
OCT	Tomografía de coherencia óptica
OMS	Organización Mundial de la salud
OR	Odds ratio
ORTO-K	Ortoqueratología
PALS	Lentes progresivas

PIB	Producto interior Bruto
PIO	Presión intraocular.
PROMS	Pacient Reported Outcome Measures
PSF	Point Spread Function
REP	Refuerzo escleral posterior
RGP	Lentes de contacto rígidas permeables al Gas
SD	Desviación Estándar
RMS	Root mean square
SAL	Cristal oftálmico ligeramente esférico
SRRG	Lentes de contacto de gradiente de refracción
UV-A	Ultravioleta A
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

1. ORDENACIÓN DE LA TESIS



1. ORDENACION DE LA TESIS

El presente apartado pretende ser una guía para seguir el desarrollo de la tesis. Al ser una tesis que toca 3 estudios independientes, pero interrelacionados creemos necesario estructurarlos de esta forma para su más sencilla comprensión.

Se iniciará con una introducción común a toda la tesis donde se expliquen las características del defecto refractivo que nos ocupa, su etiología, clasificación, prevalencia, progresión, factores de riesgo implicados en su aparición y desarrollo y los distintos tipos de intervenciones existentes para su control.

Le seguirá un resumen del estudio matriz de este trabajo, MiSight Assessment Study Spain (MASS) que incluirá los resultados de este y descripciones de la lente de contacto MiSight. Por último, y justo antes de esta explicación, he incluido un apartado que se explican la justificación de por qué es necesaria esta investigación, las hipótesis sobre la que se sustentan los ensayos que componen la tesis y por último, los objetivos fundamentales de la tesis.

Capítulo que explica la metodología general que comparten los 3 estudios.

Estudio 1: estudio sobre factores predisponentes incluyendo la hipótesis que sustenta el trabajo, su introducción, material y métodos (exclusivos del artículo si los hubiera), resultados, discusión y conclusiones de dicho estudio.

Estudio2: estudio sobre Efecto rebote incluyendo la hipótesis de trabajo, su introducción, material y métodos (exclusivos del artículo si los hubiera), resultados, discusión y conclusiones de dicho estudio.

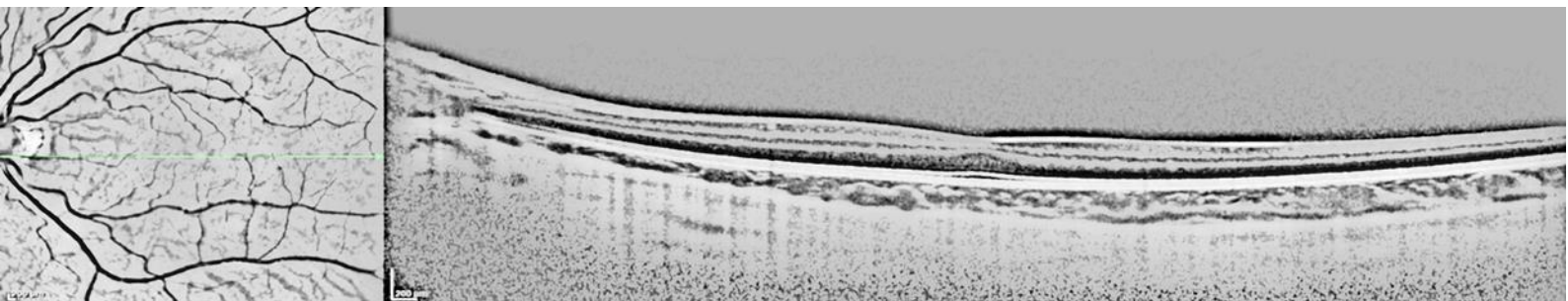
Estudio 3: estudio sobre espesor coroidal incluyendo la hipótesis de trabajo, su introducción, material y métodos (exclusivos del artículo si los hubiera), resultados, discusión y conclusiones de dicho estudio.

Limitaciones del estudio y futuras líneas de investigación

Bibliografía

Índices de tablas, figuras y anexos

2. INTRODUCCIÓN



2. INTRODUCCION

2.1 Miopía.

La miopía es el defecto de refracción más antiguo conocido. Aristóteles (350 a.C.) hizo la primera referencia a esta condición utilizando por primera vez la palabra μύωψς (muoops) derivada de μύειν (muein, cerca) y ωψ (oops, el ojo) para definirla (1)

Los errores refractivos no corregidos son un desafío de salud pública a escala global, suponiendo la primera causa mundial de pérdida de visión severa por delante de las cataratas y la DMAE, estimándose en más de 100 millones el número de personas afectadas en todo el mundo (2). Dentro de estos defectos refractivos, la miopía es una condición crónica que afecta al 30% de la población (3).

La prevalencia de la miopía está aumentando exponencialmente a lo largo de todo el planeta por causas aún no conocidas, alcanzando niveles de pandemia en los países del sureste asiático (3). El número de miopes en 2020 era de unos 2,6 mil millones, pero, de seguir las tendencias actuales, para el año 2050 se espera que dicha cifra alcance a la mitad de la población mundial (cerca de 5 mil millones), a menos que se implementen métodos de control de la progresión de la miopía. Ahondando aún más en el problema, y de la mano de este incremento generalizado de la miopía, también se está incrementando el número de altos miopes con los consiguientes problemas asociados a la alta miopía, lo que hace pensar que la miopía patológica podría convertirse en la primera causa de ceguera o discapacidad visual a nivel mundial (4).

2.1.1 Definición y descripción.

Según la definición universal de la OMS, la miopía es: *“un defecto refractivo en el que los rayos de luz que entran en el ojo, paralelos al eje óptico, se enfocan delante de la retina con la acomodación relajada. Generalmente esto ocurre por un globo ocular demasiado largo, pero también puede ser causado por una córnea demasiado curva y/o un cristalino con elevada potencia dióptrica”*.

En las miopías bajas, generalmente todos los elementos encargados de formar la imagen (córnea, cristalino, cámara anterior (CA) y longitud axial (LAX)) están dentro de parámetros normales, pero la correlación entre ellos no es la adecuada y los rayos, tras atravesar el sistema óptico del ojo, forman su foco por delante de la retina, provocando en dicha retina un círculo de difusión, proporcional a la magnitud del defecto refractivo y dependiente del diámetro de la pupila (figura 1).

En miopías medias y altas, uno de los elementos encargados de formar la imagen, generalmente una LAX mayor, está fuera de lo normal.

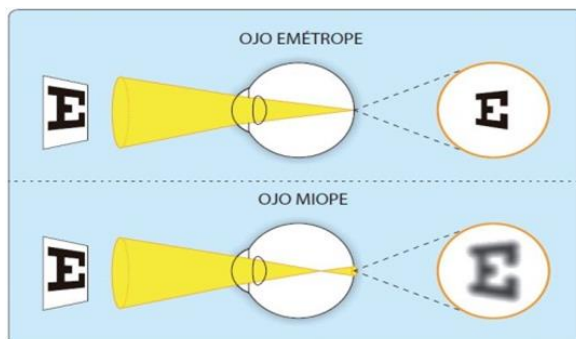


Figura 1. Comparación de la formación de la imagen retiniana en el ojo emétrope y en el miope. (Tomada de Martín Herranz et al.).

El ojo miope, tendrá su punto remoto (punto en el que el sistema óptico está enfocado sin estimular la acomodación) por delante de él y más próximo que el infinito. Un objeto situado en dicho punto remoto será visto nítido por el ojo miope, siendo su ametropía, o defecto refractivo, la inversa de esa distancia en metros. También verá nítidos objetos situados más próximos que su punto remoto, utilizando su capacidad de acomodación, hasta llegar a su punto próximo (punto más cercano en que puede ver nítido usando dicha acomodación al máximo). La acomodación, por su parte, es la habilidad del sistema óptico del ojo para variar su potencia refractiva a fin de enfocar los objetos que están situados por delante de él. Un miope verá borrosos todos los objetos más alejados que su punto remoto no pudiendo utilizar su acomodación para enfocarlos. Para poder enfocarlos será necesaria una lente divergente (cóncava) de igual potencia que su ametropía que trasladará su punto remoto al infinito. (figura2)

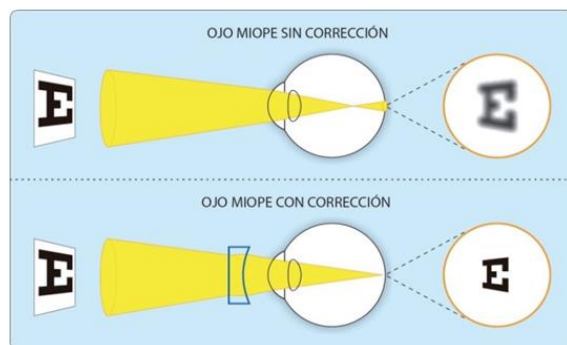


Figura 2. Corrección de la miopía utilizando una lente divergente. (Tomada de Martín Herranz et al.).

2.1.2 Clasificación

La miopía es un defecto refractivo que ha sido objeto de estudio científico desde la aparición de la obra de Johannes Kepler en 1604. Durante siglos, la miopía se ha definido de una amplia variedad de maneras: en función de su presunta etiología, edad de instauración, progresión, magnitud (en dioptrías [D]) y alteraciones estructurales. Esto ha llevado a que existan gran cantidad de calificaciones distintas, muchas veces entrecruzadas, que provocan confusión en los términos, dificultando la caracterización de los distintos tipos de miopía (5). En la tabla 1 podemos ver algunos de los que se han empleado para su clasificación.

Tabla 1. Distintos tipos de clasificación de la miopía utilizados a lo largo de la historia. (Adaptado de Flitcroft y colaboradores, 2019). (5)

Clasificación	Términos Descriptivos asociados a los diferentes tipos de Miopía
Posible Etiología	Axial, benigna, compuesta, correlacional, de curvatura, índice, lenticular, fisiológica, refractiva, simple, sindrómica
Edad de inicio	Infantil, congénita, adquirida, juvenil, escolar, del adulto, de aparición temprana, de aparición tardía.
Patrón de progresión	Permanentemente progresiva, progresiva, altamente progresiva, altamente progresiva degenerativa, estacionaria, temporalmente progresiva.
Cantidad de miopía	Baja, media, intermedia, moderada, magna, alta, patológica, fisiológica, severa, simple.
Complicaciones estructurales	Degenerativa, altamente degenerativa, maligna, patológica, pernicioso, progresiva, altamente progresiva, degenerativa altamente progresiva.

Además de todas estas definiciones, existen otros tipos de miopía, que suponen formas transitorias y que a menudo se engloban dentro del término pseudomiopía (p. ej., miopía instrumental, miopía nocturna o espasmo acomodativo) y que contribuyen a añadir confusión.

Evidentemente la miopía es una condición multifactorial, y es complicado ofrecer una clasificación definitiva, pero establecer clasificaciones estandarizadas es un requisito fundamental para el avance de la evidencia científica.

Para intentar solventar estos inconvenientes, el IMI (Instituto Internacional de Miopía por sus siglas en

inglés), ha propuesto una clasificación consensuada por un grupo de investigadores en amplia gama de campos: oftalmología pediátrica, epidemiología, salud pública, optometría, investigación clínica de la miopía, y retina médica que están resumidas en la tabla 2:

Tabla 2. Definiciones generales y umbrales de miopía. Adaptado del IMI (5)

Término	Definición
<u>Definiciones cualitativas:</u>	
Miopía	Defecto refractivo en el que los rayos de luz que entran paralelos al eje óptico focalizan en un punto por delante de la retina con la acomodación relajada. Puede estar producido por un ojo demasiado largo o por una córnea excesivamente curva y/o un cristalino demasiado potente.
Miopía Axial	Miopía consecuencia de una longitud axial del ojo mayor de lo normal.
Miopía Refractiva	Miopía atribuida a una combinación deficiente de los elementos encargados de formar la imagen en retina, esto es córnea y cristalino y su relación con la longitud axial y la profundidad de cámara anterior.
Miopía secundaria	Miopía producida por una causa específica que puede ser identificada y que no constituye un factor de riesgo (ej. fármacos, patología corneal o enfermedad sistémica) para el desarrollo de miopía.
<u>Definiciones cuantitativas:</u>	
Miopía	Aquella condición en la que el esférico equivalente del defecto refractivo de un ojo es ≤ -0.50 D con la acomodación relajada
Baja Miopía	Aquella condición en la que el esférico equivalente del defecto refractivo de un ojo está entre ≤ -0.50 y > -6.00 D con la acomodación relajada
Alta Miopía	Aquella condición en la que el esférico equivalente del defecto refractivo de un ojo es ≤ -6.00 D con la acomodación relajada.
Pre-miopia	Estado refractivo del ojo, que presenta un equivalente esférico de entre $\leq +0.75$ D y > -0.50 D se da en niños en los que una combinación de factores como la edad de inicio y otros factores de riesgo, aumentan la probabilidad de desarrollar miopía y hace plantearse el implementar medidas preventivas

El establecer la definición de miopía desde el umbral de $\leq -0,50$ D facilita la comparación entre estudios, pero también puede “falsear” la efectividad de estos, de manera que aquellos ensayos que presentes sesgos (pacientes muy jóvenes o sin cicloplejia) en la inclusión de pacientes, deberían utilizar un umbral más miópico ($\leq -0,75$ D o más).

Respecto a la alta miopía, la OMS (6) estableció un umbral de $\leq -5,00$ D, teniendo en cuenta que, la agudeza visual potencial con esa refracción estaría en el límite para ser considerada ceguera legal ($<0,05$). La mayor

parte de estudios establece el umbral en valores $\leq -5,00$ D o de $-6,00$ D Siendo bien conocida la asociación existente entre la alta miopía y las alteraciones que llevan a la pérdida de agudeza visual, el IMI considera que el umbral debería reflejar estos riesgos y propone establecer el umbral de $-6,00$ D (5) ya que presenta un mayor riesgo que valores menores de miopía (7,8)

El concepto de “premiopía” nace de la necesidad de identificar y prevenir la instauración del defecto refractivo miópico en niños que presenten condicionantes que indiquen esa posibilidad. El estudio CLEERE (Collaborative Longitudinal Evaluation of Ethnicity and Refractive Error) demostró que existían ojos “predestinados” a sufrir miopía y que sufrían un patrón de crecimiento axial acelerado años antes de instaurarse la miopía (9,10). Según este estudio, presentar un estado refractivo poco hipermetrópico, era un factor determinante para desarrollar miopía. El umbral era de $<+0,75$ D a la edad de 6 años, $\leq +0,50$ D a la edad de 7-8 años, $\leq +0,25$ D a la edad de 9-10 años y \leq neutro a la edad de 11 años.

Además de esta clasificación que engloba definiciones generales y teniendo en cuenta el importante incremento de la alta miopía, el IMI ha incluido otra serie de definiciones encaminadas a caracterizar las complicaciones estructurales de la miopía (5):

Definiciones descriptivas:

Miopía patológica:

Excesiva elongación del globo ocular que lleva a cambios estructurales en el segmento posterior del ojo, incluyendo estafiloma posterior, maculopatía miópica y neuropatía óptica asociada a la alta miopía, que pueden conllevar disminución de la mejor agudeza visual corregida.

Degeneración Macular Miópica (DMM):

Condición potencialmente peligrosa para la visión que sufren los pacientes con alta miopía y que engloba alteraciones como: Atrofia macular difusa o parcheada, con o sin estrías lacadas, defectos de la membrana de Buch, neovascularización coroidea (NVC) y mancha de Fuchs.

Subdivisiones DMM:

Maculopatía Miópica:

Categoría 0: ausencia de lesiones degenerativas retinianas.

Categoría 1: fondo de ojo atigrado o teselado.


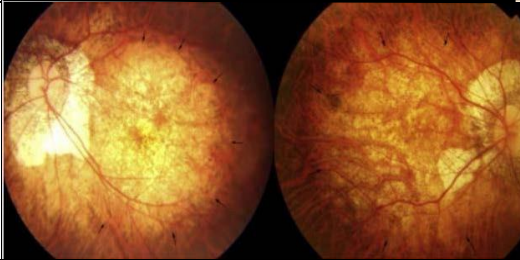
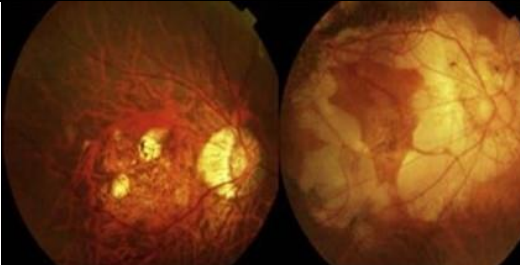
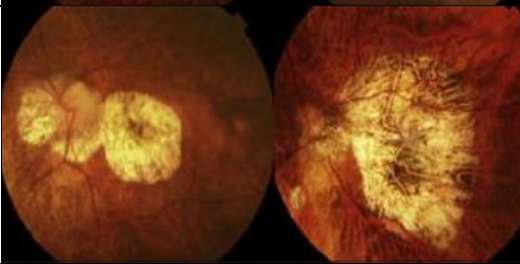
Categoría 2: atrofia corioretiniana difusa.

Categoría 3: atrofia coriorretiniana en parches.

Categoría 4: atrofia macular.

Además, pueden aparecer condiciones adicionales asociadas a cada una de estas categorías como son: estrías lacadas, NVC o mancha de Fuchs. (Tabla 3)

Tabla 3. Clasificación de la maculopatía miópica. (Adaptado de Ruiz Medrano et al)(11)

MACULOPATIA MIÓPICA		
Cat.0:	Ausencia de lesiones	
Cat. 1: Fondo teselado o atigrado	Vasos coroideos visibles alrededor de la fóvea y arcadas por adelgazamiento del EPR y la coriocapilaris.	
Cat. 2: Atrofia coriorretiniana difusa	Lesiones blanquecino-amarillentas de bordes mal definidos en la mácula, rodeando nervio óptico u ocupando todo el polo posterior.	
Cat. 3: Atrofia coriorretiniana en parches	Lesiones atróficas blanco grisáceas de bordes definidos en mácula o rodeando el nervio óptico.	
Cat. 4: Atrofia Macular	Lesiones atróficas redondeadas, blanco grisáceas o blanquecinas de bordes definidos, localizadas en área foveal	

Posible degeneración macular miópica:

Paciente con discapacidad visual y disminución de la agudeza visual que no mejora con estenopeico y no es atribuible a otras causas. Además:

La oftalmoscopia directa muestra una lente más miópica de -5,00 D y el fondo de ojo presenta atrofia coriorretiniana en parches,

La oftalmoscopia directa muestra una lente más miópica de -10,00 D.

Condiciones clínicas específicas y características de la miopía patológica:

Maculopatía miópica traccional:

Una combinación de retinosquias macular, agujero macular lamelar, y/o DR foveal en ojos altamente miopes atribuibles a fuerzas traccionales provenientes de adherencias vítreas, membranas epiretinianas (MER) y a tracción producto de un estafiloma.

Complicaciones estructurales, no maculares, de la miopía patológica:

Existen dos complicaciones, no maculares, altamente frecuentes en pacientes afectados por la miopía patológica: por un lado, cambios característicos del NO, incluyendo atrofia peripapilar, nervios ópticos inclinados y discos ópticos de gran tamaño (12) y por otro desprendimiento de retina (DR). Estos cambios provocan una apariencia del nervio óptico similar a la producida por los cambios relacionados con el glaucoma.

Neuropatía óptica similar al glaucoma, asociada a alta miopía: Neuropatía caracterizada por pérdida del borde neuroretiniano y agrandamiento de la excavación papilar. Típico en ojos con alta miopía con un macrodisco secundario o zona delta peripapilar con una PIO normal.

Desprendimiento de retina: Existe clara relación entre la incidencia de DR y el error refractivo, siendo más comunes en alta miopía y sucediendo en edades más tempranas en los ojos miopes que en los no miopes. Sin embargo, debido a que una gran parte de los DR ocurren en ojos no miopes (13) el IMI propone no incluirlos en el espectro de la miopía patológica (5).

2.1.3 Epidemiología.

Prevalencia

La prevalencia de la miopía en la población mundial se ve influenciada por diversos factores incluyendo la etnia, la edad, la región geográfica, y también el procedimiento empleado para obtener el estado refractivo del paciente (de forma objetiva o subjetiva) y del criterio seguido para definir la miopía. A pesar de esta diversidad de criterios, la miopía es el defecto refractivo más común en el mundo y su prevalencia se está incrementando fuertemente, en todo el mundo (figura 3).

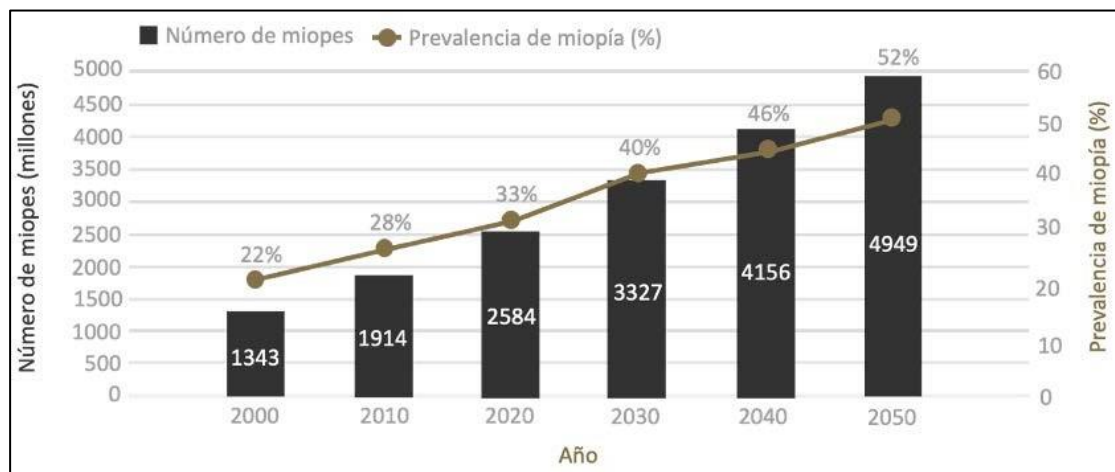


Figura 3. Predicción de la evolución de la prevalencia de la miopía hasta el año 2050. (Adaptado de Holden, 2017)(6).

Prevalencia de la miopía por grupos étnicos

La prevalencia de la miopía es mayor en Asia oriental y en los países más desarrollados de la región de Asia y Pacífico (prevalencia del 51,6% y el 53,4% en 2020, respectivamente), pero la prevalencia también es alta en Europa (Europa occidental: 36,7%, Europa central: 34,6% y Europa oriental: 32,2%) (3,6). El “pico” máximo de prevalencia se identificó en el grupo de pacientes de entre 25 y 29 años (47,2%), aunque, si nos referimos exclusivamente a la prevalencia de la alta miopía, esta parece ser menor en Europa, con una estimación del 2,7% (14).

Respecto a España, según dos estudios, los valores se situarían entre el 19,2% y el 25,4% del total de población (15,16), si bien son estudios de entorno al año 2000, por lo que no habría datos actualizados. Se prevé que estos niveles de prevalencia se incrementen en todas las regiones del mundo esperándose valores del 65% de la población en Asia, del 56% en Europa Occidental, el 54% en Europa Central y el 50% en Europa Oriental para el año 2050 (3) (figura 4).

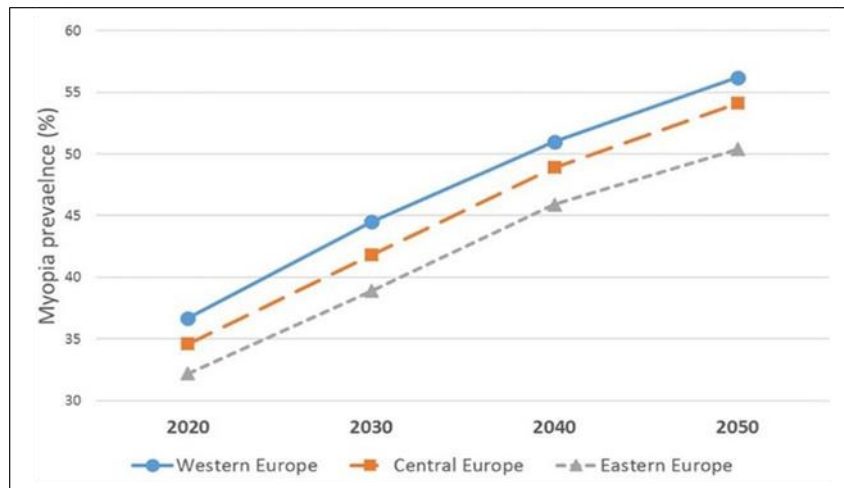


Figura 4. Evolución esperada de la prevalencia de la miopía en Europa. (Tomada de Holden et al.) (3)

Si nos ceñimos a la prevalencia de la miopía en niños, una revisión reciente de Grzybowski et al. (17) mostró que en niños en edad escolar era del 73% en Asia oriental y del 42% en América del Norte. Esta prevalencia era de menos del 10% en niños africanos y sudamericanos. En los grupos de estudio, de etnia blanca no hubo evidencia clara de diferencias en cuanto a la prevalencia de miopía entre los distintos estudios aparecidos en las últimas décadas en Europa, Estados Unidos y Oceanía (18). En España, un estudio de 2021 sobre 9668 niños de entre 5 y 7 años ha establecido la prevalencia en el 20,4% (19).

Tabla 4. Prevalencia de la miopía en niños en Europa. (Adaptado de Nemeth et al.) (4)

Autores	Año de Publicación	Edad (años)	Ubicación	Numero pacientes	Definición (D)	Prevalencia (%)
Matamoros	2015	0–9	Francia	1781	≤ -0.5	19,6
Tideman	2017	6	Países Bajos	5711	≤ -0.5	2,4
Enthoven et al.	2020	9	Países Bajos	5074	≤ -0.5	11,5
Rudnicka et al.	2010	10–11	Reino Unido	233	≤ -0.5	3,4
O’Donoghue et al.	2015	12–13	Irlanda del Norte	661	≤ -0.5	17,7
Tideman et al.	2020	13	Países Bajos	3600	≤ -0.5	22,2
Matamoros	2015	10–19	Francia	8289	≤ -0.5	42,7
Lundberg	2017	Media: 15,4	Dinamarca	307	≤ -0.5	33,6 cicloplejia:17,9
Hagen et al.	2018	16–19	Noruega	393	≤ -0.5	13
Álvarez et al.	2021	5-7	España	9668	≤ -0.5	20,4

Prevalencia de la miopía por grupos de edad:

Una edad temprana de inicio de la miopía parece ser el predictor más fuerte a la hora de sufrir alta miopía en la madurez tanto en niños asiáticos como en niños blancos (20–22)

En niños menores de 6 años la prevalencia de miopía es baja. Este es el caso incluso en Asia, donde se considera que la prevalencia de la miopía es críticamente alta en adultos jóvenes.

A partir de los 6 años la prevalencia aumenta notablemente. (Tabla 5). Al comparar los indicadores de los últimos 45 años (de 1971 a 2016), la frecuencia de miopía en escolares de Novosibirsk de 7 a 10 años aumentó 5,1 veces (desde el 4,5% a 23,0%), de 11 a 14 años aumentó 3,8 veces (de 10,5% a 40,0%), y los de 15 a 18 años aumentaron 2,1 veces (de 21,5% a 45,0%)(23).

Tabla 5. Aumento de la prevalencia de miopía con la edad. (adaptado de Nemeth et al) (4)

Autores	Año de publicación	Ubicación	Numero pacientes	Definición (D)	Cambios años:prevalencia%
Ma et al.	2016	Shanghai, China	8267	≤-0,5	3 años: 1,8% 10 años: 52,2%
Guo et al.	2017	China	1127	≤-0,5	3 años: 0,0% 6 años: 3,7%
Wu et al.	2013	China	6026	≤-0,5	4 años: 1,2% 17 años: 84,6%
Giordano et al.	2004	Hong Kong	2546	≤-1,0	5 años: 4,6% 10 años: 43,5%
Matsumara et al.	1999	Japan	346	≤-0,5	12 años: 43,5% 17 años: 66,0%
He et al.	2007	Sur de China	2400	≤-0,5	13 años: 36,8% 17 años: 53,9%

En el estudio realizado en el año 2000, Holden et al. la incidencia más acusada de miopía se presentaba en el grupo de individuos comprendidos entre los 10 y los 39 años (3) Un estudio europeo también informó que la miopía era más común entre los participantes más jóvenes (47,2%), con una prevalencia en el grupo de pacientes de entre 25 y 29 años casi del doble (27,5%) que la de los de mediana edad (55 a 59 años) (24).

Este aumento de la incidencia en jóvenes está contribuyendo a rebajar las tasas de prevalencia en adultos (25–27). Metaanálisis, con pacientes europeos (24) y asiáticos (28) han encontrado una distribución de tipo bimodal en forma de “U”, con prevalencia máxima en los adultos jóvenes (25-29 años), seguido de un descenso en la franja de 65 a 69, y finalmente de nuevo un incremento a partir de los 75 años.

La distribución bimodal se debe probablemente al aumento de la miopía axial entre los más jóvenes, y a la miopía secundaria debida a la aparición de cataratas nucleares en los pacientes de edad más avanzada (25).

En el futuro es de esperar que la distribución de la miopía se vaya ampliando, presumiblemente aumentará en la población general, pero sobre todo se concentrará en lo pacientes menores de 40 años, como respuesta al incremento de la prevalencia entre los niños y adultos jóvenes (3).

En la Figura 5 podemos ver la comparación de Holden et al. de la distribución de la prevalencia de miopía por grupos de edad en el año 2000 con la esperada para 2050.

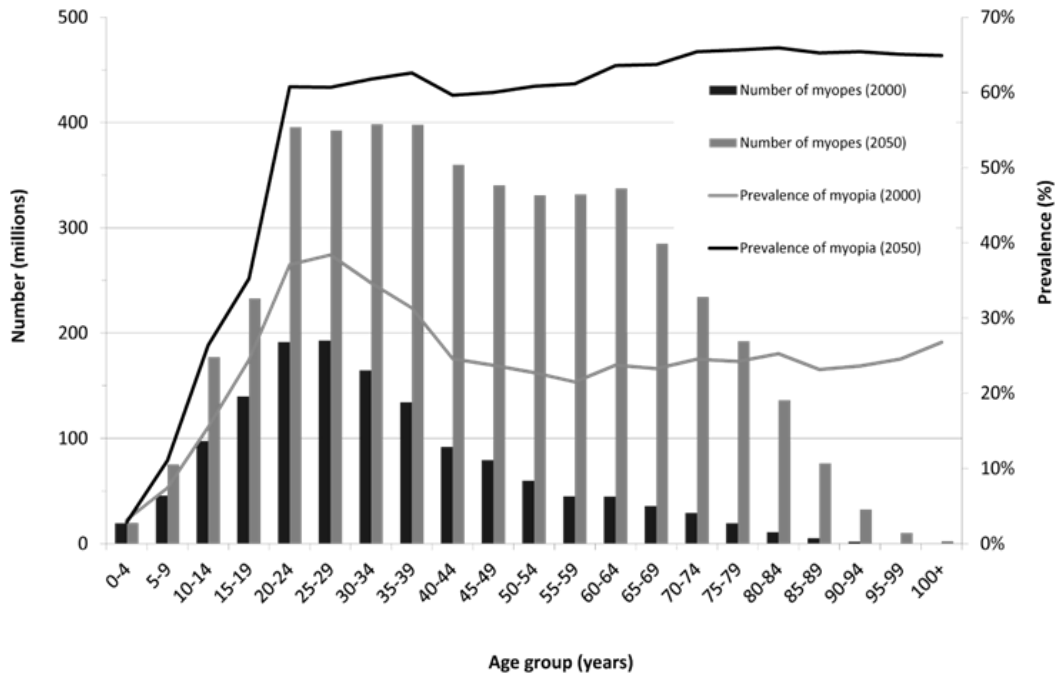


Figura 5. Distribución de los individuos miopes por edad en el año 2000 y predicciones de esta distribución para el año 2050. (Adaptado de Holden et al, 2016) (3).

2.1.4 Progresión de la miopía.

La evidencia actual nos dice que la miopía es, generalmente, detectada antes de los 10 años, pero el momento de inicio puede variar desde los 3-4 años hasta la adolescencia o la juventud dependiendo de la genética, los factores ambientales y los factores geográficos (29,30).

La miopía simple o fisiológica se instaura con la escolarización, progresando de forma más acusada entre los 6 y los 13 años.

La tasa de progresión esperada varía dependiendo de la edad, aumentando más rápido en pacientes más jóvenes, con una tasa anual de 0,9 D en niños asiáticos de 7 años frente a un crecimiento de 0,58 D en niños de 12 años (31). Por lo tanto, una edad más temprana en el momento que se instaura la miopía incrementa el riesgo de padecer alta miopía (32).

Según las estimaciones de Sankaridurg y Holden (31), en su trabajo sobre la progresión de la miopía, en 508 niños miopes entre 6 y 16 años, la progresión del defecto refractivo miópico es mayor en aquellos pacientes en los que se instaura antes. (figura 6)

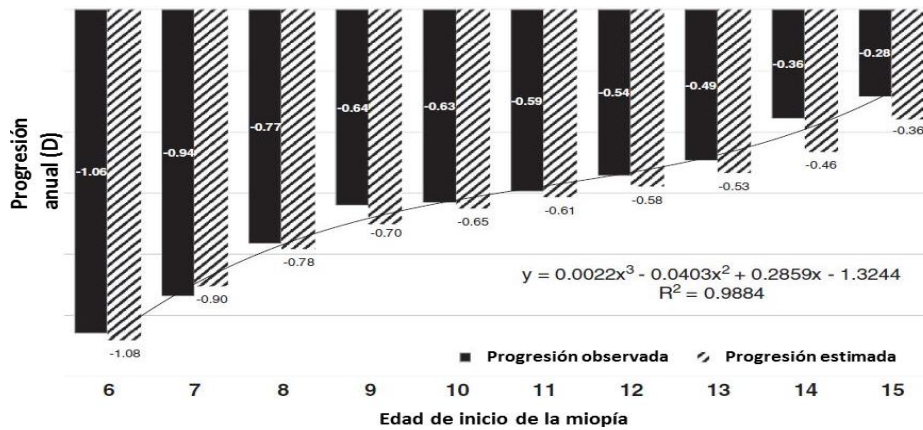


Figura 6. Progresión anual de la miopía en niños entre 6 y 12 años. (Modificada de Sankaridurg y Holden.2014) (31)

Teniendo en cuenta estos datos de progresión, la evolución de un niño de 6 años que debutara con -1,00 D de miopía, le llevaría a tener -6,00 D a los 13 años y -7,00 D a los 14 años y medio.

En este trabajo, los autores advierten de que utilizar un método de control que lograra ralentizar la progresión miópica un 30%, permitiría postponer la edad en la que el ojo llegue al umbral de las -6,00 D hasta los 16 años (figura 6).

Los estudios comparativos, sobre los patrones de progresión de la miopía en niños asiáticos y europeos arrojan resultados contradictorios. El metaanálisis realizado por Donovan et al. (33) encontró una mayor progresión (0,27 D/año), en un grupo de niños asiáticos de 9 años frente a niños caucásicos de la misma edad. Sin embargo, un estudio australiano que comparó la evolución de la miopía en niños caucásicos europeos frente a niños de Asia Oriental que vivían en la misma ubicación, encontró que la progresión de la miopía era similar entre ambos grupos, lo que sugiere que las diferencias ambientales pueden influir en la progresión de la miopía (34). Curiosamente, en un estudio que comparó a niños finlandeses y singaporenses del mismo grupo de edad, la progresión de la miopía a los 3 años fue más rápida entre los niños finlandeses (20).

En el estudio COMET (Correction of Myopia Evaluation Trial) (35) se realizó un seguimiento anual, durante 6 años mínimo, de 426 niños miopes de distintas etnias (africana, asiática, hispana, mixta y caucásica), para intentar determinar el momento de estabilización de la miopía. Casi la mitad (48%) de los niños presentaron estabilización de la miopía a los 15 años, el 77% a los 18 años y el 90% a los 21 años.

Existen evidencias de que la miopía se estabiliza generalmente a la edad de 24 años, excepto en los casos de alta miopía (35,36). Un reciente estudio ha demostrado que la miopía patológica progresa fuertemente hasta los 11 años, edad a la que se frena progresando de forma más lenta (37). En otro estudio, con seguimiento durante 23 años, de niños miopes finlandeses, la progresión de la miopía en la edad adulta (considerada a los 24 años) fue mayor de -1,00 D solo en el 17,9% de los casos y el cambio medio anual fue de $-0,05 \pm 0,09$ D, en un periodo de 8 años (38).

Otros estudios (39) han mostrado disminución en la tasa de progresión conforme aumenta la edad en miopes jóvenes de etnia europea y asiática. Dichas tasas anuales de progresión de la miopía y la longitud axial fueron de $-0,41$ D y $-0,30$ mm, respectivamente, entre los 6 y los 16 años, y de $-0,16$ D y $0,15$ mm respectivamente entre 12 y 22 años

2.1.5 Etiología y factores de riesgo

Tradicionalmente se ha asignado a la genética un papel fundamental en el origen de la miopía, posteriormente, los estudios epidemiológicos han ido demostrando las distintas conexiones existentes con el nivel educativo, el exceso de trabajo en cerca y un mayor nivel profesional.

Los modelos experimentales han proporcionado evidencia de que la miopía puede desarrollarse como consecuencia de una adaptación del sistema a las condiciones visuales marcadas por el entorno a través de procesos similares a los que guían el proceso de emetropización.

Las corrientes actuales de investigación entienden el inicio y la progresión de la miopía como resultado de una compleja interacción de condiciones visuales/ambientales y factores genéticos que modulan el crecimiento ocular guiado visualmente. En estas circunstancias, los mecanismos de control dejan de poder coordinar el crecimiento axial del ojo con el desarrollo del resto de componentes ópticos encargados de formar la imagen en retina (40,41).

El desenfoque hipermetrópico de las imágenes en la periferia retiniana es la hipótesis que más peso ha ganado y sobre la que la mayoría de los ensayos sobre métodos de control sobre la progresión de la miopía están poniendo su foco (42–45). Existen otros elementos oculares y ambientales que podrían influenciar en el establecimiento y desarrollo del defecto refractivo miópico, como la acomodación, las aberraciones oculares, la intensidad luminosa, el excesivo trabajo en cerca y por supuesto, la influencia genética que serán revisados en este apartado.

2.1.5.1 Genética

Como ya hemos comentado, la miopía está causada por una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales. Las estimaciones respecto al peso de la herencia varían, pero es evidente que tiene gran importancia. Las personas con alto riesgo genético tienen una posibilidad hasta 40 veces mayor de desarrollar miopía en comparación con las personas con bajo riesgo genético (46).

Hasta la fecha, se han identificado más de 600 loci genéticos relacionados con los distintos defectos refractivos y con la miopía (47). La mayor parte muestran un riesgo bajo, pero alta prevalencia en la población general. Algunos se superponen entre la miopía patológica y la miopía común. Presentan amplia variedad de funciones, y se expresan en todas las capas de la retina (46,47).

Los análisis indicaron una vía de señalización para el desarrollo de miopía desde la retina a la esclera. Los genes implicados parecieron desempeñar un papel en la transmisión sináptica, las adhesiones célula-célula, la unión de iones de calcio, la actividad de los canales catiónicos y la función de la membrana plasmática. Muchos dependen de la luz y están relacionados con el ciclo celular y las vías de crecimiento (46).

Contrariamente a las expectativas basadas en la alta prevalencia de la miopía en diversos países asiáticos, no hay evidencia que respalde la existencia de diferencias genéticas en el riesgo de desarrollar miopía entre individuos europeos y asiáticos (46).

2.1.5.2 Características personales

Antecedentes familiares.

Los antecedentes de miopía se correlacionan con la tasa de elongación axial y el aumento del error refractivo (48–50). Algunos estudios (51,52) han demostrado que tener uno o dos padres miopes aumenta el riesgo de miopía existiendo una fuerte asociación entre historia familiar e incidencia de miopía (53).

Zadnik et al. (49) encontraron que aquellos niños que tenían dos padres miopes desarrollaron miopía más frecuentemente (11%), que aquellos con un padre miope (5%) o los que no tenían antecedentes de miopía (2%). Por su parte, el estudio SCORM (54) llegó a la conclusión de que aquellos niños con un padre miope presentaban una LAX promedio 0,14 mm más elevada que los niños sin padres miopes, mientras que en el caso de niños con dos padres miopes la diferencia subía a 0,32 mm.

Sin embargo, el número de padres miopes parece tener un valor predictivo más bajo para el desarrollo y la progresión de la miopía infantil en otros trabajos (55,56), teniendo la cantidad de miopía familiar un valor predictivo más fuerte (46).

La miopía de los padres no debe ser considerada prueba de una contribución genética al desarrollo de la miopía, ya que la correlación podría ser consecuencia del estilo de vida familiar (57) o indicativo de educación superior (20). Sin embargo, la miopía de los padres se vio asociada con un mayor riesgo de sufrir miopía precoz en un estudio reciente (58). En este estudio que incluyó 9793 niños de diferentes etnias, los *odds ratios* (OR) para la miopía de inicio temprano fueron de 1,42 para los niños con 1 padre

miope, 2,70 para los niños con 2 padres miopes y 3,39 para los niños con 2 padres miopes y cuya miopía fue de inicio temprano.

Origen étnico.

Se han podido constatar las diferencias de prevalencia de la miopía entre los distintos grupos étnicos, pero estas diferencias hay que tomarlas con precaución puesto que pueden existir factores de confusión debido a las influencias ambientales (39,48,59).

Tradicionalmente se ha pensado que las poblaciones de origen asiático oriental tienen tasas de prevalencia más altas, pero Morgan et al. (59) encontraron que, esta mayor prevalencia se da en áreas urbanas y no en zonas rurales, donde la prevalencia es menor. Del mismo modo la alta prevalencia de miopía notificada para los indios en Singapur no coincide con la encontrada en otras zonas geográficas, lo que llevaría a reforzar la teoría que otorga mayor importancia al componente ambiental.

Género.

A pesar de que antiguamente era más prevalente la miopía en varones, en los últimos tiempos parece estar desapareciendo esa tendencia. En un estudio realizado en EE. UU. sobre datos de 14213 pacientes (60), la miopía fue más común en mujeres (39,9%) que en hombres (32,6%) entre los participantes de 20 a 39 años. Los resultados mostrados por el estudio COMET (35), no encontraron diferencia entre géneros y un estudio reciente, realizado en España (19), encontró mayor prevalencia en niños (21,2%) que en niñas (17,6%) sin que los resultados mostraran diferencia estadísticamente significativa.

Las mujeres muestran una progresión más rápida que los hombres (33,61,62), sin embargo, esta diferencia no se ha observado en todos los estudios (63). En los grupos étnicos estudiados (blancos y asiáticos), las diferencias entre sexos aparecen aproximadamente a los 9 años. En un estudio, al final de la adolescencia, las mujeres blancas, en comparación con los hombres blancos, tenían el doble de probabilidades de ser miopes (18).

Nivel intelectual y educativo.

Es conocida la relación existente entre el nivel educativo y la prevalencia de la miopía que se ve incrementada con el nivel de estudios (64), pudiendo llegar a ser el doble en personas con estudios universitarios (24,65), pero este nivel educativo no parece tan importante a la hora de determinar el grado de

progresión de ésta (66). Parece ser que la severidad de los sistemas educativos en países del sudeste asiático es uno de los factores determinantes para las elevadas tasas de prevalencia en dicha zona.

Se ha demostrado que el riesgo genético derivado del defecto refractivo se correlaciona significativamente con la inteligencia y el nivel educativo (definido como el número de años que se pasa en el sistema educativo)(47).

Estudios recientes no solo han observado una asociación entre la miopía y el nivel educativo, sino que han proporcionado pruebas de un papel causal (67,68). Sin embargo, es difícil desentrañar el riesgo de miopía debido a la interrelación entre el nivel educativo y el menor tiempo pasado al aire libre.

Características físicas.

No parece clara la relación entre las características físicas del individuo y la miopía. A pesar de que algunos estudios han encontrado relación entre una mayor estatura y/o peso y una mayor cantidad de miopía (69,70).

Jung et al. (71) encontraron que la estatura o el peso en un grupo de varones coreanos de 19 años, no se asoció significativamente con la miopía. En contraste, un estudio reciente en niños caucásicos encontró relación entre la altura y la elongación axial en emétopes, mientras que en los miopes la longitud axial (LAX) aumentó a un ritmo mayor que la altura corporal indicando que en un momento en que el crecimiento corporal se está estabilizando, la elongación axial aún no lo está haciendo (72).

Circunstancias de nacimiento.

El peso al nacer repercute significativamente en el estado refractivo a largo plazo. Un estudio que incluyó 293 niños nacidos con un peso inferior a 1,7 kgs. (73) encontró que, a la edad de 10 a 12 años, los niños nacidos con muy bajo peso presentaban un desplazamiento de la refracción hacia la miopía de 1 dioptría.

Existen estudios que han evaluado la asociación entre la miopía y el mes de nacimiento (74), encontrando mayor prevalencia en aquellos individuos que habían nacido en los meses de verano u otoño frente a los nacidos en los meses de invierno. Esta asociación puede ser debida a los distintos niveles de exposición a la luz natural durante el período perinatal temprano.

2.1.5.3 Visión binocular/acomodación

El inicio y la progresión de la miopía parecen estar relacionados con una relación convergencia acomodativa/acomodación (AC/A) alta detectada antes del inicio de la miopía. Mutti et al. (75) encontraron que un aumento de la relación AC/A era un predictor de la aparición de la miopía y se asociaba

con un mayor retraso acomodativo (LAG). El cociente AC/A de los individuos que se volvieron miopes comenzó a aumentar aproximadamente 4 años antes de que se hiciera el diagnóstico de miopía, y continuó aumentando hasta que se hizo el diagnóstico, pero sin afectar a la tasa de progresión de la miopía final (75).

Varios estudios (76,77) muestran relación entre la progresión de la miopía y la endoforia en cerca (que es característica en el AC/A alto). La teoría que puede explicar esta relación se basa en un incremento del retraso acomodativo o LAG de acomodación buscando aliviar a la divergencia a la hora de enfrentarse a una postura endofórica en cerca. Al relajar la acomodación, el paciente, logra “abrir” el sistema en cerca, pero como consecuencia se produce un desenfoque hipermetrópico durante las actividades de visión cercana, lo que podría resultar en un estímulo para la elongación axial (75,78).

La hipótesis de que un mayor LAG puede ayudar a predecir la posible progresión miópica tanto en niños como en adultos es señalada en algunos trabajos (79,80), mientras que otros no encontraron evidencia (81,82).

Otra teoría relaciona la acomodación con el desarrollo de la miopía a través de la tensión mecánica inducida por el complejo cristalino-cuerpo ciliar que actúa restringiendo la expansión ocular ecuatorial provocando una elongación axial acelerada (83). Esta teoría también indica que, debido a esta tensión, la acomodación del paciente miope no es suficientemente precisa, lo que conlleva un incremento de retraso acomodativo y la relación AC/A. En este caso el retraso acomodativo sería consecuencia de la miopía y no al revés, como corroboró el estudio de Mutti et al. (84)

2.1.5.4. Entorno

La mayor parte de investigaciones científicas de los últimos años están resaltando el importante papel que están jugando los factores ambientales y el entorno en el incremento de la prevalencia de la miopía a lo largo de todo el mundo y sobre todo en los países del sureste asiático (85,86).

Tiempo pasado al aire libre.

Un factor asociado a la aparición de la miopía es pasar más tiempo en interiores, por el contrario, realizar actividades en exteriores ejerce una función protectora contra el riesgo de desarrollar miopía en niños.

Sherwin et al. (87) encontraron que por cada hora adicional de tiempo pasado en exteriores se reducían en un 2% las posibilidades de desarrollar miopía. En el mismo sentido, un artículo reciente realizado en India (88) encontró asociación entre la menor cantidad de tiempo pasado al aire libre y miopías más elevadas.

Parece evidente que aumentar el tiempo al aire libre puede ser eficaz para prevenir la aparición de la miopía, así como para ralentizar el cambio hacia la miopía en los ojos no miopes, pero algunos estudios no han ratificado este efecto en ojos que ya eran miopes (89,90). Sin embargo, la última revisión sobre este tema concluyó que incrementar las horas en exteriores contribuye a reducir el riesgo de desarrollar miopía y también a disminuir la velocidad con la que cambia el equivalente esférico y la longitud axial en niños miopes (91).

Existen diferentes teorías acerca de si el efecto beneficioso del tiempo que se pasa al aire libre se debe a la exposición a la luz brillante (92,93), al aumento de la exposición a longitudes de onda cortas (360-400 nm) y/o a la exposición a la luz ultravioleta (94), o a otros mecanismos desconocidos. En estudio prospectivo reciente con escolares de Taiwán, una menor cantidad de tiempo al aire libre podría compensarse con una mayor intensidad de luz brillante (10.000 lux) en el interior para lograr los mismos efectos protectores contra el desarrollo y la progresión de la miopía (95). Este mismo estudio advierte que posiblemente no sea necesaria una fuerte exposición a la luz solar de alta intensidad, sino que se puede conseguir el efecto deseado con más tiempo al aire libre en zonas de menor intensidad luminosa, como en techados o debajo de los árboles.

Trabajo de cerca.

Existen evidencias del aumento en la prevalencia de la miopía, asociado con el aumento del nivel educativo y la vida urbana (59). Diversos estudios han confirmado estas conexiones. En un estudio de seguimiento a 3 años, pasar más tiempo leyendo y realizando trabajos de cerca y menos tiempo al aire libre se relacionó con una progresión más rápida de la miopía (96). Huang et al. (97) encontraron que pasar más tiempo en actividades de trabajo en cerca se asoció con una mayor probabilidad de volverse miope, aumentando en un 2% por cada hora de trabajo en cerca por semana. En un reciente análisis logístico multivariado chino, el tiempo que se pasa a una distancia de trabajo menor de 20 cm fue un factor de riesgo para desarrollar miopía (98).

Pasar más tiempo en la escuela u otras actividades de trabajo en cerca, se asocia con una mayor cantidad de tiempo en interior (99) agregando un elemento de confusión a la influencia del trabajo en visión próxima sobre la miopía.

En el continente europeo los niveles de miopía se han mantenido claramente inferiores a los de los países asiáticos. Esta diferencia puede venir dada por una menor exigencia educativa a edades tempranas, si bien, los efectos del aumento del rendimiento educativo también se han hecho notar (86).

En un reciente estudio holandés sobre los hábitos en el confinamiento por COVID 19, en un grupo de 1101 niños de 16,2 años de media se observó un incremento del trabajo de cerca en 2,22 h/día y una asociación positiva con la progresión de la longitud axial (100).

En un estudio alemán, niveles educativos más altos se asociaron con mayor miopía (65). Los titulados universitarios, presentaron un 53% de miopes frente a un 35% de los graduados en escuelas de formación profesional y un 24% de los individuos sin estudios.

Otro estudio sobre gemelos monocigóticos del Reino Unido (RU) confirmó factores de riesgo ambientales conocido, como un estatus ocupacional más alto, residir en un área urbana y realizar un trabajo más cercano (101). Estudios anteriores han relacionado el aumento de la prevalencia de la miopía con una intensidad mayor del sistema educativo, sin pruebas sólidas de que el culpable sea el trabajo cercano, y no el hecho de que un ambiente interior carezca de la información visual necesaria para un desarrollo saludable (102).

Por último, los estudios del Consorcio para el Error Refractivo y la Miopía (CREAM), también observaron que el riesgo global de miopía se veía incrementado con el tiempo dedicado al trabajo en cerca y los años de educación, suponiendo un riesgo mucho mayor de miopía que los factores genéticos por sí solos (103).

El mecanismo que liga la educación a la miopía puede venir dado por las señales de desenfoque en retina central y periférica (42,104–106) y el retraso acomodativo mantenido en el tiempo (97,107,108), que pueden guiar los estímulos asociados a la elongación axial.

Una hipótesis alternativa reciente sugiere que el problema puede estar asociado con el uso de texto negro sobre un fondo blanco, lo que sobre estimula las vías OFF de la retina (109). Texto blanco sobre papel negro conduce a una situación opuesta, con sobreestimulación de las vías ON en la retina.

Uso de Ordenadores y Smart-Phones

Hoy en día los dispositivos digitales son omnipresentes en nuestras vidas y son indispensables en la forma de relacionarnos y trabajar. Diversos estudios han encontrado una asociación significativa entre la miopía y el tiempo de uso de pantalla digital. (14,57,110).

En un estudio conducido en Países Bajos, que incluyó a 5074 niños entre 6 y años, se encontró una ligera asociación entre el uso de ordenadores y la posibilidad de padecer miopía, la OR se vio aumentada al combinar el uso de ordenadores con el tiempo de uso y una menor distancia de trabajo, sin embargo, siguió siendo más alta la probabilidad de desarrollar miopía con la lectura, probablemente porque la distancia de lectura es más corta (110).

Por otro lado, dos revisiones sistemáticas recientes encontraron resultados mixtos (111,112). De nuevo es difícil diferenciar si la influencia del uso de dispositivos digitales es primario o secundario puesto que favorece un estilo de vida en interiores. Es posible que el uso de dispositivos digitales esté promoviendo la instauración y desarrolló de la miopía, pero el incremento en su prevalencia se venía percibiendo antes de que este uso se hiciera global en niños y adolescentes.

Lugar de residencia.

Tanto el lugar de residencia (urbano o rural) como el tamaño de la casa han sido asociados con la probabilidad de miopía, si bien los estudios arrojan resultados contradictorios.

Los niños de entornos urbanos tienen mayores probabilidades de desarrollar miopía que los de entornos rurales (18,102). Se supone que la explicación a estas diferencias se encuentra en los resultados educativos y en un menor tiempo al aire libre, pero esta suposición no ha sido demostrada.

En un estudio realizado en Hong Kong (113), se encontró que la LAX era mayor entre aquellos individuos que vivían en zonas más densamente pobladas y en casas más pequeñas en comparación con aquellos que vivían en zonas de menor densidad de población y en viviendas más grandes. En cambio, en un estudio en Singapur la miopía se asoció a vivir en viviendas más espaciales (114).

Incluso dentro de las propias ciudades se han encontrado diferencias en la prevalencia de la miopía. El Sidney Myopia Study encontró una prevalencia mayor de la miopía en las zonas centrales de las ciudades (115).

Nivel socioeconómico.

El nivel socioeconómico se ha relacionado con la probabilidad de desarrollar miopía. Jan et.al (116) encontraron que la presencia de miopía se correlacionó con el aumento del PIB per cápita de las distintas provincias.

Otro estudio con niños coreanos demostró que estar en el tercil más alto de ingresos mensuales del hogar, vivir en una casa propiedad de los padres y vivir en un área urbana se asociaron significativamente con la miopía (117). También se encontró que los niños miopes tenían una historia parental más fuerte de miopía en familias con un mayor nivel de educación de los padres (25), aunque los ingresos y la ocupación de los padres mostraron menor relación con la miopía infantil en un estudio realizado por Xiang et al (118).

Curiosamente, en una muestra de los Países Bajos, los niños de 6 años con miopía tenían más probabilidades de vivir con padres solteros y en una casa de alquiler. Las familias con bajos ingresos y bajo nivel educativo materno mostraron un mayor riesgo de miopía (48).

De nuevo debemos tener en cuenta el potencial de confusión entre las distintas variables, ya que seguramente los ingresos estén relacionados con el nivel educativo y el trabajo en cerca, haciendo difícil aislar qué elemento es el de más peso.

A pesar de que la asociación entre el estatus socioeconómico y la miopía suele ser fuerte, en muchos países occidentales con altos ingresos per cápita, la prevalencia de la miopía es baja comparativamente con los países asiáticos de igual nivel de ingresos (119).

Además de todos estos posibles factores de riesgo que hemos visto en los anteriores apartados, diversos estudios, han tenido en cuenta otros como las horas de sueño, la actividad física, la dieta, el tabaco, etc... La mayor parte de ensayos en estos aspectos han mostrado asociación muy débil o nula con la miopía y aparecen resumidos en la tabla 6.

Como podemos ver en la tabla, los factores que presentan mayor evidencia científica y a los que se les puede atribuir relación causal, son el nivel educativo y el tiempo pasado en exteriores, detrás encontraríamos la miopía parental, mostrando el resto de factores una evidencia moderada o débil. En dicha tabla el acrónimo ESE hace referencia al estatus socioeconómico.

Tabla 6. Factores de Riesgo para la miopía, evidencia y elementos de confusión. (Modificada del IMI) (120)

Factores de riesgo	Evidencia Relación causal	Elementos de confusión
--------------------	------------------------------	------------------------

Principales

Nivel educativo	Fuerte y causal	Tiempo en exteriores
Tiempo en exteriores	Fuerte y causal	Papel de la luz (intensidad, duración, espectro)
Tiempo de pantalla	Equívoca	Trabajo en cerca
Básicos al nacimiento		
Sexo	Débil	Factores sociales
Etnia	Inconsistente	Factores culturales o genéticos
Miopía parental	Fuerte	Genética o ambiente Miopigénico
Orden de nacimiento	Débil	Años de educación
Época de nacimiento	Débil	Años de educación
Otros factores personales		
Estatura	Débil	Factores sociales
Inteligencia	Moderada	Educación, tiempo en exteriores
Actividad física	Moderada	Tiempo en exteriores
Sueño	Débil	Presión educacional
Características familiares		
Estatus socioeconómico	Moderada	Educación
Tabaco	Débil	Educación, ESE
Dieta	Débil	Educación, ESE
Entorno		
Urbano/Rural	Moderada	Educación, ESE, tiempo en exterior
Polución	Débil	ESE
Tipo de alojamiento	Débil	Educación, ESE
Ritmo circadiano	Débil	Dopamina
Luz nocturna	Negativa	
Espectro Lumínico	Débil	Datos limitados
Miscelánea		
Conjuntivitis alérgica, fiebre del heno, síndrome de Kawasaki, fiebre	Débil	Datos limitados, Tiempo en exteriores
Tratamientos de fertilidad		Datos limitados
Creencias populares		
Leer con poca luz, bajo las sábanas o en el transporte	Débil	Datos limitados
Postura de lectura, al escribir fuente del libro	Débil	Datos limitados

Seguidamente dedicaremos un apartado para hablar de la importancia del desenfoque hipermetrópico en la retina periférica en la aparición y progresión del defecto miópico ya que muchos de los métodos de control de la miopía se basan en dicha teoría.

2.1.5.5 Formación de la imagen en retina

La formación de la imagen en retina supone uno de los campos de investigación sobre los que se trata de explicar el desarrollo de la miopía. Son múltiples los estudios en diferentes modelos animales que han

avanzado significativamente en nuestra comprensión del papel de la experiencia visual y los mecanismos del crecimiento ocular postnatal en dicho desarrollo.

Estos incluyen la capacidad del ojo para detectar señales de desenfoque provenientes de la retina y experimentar un crecimiento compensatorio a través de cascadas de señales que regulan el crecimiento del ojo y el estado refractivo. Algunos de estos hallazgos han permitido instaurar conceptos que forman la base científica sobre la que se construyen muchos de los tratamientos clínicos de los que disponemos en la actualidad.

Proceso de emetropización

La emetropización es el proceso que coordina el crecimiento de los componentes ópticos, encargados de formar una imagen enfocada en retina con el crecimiento axial del ojo (en su eje anteroposterior) buscando minimizar el error refractivo en post de la emetropía o más comúnmente un grado bajo de hipermetropía. Aunque no se comprende bien la naturaleza exacta de los mecanismos responsables de la emetropización, varias líneas de evidencia indican que la emetropización es un proceso activo que está regulado por la retroalimentación visual asociada con el desenfoque óptico y el estado refractivo efectivo del ojo (121–123).

Los neonatos muestran una amplia gama de refracciones, que se distribuyen en un patrón gaussiano típico de tantas otras variables biológicas (124). En los 3 primeros años se producen fuertes cambios en los principales determinantes del poder refractivo (curvatura corneal, longitud axial y potencia del cristalino) pasando de una refracción de +2,00 D aproximadamente a +0,75 D. a los 3 años. Parece ser que los cambios son guiados por el crecimiento de la LAX, que obliga a una pérdida de potencia de la córnea y el cristalino a fin de seguir manteniendo una imagen enfocada.

Al igual que la reducción del error refractivo esférico, también hay una marcada reducción del astigmatismo durante los primeros años que parece ser independiente del cambio en el error refractivo esférico (125). La reducción de hipermetropía es mayor de lo atribuible a los efectos de emetropización pasiva (126) y parece ser fundamentalmente atribuible a la modulación del crecimiento axial. En la tabla 7 podemos ver la evolución refractiva en los 6 primeros años de vida según 4 estudios en dicha tabla podemos ver la disminución de la hipermetropía en esa etapa.

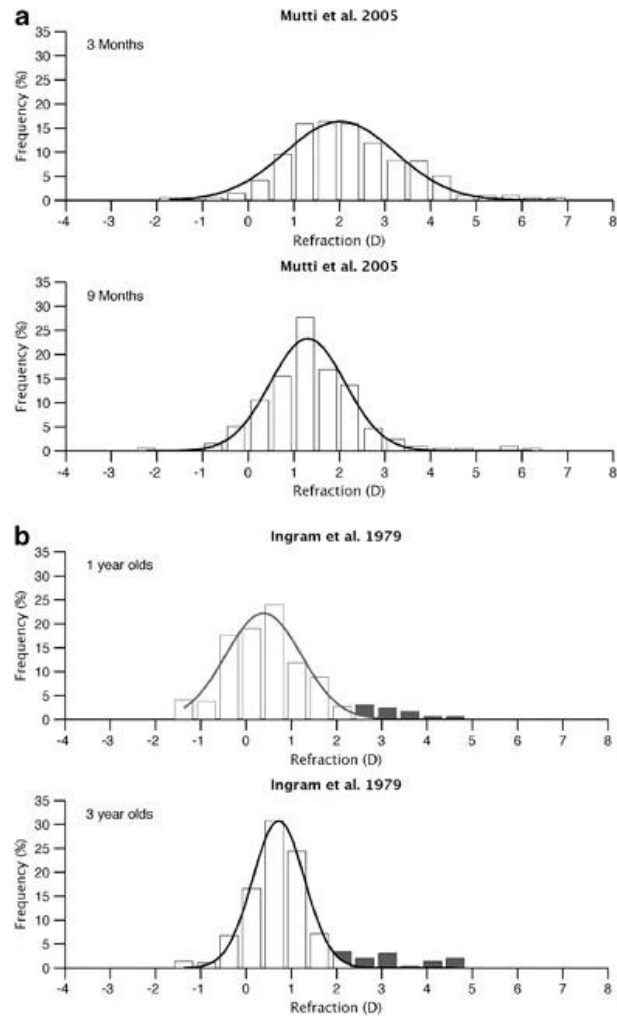


Figura 7. Variación del estado refractivo desde los 3 meses a los 3 años en 4 estudios (tomada de Flicroft) (127)

Tras esta primera fase de cambios rápidos, la emetropización sigue su curso de forma más lenta hasta los 6 años donde la mayor parte de la población se estabiliza en una refracción ligeramente hipermetrópica lo que nos hace considerar dicha edad como punto final del proceso de emetropización, aunque los distintos componentes del sistema óptico siguen evolucionando hasta edades más avanzadas (128,129).

A la edad de 6 años, los dos principales determinantes de la refracción son el estado refractivo al nacer y el grado de emetropización que se ha producido en los años intermedios. Si un paciente presenta un defecto refractivo significativo a los 6 años puede deberse, o bien a una refracción inicial demasiado elevada para ser compensada por el proceso de emetropización, o bien a una refracción inicial dentro del rango normal, pero con una emetropización deficiente, o a una combinación de ambos. Por lo tanto, los errores refractivos a los 6 años podrían ser fallos del proceso de emetropización (130).

Estudios y modelos en animales han demostrado que la coroides desempeña un papel activo en el proceso de emetropización, a través de la modulación de su espesor, para ajustar la retina al plano focal del ojo (acomodación corioidea) y a través de la liberación de factores de crecimiento que tienen un potencial regulador de remodelación de la matriz extracelular escleral (MEC) (131,132).

La privación de forma y la borrosidad en la retina inician una cascada de señalización que conduce a cambios celulares y bioquímicos en la retina y su epitelio pigmentario (133,134). Estas señales químicas se transmiten a través de la coroides, provocando cambios en la síntesis de la matriz extracelular escleral, lo que altera las propiedades biomecánicas de la esclerótica, lo que conduce a un crecimiento ocular y a una refracción más miope (131,132).

Refracción periférica y miopía

Diversos estudios han demostrado la importancia de la retina periférica a la hora de guiar los cambios inducidos por el desenfoque sobre el crecimiento y el estado refractivo del ojo.

Schaeffel llevó a cabo una serie de experimentos con pollos en los que demostró la influencia del desenfoque sobre el crecimiento ocular (107,135). Utilizó lentes de entre +4,00 D y -8,00 D. para inducir desenfoque en pollos recién nacidos comprobando que las lentes positivas inducían hipermetropía y las negativas, ligera miopía. Posteriormente otros estudios realizados en monos, cerdos y pequeños mamíferos ratificaron dichos resultados (136–138).

Smith et al (139). demostraron la influencia del desenfoque en la retina periférica sobre el desarrollo de la miopía en modelos animales. Realizaron un primer experimento, con monos de 3 semanas de vida, a los que dividió en 3 grupos, un primer grupo adaptado con lentes difusoras en la periferia con una pupila de 4 mm, otro segundo con pupila de 8 mm y un grupo control. Las lentes imponían una borrosidad en la periferia similar a la que sufre un ojo miope. 8 de los 12 monos del grupo de estudio mostraron errores de refracción más miópicos que el 95% de los monos del grupo control. (figura 8)

En un segundo trabajo (140) dividió a los sujetos de estudio en 4 grupos: uno tratado con lentes de -3,00 D, un segundo grupo las mismas lentes y pupila de 6 mm que inducía desenfoque hipermetrópico periférico, un tercer grupo con lente y ablación foveal y un grupo control. Los resultados mostraron errores de refracción más miópicos en los 3 grupos de tratamiento, incluso en el de sujetos con la fovea ablacionada y que por lo tanto solo recibían información en la periferia, lo que indica la importancia de esta zona a la hora del desarrollo miópico.

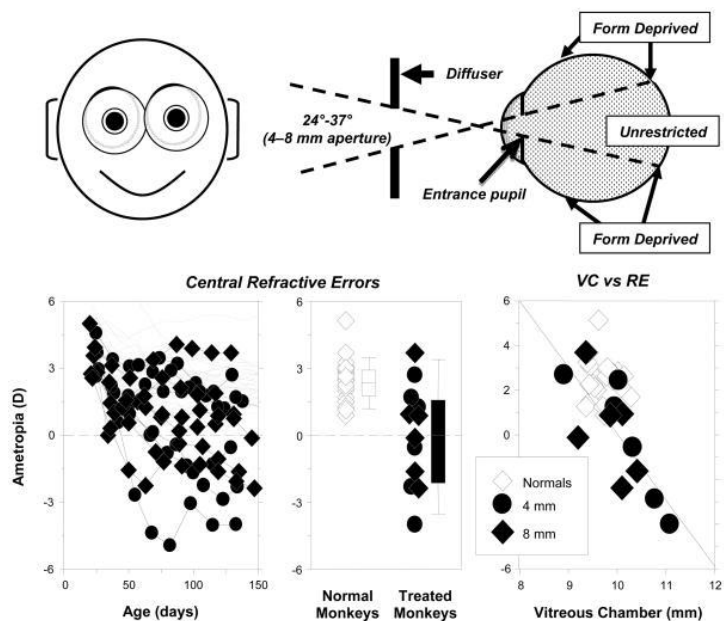


Figura 8. Resultados refractivos tras adaptar a los sujetos con lentes de desenfoco periférico de apertura de 4 mm (círculo negro) y 8 mm (rombo negro), frente a grupo control (círculo blanco) Tomada de Smith et al. (139)

También en humanos, diversos trabajos han mostrado que el desenfoco en retina periférica tiene gran importancia a la hora de modificar el crecimiento ocular. Específicamente, producir un desenfoco hipermetrópico periférico puede causar miopía axial, mientras que el desenfoco miópico periférico podría conducir al efecto contrario (9,141).

Mutti et al. (9) dentro del estudio CLEERE, observaron que los niños de entre 6 y 14 años que presentaban una refracción periférica más hipermetrópica se volvieron más miopes en un seguimiento a 8 años. Esta refracción hipermetrópica se constató desde 2 años antes del inicio hasta 5 años después del inicio de la miopía.

Uno de los motivos para esta mayor refracción hipermetrópica en la periferia del ojo miope puede venir dada por su mayor longitud axial. Al incrementarse la longitud del eje anteroposterior, se produce un estrechamiento del diámetro ecuatorial con relación a dicha longitud, por lo que el plano de mejor imagen se traslada por detrás de la retina en su periferia (desenfoco hipermetrópico). Esto se considera que puede ser un estímulo para el crecimiento axial del ojo miope.

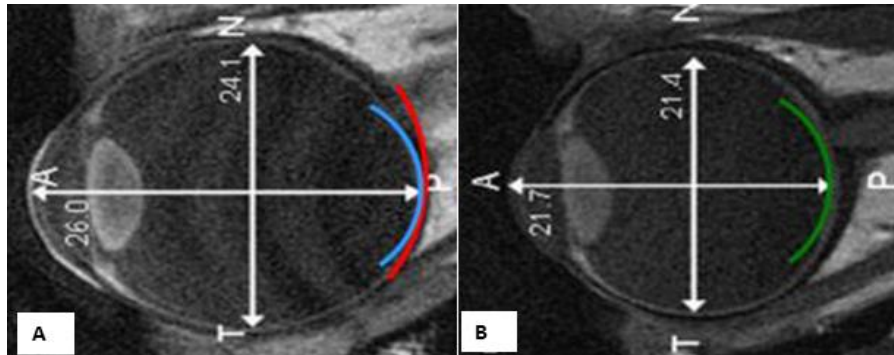


Figura 9. Comparativa de dimensiones y enfoque entre miope (A) e hipermetrope (B) (Tomada de Ruiz Pomedá) (142)

En la Figura 9, podemos observar como en la imagen A el ojo miope cambia su relación entre el eje anteroposterior y el diámetro ecuatorial cuando lo comparamos con el ojo hipermetrope, lo que se traduce en un desplazamiento del plano de enfoque (línea roja) por detrás de la retina en su periferia.

Este mismo efecto aparece al corregir a un miope con lentes convencionales, creándose un desenfoque hipermetrópico, en este caso plano, por detrás de la retina que induciría el crecimiento axial (9). El desenfoque será mayor cuanto mayor sea la potencia de la lente correctora y, por lo tanto, a mayor potencia de la lente mayor tendencia al crecimiento axial según esta teoría (143).

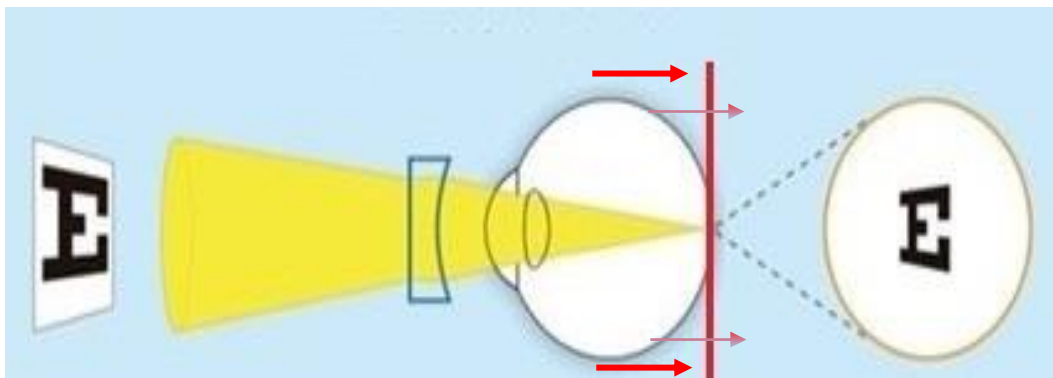


Figura 10. Crecimiento axial inducido por lente cóncava en miope. Modificada de Martín Herranz et al.

A tenor de estos estudios se ha planteado la cuestión de si, al igual que se estimula el crecimiento axial mediante tratamientos ópticos que inducen un desenfoque hipermetrópico, sería posible lograr el efecto contrario aplicando métodos de corrección del defecto refractivo que produjeran un desenfoque miópico en retina.

Esto ha derivado en la realización de ensayos y posterior comercialización de medios ópticos de compensación de la miopía que además incluyen formas de control del desenfoque periférico hipermetrópico en forma de lentes de contacto (144–147) y cristales oftálmicos con resultados destacados (148–151).

2.1.5.6 Naturaleza de la luz

Características ópticas de la composición de la luz que incide sobre el sistema visual podrían tener influencia sobre la formación de la imagen en retina y por lo tanto sobre el crecimiento del globo ocular.

Una de estas características es la aberración cromática. Este tipo de aberración se produce cuando la luz blanca atraviesa un medio refractivo sufriendo una descomposición de las distintas longitudes de onda que la conforman, debido a que el índice de refracción varía de forma inversa a dichas longitudes de onda.

Estudios en modelos animales han señalado una posible conexión entre la aberración cromática y el desarrollo de miopía. Rucker y Wallman (152) encontraron que los ojos de pollos sometidos a un patrón en forma de rejilla con el azul atenuado y el rojo más intenso detenían su crecimiento puesto que interpretaban que el ojo era demasiado largo.

También las aberraciones ópticas de alto orden (HOA) podrían tener influencia sobre el desarrollo de la miopía. Este tipo de aberraciones se producen cuando la luz monocromática atraviesa un sistema óptico y tiene gran influencia sobre la calidad de la imagen en retina. Todos los sistemas ópticos, incluyendo el ojo, presentan aberraciones de alto orden, siendo el coma, la aberración esférica y el trefoil las que más peso tienen sobre la calidad de imagen. Se piensa que las aberraciones ópticas tienen un importante papel en el proceso de emetropización ya que este tipo de aberraciones están hasta un 50% más presentes en el ojo del niño que en el del adulto (153).

Las HOA podrían inducir miopía por varias vías. Por una parte, la borrosidad crónica asociada a ellas podría degradar la imagen de la retina lo suficiente como para producir miopía por privación (154), por otro lado, la interacción de las HOA con la aberración esférica del ojo podría, en algunos casos, alterar el punto final del proceso de emetropización (155).

2.1.5.7 Ritmo circadiano y la luz.

El proceso de emetropización se ve afectado por los distintos parámetros de iluminación en modelos animales. Estos parámetros incluyen la duración, el ritmo, la composición espectral y la intensidad de luz ambiente (40).

Los ritmos circadianos son variaciones biológicas generadas por los, a su vez llamados, relojes circadianos. Dichos relojes son mecanismos autónomos de sincronización molecular que regulan los ciclos de sueño y vigilia, la presión arterial y la frecuencia cardíaca, la actividad locomotora, la secreción de hormonas, la

temperatura corporal, el metabolismo y muchos otros procesos fisiológicos. Estos ritmos están controlados directa o indirectamente por el "reloj maestro" en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (156).

Tradicionalmente se ha pensado que los ritmos circadianos y la emetropización están relacionados, de forma que una alteración en el ritmo circadiano podría alterar dicho proceso de emetropización. Se ha demostrado que las crías de pollo que crecen en completa oscuridad o luminosidad sufren un aplanamiento de la córnea y un aumento de la longitud axial (40). Weiss y Schaeffel (157) encontraron que los ojos de los polluelos crecían de manera rítmica, alargándose más durante el día que durante la noche, sin embargo, aquellos sometidos a completa oscuridad o luminosidad, el crecimiento se producía solo por la noche. Durante el día, la luz de alta intensidad característica del exterior activa las células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles, induciendo la liberación de dopamina lo que disminuye la tendencia de un ojo a volverse miope (158).

El ritmo circadiano es una de las funciones biológicas que son reguladas por medio de las células ganglionares intrínsecamente fotosensibles que se encuentran en la retina. Estas células contienen melanopsina, una proteína fotosensible que tiene gran importancia en la sincronización del ritmo circadiano con los ciclos de luz y oscuridad. En un experimento realizado con cobayas (159), los animales criados con luz azul de onda corta (480 nm, sensibilidad máxima de la melanopsina) fueron aproximadamente 2 D menos miopes que los criados con luz verde de longitud de onda media (530 nm) y mostraron niveles más elevados de melanopsina con menores niveles de melatonina en la glándula pineal. A su vez, niveles elevados de melatonina se han visto asociados a la miopía. En un estudio, los pacientes miopes presentaron una concentración de melatonina hasta 3 veces mayor que los no miopes (160).

Por lo tanto, parece importante no alterar los ritmos circadianos en relación con los periodos de sueño-vigilia a fin de mantener el balance de los relojes biológicos. Evitar, por ejemplo, un exceso de luz como la proveniente de los dispositivos electrónicos portátiles durante las horas nocturnas, podría contribuir a no alterar estos ciclos y a evitar el desarrollo de la miopía.

2.2 Intervenciones para controlar la miopía

Como ha sido señalado anteriormente, la miopía representa un importante riesgo para la salud visual a nivel global debido a su creciente prevalencia y al vínculo que la liga con alteraciones como la degeneración macular miópica (DMM); también denominada maculopatía miópica o retinopatía miópica) (161), el desarrollo de estafiloma posterior (162), desprendimiento de retina (13), cataratas (163) y glaucoma (164).

El riesgo de desarrollar una de estas enfermedades oculares ligadas a la miopía se ha asociado con la elongación del ojo y, por lo tanto, muchas de las principales líneas de investigación en los últimos tiempos han ido encaminadas en la búsqueda de métodos para ralentizar la progresión de la miopía entre niños y adolescentes en lugar de simplemente corregir la visión.

Aún no sabemos si la implementación de métodos de control de la progresión de la miopía, logran el objetivo de reducir las patologías asociadas a lo largo de la vida de los pacientes, pero simplemente con que exista esa posibilidad o que al menos se consiga reducir la cantidad final de miopía y con ello mejorar la calidad de vida de los pacientes o incluso mantener la refracción en parámetros aptos para la cirugía refractiva, merecerá la pena intentarlo. Esto ha impulsado los esfuerzos de médicos, investigadores e industria a fin de proporcionar métodos para frenar la epidemia de miopía.

Dentro del arsenal de medidas que tenemos para la prevención del desarrollo de la miopía y para la reducción de la progresión del defecto refractivo miópico podemos incluir aquellas relacionadas con el estilo de vida (intervenciones sobre la salud pública) y optimización de las influencias ambientales, el abordaje farmacológico con la aplicación tópica de gotas oftálmicas de atropina y otro tipo de colirios y por último los distintos tipos de dispositivos ópticos, incluidos las gafas y lentes de contacto multifocales que pueden tener diseños esféricos o de doble foco, y ortoqueratología.

Existen pruebas que todos estos métodos contribuyen a retrasan el desarrollo o la progresión de la miopía, aunque la eficacia es diferente para cada tipo de intervención, al igual que el coste/beneficio.

2.2.1 Optimización de las condiciones ambientales

2.2.1.1 Actividad al aire libre.

Muchos estudios, incluidos ensayos clínicos aleatorizados (ECA), destacan el papel protector de pasar tiempo en exteriores, en la prevención de la miopía (52,95,165–167).

En un metaanálisis, Sherwin et al. (87) advirtieron que por cada hora semanal adicional en exteriores se lograba disminuir el riesgo de padecer miopía un 2%.

La probabilidad de convertirse en miope se reduce en aproximadamente una tercera parte si el tiempo en exteriores se aumenta desde 0- 5 h por semana a 14 o más horas por semana (168).

Los mecanismos que subyacen al efecto protector del tiempo al aire libre no están del todo claros. Se ha sugerido que solo pasar tiempo al aire libre, sin necesidad de realizar actividades físicas, es suficiente como factor protector (93). También se ha propuesto la posibilidad de que los patrones de desenfoque inducidos en la retina por estructuras tridimensionales del entorno funcionen como un posible mecanismo de protección durante las actividades al aire libre (117). Por otro lado, parece ser importante el papel jugado por la liberación de dopamina en la retina como consecuencia de la estimulación lumínica (168,169).

Según Flitcoft et al. (102), en comparación con las propiedades espaciales del mundo natural, los entornos artificiales (urbanos) y los entornos interiores tienen características espaciales similares a las creadas por los filtros difusores que inducen la miopía por privación de forma en modelos animales. La composición de la frecuencia espacial del entorno construido, tanto en el interior como en el exterior, es, por lo tanto, diferente de la del mundo natural. Mejorar el contenido de frecuencia espacial de la escena visual podría ayudar a limitar la miopía (4).

La evidencia que vincula el tiempo al aire libre con la prevención de la miopía es más fuerte que la que la vincula con la ralentización de la progresión de la miopía ya existente. Wu et al. (170) han demostrado que la participación en actividades al aire libre durante el recreo escolar (10-20 minutos tanto por la mañana como por la tarde) tiene un efecto significativo en el cambio miope en niños no miopes, pero no en la progresión de la miopía.

Sin embargo, otros estudios han demostrado una progresión más rápida de la miopía durante el invierno más oscuro que durante los meses más brillantes del verano (171,172).

2.2.1.2 Iluminación interior

Varios estudios están investigando si el equiparar los niveles de luz en interiores a los del exterior pudiera contribuir a disminuir la incidencia y progresión de la miopía (102,173).

Torii et al. (94) examinaron la luz violeta de longitud de onda corta (longitud de onda de 360-400 nm) que está ausente en ambientes interiores, demostrando que, los niños que usaban lentes de contacto que permitían la transmisión de luz violeta sufrían menor elongación de la longitud axial que aquellos que usaron gafas con filtros para bloquear la luz violeta.

Otros estudios, realizados en china han probado distintas intensidades de luz interior como factor protector. Hua et al. (92) encontraron que el aumento de los niveles de luz de aproximadamente 100 a 500 lux en las aulas, tuvo efecto significativo en cuanto al momento de aparición de la miopía, la refracción y la elongación axial.

Por último y como advertencia, las luces LED que se han impuesto en todos los hogares del mundo desarrollado como fuente de iluminación por su menor costo y mayor eficiencia energética, se han asociado con un mayor error refractivo miópico y una mayor longitud axial, lo que ha llevado a Agencia Francesa de Seguridad y Salud Alimentaria (ANSES) a recomendar la limitación de venta para uso doméstico (174).

2.2.2 Terapia luminosa

Desde 2021, ha habido varias publicaciones de ensayos clínicos y un estudio retrospectivo que involucran terapia con luz roja de bajo nivel (LLRL) (175–177). En todos los casos, se realizaron dos exposiciones directas de 3 minutos a LLRL por día, espaciadas al menos 4 horas, mediante unos dispositivos de diodo láser de sobremesa de longitud de onda larga (635-650 nm). El mayor seguimiento fue a 2 años (194) y se obtuvieron unos resultados prometedores con un incremento de la LAX de $0,16 \pm 0,37$ mm (frente a $0,64 \pm 0,29$ mm en el grupo control) y de la miopía en $-0,31 \pm 0,79$ D ($-1,24 \pm 0,63$ D en el grupo control).

Este tipo de terapia ha sido utilizado para el tratamiento de la ambliopía y consiste en un Láser de diodo semiconductor de luz roja con una longitud de onda cercana a los 650 nm y una luminancia de 1600 lux.

El mecanismo de acción no es conocido, pero dentro de las hipótesis que se manejan está la acción sobre la fisiología ocular, más concretamente sobre un tipo de opsina (proteína altamente sensible a la luz localizada en el extremo más externo de los fotorreceptores), la L-opsina que se estimula por acción de la luz de alta longitud de onda. Gawe et al. (178) indican que la luz de longitud de onda alta estimula esta proteína llevando a la hipermetropización del sujeto, mientras que la luz de baja longitud de onda provocaría la miopización del mismo.

Este tipo de terapias están atrayendo gran atención por los resultados que están alcanzando, pero aún presentan dudas acerca de su efectividad real y de los protocolos adecuados para su aplicación.

La seguridad de estas terapias con LLRL aún no se ha establecido, ya que ninguno de los ensayos realizados hasta la fecha ha incluido pruebas funcionales objetivas adecuadamente sensibles y planes de seguimiento a largo plazo. Además, la monitorización de los eventos adversos se ha basado en gran medida en cuestionarios (179).

Otra vía de estudio a través de la terapia luminosa son los tratamientos con longitudes de onda corta en el espectro del azul y el violeta. Este tipo de luz, mucho más energética que la luz roja, ha demostrado ser eficaz al ralentizar la progresión miópica en modelos animales.

Wang et al. (180), encontraron que al aplicar luz azul y ultravioleta a pollitos a los que se les había inducido previamente miopía por privación se conseguía ralentizar dicha miopía.

La luz Violeta, por su parte, es absorbida por el ojo y por la mayor parte de lentes de contacto y cristales oftálmicos del mercado (181). Este tipo de luz también tiene un efecto sobre los ritmos circadianos y un estudio en ratones(182) ha demostrado que es capaz de suprimir la miopía inducida con lentes. En un estudio con niños de entre 6 y 12 años, Mori et al. (183) encontraron un menor incremento de la longitud axial del 21,4% en aquellos niños que usaron gafas que permitían la transmisión de la luz violeta, frente a un grupo control de niños con gafas convencionales que filtraban dicha luz.

2.2.3 Tratamiento farmacológico

2.2.3.1 Atropina.

La atropina es un antagonista no selectivo de los receptores muscarínicos. Se ha demostrado que la atropina estimula la biosíntesis de los fibroblastos esclerales de la matriz extracelular (MEC), engrosando así el tejido escleral y reduciendo su elasticidad y tendencia a la elongación. También actúa disminuyendo la biosíntesis en otros tejidos, como en los fibroblastos coroides, mejorando así la perfusión sanguínea escleral a través de la coroides, debido a una mayor permeabilidad de su MEC y ralentizando la progresión de la miopía (184).

Una de las dudas respecto al tratamiento con atropina es la estructura donde se libera y ejerce su mecanismo de acción, existen diversas teorías, pero se ha demostrado en modelos animales que aumenta la liberación de dopamina en el espacio extracelular y el vítreo, lo que podría inhibir la señal retiniana que controla el crecimiento del ojo y, a través de esto, la miopía (185).

El efecto de la atropina es fuertemente dependiente de la dosis empleada. La atropina hace más efecto en dosis altas (0,5%, 1,0%) llegando a ralentizar la progresión de la miopía en más del 75%, en comparación con los ojos del grupo control tratados con placebo y los ojos sin tratar (186). Parece que en dosis más bajas (0,1% y 0,01%) también es efectiva, aunque el efecto es ligeramente menor (un 67%) pero con la ventaja de tener menos efectos secundarios (186–188).

Uno de los principales problemas de la atropina es el efecto rebote que se produce tras el cese del tratamiento y que es mayor cuanto mayor es la dosis empleada.

En el estudio Atropine in the Treatment of Myopia (ATOM) 2, después de un periodo de lavado (cese del

uso del fármaco) de 1 año, se produjo un efecto rebote miópico, especialmente para las dosis más altas y en niños más pequeños (186,189). En dicho estudio tras 5 años de seguimiento, la concentración al 0,01% se mostró más efectiva y con menos efectos secundarios en comparación con dosis más altas (190). Sin embargo, en estudios recientes que examinaron la tasa de elongación axial, la atropina al 0,01% tuvo un beneficio mínimo (191,192). Estos resultados contradictorios del estudio parecen depender de si se utiliza la longitud axial o el cambio refractivo como objetivo a la hora de valorar el efecto.

En el estudio de atropina en baja concentración para la progresión de la miopía (188) (LAMP, por sus siglas en inglés), en el que participaron niños tratados con concentraciones de atropina del 0,01%, 0,025% y 0,05% durante 1 año, se observó una reducción de la progresión del equivalente esférico (SE) del 27%, 43% y 67%, y una ralentización del crecimiento de la longitud axial del 12%, 29% y 51%, respectivamente. En general, el efecto sobre la refracción equivalente esférica fue mayor que el de la longitud axial. En la continuación de dicho estudio (LAMP-II), la eficacia de la atropina al 0,05% fue el doble que la del 0,01% de concentración, por lo que la concentración de atropina al 0,05% fue considerada por los autores como la concentración ideal de tratamiento (193).

Otro inconveniente del tratamiento con atropina son los efectos secundarios derivados del efecto ciclopléjico del fármaco, midriasis, fotofobia y capacidad de acomodación reducida, lo que produce visión borrosa en cerca. También pueden producirse reacciones alérgicas al fármaco en la superficie del ojo. Sin embargo, en dos de los ensayos clínicos más grandes de atropina tópica, los estudios ATOM1 y ATOM2, no se encontraron efectos secundarios sistémicos adversos significativos (187,194).

2.2.3.2 Pirenzepina.

La pirenzepina es un antagonista de los receptores muscarínicos M1, por lo tanto, su efecto es similar al de la atropina. En un estudio a 12 meses en una población asiática, el gel de pirenzepina al 2% aplicado localmente en el ojo dos veces al día redujo la progresión de la miopía en un 44% y la elongación axial en un 39% en comparación con el grupo de control, observándose eventos adversos en el 11% de los pacientes (195).

Al igual que sucede con la atropina, encontramos disparidad en los resultados al comparar la eficacia en cuanto a defecto refractivo (EE) y longitud axial.

En un ensayo paralelo de 2 años de duración, doble enmascaramiento y controlado con placebo con pirenzepina al 2% procedente de EE. UU., produjo una reducción del 41% en la progresión, sin embargo, la diferencia en la elongación axial entre los grupos no alcanzó significación estadística (196).

Los efectos secundarios de la pirinzepina son similares a los de la atropina. Además, algunos niños pueden desarrollar pequeños nódulos o protuberancias debajo del párpado (197).

En este momento, la pirenzepina no está disponible comercialmente como opción de tratamiento para el control de la miopía (198).

2.2.3.3 Siete-metilxantina (7-MX).

El 7-MX oral es un antagonista de la adenosina y un metabolito de la cafeína y la teobromina.

El interés por esta molécula surgió al comprobar que tenía efecto sobre la bioquímica y la ultraestructura de la esclera en modelos animales (199,200). En concreto la 7 MX aumenta la concentración y el diámetro de las fibras colágenas esclerales, aumentando por lo tanto la resistencia de dicha esclera.

En un estudio piloto realizado en Dinamarca, el tratamiento sistémico con 7-MX fue eficaz al disminuir la elongación axial y la progresión de la miopía en niños miopes con relativamente pocos efectos adversos. A los 24 meses, la elongación axial fue 0,1 mm y el error refractivo 0,22 D menores en el grupo de 7-MX en comparación con el grupo placebo. El medicamento parece ser seguro y sin efectos secundarios (201), lo que le augura una posible comercialización en un futuro próximo.

2.2.3.4 Colirios antiglaucomatosos

Este tipo de colirios, han sido probados para reducir la tasa de progresión miópica, con resultados dispares. El maleato de timolol al 0,25 % no mostró efectividad (202) mientras que el Latanoprost (un análogo de las prostaglandinas) si lo hizo en un estudio con cobayas (203). Otra vía de estudio son los agonistas alfa 2-adrenérgicos (brimonidina, clonidina y guanfacina) que han demostrado utilidad en modelos con pollos (203). Todos estos fármacos buscan disminuir la presión intraocular (PIO), ya que dicha PIO ejerce una fuerza tangencial sobre la esclera que podría conducir a la elongación axial. Durante el desarrollo de la miopía las paredes esclerales se vuelven más débiles e inestables biomecánicamente, lo que las haría más vulnerables al efecto de elongación inducido por la PIO. Al disminuir la PIO mediante este tipo de fármacos, se podría ejercer un efecto protector (204).

2.2.4 Intervenciones Quirúrgicas

2.2.4.1. Refuerzo escleral posterior (REP)

Es un abordaje quirúrgico que busca conseguir un refuerzo mecánico directo de la pared del globo ocular, para ralentizar la progresión de la miopía y evitar la formación de un estafiloma (205).

Varios estudios han demostrado que el REP puede limitar eficazmente la progresión de la elongación axial en niños muy miopes con una eficacia variable (206,207).

Implica la implantación quirúrgica bajo anestesia general de un material de refuerzo en la esclerótica. Se ha utilizado una variedad de materiales, que van desde la fascia lata, así como la duramadre liofilizada, tiras de tendón, aorta y esclerótica donante (198). Uno de los últimos avances es el uso de genipina (un reticulante natural) (208).

El principal problema del REP es la gran cantidad de efectos secundarios y complicaciones graves, por lo que su uso es controvertido, y se necesitan más estudios para confirmar sus beneficios terapéuticos (205).

2.2.4.2 Fortalecimiento escleral basado en inyecciones

Esta teoría se basa en la inyección de reactivos químicos bajo la cápsula de Tenon destinados a estabilizar biomecánicamente la matriz extracelular (colágeno) de la esclerótica.

Se lleva realizando desde la década de los 90, sobre todo en Rusia con distintos materiales y con buenos resultados a la hora de estabilizar el defecto refractivo (209).

Los materiales inyectados van desde un gel polimérico (210), acuaporina-1 (AQP-1), que es una proteína localizadora de membrana que contribuye al paso de agua transmembrana, lo que conduce a una coroides más gruesa (211), células madre mesenquimales y dopamina (212).

2.2.4.3 Cross Linking Colágeno (CCL)

El CCL se utiliza en todo el mundo para el fortalecimiento del tejido corneal mediante el uso de riboflavina y radiación ultravioleta A (UVA) para aumentar la formación de enlaces covalentes, intra e interfibrilares, mediante oxidación fotosensibilizada, principalmente en pacientes con queratocono.

El conocimiento de la efectividad de estos tratamientos a nivel corneal ha llevado a distintos intentos de implementarlos en el fortalecimiento de la esclerótica. El uso de este enfoque para estabilizar la esclera en la miopía patológica se ha limitado hasta la fecha a animales de experimentación (modelos de conejo) (213), pero ha demostrado efectos secundarios histológicamente graves en todo el globo posterior con pérdida casi completa de los fotorreceptores, la capa nuclear externa y el epitelio pigmentario de la retina (198,213,214).

2.2.5 Intervenciones Ópticas

2.2.5.1 Lentes oftálmicas

El uso de lentes correctoras en forma de gafas no es invasivo y, en general, es bien tolerado lo que lo convierte en una solución sencilla para el tratamiento de la miopía.

Hay distintos tipos de intervención que han sido probadas a través de cristales oftálmicos con resultados distintos.

2.2.5.1.1 Hipocorrección

La hipocorrección de la miopía en gafas ha sido una práctica común durante muchos años. La teoría consiste en reducir la progresión de la miopía mediante la reducción de la demanda acomodativa durante el trabajo en visión próxima. La evidencia actual sugiere que esto no es beneficioso y puede ser incluso perjudicial.

Un antiguo ensayo no aleatorizado de 1965 encontró que la hipocorrección ralentizaba la progresión de la miopía (215). Sin embargo, otros estudios que han evaluado la hipocorrección encontraron justo el efecto contrario, es decir, un aumento en la progresión de la miopía y una longitud axial más larga en aquellos niños que no portaban la compensación total frente a los que sí lo hacían (216–218).

Como señala la revisión Cochrane y otras revisiones sistemáticas, una corrección excesiva o insuficiente del error refractivo miope no ha demostrado beneficios y sí posibles riesgos en la progresión de la miopía debiendo evitarse (197).

2.2.5.1.2 Gafas bifocales y progresivas (PAL)

Los bifocales y progresivos se han utilizado en un intento de retrasar la progresión de la miopía al reducir el esfuerzo y el retraso acomodativo durante el trabajo prolongado de cerca (219). El efecto en los estudios suele ser pequeño y no significativo (197,220). Este tipo de tratamiento suele ser más efectivo en niños que parten de mayor miopía ($<-3,0$ D), retraso acomodativo o con endoforia en cerca (82,219,221)

Cheng et al. (222) encontraron que las lentes bifocales ejecutivas ralentizaron la progresión de la miopía en un 39% y hasta en un 51% con prismas gemelos base interna incorporados en un grupo seleccionado de niños miopes de progresión rápida en comparación con las gafas monofocales.

2.2.5.1.3 Lentes oftálmicas con desenfoque periférico

A lo largo de la historia han aparecido distintos diseños de lentes oftálmicas destinados a modular el desenfoque periférico sin grandes resultados (223). Lo mismo sucedió con los diseños de zona esférica de lejos junto con adición positiva progresiva (PAL) (220).

Más recientemente, se ha utilizado una lente oftálmica con múltiples segmentos de desenfoque incorporados (DIMS) especialmente diseñada para el control de la miopía, en un ensayo aleatorizado de 2 años realizado por Lam et al (224).

Este diseño de lente presenta una zona óptica central de 9 mm que corrige el error refractivo y una zona anular de 33mm con múltiples segmentos de desenfoque miópico constante (+3,50 D) rodeando dicha zona. Los resultados del ensayo clínico mostraron que los niños que usaron DIMS tenían un 52% menos de progresión de la miopía (promedio de $-0,41 \pm 0,06$ D en el grupo tratamiento frente a $-0,85 \pm 0,08$ D en el grupo control) y un 62% menos de elongación axial (diferencia de medias $0,34 \pm 0,04$ mm) en comparación con las lentes oftálmicas monofocales y aproximadamente el 21,5% de los usuarios de lentes DIMS no tuvieron progresión de la miopía durante el estudio de 2 años de duración mientras que entre los controles este fue el caso en solo el 6%. Esta lente está comercializada por HOYA con el nombre MIYOSMART (224).

Otro diseño de lentes oftálmicas es la tecnología de lente altamente esférica (HAL) que busca crear un desenfoque miópico por delante de la retina periférica. Estas lentes presentan una zona central de 9 mm de diámetro rodeada de 11 anillos concéntricos. Las lentes HAL demostraron en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) (151) que pueden ralentizar la progresión del defecto refractivo miópico (0,54 D) y la longitud axial (0,21 mm) frente al grupo control adaptado con lentes monofocales. La lente Stellest de Essilor se basa en este prototipo. Sin embargo, una variación de este concepto, las lentes ligeramente esféricas (SAL), fueron menos efectivas (151).

Por último, existen ensayos con lentes que modifican el contraste en retina con prometedores resultados a un año. Rappon et al. (225) han encontrado una efectividad del 74% en la reducción de la miopía, aunque el estudio se prolongará durante 3 años.

En la tabla 7 podemos ver un resumen de los resultados conseguidos con los distintos diseños de lentes oftálmicas en el control de la progresión de la miopía. Los Resultados mostrados son al finalizar el tratamiento.

Tabla 7. Resultados de ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia de varios diseños de lentes oftálmicas para el control de la miopía. Adaptada de Logan y Bullimore (226)

Autores	Duración (años)	Edad (años)	Tratamiento	Efecto (D)	Efecto (mm)
Grosvenor	3	6–15	Bifocal ejecutivo Ad+1,00	0,06	—
Grosvenor	3	6–15	Bifocal ejecutivo Ad +2,00	0,00	—
Parssinen	2	9–11	Bifocal	-0,16	—
Fulk	2,5	6–12	Bifocal	0,25	0,09
Edwards	2	7–10.5	PALs	0,14	0,02
Gwiazda	3	6–11	PALs	0,20	0,11
COMET Group	3	8–11	PALs	0,28	—
Hasebe	1,5	6–12	PALs	0,31	—
Yang	2	7–13	PALs	0,26	0,11
Hasebe	2	6–12	PALS: Ad +1,00 D	0,28	0,05
Hasebe	2	6–12	PALS: Ad +1,50 D	0,28	0,08
Cheng	3	8–13	Bifocal ejecutivo	0,81	0,25
Cheng	3	8–13	Ejecutivo + prisma	1,05	0,28
Kanda	2	6–12	Reducción del desenfoque hipermetrópico	-0,04	-0,04
Lam	2	8–13	DIMS	0,55	0,32
Bao	2	8–13	HAL	0,80	0,35
Bao	2	8–13	SAL	0,42	0,18

2.2.5.2 Lentes de contacto

2.2.5.2.1 Lentes de contacto blandas (LCH)

No hay evidencia suficientemente robusta en la literatura de que el uso de lentes de contacto blandos convencionales conduzca a una progresión de la miopía más lenta o rápida que el uso de gafas (144,198,227).

2.2.5.2.2 Lentes de contacto rígidas permeables al Gas (RGP)

Algunos estudios antiguos difundieron la idea de que las lentes RGP ralentizaban la progresión de la miopía en los niños (228,229), investigaciones más recientes han evidenciado que el uso de estas lentes no tiene impacto sobre la longitud axial, sugiriendo que el efecto sobre el control de la progresión de la miopía está directamente relacionado con el aplanamiento corneal provocado por dichas lentes. (230,231).

2.2.5.2.3 Ortoqueratología (ORTO-K)

Las lentes de ortoqueratología son lentes de contacto RGP diseñadas fundamentalmente para uso nocturno. La presión de la lente de contacto, durante las horas de sueño, sobre la superficie anterior de la córnea, produce una redistribución de las células epiteliales, compensando temporalmente la miopía al día siguiente de la extracción de la lente (232).

Existe gran cantidad de literatura científica que ha demostrado la eficacia de la inhibición de la progresión miópica con orto-K (Tabla 8.) Y varios metaanálisis han confirmado la eficacia de la orto-K para el control de la miopía (233–235). El efecto de ralentizar la elongación axial oscila entre el 30% y el 63%.

Las teorías que tratan de explicar el efecto de las lentes de ORTOK sobre la ralentización de la miopía, van desde el desenfoque periférico relativo (236), a la modificación de las aberraciones de orden superior (237) a cambios en el retraso acomodativo, la aberración esférica positiva y cambios en el grosor coroidal (238,239).

Los parámetros de edad más avanzada al inicio del tratamiento, inicio más temprano de la miopía, sexo femenino, menor miopía basal, mayor profundidad de CA, mayor potencia corneal, forma corneal más prolata, diámetro más grande de iris y de pupila, y niveles más bajos de miopía parental han sido factores predictores de la eficacia del tratamiento (240–247).

Parece que existe cierto efecto rebote tras la finalización del tratamiento que conduce a una mayor tasa de elongación axial en los niños (248,249). Algunos estudios también muestran una pérdida de la eficacia relativa con el tiempo (250,251).

Uno de los principales inconvenientes del uso de lentes de contacto en terapia nocturna es el riesgo de sufrir una queratitis microbiana (QM) (252). Esto es algo que debemos tener en cuenta al aconsejar a los padres este tipo de tratamiento frente a uno de uso convencional.

Un estudio poblacional estimó el riesgo de sufrir QM encontrando que para las lentes RPG en uso diario la incidencia anualizada fue de 1,2 por 10.000, para el uso nocturno de LCH fue de 19,5 por cada 10.000 con hidrogeles convencionales y 25,4 por 10.000 para hidrogeles de silicona (252). En comparación el riesgo de QM asociado con lentes ORTO-K en un estudio con 2599 pacientes-año fue de 7,7 por cada 10.000 usuarios (253).

Las evidencias sugieren que la orto-K es una opción segura para la ralentización de la miopía y que el riesgo de queratitis microbiana fue similar al de otras modalidades nocturnas (243,251,253).

Tabla 8. Estudios de control de miopía con lentes de Orto-K. Adaptado de Nemeth et al.(4)

Autor (año)	Localización	Número de participantes (OK/control)	Diseño del estudio	Duración estudio (años)	Grupo control	Efecto de reducción (%)
Cho et al.	Hong Kong	35/35	Prospectivo, autoselección	2	SV	46
Walline et al. (2009)	USA	28/28	Control, prospectivo e histórico	2	SVCL	56
Kakita et al.	Japón	42/50	Retrospectivo, autoselección	2	SV	36
Cho and Cheung.	Hong Kong	37/41	Aleatorio, ciego simple	2	SV	43
Hiraoka et al.	Japón	22/21	Retrospectivo, autoselección	5	SV	30
Santodomingo- Rubido et al.	España	31/30	Prospectivo, autoselección	2	SV	32
Charm and Cho.	Hong Kong	20/16	Aleatorio, ciego simple	2	SV	63
Chen et al.	Hong Kong	35/23	Prospectivo, autoseleccionado lente tórica	2	SV	52
Zhu et al.	China	65/63	Retrospectivo, autoselección	2	SV	51
Na and Yoo.	Korea	9/9	Retrospectivo, miopía monocular	2	CLE	58

SV: lente oftálmica monofocal; SVCL: lente de contacto monofocal; CLE: ojo contralateral. Resultados al finalizar el tratamiento.

2.2.5.2.4 Lentes de contacto blandas bifocales /multifocales (BFSCCL/MFSCCL)

En estos diseños, las lentes presentan una zona central de corrección de la graduación de lejos del paciente mientras que la periferia de la lente ve incrementada su potencia positiva, mediante un incremento progresivo hacia la periferia (diseño progresivo) o mediante distintas zonas (diseño de anillos concéntricos).

Los primeros trabajos con lentes bifocales datan de 2006, Aller y Wildsoet (254), probaron la lente Acuvue bifocal en niños miopes con endoforia, observando una ralentización de la progresión miópica y de la LAX frente a un grupo de niños tratados con gafas.

Posteriormente, a parte de los estudios realizados con lentes bifocales y progresivas convencionales, pero aplicadas al control de la miopía, han ido apareciendo diseños específicamente creados para tal fin (255–257).

Lam et al. (258) realizaron un estudio de dos años de duración para probar la eficacia de las lentes DISC (lentes con desenfoque incorporado) que se basan en una serie de anillos sobre la zona óptica de la lente, algunos con la corrección de lejos del paciente y otros con una potencia de +2,50 D. lo que produce un desenfoque miópico constante. El efecto del tratamiento se correlacionó con el tiempo de uso de la lente, de forma que aquellos pacientes que usaban la lente, al menos 7 horas, consiguieron ralentizar la miopía en 0,5 D frente a 0,2 D en el grupo general.

Las lentes de contacto de gradiente de refracción radial suave (SRRG) aumentan las aberraciones de orden superior induciendo un desenfoque miópico periférico. Un estudio de control de la miopía realizado por Paune et al. mostró potencial para disminuir el retraso de acomodación, que es un factor en la regulación de la elongación axial (259).

En 2018, presentamos nuestro estudio con la lente dual focus MiSight, a dos años, dirigido por la Dra. Ruiz-Pomeda (145), en el que la lente se mostró útil con una menor progresión de la miopía (39,32%) y un menor crecimiento axial del ojo (36,04%) a los 2 años en comparación con el uso de gafas. Chamberlain, dirigió otro estudio multicéntrico con la misma lente (146), en este caso comparada con lente desechable diaria, obteniendo resultados similares, la progresión media de la miopía fue 0,67 D menor en el grupo MiSight que en el grupo control (-0,65 vs. -1,31 D). Asimismo, la elongación axial fue 0,28 mm menor en el grupo MiSight (0,34 vs. 0,62 mm). El ensayo se llevó a cabo en Europa, América del Norte y Singapur y el efecto no se vio afectado por el sitio de estudio ni por la etnia de los participantes. Este mismo estudio ha sido prolongado 3 años más (260). Durante el segundo periodo de tres años, los pacientes que habían usado MiSight durante los seis años progresaron en -0,45 D y mostraron una elongación axial de 0,22 mm. Aquellos que habían empezado con lentes monofocales y cambiaron a MiSight para el segundo período de 3 años progresaron en -0,29 D y mostraron un alargamiento axial de 0,18 mm, esto nos lleva a pensar que la lente MiSight también tiene eficacia en el control de la miopía en niños más mayores y en aquellos con mayores magnitudes de miopía.

Sankaridurg et al. (261) han llevado a cabo un ECA a 2 años, con 5 ramas, comparando dos diseños de lentes de foco extendido (EDOF) que utilizan las aberraciones de alto orden para modular la calidad de la imagen retiniana y 2 diseños que inducían desenfoque miópico en retina periférica frente a grupo control tratado con monofocales. El grupo monofocal progresó en -1,12 D, mientras que todos los demás grupos tuvieron una progresión que osciló entre -0,78 y -1,12 D. -0,87 D. La elongación axial correspondiente fue de 0,58 mm en el grupo monofocal en comparación con 0,41-0,46 mm en otros grupos. Uno de los diseños EDOF ya está disponible con el nombre de MYLO (Mark'ennovy) y cuenta con el marcado CE para control de la miopía.

Walline et al. (262) en el estudio clínico multicéntrico y aleatorizado de 3 años de duración BLINK (Bifocal Lenses in Nearsighted Kids) utiliza lentes de contacto con una corrección central para la miopía y una adición alta (+2,50 D.) o media (+1,50 D.) en zonas concéntricas periféricas. Las lentes de contacto con alta adición redujeron la progresión de la miopía en 0,45 D y el crecimiento de la LAX en 0,23 mm en comparación con las lentes de contacto monofocales, y en 0,29 D y 0,16 mm en comparación con los lentes de contacto de adición media.

García del Valle et al (263), presentaron en 2021 un diseño de lente torneada hecho a medida con adición de +2,00 D. en la superficie frontal y geometría inversa en la cara posterior para mejorar la estabilización. En un ensayo aleatorizado, en el que participaron niños de 7 a 15 años, la progresión de la miopía se redujo en aproximadamente un 50% a lo largo de 12 meses. Esta lente se comercializa con el nombre de Esencia (Tiedra).

En 2022 han aparecido dos nuevos trabajos, en uno de ellos, Shen et al. (264) han probado un nuevo diseño con una lente EDOF centro-cerca (con la zona central para visión próxima) obteniendo unos resultados mixtos ya que la lente se mostró eficaz al retrasar la progresión del defecto refractivo (20,5%), tras 52 semanas de uso, pero no sucedió lo mismo con la LAX (10,5%).

En el otro, Weng et al. (265) adaptaron un grupo con una lente dual focus (MiSight) en un ojo y monofocal en el otro, el segundo grupo con lente EDOF en uno de los ojos, y un tercer grupo con lente monofocal en AO, a los 6 meses cambiaron la lente tratamiento de ojo (el ojo que antes portaba la lente control ahora llevaría la de tratamiento y viceversa). Los resultados mostraron que las lentes EDOF y las lentes dual focus obtuvieron resultados similares a la hora de ralentizar la progresión de la miopía.

En general, los diseños de anillos concéntricos (dual focus) muestran un mejor control sobre la elongación axial que los diseños progresivos (44,4% frente a 31,6%), mientras que sus efectos sobre los cambios de refracción son similares (36,3% frente a 36,4%)(198). Los estudios que exploran el efecto de estas lentes de contacto blandas bifocales (256,266,267) indican una ralentización de la progresión de la miopía (refracción) del 30-38% y de la longitud axial del 31-51% durante un período de 24 meses (267).

La tabla 9 muestra un resumen de los principales ECAs realizados sobre control de miopía en niños con lentes de contacto hidrofílicas de distintos diseños. Los resultados mostrados son al final del tratamiento.

Tabla 9. Estudios de control de miopía con lentes blandas. Adaptado de Logan y Bullimore. (226)

Autores	Duración (años)	Edad (años)	Tratamiento	Efecto (D)	Efecto (mm)
Lam	2	8–13	DISC	0,20	0,11
Sankaridurg	2	8–13	Multifocal I	0,28	0,19
Sankaridurg	2	8–13	Multifocal II	0,27	0,14
Sankaridurg	2	8–13	EDOF III	0,37	0,15
Sankaridurg	2	8–13	EDOF IV	0,30	0,17
Chamberlain	3	8–12	Dual- Focus	0,67	0,28
Ruiz- Pomedá	2	8–12	Dual- Focus	0,29	0,16
Walline	3	7–11	Alta adición centro lejos	0,46	0,23
Walline	3	7–11	Adición media centro lejos	0,16	0,07

Como hemos visto, el diseño de la lente de contacto tiene un importante peso a la hora de la eficacia de funcionamiento de los distintos modelos. En la figura 11 podemos observar los perfiles de potencia de los distintos tipos de lentes que existen en el mercado:

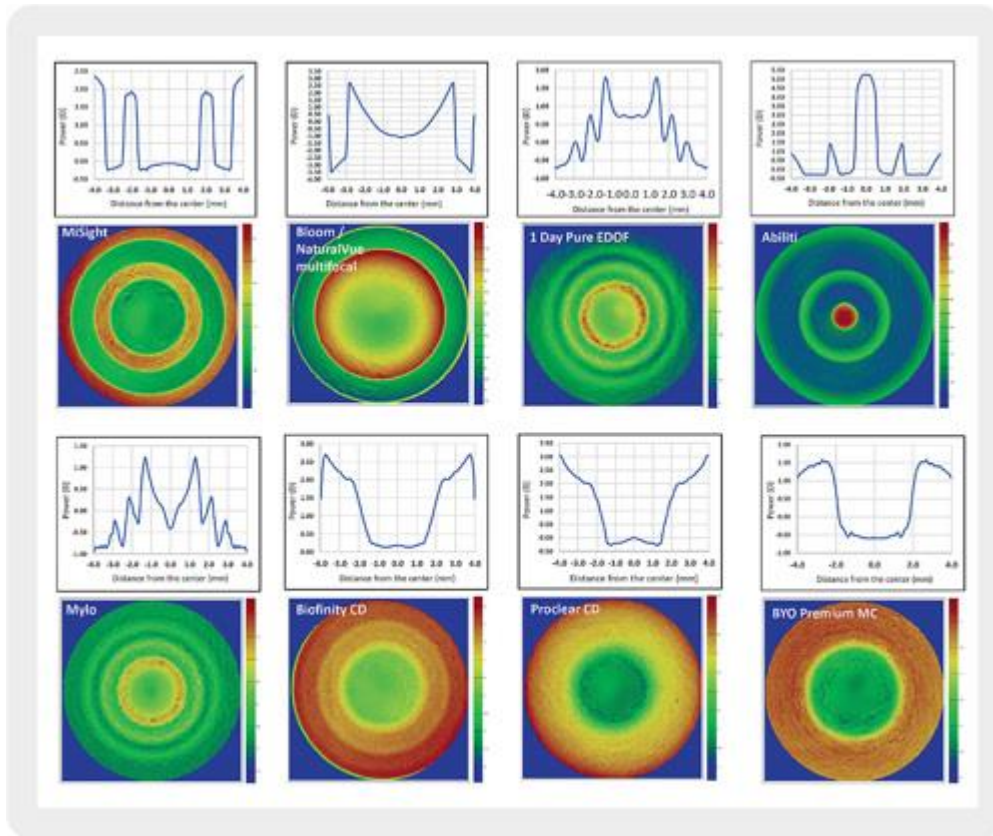


Figura 11. Perfiles de potencia de lentes empleadas para el control de la miopía. (Tomada de Van der Wop y Montani) (268)

En la tabla 10, podemos ver un resumen de la eficacia encontrada en la literatura científica de los distintos métodos existentes para el control de la progresión de la miopía.

Como ya hemos explicado, la actividad al aire libre es uno de los factores más importantes como método de control de la instauración de la miopía, aunque no se ha mostrado tan efectiva en el control de la progresión. La iluminación interior requiere más estudios, pero parece mostrar resultados prometedores, igual que la terapia luminosa con LLRL. La concentración alta de atropina ha mostrado alta efectividad, pero con muchos efectos secundarios por lo que es preferible buscar otras vías farmacológicas. Los cristales oftálmicos específicos para el control de miopía también muestran buenos resultados que tendrán que ser confirmados, no así la hipocorrección. Las LCH dual focus y EDOF presentan buena eficacia, como la ORTO-K en el control de la LAX, pero las diferencias metodológicas de los distintos estudios hacen que sea necesarios mejores diseños de estudio para mejorar su nivel de evidencia.

Tabla 10. Evidencia científica de la efectividad de los distintos métodos de control de la miopía (fuente propia)

Intervención	Evidencia Estado refractivo	Evidencia Elongación axial
Condiciones ambientales		
Actividad al aire libre	Fuerte	Fuerte
Iluminación Interior	Moderada	Moderada
Vitamina D	Débil	Débil
Terapia Lumínica		
Luz roja de baja intensidad	Moderada/Incierta	Moderada/Incierta
Luz Violeta	Débil	Débil
Tratamiento Farmacológico		
Atropina alta concentración	Fuerte	Fuerte
Atropina Baja concentración	Moderada	Moderada
Pirinzepina	Moderada	Moderada
7- Metilxantina	Moderada	Moderada
Hipotensores oculares	Débil	Débil
Intervenciones Quirúrgicas		
REP	Débil	Débil
Inyecciones	Débil	Débil
Cross-Linking	Débil	Débil
Cristales oftálmicos		
Hipocorrección	Débil	Débil
Bifocales/Progresivos	Moderada	Moderada
Desenfoque periférico	Débil	Débil
Lentes de contacto		
RPG	Nula	Nula
ORTO-K	-	Moderada
LCH monofocales	Nula	Nula
LCH bifocal convencional	Débil	Débil
LCH dual focus/EDOF control de miopía	Moderada	Moderada

Por su parte en la tabla 11 encontramos un resumen de la eficacia en porcentaje, de los distintos métodos de control de la miopía encontrados en la literatura científica, en cuanto a su efecto sobre la longitud axial. Como se puede observar la eficacia oscila entre un 22% y un 105%.

De nuevo, la atropina en alta concentración es el método que se muestra más eficaz a la hora de controlar el crecimiento axial. Llama la atención la alta variabilidad que encontramos en los distintos estudios sobre un mismo método de control. Estas diferencias vienen dadas sobre todo por el diseño de los estudios y la elección de participantes.

En el caso de las lentes Dual focus, como la de nuestro trabajo, la eficacia varía desde un 22% en los trabajos de Sankaridurg (261), hasta un 50% en el de Anstice y Phillips (256).

Tabla 11. Eficacia de los distintos métodos de control de la miopía en cuanto al crecimiento de la LAX (adaptada de Brennan et al.) (269)

Estudio	Intervención	Grupo tratado (mm)	Grupo Control (mm)	Eficacia
Chua et al. (2006)	Atropina 1%	-0,02	0,38	105%
Aller et al. (2016)	LCH bifocal	0,05	0,24	79%
Charm and Cho (2013)	ORTO-K	0,19	0,51	63%
Lam et al. (2019)	Gafa DISC	0,21	0,53	60%
Walline et al. (2009)	ORTO-K	0,25	0,57	56%
Chen et al. (2013)	ORTO-K	0,31	0,64	52%
Yam et al. (2019)	Atropina 0.05%	0,20	0,41	51%
Zhu et al. (2014)	ORTO-K	0,34	0,70	51%
Anstice and Phillips (2011)	LCH Dual Focus	0,11	0,22	50%
Cho et al. (2005)	ORTO- K	0,29	0,54	46%
Chamberlain et al. (2019)	LCH Dual Focus	0,34	0,62	45%
Leung and Brown (1999)	Gafa progresiva	0,42	0,75	44%
Cho and Cheung (2012)	ORTO- K	0,36	0,63	43%
Tan et al. (2005)	Pirinzepina	0,20	0,33	39%
Cheng et al. (2016)	LCH aberración esférica	0,23	0,37	38%
Paune et al. (2015) 1	ORTO-K	0,32	0,52	38%
Ruiz-Pomeda et al. (2018)	LCH Dual Focus	0,28	0,45	38%
Sankaridurg et al. (2011)	LCH Dual Focus	0,24	0,39	38%
Kakita et al. (2011)	ORTO-K	0,39	0,61	36%
Leung and Brown (1999)	Gafa Progresiva	0,49	0,75	35%
Cheng et al. (2014) 2	Gafa Bifocal + prisma	0,54	0,82	34%
Santodomingo et al. (2017)	ORTO-K	0,91	1,36	33%
Lam et al. (2014)	LCH DISC	0,25	0,37	32%
Cheng et al. (2014) 1	Gafa bifocal	0,57	0,82	30%
Hiraoka et al. (2012)	ORTO-K	0,99	1,41	30%
Walline et al. (2013)	LCH Progresiva	0,29	0,41	29%
Yam et al. (2019)	Atropina 0.025%	0,29	0,41	29%
Paune et al. (2015) 2	LCH SRRG	0,38	0,52	27%
Sankaridurg et al. (2019) 1	LCH Dual Focus	0,44	0,58	24%
Sankaridurg et al. (2019) 4	LCH aberraciones	0,44	0,58	24%
Sankaridurg et al. (2019) 2	LCH Dual Focus	0,45	0,58	22%
Sankaridurg et al. (2019) 3	LCH aberraciones	0,45	0,58	22%
Media				42,0%
Desviación estándar				17,4%
Mediana				38,0%

LCH: lente blanda; LCH DISC: Lente blanda con múltiples desenfoques; LCH aberraciones: Lente blanda con compensación de las aberraciones de alto orden; LCH SRRG: Lente blanda con gradiente de refracción

2.3 Resumen estudio MASS.

En 2018 publicamos los resultados principales a dos años del estudio MiSight Assessment Study Spain (MASS), realizado por la Dra. Ruiz-Pomeda y dirigido por el Dr. Villa-Collar cuyo objetivo fue comparar la progresión de la miopía en niños adaptados con la lente de contacto MiSight (LC) frente a niños corregidos con gafas monofocales (SV).

2.3.1 Material y método

El protocolo fue aprobado por el CEI-R (Comité Regional de Ética en Investigación de la Comunidad de Madrid, España) y se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki. El ensayo clínico fue registrado en Clinical Trials (Identificador ClinicalTrials.gov: NCT01917110).

El estudio se realizó entre septiembre de 2013 y junio de 2016, en la clínica oftalmológica Novovision y la Universidad Europea de Madrid. Los participantes tenían entre 8 y 12 años en la visita inicial. Su refracción estaba entre -0,75 D y -4,00 D de miopía y con menos de 1,00 D de astigmatismo por autorrefracción ciclopléjica.

Los datos de la visita inicial incluyeron la historia clínica, el estado refractivo de los padres (autorrefracción no ciclopléjica o registro de prescripción reciente), la agudeza visual habitual del sujeto (de lejos y de cerca) medida mediante test ETDRS a 4 m y 40 cm respectivamente, la autorrefracción no ciclopléjica del sujeto, la refracción subjetiva manifiesta, la agudeza visual de lejos mejor corregida, la agudeza visual de cerca, la dominancia ocular, observación con biomicroscopía y la evaluación de fluoresceína. diámetro de la pupila medido con un pupilómetro Colvard (Oasis Medical, Inc., EE. UU.), longitud axial, profundidad de la cámara anterior y potencia corneal medida con el IOLMaster (Carl Zeiss Jena GmbH, Jena, Alemania), autorrefracción ciclopléjica medida con un autorrefractor (Topcon RM 8000, Japón), examen binocular y acomodativo, y oftalmoscopia binocular indirecta.

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente al grupo de estudio (MiSight) o al grupo de control (gafas monofocales, Shamir, España). A los sujetos del grupo de estudio se les adaptaron las LC MiSight insistiéndoles en que usaran sus lentes durante al menos 6 días a la semana. El tiempo de uso no debía exceder las 15 horas por día. A los sujetos del grupo control se les adaptaron gafas esferocilíndricas, monofocales, determinadas por refracción ciclopléjica, con el mayor poder positivo compatible con una agudeza visual óptima.

Ambos grupos regresaron a las revisiones de control a la semana, al mes y a los 6, 12, 18 y 24 meses.

2.3.1.1 Lente de contacto MiSight

MiSight es una lente de contacto hidrofílica, desechable diaria, fabricada por el laboratorio Coopervisión. Está construida en el material Omafilcon A, con curva de base de 8,7 mm, un 60% de contenido de agua, no iónico, con un diámetro total de 14,2 mm que comprende una zona óptica de 11,66 mm y con cuatro zonas refractivas alternas de lejos y cerca (tratamiento máximo de +2,00 dioptrías) que rodean un diámetro central de zona óptica de lejos de 3,36 mm.

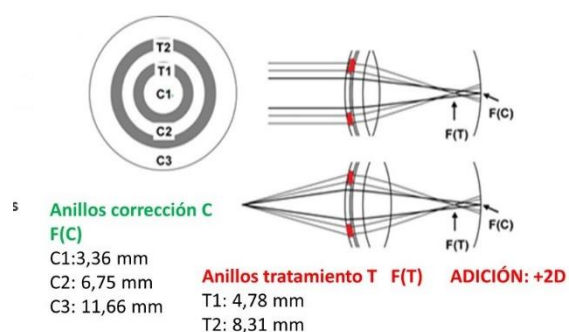


Figura 12. Diseño de la lente MiSight. (Modificada de Anstice y Phillips)(292)

Las zonas de tratamiento de + 2.00 D provocan un segundo foco periférico a 0,6 mm por delante de la retina resultante en una imagen simultánea con el foco de lejos. Los distintos anillos hacen que las zonas de tratamiento sean efectivas con distintas pupilas.



Figura 13. Tratamiento en función de la pupila. Tomado de la literatura profesional de Coopervision

2.3.2 Resultados

Ochenta y nueve sujetos fueron reclutados para el estudio entre septiembre de 2013 y junio de 2016. Cuarenta y seis niños fueron asignados al grupo MiSight y 33 al grupo SV. Al inicio del estudio, no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos a nivel refractivo ni biométrico, excepto por la edad ($P < .05$). Por este motivo, se trató la variable edad como covariable para analizar su posible influencia en las principales variables mediante el análisis ANCOVA. Este análisis mostró que la covariable edad no tuvo efecto significativo ($P \geq .05$), por lo que se entiende que la diferencia de medias no puede atribuirse a las posibles diferencias encontradas entre los grupos.

A lo largo de 1 año, la evolución media de la miopía fue de $-0,18$ D para el grupo MiSight y de $-0,44$ D para el grupo control respectivamente ($P < 0,001$). A los 2 años, la progresión miópica media para el grupo MiSight fue de $-0,45$ D y la media para el grupo control fue de $-0,74$ D ($P < .001$). Al final del tratamiento, el grupo MiSight mostró una progresión miope significativamente menor que el grupo control (diferencia de medias = $-0,29$ D; 39,32%).

En cuanto a la LAX, en el primer año, el aumento medio de la longitud axial para el grupo MiSight fue de $0,12$ mm por $0,24$ mm el grupo control ($P < .001$). A los 2 años, el aumento total de la longitud axial fue de $0,28$ mm en el grupo MiSight y de $0,44$ mm en el grupo control ($P < 0,001$). Al final del tratamiento, el grupo MiSight mostró un crecimiento axial significativamente menor que el grupo control (diferencia de medias = 0.16 mm D; 36.04%).

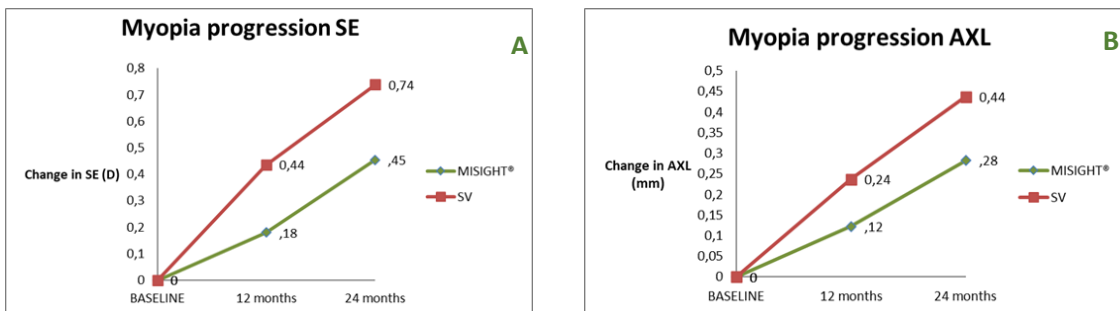
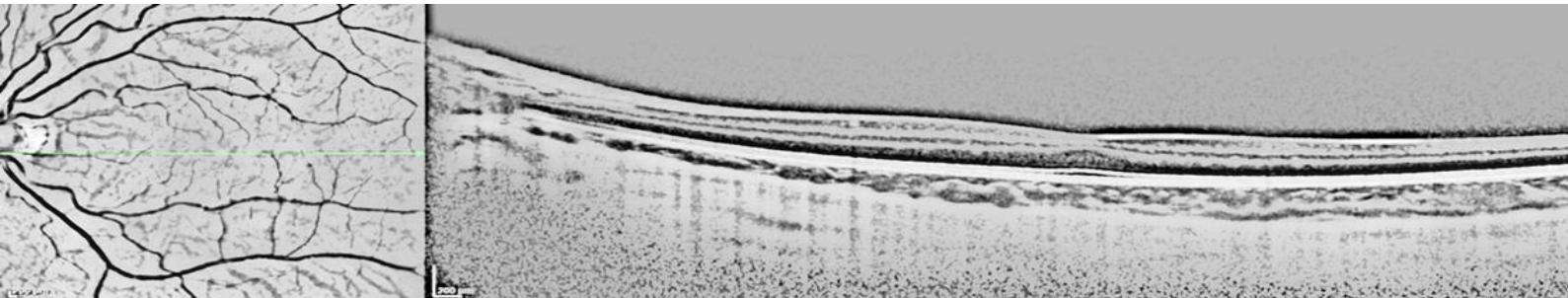


Figura 14 A y B. Comparación de estado refractivo y LAX entre grupo tratamiento y grupo control a 2 años.

2.3.3 Conclusiones

El uso de lentes de contacto MiSight redujo la elongación axial y la progresión de la miopía en comparación con las gafas monofocales de lejos en niños. Este estudio pionero ha derivado en otros que han valorado la visión binocular y acomodación (270), la calidad de vida a través de cuestionarios (271), los efectos adversos (272), molestias luminosas (273), las aberraciones oculares (274) y los artículos derivados de esta tesis doctoral.

3. JUSTIFICACION, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



3. JUSTIFICACION, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Justificación

Como ya fue comentado en la introducción, la miopía ha pasado de ser un defecto refractivo a todo un problema de salud pública que afecta a una tercera parte de la población mundial y que, con el aumento de la prevalencia esperado, alcanzará a la mitad de la población mundial si no somos capaces de implementar métodos efectivos que garanticen la ralentización de la progresión miópica.

Dependiendo de la magnitud de la miopía, la edad del individuo, y su acceso a recursos sanitarios, puede suponer importantes consecuencias socioeconómicas para el propio individuo y la sociedad, en general. La miopía y sobre todo la alta miopía aparecen asociadas a gran número de complicaciones que incrementan las posibilidades de sufrir daños en la agudeza y visual e incluso de llevar a la ceguera, lo que hace aún más dramática la situación entorno a este defecto refractivo (275). Una quinta parte de las personas ciegas a nivel mundial lo son como consecuencia de los errores refractivos no compensados, siendo la miopía la principal causante de dicha ceguera (276).

Es importante, por lo tanto, entender la importante carga socioeconómica que supone la miopía para poder afrontar el problema y tratar de buscar soluciones al mismo.

A nivel educativo, muchos niños en todo el mundo sufren dificultades de aprendizaje relacionadas con las carencias visuales consecuencia de padecer miopía afectando a su desarrollo académico y escolar (277). Los niños que pueden compensar su defecto refractivo mejoran significativamente su rendimiento y eso repercute en su bienestar psicosocial (278).

Evidentemente, las familias de niños miopes tienen que afrontar unos gastos derivados de padecer esta condición. Por un lado, costes directos que vienen dados por la compra de la corrección en forma de gafas o lentes de contacto, gastos destinados a las consultas para obtener la prescripción, los gastos de transporte y los derivados de la comorbilidad de la patología asociada. Los costes indirectos hacen referencia al tiempo gastado en consultas y el tiempo perdido o mal empleado debido a la realización de tareas sin la corrección adecuada (279).

Se estima que por cada incremento de una dioptría de miopía el riesgo de padecer DMM se incrementa en un 67% y, por el contrario, la ralentización del incremento de la miopía en una dioptría disminuye la posibilidad de sufrir DMM en un 40% (280).

Además del gasto familiar, la sociedad también soporta unos costes asociados a la miopía y que están relacionados con las formas de tratamiento de la propia miopía y de sus patologías asociadas.

En un trabajo de 2019, Holy et al. (281) estimaron que el coste de la miopía, derivado de los gastos directos, incluyendo exámenes, gafas y/o lentes de contacto, LASIK y el tratamiento de las complicaciones derivadas de la miopía, como cataratas, retinopatía y glaucoma rondaba los 359 mil millones de dólares de dólares en 2019 y que este gasto subiría a 870 mil millones en 2050. Dentro de estos datos se apuntaba a que el gasto en gafas se duplicaría durante ese periodo, pero los gastos derivados de los tratamientos de la catarata y la maculopatía miópica se cuadruplicarían.

Tanto social, como individualmente, implementar estrategias de detección e intervención encaminadas a detener la instauración y progresión de la miopía llevaría a prevenir los daños visuales asociados y los gastos derivados del tratamiento de esta condición. En este punto la investigación en métodos de control de la miopía, desde sus distintas vertientes, es absolutamente necesaria. Esta investigación, que está en sus primeros pasos, proporcionará a las familias y agentes sociales encargados de los cuidados visuales primarios, estrategias adecuadas para enfrentarse a un problema de esta magnitud. Cuanto mayor sea la evidencia científica existente, mejores y más fáciles serán las decisiones en cada caso individual.

Nuestra investigación dentro de los métodos de control de la miopía a través de lentes de contacto blandas dual focus ha arrojado resultados prometedores en muchas áreas, pero quedan muchas aún por investigar.

Por ese motivo tiene importancia realizar esta tesis que pretende aportar más información sobre áreas no estudiadas e importantes sobre la lente de contacto MiSight como método de control de la progresión miópica. La tesis es un compendio de tres investigaciones:

La primera pretende dilucidar cuales son los factores predisponentes para el buen funcionamiento de la lente de contacto MiSight, lo que puede ayudar a elegir qué pacientes son los más adecuados para su adaptación, ahorrando así tiempo y esfuerzo en encontrar un método de control válido.

La segunda quiere poner de manifiesto algo que suele preocupar a los padres de los niños que utilizan algún método de control de la miopía: ¿Qué sucede si mi hijo deja de usar las lentes de contacto? En este estudio valoramos si se produce un efecto rebote tras dejar de utilizar las lentes, lo que sería problemático y podría llevar a desechar estas lentes como método de control

La tercera y última parte, pretende analizar el efecto de la lente Dual Focus MiSight sobre el espesor coroidal. Muchas investigaciones han destacado el importante papel jugado por la coroides en los distintos cambios que se producen en el ojo y su rol destacado como uno de los marcadores biológicos fundamentales en la miopía.

3.2 Hipótesis

ESTUDIO 1: Factores predictores de éxito terapéutico en el estudio de evaluación MiSight España (MASS).

No existen factores que pueden predecir el éxito de la lente de contacto MiSight® a la hora de controlar la progresión de la miopía en un grupo de niños de entre 8 y 12 años con miopía de aparición infantil no patológica.

ESTUDIO 2: Efecto rebote en el estudio de evaluación MiSight España (MASS).

No se produce efecto rebote tras cesar el uso de la lente de contacto para el control de la miopía, MiSight® en un grupo de niños de entre 8 y 12 años con miopía de aparición infantil no patológica.

ESTUDIO 3: cambios en el espesor coroidal de niños tratados con lentes de contacto MiSight para controlar la miopía

la lente de contacto MiSight® no produce un cambio en el espesor coroidal en un grupo de niños de entre 8 y 12 años con miopía de aparición infantil no patológica.

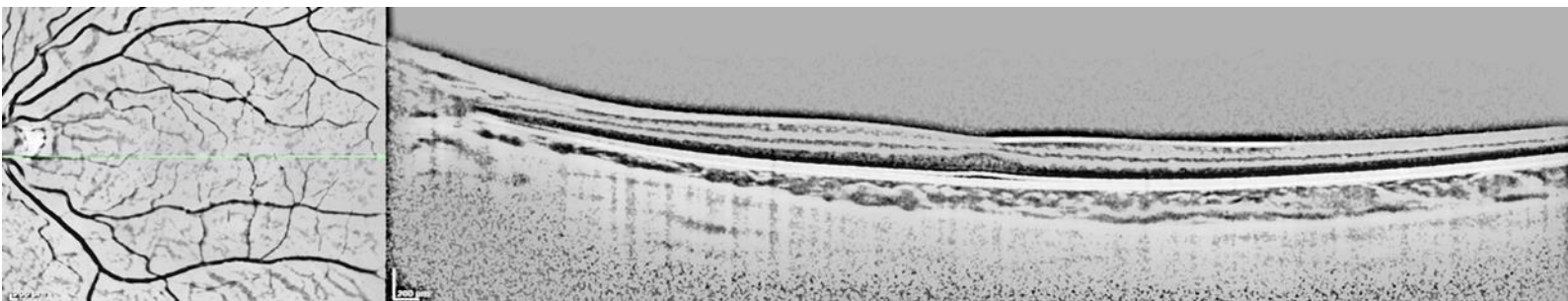
3.3 Objetivos

Determinar los factores pretratamiento que pueden explicar el éxito a la hora de controlar la progresión del defecto refractivo miópico y la longitud axial en niños de entre 8 y 12 años tratados con la lente contacto dual focus MiSight.

Valorar la seguridad de la lente, comprobando si existe un incremento sustancial del defecto refractivo o la longitud axial (efecto rebote) en niños de entre 8 y 12 años, una vez que se deja de utilizar.

Evaluar el efecto de la lente de contacto MiSight sobre el espesor coroidal de los niños miopes, de entre 8 y 12 años tratados con dicha lente, frente a un grupo control de niños tratados con gafas monofocales.

4. MATERIAL Y METODOLOGIA



4. MATERIAL Y METODOLOGIA GENERAL

Los materiales y métodos en este apartado son comunes para los 3 estudios que presentaremos a continuación y son continuación a los que se emplearon para la elaboración de la tesis doctoral: ***“Eficacia de la lente de contacto MiSight® en la reducción de la progresión de la miopía infantil, no patológica, en edades de 8 a 12 años: Ensayo clínico aleatorizado”*** defendida por la doctora Alicia Ruiz Pomedá en 2016. Además, han sido incluidos dos procedimientos (aberrometría ocular y tomografía de coherencia óptica), que no aparecieron en aquel trabajo. Los procedimientos experimentales y las herramientas analíticas empleadas en esta fase posterior del estudio se detallan a continuación, asegurando la coherencia y continuidad con los enfoques previamente establecidos. En caso de existir procesos particulares, para cada uno de los distintos estudios, estos serán explicados en el apartado dedicado a tal fin en cada uno de ellos.

4.1 Consideraciones éticas

El estudio siguió los principios éticos de la declaración de Helsinki y la normativa legal local. Fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínico Regional de la Comunidad de Madrid (CEIC-R) el 9 de Julio del 2013. En noviembre de 2016 se solicitó y fue concedida una prórroga del Comité ético a fin de poder continuar el estudio hasta el tercer año en el que se evaluó el efecto rebote en los pacientes.

Al ser un estudio realizado con niños, los procedimientos fueron explicados con detenimiento y de forma que fuera entendida por ellos. Una vez comprendidos, los padres o tutores legales firmaron el consentimiento informado (CI).

Un segundo consentimiento informado fue recogido para la continuación del estudio en el tercer año, con el mismo procedimiento que el primero.

4.2 Participantes

Los participantes tenían entre 8 y 12 años al comienzo del estudio, siendo miopes de entre -0,75 D y -4.00 D de equivalente esférico y con astigmatismo inferior a -1.00 D.

Fueron reclutados en colegios, hospitales, clínicas oftalmológicas y la clínica de la Universidad Europea de Madrid.

Todos los participantes tuvieron que cumplir los criterios de inclusión que fueron: encontrarse en la edad y con la refracción requerida, leer, entender y firmar o que lo hicieran sus padres o tutores el CI, aceptar el grupo al que habían sido asignados, así como las visitas requeridas en el estudio, aceptar usar las lentes de contacto durante el periodo que duró el estudio y no presentar ambliopía.

Se consideraron criterios de exclusión: ser usuario de lentes de contacto, estar bajo tratamiento de algún método de control de la miopía, prematuridad o bajo peso al nacer, patologías o uso de medicamentos con afectación ocular, alergias, historia de patologías oculares o enfermedad de la superficie ocular, alteraciones de la superficie ocular visibles con la lámpara de hendidura, patologías de fondo de ojo o miopía patológica y mala higiene.

Los participantes fueron asignados de forma aleatoria al grupo de estudio adaptado con las lentes MiSight o al grupo control tratado con gafas monofocales (SV)



Figura 15. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes

Aparte de los posibles abandonos, los investigadores tuvieron la potestad para decidir si un paciente era apartado del estudio por razones de falta de cuidado de las lentes, incumplimiento del protocolo o régimen de visitas o por presentar patología o efectos adversos durante la duración del estudio

Los participantes del grupo de estudio recibieron las lentes de forma gratuita, del mismo modo, los participantes del grupo control recibieron las lentes de las gafas durante la duración del ensayo. Ambos recibieron las revisiones oftalmológicas y optométricas sin coste alguno. Ningún participante o investigador recibió compensación económica.

4.3 Procedimiento Clínico

4.3.1 Anamnesis

A todos los participantes se les realizó una anamnesis completa poniendo especial énfasis en los datos de posibles enfermedades sistémicas u oculares, toma de medicación y alergias. Además, en la visita inicial se recabaron datos sobre la refracción de los progenitores y su etnia y en las visitas de control se consultó por posibles problemas con las lentes de contacto y el cumplimiento.

4.3.2 Estado Refractivo

4.3.2.1 Agudeza Visual lejos- cerca

Para obtener la agudeza visual en la primera visita y en las sucesivas revisiones se empleó el test ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) en su versión de lejos, que está calibrada para ser usada a 4 metros, y en la versión diseñada para medir la agudeza visual de cerca a 40 cm. El Test ETDRS está diseñado en escala logarítmica por lo que mantiene constante el tamaño y la distancia entre letras en cada una de sus líneas, permitiendo así un tratamiento estadístico correcto de los datos.

Se obtuvo la AV fotópica, con la mejor compensación óptica subjetiva del paciente en cada una de las visitas.



Figura 16. Lámina del test de agudeza visual logarítmica ETDRS (tomada de David) (282)

4.3.2.2 Refracción subjetiva

A fin de poder obtener la mejor agudeza visual con compensación de cada paciente, en cada visita se realizó refracción subjetiva.

Con el paciente tras el foróptero, se realizó retinoscopia para obtener una primera refracción objetiva. Tras este resultado, se procedió a realizar un primer ajuste de esfera con máximo positivo para la máxima agudeza visual (MPMAV), seguido de ajuste de potencia y eje del astigmatismo (si había sido detectado) mediante cilindros cruzados de Jackson y un último ajuste de la esfera. El mismo procedimiento se realizó con el otro ojo, terminando con un balance binocular con miopización de +0,75 D en cada ojo y disociación con prismas a fin de igualar los estímulos acomodativos de ambos ojos, siempre que la diferencia de agudeza visual entre un ojo y otro no fuera de más de una línea.

4.3.2.3 Refracción Objetiva

La refracción objetiva se obtuvo mediante autorrefractometría tras cicloplejia. Dicha cicloplejia se logró mediante el uso de ciclopentolato al 1% (Alcon Cusí) el cual fue instilado 3 veces separadas 10 minutos, tras lo cual se esperó 10 minutos más para que el colirio ejerciera su pico de acción. Las medidas se obtuvieron como promedio de 3 mediciones válidas conseguidas mediante el autorrefractómetro RM 8000 (Topcon).



Figura 17. Autorrefractómetro RM 8000 (Topcon)

4.3.3 Medidas biométricas

4.3.3.1 Diámetro Pupilar

La medida del diámetro pupilar se realizó utilizando el pupilómetro Colvard (Oasys Medical). Este pupilómetro consta de un retículo milimetrado que puede ser superpuesto sobre la pupila del paciente para poder obtener su medida en condiciones de baja luminosidad. Esto se logra gracias a que el instrumento utiliza la luz infrarroja para evitar la contracción pupilar durante la medida.

4.3.3.2 Biometría

Una medida tan importante para este estudio como la de la longitud axial se realizó con el biómetro óptico IOL-Máster 500 (Carl Zeiss, Jena). La biometría óptica presenta varias ventajas sobre la ultrasónica: es menos dependiente de la colaboración del paciente, ya que este solo tiene que fijar una luz, lo cual es una ventaja al tener que realizar las medidas en niños, no es invasiva y no necesita colirios, es muy rápida y no necesita especial habilidad por parte del examinador y sobre todo evita errores en la medida que pueden venir derivados de una excesiva presión con la sonda, o de una mala elección de las medidas (que se realiza de forma manual) en el caso de biometría ultrasónica.

La principal desventaja, es que presenta problemas de medida en los casos en los que los medios refractivos dispersan la luz (cataratas muy densas o blancas, cicatrices corneales, etc..). En nuestro caso, al tratarse de niños las medidas fueron altamente precisas.

La biometría óptica se basa en la medición de las distancias entre las estructuras oculares mediante la interferometría de coherencia parcial, o de Michelson. Un láser de diodo emite un haz luminoso dentro del espectro infrarrojo (780 a 1055 nm) de manera que es invisible a ojos del paciente. Un divisor, duplica este haz, uno dirigido al espejo de referencia, y el otro a la retina. Cuando estos dos haces regresan al instrumento siguen caminos ópticos distintos y esa diferencia permite calcular la distancia a la que se encuentra cada estructura.

El aparato aporta, de manera automática, un promedio de las medidas realizadas y avisa en caso de que alguna de ellas no tenga la calidad adecuada.

Además de las medidas de LAX, el IOL-Máster 500, da medidas de la queratometría de la cara anterior de la córnea y de la profundidad de la cámara anterior.



Figura 18. Biómetro óptico IOL-Máster 500

4.3.4 Cuestionarios de actividades

El tiempo pasado realizando tareas de cerca y al aire libre fue recogido mediante un formulario preparado a tal efecto junto con las actividades deportivas, el tiempo pasado realizando dichas actividades y el lugar de realización (interior o exterior).

4.3.5 Visión binocular y acomodación

4.3.5.1 Alineamiento ocular

La medida del alineamiento ocular se realizó mediante el cover test tanto de lejos como de cerca. Con el paciente con la mejor refracción en gafa de prueba y una vez descartada la existencia de estrabismo mediante el cover test simple, se pasó a detectar la presencia de foria horizontal o vertical, mediante el cover test alternante. Si esta era detectada se utilizó la barra de prismas para valorar su magnitud.

A partir de los resultados obtenidos y tras medir la distancia pupilar (DIP) del paciente se procedió a calcular el cociente AC/A mediante el método de la heteroforia utilizando la fórmula:

$$AC/A: DIP (cm) +0.4 (FC- FL)$$

donde FC es foria de cerca y FL foria de lejos

El cociente AC/A hace referencia a la cantidad de convergencia acomodativa que se ve arrastrada por unidad de acomodación puesta en juego. Este cociente permite por lo tanto valorar la relación acomodación-convergencia y es diferente para cada paciente. Es interesante su medida porque, como ya explicamos en la introducción, un AC/A elevado ha sido postulado como elemento de influencia a la hora de desarrollar miopía y de su progresión y existen métodos de control de miopía desarrollados a partir de esta teoría.

4.3.5.2 Estereopsis

Con buena iluminación sin deslumbrar y el paciente con su mejor corrección, se valoró la estereoagudeza del paciente mediante el test randot dot (Stereo Optical) anotando dicha agudeza en segundos de arco. La estereopsis es el máximo grado de la visión binocular y evalúa la colaboración entre ambos ojos de forma que, si el paciente tiene ambliopía, anisometropía o estrabismo, su estereopsis será baja.

4.3.5.3 Punto Próximo de convergencia (PPC)

La estimación del PPC se realizó haciendo fijar al paciente, con su mejor corrección y buena iluminación, un estímulo acomodativo que fue desplazado en la línea media hasta que el paciente refería ver el estímulo doble (punto de rotura), en ese punto se realizaba la medida de la distancia. Seguidamente, se alejaba el estímulo hasta que el paciente volvía a fusionarlo (punto de recobro). La medida del PPC nos da una idea de la capacidad de convergencia máxima del paciente y de la calidad de dicha convergencia.

4.3.5.4 Postura acomodativa

La valoración de la postura acomodativa se realizó mediante el autorrefractómetro de campo abierto WAM-5500 (Grand Seiko Co). Con el paciente corregido con su mejor compensación, se le hizo leer una tarjeta de cerca y se tomaron las medias de las medidas aportadas por el aparato a 3 distancias de lectura (20, 25 y 33 cms).



Figura 19. Refractómetro de campo abierto y ejemplo de medida en cerca

El cálculo de la postura acomodativa se realizó comparando la demanda de acomodación en cada distancia (inversa de la distancia en dioptrías) con la respuesta acomodativa (resultados arrojados por el refractómetro).

La postura acomodativa habitual es un ligero retraso acomodativo (LAG) de +0.50 D. Este retraso acomodativo viene dado por la profundidad de foco obtenida gracias a la miosis que se produce al mirar un objeto en cerca y que permite que la imagen permanezca enfocada ante pequeñas fluctuaciones acomodativas o movimientos del objeto y que no tengamos que utilizar toda la acomodación para una determinada distancia. Un retraso acomodativo elevado ha sido postulado por muchos autores como un factor determinante a la hora de desarrollar miopía y de su progresión, como ya comentamos en la introducción.

4.3.6 Aberraciones ópticas

La evaluación del frente de onda fue realizada y recopilada por el mismo examinador usando el i-Profiler plus (Carl Zeiss), un sistema compacto que aúna un autorrefractómetro, un topógrafo corneal ATLAS, un queratómetro y un aberrómetro en un solo dispositivo.

El tipo de aberrómetro que presenta es uno tipo Hartmann-Shack con capacidad de analizar 15.000 puntos a través de una pupilar de 7 mm.

Las medidas se realizaron sin compensación óptica, en condiciones de baja luminosidad, para garantizar un diámetro pupilar suficiente para poder obtener la cantidad de centroides necesarios para poder realizar el análisis posterior. Los sujetos del grupo de estudio fueron instruidos para quitarse las lentes de contacto 30 min antes de la evaluación.

Los pacientes debían fijar la tarjeta de control de fijación del aparato (imagen de un globo), mientras el haz de luz infrarroja atravesaba el sistema óptico del ojo del sujeto entre la retina y la superficie corneal generando un frente de onda capturado por un sensor.

Se registró el valor cuadrático en micras de todas las aberraciones (RMS), así como el promedio del valor cuadrático de las aberraciones de alto orden (HO RMS) y bajo orden (LO RMS) en el conjunto del sistema ocular y a nivel corneal. También se obtuvo la aberración esférica (SA) corneal y total.

Los aberrómetros de Hartmann-Shack, son de tipo Outgoing, es decir, determinan las aberraciones del sistema óptico captando la deformación que sufre el frente de ondas cuando sale del ojo, una vez que la luz se refleja en la retina. Este aberrómetro es el más utilizado en la actualidad ya que es más económico y mide el frente de onda de manera rápida y sencilla.

El aberrómetro consta de un láser de He-Ne, cuya longitud de onda está en el orden de los 632 nm. Este láser atraviesa los medios oculares en un único haz con el fin de que no se vea alterado por ningún tipo de aberración de entrada. Al impactar con la retina se transforma en un frente de onda esférico, el cual, a medida que sale del ojo, atravesando los distintos medios oculares, pasa a ser un frente de onda esférico.

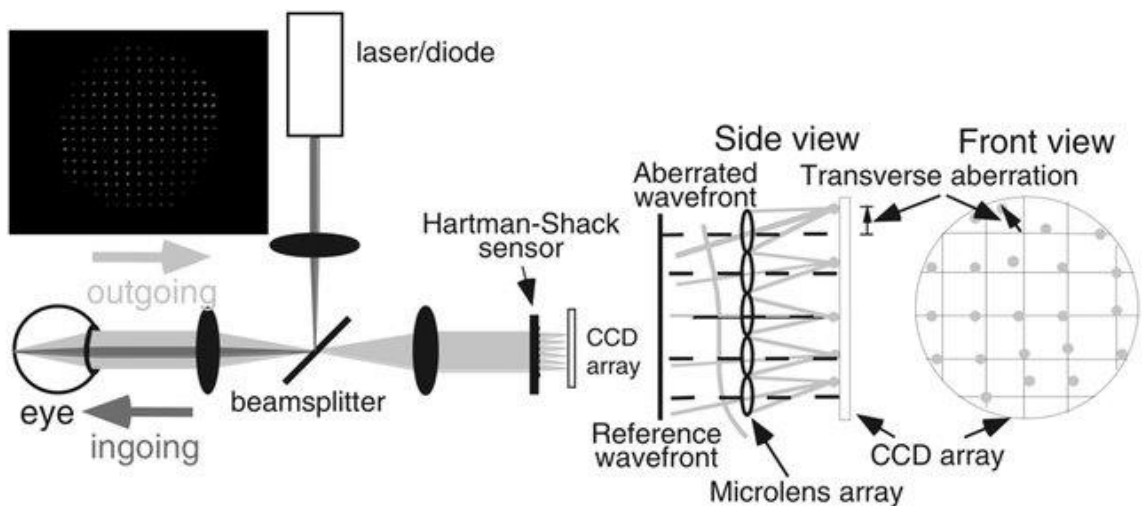


Figura 20. Esquema de aberrómetro Hartman- Shack. (tomada de Atchinson) (283)

Las aberraciones se calculan midiendo cuánto se separan los puntos reflejados por las distintas estructuras del ojo de una rejilla ideal de tamaño conocido.

Las aberraciones ópticas están relacionadas con la diferencia de poder refractivo que presenta cada longitud de onda al atravesar los distintos medios oculares. Hay dos tipos fundamentales de aberraciones ópticas, las cromáticas presentes en la luz blanca y las monocromáticas que son las que podemos medir en clínica mediante los aberrómetros.

La aberración monocromática de onda se define como la diferencia de camino óptico entre un frente de ondas real y el ideal esférico. En el ojo viene dada fundamentalmente por la córnea y el cristalino y se ve muy influida por el diámetro pupilar.

Las imágenes en retina que un sistema produce de un punto se denominan distribución de intensidades en la imagen de un punto o PSF (point spread function)

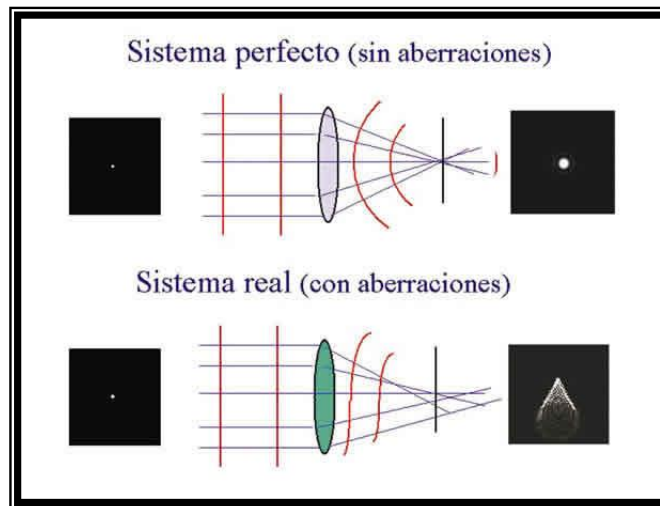


Figura 21. Frente de ondas perfecto (arriba) y aberrado (abajo) y ejemplo de PSF

El frente ondas del sistema óptico puede ser representado en forma de mapa de colores o caracterizado mediante la RMS (root mean square). Para obtener esta RMS el software del instrumento calcula las aberraciones del sistema las eleva al cuadrado, las suma y hace la raíz cuadrada otorgando un valor en micras.

Generalmente los aberrómetros pueden medir las aberraciones totales del ojo y las corneales y de su diferencia podemos obtener las aberraciones internas.

Las aberraciones que más afectan al ojo son las de segundo orden que son el desenfoque y el astigmatismo, fundamentalmente, y que pueden ser compensadas por medios refractivos convencionales como gafas o lentes de contacto. También pueden afectar a la visión las aberraciones de orden superior, en el tercer orden, fundamentalmente el coma y en el cuarto orden la aberración esférica ocular.

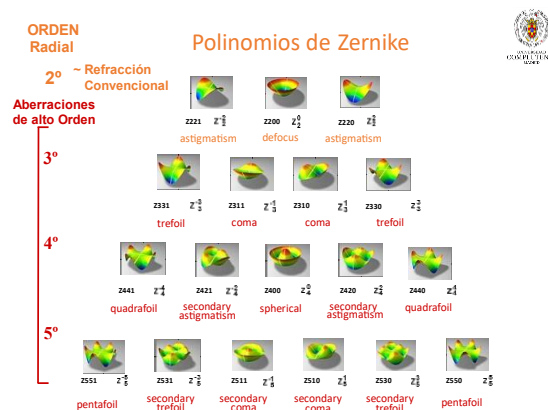


Figura 22. Representación de los polinomios de Zernike. Fuente propia

4.3.7 Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

Se obtuvieron imágenes de alta calidad mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) a través del tomógrafo de dominio espectral SD-OCT espectralis de Heidelberg Engineering. Este tipo de OCT permite obtener imágenes de modo más rápido, puesto que no precisa del espejo de referencia que si necesitan los instrumentos Time- Domain. A través de un láser de diodo de longitud de onda de 870 nm, se obtienen imágenes tridimensionales con una resolución axial de 3.9 micras y transversal de 14 micras y una velocidad de 40.000 scans por segundo.

Para conseguir imágenes adecuadas de la coroides se empleó el modo EDI (Enhanced Depth image) que permite conseguir imágenes más nítidas a mayor profundidad. Este método realiza un promedio de 100 B-scans para mitigar la dispersión de luz que se produce al atravesar el haz láser los distintos tejidos. Diversos estudios han demostrado que el método EDI de adquisición de imágenes es altamente eficaz y repetible en ojos normales (284,285).

Los escáneres obtenidos se procesan mediante un software que elimina el ruido y mejora la resolución.

Tras quitar las lentes de contacto, un único observador experimentado, para evitar la posible variabilidad entre examinadores, tomó 3 imágenes consecutivas de cada ojo, en la misma franja horaria (entre las 16:00 y 19:00) para evitar las fluctuaciones fisiológicas del espesor coroideo.

Una breve descripción del funcionamiento de la OCT se verá en el apartado de introducción del estudio sobre el espesor coroideo.

4.3.8 Salud Ocular

Todos los participantes recibieron una exploración completa de la salud ocular para poder ser enrolados en el estudio y en las visitas de control. Incluyendo biomicroscopia del segmento anterior y exploración del fondo de ojo bajo dilatación realizada por un oftalmólogo de la clínica Novovisión. Estas revisiones se fueron repitiendo en cada una de las visitas de control del estudio a fin de registrar posibles efectos adversos derivados del uso de las lentes de contacto.

4.4 Flujo de Visitas

En el diagrama de flujo aparecen representadas las visitas de los grupos de control y tratamiento a lo largo de todo el estudio. Hasta los 24 meses, las visitas corresponden al estudio inicial, la visita de los 36 meses en ambos grupos sirvió para comprobar el efecto rebote tras el cese de uso de las lentes de contacto.

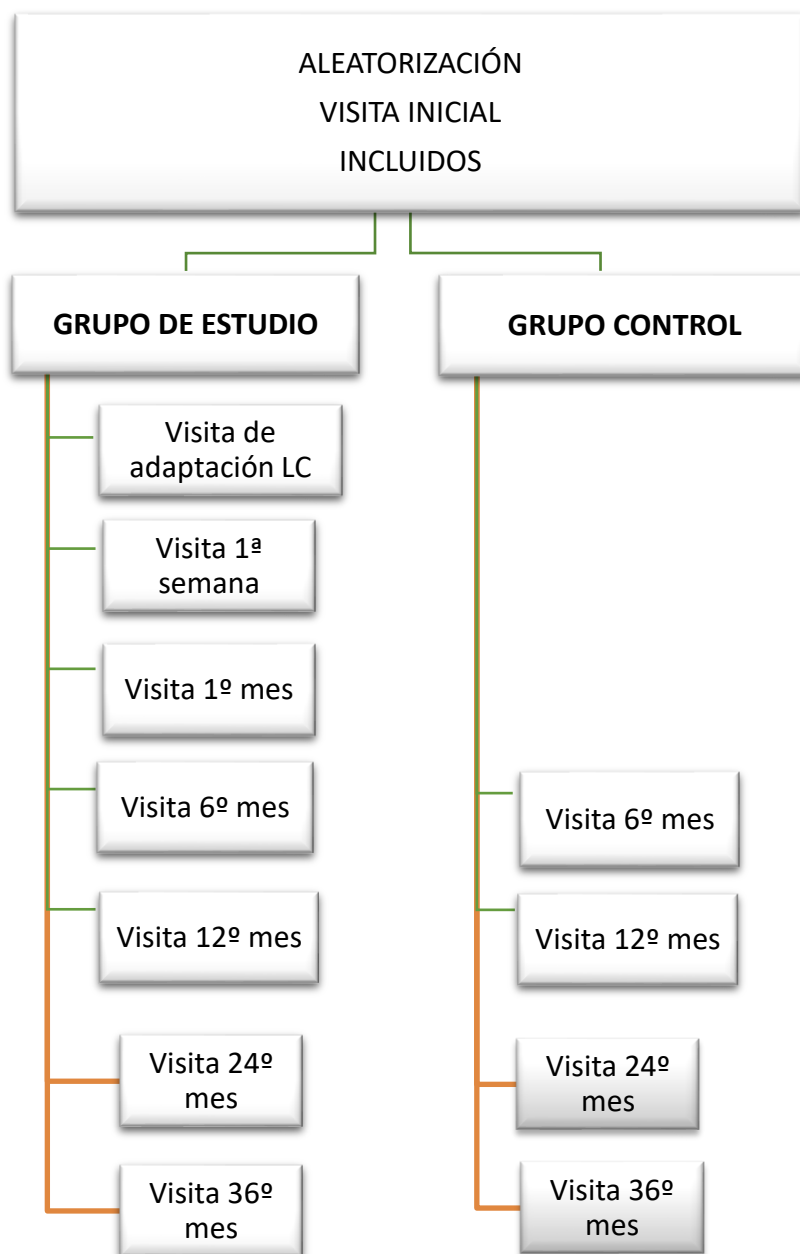
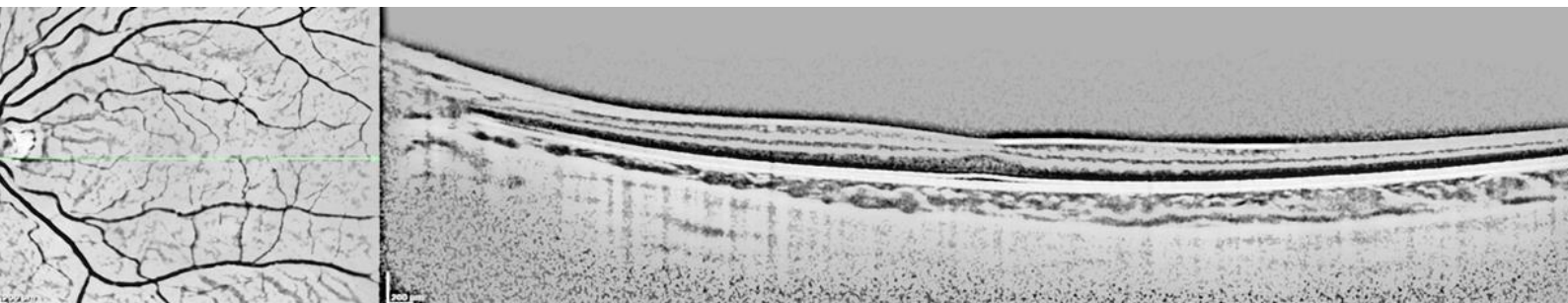


Figura 23. Flujo de visitas de los pacientes en el estudio

5. ESTUDIO 1

FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO TERAPEÚTICO EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN MISIGHT ESPAÑA.



5. FACTORES PREDICTORES DE ÉXITO TERAPEÚTICO EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN MISIGHT ESPAÑA. (MASS).

5.1 Resumen.

Propósito: Investigar qué factores pretratamiento podrían predecir el éxito terapéutico a la hora de controlar la progresión de la miopía en un grupo de niños tratados con lentes de contacto MiSight (CL)

Palabras Clave: Miopía, MiSight, factores predictores, niños, longitud axial

Material y métodos: Este estudio incluyó a 41 pacientes miopes que fueron adaptados con lentes de contacto MiSight y seguidos durante dos años. Mediante un análisis bivariado, un análisis de regresión logística (LG) y la técnica de árboles de decisión (DT) se intentó determinar los factores pretratamiento que influyen en el éxito del tratamiento. Para evaluar la respuesta, se consideró como variable principal los cambios acaecidos en la longitud axial (LA). Los pacientes fueron clasificados en base a un rango específico de cambio de longitud axial al final de cada año de tratamiento como “respondedores” (R) (cambio AL <0,11 mm/por año) y “no respondedores” (NR) (cambio AL ≥0,11 mm/por año).

Resultados: De un total de cuarenta y un pacientes caucásicos tratados con MiSight, 21 en el primer año y 16 en el segundo fueron considerados respondedores en el primer y segundo año de seguimiento, respectivamente. El análisis LG mostró que el único factor asociado con un menor crecimiento de la longitud axial fue el tiempo dedicado a realizar actividades al aire libre ($p = 0,0079$) en el primer año de tratamiento. El análisis mediante la técnica de árboles de decisión mostró que el grupo de pacientes que pasaron más de 3 y 4 horas al aire libre por semana presentaron mejor respuesta, en el primer y en el segundo año de tratamiento respectivamente.

Conclusiones: El estudio estadístico mediante LR y DT de este estudio piloto identificaron el tiempo pasado al aire libre como un factor principal en el control del crecimiento ocular axial en niños tratados con las lentes de contacto MiSight.

5.2 Abstract

Purpose: To investigate which baseline factors are predictive for success in controlling myopia progression in a group of children wearing MiSight Contact Lens (CLs).

Keywords: Myopia, MiSight, Predicting factors; Axial length; Children

Methods: Myopic patients (n = 41) fitted with MiSight CLs and followed up two years were included in this study. Bivariate analysis, a logistic regression analysis (LG) and a decision tree (DT) approach were used to screen for the factors influencing the success of the treatment. To assess the response, axial length (AL) changes were considered as main variable. Patients were classified based on a specific range of change of axial length at the end of each year of treatment as “responders” (R) (AL change ≥ 0.11 mm/per year).

Results: Of a total of forty-one Caucasian patients treated with MiSight CLs, 21 and 16 were considered responders in the first and the second year of follow-up, respectively. LG analysis showed that the only factor associated with smaller axial length growth was more time spent outdoors ($p = 0.0079$) in the first year of treatment. The decision tree analysis showed that in the responding group spending more than 3 and 4 h outdoors per week was associated with the best response in the first year and in the second year of treatment respectively.

Conclusions: The LR and the DT approach of this pilot study identifies time spent outdoors as a main factor in controlling axial eye growth in children treated with MiSight CLs.

5.3 Hipótesis

H0 (Hipótesis nula): No existen factores que pueden predecir el éxito de la lente de contacto MiSight® a la hora de controlar la progresión de la miopía en un grupo de niños de entre 8 y 12 años con miopía de aparición infantil no patológica.

Hi (Hipótesis alternativa): Existen factores que pueden predecir el éxito de la lente de contacto MiSight® a la hora de controlar la progresión de la miopía en un grupo de niños de entre 8 y 12 años con miopía de aparición infantil no patológica.

5.4 Introducción

Existe evidencia científica de que, además de la genética (286,287), existen factores ambientales (288) que juegan un papel importante en la génesis y posterior desarrollo de la miopía, como pasar tiempo prolongando al aire libre (170), tener una educación superior (289), el nivel ocupacional y socioeconómico y el uso de la visión sostenida de cerca (97,290).

Una vez que la miopía se ha instaurado en un niño, la tasa de progresión se estima en alrededor de $-1D$ promedio por año en los asiáticos orientales y alrededor de $-0,50 D$ por año en niños caucásicos (33,291). También hay pruebas sólidas de que la progresión de la miopía puede reducirse significativamente mediante una serie de intervenciones, siendo la más efectiva el uso de atropina (190,235,292), seguido por la ortoqueratología (OK) (247,293,294) y las lentes de contacto que modifican el desenfoque periférico (145,146,256,258,267,270,295).

Todos estos tratamientos han conseguido resultados destacados a la hora de controlar la progresión de la miopía, pero, a pesar de los buenos resultados obtenidos, no todos los participantes de dichos estudios respondieron de la misma forma. Algunos niños siguieron desarrollando miopía progresiva a pesar del tratamiento. Además, cualquier investigador y/o clínico especializado en métodos para el control de la miopía, como la ortoqueratología o las lentes de contacto blandas de desenfoque periférico, ha podido observar que la respuesta ante los diferentes tipos de tratamiento no es igual de efectiva en todos los niños. Algunos pacientes responden de manera muy positiva, mientras que otros no lo hacen del mismo modo, un hecho también advertido en la práctica clínica diaria. Por lo tanto, sería útil identificar los factores que contribuyen a predecir el éxito en la respuesta de aquellos sujetos tratados con los diferentes métodos existentes para controlar la progresión de la miopía.

Esto se revela como una tarea compleja, teniendo en cuenta la gran cantidad de factores relacionados con la progresión de la miopía y representa un desafío a la hora de interpretar todos estos datos de una manera global.

El objetivo del presente estudio fue investigar los elementos pretratamiento que pudieran explicar el éxito de dicho tratamiento con las lentes de contacto MiSight en niños de 8 y 14 años a la hora de frenar la progresión de la miopía.

Para analizar los datos obtenidos, llevamos a cabo un análisis de regresión logística bivariante y la técnica de árboles de decisión (DT) para establecer los principales factores implicados en la respuesta al tratamiento con las lentes MiSight.

Los modelos DT están emergiendo como herramientas analíticas efectivas y confiables para examinar un gran número de variables vinculadas a una condición, e identificar variables específicas que indiquen los factores predictivos de una condición determinada (296). El modelo generado por ordenador se representa en forma de estructura de árbol, lo que proporciona información fácil de interpretar y precisa (297).

Los árboles de decisión consisten en “troncos” o nodos que especifican un atributo particular de los datos, ramas que representan una prueba de cada valor de atributo, y hojas que corresponden a la decisión final de clasificación de un dato para una entrada en el conjunto de datos.

Según el conocimiento de los autores, este es el primer estudio que evalúa los principales factores implicados en la respuesta al tratamiento con lentes MiSight. En este sentido, mostramos los datos de este estudio piloto sobre los factores predictivos del éxito con el uso de MiSight CL.

5.5 Material y método

Este estudio forma parte del MiSight® Assessment Study Spain (MASS) que fue diseñado para evaluar la eficacia de la lente MiSight® frente a gafas monofocales (SV) en niños miopes.

Los procedimientos llevados a cabo están explicados en el apartado 5, Material y métodos generales y también pueden ser consultados en publicaciones anteriores (145), pero como resumen:

La lente de contacto MiSight es una lente hidrofílica con un diseño concéntrico. Presenta una gran zona de corrección central rodeada por una serie de zonas concéntricas de tratamiento y corrección que alternan potencias lejanas y cercanas produciendo dos planos focales.

La potencia óptica de las zonas de corrección compensa el defecto refractivo del paciente, mientras que las zonas de tratamiento producen 2,00 dioptrías de desenfoque retiniano miópico simultáneo durante la visión de lejos y de cerca, manteniendo una buena agudeza visual (145).

El objetivo del presente estudio fue investigar aquellos parámetros pueden ser considerados como factor predictivo de éxito en términos de respuesta o no a la progresión miópica.

El protocolo siguió a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el CEI-R (Comité Regional de Ética de la Investigación de la Comunidad de Madrid, España). Después de recibir una explicación de la naturaleza y posibles consecuencias del estudio, se solicitó el consentimiento informado de todos los participantes individuales. el ensayo clínico se registró en Ensayos Clínicos (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT01917110).

Todos los pacientes fueron analizados en una visita inicial y visitas de seguimiento a los 12 y 24 meses. Cada visita incluyó: historia clínica completa, examen del polo anterior y posterior, evaluación de la función acomodativa y binocular, evaluación del estado refractivo y medición de las aberraciones oculares corneales y totales. La progresión de la miopía se definió como la magnitud del cambio en el equivalente esférico del error de refracción y como el cambio en la longitud axial respecto a la visita inicial (145).

Los procedimientos binoculares y acomodativos se pueden consultar en el apartado 5 y en un artículo anteriormente publicado (270).

La evaluación del frente de onda fue realizada y recopilada por el mismo examinador usando el I-Profiler plus (Carl Zeiss). Se registró el valor cuadrático de todas las aberraciones (RMS), así como el promedio del valor cuadrático de las aberraciones de alto orden (HO RMS) y bajo orden (LO RMS) en el conjunto del sistema ocular y a nivel corneal, en micras. También se obtuvo la aberración esférica (SA) corneal y total.

En cada visita, se pidió al sujeto y al padre/tutor del sujeto que completaran un cuestionario diseñado para recopilar información relacionada con el tiempo pasado al aire libre (TSO), tiempo dedicado al trabajo cercano (TN) y tiempo dedicado a practicar deportes (TS).

5.5.1 Respondedores y no respondedores

Con el fin de llevar a cabo un análisis de los posibles factores predictivos del éxito de las lentes MiSight en el control de la progresión de la miopía, los sujetos del grupo de estudio, MiSight, se dividieron en dos subgrupos: respondedores (R) y no respondedores (NR) en el primer y segundo año de tratamiento.

Para evaluar la respuesta al tratamiento consideramos el punto de corte de crecimiento de la longitud axial cada año de uso de lentes de contacto en menos de 0,11 mm.

- Respondedores: Se definió como "Respondedores" (R) a aquellos sujetos con una elongación axial de menos de 0,11 mm el primer año y 0,22 mm después de dos años de seguimiento.
- No Respondedores: se definió como "no respondedores" (NR) como aquellos sujetos con una elongación axial de 0,11 mm o más el primer año y 0,22 mm o más después de dos años de seguimiento.

El valor de 0,22 mm fue elegido en consonancia con el estudio MASS (165) en el que se utilizó este valor para calcular el tamaño de la muestra. Esto nos llevó a considerar este cambio de longitud axial durante dos años de seguimiento como punto de corte para dividir los sujetos del grupo estudio entre ambas categorías.

5.5.2 Análisis estadístico

Para intentar identificar los elementos basales que podrían tener peso sobre la eficacia de la lente de contacto, realizamos un abordaje estadístico desde 3 puntos, un análisis bivariado, una regresión logística que incluyó un análisis de aproximación y, por último, una técnica relativamente novedosa de nominada árboles de decisión.

5.5.2.1 Análisis bivariado

Todas las medidas se expresaron en forma de media y desviación estándar.

Un total de 22 variables independientes: edad al inicio del tratamiento, parámetros oculares y visuales (Longitud axial ; profundidad de la cámara anterior; error esférico equivalente; Valores de los vectores J0 y J45 del astigmatismo; queratometría media; agudeza visual de lejos y cerca; foria de lejos y de cerca; estereopsis; relación AC/A; respuesta acomodativa; RMS corneal y total de alto y bajo orden; aberración esférica ocular y corneal); tiempo semanal al aire libre, tiempo semanal realizando actividades de cerca y el tiempo dedicado a practicar deportes por semana, se incluyeron en un análisis bivariado a fin de encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) de los tres periodos de tiempo evaluados (Pretratamiento, 12 y 24 meses)

Se creó una variable dicotómica cualitativa que dividía los pacientes en "respondedores (R)" o "no respondedores (N)" basado en el criterio de incremento de la longitud axial descrito anteriormente. Se utilizó la prueba t de muestras pareadas para la comparación dentro de los grupos. Esta variable también fue considerada como la variable dependiente para la técnica de Árboles de Decisión, el Análisis de Aproximación y la Regresión Logística.

5.5.2.2 Técnica de los árboles de decisión (DT)

Para llevar a cabo esta técnica, se utilizó un análisis de detección de interacción automática de Chi cuadrado (CHAID) basado en el valor p mínimo encontrado para desarrollar el DT.

El Análisis Automático funciona identificando el factor con mayor asociación o más significativa (menor P valor) con la variable dependiente (la longitud axial en nuestro caso), construyendo la estructura de árbol con el primer nodo, que a su vez se divide en dos ramas hasta que se determina la siguiente variable que mejor se ajusta. El algoritmo CHAID continúa con la tercera variable más destacada y nuevamente divide el nodo en dos ramas.

La secuencia se detiene cuando ninguna de las variables independientes restantes puede producir una diferencia estadísticamente significativa. ($p < 0,05$) o cuando no se pueden hacer más divisiones debido a las reglas definidas previamente.

Para cada uno de los nodos generados, el análisis DT calcula las probabilidades de riesgo expresado en porcentajes (296,297). Todas las variables incluidas en el análisis bivariado que fueron estadísticamente significativas para un nivel de $p < 0,05$ se incluyeron en el análisis DT.

Este tipo de técnica es útil cuando se quiere construir un modelo con muchas variables independientes o si hay poca referencia teórica que sirva de guía.

La diferencia con los procedimientos tradicionales es que estos implican el ajuste del modelo según el comportamiento de los datos, mientras que los DT dividen los datos en función de un criterio que implique relaciones entre la variable predictora y la dependiente. De esta forma el árbol indica qué variables se relacionan con más fuerza con el objetivo mostrando los grupos que tienen mayor porcentaje de relación.

La ventaja fundamental de este tipo de técnica es que puede trabajar con un número elevado de variables y es capaz de encontrar relaciones que no pueden ser registradas por los modelos lineales.

El modelo CHAID desarrolla un árbol destacando los “perfiles más importantes” y es capaz de proporcionar información en casos difíciles para los modelos tradicionales, como por ejemplo en nuestro caso con muchas variables categóricas y tamaño limitado de muestra. Otra ventaja es que permite trabajar con variables cualitativas y cuantitativas.

Para leer el diagrama hay que pensar en él como en el tronco de un árbol. A partir de este tronco se producen particiones que suponen ramas más pequeñas. El tronco inicial es la totalidad de participantes del estudio, la primera partición es la variable más significativa y así sucesivamente, cada partición es la variable más significativa que se relaciona con las anteriores.

5.5.2.3 Análisis de regresión logística

Por último, se llevó a cabo un análisis de regresión logística.

Todas las variables incluidas en el análisis bivariado que fueron estadísticamente significativas para un nivel de $p < 0.05$ constituyeron también la base de datos utilizada en el modelo de regresión logística para evaluar los factores asociados a la variable dependiente.

Este modelo de análisis de regresión utilizó el método por pasos.

Los criterios de inclusión $\alpha \leq 0,15$, criterios de eliminación $\beta \geq 0,05$ y el método de cribado de paso atrás $p < 0.05$ se utilizaron para establecer una consideración significativa.

El valor, alfa hace referencia al valor de significancia, es decir, la probabilidad de rechazar una hipótesis nula verdadera. Un valor $\alpha \leq 0,15$, significa que hay una probabilidad del 15% o menos de que se acepte una hipótesis nula falsa

En estadística, beta es el riesgo de error de tipo II, es decir, la probabilidad de no rechazar una hipótesis nula verdadera. En otras palabras, si el valor de beta es mayor o igual a 0,05, significa que hay una probabilidad del 5% o más de que se acepte una hipótesis nula falsa

El método de cribado paso atrás es una técnica de selección de variables que se utiliza en el análisis estadístico para identificar las variables más importantes en un modelo. Este método comienza con un modelo completo que incluye todas las variables y luego elimina iterativamente las variables menos importantes hasta que se alcanza un modelo final que contiene solo las variables más importantes, en un análisis similar al de DT.

Para llevar a cabo el análisis, se utilizaron IBM SPSS Statistics para Windows, versión 22 (IBM Corp. Versión 2013, Armonk, NY, EE. UU.) y el software SAS, versión 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, EE. UU.) para el análisis de los árboles de decisión y la regresión logística respectivamente.

El mismo tipo de análisis estadístico se realizó para los dos períodos de tiempo. De la visita previa a los 12 meses y de la visita previa a los 24 meses.

5.6 Resultados

5.6.1 Descripción de la muestra

5.6.1.1 Muestra total

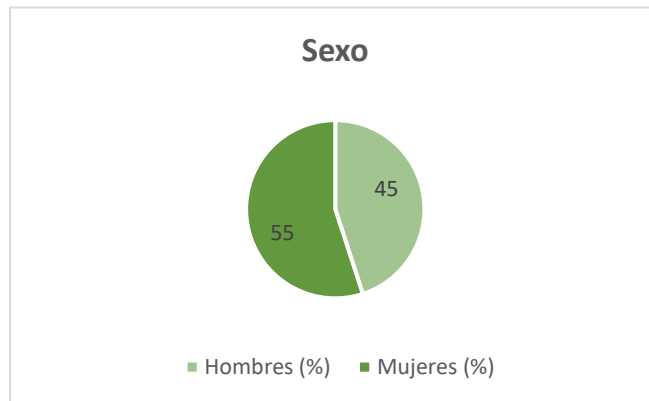


Figura 24. Distribución de la muestra total por sexos.

74 pacientes entraron a formar parte del estudio, 41 mujeres (55%) y 33 hombres (45%) con una media de edad de $10,61 \pm 1,37$ años

El 89% tenía ascendencia caucásica, el 7% latina, el 3% africana y el 1% asiática.

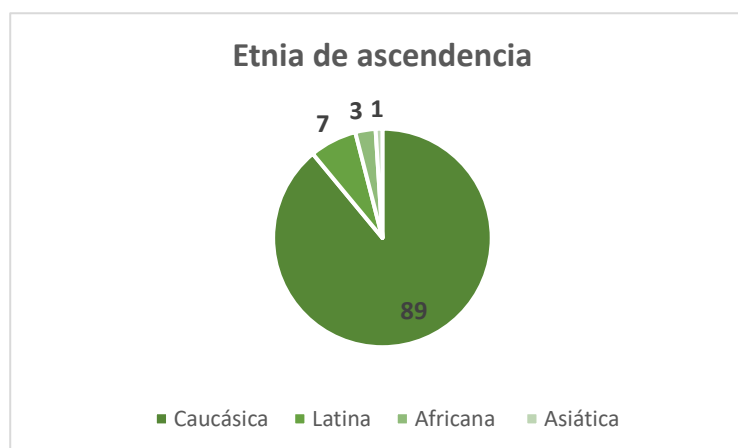


Figura 25. Distribución de la muestra total por Etnia de los padres en porcentaje

El 31 % de los niños no tenía ninguno de los padres miopes frente al 44% que tenía alguno de los dos miopes y el 25 % que tenía ambos progenitores miopes. El 30% tenía al menos un padre con miopía superior o igual a -5,00 D.

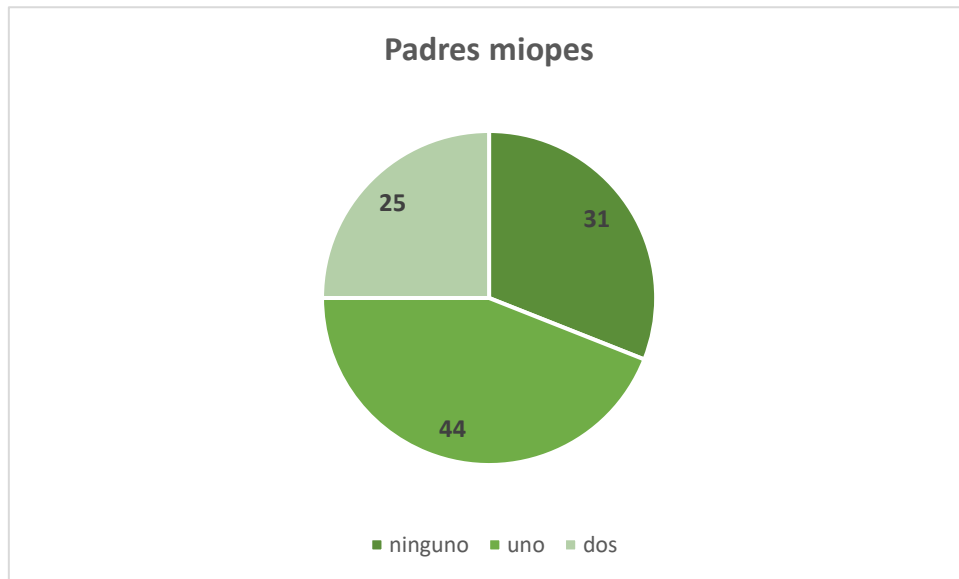


Figura 26. Distribución de la miopía de los padres en porcentaje en la muestra total de pacientes

Tabla 12. Descripción de la muestra. Grupo total. Variables refractivas y biométricas.

Variable	N	Media	Desviación estándar	Min	Max
Miopía (EE)	74	-1,97	±0,96	-4,38	-0,25
Longitud Axial	74	24,05	±0,70	22,41	26,20
K media	74	44,15	±1,41	40,61	47,07
AV (lejos)	74	-0,06	±0,06	-0,20	0,08
AV (cerca)	74	0,39	±0,05	0,32	0,63
Astigmatismo (J0)	74	0,04	±0,16	-0,25	0,52
Astigmatismo (J45)	74	-0,01	±0,12	-0,59	0,32
Cámara anterior	72	3,76	±0,19	3,36	4,13
Diámetro pupilar	74	5,67	±0,70	4,00	8,00

En la tabla 12 podemos ver una descripción de la muestra de la suma de pacientes que participaron en el estudio en cuanto a sus parámetros refractivos y biométricos. EE hace referencia al equivalente esférico (en dioptrías), K es la queratometría media (en dioptrías) y los vectores J0 y J45 es la descomposición vectorial del astigmatismo. LAX, profundidad de cámara anterior y diámetro pupilar vienen dados en milímetros. La AV de lejos en escala logarítmica y la de cerca en escala decimal con notación M.

Tabla 13. Descripción de la muestra. Grupo total. Variables Acomodativas y binoculares.

Variable	N	Media	Desviación estándar	Min	Max
Distancia interpupilar	74	57,27	±3,54	49,00	65,00
Foria de cerca	74	-0,20	±4,29	-20,0	10,00
Foria de lejos	74	-0,49	±2,09	-12,0	4,00
Cociente AC/A	74	5,84	±1,38	1,50	10,00
Punto próximo rotura	74	3,13	±3,39	0,00	14,00
Punto próximo recobro	74	5,81	±6,43	0,00	38,33
Amplitud de Acomodación	74	13,22	±3,23	6,13	21,67
LAG a 33 cm.	74	1,15	±0,68	-1,07	3,18
LAG a 25 cm.	74	1,40	±0,74	-0,34	3,91
LAG a 20 cm.	74	1,47	±0,79	-0,20	4,05
Estereopsis	74	33,78	±23,20	20,00	200,0

En la tabla 13 está resumida la descriptiva de la muestra en el grupo total con relación a los parámetros acomodativos y binoculares. Se incluye el valor de la DIP (en milímetros) a pesar de ser un parámetro biométrico ya que se utiliza para calcular el AC/A en la fórmula empleada para el cálculo por el método de la heteroforia. La foria de lejos y cerca viene dada en dioptrías prismáticas, con valor positivo para endoforia y negativo para exoforia. Los valores de rotura y recobro del PPC vienen dados en centímetros, la amplitud de acomodación en dioptrías, igual que el LAG o retraso acomodativo. La estereopsis en segundos de arco.

Tabla 14. Descripción de la muestra. Grupo total. Variables Aberraciones totales y corneales.

Variable	N	Media	Desviación estándar	Min	Max
Diámetro Pupilar	69	4,70	±1,04	0,00	5,00
Aberraciones totales (RMS)	66	2,50	±1,01	0,74	5,15
Aberraciones bajo orden totales	66	2,48	±1,01	0,73	5,14
Aberraciones alto orden totales	66	0,21	±0,09	0,05	0,53
Aberraciones corneales (RMS)	66	0,68	±0,36	0,20	1,94
Aberraciones corneales bajo orden	66	0,57	±0,31	0,06	1,38
Aberraciones corneales alto orden	66	0,29	±0,27	0,11	1,71
Aberración esférica total	65	0,05	±0,07	-0,12	0,37
Aberración esférica corneal	65	0,12	±0,07	0,05	0,64

La tabla 14 muestra los resultados de la medida de las aberraciones para el grupo total de pacientes. Se ha incluido el diámetro pupilar de la medida en milímetros, a pesar de ser una medida biométrica, para facilitar el análisis. Las medidas de cada apartado son en micras y corresponden al valor de la RMS para cada una de ellas.

Tabla 15. Descripción de la muestra. Grupo total. Variables espesor coroidal.

Variable	N	Media	Desviación estándar	Min	Max
Subfoveal	71	285,8	±50,24	153,0	395,0
Nasal a 0.5 mm	71	277,6	±51,37	149,0	390,0
Temporal a 0.5 mm	71	292,3	±51,28	157,0	418,0
Nasal a 1.5 mm	71	253,7	±57,74	107,0	388,0
Temporal a 1.5 mm	71	294,3	±54,35	166,0	397,0

En la tabla 15 podemos ver los espesores coroides subfoveales, a 0,5 mm de distancia a nasal y temporal de la fovea y a 1,5 mm de distancia a nasal y temporal de la fovea. Todos los valores están expresados en micras.

Tabla 16. Descripción de la muestra. Grupo total. Variables tiempo de actividades

Variable	N	Media	Desviación estándar	Min	Max
Tiempo al aire libre	74	4,35	±1,52	1,00	6,00
Tiempo de trabajo en cerca	74	15,23	±4,85	6,00	32,00
Tiempo deporte	74	6,79	±5,18	0,00	28,00

La tabla 16 muestra el tiempo pasado realizando actividades al aire libre, frente al tiempo haciendo tareas de cerca y el tiempo dedicado a hacer deporte, todas las variables están expresadas en horas semanales.

5.6.1.2 Grupo de lentes de contacto

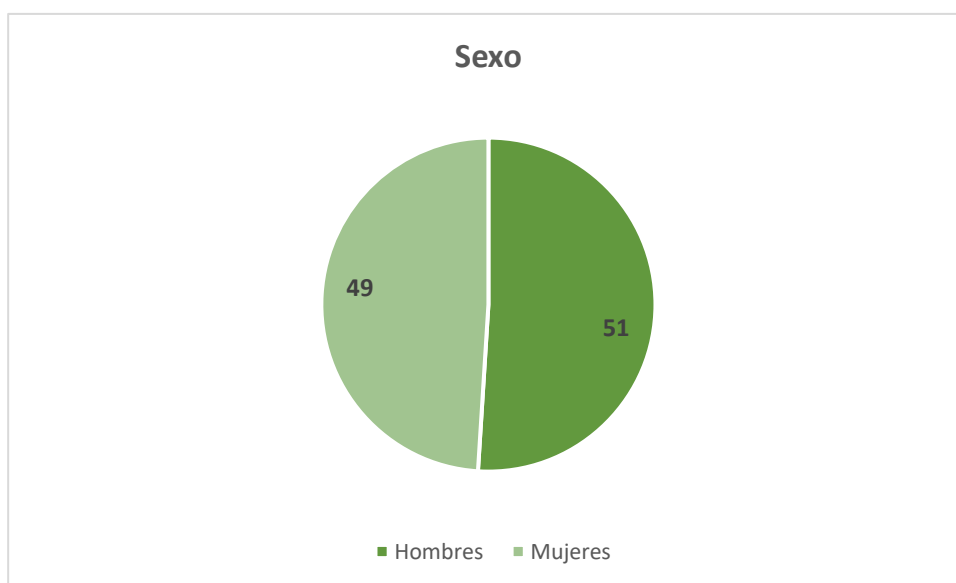


Figura 27. Distribución del grupo de pacientes adaptado con MiSight por sexos.

El grupo lentes de contacto quedó constituido por 41 componentes de los que 21 eran hombres (51%) y 20 mujeres (49%). 33 participantes fueron al grupo de control o grupo de gafas.

El 93% tenía ascendencia caucásica, el 5% latina y el 2% asiática.



Figura 28. Distribución de la muestra en el grupo MiSight, por Etnia de los padres en porcentaje.

El 24 % de los niños no tenía ninguno de los padres miopes frente al 49% que tenía alguno de los dos miopes y el 27 % que tenía ambos progenitores miopes. El 34 % tenía al menos un padre con miopía superior o igual a -5,00 D.

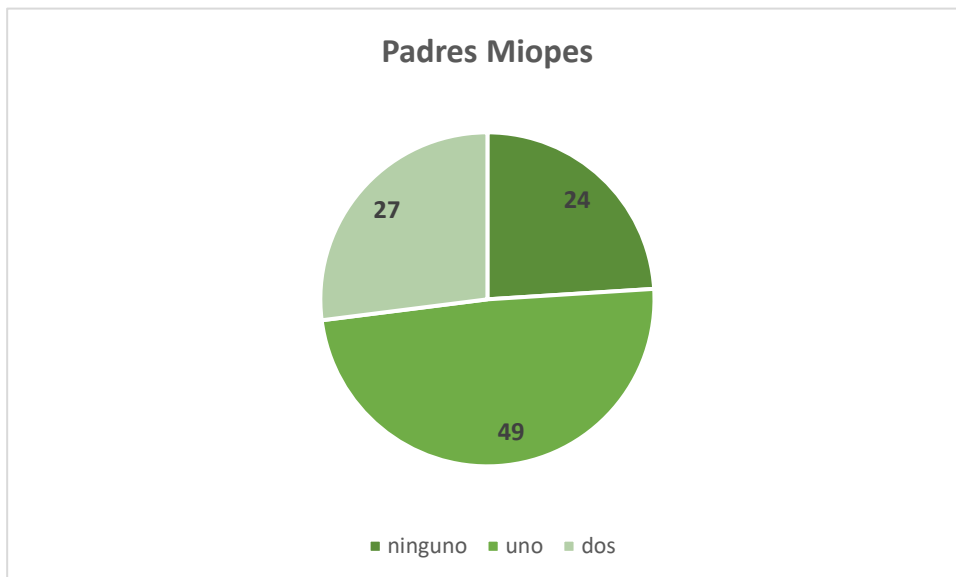


Figura 29. Distribución de la miopía de los padres en porcentaje en el grupo MiSight.

En la tabla 17 podemos ver una descripción de la muestra de los pacientes adaptados con MiSight, que participaron en el estudio en cuanto a sus parámetros refractivos y biométricos. EE hace referencia al equivalente esférico (en dioptrías), K es la queratometría media (en dioptrías) y los vectores J0 y J45 es la descomposición vectorial del astigmatismo.

La longitud Axial, la profundidad de cámara anterior y el diámetro pupilar vienen dados en milímetros. La AV de lejos en escala logarítmica y la de cerca en escala decimal con notación M.

Tabla 17. Descripción de la muestra. Grupo MiSight. Variables refractivas y biométricas.

Variable	N	Media	Desviación estándar	Min	Max
Miopía (EE)	41	-2,16	±0,94	-4,13	-0,75
Longitud Axial	41	24,09	±0,55	22,86	25,45
K media	41	44,24	±1,25	41,97	46,75
AV (lejos)	41	-0,06	±0,06	-0,20	0,04
AV (cerca)	41	0,40	±0,06	0,32	0,63
Astigmatismo (J0)	41	0,07	±0,18	-0,25	0,52
Astigmatismo (J45)	41	-0,02	±0,12	-0,59	0,13
Cámara anterior	40	3,77	±0,19	3,41	4,13
Diámetro pupilar	41	5,74	±0,71	4,00	8,00

En la tabla 18 mostramos la descriptiva de la muestra en el grupo de pacientes tratados con la lente de contacto MiSight con relación a los parámetros acomodativos y binoculares. Se incluye el valor de la DIP (en milímetros). La foria de lejos y cerca (en dioptrías prismáticas, siendo Endo positivo y Exo negativo), los valores del PPC en centímetros, la amplitud de acomodación en dioptrías, igual que el LAG o retraso acomodativo y la estereopsis en segundos de arco.

Tabla 18. Descripción de la muestra. Grupo MiSight. Variables Acomodativas y binoculares.

Variable	N	Media	Desviación estándar	Min	Max
Distancia interpupilar	41	57,61	±3,32	51,00	65,00
Foria de cerca	41	0,49	±4,11	-10,0	10,00
Foria de lejos	41	-0,24	±1,43	-6,00	4,00
Cociente AC/A	41	6,05	±1,48	2,00	10,00
Punto próximo rotura	41	3,40	±3,52	0,00	14,00
Punto próximo recobro	41	6,39	±7,08	0,00	38,33
Amplitud de Acomodación	41	13,88	±3,58	6,13	21,67
LAG a 33 cm.	41	1,08	±0,61	-1,07	2,43
LAG a 25 cm.	41	1,24	±0,66	-0,34	2,66
LAG a 20 cm.	41	1,34	±0,64	-0,20	2,80
Estereopsis	41	30,24	±12,09	20,00	70,00

Tabla 19. Descripción de la muestra. Grupo MiSight. Variables Aberraciones totales y corneales.

Variable	N	Media	Desviación estándar	Min	Max
Diámetro Pupilar	39	4,84	±0,81	0,00	5,00
Aberraciones totales (RMS)	38	2,57	±1,01	0,74	4,59
Aberraciones bajo orden totales	38	2,56	±1,01	0,73	4,56
Aberraciones alto orden totales	38	0,22	±0,10	0,07	0,53
Aberraciones corneales (RMS)	38	0,70	±0,35	0,20	1,93
Aberraciones corneales bajo orden	38	0,62	±0,32	0,07	1,32
Aberraciones corneales alto orden	38	0,28	±0,25	0,13	1,71
Aberración esférica total	38	0,06	±0,07	-0,03	0,37
Aberración esférica corneal	38	0,12	±0,04	0,05	0,20

La tabla 19 muestra los resultados de la medida de las aberraciones para el grupo total de pacientes. Diámetro pupilar de la medida en milímetros, el resto de las medidas representan la RMS en micras.

Tabla 20. Descripción de la muestra. Grupo MiSight. Variables espesor coroideo.

Variable	N	Media	Desviación estándar	Min	Max
Subfoveal	39	287,6	±53,45	184,0	395,0
Nasal a 0.5 mm	39	280,1	±56,54	160,0	390,0
Temporal a 0.5 mm	39	295,0	±54,30	187,0	418,0
Nasal a 1.5 mm	39	257,3	±62,00	107,0	379,0
Temporal a 1.5 mm	39	296,6	±54,86	190,0	395,0

En la tabla 20 podemos ver los espesores coroideos subfoveales, a 0,5 mm de distancia a nasal y temporal de la fóvea y a 1,5 mm de distancia a nasal y temporal de la fóvea. Todos los valores están expresados en micras en el grupo de paciente adaptado con lentes MiSight.

Tabla 21. Descripción de la muestra. Grupo MiSight. Variables tiempo de actividades

Variable	N	Media	Desviación estándar	Min	Max
Tiempo al aire libre	41	4,17	±1,56	1,00	6,00
Tiempo de trabajo en cerca	41	15,41	±4,86	6,00	32,00
Tiempo deporte	41	6,71	±4,21	1,00	16,00

La tabla 21 muestra el tiempo pasado realizando actividades al aire libre, frente al tiempo haciendo tareas de cerca y el tiempo dedicado a hacer deporte, todas las variables están expresadas en horas semanales.

5.6.2 Respondedores Vs No Respondedores

El primer año de tratamiento, 20 niños (49%) fueron clasificados como respondedores (aquellos cuya longitud axial aumentó menos de 0,11 mm en dicho año) y 21 niños (51%) como no respondedores (aquellos cuya longitud axial aumentó 0,11 mm o más en dicho año) mientras que en el segundo año 16 niños (39 %) fueron respondedores (aquellos cuya longitud axial aumentó menos de 0,22 mm en 2 años) y 25 niños (61 %) (aquellos cuya longitud axial aumentó 0,22 mm o más en dos años) fueron al grupo no respondedores.



Figura 30. Respondedores Vs no respondedores a un año, en porcentaje.

Un análisis post hoc del tamaño de la muestra de este estudio piloto mostró que tomando una potencia estadística de 0,90 y asumiendo una desviación estándar del cambio en la longitud axial de 0,10 mm en un periodo de dos años, un tamaño muestral de 8 sujetos por grupo era suficiente para detectar una diferencia en la variación de la LAX igual a 0,22 mm para $P=0,05$

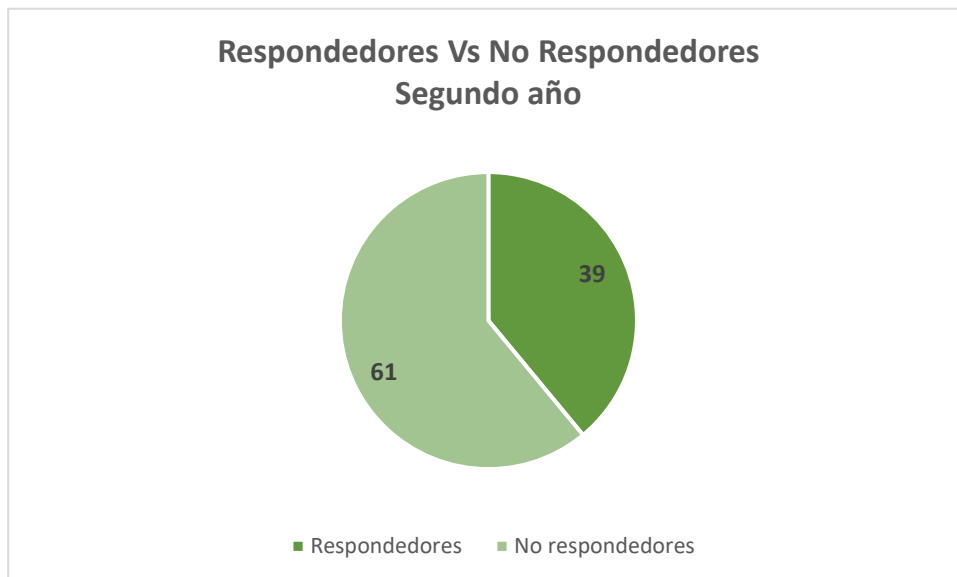


Figura 31. Respondedores Vs no respondedores a dos años, en porcentaje.

El grupo de respondedores al primer año estaba compuesto por 9 mujeres (45%) y 11 hombres (55%), mientras que el de no respondedores por 11 mujeres (52%) y 10 hombres (48%).

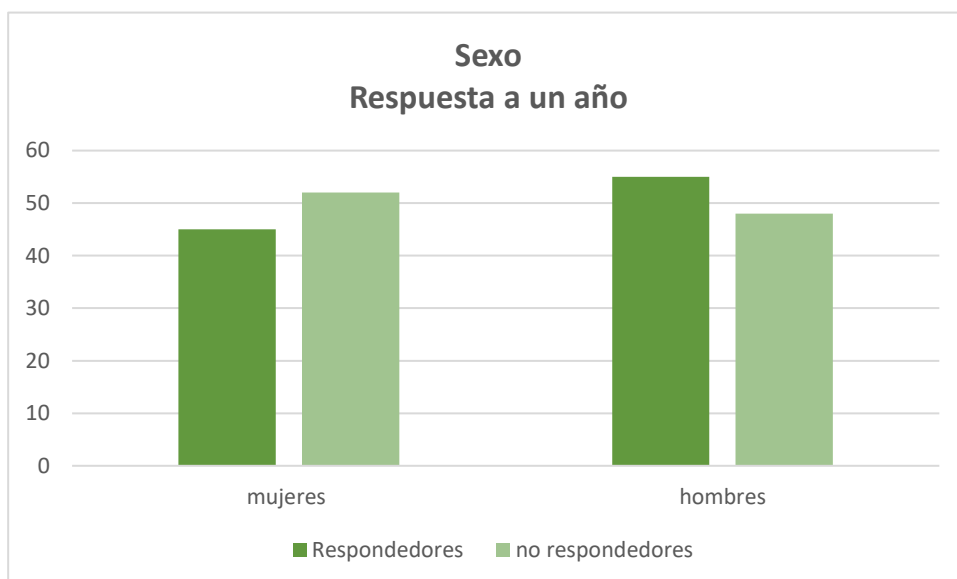


Figura 32. Respondedores Vs no respondedores a un año, distribución por sexos en porcentaje.

El grupo de respondedores al primer año presentaba mayoritariamente progenitores de etnia caucásica (95%) y en menor medida asiática (5%), no había progenitores de etnia latina. En el grupo de no respondedores los resultados eran similares, etnia caucásica (90%), pero en este caso había progenitores latinos (10%) y no asiáticos.

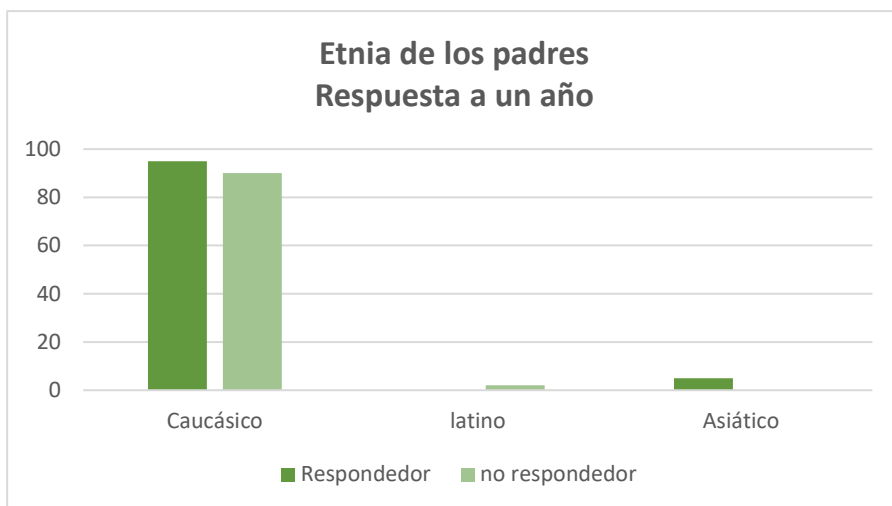


Figura 33. Respondedores Vs no respondedores a un año, distribución por etnia en porcentaje.

Respecto a la miopía de los progenitores, en el grupo de respondedores a un año, el 20% tenía dos padres miopes, frente a un 50% que tenía uno al menos y un 30% que no tenía ninguno de los padres miopes. En el grupo de no respondedores los porcentajes fueron del 29% para los que tenían dos padres miopes, del 66% para los que tenían uno al menos y solo un 5% no tenían ninguno de los padres miopes.

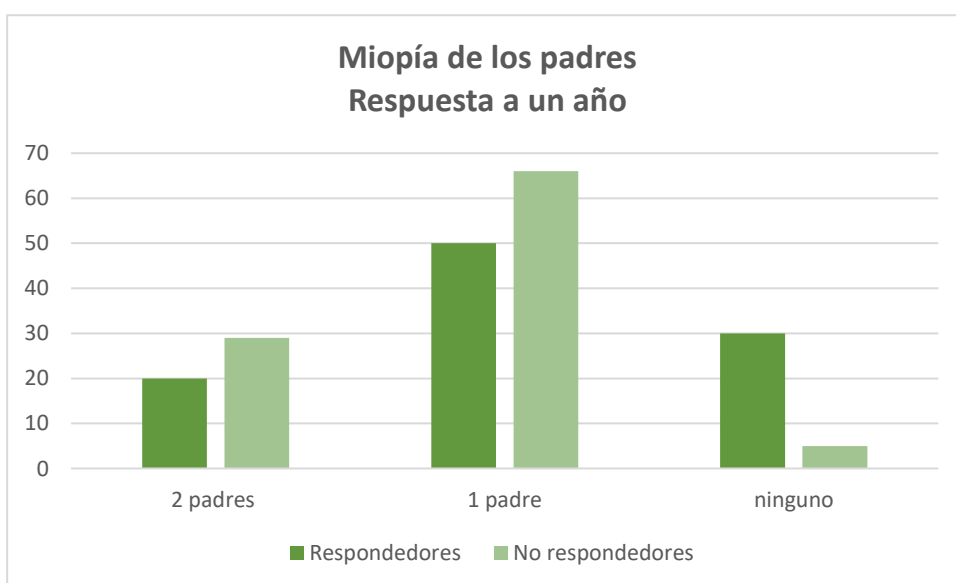


Figura 34. Respondedores Vs no respondedores a un año, miopía de los padres en porcentaje.

En cuanto al segundo año, el grupo de respondedores estaba compuesto por 5 mujeres (31%) y 11 hombres (69%), mientras que el de no respondedores por 15 mujeres (60%) y 10 hombres (40%).

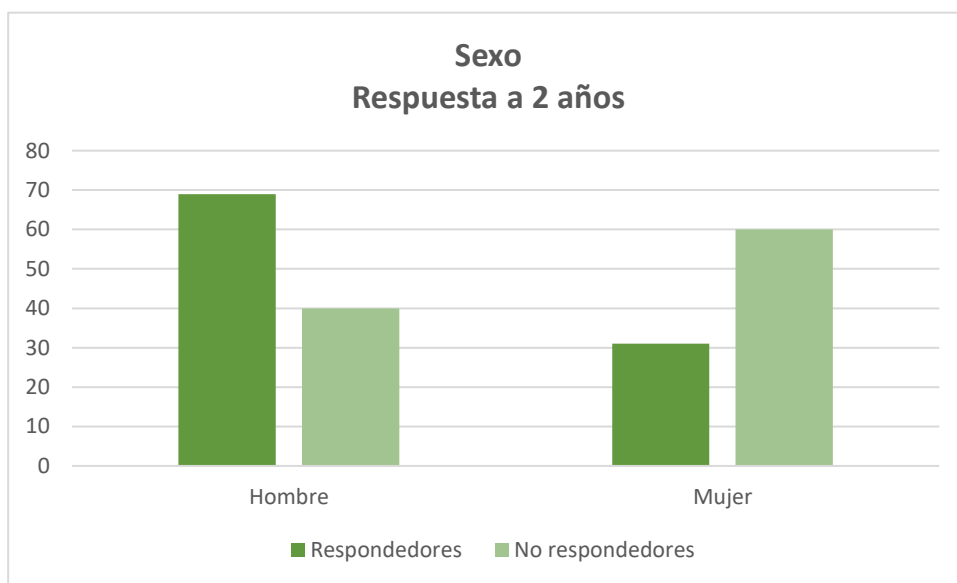


Figura 35. Respondedores Vs no respondedores a 2 años, distribución por sexos en porcentaje.

Respecto a la etnia. El grupo de respondedores al segundo año presentaba mayoritariamente progenitores de etnia caucásica (94%) y en menor medida asiática (6%), no había progenitores de etnia latina. En el grupo de no respondedores los resultados eran similares, etnia caucásica (92%), pero en este caso había progenitores latinos (8%) y no asiáticos.

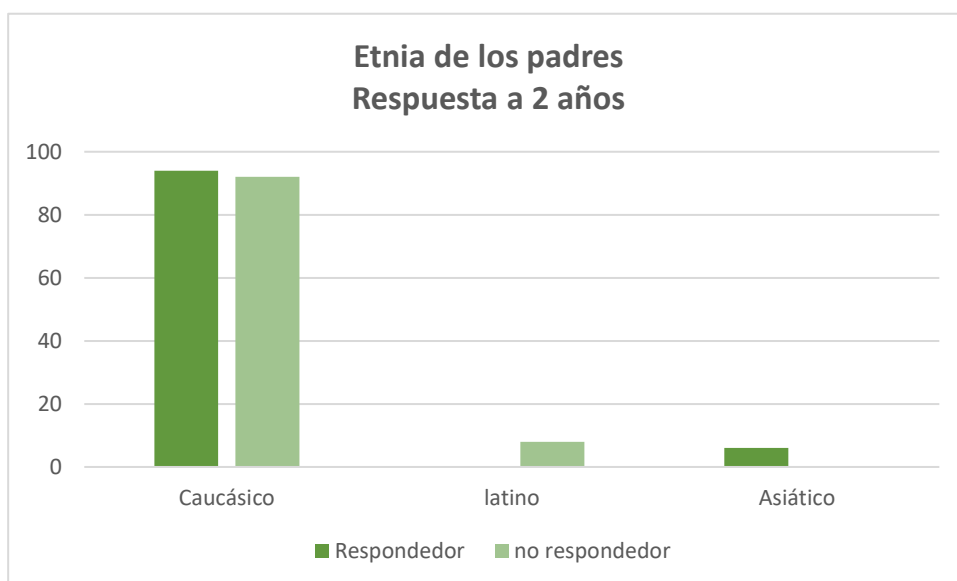


Figura 36. Respondedores Vs no respondedores a 2 años, distribución por etnia en porcentaje.

Respecto a la miopía de los progenitores, en el grupo de respondedores a 2 años, el 19% tenía dos padres miopes, frente a un 50% que tenía uno al menos y un 31% que no tenía ninguno de los padres miopes. En el grupo de no respondedores los porcentajes fueron del 36% para los que tenían dos padres miopes, del 56% para los que tenían uno al menos y solo un 8% no tenían ninguno de los padres miopes.

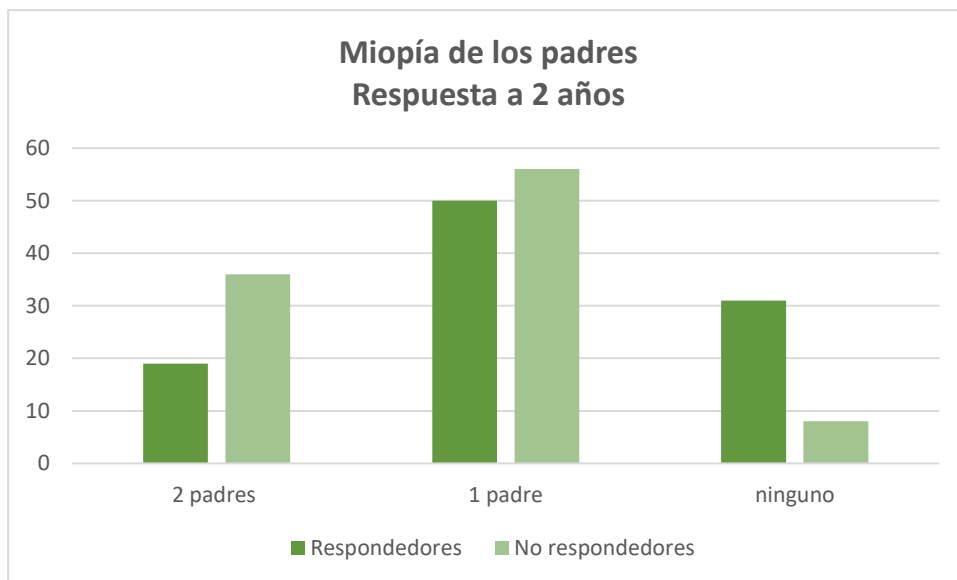


Figura 37. Respondedores Vs no respondedores a 2 años, miopía de los padres en porcentaje.

5.6.3 Análisis bivariado respondedores a un año.

El análisis bivariado mostró que el grupo de pacientes respondedores, en el primer año de tratamiento, se vio asociado con peor agudeza visual en visión próxima previa, foria horizontal de lejos con más valores endofóricos, más tiempo al aire libre y más tiempo haciendo deporte.

En el apartado de aberraciones estuvo asociada a menor aberración esférica total y corneal.

El grupo de respondedores mostró una progresión miópica media de -0,30 D y un incremento de la longitud axial de 0,16 mm durante el período de dos años de tratamiento.

El grupo de no respondedores tuvo una progresión miópica media de -0,61 D y un incremento de la longitud axial de 0,41 mm al finalizar los dos años de tratamiento.

Los resultados aparecen reflejados en la Tabla 22, donde se incluyen los dos subgrupos formados en este estudio: respondedores y no respondedores en el primer y en el segundo año de uso de la lente de contacto MiSight.

Los valores promedio aparecen divididos en subtablas para hacer más accesible la información: Parámetros demográficos y visuales (Tabla 22A), binoculares y acomodativos (Tabla 22B), tiempo pasado al aire libre, tiempo practicando deportes y haciendo trabajo en visión próxima por semana (Tabla 22D). También aparecen los datos de las aberraciones oculares totales y corneales (Tabla 22C).

En todas ellas aparecen los dos subgrupos en la visita inicial y las visitas de seguimiento, a los 12 meses y a los 24 meses.

La tabla 22A muestra la comparativa entre el grupo Respondedores a un año (R), con 20 participantes, y el de no respondedores a un año (N) con 21 participantes, en cuanto a los parámetros refractivos en la visita inicial, a los 12 y 24 meses.

LAX es longitud axial (en milímetros), CA la profundidad de cámara anterior (en milímetros) EE el equivalente esférico miópico (en dioptrías), KM la queratometría media (en dioptrías), JO y J45 la descomposición vectorial del astigmatismo y AV de cerca (notación M) y lejos (logarítmica) SD (desviación estándar)

Tabla 22A. Variables demográficas y refractivas. Respondedores y No respondedores a un año

Variable	Visita inicial (media± SD)	P valor	Primer año (media± SD)	P valor	Segundo año (media± SD)	P Valor
Edad						
R	11,22 ±1,21	0,2820				
N	10,80 ±1,22					
LAX						
R	24,01 ±0,50	0,3902	24,05 ±0,50	0,0847	24,17 ±0,50	0,0321 (*)
N	24,16 ±0,60		24,36 ±0,61		24,57 ±0,63	
CA						
R	3,76 ±0,21	0,9340	3,74 ±0,23	0,2513	3,80 ±0,23	0,8860
N	3,77 ±0,17		3,81 ±0,15		3,80 ±0,16	
EE						
R	-1,87 ±0,88	0,0620	-1,96 ±0,98	0,0227 (*)	-2,17 ±1,08	0,0199 (*)
N	-2,42 ±0,93		-2,70 ±1,01		-3,03 ±1,19	
KM						
R	44,31 ±1,15	0,7050	44,22 ±1,08	0,9809	44,27 ±1,16	0,7544
N	44,17 ±1,36		44,23 ±1,41		44,15 ±1,32	
JO						
R	0,07 ±0,18	0,8287	0,09 ±0,18	0,4681	0,12 ±0,20	0,8364
N	0,06 ±0,18		0,05 ±0,14		0,11 ±0,18	
J45						
R	-0,01 ±0,09	0,5470	0,01 ±0,08	0,9894	-0,01 ±0,08	0,6377
N	-0,03 ±0,15		0,01 ±0,17		-0,03 ±0,13	
AV lejos						
R	-0,05 ±0,06	0,4142	-0,06 ±0,06	0,1715	-0,10 ±0,05	0,0674
N	-0,07 ±0,05		-0,03 ±0,05		-0,07 ±0,06	
AV cerca						
R	0,42 ±0,07	0,0128 (*)	0,40 ±0,07	0,8884	0,40 ±0,03	0,6204
N	0,37 ±0,04		0,41 ±0,05		0,39 ±0,02	

La tabla 22B muestra la comparativa entre el grupo Respondedores (R) y no respondedores (N) a un año, en cuanto a los parámetros acomodativos y binoculares en la visita inicial, a los 12 y 24 meses.

Se incluye el valor de la foria de lejos y cerca (en dioptrías prismáticas, siendo endo positivo y exo negativo), los valores del Punto próximo de convergencia (PPC) en cuanto a rotura y recobro (en centímetros), la amplitud de acomodación (AA) (en dioptrías), igual que el LAG o retraso acomodativo (en dioptrías) a 30, 25 y 20 cm y la estereopsis en segundos de arco.

Tabla 22B. Variables Acomodativas y binoculares. Respondedores y No respondedores a un año.

Variable	Visita inicial (media± SD)	P valor	Primer año (media± SD)	P valor	Segundo año (media± SD)	P Valor
Foria lejos						
R	0,20 ±0,89	0,0496 (*)	0,45 ±2,25	0,2469	0,00 ±0,00	0,1713
N	-0,67 ±1,71		-0,19 ±0,87		-0,50 ±1,57	
Foria cerca						
R	1,45 ±3,10	0,1458	0,35 ±2,08	0,4561	0,42 ±1,95	0,1131
N	-0,43 ±4,97		-0,33 ±3,51		-1,38 ±4,61	
AC/A						
R	6,32 ±1,19	0,2673	5,79 ±0,74	0,7812	6,14 ±0,71	0,1840
N	5,80 ±1,71		5,70 ±1,15		5,57 ±1,76	
PPC rotura						
R	2,83 ± 2,35	0,3168	4,20 ± 3,09	0,3580	3,08 ± 3,30	0,5980
N	3,93 ±4,34		3,33 ±2,87		3,63 ±3,34	
PPC recobro						
R	5,37 ±4,18	0,3674	6,75 ±4,51	0,1648	4,80 ±5,08	0,9131
N	7,37 ±9,03		4,81 ±4,26		4,97 ±4,73	
AA						
R	13,65 ±3,31	0,6936	13,69 ±1,24	0,1731	13,9 ±2,91	0,5388
N	14,10 ±3,89		14,65 ±2,88		12,72 ±2,87	
LAG 33 cm						
R	1,10 ±0,46	0,8449	1,01 ±0,56	0,4581	1,00 ±0,70	0,2423
N	1,06 ±0,73		1,19 ±0,44		0,73 ±0,70	
LAG 25 cm						
R	1,22 ±0,60	0,8762	1,25 ±0,64	0,7982	1,07 ±0,50	0,5360
N	1,26 ±0,72		1,29 ±0,50		1,18 ±0,65	
LAG 20 cm						
R	1,32 ±0,59	0,8881	1,13 ±0,73	0,9808	1,20 ±0,62	0,3178
N	1,35 ±0,69		1,14 ±0,52		1,41 ±0,74	
Estereopsis						
R	30,00 ±11,35	0,9016	34,50 ±15,30	0,8886	32,63 ±15,93	0,8093
N	30,48 ±13,03		33,57 ±25,75		30,95 ±26,1	

La tabla 22C muestra la comparativa entre el grupo Respondedores (R) y no respondedores (N) a un año, en cuanto a las aberraciones oculares, totales (RMS total), la RMS dividida en alto y bajo orden, la RMS de

las aberraciones corneales y de la aberración esférica total y corneal en la visita inicial, a los 12 y 24 meses. Todas son medidas expresadas en micras.

Tabla 22C. Variables Aberrométricas. Respondedores y No respondedores a un año.

Variable	Visita inicial (media± SD)	P valor	Primer año (media± SD)	P valor	Segundo año (media± SD)	P Valor
Pupila						
R	4,94 ±0,17	0,4568	4,97 ±0,13	0,3299	5,00 ±0,00	1,0000
N	4,75 ±1,12		5,00 ±0,00		5,00 ±0,00	
RMS Total						
R	2,28 ±0,97	0,0740	2,43 ±0,88	0,0754	2,57 ±1,10	0,0434 (*)
N	2,86 ±0,99		3,00 ±0,88		3,30 ±1,07	
Bajo Orden						
R	2,27 ±0,97	0,0749	2,41 ±0,88	0,3994	2,56 ±1,10	0,0460 (*)
N	2,85 ±0,99		3,00±0,88		3,28 ±1,07	
Alto Orden						
R	0,19 ±0,09	0,0632	0,20 ±0,09	0,5846	0,19 ±0,07	0,2351
N	0,25 ±0,11		0,21 ±0,09		0,22 ±0,08	
Corneales						
R	0,63 ±0,50	0,1987	0,75 ±0,28	0,8040	0,71 ±0,23	0,1711
N	0,78 ±0,42		0,77 ±0,25		0,86 ±0,39	
Esférica Total						
R	0,035 ±0,05	0,0156 (*)	0,037 ±0,06	0,0243 (*)	0,053 ±0,06	0,6977
N	0,089 ±0,08		0,083 ±0,06		0,064 ±0,11	
Esférica Corneal						
R	0,107 ±0,04	0,0319 (*)	0,110 ±0,05	0,0625	0,110 ±0,05	0,6905
N	0,131 ±0,03		0,139 ±0,04		0,113 ±0,06	

La tabla 22D muestra la comparativa entre el grupo Respondedores (R) y no respondedores (N) a un año, en cuanto a los parámetros de tiempo realizando actividades (T) en la visita inicial, a los 12 y 24 meses. En exteriores, haciendo deporte y haciendo trabajo en cerca (en horas).

Tabla 22D. Variables Tiempo de actividades. Respondedores y No respondedores a un año.

Variable	Visita inicial (media± SD)	P valor	Primer año (media± SD)	P valor	Segundo año (media± SD)	P Valor
T. Exteriores						
R	4,90 ±1,12	0,0024 (*)	5,26 ±0,80	0,0012 (*)	3,65 ±2,41	0,2527
N	3,48 ±1,63		4,15 ±1,14		4,43 ±1,86	
T. Deportes						
R	8,15 ±4,88	0,0305 (*)	8,55 ±6,47	0,9216	5,13 ±3,58	0,0562
N	5,34 ±2,94		8,86 ±12,59		5,92 ±3,29	
T. en Cerca						
R	14,75 ±4,69	0,3994	14,95 ±6,98	0,7479	17,06 ±5,26	0,6993
N	16,05 ±5,04		14,33 ±5,12		17,74 ±4,96	

5.6.3 Análisis bivariado respondedores a 2 años.

El análisis bivariado mostró que el grupo de pacientes respondedores a 2 años, en el primer año de tratamiento, se vio asociado con peor agudeza visual en visión próxima, más tiempo al aire libre y más tiempo haciendo deporte.

En cuanto a las aberraciones, de nuevo se asoció a menor aberración esférica corneal sin que apareciera asociada a la aberración esférica total.

El grupo de respondedores mostró una progresión miópica media de -0,23 D y un incremento de la longitud axial de 0,13 mm durante el período de dos años de tratamiento

El grupo de no respondedores tuvo una progresión miópica media de -0,6 D y un incremento de la longitud axial de 0,39 mm al finalizar los dos años de tratamiento.

Los resultados aparecen reflejados en la Tabla 23, donde se incluyen los dos subgrupos formados en este estudio: respondedores y no respondedores en el primer y en el segundo año de uso de la lente de contacto MiSight.

Los valores promedio aparecen divididos en subtablas para hacer más accesible la información: Parámetros demográficos y visuales (Tabla 23A), binoculares y acomodativos (Tabla 23B), tiempo pasado al aire libre, tiempo practicando deportes y haciendo trabajo en visión próxima por semana (Tabla 23D). También aparecen los datos de las aberraciones oculares totales y corneales (Tabla 23C).

En todas ellas aparecen los dos subgrupos en la visita inicial y las visitas de seguimiento, a los 12 meses y a los 24 meses.

La tabla 23A muestra la comparativa entre el grupo Respondedores a un año (R), con 16 participantes, y el de no respondedores a dos años (N) con 25 participantes, en cuanto a los parámetros refractivos en la visita inicial, a los 12 y 24 meses.

LAX es longitud axial (en milímetros), CA la profundidad de cámara anterior (en milímetros) EE el equivalente esférico miópico (en dioptrías), KM la queratometría media (en dioptrías), J0 y J45 la descomposición vectorial del astigmatismo y AV de cerca y lejos la agudeza visual en notación logarítmica. SD (desviación estándar)

Tabla 23A. Variables demográficas y refractivas. Respondedores y No respondedores a 2 años

Variable	Visita inicial (media± SD)	P valor	Primer año (media± SD)	P valor	Segundo año (media± SD)	P Valor
Edad						
R	11,41 ±1,18	0,0969				
N	10,75 ±1,22					
LAX						
R	24,05 ±0,54	0,7731	24,09 ±0,54	0,2997	24,18 ±0,53	0,1007
N	24,11 ±0,57		24,29 ±0,60		24,50 ±0,61	
CA						
R	3,77 ±0,22	0,9622	3,74 ±0,24	0,4547	3,80 ±0,25	0,9898
N	3,76 ±0,16		3,80 ±0,15		3,80 ±0,15	
EE						
R	-1,91 ±0,95	0,1787	-2,00 ±1,08	0,1045	-2,14 ±1,13	0,0441 (*)
N	-2,31 ±0,92		-2,55 ±1,00		-2,91 ±1,17	
KM						
R	44,28 ±1,22	0,8486	44,21 ±1,15	0,9420	44,24 ±1,22	0,9018
N	44,21 ±1,29		44,24 ±1,32		44,19 ±1,26	
JO						
R	0,05 ±0,17	0,6778	0,100 ±0,18	0,2722	0,10 ±0,19	0,6505
N	0,08 ±0,19		0,044 ±0,15		0,12 ±0,18	
J45						
R	0,01 ±0,04	0,5986	0,022 ±0,08	0,6532	-0,003 ±0,08	0,4574
N	-0,04 ±0,15		-0,002 ±0,16		-0,03 ±0,12	
AV lejos						
R	-0,06 ±0,07	0,8085	-0,07 ±0,07	0,1207	-0,10 ±0,04	0,0300(*)
N	-0,06 ±0,05		-0,04 ±0,04		-0,07 ±0,05	
AV cerca						
R	0,44 ±0,08	0,0106 (*)	0,40 ±0,7	0,5813	0,39 ±0,03	0,4253
N	0,37 ±0,04		0,41 ±0,05		0,40 ±0,03	

La tabla 23B muestra la comparativa entre el grupo Respondedores (R) y no respondedores (N) a dos años, en cuanto a los parámetros acomodativos y binoculares en la visita inicial, a los 12 y 24 meses.

Se incluye el valor de la foria de lejos y cerca (en dioptrías prismáticas, siendo Endo positivo y Exo negativo), los valores del Punto próximo de convergencia (PPC) en cuanto a rotura y recobro (en centímetros), la amplitud de acomodación (AA) (en dioptrías), igual que el LAG o retraso acomodativo (en dioptrías) a 30, 25 y 20 cm y la estereopsis en segundos de arco.

Tabla 23B. Variables Acomodativas y binoculares. Respondedores y No respondedores a dos años.

Variable	Visita inicial (media± SD)	P valor	Primer año (media± SD)	P valor	Segundo año (media± SD)	P Valor
Foria lejos						
R	0,25 ±1,00	0,0761	0,56 ±0,89	0,2834	0,00 ±0,00	0,1073
N	-0,56 ±1,58		-0,16 ±1,71		-0,42 ±1,44	
Foria cerca						
R	1,19 ±2,17	0,3177	0,38 ±1,96	0,4651	0,00 ±0,75	0,3815
N	0,04 ±4,97		-0,24 ±3,36		-0,84 ±4,61	
AC/A						
R	6,22 ±0,74	0,5608	5,78 ±0,60	0,8421	6,01 ±0,34	0,4562
N	5,94 ±1,81		5,72 ±0,14		5,74 ±1,73	
PPC rotura						
R	3,25 ± 2,37	0,8321	4,31 ± 3,22	0,7594	3,67 ± 3,39	0,6455
N	3,49 ±4,13		3,40 ±2,82		3,17 ±3,28	
PPC recobro						
R	6,04 ±4,05	0,7753	6,92 ±4,66	0,1841	5,69 ±5,22	0,4036
N	6,61 ±8,55		5,01 ±4,23		4,37 ±4,62	
AA						
R	13,35 ±3,57	0,4552	13,87 ±1,27	0,4299	13,98 ±2,19	0,0945
N	14,22 ±3,63		14,38 ±2,72		12,40 ±3,10	
LAG 33 cm						
R	1,16 ±0,48	0,4800	1,14 ±0,60	0,8985	0,90 ±0,70	0,7878
N	1,02 ±0,68		1,12 ±0,45		0,83 ±0,72	
LAG 25 cm						
R	1,25 ±0,62	0,9122	1,33 ±0,64	0,5945	1,06 ±0,50	0,5679
N	1,23 ±0,69		1,23 ±0,52		1,17 ±0,63	
LAG 20 cm						
R	1,39 ±0,63	0,6694	1,22 ±0,74	0,5124	1,20 ±0,62	0,4115
N	1,30 ±0,65		1,08 ±0,55		1,38 ±0,70	
Estereopsis						
R	31,56 ±12,21	0,5829	35,63 ±15,80	0,7020	32,00 ±14,24	0,9493
N	29,40 ±12,19		33,00 ±24,07		31,60 ±25,24	

La tabla 23C muestra la comparativa entre el grupo Respondedores (R) y no respondedores (N) a dos años, en cuanto a las aberraciones oculares, totales (RMS total), la RMS dividida en alto y bajo orden, la RMS de las aberraciones corneales y de la aberración esférica total y corneal en la visita inicial, a los 12 y 24 meses. Todas son medidas expresadas en micras.

Tabla 23C. Variables Aberrométricas. Respondedores y No respondedores a 2 años.

Variable	Visita inicial (media± SD)	P valor	Primer año (media± SD)	P valor	Segundo año (media± SD)	P Valor
Pupila						
R	4,93 ±0,18	0,5104	4,96 ±0,15	0,2462	5,00 ±0,00	1,0000
N	4,78 ±1,04		5,00 ±0,00		5,00 ±0,00	
RMS Total						
R	2,36 ±1,01	0,2727	2,37 ±0,90	0,0730	2,67 ±1,08	0,2429
N	2,72 ±1,00		2,94 ±0,95		3,12 ±1,15	
Bajo Orden						
R	2,35 ±1,01	0,0749	2,34 ±0,92	0,0662	2,66 ±1,08	0,2497
N	2,72 ±1,00		2,93±0,95		3,10 ±1,15	
Alto Orden						
R	0,19 ±0,10	0,1889	0,19 ±0,10	0,4332	0,19 ±0,07	0,4796
N	0,24 ±0,11		0,21 ±0,08		0,21 ±0,08	
Corneales						
R	0,63 ±0,30	0,2720	0,70 ±0,25	0,2215	0,73 ±0,23	0,3987
N	0,76 ±0,39		0,81 ±0,26		0,82 ±0,39	
Esférica Total						
R	0,038 ±0,05	0,0854	0,039 ±0,06	0,1035	0,058 ±0,06	0,9377
N	0,079 ±0,08		0,072 ±0,06		0,060 ±0,10	
Esférica Corneal						
R	0,105 ±0,04	0,0385 (*)	0,129 ±0,04	0,3958	0,117 ±0,03	0,4865
N	0,129 ±0,03		0,115 ±0,05		0,107 ±0,06	

La tabla 23D muestra la comparativa entre el grupo Respondedores (R) y no respondedores (N) a dos años, en cuanto a los parámetros de tiempo realizando actividades (T) en la visita inicial, a los 12 y 24 meses. En exteriores, haciendo deporte y haciendo trabajo en cerca (en horas).

Tabla 23D. Variables Tiempo de actividades. Respondedores y No respondedores a dos años.

Variable	Visita inicial (media± SD)	P valor	Primer año (media± SD)	P valor	Segundo año (media± SD)	P Valor
T, Exteriores						
R	4,94 ±0,93	0,0041 (*)	5,23 ±0,80	0,0099 (*)	3,25 ±2,52	0,0566
N	3,68 ±1,70		4,33 ±1,17		4,56 ±1,80	
T, Deportes						
R	8,59 ±4,73	0,0197 (*)	9,15 ±6,90	0,8023	5,83 ±3,64	0,7200
N	5,50 ±3,41		8,42 ±11,63		5,39 ±3,37	
T, en Cerca						
R	14,44 ±4,44	0,3088	15,56 ±7,52	0,4371	16,50 ±5,85	0,4390
N	16,04 ±5,09		14,04 ±4,90		17,91 ±4,62	

5.6.4 Análisis de regresión logística (LR)

Se realizó otro tipo de análisis, de regresión logística, a fin de construir un modelo matemático, mediante un cribado paso atrás, que pudiera encontrar variables asociadas al grupo de respondedores al tratamiento. Para ello se utilizó la variable LAX como variable dependiente.

Según el análisis de LR, la única variable independiente con efecto sobre la longitud axial fue el tiempo pasado al aire libre durante el primer año. ($p = 0,0079$, ODD ratio = 2,11 y AUC de la curva ROC (Área bajo la Curva) de 0,7619).

En el modelo construido, las probabilidades de que un niño fuera "respondedor" al tratamiento se relacionó con la variable "tiempo al aire libre" ($p > 0,05$). De hecho, las posibilidades de que un niño sea respondedor es 2,110 mayor en los que niños que pasan más tiempo al aire libre frente a aquellos que no lo hacen.

La prueba inferencial de bondad del ajuste es la Prueba de Hosmer---Lemeshow (H---L) que arrojó un DF4 de 3,9156, siendo no significativo ($p = 0,4175$), lo que sugiere que el modelo se ajustó perfectamente a los datos.

En la tabla 24 podemos ver los resultados del modelo en relación con la variable tiempo pasado en exteriores.

Tabla 24. Análisis de regresión logística. Estimación de la Odds ratio.

Variable	Estimación estándar	Error Wald	Chi cuadrado	Pr>Chi	Odds ratio estimada	Limites de confianza wald (95%)
T, Exteriores	0,745	0,2810	7,0544	0,0079 (*)	2,11	1,216-3,659

5.6.6 Árboles de decisión (DT)

Los árboles de decisión, resultantes del análisis de Detección Automática de Interacción se muestra en las figuras 38 y 39. Los resultados de dichos árboles son relativos a las variables pretratamiento ya que pensamos que son estas las que tienen más importancia a la hora de elegir la lente de contacto MiSight como opción de tratamiento frente a otras de las opciones que manejamos dentro del arsenal de métodos de control de la miopía.

La figura 38 hace referencia a los pacientes respondedores a un año y muestra una profundidad de tres niveles desde el nodo raíz. Según el árbol, el 49% de los pacientes ($n = 20$) tratados con MiSight respondieron según el criterio previamente establecido de crecimiento de la LAX por debajo de 0,11 mm.

En estos pacientes, el tratamiento fue más efectivo en aquellos que pasaban más de cuatro horas a la semana al aire libre y eran más miopes que $-2,60$ D al empezar el tratamiento.

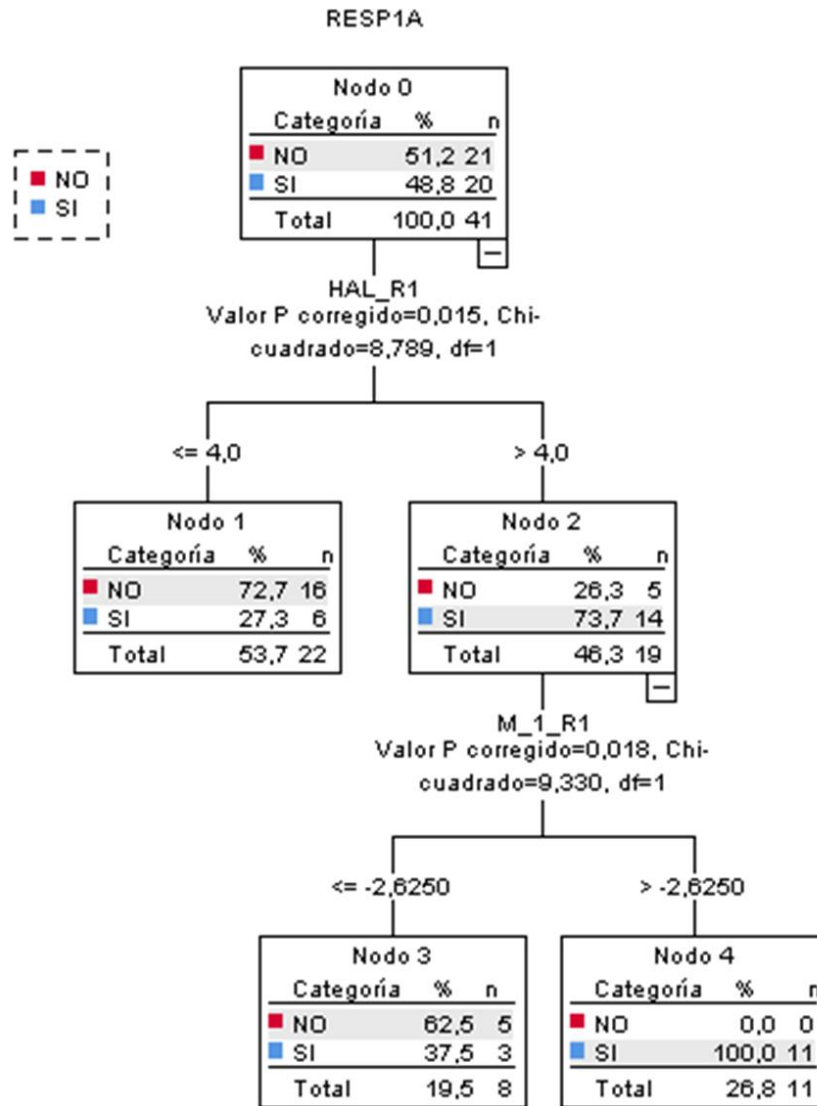


Figura 38. Árbol de decisión de Respondedores a un año.

Como podemos ver en la Figura 38, del tronco general compuesto por todos los pacientes, 21 No respondedores (51%) frente a 20 Respondedores (49%), salen dos ramas dividiendo a los pacientes entre los que pasaban menos de 4 horas al aire libre y los que pasaban más de 4 horas al aire libre (HAL_R1) en la visita inicial. De estos últimos los respondedores constituyen el 74%. Una nueva división se produce entre los pacientes que partían de una miopía (M1_R1) menor de $-2,60$ D y los que partían de miopía mayor de $-2,6$ D. De estos últimos el 100% fueron respondedores.

Por lo tanto, el 100% de los pacientes que partían de miopía mayor de -2,60 D y pasaron más de 4 horas semanales en exteriores fueron respondedores al tratamiento a un año.

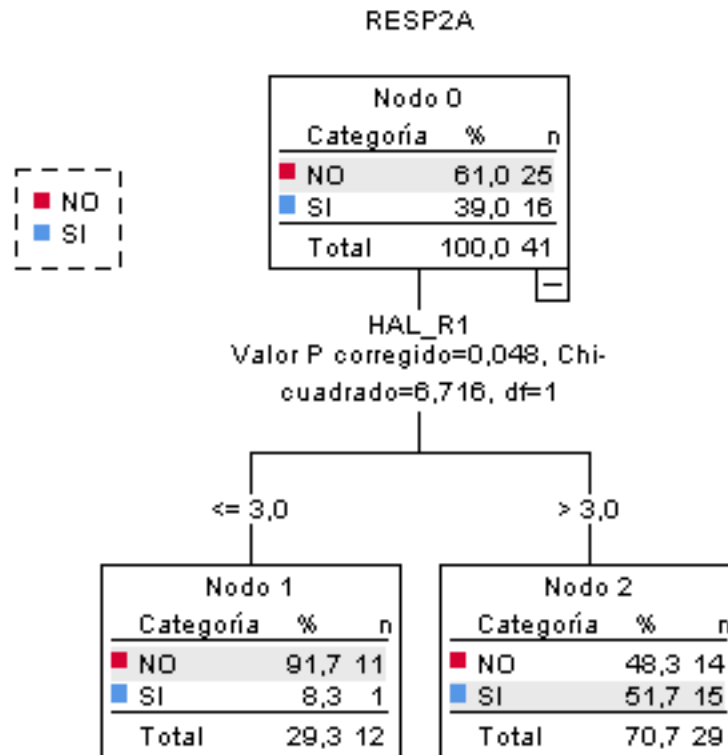


Figura 39. Árbol de decisión de Respondedores a dos años

Por su parte, la figura 39 representa a los pacientes respondedores a 2 años (aquellos a los que la LAX les aumento menos de 0,22 mm en esos dos años). Este árbol, tiene una profundidad de dos niveles desde el nodo raíz y hay un total de dos nodos.

El 39 % de los pacientes (n = 16) fueron considerados respondedores. En estos pacientes, el tratamiento fue más efectivo en aquellos que pasaba más de tres horas a la semana al aire libre (51,7% de los respondedores) sin que apareciera ninguna otra variable asociada.

En este caso del árbol matriz que contiene a todos los pacientes salen dos ramas que los dividen en función de si pasan menos de 3 horas o más de 3 horas al aire libre (HAL_R1). Esta es la única división que se produce determinando que el 70% de los pacientes pasaron más de 3 horas semanales al aire libre y de estos el 52% de los pacientes fueron respondedores al tratamiento a 2 años.

Por lo tanto, de nuevo, el tiempo pasado al aire libre es un factor relevante a la hora de utilizar las lentes de contacto MiSight, siendo significativo el efecto a partir de 4 horas semanales (unos 40 minutos diarios) en el grupo de respondedores a un año y de 3 horas semanales (unos 25 minutos diarios) en el grupo de respondedores a dos años.

Este análisis coincide con el de Regresión logística y el análisis bivariado que también señalan el tiempo pasado al aire libre como un factor destacado en la efectividad de las lentes.

5.7 Discusión

5.7.1 Características de la muestra

74 pacientes formaron parte de nuestro estudio, 41 mujeres (55%) y 33 hombres (45%) con una media de edad de $10,61 \pm 1,37$ (entre 8 y 12 años). El rango de edad de nuestros pacientes es similar al de otros estudios (254,258,259,261,262) realizados con LCH.

La miopía en el momento del inicio también es similar a la de otros estudios (256,258,298) con una miopía promedio de $-2,16$ D (entre $-0,75$ y $-4,00$).

Una particularidad de nuestro estudio es que la población es fundamentalmente caucásica (93%) cuando la mayor parte de estudios incluyen muestra de origen asiático (258,261,298). Otros estudios también han utilizado población de origen caucásico, como el de Pauné et al. (295) o el relativamente reciente de Walline et al. (262).

En el grupo general el 76 % de los niños tenía al menos un padre miope y el 34 % tenía al menos un padre con miopía superior o igual a $-5,00$ D.

Si nos ceñimos al grupo de respondedores a un año, el 30% de los participantes no tenía ninguno de los padres miopes frente solo a un 5% en el grupo de no respondedores. Esto nos podría hacer pensar en la influencia de los antecedentes de miopía en la respuesta de los niños, pero el análisis estadístico mediante la prueba de Fisher no fue significativo. Igual sucedió en el grupo de respondedores a dos años en los que los porcentajes de niños sin padres miopes fue del 31% para los respondedores frente al 8% para los no respondedores.

5.7.2 Métodos de medida

La valoración del estado refractivo en nuestro estudio se realizó mediante autorrefractometría tras cicloplejia con ciclopentolato al 1%, lo que asegura el control acomodativo y nos permite establecer el límite de definición de miopía en $\leq -0,50$ D como recomienda el IMI (5). Otros estudios (261,262,298) han utilizado la tropicamida al 0,5% como ciclopléjico, pero este fármaco no consigue un efecto tan marcado como el ciclopentolato (299).

Otra fortaleza del estudio es haber realizado las medidas de la longitud axial mediante el biómetro óptico IOL- Máster. Una de las principales ventajas de este método de medida es que no es invasiva (no requiere el uso de anestesia) y no provoca aplanación de la córnea, al no haber contacto. Esto evita infravalorar la longitud axial del paciente y la profundidad de cámara anterior. Otros estudios (259) utilizan la biometría ultrasónica para obtener la medida de la LAX.

Los datos del estilo de vida de los pacientes fueron extraídos utilizando cuestionarios previamente validados para recoger este tipo de información (300).

Por último, las medidas de la respuesta acomodativa se llevaron a cabo con autorrefractómetro de campo abierto en lugar de emplear para ello el MEM, lo que nos permitió tener un resultado puramente objetivo de esta respuesta. Este instrumento ha sido empleado con éxito en estudios previos (301).

5.7.3 Respondedores Vs No respondedores

El estudio MASS (165) confirmó que portar lentes de contacto MiSight CLS resulta en una reducción significativa de la miopía y la longitud axial en niños de entre 8 y 12 años, en comparación con aquellos niños que usan gafas monofocales. Sin embargo, no todos los niños presentaban la misma cantidad de respuesta al tratamiento con estas lentes.

Observando los resultados se pudo comprobar que, aunque el global de pacientes tratados con las lentes se beneficiaban de su uso, algunos niños lo hacían más que otros sufriendo un mínimo incremento de la miopía y la longitud axial.

En la literatura científica podemos encontrar diferentes formas de considerar la respuesta del paciente ante un tratamiento de control de la miopía.

En trabajos anteriores podemos encontrar referencias al distinto efecto del tratamiento aplicado sobre los pacientes. Estudios anteriores han usado los términos “progresadores” o “no progresadores” (302,303), “pobres respondedores” (304), mientras que otros autores prefieren hablar de “buena” o “mala respuesta” o bien “éxito” o “fracaso” en el tratamiento (292) en lugar de personalizar sobre los sujetos.

En cualquier caso, los autores se refieren a la cantidad de respuesta a los diferentes tipos de tratamiento:

Shih et al. (302) utilizó la definición “progresadores” para englobar a aquellos pacientes que habían tenido un aumento de miopía mayor de -1,00 D al año después del tratamiento con atropina en diferentes concentraciones.

Loh K et al. (303), en un estudio con atropina al 1%, definieron “progresadores” como aquellos pacientes a los que les aumentaba la miopía más de -0,50 D anualmente en el ojo tratado con atropina.

Wu et al. (304) se refirieron como “pobres respondedores” al tratamiento con atropina al 0,05% a aquellos pacientes cuya miopía continuó progresando por encima de -0,50 D durante 6 meses.

Díaz-Llopis et al. (292), en su estudio con atropina al 0,01%, definieron el "éxito" en el tratamiento como una progresión promedio de menos de -0,25 D por año, y "fracaso" como una progresión promedio anual de más de -0,50 D anuales.

El ECA de diseño cruzado de Wong et al. (265) anteriormente citado sirvió también para ahondar en la definición de "respondedores". Los "no respondedores" se definieron como participantes con una progresión más rápida de la miopía en el ojo que usaba la lente de contacto de tratamiento en comparación con el ojo que usaba la lente monofocal, independientemente de la diferencia en la progresión.

Guggenheim y Walline (305) en un reciente editorial, recomiendan prudencia a la hora de calificar a los pacientes dentro del grupo de "no respondedores", lo que podría llevar a cambiar el tipo de tratamiento y recomiendan observar la tasa de progresión de la miopía de un niño en períodos de tratamiento y períodos sin tratamiento, para dividir la variación observada en la tasa de progresión de la miopía en un efecto entre participantes, un efecto dentro del propio participante y un efecto de interacción por el tipo de tratamiento.

Como hemos visto, diferentes estudios tratan de diferenciar los pacientes que responden mejor al tratamiento de aquellos que lo hacen en menor medida, Además de estos estudios, otros autores como Kong (306) y Wang (244) han estudiado los factores que influyen en el efecto terapéutico de la ortoqueratología en el control de progresión de la miopía. Ambos estudios determinaron el incremento de la longitud axial como objetivo primario.

También nuestro trabajo define la elongación axial como variable principal a la hora de dividir a los sujetos en respondedores o no respondedores, esto es debido a que generalmente esta elongación es el componente ocular de mayor peso en la progresión de la miopía y su estabilización en el tiempo (307,308).

5.7.4 Factores predisponentes

Aunque algunos ensayos con otros métodos de tratamiento (302–304), (244,306) han analizado los factores que influyen en una mejor o peor respuesta para el control de la miopía, hasta donde sabemos, no existen estudios previos que analicen los factores que pueden influir en el éxito de las lentes blandas de desenfoco periférico.

Alrededor del 10% de los niños muestran una tasa rápida de progresión de la miopía, incluso con dosis altas de atropina. Los estudios realizados hasta la fecha no pueden distinguir si esto indica que ciertos niños responden peor a la atropina que otros, o si existe un límite en cuanto a la reducción de la progresión. Una peor respuesta se asoció con una edad más temprana de inicio, un mayor grado de miopía al inicio del estudio, el inicio del uso de gafas a una edad más temprana y una historia de miopía parental (190,303,304).

En los estudios sobre la eficacia de la atropina ATOM (286,303) los pacientes “progresadores” eran más jóvenes en comparación con los “no progresadores” ($8,5 \pm 1,4$ años vs $9,3 \pm 1,5$ años; $P = 0,023$), y comenzaron a usar gafas a edad más temprana ($6,7 \pm 1,2$ años frente a $7,3 \pm 1,5$ años; $P = 0,066$), tenían dos padres miopes y eran más miopes al inicio del estudio ($-3,6 \pm 1,3$ D frente a $-2,8 \pm 1,4$ D; $P = 0,015$).

En nuestro estudio, aunque los respondedores y los no respondedores no tenían diferencias significativas en cuanto a la cantidad de miopía de la que partían al inicio del estudio, los pacientes respondedores terminaron por ser menos miopes tras 2 años de uso de las lentes de contacto MiSight CL, como era de esperar, ya que la longitud axial y la cantidad de miopía son las dos variables que determinan la progresión de la miopía.

Kong Q et al. (306), en su estudio realizado sobre 724 niños chinos miopes y con un seguimiento de al menos 6 y hasta 65 meses, encontraron que los factores relacionados con una mayor eficacia del tratamiento de ORTO-K, fue un menor tiempo desde la aparición de la miopía, una menor curvatura corneal, menor magnitud de la miopía al inicio, más cantidad de horas de uso de las lentes durante la noche y tiempos de uso más prolongados, entre otros.

Sin embargo, Wang B et al. (244) demostraron que los factores asociados con un menor crecimiento de la longitud axial eran una mayor edad ($p < 0,0001$) y un equivalente esférico miópico mayor ($p = 0,0046$) al inicio del uso de lentes ORTO-k en un seguimiento de 2.5 años a 249 niños chinos.

Como puede verse en la tabla 23A, a pesar de que, en nuestro estudio, los pacientes respondedores eran más mayores que los no respondedores (11,41 años Vs 10,75 años) en el momento de inicio del estudio, la diferencia de edad no resultó tampoco significativa ($P=0,0969$).

Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la miopía de inicio entre ambos grupos a pesar de que los pacientes respondedores eran ligeramente menos miopes ($-1,91 \pm 0,95$ respondedores Vs $-2,31 \pm 0,92$ no respondedores $P= 0,1787$) ni en la longitud Axial de inicio ($24,05 \pm 0,54$ respondedores Vs $24,11 \pm 0,57$ no respondedores ($P=0,7731$).

En relación con el tiempo pasado al aire libre, no existen datos al respecto en estudios con lentes de contacto para el control de la miopía.

El estudio ATOM 1 (303) no encontró diferencias significativas entre los “progresadores” y los “no progresadores” ($6,1 \pm 4,1$ h por semana frente a $5,9 \pm 4,9$ h por semana; $P = 0,877$), mientras que nuestros resultados del análisis bivariado y de regresión muestran que los respondedores pasaron más tiempo al aire libre al inicio del estudio y en el primer año de tratamiento (4.94 ± 0.93 horas semanales Vs 3.68 ± 1.70 horas semanales $P=0,0041$).

Aunque ambos grupos de estudio mostraron buena agudeza visual de lejos y cerca, los pacientes respondedores tenían peor agudeza visual en visión próxima al finalizar el primer año y mejor agudeza visual de lejos que los no respondedores al final del tratamiento. Estas diferencias en la agudeza visual fueron de pequeña magnitud y no las consideraremos realmente significativas, ya que se encuentran dentro de la variabilidad normal al evaluar la agudeza visual y, por lo tanto, no pueden considerarse una diferencia real.

Nuestro trabajo pretende mostrar datos preliminares sobre los factores predictivos del éxito del tratamiento mediante lentes MiSight en el control de la progresión de la miopía. Para extender estas conclusiones sería interesante realizar el mismo análisis con una muestra más amplia de pacientes que permitieran confirmar nuestros resultados.

Los resultados del modelo de regresión logística confirman el resultado aportado por el análisis bivariado, como así lo hacen los árboles de decisión. Los 3 análisis concluyen que el tiempo pasado al aire libre podría ser un factor protector para evitar la progresión de la miopía junto con el uso de las lentes de contacto MiSight.

El punto de corte, a partir del cual puede ser beneficioso el periodo de tiempo en exteriores, estuvo en torno a las cuatro horas en el primer año de tratamiento y las tres horas semanales en el segundo año. Esto suponen unos 40 minutos diarios en el primer año y unos 25 en el segundo. Estos periodos de tiempo son relativamente fáciles de conseguir en un país como el nuestro ya que, gracias a la climatología, simplemente con el tiempo de recreo del colegio estaríamos cerca de esas cifras.

Existe una fuerte evidencia del vínculo existente entre pasar menos tiempo al aire libre y la instauración de la miopía (52,87,165,309,310), pero no está tan claro que el tiempo pasado al aire libre se encuentre asociado con la progresión de la miopía, distintos estudios han llegado a conclusiones diferentes:

En el estudio colaborativo longitudinal: “Time outdoors, visual activity, and myopia progression in juvenile-onset myopes”(166) sobre 835 pacientes, el tiempo pasado al aire libre no se asoció con una menor progresión de la miopía, como tampoco lo hizo el trabajo en visión próxima.

Este hallazgo concuerda con los resultados del metaanálisis realizado por Xiong et al. (89), en el que se encontró una relación entre el aumento del tiempo al aire libre y la reducción del riesgo de instauración de miopía. Además, los resultados agrupados de los ensayos clínicos indicaron que cuando se utilizó el tiempo al aire libre como intervención, hubo una reducción de la miopía de -0,30 D (tanto en miopes como en no miopes) en comparación con el grupo de control (DMP = -0,30, IC del 95% = -0,18 a -0,41) después de 3 años de seguimiento. Sin embargo, cuando solo se consideraron los pacientes miopes, el análisis no encontró una relación entre el tiempo al aire libre y la progresión miópica ($R^2 = 0,00064$). Por lo tanto, el aumento del tiempo al aire libre fue eficaz para prevenir la aparición de la miopía, pero paradójicamente, no lo fue para ralentizar la progresión en ojos que ya eran miopes.

Desde el punto de vista contrario, otros estudios encontraron un incremento en la progresión de la miopía asociado con pasar menos tiempo al aire libre (311,312).

En la misma línea, Read et al. (313) sugirieron que los niños que habían experimentado menos de 40 minutos diarios de exposición a la luz brillante sufrían un mayor crecimiento axial del ojo.

Cao et al. (91) en una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó datos de 5 estudios y 3014 pacientes de entre 9 y 12 años y con seguimiento de, al menos 9 y hasta 36 meses, encontró que la progresión de la miopía y LAX fue menor en aquellos pacientes que pasaron más horas al aire libre.

De la misma manera, nuestros resultados del árbol de decisión mostraron que pasar más de 40 minutos diarios en exteriores, estaba asociado a aquellos niños que respondieron mejor al tratamiento con la lente de contacto MiSight, aunque estos datos deben ser confirmados con estudios con mayor tamaño muestral.

Otra consideración que debemos tener en cuenta es que no hay estudios previos que hayan analizado si el tiempo al aire libre es un predictor de éxito a la hora de frenar la progresión de la miopía en niños tratados con lentes de contacto para control de miopía.

En un estudio con 1344 adultos jóvenes (314), de entre 19 y 22 años, la mayoría caucásicos realizado en Australia se encontró una relación inversa entre la exposición a la luz ultravioleta y la miopía. Para ello trataron de medir de forma objetiva el tiempo de exposición a dicha luz a través de la valoración de la CUVAF (auto-fluorescencia conjuntival) y los niveles séricos de Vitamina D. Las tasas de miopía en los participantes en el cuartil más bajo del área CUVAF (lo que indica una menor exposición al sol) fueron más del doble que en el cuartil más alto (33 vs. 16%).

En general, cada hora adicional de tiempo al aire libre por semana se asocia con una reducción en el riesgo de desarrollar miopía en un 2% (233). La probabilidad de convertirse en miope se reduce en aproximadamente un tercio si el tiempo que se pasa al aire libre se ve incrementado de 0 a 5 horas por semana a 14 horas o más por semana (234).

En nuestro análisis bivalente, el tiempo pasado practicando deportes también se asoció significativamente con el grupo de pacientes respondedores tanto a uno como a dos años. Los pacientes respondedores pasaron de media 3 horas más haciendo deporte que los no respondedores ($8,15 \pm 4,88$ horas frente a $5,34 \pm 2,94$ horas; $P=0,0305$ en respondedores a un año).

Zhang et al. (315) en su estudio de 2022 sobre 1401 participantes adultos jóvenes ($19,03 \pm 2,78$ años, rango de 7 a 30 años) encontraron que la probabilidad de sufrir miopía era 1.8 veces menor en aquellos que realizaban deportes al aire libre frente a los que lo realizaban en interiores.

También, en el estudio Orinda (316) se demostró una relación entre las horas de deporte y una menor incidencia de la miopía. Pero este trabajo no diferenció entre horas practicando deporte y horas en exteriores por lo que los resultados presentan un factor de confusión. Este supone uno de los principales problemas al atribuir un efecto a las horas practicando deporte sobre el control de la miopía ya que muchos deportes se realizan al aire libre y es difícil separar el efecto de cada una de las variables.

Otros estudios previos (52,242) han mostrado otros factores que podrían estar relacionados con la progresión de la miopía además del tiempo pasado al aire libre, como la acomodación, la visión binocular, el diámetro pupilar y las aberraciones oculares.

Nuestros resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las medidas acomodativas entre el grupo de respondedores y el de no respondedores, con ninguno de los análisis estadísticos realizados.

El diámetro pupilar y las aberraciones oculares también parecen tener influencia sobre los distintos métodos de control de la miopía existentes. Existe una correlación negativa entre el diámetro pupilar y una mayor longitud axial en niños tratados con ORTO-K. Santodomingo Rubido et al. (242) demostraron que los niños con pupilas más grandes tienen menor progresión de la miopía que aquellos con pupilas más pequeñas, pero nuestros resultados no encontraron que el diámetro de la pupila pudiera ser un factor relacionado con el éxito del tratamiento.

En relación con las aberraciones oculares, nuestro análisis bivariado (Tabla 23C) arrojó diferencias significativas entre respondedores y no respondedores, siendo el grupo de respondedores el que mostraba cierta asociación con una menor cantidad de aberración esférica total en el inicio y al primer año de tratamiento y una menor aberración esférica corneal inicial (en la línea base) en el grupo de respondedores a un año. Este mismo grupo mostró menor cantidad de aberraciones totales y de bajo orden al final del tratamiento.

En el grupo de pacientes respondedores a 2 años sólo una menor aberración esférica corneal en el momento de inicio mostró resultados significativos.

A pesar de estas diferencias, los resultados de los dos grupos están dentro de parámetros normales (317,318), por lo que no los consideramos clínicamente relevantes. Sería necesario ampliar la muestra de pacientes para determinar si estos resultados son concluyentes.

5.7.5 Estudio estadístico

Diversos estudios sobre el control de la miopía han utilizado los análisis de regresión para describir la asociación entre los factores de riesgo y la progresión del defecto refractivo usando la odds ratio ajustada (244,306).

Hasta dónde llega nuestro conocimiento aún no se había utilizado un enfoque DT en este tipo de estudios.

Los modelos DT están jugando un papel cada vez más importante las investigaciones relacionadas con las ciencias de la salud (296,297,319). Una de sus principales ventajas es su capacidad para describir asociaciones en un amplio conjunto de datos revelando importantes interacciones entre las distintas variables que componen dicho conjunto (296).

Nuestros resultados pueden considerarse como un estudio piloto debido a que el tamaño de la muestra en sí no es grande. En este sentido, los resultados de la técnica de árboles de decisión indicarían que un determinado umbral de tiempo pasado al aire libre en niños tratados con MiSight CL podría mejorar el efecto a la hora de favorecer la ralentización del crecimiento axial del ojo.

Para definir con mayor precisión este umbral mínimo de tiempo al aire libre, sería necesario realizar investigaciones adicionales con muestras más grandes de niños que usaran MiSight y con períodos de seguimiento más prolongados.

Las estrategias propuestas podrían implicar una combinación de usar la lente de contacto MiSight, con mayor cantidad de tiempo de actividad al aire libre.

5.8 Conclusiones

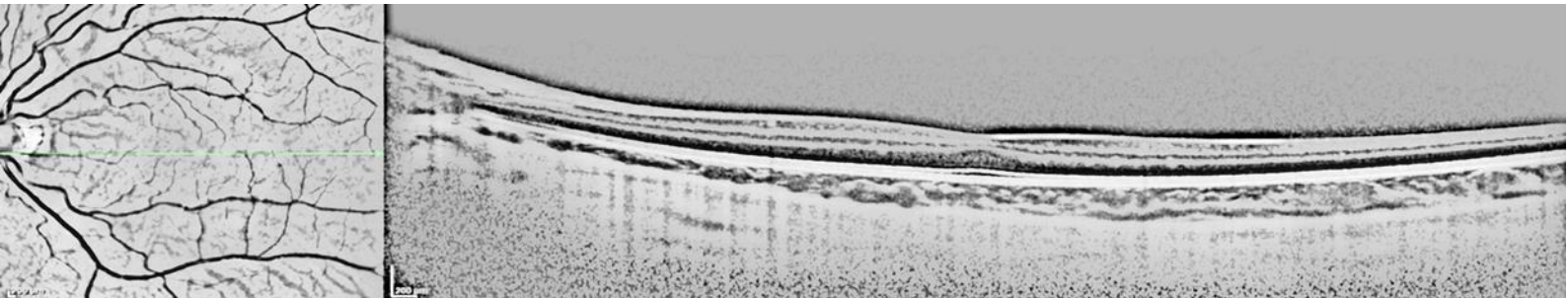
El análisis LR y el enfoque DT permitieron identificar el tiempo que se pasa al aire libre como uno de los factores principales en el control del crecimiento axial del globo ocular en niños tratados con la lente de contacto MiSight.

Nuestros resultados podrían contribuir a proporcionar mejores consejos a los padres de los niños que padecen miopía y que piensan en tratar dicha miopía con lentes de contacto dual focus acerca de cómo influye el tiempo pasado al aire libre en la acción de dicha lente.

En nuestro estudio, el tiempo pasado al aire libre no es solo un factor de riesgo involucrado en la instauración de la miopía, sino que también podría ser un factor destacado a la hora de controlar la progresión de la miopía con el tratamiento con lentes MiSight.

6. ESTUDIO 2

EFECTO REBOTE EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN MISIGHT ESPAÑA.



6. EFECTO REBOTE EN EL ESTUDIO DE EVALUACIÓN MISIGHT ESPAÑA. (MASS).

6.1 Resumen

Propósito: Investigar si el cese del uso de lentes de contacto MiSight (CL) para el control de la miopía produce efecto rebote.

Palabras Clave: Miopía, MiSight, efecto rebote, lentes de contacto blandas, niños, longitud axial

Material y métodos: Este estudio incluyó pacientes que acababan de completar el estudio MASS, un ensayo clínico aleatorizado de dos años diseñado para evaluar la eficacia en el control de la progresión de la miopía mediante el uso de las lentes de contacto MiSight® comparándolo con un grupo control de niños tratados con gafas monofocales (SV). Para evaluar el efecto rebote, se tuvo en cuenta la progresión de la longitud axial en aquellos niños que continuaron un año más de seguimiento una vez que cesaron el tratamiento con las lentes de contacto. En esta visita, los niños fueron divididos en tres grupos: Grupo MiSight-C, en el que los niños del grupo de estudio original continuaron utilizando lentes MiSight; Grupo MiSight-D, en el que los niños del grupo de estudio original cesaron el uso de las lentes durante el último año y el grupo SV-C, en el que los niños del control original continuaron usando gafas monofocales durante la duración del estudio. Este último grupo fue considerado como el grupo de control.

Resultados: De los 74 niños que completaron el estudio MASS, 55 niños completaron el seguimiento de 1 año (tercer año) y se incluyeron en el análisis. Trece niños fueron incluidos en el grupo MiSight-C, 18 en el MiSight-D y 24 en el grupo de control SV-C. La progresión de la longitud axial y de la miopía en el último año fueron $0,15 \pm 0,11$ mm, $0,22 \pm 0,11$ mm, $0,21 \pm 0,10$ mm y $-0,37 \pm 0,44D$, $-0,46 \pm 0,39D$ y $-0,55 \pm 0,45D$ para los tres grupos, respectivamente. No hubo diferencias significativas en el incremento de la longitud axial ni en la progresión de la miopía entre los tres grupos de participantes.

Conclusiones: Tras un año de seguimiento, ni la progresión de la miopía ni el crecimiento de la longitud axial fueron más mayores en aquellos sujetos que suspendieron el uso de lentes de contacto MiSight comparados con aquellos que continuaron usando las lentes de contacto o los que usaron gafas monofocales, lo que indica que no hay efecto de rebote tras cesar el uso de lentes de contacto MiSight en aquellos sujetos que las habían utilizado durante 2 años.

6.2 Abstract

Purpose: To investigate whether cessation of MiSight contact lens (CLs) wear for myopia control produces rebound effect.

Keywords: Myopia, MiSight, rebound effect, soft contact lenses, children, axial length

Material and Methods: This study recruited participants who had just completed the MASS Study, a two-year randomized clinical trial designed to assess the efficacy of MiSight® CLs versus distance single vision (SV) spectacles in myopic children. To assess the rebound effect, axial length progression was considered in those children that continued one more year of follow-up. At this visit, children were divided into three groups: MiSight-C group, in which children from the original study group continued MiSight CLs wear for the duration of the study; MiSight-D group, in which children from the original study group discontinued MiSight CLs wear in the last year; and SV-C group, in which children from the original control group continued wearing single-vision spectacles for the duration of the study. The last group was considered as the control group.

Results: Of the 74 children who completed the MASS study, 55 children completed the 1-year follow-up and were included in the analysis. Thirteen children were included in the MiSight-C group, 18 in the MiSight-D group, and 24 in the Single Vision-C group. Axial length and myopia progression in the last year were 0.15 ± 0.11 mm, 0.22 ± 0.11 mm, 0.21 ± 0.10 mm and -0.37 ± 0.44 D, -0.46 ± 0.39 D and -0.55 ± 0.45 D for the three groups, respectively. No significant differences in axial elongation and myopia progression were found among the three groups of participants.

Conclusions: Over a one-year period, neither myopia progression nor eye growth was faster for the subjects who discontinued MiSight contact lens wear compared to those who continued to wear MiSight contact lenses or those who continued to wear single-vision spectacles, indicating no rebound effect with MiSight contact lenses for 2 years.

6.3 Hipótesis

H0 (Hipótesis nula): No se produce efecto rebote tras cesar el uso de la lente de contacto para el control de la miopía, MiSight® en un grupo de niños de entre 8 y 12 años con miopía de aparición infantil no patológica.

Hi (Hipótesis alternativa): Se produce efecto rebote tras cesar el uso de la lente de contacto para el control de la miopía, MiSight® en un grupo de niños de entre 8 y 12 años con miopía de aparición infantil no patológica.

6.4 Introducción

Aunque se ha demostrado en estudios previos la efectividad de las lentes de contacto blandas de desenfoque periférico en el control de la progresión de la miopía en niños (146,256,258,261,262,267,295,298,320), aún se nos plantean cuestiones acerca de los condicionantes del tratamiento a largo plazo, algunos de ellos relacionados con la eficacia de estas lentes en el tiempo, y otros concernientes la edad a la que los pacientes deberían cesar el uso de las lentes y los posibles efectos de esta interrupción.

Sabemos también que en otros métodos de control de la miopía la interrupción del tratamiento provoca un aumento del defecto refractivo y/o la longitud axial mayor al esperado, si el paciente no hubiera utilizado ningún tipo de tratamiento de control de la progresión miópica. Esto sucede tras suspender el uso de atropina (186) y tras cesar el uso de lentes de contacto de ortoqueratología (248). En cambio, Berntsen et al. (321) no encontraron dicho efecto rebote después de que los pacientes cesaran el uso de lentes oftálmicas de adición progresiva (PAL).

Nuestro estudio es el primero en analizar la progresión de la miopía y la longitud axial después del cese en el uso de lentes de contacto MiSight, si bien Weng et al. (265) han publicado en 2022 un estudio Cross-Over en el que incluían un análisis del efecto rebote con esta lente.

6.5 Material y métodos:

Este estudio prospectivo a 12 meses forma parte del MiSight® Assessment Study Spain (MASS) que fue diseñado para evaluar la eficacia de la lente MiSight® frente a gafas monofocales (SV) en niños miopes.

A la finalización del estudio MASS (142) los padres de los niños participantes en dicha investigación fueron invitados a participar en una nueva fase que se extendería hasta un año tras el trabajo inicial (320).

Los procedimientos llevados a cabo están explicados en el apartado 5, Material y métodos generales y también pueden ser consultados en publicaciones anteriores (145), pero como resumen:

El estudio fue aprobado por el CEI-R (Comité Regional de Ética en Investigación de la Comunidad de Madrid, España) siguiendo los preceptos de la Declaración de Helsinki. Se solicitó una prórroga del primer dictamen para poder continuar con el último año del estudio.

Tras recibir una explicación sobre el propósito y posibles resultados del estudio de una forma que fuera comprensible para los niños, se obtuvo un nuevo consentimiento informado de todos los participantes individuales involucrados en el mismo. El consentimiento fue firmado personalmente por los niños mayores de 12 años o por su padres o tutores en el caso de que fueran menores de 12 años.

El estudio fue diseñado para evaluar la eficacia de las lentes de contacto MiSight® frente a gafas monofocales de lejos (SV) en niños miopes (ClinicalTrials.gov Identificador: NCT01917110)

Las lentes MiSight (Coopervision) son lentes de contacto hidrofílicas, desechables diarias. Estas lentes presentan un diseño concéntrico con una zona central de corrección empleada para la visión de lejos y que está rodeada por una serie de zonas concéntricas alternas de tratamiento (con adición de +2,00 D) y corrección (con la refracción de lejos del paciente) lo que provoca dos planos focales distintos (lentes Dual Focus). Estas lentes tienen el marcado CE como lente diseñada específicamente para el control de la miopía en niños.

El estudio MASS (142) demostró que el porte continuado de las lentes MiSight lograba frenar la progresión de la miopía (39,32%) y reducir la elongación axial (36,04%) en comparación con las gafas monofocales de lejos en niños (142,320) de entre 8 y 12 años.

El estado refractivo se midió de forma objetiva empleando el autorrefractómetro Topcon (RM 8000B, CA, EE. UU.) bajo condiciones cicloplégicas (clorhidrato de ciclopentolato al 1%, Alcon Cusí, Masnou, Barcelona, España).

Para el análisis de la refracción se utilizó la forma de expresión en formato de vectores (M, J0 y J45), y para el cálculo del valor promedio de la miopía (M) de los pacientes del estudio, se obtuvo el equivalente esférico según la fórmula:

$$EE = \text{Esf.} + \left(\frac{CiL}{2}\right)$$

Donde:

EE es equivalente esférico; Esf. El valor de la esfera y Cil. El valor del cilindro

La longitud axial se midió con el biómetro de interferometría óptica IOL Máster (Zeiss Humphrey, Dublín, CA, USA.) tras la instilación del colirio ciclopléjico a fin de eliminar la influencia del sistema acomodativo en la respuesta del paciente.

6.5.1 Efecto Rebote.

Todos los participantes del estudio MASS que completaron el segundo año de seguimiento pudieron elegir libremente la forma de seguir corrigiendo su miopía una vez terminado dicho estudio.

Para poder evaluar el posible efecto rebote, un año después, los pacientes del estudio original fueron invitados a volver a la clínica para la evaluación de su estado refractivo y componentes biométricos.

Además del error refractivo (equivalente esférico ciclopléjico) y la longitud axial, todos los participantes completaron un formulario indicando el método que habían empleado para seguir compensando su miopía, durante el último año, una vez que habían dejado de suministrarse las lentes de estudio. En el momento del estudio la lente MiSight aún no estaba comercializada de forma habitual, por lo que era difícil que los pacientes pudieran seguir usándolas y tuvieron que pasar a otros métodos para poder compensar su defecto refractivo en su día a día.

Con estos datos, los participantes fueron divididos en 3 grupos:

- **MiSight-C:** o MiSight continúan. Niños del grupo de estudio original que encontraron las lentes de contacto y siguieron usando MiSight.
- **MiSight-D:** o MiSight discontinúan. Niños del grupo de estudio original que dejaron de usar MiSight en el último año y pasaron a utilizar gafas.
- **Gafas-C:** niños del grupo de control original que siguieron utilizando gafas monofocales durante todo el tiempo (3 años). Este último grupo siguió siendo considerado grupo control.

El propósito del estudio fue evaluar y comparar los cambios acaecidos en los 3 grupos tanto en la progresión de la miopía (cambios en el equivalente esférico medido mediante autorrefracción ciclopléjica) como en la elongación axial (cambios en la longitud axial medidos mediante el biómetro óptico, IOL Máster), durante los 12 meses siguientes a haber finalizado el estudio inicial que se prolongó durante 24 meses.

Se consideró que el paciente había sufrido efecto rebote, en alguna de las variables estudiadas cuando el cambio en la longitud axial o en el valor del esférico equivalente en el último año del estudio, en aquellos niños que dejaron de usar las lentes de contacto de control de miopía MiSight, fue mayor que los cambios producidos en los niños que habían continuado usando gafas monofocales durante toda la duración del estudio (grupo control) con diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos.

6.5.2 Análisis estadístico.

Para llevar a cabo el análisis estadístico se utilizó el software SAS, versión 9.4 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, EE. UU.), incluyéndose únicamente los datos del ojo dominante para evitar el posible efecto de confusión atribuible al uso de datos no independientes de ambos ojos.

Para valorar la dominancia, se pidió al paciente que sujetara una tarjeta agujereada en su centro con ambos brazos extendidos de forma que mirara a través del orificio central una letra de agudeza visual ligeramente menor que su mejor agudeza con compensación. El examinador se situó cerca del optotipo comprobando con qué ojo fijaba el paciente.

La normalidad de la distribución de datos se probó utilizando la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov.

Para establecer la comparación entre los distintos grupos se emplearon las pruebas de ANOVA en datos paramétricos y el test de Kruskal-Wallis en no paramétrico.

Por último, se realizó una prueba de rangos múltiples de Duncan post hoc y un análisis de covarianza (ANCOVA) para llevar a cabo las comparaciones de incrementos de longitud entre los distintos grupos, controlados por edad.

Los valores se expresaron como media \pm desviación estándar (SD), fijándose el nivel de significancia estadística en $p < 0,05$ con $> 95\%$ de nivel de confianza.

6.6 Resultados

6.6.1 Descripción de la muestra

74 participantes completaron el segundo año del estudio MASS: 41 niños en el grupo de estudio adaptado con las lentes de contacto MiSight y 33 en el grupo SV, adaptado con lentes oftálmicas monofocales con la graduación de lejos en gafas. Estos participantes provenían de la cohorte original que inició el estudio.

La descripción demográfica del total de pacientes al inicio del estudio y de la división posterior entre pacientes del grupo estudio y del grupo control puede ser revisada en el apartado 6.6.1 y sucesivos de esta misma tesis.

Todos los pacientes que completaron los 24 meses del estudio original fueron invitados a continuar en el tercer año de estudio, pero sólo 55 estuvieron de acuerdo. De estos 55 pacientes, 13 consiguieron por sus propios medios las lentes y continuaron usando MiSight, siendo asignados al grupo MiSight-C. De los pacientes que originalmente pertenecían al grupo control, 24 confirmaron su participación y continuaron usando gafas monofocales (SV-C) durante el tercer año. Por último, 18 de los 41 participantes que pertenecían en un primer momento al grupo de estudio, tratado con lentes de contacto, dejaron de usar las lentes MiSight y pasaron a utilizar gafas monofocales quedando encuadrados en el grupo MiSight-D.

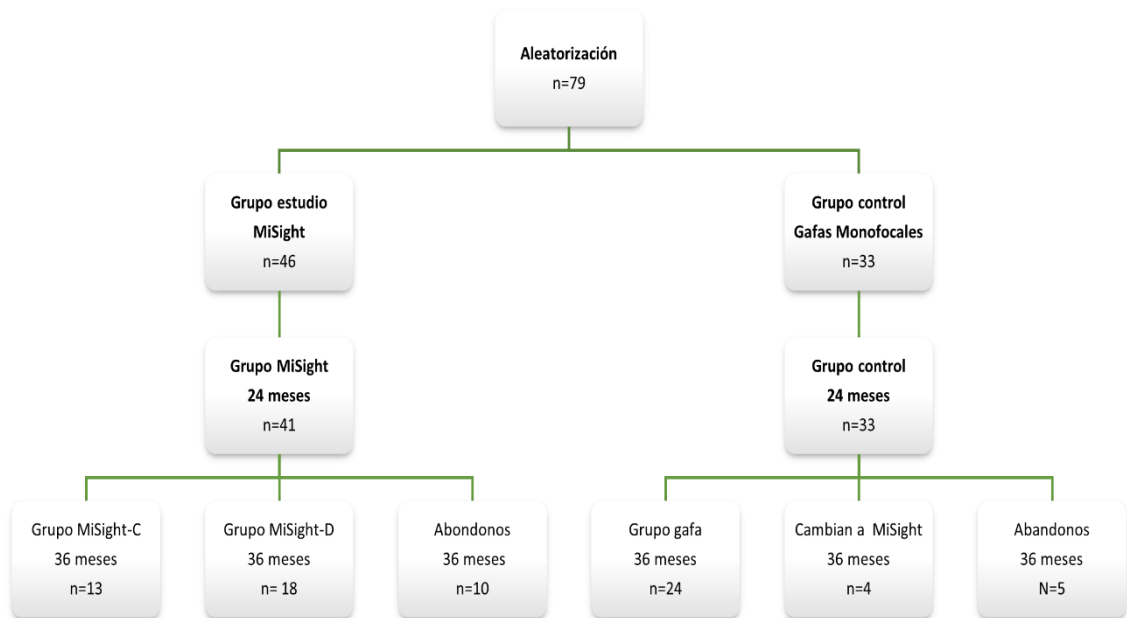


Figura 40. Diagrama de flujo de los pacientes a lo largo del estudio completo.

Diez niños del estudio original declinaron continuar el último año de revisión, hasta completar los tres años de seguimiento. (10 niños del grupo MiSight y 5 niños del grupo SV) y 4 de los niños del grupo control pasaron a utilizar lentes MiSight, por lo que fueron descartados del estudio en esta segunda fase. En la figura 40, podemos ver el diagrama de flujo de los pacientes.

6.6.2 Efecto rebote

En el análisis *post hoc* de la muestra de este estudio se demostró que, tomando un poder estadístico de 0,80 y suponiendo una desviación estándar de 0,10 mm de cambio en la longitud axial durante un período de 1 año, se necesitaba un tamaño de muestra de 51 sujetos para detectar una diferencia en la variación de la longitud axial igual a 0,11 mm en $P = 0,05$.

Al comienzo del estudio, no había diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos analizados, en cuanto a medidas como la longitud axial, el equivalente esférico y la queratometría media. El único factor que sí resultó estadísticamente diferente fue la edad

Tabla 25. Variables refractivas a lo largo del estudio

Variable	Visita inicial (media± SD)	12 meses (media± SD)	24 meses (media± SD)	36 meses (media± SD)	P Valor
Edad					
MiSight- C			12,9 ±1,20		0,0064 (*)
MiSight-D			13,2 ±1,28		
SV-C			11,9 ±1,32		
LAX					
MiSight- C	24,37 ±0,51	24,46 ±0,55	24,60 ±0,59	24,76 ±0,59	0,3318
MiSight-D	24,07 ±0,52	24,20 ±0,57	24,37 ±0,59	24,59 ±0,61	
SV-C	23,84 ±0,78	24,07 ±0,75	24,26 ±0,75	24,47 ±0,76	
EE					
MiSight- C	-2,21 ± 0,14	-2,38 ± 1,31	-2,62 ± 1,50	-2,99 ± 1,44	0,4367
MiSight-D	-2,13 ±0,84	-2,31 ±0,98	-2,60 ±1,02	-3,06 ±1,05	
SV-C	-1,55 ±0,78	-1,96 ±0,80	-2,22 ±0,90	-2,77 ±1,04	
KM					
MiSight- C	43,74 ±0,95	43,75 ±1,07	43,72 ±0,95	43,68 ±0,94	0,5306
MiSight-D	44,33 ±1,27	44,31 ±1,17	44,27 ±1,25	44,18 ±1,25	
SV-C	44,20 ±1,54	44,27 ±1,50	44,10 ±1,56	44,09 ±1,53	

En la tabla 25 podemos ver las diferencias entre los 3 grupos de estudio, Misight-C (continuaron usando MiSight), SV-C (continuaron con gafas monofocales) y el grupo de estudio MiSight- D (dejaron de usar Misight).

Las diferencias estadísticas (P valor) se evaluaron mediante ANOVA y pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis para las comparaciones entre los grupos cuando fue necesario. Para la comparación se compararon los datos de los 24 meses frente a los datos de la revisión de 36 meses. La edad viene dada en años, la longitud axial en milímetros y la potencia corneal media (KM) y la miopía del paciente en equivalente esférico (EE) en dioptrías.

Como se puede ver en la tabla 25, la edad media de los grupos MiSight-C ($12,9 \pm 1,2$) y MiSight-D ($13,2 \pm 1,2$) fue ligeramente mayor que la edad media del grupo control (SV) ($11,9 \pm 1,3$) ($p = 0,0064$) debido a que la asignación a cada grupo fue “autoseleccionada” por los pacientes.

Un análisis posterior utilizando la prueba de rangos múltiples de Duncan (con un nivel de significación del 5%) mostró que la diferencia existente aparecía entre el grupo control y los otros dos grupos de sujetos.

Los datos relativos a la progresión del defecto refractivo miópico y la longitud axial en el tercer año del estudio se pueden observar en la tabla 26 expresados en cambio del segundo al tercer año de estudio.

Tabla 26. Cambio refractivo durante el último año de estudio

Variable (cambio)	MiSight-C (n=13) (media± SD)	MiSight-D (n=18) (media± SD)	SV-D (n=24) (media± SD)	P Valor Anova/ Krustal-Wallis
Longitud axial (mm)	0,15 ±0,11	0,22 ±0,11	0,21 ±0,10	0,2076
Esférico equivalente (D)	-0,37 ±0,44	-0,46 ±0,39	-0,55 ±0,45	0,4727
Queratometría media (D)	-0,05 ±0,20	-0,08 ±0,23	-0,02 ±0,13	0,5249
J0	0,14 ±0,20	0,09 ±0,15	0,04 ±0,23	0,3524
J45	-0,02 ±0,18	0,004 ±0,10	0,01 ±0,08	0,7607

Como se puede observar, en el tercer año del estudio no se apreció diferencia estadísticamente significativa en la progresión de la miopía entre los tres grupos (MiSight-C: $-0,37 \pm 0,44$ D; MiSight-D: $-0,46 \pm 0,39$ D, SV-C: $-0,55 \pm 0,45$ D)

Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa en el incremento de la longitud axial entre los tres grupos (MiSight-C: $0,15 \pm 0,11$ mm; MiSight-D: $0,22 \pm 0,11$ mm, SV-C: $0,21 \pm 0,10$ mm), $P > 0,05$.

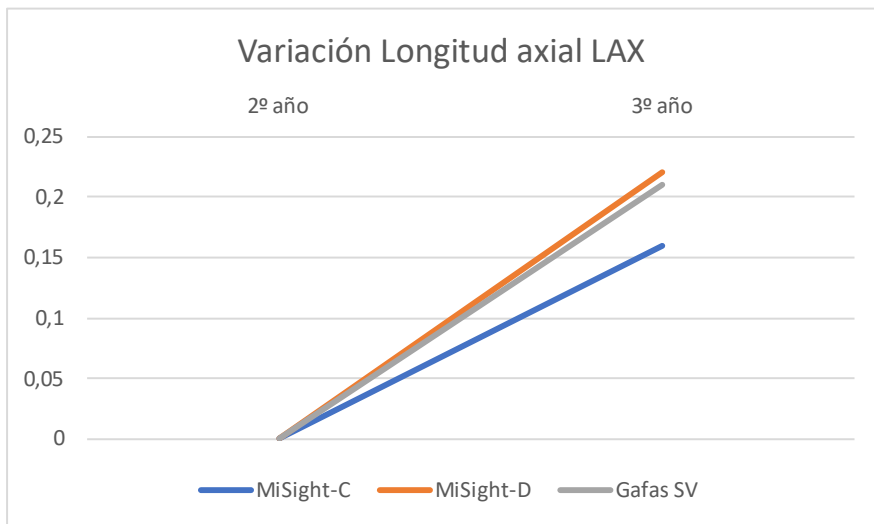


Figura 41. Variación en la LAX tras cesar el uso de MiSight.

En la figura 41 se puede ver de forma gráfica el incremento de LAX comparativamente entre los 3 grupos de estudio. Observando la gráfica vemos que la longitud axial del grupo de pacientes que cesan el uso de lentes MiSight (MiSight-D) se incrementa de forma muy similar a la que lo hace la LAX de los pacientes del grupo control tratado con gafas (Gafas SV) y por encima de lo que lo hace la LAX de los pacientes que continuaron usando las lentes MiSight (Misight-C)

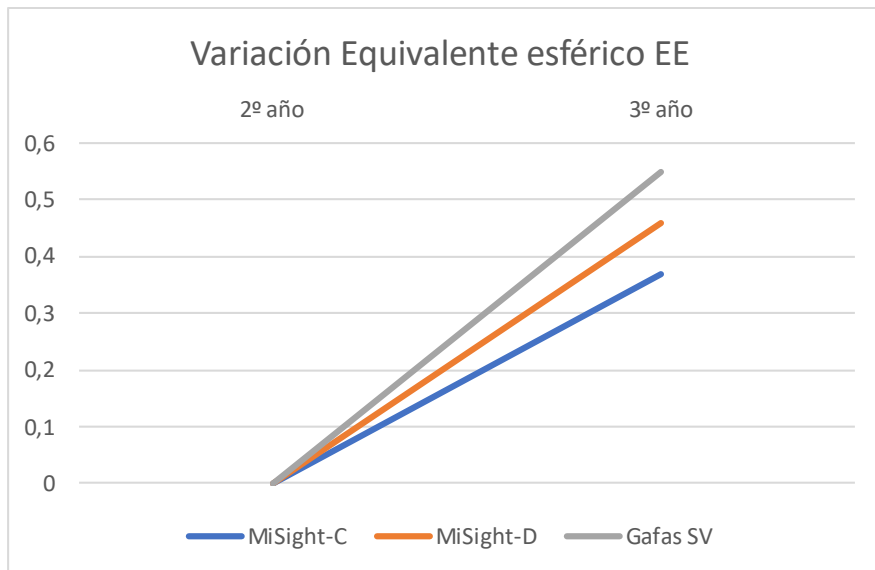


Figura 42. Variación en el equivalente esférico tras cesar el uso de MiSight.

En la figura 42 se puede ver de forma gráfica el incremento de la miopía en equivalente esférico (EE) comparativamente entre los 3 grupos de estudio.

Observando la gráfica vemos que la miopía en el grupo de pacientes que cesan el uso de lentes MiSight (MiSight-D) se incrementa, pero por debajo incluso de lo que lo hace la miopía del grupo control tratado con gafas (Gafas SV), pero por encima aún de lo que lo hace la miopía de los pacientes que continuaron usando las lentes MiSight (Misight-C)

6.7 Discusión

Estudios previos tanto con niños caucásicos (320), como con niños de diferentes etnias (146) han demostrado la eficacia de las lentes de contacto MiSight a la hora de controlar la progresión de la miopía, pero no hay estudios previos que muestren que sucedería al suspender el uso de este tipo de lentes Dual Focus y si este cese pudiera provocar un incremento inesperado de la miopía o efecto rebote.

Brennan et al. (269) definen el efecto rebote como un incremento en la progresión miópica, que se produce tras el cese del tratamiento de control de la miopía, alcanzando finalmente el participante el mismo nivel de miopía observado en un niño de la misma edad y con factores ambientales similares que no recibió ningún tratamiento de control de la miopía.

Aunque existen publicaciones anteriores que han investigado el efecto rebote tras discontinuar el uso de algunos tipos de lentes de contacto, (248,321), a nuestro entender, este es el primer estudio que investiga los efectos de la discontinuación de las lentes de contacto MiSight en niños tratados para evitar la progresión de la miopía.

A continuación, haremos un repaso del efecto rebote encontrado en los distintos tipos de método de control de la miopía existentes.

6.7.1 Lentes oftálmicas

Sankaridurg et al. (322) encontraron un importante efecto rebote tras cesar, durante 6 meses, el uso de lentes altamente esféricas (HAL) en niños con una edad media de $1,1 \pm 1,6$ años. El aumento de la LAX fue tres veces mayor en el grupo que interrumpió el tratamiento frente a los niños que siguieron usando dichas lentes.

Lam et al.²⁷ reportaron que después del cese del uso de las gafas DIMS se produjo un aumento del 24% de la LAX en el grupo que interrumpió su uso. Este estudio fue más largo, midiendo el efecto rebote durante 2,5 años, después de 3,5 años de tratamiento.

Nuestros resultados concuerdan con el estudio realizado por Berntsen et al. (321) que evaluaron el efecto de cesar el uso de lentes oftálmicas de adición progresiva (PAL) sin que obtuvieran evidencia que pudiera sugerir una pérdida de la eficacia del tratamiento tras un año de interrupción (mismo periodo de tiempo que el de nuestro estudio) del uso de PAL en comparación con el grupo de control tratado con gafas monofocales.

6.7.2 Atropina

Tong et al. (186) encontraron tasas más altas de progresión de la miopía en el grupo de niños que habían sido tratados previamente con atropina al 1% después de suspender el tratamiento durante un año, en comparación con los ojos tratados con placebo.

Concentraciones más bajas del fármaco han mostrado menores efectos secundarios y menor efecto rebote.

Chia et al. (189) informaron de que, tras 12 meses después cesar el uso del fármaco, aquellos pacientes que habían recibido atropina al 0,01% sufrieron menor efecto rebote, en comparación con los tratados con concentraciones del 0,5% y 0,1%. Resultados similares fueron reportados por Wei et al. (323), Yam et al. (324) y Medghalchi et al. (325), sin efecto rebote significativo después del cese de la atropina al 0,01%.

Yam et al. (324) demostraron que los niños más pequeños tenían más probabilidades de sufrir un mayor efecto rebote que los niños mayores, lo que puede explicarse por la progresión fisiológica más lenta de la miopía de los niños mayores. En su estudio a menor concentración de atropina y mayor edad del paciente se producía menor efecto rebote. Por cada año de aumento en la edad del sujeto se encontró una disminución del efecto rebote 0,08 D en EE y de 0,05 mm en la elongación de AL. Respecto a la concentración, aquellos pacientes tratados con atropina al 0,01% tuvieron un efecto rebote 0,20 D menor en EE y 0,08 mm menos en LAX en comparación con los pacientes tratados con atropina al 0,05%.

En los pacientes de entre de 6 y 8 años, una mayor concentración de atropina al 0,05% resultó en un mayor rebote del EE en comparación con la atropina al 0,01%, mostrando un efecto dependiente de la concentración. Para los grupos de mayor edad de 9 a 11 años y de 12 a 14 años, las magnitudes de rebote en cuanto al EE relacionadas con las 3 concentraciones fueron similares.

En nuestro estudio la edad media del grupo de niños que cesaron el uso de lentes MiSight y sobre los que se observó el efecto rebote fue de $13,2 \pm 1,28$ años, lo que podría explicar el menor aumento de la miopía en estos niños. Sería por lo tanto conveniente extender el periodo de tratamiento hasta ese umbral de edad donde, por cuestiones fisiológicas, la miopía crece más lentamente. También sería recomendable realizar estudios del efecto rebote en los grupos de edad de entre 6 y 8 años, donde es más probable encontrar dicho efecto y con una muestra más grande y aleatorizada correctamente.

6.7.3 Ortoqueratología (ORTO-K)

Un estudio liderado por Cho (248) con lentes de Orto-K demostró que el crecimiento axial fue más rápido en el grupo de tratamiento, formado por niños que habían estado utilizando estas lentes durante 2 años y luego interrumpieron su uso durante 7 meses, comparando con el grupo control de pacientes tratados con cristales oftálmicos monofocales. Los datos de este estudio son confusos y el efecto sucedió principalmente sobre aquellos pacientes que habían tenido menor elongación axial antes de la interrupción y, por lo tanto, el incremento más rápido podría ser explicado como una regresión a la media.

Sin embargo, Zhu et al. (326) no reportaron cambios significativos en el crecimiento axial tras cesar el uso de Orto-K durante 12 meses de seguimiento, pero este resultado ha de tomarse con reservas puesto que el uso de la lente solo se suspendió durante un mes.

Tanto el tratamiento con ORTO-K como el de atropina, afectan la anatomía ocular. Por un lado, la ortoqueratología ejerce una serie de fuerzas sobre la superficie corneal que tienen como consecuencia su aplanamiento, por otro, los colirios de concentraciones más altas de atropina reducen el tono del músculo ciliar. Estos dos mecanismos distintos resultan en una disminución inicial del defecto refractivo miópico mediante su acción sobre la anatomía ocular.

Esto podría explicar por qué este tipo de intervenciones son más propicias a provocar efecto rebote una vez que cesa el tratamiento, mientras que en el caso de las lentes de contacto hidrofílicas multifocales esto no sucedería ya que tienen una acción limitada sobre la anatomía ocular, ya sea a través del aplanamiento de la córnea o a través de la disminución del tono ciliar, por lo que estarían libres de provocar dicha reducción inicial del error refractivo.

6.7.4 Luz Roja de baja intensidad (LLRL)

Chen et al. (176) y Xiong et al.(177), encontraron un intenso efecto rebote tras cesar la terapia con LLRL en comparación con los otros tratamientos de control de la miopía. Este efecto rebote puede explicarse por el mayor control de la progresión de la miopía reportado en estos estudios.

6.7.5 lentes de contacto blandas (LCH)

Weng et al. (265) realizaron un estudio, Cross-over con lentes dual focus y EDOF, con niños de entre 7 y 11 años de un año de duración. Los niños del grupo de estudio llevaban las lentes en uno de los ojos durante 6 meses mientras corregían el otro con una lente monofocal, a los 6 meses intercambiaron la lente de estudio por la monofocal, lo que permitió comprobar el efecto rebote en el ojo que dejaba de usar la lente tratamiento (EDOF o Dual-Focus).

Los niños que dejaron de usar la lente EDOF, no sufrieron un incremento de la LAX mayor que los niños del grupo control (SV), tratados con lente monofocal, (EDOF= $0,15 \pm 0,07$ Vs SV= $0,16 \pm 0,09$). Lo mismo sucedió con los niños tratados con Dual-Focus (Dual Focus= $0,14 \pm 0,08$ Vs SV: $0,16 \pm 0,09$) por lo que tampoco existió efecto rebote.

Estos resultados son similares a los de nuestro estudio donde el incremento de LAX en el grupo MiSight-D fue de $0,22 \pm 0,11$ frente al grupo control que fue de $0,21 \pm 0,10$. Teniendo en cuenta que nuestro estudio fue a un año de seguimiento frente a 6 meses en el caso del trabajo de Weng et al. Otra diferencia entre ambos y que puede influir en los resultados es la diferencia de edad entre los participantes de ambos trabajos, siendo de 13 años en nuestro estudio por 11 años en el de Weng.

Lo mismo sucedió en un estudio realizado por Cheng et al. (327) en el que, tras discontinuar el tratamiento con una lente de contacto blanda con aberración esférica positiva, el incremento de longitud axial fue similar al del grupo control tras un periodo de 18 meses.

Chamberlain et al. (328) tampoco encontraron efecto rebote en un último año en el que los niños tratados durante 6 años con MiSight cesaron el uso de la lente según presentaron en un póster de la Academia Americana de Optometría en 2021.

Tabla 27. Efecto rebote con los distintos métodos de control. (Tomado de Sánchez Tena et al.) (329)

Terapia	LAX (mm)	EE (D)	Lavado (meses)
Luz Roja de baja Intensidad (n=109)	$0,23 \pm 0,07$	$-0,46 \pm 0,25$	$7,5 \pm 4,5$
Atropina (n=706)	$0,11 \pm 0,06$	$-0,35 \pm 0,15$	$10,5 \pm 2,6$
Lentes DIMS/HAL (n=104)	$0,08 \pm 0,03$	$-0,2 \pm 0,03$	18 ± 12
Lentes dual focus (n=96)	$0,07 \pm 0,01$	$-0,05 \pm 0,03$	9 ± 3
ORTO-K (n=142)	-0,018	NR	1

En la tabla 27 podemos ver una comparativa del efecto rebote con los distintos métodos de control de la miopía según la revisión sistemática de Sánchez-Tena et al. (329). Los datos mostrados son la diferencia entre el cambio de longitud axial y de miopía en equivalente esférico, del grupo de estudio menos el cambio en el grupo control. Los datos del grupo de ORTO-K no incluyen los resultados del trabajo de Cho et al., ya que en su trabajo no detalla estas diferencias, solo la significación estadística del cambio.

Tabla 28. Efecto rebote en tratamientos ópticos. (modificado de Chiu et al.) (330)

Estudio	N	Edad (años) (media± SD)	Tratamiento /Lavado (meses)	Progresión LAX estudio (media± SD)	Progresión LAX Lavado (media± SD)	Efecto Rebote
ORTO-K						
Swarbrick	13	13,4 ±1,9	6/0,5	-0,04 ±0,18	0,58 ±1,54	Fuerte
Li Z,	29	12,3 ±1,7	12/1	0,17 ±0,16	0,72 ±2,04	Fuerte
Wang	ALS 54	9,6 ±1,3	19/1	0,11 ±0,11	1,20 ±0,60	Fuerte
	NALS 52	9,1 ±1,4		0,29 ±0,16	0,72 ±0,60	Fuerte
Zhu	142	9,2 ±1,3	12/1	0,22 ±0,68	0,00 ±8,16	Nulo
Cho	15	10-14	24/7	0,17 ±0,46	0,26 ±0,14	Moderado
Wei	41	11,0 ±1,9	12/12	0,20 ±0,26	0,23 ±0,17	Débil
Santodomingo	8	10,4 ±0,5	24/60	0,14 ±0,11	0,16 ±0,11	Débil
LC Blandas						
Multifocales						
Weng	21	10,8 ±1,6	6/6	0,16 ± 0,16	0,28 ± 0,16	Débil
Anstice	34	13,4 ±0,9	10/10	0,13± 0,10	0,17 ± 0,11	Nulo
Ruiz- Pomedá	18	13,2 ±1,3	24/12	0,15 ± 0,04	0,22 ± 0,11	Nulo
Cheng	39	9,7 ±1,1	24/18	0,24	0,19	Nulo
Cristales Oftálmicos						
Sankaridurg	50	11,2 ± 1,6	6/6	0,12 ± 0,30	0,34 ± 0,26	Fuerte
Lang	14	10,2 ± 1,5	42/30	0,11 ± 0,10	0,12 ± 0,08	Débil
	18	10,3 ± 1,7	18/30	0,03 ± 0,15	0,12 ± 0,08	Moderado

La tabla 28 muestra un resumen de los distintos trabajos publicados, incluido el nuestro, con relación al efecto rebote y la consideración de este en pacientes tratados con medios ópticos. En el trabajo de Wang et al. (331) se hizo una distinción entre los pacientes que habían sufrido un acortamiento axial tras un mes de tratamiento (ALS) y los que no lo hicieron (NALS). En general podemos ver que el efecto rebote es más pronunciado tras cesar la ORTO-K y menor con lentes de contacto blandas, como las de nuestro trabajo.

En resumen, en nuestro estudio, se encontró que las tasas de elongación axial controladas en función de la edad del grupo MiSight-D no fueron significativamente diferentes de las de los niños que continuaron usando gafas.

Estos resultados no son definitivos puesto que los niños del grupo MiSight-D dejaron de usar las lentes de tratamiento durante un periodo de un año no siendo posible extrapolar estos resultados a un periodo de tiempo más largo y no pudiendo asegurar, qué sucedería en el futuro si dichos niños continuaran corrigiendo su miopía con gafas convencionales. Es decir, si la ausencia de efecto rebote podría mantenerse en el tiempo.

Para aclarar estas cuestiones se hace necesaria una investigación futura con un tiempo de seguimiento más largo.

Diecinueve niños del ensayo original declinaron participar en este estudio, por lo que los grupos analizados eran más pequeños que en el trabajo inicial, reduciendo la potencia estadística (80%). Aunque

el análisis *post hoc* del tamaño muestral respaldó nuestros resultados sería muy interesante realizar un estudio con mayor muestra estadística que confirmara dichos resultados.

Otra posible limitación de nuestro estudio viene dada por el hecho de que, una vez que los pacientes dejaron de recibir las lentes de contacto de tratamiento, ellos mismos seleccionaron la forma de compensar su ametropía, por lo que los nuevos grupos incluidos en este análisis no fueron aleatorizados, sino que fueron autoseleccionados por los propios pacientes, aumentando la posible aparición de sesgos.

En este sentido, los resultados que mostramos en este trabajo pueden ser considerados como resultados de un estudio piloto. De nuevo, un mayor tamaño de la muestra ayudaría a confirmar o refutar estos resultados.

Por último, al extender el estudio un tercer año, la edad media de nuestros pacientes fue de $13,2 \pm 1,28$ años, edad en la que la miopía comienza a ralentizarse fisiológicamente. El estudio ATOM 2 (189) mostró que el tratamiento con atropina al 0,01% situaba en un riesgo del 60% de padecer un efecto rebote del error refractivo en niños de 8 a 10 años, en comparación con el 30% a la edad de 10 a 12 años y el 8% después de los 12 años.

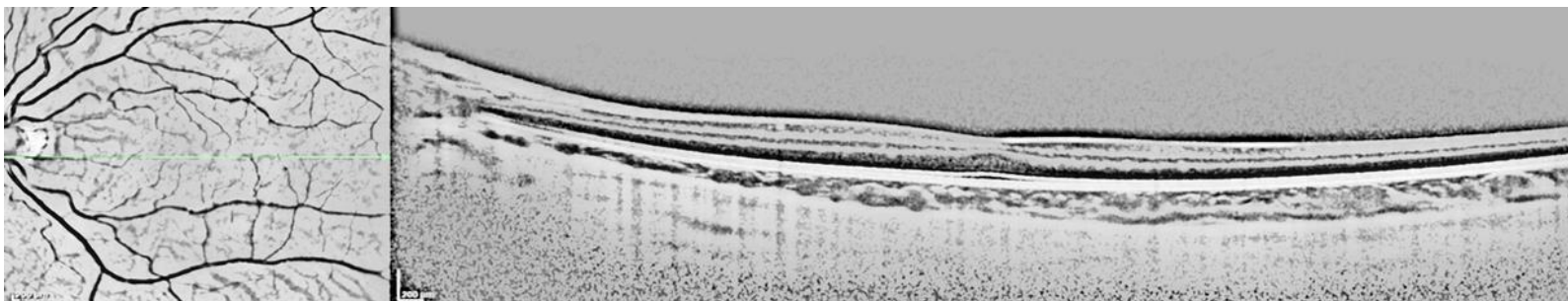
6.8 Conclusiones

Una de las dudas que surge habitualmente en torno a los tratamientos para el control de la miopía, hace referencia a cuándo cesar dicho tratamiento. Como hemos visto, la miopía parece empezar a estabilizarse en torno a los 16 años (posiblemente 15 en el caso de las chicas) (35), por lo que el tratamiento debería durar hasta esa edad. En cualquier caso, una vez cesado el tratamiento es conveniente seguir monitorizando a los pacientes a fin de descartar un posible efecto rebote de éste.

Los resultados de este estudio piloto parecen indicar que interrumpir el uso de las lentes de contacto para el control de miopía MiSight, durante un periodo 1 año, no conduce a un incremento más rápido en la longitud axial o en la progresión de la miopía que en aquellos niños miopes que usan continúan utilizando lentes MiSight o aquellos que compensan su ametropía con gafas monofocales. Por lo tanto, no parece que exista efecto rebote.

7. ESTUDIO 3

CAMBIOS EN EL ESPESOR COROIDEO DE NIÑOS TRATADOS CON LENTES DE CONTACTO MISIGHT PARA CONTROLAR LA MIOPIA



7. CAMBIOS EN EL ESPESOR COROIDEO DE NIÑOS TRATADOS CON LENTES DE CONTACTO MISIGHT PARA CONTROLAR LA MIOPÍA

7.1 Resumen

Propósito: El espesor coroideo ha sido señalado como un importante biomarcador del posible desarrollo de la miopía. Este estudio examinó el efecto de las lentes de contacto MiSight (LC) sobre dicho espesor coroideo en niños miopes y analizó las diferencias existentes entre aquellos pacientes que respondieron y los que no respondieron al tratamiento con este tipo de lentes diseñadas para el control de la miopía en niños.

Palabras Clave: lentes de contacto, MiSight, espesor coroideo, miopía, niños.

Material y métodos: Comenzaron el estudio un total de 74 niños de entre 8 y 12 años que fueron asignados de forma aleatoria al grupo de estudio adaptado con las lentes MiSight (41 sujetos) o al grupo control adaptado con gafas monofocales (33 sujetos). El espesor coroideo subfoveal y a una distancia de 1 y 3 mm de diámetro respecto a la fovea, tanto a temporal como a nasal, se midió, mediante OCT al inicio, a uno y a dos años de tratamiento. Se evaluaron las diferencias en todos los parámetros de grosor coroideo en cada grupo a lo largo del tiempo. Los pacientes del grupo MiSight se clasificaron en función de un rango específico de cambios en la longitud axial al final del segundo año de tratamiento como "respondedores" (cambio de AL < 0,11 mm/año) y "no respondedores", y se analizó el espesor coroideo de ambos grupos.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas en el cambio del espesor coroideo a lo largo del tiempo entre el grupo MiSight y el grupo control. En cambio, se produjo un aumento del espesor coroideo subfoveal y nasal en el grupo de pacientes respondedores durante el primer año de tratamiento. Dicho efecto no se mantuvo en el segundo año.

Conclusión: El grosor de la coroides podría funcionar como biomarcador de la efectividad de la lente de contacto MiSight en el tratamiento de la miopía.

7.2 Abstract

Purpose: The choroidal thickness has been pointed out as an important biomarker for the possible development of myopia. This study examined the effect of MiSight contact lenses (LC) on choroidal thickness in myopic children and analyzed the differences between patients who responded and those who did not respond to the treatment with this type of lenses designed for the control of myopia in children.

Keywords: contact lenses, MiSight, choroidal thickness, myopia, children.

Materials and Methods: A total of 74 children aged between 8 and 12 years were enrolled in the study. They were randomly assigned to either the study group, fitted with MiSight lenses (41 subjects), or the control group, fitted with monofocal glasses (33 subjects). Choroidal thickness, subfoveal and at distances of 1 and 3 mm from the fovea in both temporal and nasal directions, was measured using optical coherence tomography (OCT) at the beginning, one year, and two years into the treatment. Differences in all choroidal thickness parameters were evaluated in each group over time.

Patients in the MiSight group were categorized based on a specific range of changes in axial length at the end of the second year of treatment as "responders" (change in AL < 0.11 mm/year) and "non-responders." The choroidal thickness of both groups was analyzed.

Results: No significant differences were found in the change of choroidal thickness over time between the MiSight group and the control group. However, there was an increase in subfoveal and nasal choroidal thickness in the group of responding patients during the first year of treatment. This effect did not persist into the second year.

Conclusion: Choroidal thickness may serve as a biomarker for the effectiveness of MiSight contact lenses in the treatment of myopia.

7.3 Hipótesis

H0 (Hipótesis nula): la lente de contacto MiSight® no produce un cambio en el espesor coroideo en un grupo de niños de entre 8 y 12 años con miopía de aparición infantil no patológica.

Hi (Hipótesis alternativa): la lente de contacto MiSight® produce cambios en el espesor coroideo en un grupo de niños de entre 8 y 12 años con miopía de aparición infantil no patológica.

7.4 Introducción

7.4.1 Coroides

La coroides es una capa altamente vascularizada que pertenece a la túnica media o tracto uveal y que se extiende desde el nervio óptico hasta la ora serrata, continuándose en su parte más anterior con el cuerpo ciliar y la raíz del iris.

Situada entre la retina y la esclera, la coroides tiene una gran importancia en el mantenimiento de la fisiología ocular (332). Mediante difusión, se encarga del aporte de oxígeno a estructuras vitales para el sistema visual, como son el epitelio pigmentado de la retina y la capa de fotorreceptores a través de la coriocapilaris, una intrincada malla de capilares fenestrados situados inmediatamente por debajo de la membrana de Bruch (333).

7.4.1.1 Histología

La coroides presenta un espesor de unas 200 micras en el nacimiento y este espesor decrece conforme avanza la edad (334).

Histológicamente, presenta 5 capas: la membrana de Bruch (en contacto con la retina), la coriocapilaris, las dos capas de vasos (de Haller y Staller) y la supracoroides (335).

La coriocapilaris está compuesta por una densa malla de capilares se encuentra unida a una estructura fibrosa compuesta por colágeno, la membrana de Bruch que supone la membrana basal de la coriocapilaris. Los capilares provienen de las arteriolas conformando la capa de Staller. Están fenestrados y son altamente permeables al paso de proteínas, siendo este proceso esencial para el intercambio de fluidos entre la coroides y la retina (336).

La capa vascular está constituida por la parte más externa de los grandes vasos de la capa de Haller y las venas, arterias y arteriolas que nutren la red capilar de la parte más interna de la capa de Staller.

El estroma está compuesto por colágeno, fibras elásticas, fibroblastos y gran cantidad de melanocitos fundamentalmente, además de linfocitos y macrófagos (336).

La supracoroides es una zona de transición entre la coroides y la esclera compuesta por elementos de ambas, fibroblastos, fibras colágenas y melanocitos.

La lámina fusca es la capa más externa de la supracoroides y está compuesta por varias capas de fibroblastos y melanocitos planos encargados de sinterizar la matriz extracelular (336).

7.4.1.2 Flujo sanguíneo coroideo

La coroides es la responsable principal del aporte sanguíneo y nutrición de la retina. La retina y particularmente la capa de fotorreceptores presentan una importante actividad metabólica (el 90% del oxígeno que llega a la retina es consumido por los fotorreceptores), que se incrementa en condiciones de oscuridad. En estas condiciones el 90% del flujo de oxígeno proviene de la coroides (337).

Este transporte de oxígeno requiere de un alto nivel de presión sanguínea, siendo esta presión la más alta en cualquier tejido del cuerpo, 10 veces más alta que en el cerebro (338).

7.4.1.3 Características particulares de la coroides

La presencia de neuronas coroideas intrínsecas y células musculares de carácter avascular en la coroides fue descrita ya por Mueller (339) en 1859. El ser humano presenta unas 2.000 neuronas por ojo, distribuidas sobre todo en la región central y temporal que reciben inervación por vía simpática y parasimpática. Se desconoce su función, pero debido a que han sido encontradas próximas al músculo liso que abarca el estroma y la supracoroides, se piensa que podrían inervar dicho músculo y ser de algún modo responsables del cambio en el espesor coroideo como respuesta al desenfoque retiniano (340). Wallman et al. (106) encontraron las mismas células en el estroma coroideo de aves, asignándolas un papel destacado en estos cambios.

Las fibras del músculo liso avascular coroideas están más densamente concentradas en un área que se extiende desde el margen temporal del nervio óptico, bajo la fovea hasta la retina temporal (341). La contracción de este músculo podría servir para mantener la fovea centrada durante el movimiento de acomodación (342).

7.4.1.4 Modulación del espesor coroideo

Cómo ha sido descrito, el espesor coroideo no es constante, sino que puede sufrir modificaciones e incluso ser alterado por distintos factores. De por sí la coroides sufre variaciones en su espesor a lo largo del día, presentando su máximo espesor cerca de la media noche y su máximo adelgazamiento al mediodía, siguiendo el ritmo circadiano y con variaciones de hasta 40 micras de espesor (343). Estos cambios son contrarios a los sufridos por la longitud axial.

Además de estos cambios fisiológicos, Wallman et al. (106) demostraron en su estudio de 1995 que la coroides puede variar su espesor en pollos, como respuesta a un determinado desenfoque, aumentando su espesor como respuesta a un desenfoque miópico o adelgazándose ante un desenfoque hipermetrópico. Esta respuesta es muy rápida en el tiempo pudiendo observarse cambios de hasta 100

micras tras sólo unas horas de desenfoque (344) y local, de manera que, si solo una parte de la retina es expuesta al desenfoque, solo esa parte sufrirá los cambios anteriormente descritos (106).

Estos cambios en el espesor coroideo se piensan que son producidos por una redistribución de fluidos en el espacio lacunar.

Las hipótesis que se barajan son: aumento del espesor como respuesta al incremento en la síntesis de proteoglicanos que llevarían agua a la coroides por cambios en la tonicidad (106), un aumento en el tamaño o número de las fenestraciones de la coriocapilaris (345), entrada de líquido de drenaje de la cámara anterior a la coroides (106) o modificación del transporte de fluido a través del epitelio pigmentario de la retina (346).

7.4.1.5 Coroides y emetropización

El proceso de emetropización hace referencia a los cambios que se producen en el sistema óptico del ojo a fin de ajustarse al crecimiento del globo ocular desde la niñez a la adolescencia. Cuando estos cambios no son coordinados, aparecen los distintos defectos refractivos (miopía e hipermetropía). Entender los mecanismos inherentes al proceso de emetropización nos puede ayudar a desarrollar mecanismos para prevenir la miopía.

Diversos trabajos en animales (105,347,348) han mostrado la existencia de una modulación visual del crecimiento de globo ocular dirigida por el desenfoque de la imagen en retina producido por lentes oftálmicas.

Aquellos ojos tratados con lentes positivas sufrían un desenfoque miópico (por delante de la retina) y crecían en menor proporción, volviéndose hipermétropes mientras que los ojos tratados con lentes negativas sufrían un desenfoque hipermetrópico (por detrás de la retina) volviéndose miopes. Al retirar las lentes los ojos producían una respuesta compensatoria en la dirección opuesta acercándose a la emetropización (105).

En pollos, se ha podido demostrar que los cambios se producían tanto a nivel de tamaño del globo ocular como de espesor coroideo (105).

Read et al. (349) demostraron que el efecto era reproducible en humanos. Añadiendo lentes positivas de +3,00 D observaron que la longitud axial, en adultos jóvenes, disminuía en -13 μm mientras que el espesor coroideo aumentaba en aproximadamente +12 μm , por el contrario, las lentes de -3,00 provocaban un incremento de la longitud axial de +8 μm y un adelgazamiento de la coroides de -3 μm . Colocar una lente difusora (Bangerter de densidad 0,2) también producía un efecto sobre la longitud axial que se veía incrementada en 6 μm , mientras que el espesor coroideo disminuía en -6 μm .

Asumiendo que la esclera no modifica su forma como respuesta a la borrosidad, podemos inferir que es la coroides la que, a través de los cambios en su espesor la que “guía” los cambios en la longitud axial de modo que un engrosamiento coroideo, empuja al epitelio pigmentado de la retina hacia adelante buscando eliminar el desenfoque miópico en lo que se conoce como acomodación coroidea. Esta respuesta se produce de forma casi inmediata.

Chiang et al. (350) observaron con OCT en adultos jóvenes, que tras solo 60 minutos de desenfoque inducido por lentes de $\pm 2,00$ la coroides aumentaba o disminuía su espesor en el rango de 15-20 μm .

Estos cambios tan rápidos nos llevan a pensar que la coroides juega un papel esencial en la modificación del tamaño del globo ocular como respuesta a los cambios de desenfoque experimentados en retina, la señal se origina en la retina a través del desenfoque, pero debe atravesar la coroides para llegar a la esclera (no innervada).

Como hemos dicho, la coroides modifica su tamaño empujando a la retina para disminuir el desenfoque, pero la magnitud del movimiento inducido (del orden de 20 micras en humanos) no es suficiente para eliminar dicho desenfoque (del orden de 0,05 D), lo que sugiere que la coroides actúa más bien como un marcador biológico para el estímulo de crecimiento cuando se afina o para detener dicho crecimiento cuando se engrosa (336).

Las vías en las que la coroides puede influir en el crecimiento del globo ocular son:

- Producción de factores de crecimiento como respuesta a las señales enviadas por el epitelio pigmentario de la retina que puedan estimular o inhibir el crecimiento del globo ocular.
- Modificación de la señal que llega a la esclera, a través de cambios en el espesor coroideo.
- Modificación del área de la esclera, y por ende del globo ocular, inducida por cambios en el área de la coroides

7.4.1.6 Cambios coroideos inducidos por la acomodación.

Durante el proceso acomodativo se produce un adelgazamiento coroideo que puede ser debido a fuerzas mecánicas centrípetas asociadas a la acción del músculo ciliar, cambios ópticos guiados por el aumento de la aberración esférica negativa y/o por el retraso acomodativo (LAG) que llevan a un desenfoque hipermetrópico en retina (332).

Woodman et al. (351) midieron el cambio inducido en la longitud axial y el espesor coroideo subfoveal tras realizar un esfuerzo acomodativo de 4,00 D. Para ello usaron reflectometría de baja coherencia mediante el biómetro óptico Lenstar (Haag-Streit AG, Koeniz, Suiza).

Durante el proceso de acomodación se producía una elongación axial del globo ocular y un adelgazamiento coroideo de unas $-8\ \mu\text{m}$ que cesaba rápidamente tras el esfuerzo acomodativo, mientras que la elongación axial tardaba unos minutos en desaparecer. Estos cambios eran mayores en el grupo de pacientes miopes, en los que la elongación era ligeramente mayor y sobre todo tardaba más en revertir y el adelgazamiento coroideo era más marcado con diferencias estadísticamente significativas.

En un estudio posterior de Woodman et al. (342) , mediante OCT, observaron que el esfuerzo acomodativo inducido por una lente de $-6,00\ \text{D}$ producía adelgazamiento coroideo, pero este adelgazamiento no era constante a lo largo de toda el área parafoveal, siendo más acusado en las zonas temporal, inferior e infero-temporal. Este adelgazamiento selectivo puede ser producto del movimiento hacia delante de la coroides y la retina para conseguir mantener una imagen nítida y estable.

7.4.1.7 Cambios coroideos en el ojo miope

Como hemos visto y ha sido demostrado mediante modelos animales, la coroides juega un papel fundamental en los mecanismos de control del crecimiento del globo ocular y en el desarrollo de defectos refractivos.

Diversos estudios han demostrado la relación entre miopía y adelgazamiento coroideo y entre la magnitud del defecto refractivo miópico (en equivalente esférico y longitud axial) y la cantidad de adelgazamiento de la coroides (284). Estos resultados también aparecen en estudios realizados con población pediátrica, apareciendo una relación directa entre el adelgazamiento coroideo y el aumento de la miopía (352–354).

El adelgazamiento coroideo es mayor en el área foveal (354), existiendo asimetría nasal-temporal en los niños miopes frente a los niños emétopes, de manera que aparece un menor adelgazamiento temporal en niños miopes frente al adelgazamiento nasal.

Lee et al. (355) demostraron que, en niños miopes, la zona temporal parafoveal muestra un engrosamiento frente a la fovea central y este mayor engrosamiento está relacionado con una mayor longitud axial y con mayor magnitud de miopía.

Todos estos estudios parecen sugerir que el adelgazamiento coroideo (o el no engrosamiento) durante la niñez supone un biomarcador o indicador del desarrollo o progresión de la miopía, de manera que aquellos ojos que crecen más rápido sufrirán este adelgazamiento de la coroides y los ojos que crecen de forma más lenta sufrirán un ligero engrosamiento.

7.4.2 Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Los métodos tradicionales de observación del polo posterior en vivo no son eficaces a la hora de visualizar la coroides debido a la absorción luminosa que se produce en la retina a nivel del epitelio pigmentado. Por su parte los métodos ultrasonográficos (Scan A y B) a pesar de llegar hasta la coroides proporcionan una resolución muy baja limitando la información que nos proporcionan.

La Tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica iniciada en los años 80 e introducida en la década de los 90. Está basada en la interferometría láser y nos permite obtener imágenes transversales de alta resolución de los tejidos mediante el empleo de luz del rango del infrarrojo (332).

7.4.2.1 Funcionamiento de la OCT

La técnica de OCT está basada en los principios del interferómetro de Michelson. Este instrumento está compuesto por un haz de luz, un divisor de haz y dos espejos.

En la figura 43 podemos ver un esquema del funcionamiento del interferómetro de Michelson

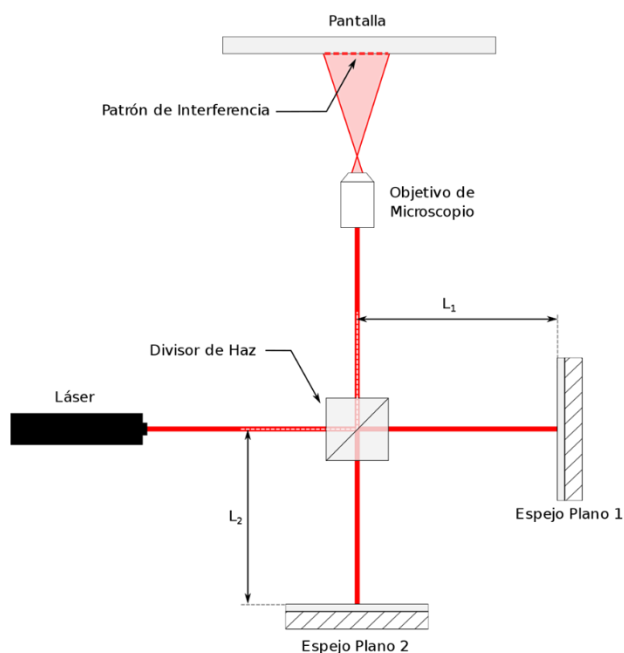


Figura 43 . Esquema del interferómetro de Michelson. Tomada de Felipecock - Trabajo propio, CC BY-SA 4.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=51412597>

En la OCT la fuente de luz es un diodo superluminescente o láser de pulso corto que emite un haz de luz de baja coherencia en el rango de los infrarrojos (820 nm a 830 nm) con un ancho de banda de 20-30nm. Al alcanzar el divisor este haz se divide a su vez en dos, uno que va al espejo de referencia (haz de referencia) y otro que incide sobre la estructura a observar (haz de medida) que funciona como un segundo espejo. Estos haces son de nuevo reflejados e interaccionan uno con el otro creando una serie de interferencias, por último, los patrones de interferencia son recogidos por un detector e interpretados por un sistema informático.

La interferencia puede ser constructiva resultando en un incremento en la intensidad de la luz, cuando ambas ondas están en fase o destructiva si están desfasadas una respecto de la otra, disminuyendo la intensidad resultante o incluso cancelándola si están desfasadas.

El instrumento compara el retraso y la intensidad de la luz reflejada por la estructura a medir con la luz reflejada por el espejo de un modo similar al funcionamiento de los aparatos de ultrasonido proporcionando un registro axial. A partir de múltiples registros axiales podemos construir un corte transversal y a partir de la combinación de estos un cubo tridimensional.

Debido a que la luz empleada es de baja coherencia, la interferencia se produce con distancias de micrómetros logrando una resolución de 10 μm , llegando en los aparatos de alta resolución hasta los 2-3 μm .

La intensidad de la señal dependerá de las características ópticas de los tejidos de forma que cada una de las capas de la retina presentará características propias y por tanto distinta reflectividad. El instrumento, asignará una escala de colores (o grises) en función de la reflectividad captada lo que permitirá interpretar la imagen adquirida, así en el ojo encontraremos (356) :

- Alta Reflectividad: aparecerá presentada en colores blanco intenso (en escala de grises) o color rojo. Es el caso de la capa de fibras nerviosas, los extremos de los fotorreceptores, el epitelio pigmentario, la coriocalpilaris y los grandes vasos
- Reflectividad media: representada en colores grises o verdes y amarillos, se corresponde con las capas plexiformes, externa e interna y la capa limitante interna.
- Baja reflectividad: aparecerá en color gris oscuro o azules como en las capas nuclear interna y externa y en la capa de células ganglionares.
- Nula reflectividad: característica de la cavidad vítrea o de zonas con contenido seroso o edema

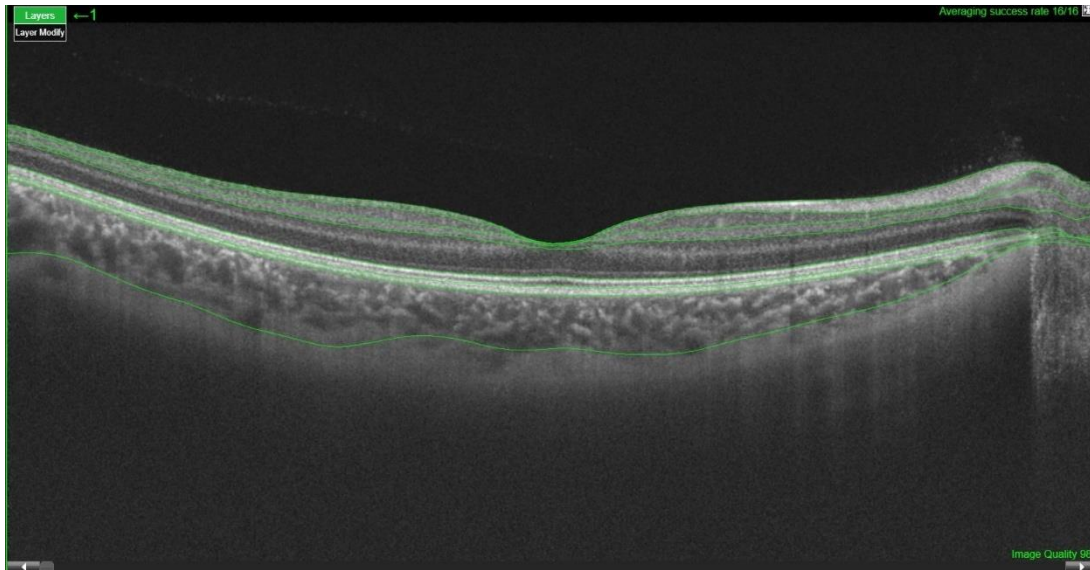


Figura 44 . Segmentación de las distintas capas de la retina y coroides con OCT. Fuente propia.

7.4.2.2 Tipos de OCT

OCT de dominio temporal (Time Domain- TD-OCT)

Fueron los primeros aparatos comercializados, este tipo de OCT proporciona cortes transversales a partir de las imágenes axiales conseguidas mediante el desplazamiento del espejo de referencia. De este tipo tenemos las OCT tipo Stratus, de Zeiss. Estos instrumentos están dejando de usarse debido a la lentitud en la toma de imágenes y la baja resolución de dichas imágenes.

La pérdida de calidad se debe a que, para mantener una buena relación señal-ruido (SNR) el aparato tiene que disminuir la ratio del A-scan o su rango de penetración en los tejidos, condiciones fundamentales para este tipo de instrumentos (357).

OCT de dominio espectral (Spectral Domain- SD-OCT)

A pesar de ser inventada al mismo tiempo que la TD-OCT fue descartada en un primer momento hasta la aparición del estudio experimental de 2002 de Wojtkowski et al. que demostró una mayor sensibilidad y penetración en el tejido (358).

Estos aparatos emplean un diodo superluminescente como fuente emisora de luz, el espejo de referencia permanece fijo y el detector de las imágenes es reemplazado por un espectrómetro, las imágenes son obtenidas a través de la transformación de Fourier. Estos aparatos pueden obtener señales de varias interfases de forma simultánea, aumentando la velocidad de adquisición.

Swept-source OCT (SS-OCT)

Este tipo de OCT emplea una fuente de luz de mayor longitud de onda (en el orden de los 1050nm) y ajustable en el tiempo. La mayor longitud de onda se traduce en una mayor penetración y el ajuste de esta, en mayor velocidad de adquisición. Además, utiliza un fotodetector en lugar de una cámara para la adquisición de las imágenes, consiguiendo resoluciones del orden de 1 μ .

Diversos estudios han demostrado que este tipo de OCT permite medir el espesor coroideo con alta fiabilidad (359,360).

Enhanced Depth imaging (EDI)

Introducido en 2008 por Spaide et al. (361) permite una mayor penetración en el tejido y la visualización de la coroides. En este método el aparato se sitúa más próximo al ojo del paciente para llevar el foco óptico hacia zonas más profundas. Uno de los inconvenientes que encuentra este método es la dispersión de la luz al atravesar los tejidos oculares que se traduce en una pérdida de calidad de la imagen resultante, para ello el aparato realiza varios *scans* sobre el área a evaluar mostrando una imagen resultante del promedio de dichos *scans*.

Este método se ha mostrado fiable a la hora de mostrar la coroides en ojos sanos (284) y comparable a las medidas realizadas con SS-OCT (359).

7.4.3 Coroides y OCT

Como hemos visto la tecnología OCT es capaz de proporcionar imágenes en alta resolución de retina y coroides. Estas imágenes han servido para realizar mediciones del espesor de la capa coroidea en diversos estudios.

Podemos definir el espesor coroideo como la distancia existente entre el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la superficie de la interfase coroido-escleral. Esta interfase es la frontera entre la zona hiporreflectiva de grandes vasos de la coroides y la zona hiperreflectiva de la esclera (362).

En la figura 45 podemos ver una imagen OCT donde se aprecia el espacio coroideo entre la membrana de Bruch y la esclerótica

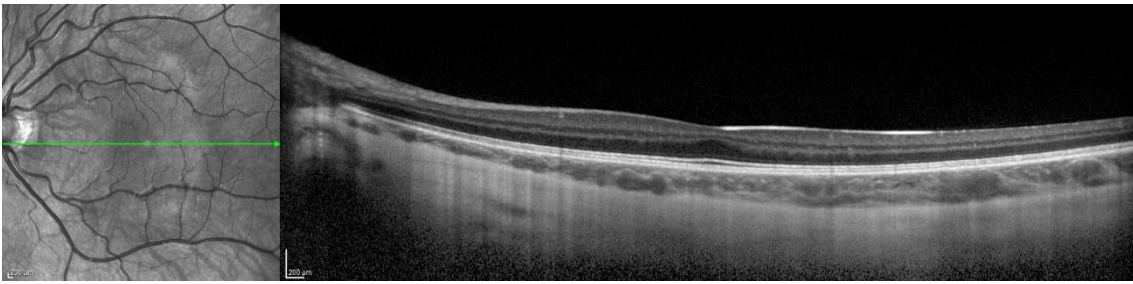


Figura 45. Imagen OCT donde se puede apreciar el espacio coroideo entre el epitelio pigmentado de la retina-membrana de Bruch y la capa altamente reflectiva de la esclerótica

Una de los inconvenientes que encontramos a la hora de medir el espesor de la coroides es que la mayor parte de aparatos del mercado no presentan segmentación de esta capa, teniendo que realizarse de forma manual, si bien, en los últimos tiempos están apareciendo distintos algoritmos de medida automática que han mostrado alta correlación con las medidas manuales (363,364).

La coroides en pacientes normales presenta un espesor subfoveal de entre 203 y 305 μm , este espesor va disminuyendo con la edad (284,365,366). Suele ser más grueso en mujeres (284) pero no existe diferencia significativa entre distintas etnias (367). En el caso de niños y adolescentes este espesor es de entre 245 y 361 μm mostrando variaciones similares a las de los adultos (339,352,353).

El espesor es máximo en el área subfoveal disminuyendo conforme nos alejamos de la misma y siendo este adelgazamiento máximo en la zona nasal más próxima al nervio óptico(365,366,368)

El espesor coroideo tiende a incrementarse desde la infancia hasta la adolescencia, alcanzando un máximo en la juventud para posteriormente comenzar a disminuir con la edad.

Diversos estudios en niños emétopes han demostrado un aumento del espesor coroideo durante la infancia (369), estos resultados contrastan con los estudios realizados sobre niños miopes en los que se ha evidenciado una disminución del espesor coroideo con la edad (370,371) lo que muestra la interrelación entre la miopía y el espesor coroideo en la edad infantil.

La coroides no mantiene su espesor constante a lo largo del día, se ve afectada por los cambios del ritmo circadiano, siendo más gruesa durante la noche y más delgada durante el día y alcanzando el mínimo espesor a medio día, aproximadamente. Estos cambios pueden ser de entre 20 y 60 micras y se creen inducidos por cambios en la capa de Sattler (372).

7.5 Material y Métodos

Este trabajo forma parte del proyecto MASS consistente en un ensayo clínico aleatorizado y controlado a 2 años, que incluyó 79 niños de entre 8 y 12 años con miopía de entre -0,75 D a -4,00 D. y astigmatismo menor de -1,00 D

Los niños fueron divididos de forma aleatoria entre el grupo control corregidos con gafas monofocales (SV) o el grupo de estudio, tratado con lentes de contacto MiSight (LC). Tras dos años de seguimiento el grupo LC experimentó un menor aumento de la miopía (39,32%) y de la longitud axial (LAX) (36,04%) comparado con el grupo control.

Los procedimientos llevados a cabo están explicados en el apartado 5, Material y métodos generales y también pueden ser consultados en publicaciones anteriores (145), pero como resumen:

El estudio fue aprobado por el CEI-R (Comité Regional de Ética en Investigación de la Comunidad de Madrid, España) siguiendo los preceptos de la Declaración de Helsinki. Se solicitó una prórroga del primer dictamen para poder continuar con el último año del estudio.

Tras recibir una explicación sobre el propósito y posibles resultados del estudio de una forma que fuera comprensible para los niños, se obtuvo un nuevo consentimiento informado de todos los participantes individuales involucrados en el mismo. El consentimiento fue firmado personalmente por los niños mayores de 12 años o por su padres o tutores en el caso de que fueran menores de 12 años.

Una vez obtenidas las mediciones, los sujetos del grupo de estudio, MiSight, se dividieron en dos subgrupos: respondedores (R) y no respondedores (NR) en el primer y segundo año de tratamiento.

Para evaluar la respuesta al tratamiento consideramos el punto de corte de crecimiento de la longitud axial cada año de uso de lentes de contacto en menos de 0,11 mm.

- Respondedores: Se definió como "Respondedores" (R) a aquellos sujetos con una elongación axial de menos de 0,11 mm el primer año y 0,22 mm después de dos años de seguimiento.
- No Respondedores: se definió como "no respondedores" (NR) como aquellos sujetos con una elongación axial de 0,11 mm o más el primer año y 0,22 mm o más después de dos años de seguimiento.

El valor de 0,22 mm fue elegido en consonancia con el estudio MASS (145) en el que se utilizó este valor para calcular el tamaño de la muestra. Esto nos llevó a considerar este cambio de longitud axial durante dos años de seguimiento como punto de corte para dividir los sujetos del grupo estudio entre ambas categorías.

7.5.1 Medidas con OCT

Se obtuvieron imágenes de alta calidad mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) a través del tomógrafo de dominio espectral SD-OCT spectralis de Heidelberg Engineering. Este tipo de OCT permite obtener imágenes de modo más rápido, puesto que no precisa del espejo de referencia que si necesitan los instrumentos Time- Domain.

A través de un láser de diodo de longitud de onda de 870 nm, se obtienen imágenes tridimensionales con una resolución axial de 3.9 micras y transversal de 14 micras y una velocidad de 40.000 scans por segundo.

Para conseguir imágenes adecuadas de la coroides y con la máxima definición, se empleó el modo EDI (Enhanced Depth Imagine) que permite conseguir imágenes más nítidas a mayor profundidad.

El método EDI realiza un promedio de 100 B-scans para mitigar la dispersión de luz que se produce al atravesar el haz láser los distintos tejidos. Diversos estudios han demostrado que el método EDI de adquisición de imágenes es altamente eficaz y repetible en ojos normales (285). Los escáneres obtenidos se procesan mediante un software que elimina el ruido y mejora la resolución.

Tras quitar las lentes de contacto, un único observador experimentado, para evitar la posible variabilidad entre examinadores, tomó 3 imágenes consecutivas de cada ojo, en la misma franja horaria (entre las 16:00 y 19:00) para evitar las fluctuaciones fisiológicas del espesor coroideo.

Se ha demostrado que el espesor coroideo subfoveal se ve afectado por diversos factores como la edad, la raza, el género, la longitud axial, la presión intraocular y la presión sanguínea sistólica (332) y que la coroides puede variar su espesor a lo largo del día en más de 40 μ simplemente siguiendo el ritmo circadiano, por lo que se puso especial atención en realizar las medidas dentro del mismo horario para evitar este factor de confusión.

El OCT spectralis incorpora un software de segmentación automática de las 10 capas de la retina que incluye el espesor retiniano total, la capa de fibras nerviosas, de células ganglionares, plexiforme y nuclear internas, plexiforme y nuclear externas, el epitelio pigmentado de la retina y la capa de fotorreceptores. Este software permite mostrar todas las capas o seleccionar una o más capas.

El espesor coroideo fue definido como la distancia entre el límite exterior del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la interfase esclero-coroidea. Esta interfase es la unión entre los grandes vasos hiporreflectivos de la coroides y la esclera hiperreflectiva (373).

Para la obtención de imágenes se empleó el protocolo de una línea horizontal de máxima definición centrada sobre la fóvea. Las imágenes obtenidas fueron revisadas, descartándose aquellas con baja calidad o centrado.

Una vez seleccionada la tomografía de mayor calidad, el investigador mantenía las líneas correspondientes a la membrana de Bruch y la capa limitante Interna. Esta última línea era utilizada para ser desplazada punto a punto y manualmente definir la interfase esclero-coroidea. Posteriormente se utilizaba el calibre aportado por el instrumento para realizar las medidas. Dichas medidas se realizaron subfoveales y a 0,5 (1mm de diámetro) y 1,5 (3 mm de diámetro) a nasal y temporal de la fóvea.

En la figura 46 se pueden observar las líneas que delimitan la capa de la membrana limitante interna (MLI) y la capa más interna de la coroides, la membrana de Bruch (MB):

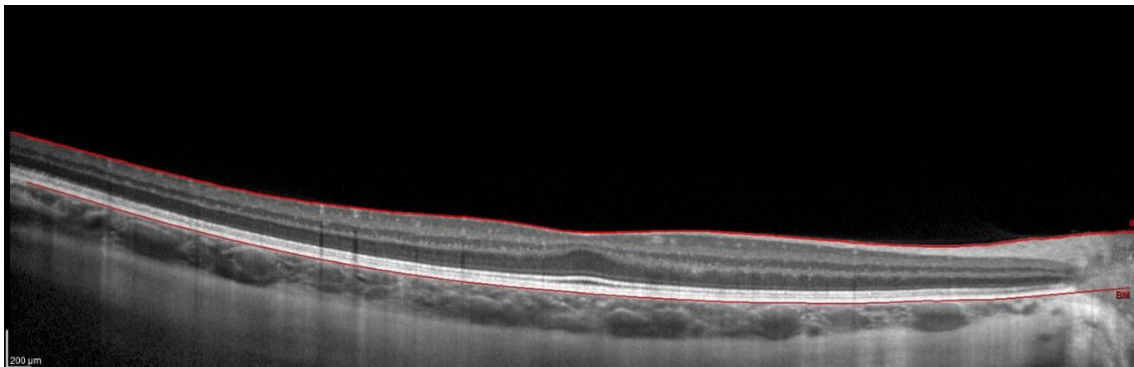


Figura 46. OCT mostrando segmentación de la limitante interna y la membrana de Bruch.

Una vez definidas estas capas, se utilizaba el programa de edición que el propio aparato aporta para desplazar, punto a punto la línea correspondiente a la MLI y delinear el límite más externo, adyacente a la esclera de la coroides:

Las figuras 47-49 muestran el proceso de determinación del límite coroideo, modificando la posición de la línea que define la membrana limitante interna, punto a punto para marcar el límite de la coroides:

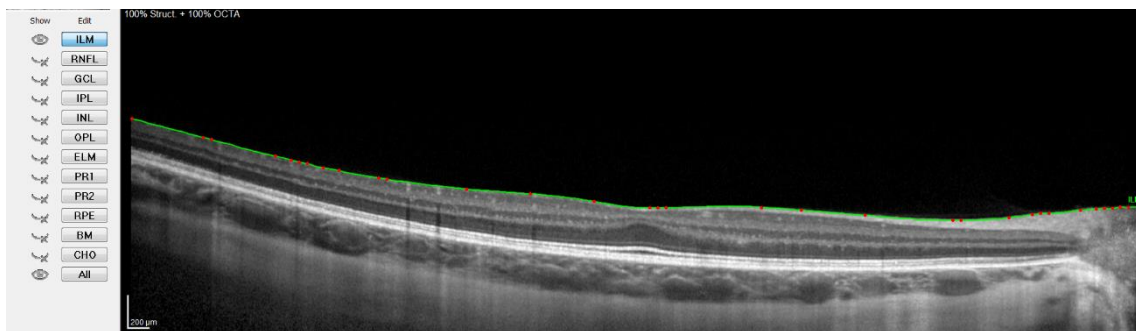


Figura 47. Selección de la línea que delimita la membrana limitante interna sobre una imagen de OCT.

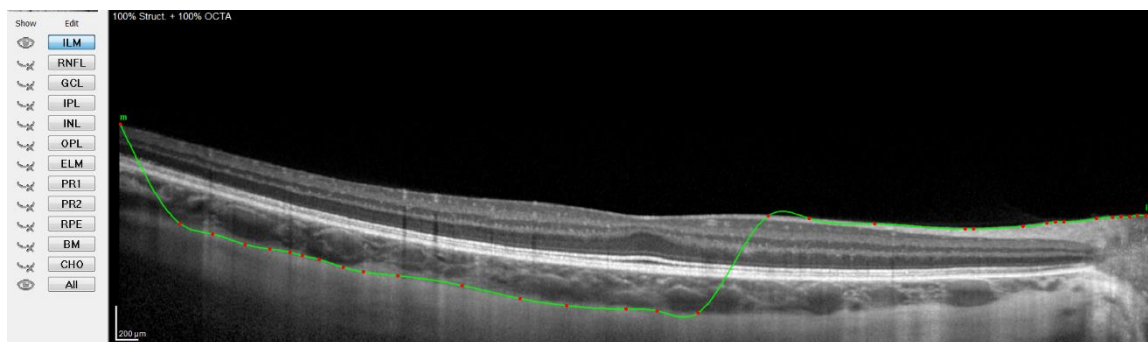


Figura 48. Desplazamiento manual de los puntos que componen la línea que delimita la membrana limitante interna para definir el extremo externo coroideo sobre la imagen de OCT.

En la figura 49 podemos ver cómo desplazando los puntos de la MLI, previamente definidos por el software de la OCT Heidelberg, se puede delimitar el contorno de la capa más externa de la coroides, justo en el límite con la esclerótica.

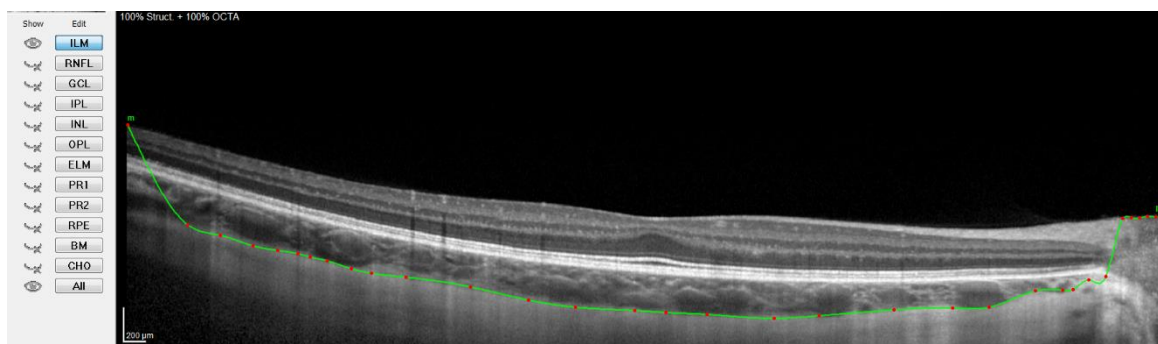


Figura 49. Determinación manual del límite más externo de la coroides sobre la imagen OCT.

Una vez determinado el límite externo de la coroides, se realizaron medidas subfoveales y a uno y tres milímetros de diámetro a nasal y temporal de la fóvea utilizando el calibre que incorpora el software del aparato.

Las figuras 50-54 muestran las medidas realizadas sobre el OI de un paciente tanto subfoveales como a nasal y temporal. El uso del calibre reduce las posibilidades de error de introducir una medida manual sobre las líneas previamente definidas.

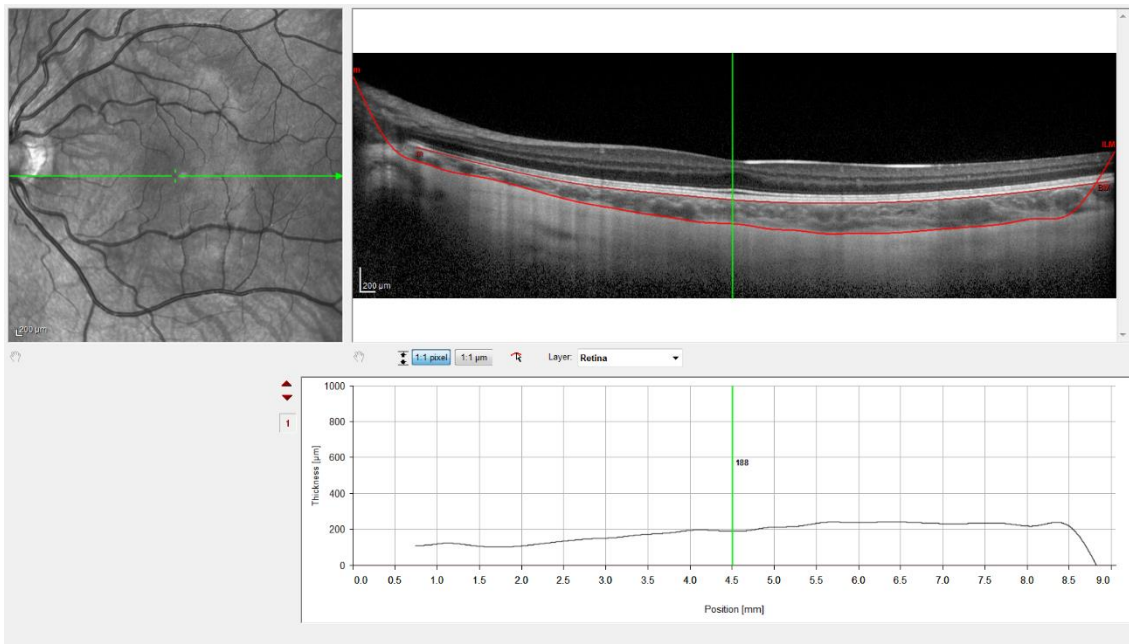


Figura 50. Medida del espesor coroideo subfoveal empleando el calibre que aporta la OCT Heidelberg

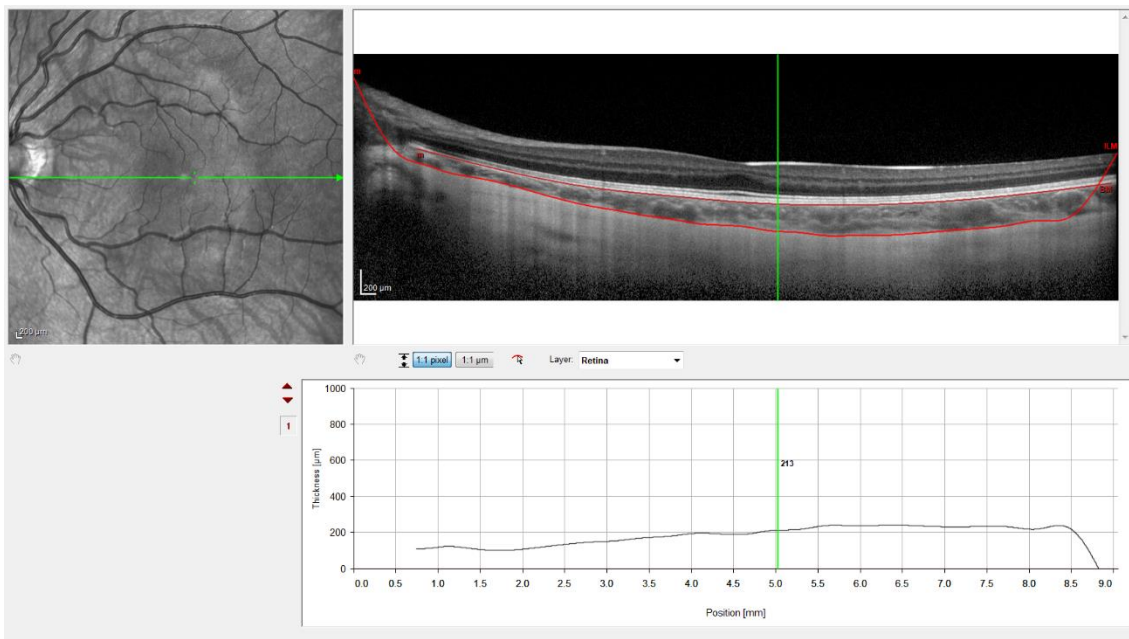


Figura 51. Medida del espesor coroideo a 0,5 mm de distancia temporal de la fóvea (1 mm. de diámetro)

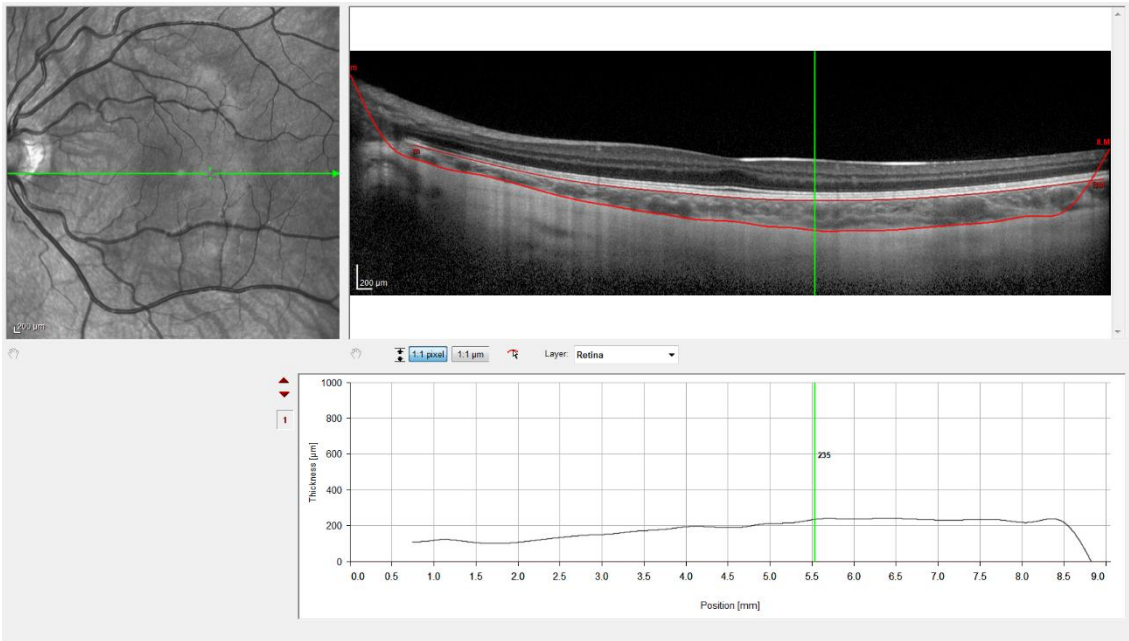


Figura 52. Medida del espesor coroideo a 1,0 mm de distancia temporal de la fóvea (2 mm. de diámetro).

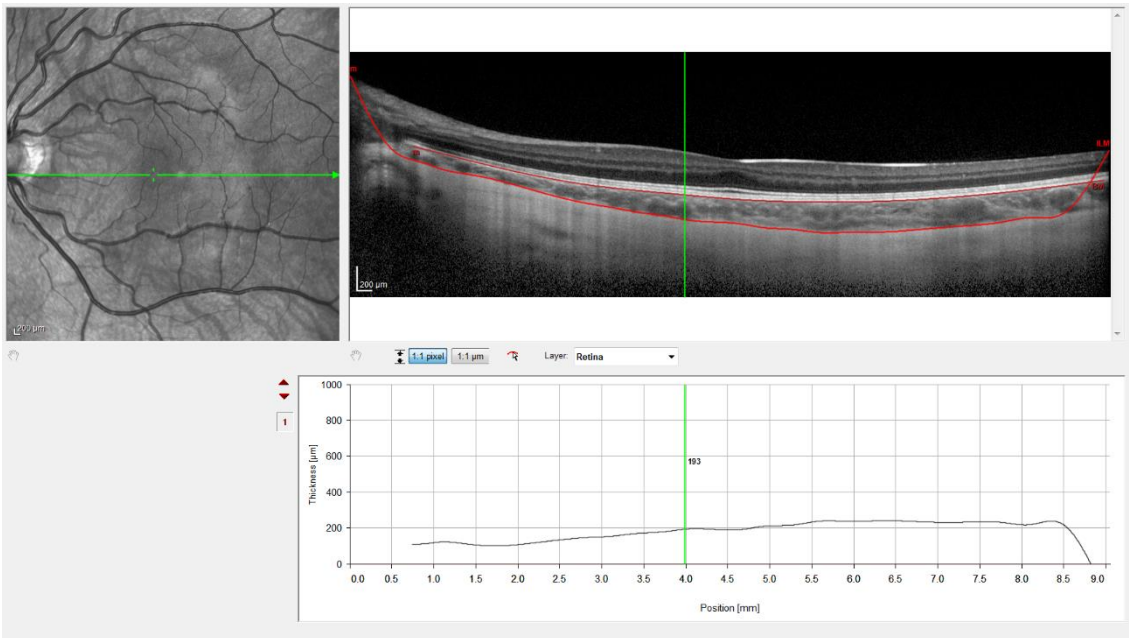


Figura 53. Medida del espesor coroideo a 0,5 mm de distancia nasal de la fóvea (1 mm. de diámetro)

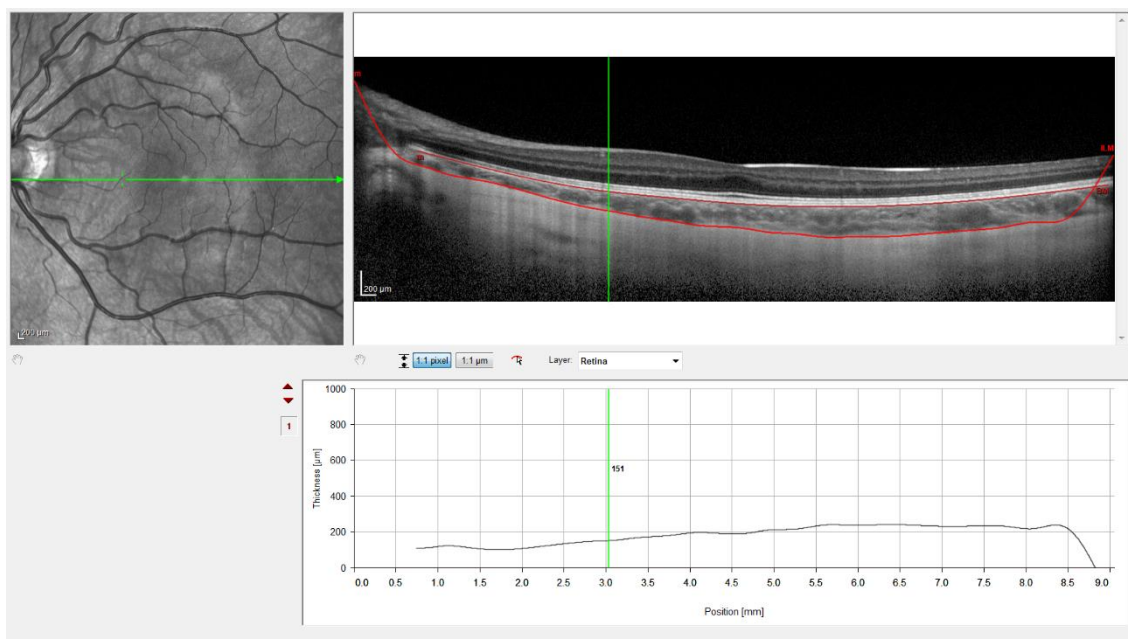


Figura 54. Medida del espesor coroideo a 1,5 mm de distancia nasal de la fovea (3 mm. de diámetro).

7.5.2 Análisis estadístico:

Para llevar a cabo el análisis estadístico, se incluyeron datos de la medida del espesor coroideo de los niños del grupo de estudio y del grupo control. Solo se tuvieron en cuenta los datos pertenecientes al ojo dominante de cada paciente para evitar el factor de confusión de usar datos no independientes de ambos ojos.

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete informático SPSS para Windows (IBM C., Armonk, NY, United States).

Se realizó un análisis descriptivo que incluía el valor promedio y la desviación estándar, estableciéndose el nivel de significancia estadística en el 5%.

Se comparó la distribución normal entre el grupo de estudio y el grupo control mediante el estadístico ANOVA.

Un análisis *post hoc* del tamaño de la muestra necesaria para llevar a cabo el estudio, tomando una potencia estadística de 0,90 y asumiendo una desviación estándar del cambio de la longitud axial en 0,10 mm en dos años determinó en 8 el número de pacientes por grupo necesarios para detectar una variación en la longitud axial igual a 0,22mm ($p=0,05$).

Se registró el cambio en espesor coroideo subfoveal y a 1 y 3 mm de diámetro nasal y temporal comparando los datos obtenidos durante el primer año de seguimiento y la visita inicial y entre el segundo y el primer año de seguimiento.

Los valores positivos indicarían un incremento en el espesor coroideo, mientras que los valores negativos indicarían un adelgazamiento.

Todas las medidas se realizaron en el grupo de estudio (MiSight CLs), en el grupo de control (SV gafas) y en los grupos de respondedores y no respondedores.

Para facilitar el análisis estadístico se crearon 10 nuevas variables definidas como:

- Inc_foveal1: diferencia entre el espesor subfoveal de la visita inicial y el espesor subfoveal en la visita del primer año.
- Inc_foveal2: diferencia entre el espesor subfoveal de la visita del primer año y el espesor subfoveal en la visita del segundo año.
- Inc1_nasal1: diferencia entre el espesor nasal a 1 mm de la fóvea de la visita inicial y el espesor nasal a 1 mm en la visita del primer año.
- Inc2_nasal1: diferencia entre el espesor nasal a 1 mm de la fóvea de la visita del primer año y el espesor nasal a 1 mm en la visita del segundo año.
- Inc1_nasal3: diferencia entre el espesor nasal a 3 mm de la fóvea de la visita inicial y el espesor nasal a 3 mm en la visita del primer año.
- Inc2_nasal3: diferencia entre el espesor nasal a 3 mm de la fóvea de la visita del primer año y el espesor nasal a 3 mm en la visita del segundo año.
- Inc1_temporal1: diferencia entre el espesor temporal a 1 mm de la fóvea de la visita inicial y el espesor temporal a 1 mm en la visita del primer año.
- Inc2_temporal1: diferencia entre el espesor temporal a 1 mm de la fóvea de la visita del primer año y el espesor temporal a 1 mm en la visita del segundo año.
- Inc1_temporal3: diferencia entre el espesor temporal a 3 mm de la fóvea de la visita inicial y el espesor temporal a 3 mm en la visita del primer año.
- Inc2_temporal3: diferencia entre el espesor temporal a 3 mm de la fóvea de la visita del primer año y el espesor temporal a 3 mm en la visita del segundo año.

Estas variables analizaban la diferencia en el espesor coroideo subfoveal, a 1 y 3 mm de la fovea entre el primer año de seguimiento y la visita inicial (ojos aún no tratados) y también el cambio del espesor coroideo subfoveal y a 1 y 3 mm de la fovea entre el segundo y primer año de seguimiento.

La significación de las variaciones se estudió con dos tests pareados (paramétrico y no paramétrico): la t de Student pareada (paired t-test) y el test de Rangos signados de Wilcoxon respectivamente. Estos tests se emplean para comparar una misma variable en dos periodos de tiempo distintos.

Posteriormente para realizar la comparativa entre grupos se empleó la t de student no pareada.

7.6 Resultados

7.6.1 Descripción de la muestra

La descripción demográfica del total de pacientes al inicio del estudio y de la división posterior entre pacientes del grupo estudio y del grupo control puede ser revisada en el apartado 6.6.1 y sucesivos de esta misma tesis. Pero como resumen:

Un total de 65 pacientes (36 niños del grupo MiSight y 29 del grupo control) el primer año y de 51 pacientes (35 niños del grupo MiSight y 16 del grupo control) el segundo año, fueron revisados en la Clínica Novovisión como parte del estudio MASS.

A su vez el grupo LC fue dividido en dos subgrupos, Respondedores al tratamiento (aquellos pacientes que habían sufrido un aumento de la longitud axial menor o igual de 0.11 mm interanual) y no Respondedores (pacientes cuya longitud axial había aumentado más de 0.11 mm)

La tabla 29 muestra las mediciones del espesor coroideo (expresado en micras) subfoveal a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo total de pacientes.

Tabla 29. Espesor coroideo subfoveal a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo total de pacientes.

Variable	N	Visita inicial (espesor \pm SD)	Primer Año (espesor \pm SD)	Segundo Año (espesor \pm SD)
Subfoveal	71	285,8 \pm 50,24	286,0 \pm 45,59	287,7 \pm 39,90
Nasal a 0,5 mm	71	277,6 \pm 51,37	278,7 \pm 46,57	278,2 \pm 38,41
Temporal a 0,5 mm	71	292,3 \pm 51,28	290,7 \pm 46,12	291,4 \pm 41,23
Nasal a 1,5 mm	71	253,7 \pm 57,74	248,2 \pm 51,37	246,5 \pm 43,30
Temporal a 1,5 mm	71	294,3 \pm 54,35	283,6 \pm 48,57	291,8 \pm 43,64

La tabla 30 muestra la comparativa entre el grupo control y el grupo tratado con lentes de contacto MiSight de las mediciones del espesor coroideo subfoveal, a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro. Las medidas coroides vienen dadas en micras, el equivalente esférico (EE) y la queratometría media (KM) en dioptrías y la longitud axial (LAX) en milímetros.

Tabla 30. Espesor coroideo subfoveal a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo de estudio (Misight) frente al grupo control (gafas).

Variable	Visita inicial (media± SD)	Primer año (media± SD)	Segundo año (media± SD)
EE			
MiSight	-2,16 ±0,94	-2,34 ±1,05	-2,61 ±1,20
Gafas	-1,75 ±0,94	-2,18 ±1,01	-2,48 ±1,13
LAX			
MiSight	24,09 ± 0,55	24,21 ±0,58	24,37 ±0,59
Gafas	24,00 ±0,86	24,24 ± 0,86	24,45 ±0,88
KM			
MiSight	44,24 ±1,25	44,17 ±1,20	44,21 ± 1,23
Gafas	44,03 ±1,59	44,06 ±1,57	43,93 ±1,62
Foveal			
MiSight	287,6 ± 53,45	285,1 ±48,00	283,5 ±43,38
Gafas	283,6 ± 46,77	287,2 ±43,22	296,7 ±30,23
Nasal 1 mm			
MiSight	280,1 ± 56,54	278,9 ±49,03	274,7 ±41,24
Gafas	274,7 ±44,99	278,6 ±44,19	285,9 ±31,15
Temporal 1mm			
MiSight	295,0 ±54,30	288,2 ±48,40	287,1 ±44,32
Gafas	289,0 ±47,99	293,6 ±43,80	300,8 ±32,81
Nasal 3 mm			
MiSight	257,2 ±62,00	248,9 ±57,49	242,7 ±46,22
Gafas	249,4 ±52,73	247,4 ±43,59	254,8 ±36,05
Temporal 3 mm			
MiSight	296,6 ±54,86	286,6 ±48,97	286,7 ±43,93
Gafas	291,5 ± 54,45	290,2 ±50,09	303,0 ±42,21

En la tabla 31 se pueden ver las mediciones del espesor coroideo subfoveal, a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en los grupos de pacientes respondedores al tratamiento (R) y no respondedores (N) a un año. El grupo de respondedores estaba compuesto por 19 pacientes mientras que el de No respondedores tenía 17 pacientes. Todas las medidas vienen dadas en micras y aparecen con su valor promedio y desviación estándar (SD).

Tabla 31. Espesor coroideo subfoveal a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo de respondedores y No respondedores a un año.

Variable	Visita inicial (media± SD)	Primer año (media± SD)	Segundo año (media± SD)
Foveal			
R	281,4 ± 48,72	292,9 ± 49,50	288,5 ± 45,24
N	293,5 ± 58,23	276,3 ± 46,14	278,3 ± 42,05
Nasal 1 mm			
R	274,5 ± 51,96	283,7 ± 50,54	277,2 ± 42,61
N	285,4 ± 61,44	273,5 ± 48,25	272,1 ± 40,88
Temporal 1mm			
R	290,1 ± 50,24	298,2 ± 50,11	292,3 ± 48,71
N	299,7 ± 58,81	277,4 ± 45,35	281,6 ± 39,90
Nasal 3 mm			
R	253,3 ± 59,89	257,8 ± 60,98	246,1 ± 53,73
N	261,1 ± 65,27	239,0 ± 53,36	239,1 ± 38,03
Temporal 3 mm			
R	294,5 ± 51,56	296,9 ± 47,61	296,9 ± 47,06
N	298,5 ± 59,10	268,7 ± 46,50	276,0 ± 38,85

En la tabla 32 mostramos las mismas medidas del espesor coroideo subfoveal, a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en los grupos de pacientes respondedores al tratamiento (R) y no respondedores (N) a dos años. En esta ocasión el grupo de respondedores a dos años estaba compuesto por 18 pacientes mientras que el de No respondedores tenía 15 pacientes. De nuevo, todas las medidas vienen dadas en micras y aparecen como valor promedio junto con la desviación estándar (SD).

Tabla 32. espesor coroideo subfoveal a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo de respondedores y No respondedores a dos años.

Variable	Visita inicial (media± SD)	Primer año (media± SD)	Segundo año (media± SD)
Foveal			
R	272,5 ± 45,46	289,7 ± 53,29	284,0 ± 46,23
N	297,0 ± 56,76	281,8 ± 44,90	283,2 ± 42,34
Nasal 1 mm			
R	265,5 ± 49,89	282,0 ± 54,99	277,2 ± 42,61
N	289,2 ± 59,51	273,5 ± 48,25	276,1 ± 40,47
Temporal 1mm			
R	280,7 ± 47,64	303,9 ± 57,23	285,9 ± 48,80
N	303,9 ± 57,23	283,4 ± 45,44	288,1 ± 41,93
Nasal 3 mm			
R	244,6 ± 61,97	251,5 ± 65,23	241,5 ± 55,92
N	265,3 ± 61,98	247,1 ± 52,89	243,6 ± 38,96
Temporal 3 mm			
R	282,8 ± 47,24	292,7 ± 49,70	290,9 ± 47,59
N	305,2 ± 58,43	277,1 ± 47,87	283,6 ± 41,95

7.6.2 Efecto de la lente de contacto MiSight sobre el espesor coroideo.

Como ya ha sido explicado, creamos unas nuevas variables que reflejan el incremento (o la disminución) del espesor coroideo a lo largo del estudio para que fuera más fácil identificar dicho cambio y compararlo entre los distintos grupos de estudio.

En la tabla 33 se pueden observar las diferencias en el incremento del espesor coroideo (Δ) en las zonas subfoveal, a 1 mm de diámetro y a 3 mm de diámetro entre la visita inicial y la del primer año y entre la visita del primer año y la del segundo comparando el grupo de estudio MiSight respecto al grupo control tratados con gafas. Todos los valores vienen dados en micras.

El grupo MiSight estuvo compuesto por 36 pacientes el primer año y 33 pacientes en el segundo año, mientras que el grupo control estuvo compuesto por 29 pacientes el primer año y 15 pacientes en el segundo año de tratamiento.

Tabla 33. Incremento (Δ) del espesor coroideo subfoveal, a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo MiSight y en el grupo control.

Variable	(Δ) Primer año (media \pm SD)	P Valor	(Δ) Segundo año (media \pm SD)	P valor
Foveal				
MiSight	0,472 \pm 36,660	0,7375	-5,212 \pm 24,697	0,4870
Gafas	-1,966 \pm 20,904		0,600 \pm 30,608	
Nasal 1 mm				
MiSight	1,333 \pm 39,555	0,7291	-5,424 \pm 27,249	0,5199
Gafas	-1,517 \pm 26,203		0,600 \pm 35,022	
Temporal 1mm				
MiSight	-3,389 \pm 37,112	0,6939	-5,333 \pm 24,926	0,9009
Gafas	-0,448 \pm 22,214		-4,267 \pm 32,243	
Nasal 3 mm				
MiSight	-6,500 \pm 39,727	0,9608	-9,273 \pm 35,952	0,1347
Gafas	-6,966 \pm 35,273		8,267 \pm 39,278	
Temporal 3 mm				
MiSight	-10,33 \pm 39,371	0,6779	-0,182 \pm 31,062	0,9715
Gafas	-6,483 \pm 33,748		0,200 \pm 40,282	

Como se puede observar en la tabla, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la variación del espesor coroideo entre ambos grupos en ninguna de las distancias evaluadas, a pesar de encontrar un incremento en el espesor subfoveal y Nasal a 1 mm. de diámetro en el grupo de pacientes tratados con MiSight frente a un adelgazamiento en el grupo control.

7.6.2.1 Respondedores Vs no respondedores

Para intentar determinar el efecto de la lente sobre el espesor coroideo en aquellos pacientes que habían respondido mejor al tratamiento realizamos el mismo análisis comparando los incrementos de espesor en el grupo de pacientes respondedores (R) con el grupo de pacientes no respondedores (N) tanto a uno como a dos años.

La tabla 34 muestra las diferencias en el incremento (Δ) comparando entre los pacientes respondedores a un año (aquellos en los que la LAX se incrementó en menos de 0,11 mm durante el primer año) y el grupo de No respondedores (aquellos en los que la LAX se incrementó en más de 0,11 mm durante el primer año). Todos los valores aparecen expresados en micras (μ).

Tabla 34. Incremento (Δ) del espesor coroideo subfoveal, a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo de Respondedores (R) y No respondedores (N) a un año.

Variable	(Δ) Primer año (media \pm SD)	P Valor	(Δ) Segundo año (media \pm SD)	P valor
Foveal				
R	11,526 \pm 30,034	0,0454	-6,111 \pm 28,537	0,8230
N	-11,88 \pm 40,223		-4,133 \pm 20,074	
Nasal 1 mm				
R	9,211 \pm 31,433	0,2112	-8,278 \pm 32,327	0,5185
N	-7,471 \pm 46,422		-2,000 \pm 20,128	
Temporal 1mm				
R	8,105 \pm 27,976	0,0479	-8,333 \pm 25,946	0,4576
N	-16,24 \pm 42,427		-1,733 \pm 24,025	
Nasal 3 mm				
R	4,526 \pm 31,226	0,0779	-11,67 \pm 38,087	0,6820
N	-18,82 \pm 45,273		-6,400 \pm 34,305	
Temporal 3 mm				
R	2,421 \pm 32,051	0,0379	-2,278 \pm 32,568	0,6780
N	-24,59 \pm 42,733		2,333 \pm 30,082	

Como podemos ver en la tabla 34, en el seguimiento del primer año el grupo de **respondedores a un año** experimentó un incremento en todas las zonas evaluadas, mientras que el grupo de no respondedores experimentó un adelgazamiento coroideo en el mismo periodo de tiempo, siendo el cambio estadísticamente significativo en la zona subfoveal y en la coroides temporal tanto a 1 mm como a 3 mm.

En el segundo año de seguimiento, la coroides no siguió engrosándose, incluso comenzó a adelgazarse en el grupo de respondedores, al igual que lo hizo en el grupo de pacientes no respondedores. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en este segundo año.

La tabla 35 muestra las diferencias en el incremento comparando entre los pacientes **respondedores a dos años** (aquellos en los que la LAX se incrementó en menos de 0,22 mm a los dos años) y el grupo de No respondedores (aquellos en los que la LAX se incrementó en más de 0,22 mm a los dos años).

Tabla 35. Incremento (Δ) del espesor coroideo subfoveal, a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo de Respondedores (R) y No respondedores (N) a dos años.

Variable	(Δ) Primer año (media \pm SD)	P Valor	(Δ) Segundo año (media \pm SD)	P valor
Foveal				
R	17,200 \pm 30,069	0,0183	-5,667 \pm 30,677	0,9249
N	-11,48 \pm 36,868		-4,833 \pm 19,306	
Nasal 1 mm				
R	16,533 \pm 30,275	0,0498	-9,067 \pm 34,872	0,5155
N	-9,524 \pm 42,420		-2,389 \pm 19,358	
Temporal 1mm				
R	14,467 \pm 27,992	0,0124	-9,333 \pm 26,567	0,4087
N	-16,14 \pm 38,103		-2,000 \pm 23,714	
Nasal 3 mm				
R	6,867 \pm 33,827	0,0880	-9,933 \pm 41,687	0,9250
N	-16,05 \pm 41,607		-8,722 \pm 31,643	
Temporal 3 mm				
R	9,933 \pm 28,917	0,0071	-1,800 \pm 33,435	0,7896
N	-24,81 \pm 39,991		1,167 \pm 29,855	

La tabla 35 muestra que en el seguimiento del primer año el grupo de **respondedores a dos años** experimentó un incremento en el espesor coroideo en todas las zonas analizadas, mientras que el grupo de no respondedores experimentó un adelgazamiento coroideo en el mismo periodo de tiempo. El cambio fue estadísticamente significativo a todas las distancias evaluadas, salvo en la distancia nasal a 3mm.

De nuevo, en el segundo año de seguimiento, la coroides no siguió engrosándose, incluso comenzó a adelgazarse en el grupo de respondedores, al igual que lo hizo en el grupo de pacientes no respondedores. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en este segundo año.

Teniendo en cuenta estos resultados, podríamos decir que la lente de contacto de desenfoque periférico MiSight no ejerce un cambio significativo sobre el espesor coroideo al comparar un grupo de pacientes tratados con este tipo de lente frente a un grupo control tratado con lentes oftálmicas.

Si dividimos el grupo de pacientes tratados con lente de contacto entre aquellos que han respondido adecuadamente al tratamiento y los que no han obtenido beneficio, vemos que se produce un ligero incremento del espesor coroideo en prácticamente todas las distancias de medición (subfoveal, 1 y 3 mm

de diámetro) en aquellos pacientes que respondían frente un adelgazamiento en los pacientes no respondedores a dicho tratamiento. Este efecto se podía comprobar en el primer año de porte de la lente de contacto desapareciendo en el segundo año, tanto para aquellos pacientes que respondían adecuadamente al tratamiento a un año como para aquellos que respondían adecuadamente a dos.

7.6.2.2 Efecto Rebote

Cómo vimos en el Estudio 2, una vez finalizado el estudio inicial, los participantes fueron invitados a participar en una nueva fase que se extendería hasta un año tras el trabajo inicial para completar un total de 3 años de seguimiento. Este tercer año sirvió para examinar la posibilidad de que se produjera un efecto rebote tras el cese de uso de las lentes de contacto MiSight.

En la tabla 36, podemos ver el incremento que se produjo en los espesores coroides a las distintas distancias analizadas en los pacientes que completaron este tercer año de seguimiento.

Tabla 36. Incremento (Δ) del espesor coroidal subfoveal, a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el tercer año de seguimiento. Efecto Rebote

Variable (cambio)	(Δ) MiSight-C (n=12) (media \pm SD)	(Δ) MiSight-D (n=15) (media \pm SD)	(Δ) Gafas (n=11) (media \pm SD)	P Valor NP
Subfoveal	9,167 +/- 29,722	-13,667 +/- 31,467	-11,909 +/-27,372	0,9063
Nasal a 0,5 mm	7,083 +/- 28,611	-20,067 +/- 28,844	-13,00 +/- 21,818	0,6070
Temporal a 0,5 mm	12,833 +/- 29,139	-6,733 +/- 35,520	-16,091 +/- 35,521	0,5894
Nasal a 1,5 mm	-1,250 +/- 34,209	-23,200 +/- 31,627	-26,455 +/- 22,678	0,8053
Temporal a 1,5 mm	6,500 +/- 33,417	9,933 +/- 44.853	-10,455 +/- 33,322	0,3206

Como vemos en la tabla, el grupo inicial se dividió en 3 grupos, el de pacientes que continuaron utilizando MiSight (MiSight-c), aquellos que dejaron de utilizar las lentes y optaron por otro método de compensación (Misight-D) y los pacientes del grupo control que siguieron adaptados con gafas en este tercer año (Gafas), los valores de los incrementos aparecen en micras.

En aquellos pacientes que discontinuaron el uso de la lente de contacto se produjo un adelgazamiento coroidal a todas las distancias evaluadas, pero este adelgazamiento fue similar al que sufrieron los pacientes del grupo control sin que apareciera significación estadística, por lo que no hubo un adelgazamiento excesivo y por lo tanto podemos inferir que no se produjo un efecto rebote, en cuanto al adelgazamiento coroidal, en aquellos pacientes que cesaron el uso de la lente de contacto.

7.7 Discusión

La aparición de la OCT como método rápido y no invasivo de obtención de cortes transversales del espesor retiniano y coroideo in vivo ha permitido aumentar exponencialmente el conocimiento de esta capa en estos últimos años. El desarrollo tecnológico ha derivado en aparatos que permiten penetrar más profundo en los tejidos, con mejor definición y con campos de exploración más amplios facilitando dicha exploración.

La coroides es una capa compleja con gran implicación en los procesos que regulan el crecimiento del globo ocular como ha sido ampliamente demostrado. Debido a su naturaleza vascular, la coroides se encarga de la síntesis de diversos factores de crecimiento relacionados con la angiogénesis (374) y relacionados con la etiología de patologías como la DMAE. Algunos autores, como Nickla and Wallman han hipotetizado sobre la importancia que tiene esta capacidad de producción de factores de crecimiento en la coroides a la hora de influenciar sobre la biosíntesis en la esclera y sobre la regulación del crecimiento del globo ocular (336). Como vimos en la introducción, el espesor coroideo y la longitud axial en humanos, puede ser transitoriamente alterada mediante la imposición de un desenfoque hipermetrópico o miópico haciendo que dicho espesor coroideo se vea aumentado o disminuido (349).

Estos cambios prematuros nos inducen a pensar que la coroides podría funcionar como un “marcador biológico” que, a través de la borrosidad recibida en la retina, precipitara los cambios a nivel de la esclera, donde se producen los cambios estructurales a largo plazo, de modo que un crecimiento acelerado del globo ocular aparece asociado a un adelgazamiento coroideo y por el contrario un crecimiento más lento del globo ocular se asocia a un engrosamiento coroideo.

Estudios previos han demostrado en condiciones experimentales que las coroides más delgadas están asociadas con el desarrollo de miopía y las coroides más gruesas con la inhibición de la miopía (105,106,375). De este modo, el engrosamiento coroideo observado en niños no miopes podría actuar, ralentizando o incluso limitando el crecimiento del globo ocular en un intento de prevenir la instauración de la miopía.

Diversos artículos han demostrado la influencia de los distintos métodos empleados en el control de la progresión miópica sobre el espesor coroideo. Los tratamientos farmacológicos, la exposición a la luz solar y los tratamientos ortoqueratológicos producen un incremento en el espesor coroideo sobre todo en el área Subfoveal y zona temporal parafoveal.

Nuestro trabajo, es el primer estudio en comparar la variación del espesor coroideo en un grupo de pacientes tratados con lentes de contacto MiSight frente a un grupo control tratado con gafas monofocales.

También es el primer estudio que compara dicha variación entre pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento con ese tipo de lentes. Por lo tanto, los resultados de este estudio ayudarán a comprender mejor la influencia de la lente MiSight sobre el grosor de la coroides.

Como hemos visto, no encontramos diferencias en el incremento del espesor coroideo entre el grupo MiSight y el grupo control que usaba lentes oftálmicas monofocales. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Breher et al. (376), en un estudio en el que describe el efecto a corto plazo (30 min) del desenfoque monocular impuesto por dos tipos de lente contacto multifocal (Proclear multifocal 'Dominante de lejos' con adición de +2,50 D y Proclear multifocal 'No dominante de lejos' con adición +2,50 D) sobre el espesor coroideo de 18 adultos jóvenes miopes. El estudio mostró que los períodos cortos de uso de estas lentes multifocales condujeron a cambios pequeños y no significativos en el espesor coroideo llegando a la conclusión de que los cambios en la coroides podrían no ser el factor principal del efecto protector de las CL multifocales en el control de la miopía.

Sin embargo, en el caso de los pacientes **respondedores a un año**, observamos un incremento del espesor coroideo en todas las zonas medidas tanto Subfoveal como nasal y temporal, frente al grupo de pacientes no respondedores y el grupo control que mostraban un adelgazamiento en dichas zonas, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($P \leq 0,05$) en las zonas:

- **Subfoveal** durante el primer año se observó un engrosamiento en $11,526 \pm 30,034 \mu\text{m}$ mientras que el grupo de pacientes no respondedores sufría un adelgazamiento de $-11,88 \pm 40,223 \mu\text{m}$ y el grupo control también sufría este adelgazamiento en $-1,966 \pm 20,904 \mu\text{m}$.
- **Temporal a 0,5 mm** de distancia de la fovea, encontramos un engrosamiento de $8,105 \pm 27,976 \mu\text{m}$ en el grupo de respondedores frente a un adelgazamiento de $-16,24 \pm 42,427 \mu\text{m}$ en el grupo de no respondedores y un ligero adelgazamiento en el grupo control $-0,448 \pm 22,214 \mu\text{m}$.
- **Temporal a 1,5 mm** de distancia de la fovea, encontramos un engrosamiento de $2,421 \pm 32,051 \mu\text{m}$ en los respondedores frente a un importante adelgazamiento en los no respondedores de $-24,59 \pm 42,733 \mu\text{m}$ ($P \text{ valor} = 0,0379$) y adelgazamiento en el grupo control de $-6,483 \pm 33,748 \mu\text{m}$.

Si atendemos al grupo de **respondedores a dos años**, durante el primer año, de nuevo encontramos resultados similares, un incremento en todas las medidas, apareciendo diferencias estadísticamente significativas ($P \leq 0.05$) en:

- **Subfoveal:** incremento del espesor coroideo Subfoveal durante el primer año en $17,200 \pm 30,069 \mu\text{m}$ en el grupo de pacientes respondedores, mientras que el grupo de pacientes no respondedores sufría un adelgazamiento de $-11,48 \pm 36,868$.
- **Temporal a 0,5 mm** de la fovea, encontramos un incremento de $14,467 \pm 27,992$ en el grupo de respondedores frente a un adelgazamiento de $-16,14 \pm 38,103$ en el grupo de no respondedores.
- **Temporal a 1,5 mm** de la fovea, encontramos un engrosamiento de $9,933 \pm 28,917$ en los respondedores frente a un importante adelgazamiento en los no respondedores de $-24,81 \pm 39,991$.
- **Nasal a 0,5 mm** de la fovea encontramos un incremento de $16,533 \pm 30,275$ en el grupo de respondedores frente a un adelgazamiento de $-9,524 \pm 42,420$ en el grupo de no respondedores.

Estos resultados podrían ser el punto de partida de nuevas investigaciones sobre el papel del espesor coroideo como predictor de la eficacia del tratamiento de control de la miopía con las lentes MiSight. Li et al. (377), también sugirieron que el espesor coroideo podría funcionar como predictor de la efectividad del tratamiento con lentes de ORTO-K.

En el segundo año de tratamiento, ninguno de los dos grupos de respondedores (a un año o a dos) mantuvo el engrosamiento coroideo, lo que nos puede llevar a pensar que los cambios son precoces y se suceden de forma rápida. Esos cambios pueden deberse a la acción de biomarcador atribuible a la coroides. Una vez que la señal está enviada ese efecto podría cesar, lo que explicaría el adelgazamiento coroideo en el segundo año de tratamiento en todos los grupos. Esta función de biomarcador de la coroides se ha postulado en sentido inverso atribuyendo al adelgazamiento coroideo precoz, categoría de predicción de la progresión de la miopía (352).

Apoyando esta teoría encontramos diversos estudios realizados con ORTO-K. Loertscher (378) encontró un aumento significativo del espesor coroideo en niños tratados con ORTO-K tras un periodo corto de uso de las lentes (26 ± 18 días). Similares resultados encontraron Chen et al. (239) y Li et al (377).

Estos cambios precoces del espesor coroideo también se han encontrado al estudiar la influencia de las vías ON/OF sobre el desarrollo de la miopía en pacientes jóvenes. En un estudio de Aleman et al. (109) la coroides se volvió más delgada en solo 1 h cuando los sujetos leyeron texto negro sobre fondo blanco, pero se volvió más gruesa cuando leyeron texto blanco sobre fondo negro. Por lo tanto, la lectura de texto blanco desde una pantalla o tableta negra podría inhibir la miopía, mientras que el texto negro convencional sobre fondo blanco podría estimular la miopía (109).

Respecto al posible efecto rebote, como hemos visto, se produjo un adelgazamiento coroideo a todas las

distancias evaluadas en el grupo de pacientes que habían cesado el uso de las lentes de contacto, pero este adelgazamiento fue similar al que se produjo en el tercer año de estudio, en los pacientes del grupo control, sin diferencias estadísticamente significativas, por lo que no se produjo un efecto rebote. Estos hallazgos ayudarían a afianzar la impresión de que, una vez lanzada la señal para inducir el cambio en el crecimiento del globo ocular, la coroides minimiza su influencia, por lo que podría servir como biomarcador en los momentos iniciales.

7.7.1 Variaciones en el espesor coroideo inducidos por métodos de control de miopía.

7.7.1.1 Tratamientos farmacológicos

El papel de los fármacos antagonistas de la acetilcolina, como la atropina, en el control de la progresión de la miopía, tanto en animales (379,380) como en humanos (381,382), es ampliamente conocido. El mecanismo por el que la atropina realiza esta acción no está aún determinado. En un primer momento se pensaba que la atropina controlaba la progresión miópica a través de su capacidad ciclopléjica, pero se ha demostrado su efecto en mamíferos sin sistema acomodativo (383). La teoría de acción a través de la retina tampoco ha sido refutada puesto que las lesiones de las neuronas colinérgicas de la retina no disminuyen el efecto inhibitorio del fármaco (384). Respecto a la coroides, Nickla y Cheng demostraron que al inyectar atropina y pirenzepina en ojos de aves se inducía un incremento del espesor coroideo transitorio de unas 75 μm (385).

Sanders et al. demostraron que la instilación de homatropina al 2% en adultos jóvenes (27 ± 4 años) provocaba el incremento del espesor coroideo subfoveal en +14 μm y un valor similar en la zona de 3mm para-foveal, pasados 60 minutos (386).

Posteriormente Zhang et al mostraron un efecto similar, en niños de entre 5 y 10 años a los que administraron atropina al 1% con un incremento de +15 μm (387).

Oner et al. también obtuvieron resultados en la misma dirección (+21 μm) usando ciclopentolato al 1%, efecto no logrado con tropicamida al 1% (388).

Otros elementos farmacológicos como la dopamina (389) y el óxido nítrico (390) han demostrado influencia sobre el espesor coroideo en modelos animales.

7.7.1.2 Exposición a la luz

Como ya hemos explicado, la exposición a la luz es uno de los factores ambientales que juegan un papel importante a la hora de regular el crecimiento del globo ocular. En nuestro trabajo sobre los factores predisponentes para el éxito del tratamiento con las lentes de contacto MiSight (391), el factor principal de dicho éxito era pasar más de 4 horas semanales al aire libre.

Estudios en animales han demostrado que aumentando la exposición diaria a altas intensidades lumínicas se logra inhibir el desarrollo de miopía (392). La coroides parece jugar un papel en estos resultados, ya que se ha podido observar un incremento en el espesor coroideo en pollos expuestos diariamente a elevadas cantidades de luz (393).

También en humanos gran cantidad de estudios han demostrado que aquellos niños que pasan más horas haciendo actividades al aire libre tienen un menor riesgo de desarrollar miopía, sugiriéndose que la mayor exposición a la luz solar puede estar detrás de este efecto (89).

A pesar de estas evidencias, existen muy pocos artículos que hayan examinado los efectos de la exposición de la luz solar sobre el espesor coroideo, pero Read et al. (394) demostraron que, aquellos niños habitualmente expuestos a grandes cantidades de luz solar mostraban un mayor engrosamiento coroideo en un estudio desarrollado a lo largo de 18 meses.

Por su parte, Ahn et al. (395) encontraron que 4 horas de exposición a luz brillante durante la noche provocaba un adelgazamiento significativo de la coroides que podría sugerir interacción entre el momento del día en que se produce la exposición a la luz y los efectos sobre la coroides de dicha exposición. Es decir, el incremento en el espesor coroideo no es solo dependiente de la exposición a la luz brillante, sino que depende también del momento en que el ojo recibe esta exposición siendo efectiva durante las horas diurnas.

7.7.1.3 Ortoqueratología

La ortoqueratología (ORTO-K) es una técnica de adaptación de lentes de contacto semirrígidas, generalmente en uso nocturno, que corrige la miopía leve o moderada mediante el aplanamiento de la córnea central, lo que provoca un incurvamiento de la periferia media corneal (396). Este incurvamiento induce un desenfoque miópico de entre 2,00 y 3,00 D. a unos 20º del ápex corneal. Diversos artículos han demostrado que la ORTO-K es capaz de ralentizar la progresión de la miopía en niños y jóvenes entre un 30 y un 60% respecto a niños no tratados (397–400).

Li et al. en su trabajo de 2017 (401) encontraron resultados similares a los de nuestro trabajo al comparar 29 pacientes tratados con ORTO-K, frente a un grupo control de 21 pacientes tratados con gafas monofocales. En su caso, se observó diferencia estadísticamente significativa al comparar el incremento de longitud axial entre el grupo de pacientes tratados y los pacientes del grupo control, a 6 meses de seguimiento ($0,06 \pm 0,10$ mm vs. $0,17 \pm 0,10$ mm, $P < 0,001$).

Del mismo modo, encontraron un incremento del espesor coroideo subfoveal, tanto al mes como a los 6 meses en el grupo de pacientes tratados con ORTO-K frente al grupo control que mostró un ligero adelgazamiento ($15,78 \pm 11,37$ μ m vs. $-2,98 \pm 8,96$ μ m, $P < 0,001$ (al mes); $21,03 \pm 12,74$ μ m vs. $-2,50 \pm 14,43$ μ m, $P < 0,001$ (a los 6 meses)) y determinaron que la mayor parte del peso en el incremento del espesor Subfoveal se daba como consecuencia de cambios en la capa de grandes vasos coroidea, probablemente inducido por un aumento del flujo sanguíneo en estos vasos más grandes y posteriores.

El incremento en el espesor de la coroides se observó desde la primera revisión al mes y se mantuvo a los 6 meses, pero no se observó que este incremento fuera a más, sino que se mantuvo constante en ese periodo de tiempo.

Chen et al. en otro estudio de 2016 (239), compararon un grupo de niños de entre 7 y 17 años, 39 de los cuales fueron tratados con ORTO-K con un grupo de 38 niños tratados con gafas monofocales. Los pacientes del grupo ORTO-K vieron incrementado su espesor coroideo tras 3 semanas de uso de las lentes, en el área parafoveal en $21,8 \pm 25,2$ μ m, sin que hubiera cambios en los pacientes del grupo control ($0,1 \pm 19,7$ μ m). Al igual que en nuestro estudio, el engrosamiento fue mayor en las regiones temporales.

En contraposición a estos estudios, Gardner et al. (402) no encontraron engrosamiento coroideo significativo en pacientes tratados con ORTO-K tras 9 meses seguimiento en un grupo de 9 pacientes, aunque, posiblemente, este estudio presenta importantes limitaciones debido a la pequeña muestra de partida que además presentaba diferencias sustanciales intra-grupo en el espesor coroideo.

7.7.1.4 Lentes oftálmicas

Haug et al. (403) encontraron que las gafas con lentes esféricas frenaron la reducción del espesor coroideo tras su uso prolongado, siendo las lentes altamente esféricas las que mostraron un efecto más pronunciado.

En el mismo sentido, se ha observado que el engrosamiento coroideo con gafas de desenfoque periférico de segmentos múltiples incorporados (DIMS) se mantiene durante un período de 2 años (224), coincidiendo con la eficacia de dichas lentes al ralentizar la elongación del ojo.

7.7.2 Otras consideraciones.

Diversos estudios realizados en niños y adultos han cartografiado el espesor coroideo del polo posterior (404) y en todos ellos los resultados siempre muestran una coroides más fina en la zona nasal frente a la zona temporal y en la zona inferior frente a la superior. Estos resultados también se dieron en nuestra investigación como queda reflejado en la tabla 29 donde podemos ver que, en la visita inicial, el espesor coroideo subfoveal fue de $285,8 \pm 50,24$, disminuyendo conforme nos desplazábamos a nasal ($277,6 \pm 51,37$ a 0,5 mm y $253,7 \pm 57,74$ a 1,5 mm de distancia de la fovea) y engrosándose hacia temporal ($292,3 \pm 51,28$ a 0,5 mm y $294,3 \pm 54,35$ a 1,5 mm de distancia de la fovea).

Read et al. (352) encontraron una importante interacción entre el error refractivo y las distintas regiones coroides de forma que la diferencia de espesor coroideo entre niños miopes y no miopes se veía incrementada en la zona foveal central. Esta zona presenta una elevada concentración de células de musculo liso suave avascular que puede conferir una mayor capacidad de modificar el espesor coroideo en esa zona mediante la contracción de estas células.

Nickla Y Wallman (336), además relacionan esta capacidad con la variación del espesor coroideo como respuesta asociada al desarrollo de un defecto refractivo. Si el espesor de la coroides se ve influenciado por señales provenientes de la retina la diferencia regional encontrada entre niños miopes y no miopes podría indicar que la señal para el cambio coroideo también podría variar regionalmente.

La diferencia de espesor coroideo, entre las regiones nasal y temporal puede ser atribuida factores anatómicos, como la distribución de la vascularización corioidea y la inserción del nervio óptico en el globo ocular (405).

La principal fuente de suministro de sangre a la cabeza del nervio óptico y la coroides hasta el ecuador es la circulación de la arteria ciliar posterior, que también irriga el epitelio pigmentario y la parte más externa de la retina y, cuando hay una arteria ciliarretiniana, todo el grosor de la retina en esa región. Sohan en sus diversos estudios encontró que estas arterias se dividen en distintas ramas:

Ramas cortas: que a su vez se subdividen en paraópticas, muy próximas al nervio óptico y distales, más numerosas y que entran atravesando la esclera, más alejadas del nervio óptico y que discurren radialmente hacia el ecuador. Las ramas temporales distales entran en el globo ocular en la región macular.

Ramas largas: entran en el plano horizontal del globo ocular y discurren de forma radial hasta el iris.

Estas diferencias en la entrada y distribución de la vascularización puede tener influencia a la hora de conferir una mayor capacidad de engrosamiento a la zona temporal para-foveal.

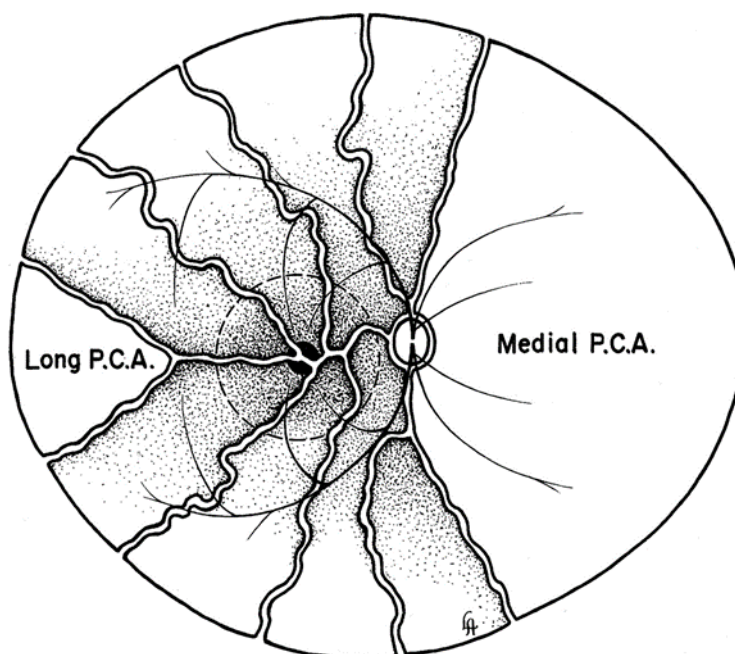


Figura 55. Circulación arterial posterior. (Tomado de Hayreh) (405)

Otro elemento anatómico que podría explicar la diferencia en la variación del espesor coroideo es la disposición del músculo liso en el espacio coroideo. Debido a que la variación en el espesor coroideo sucede de forma muy rápida (hasta 100 μm en apenas 3-4 horas en pollos jóvenes) Kee et al (406), postularon que este cambio se debía originar en la acción muscular antes que por otro tipo de mecanismos. La contracción de este músculo funcionaría en el sentido de extraer líquido de la coroides, adelgazándola.

Las neuronas coroideas intrínsecas parecen desempeñar un papel importante en los cambios de la musculatura lisa, la modulación de los cambios en el grosor coroideo y el flujo sanguíneo durante el crecimiento ocular (407). La coroides humana contiene células musculares lisas vasculares y no vasculares inervadas por neuronas coroideas intrínsecas (408). Estas neuronas podrían regular el flujo sanguíneo coroideo mediante la producción de vasodilatadores como el óxido nítrico y el polipéptido intestinal vasoactivo en las células musculares lisas (407). Como resultado, el flujo sanguíneo coroideo aumentaría produciendo engrosamiento de la coroides.

Estudios del efecto del desenfoque inducido por lentes oftálmicas en humanos han demostrado que la imposición de un desenfoque hipermetrópico en retina, mediante lentes negativas conduce no solo a la elongación axial sino también al adelgazamiento coroideo, y viceversa, un desenfoque miópico conlleva un engrosamiento coroideo asociado (349).

Similar efecto se ha demostrado con lentes de contacto monofocales. Los cambios de espesor oscilan entre 2 μm y 15 μm para diferentes potencias y tiempos de desenfoque (350). El efecto parece ser más pronunciado con el desenfoque miópico que con el desenfoque hipermetrópico, y más pronunciado en la coroides nasal (350). En nuestro estudio no hubo diferencias significativas entre el grupo tratamiento y el grupo control, pero al dividir el grupo tratado con MiSight entre pacientes respondedores y no respondedores las diferencias aparecieron fundamentalmente en la zona subfoveal y la zona temporal.

Woodman-Pieterse et al (342) por su parte encontraron que durante el proceso de acomodación se producía un adelgazamiento coroideo más prominente en el meridiano temporal, con la magnitud del adelgazamiento aumentando con una mayor excentricidad respecto a la fovea. La magnitud del adelgazamiento observado en la coroides parafoveal temporal durante el proceso acomodativo fue un 200% mayor que el adelgazamiento coroideo subfoveal.

Diversos estudios han demostrado que el espesor coroideo no es constante a lo largo del día, sino que se ve influenciado por el ritmo circadiano. Tan et al. (409) encontraron una variación diurna significativa en el grosor coroideo en sujetos normales, con un grosor máximo en la mañana y una disminución progresiva durante el día hasta un mínimo relativo que se producía sobre las 17:00 horas. Por el contrario, Chakraborty et al. (410) encontraron un incremento del espesor coroideo desde las 12:00 de la mañana con un máximo a las 18:00 horas. Para evitar esta influencia en nuestro estudio todas las medidas coroideas se realizaron en la misma franja horaria, de entre las 16:00 y las 19:00 horas.

Una de las limitaciones principales de nuestro estudio radica en el hecho de que la determinación de los límites coroideos en su capa más externa fue realizada de forma manual. Para disminuir los posibles errores provocados por esta consideración, todas las medidas fueron realizadas por la misma persona siguiendo los mismos criterios y desechando las imágenes que no tuvieran la calidad suficiente para llevar a cabo la determinación de dicho límite coroideo.

Como ya comentamos, la mayoría de los dispositivos en el mercado carecen de segmentación automática para la coroides, si bien están apareciendo algoritmos automáticos que se muestran eficaces a la hora de determinar los límites coroideos (362–364). Algunos modelos de OCT como la OCT Sweep-source Triton de Topcon, ofrecen una segmentación automatizada de la coroides sobre la que puede superponer una rejilla ETDRS que proporciona medidas subfoveales, además de superiores, inferiores nasales y temporales en un anillo interno de 3 mm y las mismas medidas en un anillo externo de 6mm.

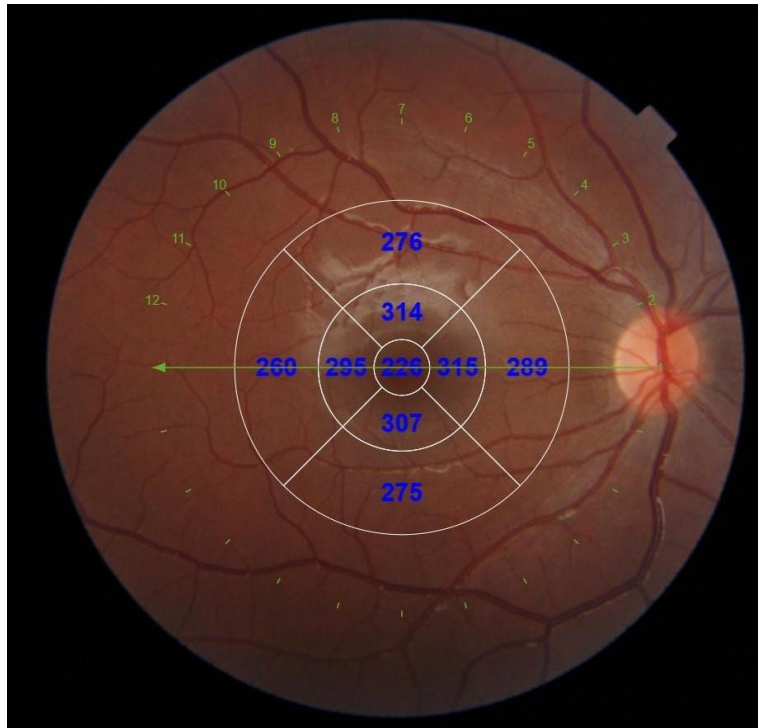


Figura 56. Medidas del espesor coroideo siguiendo la rejilla ETDRS, imagen superpuesta sobre el fondo de ojo.

Las medidas realizadas de forma automática tienen alta precisión, pero en algunas ocasiones presentan diferentes artefactos por lo que se hace necesaria su comprobación por parte de un examinador experimentado para realizar las correcciones necesarias, de forma manual antes de darlas por válidas a fin de evitar errores en la medición, como podemos ver en las siguientes figuras.

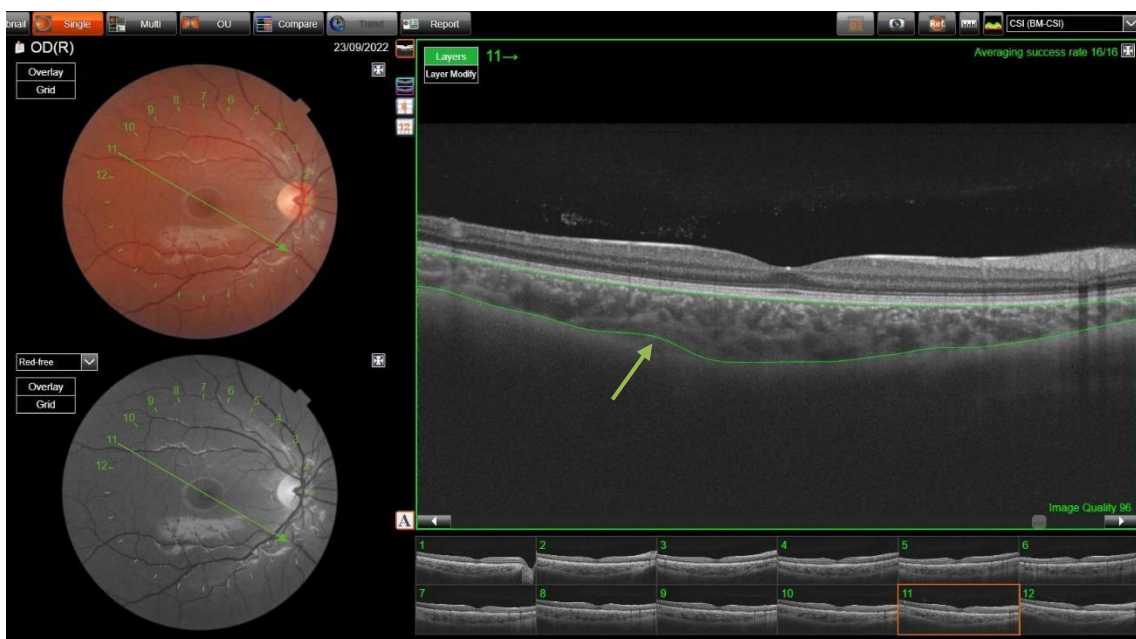


Figura 57. Segmentación automática de la coroides con OCT Triton (TOPCON).

En la figura 57 se puede ver la segmentación automática del espesor coroideo interpretada por la OCT Triton de Topcon. En dicha imagen se observa un fallo al delimitar el borde más externo de la coroides en su zona temporal (marcada con una flecha).

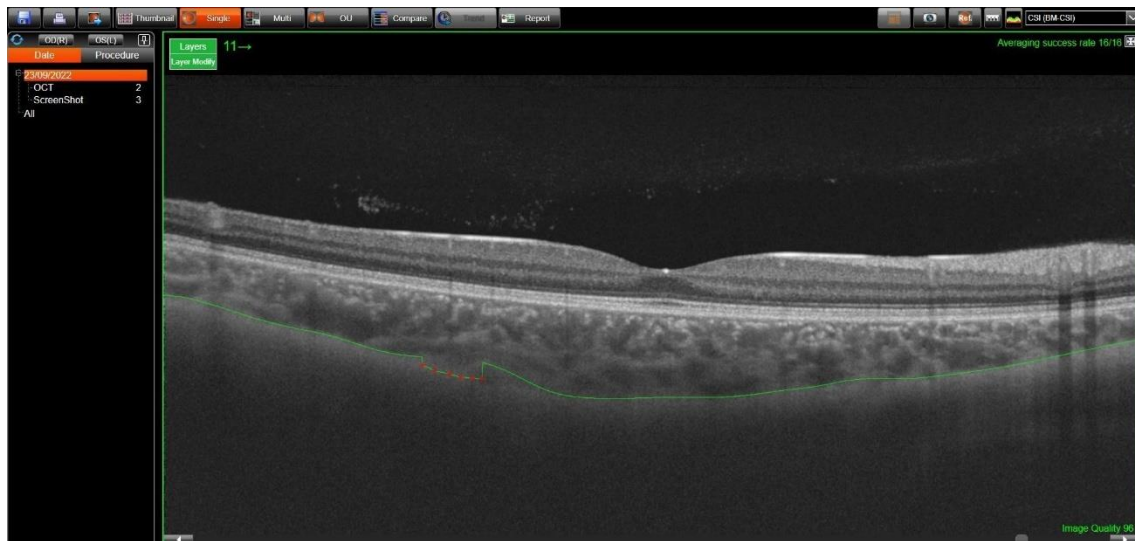


Figura 58. Modificación manual del límite coroideo sobre imagen automática de OCT Triton (TOPCON)

En la figura 58 se muestra el proceso manual para redefinir el límite externo de la coroides en un paciente en el que la segmentación automática no fue suficientemente precisa.

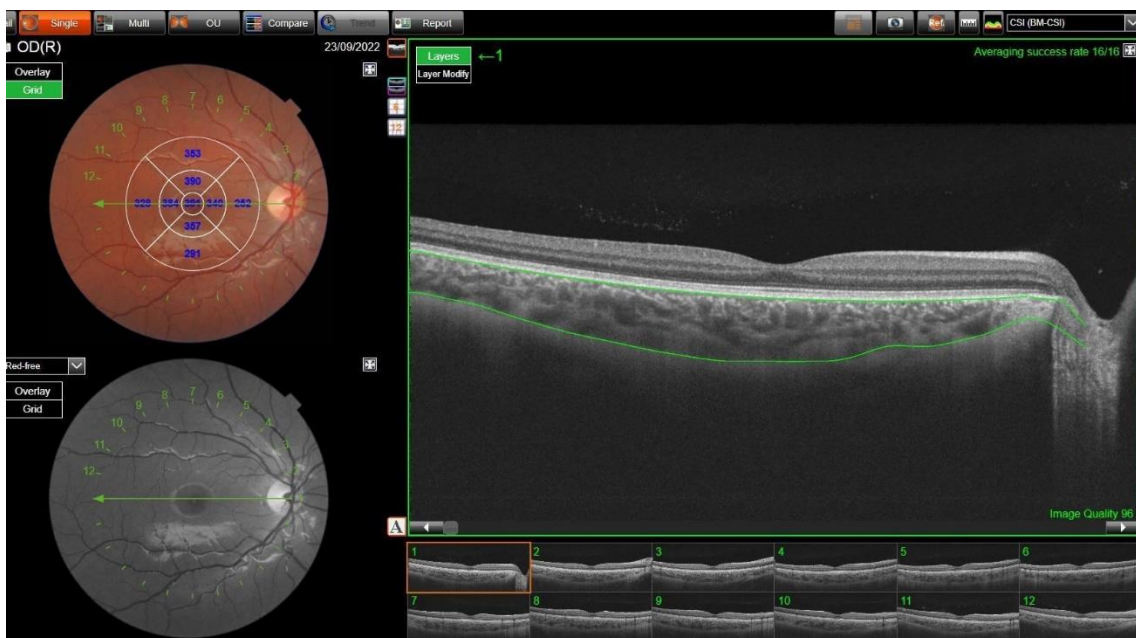


Figura 59. Medidas mediante ETDRS del espesor coroideo rectificad con OCT Triton (TOPCON)

Por último, en la figura 59 se muestra cómo, una vez corregido el perfil coroideo, se pueden volver a realizar las medidas del espesor de la coroides de forma automática con el software de la OCT.

A pesar de que en nuestro estudio (411) las medidas se llevaron a cabo de forma manual, distintos trabajos han demostrado que las medidas del espesor coroideo empleando la técnica EDI demuestran un alto nivel de repetibilidad intra e inter-sesiones (319), además como hemos podido ver, el software automatizado necesita de comprobación antes de validar las medidas aportadas.

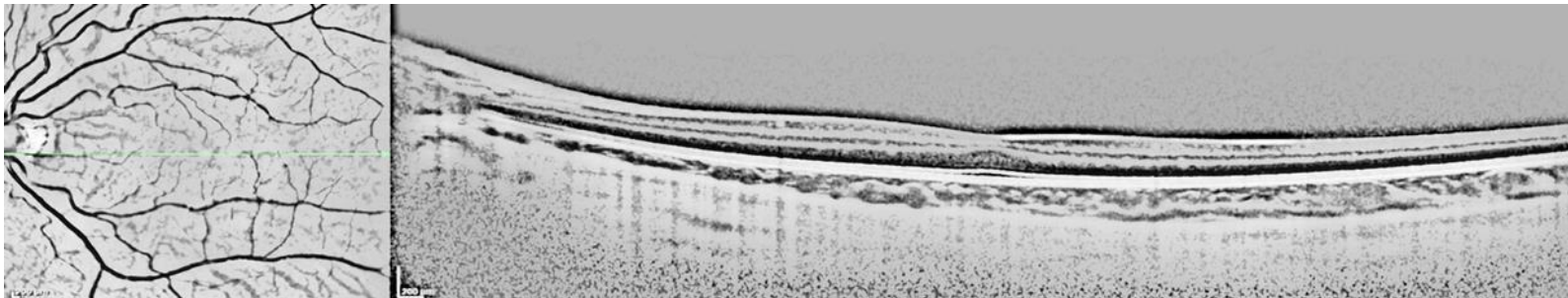
7.8 Conclusiones

No hubo diferencias en los cambios del espesor coroideo entre los niños tratados con lentes de contacto MiSight como método de tratamiento para el control de la progresión de la miopía y el grupo de control que usó lentes oftálmicas monofocales después de dos años de seguimiento.

Hubo diferencias en los cambios del espesor coroideo entre aquellos niños que respondieron al tratamiento frente a los que no respondieron a dicho tratamiento con lentes MiSight. Esto podría significar que el grosor de la coroides es un predictor de la eficacia de la lente de contacto MiSight en el tratamiento de la miopía.

Una vez cesado el uso de las lentes de contacto MiSight, no se produjo un adelgazamiento coroideo más acusado que el sufrido por los pacientes del grupo control, por lo que no existió efecto rebote en relación con el espesor coroideo.

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN



8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

8.1 Limitaciones del estudio

La principal limitación del estudio viene dada por número de pacientes. Para extender estas conclusiones sería interesante realizar el mismo análisis con una muestra más amplia de pacientes que permitieran confirmar los resultados obtenidos.

Estudio 1: nuestro análisis bivariante mostró que el tiempo pasado practicando deportes se asoció significativamente con el grupo de pacientes respondedores tanto a uno como a dos años. Los pacientes respondedores pasaron de media 3 horas más haciendo deporte que los no respondedores ($8,15 \pm 4,88$ horas frente a $5,34 \pm 2,94$ horas; $P=0,0305$ en respondedores a un año). Pero este trabajo no diferenció entre horas practicando deporte y horas en exteriores por lo que los resultados presentan un factor de confusión. Este supone uno de los principales problemas al atribuir un efecto a las horas practicando deporte sobre el control de la miopía ya que muchos deportes se realizan al aire libre y es difícil separar el efecto de cada una de las variables. En futuros trabajos sería muy interesante hacer esa diferenciación para poder conocer el peso de las horas haciendo deporte en interior sobre el control de la progresión miópica.

En este mismo estudio análisis bivariado encontró diferencias significativas entre respondedores y no respondedores en cuanto a las aberraciones oculares. El grupo de pacientes respondedores mostró menor cantidad de aberración esférica total en el inicio y al primer año de tratamiento y menor aberración esférica corneal, además de menor cantidad de aberraciones totales y de bajo orden al final del tratamiento. Estos resultados no se alejaban de los parámetros normales por lo que no se consideraron clínicamente relevantes. De nuevo, una muestra más amplia nos permitiría asegurar el peso de las aberraciones oculares sobre los pacientes que responden al tratamiento.

Los resultados de la técnica de árboles de decisión indicarían que un determinado umbral de tiempo pasado al aire libre en niños tratados con MiSight CL podría mejorar el efecto a la hora de favorecer la ralentización del crecimiento axial del ojo.

Para definir con mayor precisión este umbral mínimo de tiempo al aire libre, sería necesario realizar investigaciones adicionales con muestras más grandes de niños que usaran MiSight y con períodos de seguimiento más prolongados.

Estudio 2: los resultados de nuestro estudio deben ser considerados como preliminares, puesto que los niños del grupo MiSight-D dejaron de usar las lentes de tratamiento durante un periodo de un año no siendo posible extrapolar estos resultados a un periodo de tiempo más largo y no pudiendo asegurar, qué sucedería en el futuro si dichos niños continuaran corrigiendo su miopía con gafas convencionales. Es decir, si la ausencia de efecto rebote podría mantenerse en el tiempo.

Para aclarar estas cuestiones se hace necesaria una investigación futura con un tiempo de seguimiento más largo.

Diecinueve niños del ensayo original declinaron participar en este estudio, por lo que los grupos analizados eran más pequeños que en el trabajo inicial, reduciendo la potencia estadística (80%). Aunque el análisis *post hoc* del tamaño muestral respaldó nuestros resultados sería muy interesante realizar un estudio con mayor muestra estadística que confirmara dichos resultados.

Otra posible limitación de nuestro estudio viene dada por el hecho de que, una vez que los pacientes dejaron de recibir las lentes de contacto de tratamiento, ellos mismos seleccionaron la forma de compensar su ametropía, por lo que los nuevos grupos incluidos en este análisis no fueron aleatorizados, sino que fueron autoseleccionados por los propios pacientes, aumentando la posible aparición de sesgos.

En este sentido, los resultados que mostramos en este trabajo pueden ser considerados como resultados de un estudio piloto. De nuevo, un mayor tamaño de la muestra ayudaría a confirmar o refutar estos resultados.

Por último, al extender el estudio un tercer año, la edad media de nuestros pacientes fue de $13,2 \pm 1,28$ años, edad en la que la miopía comienza a ralentizarse fisiológicamente. El estudio ATOM 2 (189) mostró que el tratamiento con atropina al 0,01% situaba en un riesgo del 60% de padecer un efecto rebote del error refractivo en niños de 8 a 10 años, en comparación con el 30% a la edad de 10 a 12 años y el 8% después de los 12 años.

Estudio 3: la limitación principal, radica en el hecho de que la determinación de los límites coroideos en su capa más externa fue realizada de forma manual, si bien, como vimos en el capítulo 8, la revisión de las imágenes automatizadas también es necesaria. Otra posible limitación es que las medidas se realizaron sobre el meridiano horizontal única y posiblemente hubiera aportado más información haberlas realizado siguiendo el patrón de la rejilla ETDRS.

También el número limitado de pacientes, sobre todo en el análisis del efecto rebote, hace que tengamos que tomar los resultados como un estudio piloto. Si bien los resultados parecen concluyentes, incrementar la muestra de pacientes aportaría más potencia estadística al estudio.

8.2 Futuras líneas de investigación.

Las futuras líneas de investigación pasan por repetir los estudios incrementando el número de pacientes para tratar de confirmar los resultados obtenidos. Sería muy interesante profundizar en el papel de las aberraciones oculares de alto orden a la hora del éxito en el tratamiento con lentes de contacto de desenfoque periférico. También extender el periodo de estudio para determinar que los resultados obtenidos son estables en el tiempo.

Otras posibles líneas de investigación irían ligadas al estudio del comportamiento de la coroides con los distintos tipos de métodos de control de la miopía, a fin de confirmar su papel en los cambios precoces que influyen sobre la elongación axial del globo ocular.

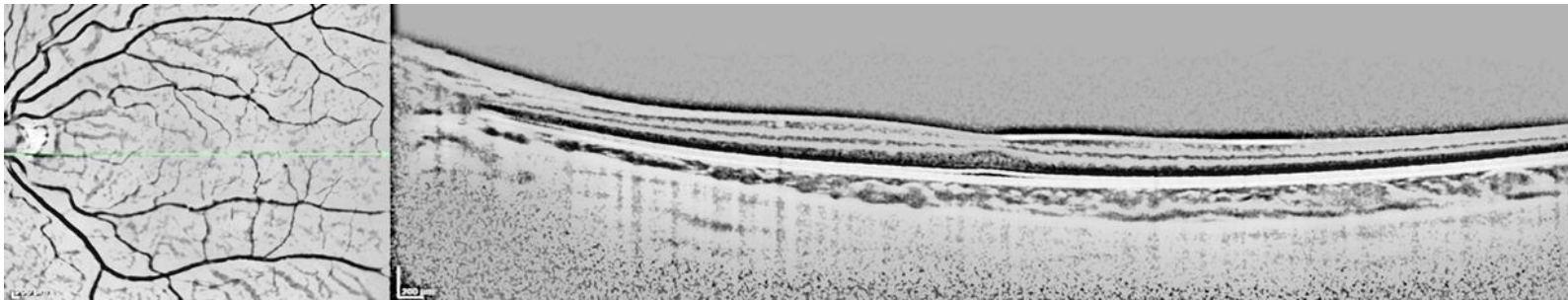
También sería interesante replicar esta investigación en tratamientos combinados con lentes de contacto de desenfoque periférico y otros métodos de control de la miopía como serían, fundamentalmente, atropina y las lentes oftálmicas de desenfoque periférico que podrían ser utilizadas como tratamiento combinado alternando con las lentes de contacto o para ser utilizadas en los periodos de descanso de las LC.

Desarrollar cuestionarios más ajustados, que permitan obtener información más detallada sobre el tipo de trabajo realizado en cerca, los deportes en interior y exterior, las horas en exteriores, etc...., permitiría también, ser más precisos a la hora de analizar los elementos desencadenantes de la miopía.

Extender el estudio a otro tipo de etnias menos estudiadas como niños latinos, de origen árabe o africano.

En definitiva, aunque existe gran cantidad de investigación sobre el tema, el objetivo es conseguir mejorar el manejo y el control de la miopía en niños y llegar a lograr tratamientos más efectivos y personalizados lo que redundaría en un importante ahorro material y de esfuerzos.

9. CONCLUSIONES



9. CONCLUSIONES

Estudio 1: El análisis LR y el enfoque DT permitieron identificar el tiempo que se pasa al aire libre como uno de los factores principales en el control del crecimiento axial del globo ocular en niños tratados con la lente de contacto MiSight.

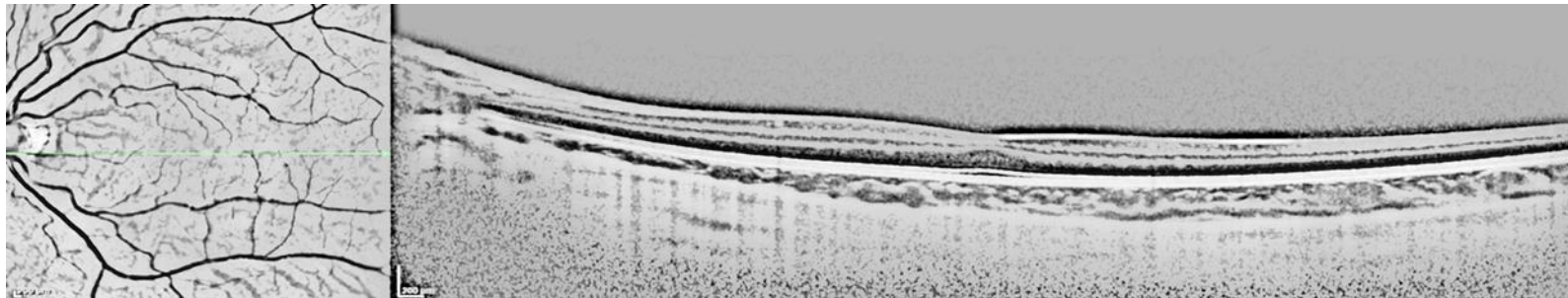
En nuestro estudio, el tiempo pasado al aire libre no es solo un factor de riesgo involucrado en la instauración de la miopía, sino que también podría ser un factor destacado a la hora de controlar la progresión de la miopía con el tratamiento con lentes MiSight.

Estudio 2: Interrumpir el uso de las lentes de contacto para el control de miopía MiSight, durante un periodo 1 año, no conduce a un incremento más rápido en la longitud axial o en la progresión de la miopía que en aquellos niños miopes que usan continúan utilizando lentes MiSight o aquellos que compensan su ametropía con gafas monofocales. Por lo tanto, no parece que exista efecto rebote.

Estudio 3: No hubo diferencias en los cambios del espesor coroideo entre los niños tratados con lentes de contacto MiSight como método de tratamiento para el control de la progresión de la miopía y el grupo de control que usó lentes oftálmicas monofocales después de dos años de seguimiento.

Hubo diferencias en los cambios del espesor coroideo entre aquellos niños que respondieron al tratamiento frente a los que no respondieron a dicho tratamiento con lentes MiSight. Esto podría significar que el grosor de la coroides es un predictor de la eficacia de la lente de contacto MiSight en el tratamiento de la miopía. Una vez cesado el uso de las lentes de contacto MiSight, no se produjo un adelgazamiento coroideo exacerbado, por lo que no existió efecto rebote en relación con el espesor coroideo.

BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFIA

1. De Jong PTVM. Myopia: its historical contexts. *British Journal of Ophthalmology*. 2018 Aug;102(8):1021–7.
2. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2013 Dec;1(6): e339–49.
3. Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, et al. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016 May;123(5):1036–42.
4. Németh J, Tapasztó B, Aclimandos WA, Kestelyn P, Jonas JB, De Faber JTHN, et al. Update and guidance on management of myopia. European Society of Ophthalmology in cooperation with International Myopia Institute. Vol. 31, *European Journal of Ophthalmology*. 2021. p. 853–83.
5. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, Jong M, Naidoo K, Ohno-Matsui K, et al. IMI – Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019 Feb 28;60(3):M20–30.
6. World Health Organization. The Impact of Myopia and High Myopia: report of the joint World Health Organisation-Brian Holden Vision Institute Global Scientific Meeting on Myopia. World Health Organization–Brien Holden Vision Institute. 2015.
7. Tideman JWL, Snabel MCC, Tedja MS, van Rijn GA, Wong KT, Kuijpers RWAM, et al. Association of Axial Length with Risk of Uncorrectable Visual Impairment for Europeans With Myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2016 Dec 1;134(12):1355–63.
8. Verhoeven VJM, Wong KT, Buitendijk GHS, Hofman A, Vingerling JR, Klaver CCW. Visual Consequences of Refractive Errors in the General Population. *Ophthalmology*. 2015 Jan;122(1):101–9.
9. Mutti DO, Hayes JR, Mitchell GL, Jones LA, Moeschberger ML, Cotter SA, et al. Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(6):2510–9.
10. Zadnik K, Sinnott LT, Cotter SA, Jones-Jordan LA, Kleinstein RN, Manny RE, et al. Prediction of Juvenile-Onset Myopia. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Jun 1;133(6):683–9.
11. Ruiz-Medrano J, Montero JA, Flores-Moreno I, Arias L, García-Layana A, Ruiz-Moreno JM. Myopic maculopathy: Current status and proposal for a new classification and grading system (ATN). *Prog Retin Eye Res*. 2019 Mar; 69:80–115.
12. You QS, Xu L, Jonas JB. Tilted optic discs: The Beijing Eye Study. *Eye*. 2008 May 4;22(5):728–9.
13. Mitry D, Charteris DG, Fleck BW, Campbell H, Singh J. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *British Journal of Ophthalmology*. 2010 Jun 1;94(6):678–84.
14. Mccrann S, Loughman J, Butler JS, Paudel N, Flitcroft DI. Smartphone use as a possible risk factor for myopia. *Clin Exp Optom*. 2021 Jan 2;104(1):35–41.

15. Montes-Mico R, Ferrer-Blasco T. Distribution of refractive errors in Spain. *Documenta Ophthalmologica*. 2000;101(1):25–33.
16. Antn A, Andrada MT, Mayo A, Portela J, Merayo J. Epidemiology of refractive errors in an adult european population: The segovia study ophthalmic epidemiology ophthalmic epidemiology. *Ophthalmic Epidemiol*. 2009 Jul 22;16(4):231–7.
17. Grzybowski A, Kanclerz P, Tsubota K, Lanca C, Saw SM. A review on the epidemiology of myopia in school children worldwide. *BMC Ophthalmol*. 2020 Dec 14;20(1):27.
18. Rudnicka AR, Kapetanakis V V, Wathern AK, Logan NS, Gilmartin B, Whincup PH, et al. Global variations and time trends in the prevalence of childhood myopia, a systematic review and quantitative meta-analysis: implications for aetiology and early prevention. *British Journal of Ophthalmology*. 2016 Jul;100(7):882–90.
19. Alvarez-Peregrina C, Martinez-Perez C, Villa-Collar C, González-Pérez M, González-Abad A, Sánchez-Tena MÁ, et al. The Prevalence of Myopia in Children in Spain: An Updated Study in 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Nov 25;18(23):12375.
20. Pärssinen O, Soh Z Da, Tan C, Lanca C, Kauppinen M, Saw S. Comparison of myopic progression in Finnish and Singaporean children. *Acta Ophthalmol*. 2021 Mar 24;99(2):171–80.
21. Chua SYL, Sabanayagam C, Cheung Y, Chia A, Valenzuela RK, Tan D, et al. Age of onset of myopia predicts risk of high myopia in later childhood in myopic Singapore children. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2016 Jul 28;36(4):388–94.
22. Bullimore MA, Reuter KS, Jones LA, Mitchell GL, Zoz J, Rah MJ. The Study of Progression of Adult Nearsightedness (SPAN): Design and Baseline Characteristics. *Optometry and Vision Science*. 2006 Aug;83(8):594–604.
23. Smirnova I, Prediger V, Potykova JU. Epidemiology of disorders of refraction, accommodation and convergence, at schoolchildren of Siberia. *Mod Optom*. 2017; 102:19–28.
24. Williams KM, Verhoeven VJM, Cumberland P, Bertelsen G, Wolfram C, Buitendijk GHS, et al. Prevalence of refractive error in Europe: The European Eye Epidemiology (E3) Consortium. *Eur J Epidemiol*. 2015 Apr 18;30(4):305–15.
25. Foster PJ, Jiang Y. Epidemiology of myopia. *Eye*. 2014 Feb 10;28(2):202–8.
26. Matamoros E, Ingrand P, Pelen F, Bentaleb Y, Weber M, Korobelnik JF, et al. Prevalence of Myopia in France. *Medicine*. 2015 Nov;94(45): e1976.
27. McCullough SJ, O’Donoghue L, Saunders KJ. Six Year Refractive Change among White Children and Young Adults: Evidence for Significant Increase in Myopia among White UK Children. Lin H, editor. *PLoS One*. 2016 Jan 19;11(1): e0146332.
28. Pan CW, Dirani M, Cheng CY, Wong TY, Saw SM. The Age-Specific Prevalence of Myopia in Asia. *Optometry and Vision Science*. 2015 Mar;92(3):258–66.
29. Williams KM, Hysi PG, Nag A, Yonova-Doing E, Venturini C, Hammond CJ. Age of myopia onset in a British population-based twin cohort. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2013 May 20;33(3):339–45.
30. Ma Y, Qu X, Zhu X, Xu X, Zhu J, Sankaridurg P, et al. Age-Specific Prevalence of Visual Impairment and Refractive Error in Children Aged 3–10 Years in Shanghai, China. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016 Nov 14;57(14):6188.

31. Sankaridurg PR, Holden BA. Practical applications to modify and control the development of ametropia. *Eye*. 2014 Feb 6;28(2):134–41.
32. Pärssinen O, Kauppinen M. Risk factors for high myopia: a 22-year follow-up study from childhood to adulthood. *Acta Ophthalmol*. 2019 Aug 20;97(5):510–8.
33. Donovan L, Sankaridurg P, Ho A, Naduvilath T, Smith EL, A. Holden B. Myopia Progression Rates in Urban Children Wearing Single-Vision Spectacles. *Optometry and Vision Science*. 2012 Jan;89(1):27–32.
34. French AN, Morgan IG, Burlutsky G, Mitchell P, Rose KA. Prevalence and 5- to 6-Year Incidence and Progression of Myopia and Hyperopia in Australian Schoolchildren. *Ophthalmology*. 2013 Jul;120(7):1482–91.
35. Hardy R, Hillis A, Mutti D, Stone R, Taylor C, Dong LM, et al. Myopia Stabilization and Associated Factors Among Participants in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET). *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2013 Dec 3;54(13):7871–83.
36. Lee MW, Lee SE, Lim HB, Kim JY. Longitudinal changes in axial length in high myopia: a 4-year prospective study. *British Journal of Ophthalmology*. 2020 May;104(5):600–3.
37. Jiang F, Wang D, Yin Q, He M, Li Z. Longitudinal Changes in Axial Length and Spherical Equivalent in Children and Adolescents With High Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023 Sep 1;64(12):6.
38. Pärssinen O, Kauppinen M, Viljanen A. The progression of myopia from its onset at age 8-12 to adulthood and the influence of heredity and external factors on myopic progression. A 23-year follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(8).
39. Morgan IG, Rose KA. Myopia: is the nature-nurture debate finally over? *Clin Exp Optom*. 2019 Jan 1;102(1):3–17.
40. Troilo D, Smith EL, Nickla DL, Ashby R, Tkatchenko A V., Ostrin LA, et al. IMI – Report on Experimental Models of Emmetropization and Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019 Feb 28;60(3):M31.
41. Chakraborty R, Read SA, Vincent SJ. Understanding Myopia: Pathogenesis and Mechanisms. In: *Updates on Myopia*. Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 65–94.
42. Smith EL, Hung LF. Form-deprivation myopia in monkeys is a graded phenomenon. *Vision Res*. 2000 Feb;40(4):371–81.
43. Smith EL, Hung LF, Huang J, Blasdel TL, Humbird TL, Bockhorst KH. Effects of Optical Defocus on Refractive Development in Monkeys: Evidence for Local, Regionally Selective Mechanisms. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2010 Aug 1;51(8):3864–73.
44. Wildsoet CF, Pettigrew JD. Experimental myopia and anomalous eye growth patterns unaffected by optic nerve section in chickens: Evidence for local control of eye growth. *Clinical Vision Sciences*. 1988;3(2).
45. Neil Charman W, Radhakrishnan H. Peripheral refraction and the development of refractive error: a review. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2010 Jun 21;30(4):321–38.
46. Tedja MS, Haarman AEG, Meester-Smoor MA, Kaprio J, Mackey DA, Guggenheim JA, et al. IMI – Myopia Genetics Report. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019 Feb 28;60(3):M89.

47. Hysi PG, Choquet H, Khawaja AP, Wojciechowski R, Tedja MS, Yin J, et al. Meta-analysis of 542,934 subjects of European ancestry identifies new genes and mechanisms predisposing to refractive error and myopia. *Nat Genet.* 2020 Apr 30;52(4):401–7.
48. Tideman JWL, Polling JR, Hofman A, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Klaver CC. Environmental factors explain socioeconomic prevalence differences in myopia in 6-year-old children. *British Journal of Ophthalmology.* 2018 Feb;102(2):243–7.
49. Zadnik K. The Effect of Parental History of Myopia on Children’s Eye Size. *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 1994 May 4;271(17):1323.
50. Lam DSC, Fan DSP, Lam RF, Rao SK, Chong KS, Lau JTF, et al. The Effect of Parental History of Myopia on Children’s Eye Size and Growth: Results of a Longitudinal Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2008 Mar 1;49(3):873–6.
51. Ip JM, Huynh SC, Robaei D, Rose KA, Morgan IG, Smith W, et al. Ethnic Differences in the Impact of Parental Myopia: Findings from a Population-Based Study of 12-Year-Old Australian Children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2007 Jun 1;48(6):2520–8.
52. Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, Jones LA, Zadnik K. Parental myopia, near work, school achievement, and children’s refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(12).
53. Zhang X, Qu X, Zhou X. Association between parental myopia and the risk of myopia in a child. *Exp Ther Med.* 2015 Jun;9(6):2420–8.
54. Guggenheim JA, Pong-Wong R, Haley CS, Gazzard G, Saw SM. Correlations in refractive errors between siblings in the Singapore Cohort Study of Risk factors for Myopia. *British Journal of Ophthalmology.* 2007 Jun 1;91(6):781–4.
55. Wenbo L, Congxia B, Hui L. Genetic and environmental-genetic interaction rules for the myopia based on a family exposed to risk from a myopic environment. *Gene.* 2017 Aug; 626:305–8.
56. Jones-Jordan LA, Sinnott LT, Manny RE, Cotter SA, Kleinstein RN, Mutti DO, et al. Early Childhood Refractive Error and Parental History of Myopia as Predictors of Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2010 Jan 1;51(1):115–21.
57. Morgan IG, French AN, Rose KA. Risk Factors for Myopia: Putting Causal Pathways into a Social Context. In: *Updates on Myopia.* Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 133–70.
58. Jiang X, Tarczy-Hornoch K, Cotter SA, Matsumura S, Mitchell P, Rose KA, et al. Association of Parental Myopia with Higher Risk of Myopia Among Multiethnic Children Before School Age. *JAMA Ophthalmol.* 2020 May 1;138(5):501.
59. Morgan I, Rose K. How genetic is school myopia? *Prog Retin Eye Res.* 2005 Jan;24(1):1–38.
60. Vitale S. Prevalence of Refractive Error in the United States, 1999-2004. *Archives of Ophthalmology.* 2008 Aug 11;126(8):1111.
61. Zhou WJ, Zhang YY, Li H, Wu YF, Xu J, Lv S, et al. Five-Year Progression of Refractive Errors and Incidence of Myopia in School-Aged Children in Western China. *J Epidemiol.* 2016;26(7):386–95.
62. Midelfart A, Kinge B, Midelfart S, Lydersen S. Prevalence of refractive errors in young and middle-aged adults in Norway. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002 Oct 12;80(5):501–5.

63. Gwiazda J, Hyman L, Dong LM, Everett D, Norton T, Kurtz D, et al. Factors Associated with High Myopia After 7 Years of Follow-up in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET) Cohort. *Ophthalmic Epidemiol.* 2007 Jan 8;14(4):230–7.
64. Wensor M. Prevalence and Risk Factors of Myopia in Victoria, Australia. *Archives of Ophthalmology.* 1999 May 1;117(5):658.
65. Mirshahi A, Ponto KA, Hoehn R, Zwiener I, Zeller T, Lackner K, et al. Myopia and level of education: results from the Gutenberg Health Study. *Ophthalmology.* 2014;121(10):2047–52.
66. Fuchs I, Goldschmidt E, Teasdale TW. Degree of Myopia in relation to Intelligence and education level. *The Lancet.* 1988 Dec;332(8624):1351–4.
67. Cuellar-Partida G, Lu Y, Kho PF, Hewitt AW, Wichmann H -Erich, Yazar S, et al. Assessing the Genetic Predisposition of Education on Myopia: A Mendelian Randomization Study. *Genet Epidemiol.* 2016 Jan 26;40(1):66–72.
68. Plotnikov D, Williams C, Atan D, Davies NM, Ghorbani Mojarrad N, Guggenheim JA. Effect of Education on Myopia: Evidence from the United Kingdom ROSLA 1972 Reform. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2020 Sep 4;61(11):7.
69. Ye S, Liu S, Li W, Wang Q, Xi W, Zhang X. Associations between anthropometric indicators and both refraction and ocular biometrics in a cross-sectional study of Chinese schoolchildren. *BMJ Open.* 2019 May 10;9(5): e027212.
70. Wang D, Ding X, Liu B, Zhang J, He M. Longitudinal Changes of Axial Length and Height Are Associated and Concomitant in Children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2011 Oct 8;52(11):7949–53.
71. Jung SK, Lee JH, Kakizaki H, Jee D. Prevalence of Myopia and its Association with Body Stature and Educational Level in 19-Year-Old Male Conscripts in Seoul, South Korea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2012 Aug 15;53(9):5579–83.
72. Kearney S, Strang NC, Cagnolati B, Gray LS. Change in body height, axial length and refractive status over a four-year period in caucasian children and young adults. *J Optom.* 2020 Apr;13(2):128–36.
73. O'Connor AR. Change of refractive state and eye size in children of birth weight less than 1701 g. *British Journal of Ophthalmology.* 2006 Apr 1;90(4):456–60.
74. Mandel Y, Grotto I, El-Yaniv R, Belkin M, Israeli E, Polat U, et al. Season of Birth, Natural Light, and Myopia. *Ophthalmology.* 2008 Apr;115(4):686–92.
75. Mutti DO, Mitchell GL, Jones-Jordan LA, Cotter SA, Kleinstein RN, Manny RE, et al. The Response AC/A Ratio Before and After the Onset of Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2017 Mar 14;58(3):1594–602.
76. Chung KM, Chong E. Near esophoria is associated with high myopia. *Clin Exp Optom.* 2000 Mar 1;83(2):71–5.
77. Goss DA, Jackson TW. Clinical findings before the onset of myopia in youth: 3. Heterophoria. *Optometry and Vision Science.* 1996;73(4):269–78.
78. GWIAZDA J, THORN F, HELD R. Accommodation, Accommodative Convergence, and Response AC/A Ratios Before and at the Onset of Myopia in Children. *Optometry and Vision Science.* 2005 Apr;82(4):273–8.

79. Allen PM, O’Leary DJ. Accommodation functions: Co-dependency and relationship to refractive error. *Vision Res.* 2006 Feb;46(4):491–505.
80. Gwiazda J, Hyman L, Hussein M, Everett D, Norton TT, Kurtz D, et al. A Randomized Clinical Trial of Progressive Addition Lenses versus Single Vision Lenses on the Progression of Myopia in Children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2003 Apr 1;44(4):1492–500.
81. Rosenfield M, Desai R, Portello and JK. Do Progressing Myopes Show Reduced Accommodative Responses? *Optometry and Vision Science.* 2002 Apr;79(4):268–73.
82. Berntsen DA, Sinnott LT, Mutti DO, Zadnik K. Accommodative lag and juvenile-onset myopia progression in children wearing refractive correction. *Vision Res.* 2011 May;51(9):1039–46.
83. Zadnik K, Mutti DO, Fusaro RE, Adams AJ. Longitudinal evidence of crystalline lens thinning in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(8):1581–7.
84. Mutti DO, Mitchell GL, Hayes JR, Jones LA, Moeschberger ML, Cotter SA, et al. Accommodative Lag before and after the Onset of Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2006 Mar 1;47(3):837–46.
85. Dolgin E. The myopia boom. *Nature.* 2015 Mar 18;519(7543):276–8.
86. Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, Wolfram C, Verhoeven VJM, Anastasopoulos E, et al. Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology.* 2015 Jul;122(7):1489–97.
87. Sherwin JC, Reacher MH, Keogh RH, Khawaja AP, Mackey DA, Foster PJ. The Association between Time Spent Outdoors and Myopia in Children and Adolescents. *Ophthalmology.* 2012 Oct;119(10):2141–51.
88. Gopalakrishnan A, Hussaindeen JR, Sivaraman V, Swaminathan M, Wong YL, Armitage JA, et al. Myopia and Its Association with Near Work, Outdoor Time, and Housing Type among Schoolchildren in South India. *Optometry and Vision Science.* 2023 Jan;100(1):105–10.
89. Xiong S, Sankaridurg P, Naduvilath T, Zang J, Zou H, Zhu J, et al. Time spent in outdoor activities in relation to myopia prevention and control: a meta-analysis and systematic review. *Acta Ophthalmol.* 2017 Sep 2;95(6):551–66.
90. Dhakal R, Shah R, Huntjens B, Verkicharla PK, Lawrenson JG. Time spent outdoors as an intervention for myopia prevention and control in children: an overview of systematic reviews. Vol. 42, *Ophthalmic and Physiological Optics.* John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 545–58.
91. Cao K, Wan Y, Yusufu M, Wang N. Significance of Outdoor Time for Myopia Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *Ophthalmic Res.* 2020;63(2):97–105.
92. Hua WJ, Jin JX, Wu XY, Yang JW, Jiang X, Gao GP, et al. Elevated light levels in schools have a protective effect on myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 2015;35(3):252–62.
93. Read SA, Collins MJ, Vincent SJ. Light Exposure and Physical Activity in Myopic and Emmetropic Children. *Optometry and Vision Science.* 2014 Mar;91(3):330–41.
94. Torii H, Ohnuma K, Kurihara T, Tsubota K, Negishi K. Violet Light Transmission is Related to Myopia Progression in Adult High Myopia. *Sci Rep.* 2017;7(1):14523.
95. Wu PC, Chen CT, Lin KK, Sun CC, Kuo CN, Huang HM, et al. Myopia Prevention and Outdoor Light Intensity in a School-Based Cluster Randomized Trial. *Ophthalmology.* 2018 Aug;125(8):1239–50.

96. Parssinen O, Lyyra AL. Myopia and myopic progression among schoolchildren: A three-year follow-up study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34(9):2794–802.
97. Huang HM, Chang DST, Wu PC. The Association between Near Work Activities and Myopia in Children—A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015 Oct 20;10(10): e0140419.
98. Wen L, Cao Y, Cheng Q, Li X, Pan L, Li L, et al. Objectively measured near work, outdoor exposure and myopia in children. *British Journal of Ophthalmology.* 2020 Feb 19;104(11): bjophthalmol-2019-315258.
99. Wolffsohn JS, Flitcroft DI, Gifford KL, Jong M, Jones L, Klaver CCW, et al. IMI – Myopia Control Reports Overview and Introduction. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2019 Feb 28;60(3):M1.
100. Kneepkens SCM, de Vlieger J, Tideman JWL, Enthoven CA, Polling JR, Klaver CCW. Myopia risk behaviour related to the <scp>COVID</scp>-19 lockdown in Europe: The generation R study. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 2023 May 11;43(3):402–9.
101. Ramessur R, Williams KM, Hammond CJ. Risk factors for myopia in a discordant monozygotic twin study. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 2015 Nov 17;35(6):643–51.
102. Flitcroft DI, Harb EN, Wildsoet CF. The spatial frequency content of urban and indoor environments as a potential risk factor for myopia development. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(11):42.
103. Mountjoy E, Davies NM, Plotnikov D, Smith GD, Rodriguez S, Williams CE, et al. Education and myopia: assessing the direction of causality by mendelian randomisation. *BMJ [Internet].* 2018 Jun 6;361: k2022. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.k2022>
104. Flitcroft DI. The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Prog Retin Eye Res [Internet].* 2012 Nov;31(6):622–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1350946212000444>
105. Wildsoet C, Wallman J. Choroidal and scleral mechanisms of compensation for spectacle lenses in chicks. *Vision Res.* 1995 May;35(9):1175–94.
106. Wallman J, Wildsoet C, Xu A, Gottlieb MD, Nickla DL, Marran L, et al. Moving the retina: choroidal modulation of refractive state. *Vision Res.* 1995 Jan;35(1):37–50.
107. Schaeffel F, Glasser A, Howland HC. Accommodation, refractive error and eye growth in chickens. *Vision Res.* 1988 Jan;28(5):639–57.
108. Gwiazda J, Bauer J, Thorn F, Held R. A dynamic relationship between myopia and blur-driven accommodation in school-aged children. *Vision Res.* 1995 May;35(9):1299–304.
109. Aleman AC, Wang M, Schaeffel F. Reading and Myopia: Contrast Polarity Matters. *Sci Rep [Internet].* 2018 Jul 18;8(1):10840. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-28904-x>
110. Enthoven CA, Tideman JWL, Polling JR, Yang-Huang J, Raat H, Klaver CCW. The impact of computer use on myopia development in childhood: The Generation R study. *Prev Med (Baltim).* 2020 Mar; 132:105988.
111. Lanca C, Saw S. The association between digital screen time and myopia: A systematic review. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 2020 Mar 13;40(2):216–29.
112. Foreman J, Salim AT, Praveen A, Fonseka D, Ting DSW, Guang He M, et al. Association between digital smart device use and myopia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digit Health.* 2021 Dec;3(12): e806–18.

113. Choi KY, Yu WY, Lam CHI, Li ZC, Chin MP, Lakshmanan Y, et al. Childhood exposure to constricted living space: a possible environmental threat for myopia development. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2017 Sep 22;37(5):568–75.
114. Quek TPL, Chua CG, Chong CS, Chong JH, Hey HW, Lee J, et al. Prevalence of refractive errors in teenage high school students in Singapore. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2004 Jan 22;24(1):47–55.
115. Ip JM, Rose KA, Morgan IG, Burlutsky G, Mitchell P. Myopia and the Urban Environment: Findings in a Sample of 12-Year-Old Australian School Children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008 Sep 1;49(9):3858–63.
116. Jan C, Xu R, Luo D, Xiong X, Song Y, Ma J, et al. Association of Visual Impairment with Economic Development Among Chinese Schoolchildren. *JAMA Pediatr*. 2019 Jul 1;173(7): e190914.
117. Lim HT, Yoon JS, Hwang SS, Lee SY. Prevalence and associated sociodemographic factors of myopia in Korean children: the 2005 third Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III). *Jpn J Ophthalmol*. 2012 Jan 6;56(1):76–81.
118. Xiang F, He M, Morgan IG. The Impact of Parental Myopia on Myopia in Chinese Children. *Optometry and Vision Science*. 2012 Oct;89(10):1487–96.
119. Morgan IG, French AN, Ashby RS, Guo X, Ding X, He M, et al. The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Jan; 62:134–49.
120. Morgan IG, Wu PC, Ostrin LA, Tideman JW, Yam JC, Lan W, et al. IMI Risk Factors for Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2021 Apr 28;62(5):3.
121. Wallman J. Chapter 6 Retinal control of eye growth and refraction. *Progress in Retinal Research*. 1993 Jan;12(C):133–53.
122. Norton TT, Siegwart JT. Animal models of emmetropization: matching axial length to the focal plane. Vol. 66, *Journal of the American Optometric Association*. 1995.
123. Wildsoet C. Active emmetropization? evidence for its existence and ramifications for clinical practice. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 1997 Jul;17(4):279–90.
124. Mutti DO, Mitchell GL, Jones LA, Friedman NE, Frane SL, Lin WK, et al. Axial Growth and Changes in Lenticular and Corneal Power during Emmetropization in Infants. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005 Sep 1;46(9):3074–80.
125. Ehrlich DL, Braddick OJ, Atkinson J, Anker S, Weeks F, Hartley T, et al. Infant emmetropization: Longitudinal changes in refraction components from nine to twenty months of age. *Optometry and Vision Science*. 1997 Oct 1;74(10):822–43.
126. Hofstetter HW. Emmetropization—Biological Process or Mathematical Artifact? *Optometry and Vision Science*. 1969 Jun;46(6):447–9.
127. Flitcroft DI. Emmetropisation and the aetiology of refractive errors. *Eye (Basingstoke)*. 2014;28(2):169–79.
128. Meng W, Butterworth J, Malecaze F, Calvas P. Axial Length of Myopia: A Review of Current Research. *Ophthalmologica [Internet]*. 2011;225(3):127–34.

129. Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia. Vol. 379, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2012. p. 1739–48.
130. Flitcroft DI. Is myopia a failure of homeostasis? *Exp Eye Res*. 2013 Sep; 114:16–24.
131. Rymer J, Wildsoet CF. The role of the retinal pigment epithelium in eye growth regulation and myopia: A review. *Vis Neurosci*. 2005 May 2;22(3):251–61.
132. Zhang Y, Raychaudhuri S, Wildsoet CF. Imposed Optical Defocus Induces Isoform-Specific Up-Regulation of TGF β Gene Expression in Chick Retinal Pigment Epithelium and Choroid but Not Neural Retina. Zhou X, editor. *PLoS One*. 2016 May 23;11(5): e0155356.
133. Zhang Y, Wildsoet CF. RPE and Choroid Mechanisms Underlying Ocular Growth and Myopia. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2015. p. 221–40.
134. Schippert R, Schaeffel F, Feldkaemper MP. Microarray analysis of retinal gene expression in chicks during imposed myopic defocus. *Mol Vis*. 2008; 14:977–85.
135. Schaeffel F, Howland HC. Properties of the feedback loops controlling eye growth and refractive state in the chicken. *Vision Res*. 1991 Jan;31(4):717–34.
136. Smith EL, Li-Fang H, Harwerth RS. Effects of optically induced blur on the refractive status of young monkeys. *Vision Res*. 1994 Feb;34(3):293–301.
137. Howlett MHC, McFadden SA. Spectacle lens compensation in the pigmented guinea pig. *Vision Res*. 2009 Jan;49(2):219–27.
138. Siegart JT, Norton TT. Binocular lens treatment in tree shrews: Effect of age and comparison of plus lens wear with recovery from minus lens-induced myopia. *Exp Eye Res*. 2010 Nov;91(5):660–9.
139. Smith EL, Kee C su, Ramamirtham R, Qiao-Grider Y, Hung LF. Peripheral Vision Can Influence Eye Growth and Refractive Development in Infant Monkeys. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2005 Nov 1;46(11):3965.
140. Smith EL, Hung LF, Huang J. Relative peripheral hyperopic defocus alters central refractive development in infant monkeys. *Vision Res*. 2009 Sep;49(19):2386–92.
141. Mak C, Yam JC, Chen L, Lee S, Young AL. Epidemiology of myopia and prevention of myopia progression in children in East Asia: a review. *Hong Kong Medical Journal*. 2018 Dec 3;24(6).
142. Ruiz-Pomeda A. Eficacia de la lente de contacto MiSight® en la reducción de la progresión de la miopía infantil, no patológica, en edades de 8 a 12 años: Ensayo clínico aleatorizado. [Madrid]: Universidad Europea; 2016.
143. Mutti DO, Sinnott LT, Mitchell GL, Jones-Jordan LA, Moeschberger ML, Cotter SA, et al. Relative Peripheral Refractive Error and the Risk of Onset and Progression of Myopia in Children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011 Jan 5;52(1):199–205.
144. Walline JJ, Jones LA, Sinnott L, Manny RE, Gaume A, Rah MJ, et al. A randomized trial of the effect of soft contact lenses on myopia progression in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(11):4702–6.
145. 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. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018;256(5):1011–21.

146. 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.
147. Charman WN, Mountford J, Atchison DA, Markwell EL. Peripheral Refraction in Orthokeratology Patients. *Optometry and Vision Science*. 2006 Sep;83(9):641–8.
148. Lam CS, Tang WC, Lee PH, Zhang HY, Qi H, Hasegawa K, et al. Myopia control effect of defocus incorporated multiple segments (DIMS) spectacle lens in Chinese children: results of a 3-year follow-up study. *British Journal of Ophthalmology*. 2021 Mar 17;106(8): bjophthalmol-2020-317664.
149. Tarutta EP, Proskurina O V., Tarasova NA, Milash S V., Markosyan GA. Long-term results of perifocal defocus spectacle lens correction in children with progressive myopia. *Vestn Oftalmol*. 2019;135(5):46.
150. Bao J, Yang A, Huang Y, Li X, Pan Y, Ding C, et al. One-year myopia control efficacy of spectacle lenses with aspherical lenslets. *British Journal of Ophthalmology*. 2021 Apr 2;106(8): bjophthalmol-2020-318367.
151. Bao J, Huang Y, Li X, Yang A, Zhou F, Wu J, et al. Spectacle Lenses with Aspherical Lenslets for Myopia Control vs Single-Vision Spectacle Lenses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(5):472–8.
152. Rucker FJ, Wallman J. Chick eyes compensate for chromatic simulations of hyperopic and myopic defocus: Evidence that the eye uses longitudinal chromatic aberration to guide eye-growth. *Vision Res*. 2009 Jul;49(14):1775–83.
153. Wang J, Candy TR. Higher order monochromatic aberrations of the human infant eye. *J Vis*. 2005 Jun 1;5(6):6–6.
154. Paquin MP, Hamam H, Simonet P. Objective Measurement of Optical Aberrations in Myopic Eyes. *Optometry and Vision Science*. 2002 May;79(5):285–91.
155. Thibos LN, Bradley A, Liu T, López-Gil N. Spherical Aberration and the Sign of Defocus. *Optometry and Vision Science*. 2013 Nov;90(11):1284–91.
156. Chakraborty R, Ostrin LA, Nickla DL, Iuvone PM, Pardue MT, Stone RA. Circadian rhythms, refractive development, and myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2018;38(3):217–45.
157. Weiss S, Schaeffel F. Diurnal growth rhythms in the chicken eye: relation to myopia development and retinal dopamine levels. *Journal of Comparative Physiology A*. 1993;172(3):263–70.
158. Muralidharan AR, Lança C, Biswas S, Barathi VA, Wan Yu Shermaine L, Seang-Mei S, et al. Light and myopia: from epidemiological studies to neurobiological mechanisms. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021 Jan 19; 13:251584142110592.
159. Wang F, Zhou J, Lu Y, Chu R. Effects of 530 nm Green Light on Refractive Status, Melatonin, MT1 Receptor, and Melanopsin in the Guinea Pig. *Curr Eye Res*. 2011 Feb 15;36(2):103–11.
160. Kearney S, O'Donoghue L, Pourshahidi LK, Cobice D, Saunders KJ. Myopes have significantly higher serum melatonin concentrations than non-myopes. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2017 Sep 18;37(5):557–67.
161. Gözümlü N, Çakır M, Gücükoglu A, Sezen F. Relationship between Retinal Lesions and Axial Length, Age and Sex in High Myopia. *Eur J Ophthalmol*. 1997 Jul 16;7(3):277–82.

162. Ohno-Matsui K, Jonas JB. Posterior staphyloma in pathologic myopia. *Prog Retin Eye Res.* 2019 May; 70:99–109.
163. Kanthan GL, Mitchell P, Rochtchina E, Cumming RG, Wang JJ. Myopia and the long-term incidence of cataract and cataract surgery: the Blue Mountains Eye Study. *Clin Exp Ophthalmol.* 2014 May 11;42(4):347–53.
164. Grørdum K, Heijl A, Bengtsson B. Refractive error and glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001 Dec 5;79(6):560–6.
165. Rose KA, Morgan IG, Ip J, Kifley A, Huynh S, Smith W, et al. Outdoor Activity Reduces the Prevalence of Myopia in Children. *Ophthalmology.* 2008 Aug;115(8):1279–85.
166. Jones-Jordan LA, Sinnott LT, Cotter SA, Kleinstei RN, Manny RE, Mutti DO, et al. Time Outdoors, Visual Activity, and Myopia Progression in Juvenile-Onset Myopes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2012 Oct 15;53(11):7169–75.
167. He M, Xiang F, Zeng Y, Mai J, Chen Q, Zhang J, et al. Effect of Time Spent Outdoors at School on the Development of Myopia Among Children in China. *JAMA.* 2015 Sep 15;314(11):1142–8.
168. French AN, Ashby RS, Morgan IG, Rose KA. Time outdoors and the prevention of myopia. *Exp Eye Res.* 2013; 114:58–68.
169. Feldkaemper M, Schaeffel F. An updated view on the role of dopamine in myopia. *Exp Eye Res.* 2013 Sep; 114:106–19.
170. Wu PC, Tsai CL, Wu HL, Yang YH, Kuo HK. Outdoor Activity during Class Recess Reduces Myopia Onset and Progression in School Children. *Ophthalmology.* 2013 May;120(5):1080–5.
171. Donovan L, Sankaridurg P, Ho A, Chen X, Lin Z, Thomas V, et al. Myopia Progression in Chinese Children is Slower in Summer Than in Winter. *Optometry and Vision Science.* 2012 Aug;89(8):1196–202.
172. Gwiazda J, Deng L, Manny R, Norton TT. Seasonal Variations in the Progression of Myopia in Children Enrolled in the Correction of Myopia Evaluation Trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2014 Feb 4;55(2):752–8.
173. Zhou Z, Chen T, Wang M, Jin L, Zhao Y, Chen S, et al. Pilot study of a novel classroom designed to prevent myopia by increasing children’s exposure to outdoor light. *PLoS One.* 2017;12(7).
174. Behar-Cohen F, Martinsons C, Viénot F, Zisis G, Barlier-Salsi A, Cesarini JP, et al. Light-emitting diodes (LED) for domestic lighting: Any risks for the eye? *Prog Retin Eye Res.* 2011 Jul;30(4):239–57.
175. Jiang Y, Zhu Z, Tan X, Kong X, Zhong H, Zhang J, et al. Effect of Repeated Low-Level Red-Light Therapy for Myopia Control in Children: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology.* 2022;129(5).
176. Chen H, Wang W, Liao Y, Zhou W, Li Q, Wang J, et al. Low-intensity red-light therapy in slowing myopic progression and the rebound effect after its cessation in Chinese children: a randomized controlled trial. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2023 Feb 17;261(2):575–84.
177. Xiong R, Zhu Z, Jiang Y, Kong X, Zhang J, Wang W, et al. Sustained and rebound effect of repeated low-level red-light therapy on myopia control: A 2-year post-trial follow-up study. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022 Dec 7;50(9):1013–24.
178. Gawne TJ, Norton TT. An opponent dual-detector spectral drive model of emmetropization. *Vision Res.* 2020 Aug; 173:7–20.

179. Sankaridurg P, Berntsen DA, Bullimore MA, Cho P, Flitcroft I, Gawne TJ, et al. IMI 2023 Digest. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2023 May 1;64(6):7.
180. Wang M, Schaeffel F, Jiang B, Feldkaemper M. Effects of Light of Different Spectral Composition on Refractive Development and Retinal Dopamine in Chicks. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018 Sep 4;59(11):4413–24.
181. Schaeffel F, Smith EL. Inhibiting Myopia by (Nearly) Invisible Light? *EBioMedicine*. 2017 Feb; 16:27–8.
182. Jiang X, Pardue MT, Mori K, Ikeda S ichi, Torii H, D'Souza S, et al. Violet light suppresses lens-induced myopia via neuropsin (OPN5) in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021 Jun 24;118(22).
183. Mori K, Torii H, Hara Y, Hara M, Yotsukura E, Hanyuda A, et al. Effect of Violet Light-Transmitting Eyeglasses on Axial Elongation in Myopic Children: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med*. 2021 Nov 22;10(22):5462.
184. Cristaldi M, Olivieri M, Pezzino S, Spampinato G, Lupo G, Anfuso CD, et al. Atropine Differentially Modulates ECM Production by Ocular Fibroblasts, and Its Ocular Surface Toxicity Is Blunted by Colostrum. *Biomedicines*. 2020 Apr 5;8(4):78.
185. Schwahn HN, Kaymak H, Schaeffel F. Effects of atropine on refractive development, dopamine release, and slow retinal potentials in the chick. *Vis Neurosci*. 2000 Mar 1;17(2):165–76.
186. Tong L, Huang XL, Koh ALT, Zhang X, Tan DTH, Chua WH. Atropine for the Treatment of Childhood Myopia: Effect on Myopia Progression after Cessation of Atropine. *Ophthalmology*. 2009 Mar;116(3):572–9.
187. Chia A, Chua WH, Cheung YB, Wong WL, Lingham A, Fong A, 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 Feb;119(2):347–54.
188. Yam JC, Jiang Y, Tang SM, Law AKP, Chan JJ, Wong E, et al. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study. *Ophthalmology*. 2019 Jan;126(1):113–24.
189. Chia A, Chua WH, Wen L, Fong A, Goon YY, Tan D. Atropine for the Treatment of Childhood Myopia: Changes after Stopping Atropine 0.01%, 0.1% and 0.5%. *Am J Ophthalmol*. 2014 Feb;157(2):451-457.e1.
190. Chia A, Lu QS, Tan D. Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):391–9.
191. Bullimore MA, Berntsen DA. Low-Dose Atropine for Myopia Control. *JAMA Ophthalmol*. 2018 Mar 1;136(3):303.
192. Bullimore MA, Richdale K. Myopia Control 2020: Where are we and where are we heading? *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2020 May 27;40(3):254–70.
193. Yam JC, Li FF, Zhang X, Tang SM, Yip BHK, Kam KW, et al. Two-Year Clinical Trial of the Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study. *Ophthalmology*. 2020 Jul;127(7):910–9.
194. Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, et al. Atropine for the Treatment of Childhood Myopia. *Ophthalmology*. 2006 Dec;113(12):2285–91.

195. Tan DTH, Lam DS, Chua WH, Shu-Ping DF, Crockett RS. One-year multicenter, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia. *Ophthalmology*. 2005;112(1).
196. Siatkowski RM, Cotter SA, Crockett RS, Miller JM, Novack GD, Zadnik K. Two-year multicenter, randomized, double-masked, placebo-controlled, parallel safety and efficacy study of 2% pirenzepine ophthalmic gel in children with myopia. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2008 Aug;12(4):332–9.
197. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, Cotter SA, Mutti DO, Ng SM, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020 Jan 13;2021(9).
198. Wildsoet CF, Chia A, Cho P, Guggenheim JA, Polling JR, Read S, et al. IMI – Interventions for Controlling Myopia Onset and Progression Report. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2019 Feb 1;60(3):M106.
199. Cui D, Trier K, Zeng J, Wu K, Yu M, Hu J, et al. Effects of 7-methylxanthine on the sclera in form deprivation myopia in guinea pigs. *Acta Ophthalmol*. 2011 Jun 26;89(4):328–34.
200. Trier K, Olsen EB, Kobayashi T, Ribel-Madsen SM. Biochemical and ultrastructural changes in rabbit sclera after treatment with 7-methylxanthine, theobromine, acetazolamide, or L-ornithine. *British Journal of Ophthalmology*. 1999 Dec 1;83(12):1370–5.
201. Trier K, Munk Ribel-Madsen S, Cui D, Brøgger Christensen S. Systemic 7-methylxanthine in retarding axial eye growth and myopia progression: a 36-month pilot study. *J Ocul Biol Dis Infor*. 2008 Dec 4;1(2–4):85–93.
202. Jensen H. Myopia progression in young school children. A prospective study of myopia progression and the effect of a trial with bifocal lenses and beta blocker eye drops. *Acta ophthalmologica. Supplement*. 1991.
203. El-Nimri NW, Wildsoet CF. Effects of Topical Latanoprost on Intraocular Pressure and Myopia Progression in Young Guinea Pigs. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2018 May 25;59(6):2644–51.
204. Cahane M, Bartov E. Axial length and scleral thickness effect on susceptibility to glaucomatous damage: A theoretical model implementing laplace's law. *Ophthalmic Res*. 1992;24(5).
205. Huang W, Duan A, Qi Y. Posterior Scleral Reinforcement to Prevent Progression of High Myopia. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2019 Sep;8(5):366–70.
206. Xue A, Bao F, Zheng L, Wang Q, Cheng L, Qu J. Posterior Scleral Reinforcement on Progressive High Myopic Young Patients. *Optometry and Vision Science*. 2014 Apr;91(4):412–8.
207. Li X J, Yang X P, Li Q M, Wang Y Y, Wang Y, Lyu X B, et al. Posterior scleral reinforcement for the treatment of pathological myopia. *Int J Ophthalmol*. 2016 Apr 18;9(4).
208. Su Y, Pan A, Wu Y, Zhu S, Zheng L, Xue A. The efficacy of posterior scleral contraction in controlling high myopia in young people. *Am J Transl Res*. 2018;10(11):3628–34.
209. Golychev VN, Medvetskaia GA, Golubeva LA, Pimenova LA. Our experience with the use of sclera-strengthening injections in the prevention of progressive myopia. *Vestn Oftalmol*. 1989;105(3):26–7.
210. Avetisov ES, Tarutta EP, Iomdina EN, Vinetskaya MI, Andreyeva LD. Nonsurgical and surgical methods of sclera reinforcement in progressive myopia. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997 Dec 27;75(6):618–23.

211. Li Z, Chen W, Zhang H, Cui C. The Aquaporin-1 Depletion Downregulates the Sclera Biomechanical Strength. *Curr Eye Res.* 2020 Oct 2;45(10):1240–4.
212. Janowski M, Bulte JWM, Handa JT, Rini D, Walczak P. Concise Review: Using Stem Cells to Prevent the Progression of Myopia—A Concept. *Stem Cells.* 2015 Jul 1;33(7):2104–13.
213. Wollensak G, Iomdina E, Dittert D, Salamatina O, Stoltenburg G. Cross-linking of scleral collagen in the rabbit using riboflavin and UVA. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005 Aug 24;83(4):477–82.
214. Saw SM, Matsumura S, Hoang Q V. Prevention and Management of Myopia and Myopic Pathology. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2019 Feb 1;60(2):488–99.
215. Tokoro T, Kabe S. Treatment of the myopia and the changes in optical components. Report II. Full-or under-correction of myopia by glasses. *Journal of Japanese Ophthalmological Society.* 1965;69(2):140–4.
216. Chung K, Mohidin N, O’Leary DJ. Undercorrection of myopia enhances rather than inhibits myopia progression. *Vision Res.* 2002 Oct;42(22):2555–9.
217. Adler D, Millodot M. The possible effect of undercorrection on myopic progression in children. *Clin Exp Optom.* 2006 Sep 1;89(5):315–21.
218. Li SY, Li SM, Zhou YH, Liu LR, Li H, Kang MT, et al. Effect of undercorrection on myopia progression in 12-year-old children. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2015 Aug 2;253(8):1363–8.
219. Tang WC, Leung M, Wong ACK, To C ho, Lam CSY. Optical Interventions for Myopia Control. In: *Updates on Myopia.* Singapore: Springer Singapore; 2020. p. 289–305.
220. Hasebe S, Jun J, Varnas SR. Myopia Control with Positively Aspherized Progressive Addition Lenses: A 2-Year, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2014 Nov 3;55(11):7177–88.
221. Li SM, Ji YZ, Wu SS, Zhan SY, Wang B, Liu LR, et al. Multifocal Versus Single Vision Lenses Intervention to Slow Progression of Myopia in School-age Children: A Meta-analysis. *Surv Ophthalmol.* 2011 Sep;56(5):451–60.
222. Cheng D, Woo GC, Drobe B, Schmid KL. Effect of Bifocal and Prismatic Bifocal Spectacles on Myopia Progression in Children. *JAMA Ophthalmol.* 2014 Mar 1;132(3):258.
223. Kanda H, Oshika T, Hiraoka T, Hasebe S, Ohno-Matsui K, Ishiko S, et al. Effect of spectacle lenses designed to reduce relative peripheral hyperopia on myopia progression in Japanese children: a 2-year multicenter randomized controlled trial. *Jpn J Ophthalmol.* 2018 Sep 6;62(5):537–43.
224. Lam CSY, Tang WC, Tse DY yin, Lee RPK, Chun RKM, Hasegawa K, et al. Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *British Journal of Ophthalmology.* 2020 Mar;104(3):363–8.
225. Rappon J, Chung C, Young G, Hunt C, Neitz J, Neitz M, et al. Control of myopia using diffusion optics spectacle lenses: 12-month results of a randomised controlled, efficacy and safety study (CYPRESS). *British Journal of Ophthalmology.* 2023 Nov;107(11):1709–15.
226. Logan NS, Bullimore MA. Optical interventions for myopia control. *Eye.* 2024 Feb 22;38(3):455–63.
227. Horner DG, Soni PS, Salmon TO, Swartz TS. Myopia Progression in Adolescent Wearers of Soft Contact Lenses and Spectacles. *Optometry and Vision Science.* 1999 Jul;76(7):474–9.

228. Perrigin J, Perrigin D, Quintero S, Grosvenor T. Silicone-Acrylate Contact Lenses for Myopia Control: 3-Year Results. *Optometry and Vision Science*. 1990 Oct;67(10):764–9.
229. Stone J. The possible influence of contact lenses on myopia. *British Journal of Physiological Optics*. 1976;31(3):89–114.
230. Katz J, Schein OD, Levy B, Cruiscullo T, Saw SM, Rajan U, et al. A randomized trial of rigid gas permeable contact lenses to reduce progression of children’s myopia. *Am J Ophthalmol*. 2003 Jul;136(1):82–90.
231. Walline JJ. A Randomized Trial of the Effects of Rigid Contact Lenses on Myopia Progression. *Archives of Ophthalmology*. 2004 Dec 1;122(12):1760–6.
232. Choo JD, Caroline PJ, Harlin DD, Papas EB, Holden BA. Morphologic changes in cat epithelium following continuous wear of orthokeratology lenses: A pilot study. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2008 Feb;31(1):29–37.
233. Si JK, Tang K, Bi HS, Guo DD, Guo JG, Wang XR. Orthokeratology for Myopia Control. *Optometry and Vision Science*. 2015 Mar;92(3):252–7.
234. Sun Y, Xu F, Zhang T, Liu M, Wang D, Chen Y, et al. Orthokeratology to control myopia progression: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Apr;10(4): e0124535.
235. Huang J, Wen D, Wang Q, McAlinden C, Flitcroft I, Chen H, et al. Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children. *Ophthalmology*. 2016 Apr;123(4):697–708.
236. Queirós A, Amorim-de-Sousa A, Lopes-Ferreira D, Villa-Collar C, Gutiérrez-ÁR, González-Méijome JM. Relative peripheral refraction across 4 meridians after orthokeratology and LASIK surgery. *Eye and Vision*. 2018 Dec 20;5(1):12.
237. Hiraoka T, Kakita T, Okamoto F, Oshika T. Influence of Ocular Wavefront Aberrations on Axial Length Elongation in Myopic Children Treated with Overnight Orthokeratology. *Ophthalmology*. 2015 Jan;122(1):93–100.
238. Han X, Xu D, Ge W, Wang Z, Li X, Liu W. A Comparison of the Effects of Orthokeratology Lens, Medcall Lens, and Ordinary Frame Glasses on the Accommodative Response in Myopic Children. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2018 Jul;44(4):268–71.
239. Chen Z, Xue F, Zhou J, Qu X, Zhou X. Effects of Orthokeratology on Choroidal Thickness and Axial Length. *Optometry and Vision Science*. 2016 Sep;93(9):1064–71.
240. Walline JJ, Lindsley K, Vedula SS, Cotter SA, Mutti DO, Twelker JD. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Dec 7;
241. Cho P, Cheung SW. Retardation of Myopia in Orthokeratology (ROMIO) Study: A 2-Year Randomized Clinical Trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012 Oct 11;53(11):7077–85.
242. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, Gutiérrez-Ortega R. Factors Preventing Myopia Progression with Orthokeratology Correction. *Optometry and Vision Science*. 2013 Nov;90(11):1225–36.
243. Lipson MJ, Brooks MM, Koffler BH. The Role of Orthokeratology in Myopia Control: A Review. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2018 Jul;44(4):224–30.
244. Wang B, Naidu RK, Qu X. Factors related to axial length elongation and myopia progression in orthokeratology practice. Lee JW, editor. *PLoS One*. 2017 Apr 18;12(4): e0175913.

245. Zhong Y, Chen Z, Xue F, Zhou J, Niu L, Zhou X. Corneal Power Change Is Predictive of Myopia Progression in Orthokeratology. *Optometry and Vision Science*. 2014 Apr;91(4):404–11.
246. Chen Z, Niu L, Xue F, Qu X, Zhou Z, Zhou X, et al. Impact of Pupil Diameter on Axial Growth in Orthokeratology. *Optometry and Vision Science*. 2012 Nov;89(11):1636–40.
247. Lee YC, Wang JH, Chiu CJ. Effect of Orthokeratology on myopia progression: twelve-year results of a retrospective cohort study. *BMC Ophthalmol*. 2017 Dec 8;17(1):243.
248. Cho P, Cheung SW. Discontinuation of orthokeratology on eyeball elongation (DOEE). *Contact Lens and Anterior Eye*. 2017 Apr;40(2):82–7.
249. Lee TT, Cho P. Discontinuation of Orthokeratology and Myopic Progression. *Optometry and Vision Science*. 2010 Dec;87(12):1053–6.
250. 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. *Curr Eye Res*. 2017 May 4;42(5):713–20.
251. Liu YM, Xie P. The Safety of Orthokeratology—A Systematic Review. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2016 Jan;42(1):35–42.
252. Stapleton F, Keay L, Edwards K, Naduvilath T, Dart JKG, Brian G, et al. The Incidence of Contact Lens-Related Microbial Keratitis in Australia. *Ophthalmology*. 2008 Oct;115(10):1655–62.
253. Bullimore MA, Sinnott LT, Jones-Jordan LA. The Risk of Microbial Keratitis with Overnight Corneal Reshaping Lenses. *Optometry and Vision Science*. 2013 Sep;90(9):937–44.
254. Aller TA, Wildsoet C. Bifocal soft contact lenses as a possible myopia control treatment: a case report involving identical twins. *Clin Exp Optom*. 2008 Jul 1;91(4):394–9.
255. Sankaridurg P, Holden B, Smith E, Naduvilath T, Chen X, de la Jara PL, et al. Decrease in Rate of Myopia Progression with a Contact Lens Designed to Reduce Relative Peripheral Hyperopia: One-Year Results. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011 Dec 9;52(13):9362–7.
256. Anstice NS, Phillips JR. Effect of Dual-Focus Soft Contact Lens Wear on Axial Myopia Progression in Children. *Ophthalmology*. 2011 Jun;118(6):1152–61.
257. Walline JJ, Greiner KL, McVey ME, Jones-Jordan LA. Multifocal Contact Lens Myopia Control. *Optometry and Vision Science*. 2013 Nov;90(11):1207–14.
258. Lam CSY, Tang WC, Tse DYY, 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*. 2014 Jan;98(1):40–5.
259. Pauné J, Thivent S, Armengol J, Quevedo L, Faria-Ribeiro M, González-Méijome JM. Changes in Peripheral Refraction, Higher-Order Aberrations, and Accommodative Lag with a Radial Refractive Gradient Contact Lens in Young Myopes. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2016 Nov;42(6):380–7.
260. Chamberlain P, Bradley A, Arumugam B, Hammond D, McNally J, Logan NS, et al. Long-term Effect of Dual-focus Contact Lenses on Myopia Progression in Children: A 6-year Multicenter Clinical Trial. *Optometry and Vision Science*. 2022 Mar;99(3):204–12.

261. Sankaridurg P, Bakaraju RC, Naduvilath T, Chen X, Weng R, Tilia D, et al. 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 Jul 10;39(4):294–307.
262. Walline JJ, Walker MK, Mutti DO, Jones-Jordan LA, Sinnott LT, Giannoni AG, et al. Effect of High Add Power, Medium Add Power, or Single-Vision Contact Lenses on Myopia Progression in Children. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):571–80.
263. Garcia-del valle AM, Blázquez V, Gros-otero J, Infante M, Culebras A, Verdejo A, et al. Efficacy and safety of a soft contact lens to control myopia progression. *Clin Exp Optom*. 2021 Jan 2;104(1):14–21.
264. Shen EP, Chu HS, Cheng HC, Tsai TH. Center-for-Near Extended-Depth-of-Focus Soft Contact Lens for Myopia Control in Children: 1-Year Results of a Randomized Controlled Trial. *Ophthalmol Ther*. 2022 Aug 23;11(4):1577–88.
265. Weng R, Lan W, Bakaraju R, Conrad F, Naduvilath T, Yang Z, et al. Efficacy of contact lenses for myopia control: Insights from a randomised, contralateral study design. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2022 Nov 25;42(6):1253–63.
266. Walline JJ. Myopia Control. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2016 Jan;42(1):3–8.
267. 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 Res Int*. 2015; 2015:1–10.
268. Van de Woorp E, Montani G. Powerful Profiles. *Contact Lens Spectrum* [Internet]. 2023 [cited 2023 Dec 28];38–42. Available from: <https://clspectrum.com/issues/2023/april/powerful-profiles/>
269. Brennan NA, Toubouti YM, Cheng X, Bullimore MA. Efficacy in myopia control. *Prog Retin Eye Res*. 2021 Jul; 83:100923.
270. Ruiz-Pomeda A, Pérez-Sánchez B, Cañadas P, Prieto-Garrido FL, Gutiérrez-Ortega R, Villa-Collar C. Binocular and accommodative function in the controlled randomized clinical trial MiSight® Assessment Study Spain (MASS). *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2019 Jan 8;257(1):207–15.
271. Pomeda AR, Pérez-Sánchez B, Cañadas Suárez M del P, Prieto Garrido FL, Gutiérrez-Ortega R, Villa-Collar C. MiSight Assessment Study Spain: A Comparison of Vision-Related Quality-of-Life Measures Between MiSight Contact Lenses and Single-Vision Spectacles. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2018 Nov;44(2): S99–104.
272. Ruiz-Pomeda A, Pérez-Sánchez B, Prieto-Garrido FL, Gutiérrez-Ortega R, Villa-Collar C. MiSight Assessment Study Spain: Adverse Events, Tear Film Osmolarity, and Discontinuations. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2018 Nov;44(2): S180–6.
273. Ruiz-Pomeda A, Fernandes P, Amorim-de-Sousa A, González-Méijome JM, Prieto-Garrido FL, Pérez-Sánchez B, et al. Light disturbance analysis in the controlled randomized clinical trial MiSight® Assessment Study Spain (MASS). *Contact Lens and Anterior Eye*. 2019 Apr;42(2):200–5.
274. Lopes-Ferreira D, Ruiz-Pomeda A, Pérez-Sánchez B, Queirós A, Villa-Collar C. Ocular and corneal aberrations changes in controlled randomized clinical trial MiSight® Assessment Study Spain (MASS). *BMC Ophthalmol*. 2021 Dec 1;21(1):112.

275. Fricke TR, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Naduvilath TJ, Ho SM, et al. Global prevalence of visual impairment associated with myopic macular degeneration and temporal trends from 2000 through 2050: systematic review, meta-analysis and modelling. *British Journal of Ophthalmology*. 2018 Jul;102(7):855–62.
276. Bourne RRA, Flaxman SR, Braithwaite T, Cicinelli M V, Das A, Jonas JB, et al. Magnitude, temporal trends, and projections of the global prevalence of blindness and distance and near vision impairment: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Sep;5(9): e888–97.
277. Case A, Fertig A, Paxson C. The lasting impact of childhood health and circumstance. *J Health Econ*. 2005 Mar;24(2):365–89.
278. Dudovitz RN, Izadpanah N, Chung PJ, Slusser W. Parent, Teacher, and Student Perspectives on How Corrective Lenses Improve Child Wellbeing and School Function. *Matern Child Health J*. 2016 May 9;20(5):974–83.
279. Sankaridurg P, Tahhan N, Kandel H, Naduvilath T, Zou H, Frick KD, et al. IMI Impact of Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2021 Apr 28;62(5):2.
280. Bullimore MA, Brennan NA. Myopia Control: Why Each Diopter Matters. *Optometry and Vision Science*. 2019 Jun;96(6):463–5.
281. Holy C, Kulkarni K, Brennan NA. Predicting Costs and Disability from the Myopia Epidemic – A Worldwide Economic and Social Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(9).
282. David M K. Exercise and the Eye: A Call for Prospective, Outcomes-Based Research Collaborations between Exercise Physiologists and Ophthalmologists. *Int J Sports Exerc Med*. 2018 Jun 30;4(3).
283. Atchison DA. Recent advances in measurement of monochromatic aberrations of human eyes. *Clin Exp Optom*. 2005 Jan 1;88(1):5–27.
284. Wei W Bin, Xu L, Jonas JB, Shao L, Du KF, Wang S, et al. Subfoveal Choroidal Thickness: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology*. 2013 Jan;120(1):175–80.
285. Rahman W, Chen FK, Yeoh J, Patel P, Tufail A, Da Cruz L. Repeatability of Manual Subfoveal Choroidal Thickness Measurements in Healthy Subjects Using the Technique of Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2011 Apr 8;52(5):2267–71.
286. Ghorbani Mojarrad N, Williams C, Guggenheim JA. A genetic risk score and number of myopic parents independently predict myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2018 Sep 4;38(5):492–502.
287. Pan C, Ramamurthy D, Saw S. Worldwide prevalence and risk factors for myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2012 Jan 12;32(1):3–16.
288. Mrugacz M, Gajecka M, Mrukwa-Kominek E, Witkowska KJ. Myopia: Risk Factors, Disease Mechanisms, Diagnostic Modalities, and Therapeutic Options 2019. *J Ophthalmol*. 2020 Mar 23; 2020:1–2.
289. Jonas JB, Xu L, Wang YX, Bi HS, Wu JF, Jiang WJ, et al. Education-Related Parameters in High Myopia: Adults versus School Children. Pan CW, editor. *PLoS One*. 2016 May 6;11(5): e0154554.
290. Kinge B, Midelfart A, Jacobsen G, Rystad J. The influence of near-work on development of myopia among university students. A three-year longitudinal study among engineering students in Norway. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000 Feb 24;78(1):26–9.

291. Wu PC, Chuang MN, Choi J, Chen H, Wu G, Ohno-Matsui K, et al. Update in myopia and treatment strategy of atropine use in myopia control. *Eye*. 2019 Jan 11;33(1):3–13.
292. Diaz-Llopis M, Pinazo-Durán MD. Superdiluted atropine at 0.01% reduces progression in children and adolescents. A 5 year study of safety and effectiveness. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*. 2018 Apr;93(4):182–5.
293. Wen D, Huang J, Chen H, Bao F, Savini G, Calossi A, et al. Efficacy and Acceptability of Orthokeratology for Slowing Myopic Progression in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol*. 2015; 2015:1–12.
294. Singh K, Bhattacharyya M, Goel A, Arora R, Gotmare N, Aggarwal H. Orthokeratology in Moderate Myopia: A Study of Predictability and Safety. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020 Apr 6;15(2).
295. Aller TA, Liu M, Wildsoet CF. Myopia Control with Bifocal Contact Lenses. *Optometry and Vision Science*. 2016 Apr;93(4):344–52.
296. Fernández L, Mediano P, García R, Rodríguez JM, Marín M. Risk Factors Predicting Infectious Lactational Mastitis: Decision Tree Approach versus Logistic Regression Analysis. *Matern Child Health J*. 2016 Sep 11;20(9):1895–903.
297. Kim TN, Kim JM, Won JC, Park MS, Lee SK, Yoon SH, et al. A decision tree-based approach for identifying urban-rural differences in metabolic syndrome risk factors in the adult Korean population. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(9):847–52.
298. 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 Sep; 8:1947–56.
299. Proskurina O V. Cycloplegic effectiveness of cyclopentolate and tropicamide preparations compared with atropinization. *Vestn Oftalmol*. 2002;118(6):42–5.
300. Li S, Li S, Liu L, Guo J, Chen W, Wang N, et al. Full correction and Undercorrection of Myopia Evaluation Trial: design and baseline data of a randomized, controlled, double-blind trial. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013 May 14;41(4):329–38.
301. Manny RE, Chandler DL, Scheiman M, Gwiazda JE, Cotter SA, Everett DF, et al. Accommodative Lag by Autorefraction and Two Dynamic Retinoscopy Methods. *Optometry and Vision Science*. 2009 Mar;86(3):233–43.
302. Shih YF, Chen CH, Chou AC, Ho TC, Lin LLK, Hung PT. Effects of Different Concentrations of Atropine on Controlling Myopia in Myopic Children. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 1999 Feb;15(1):85–90.
303. Loh KL, Lu Q, Tan D, Chia A. Risk Factors for Progressive Myopia in the Atropine Therapy for Myopia Study. *Am J Ophthalmol*. 2015 May;159(5):945–9.
304. Wu PC, Yang YH, Fang PC. The Long-Term Results of Using Low-Concentration Atropine Eye Drops for Controlling Myopia Progression in Schoolchildren. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2011 Oct;27(5):461–6.
305. Guggenheim JA, Walline JJ. Identifying non-responders to treatments for myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2023 Sep 10;43(5):945–6.

306. Kong Q, Guo J, Zhou J, Zhang Y, Dou X. Factors determining effective orthokeratology treatment for controlling juvenile myopia progression. *Iran J Public Health*. 2017;46(9):1217–22.
307. Hou W, Norton TT, Hyman L, Gwiazda J. Axial Elongation in Myopic Children and its Association With Myopia Progression in the Correction of Myopia Evaluation Trial. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2018 Jul;44(4):248–59.
308. Tideman JW, Polling JR, Jaddoe VWV, Vingerling JR, Klaver CCW. Environmental Risk Factors Can Reduce Axial Length Elongation and Myopia Incidence in 6- to 9-Year-Old Children. *Ophthalmology*. 2019 Jan;126(1):127–36.
309. Dirani M, Shekar SN, Baird PN. The role of educational attainment in refraction: The genes in myopia (GEM) twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(2):534–8.
310. Dirani M, Tong L, Gazzard G, Zhang X, Chia A, Young TL, et al. Outdoor activity and myopia in Singapore teenage children. *British Journal of Ophthalmology*. 2009;93(8):997–1000.
311. Guo Y, Liu LJ, Xu L, Tang P, Lv YY, Feng Y, et al. Myopic Shift and Outdoor Activity among Primary School Children: One-Year Follow-Up Study in Beijing. Rendon A, editor. *PLoS One*. 2013 Sep 24;8(9): e75260.
312. Parssinen O, Hemminki E, Klemetti A. Effect of spectacle use and accommodation on myopic progression: final results of a three-year randomised clinical trial among schoolchildren. *British Journal of Ophthalmology*. 1989 Jul 1;73(7):547–51.
313. Read SA, Collins MJ, Vincent SJ. Light Exposure and Eye Growth in Childhood. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2015 Oct 21;56(11):6779–87.
314. McKnight CM, Sherwin JC, Yazar S, Forward H, Tan AX, Hewitt AW, et al. Myopia in Young Adults Is Inversely Related to an Objective Marker of Ocular Sun Exposure: The Western Australian Raine Cohort Study. *Am J Ophthalmol*. 2014 Nov;158(5):1079-1085.e2.
315. Zhang M, Sun Z, Zhu X, Zhang H, Zhu Y, Yan H. Sports and Myopia: An Investigation on the Prevalence and Risk Factors of Myopia in Young Sports-Related Groups in Tianjin, China. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2022 Jun 27;63(6):27.
316. Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, Zadnik K. Parental History of Myopia, Sports and Outdoor Activities, and Future Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2007 Aug 1;48(8):3524–32.
317. Salmon TO, van de Pol C. Normal-eye Zernike coefficients and root-mean-square wavefront errors. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Dec;32(12):2064–74.
318. Wang L, Dai E, Koch DD, Nathoo A. Optical aberrations of the human anterior cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Aug;29(8):1514–21.
319. Brandstetter S, Mansen K, DeMarchis A, Nguyen Quynh N, Engmann C, Israel-Ballard K. A Decision Tree for Donor Human Milk: An Example Tool to Protect, Promote, and Support Breastfeeding. *Front Pediatr*. 2018 Oct 31;6.
320. Ruiz-Pomeda A, Prieto-Garrido FL, Hernández Verdejo JL, Villa-Collar C. Rebound Effect in the Misight Assessment Study Spain (Mass). *Curr Eye Res*. 2021 Aug 3;46(8):1223–6.
321. Berntsen DA, Sinnott LT, Mutti DO, Zadnik K. A Randomized Trial Using Progressive Addition Lenses to Evaluate Theories of Myopia Progression in Children with a High Lag of Accommodation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2012 Feb 13;53(2):640–9.

322. Sankaridurg P, Weng R, Tran H, Spiegel DP, Drobe B, Ha T, et al. Spectacle Lenses With Highly Aspherical Lenslets for Slowing Myopia: A Randomized, Double-Blind, Cross-Over Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2023 Mar; 247:18–24.
323. Wei S, Li S, An W, Du J, Liang X, Sun Y, et al. Myopia progression after cessation of low-dose atropine eyedrops treatment: A two-year randomized, double-masked, placebo-controlled, cross-over trial. *Acta Ophthalmol*. 2023 Mar 23;101(2).
324. Yam JC, Zhang XJ, Zhang Y, Wang YM, Tang SM, Li FF, et al. Three-Year Clinical Trial of Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: Continued Versus Washout. *Ophthalmology*. 2022 Mar;129(3):308–21.
325. Medghalchi A, Behboudi H, Akbari M, Moghadam RS, Kazemnejad E, Sabnan S. The Preventive Role of Atropine Eye Drops on Myopia Progression: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med*. 2023;14(1).
326. Zhu MJ, Feng HY, He XG, Zou HD, Zhu JF. The control effect of orthokeratology on axial length elongation in Chinese children with myopia. *BMC Ophthalmol*. 2014 Dec 24;14(1):141.
327. Cheng X, Xu J, Chehab K, Exford J, Brennan N. Soft Contact Lenses with Positive Spherical Aberration for Myopia Control. *Optometry and Vision Science*. 2016 Apr;93(4):353–66.
328. Chamberlain P, Arumugam B, et al. Myopia progression on cessation of Dual-Focus contact lens wear: MiSight 1 day 7-year findings. *Optom Vis Sci*. 2021;98(E-abstract 210049).
329. Sánchez-Tena MÁ, Ballesteros-Sánchez A, Martínez-Perez C, Alvarez-Peregrina C, De-Hita-Cantalejo C, Sánchez-González MC, et al. Assessing the rebound phenomenon in different myopia control treatments: A systematic review. *Ophthalmic and Physiological Optics*. 2024 Mar 9;44(2):270–9.
330. Chiu YC, Tsai PC, Lee SH, Wang JH, Chiu CJ. Systematic Review of Myopia Progression after Cessation of Optical Interventions for Myopia Control. *J Clin Med*. 2023 Dec 21;13(1):53.
331. Wang A, Yang C, Shen L, Wang J, Zhang Z, Yang W. Axial length shortening after orthokeratology and its relationship with myopic control. *BMC Ophthalmol*. 2022 Dec 3;22(1):243.
332. Read SA, Fuss JA, Vincent SJ, Collins MJ, Alonso-Caneiro D. Choroidal changes in human myopia: insights from optical coherence tomography imaging. *Clin Exp Optom*. 2018;1–16.
333. Spalton DJ; HRHP. *Atlas of clinical ophthalmology*. Elsevier Mosby; 2005. 722 p.
334. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 May;35(6):2857–64.
335. Hogan MJ, Alvarado JA, E. WJ. *Histology of the Human Eye: An Atlas and Textbook*. Medical Journal of Australia. 1972 Oct;2(S14):215–215.
336. Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Mar;29(2):144–68.
337. Linsenmeier RA, Braun RD. Oxygen distribution and consumption in the cat retina during normoxia and hypoxemia. *J Gen Physiol*. 1992 Feb 1;99(2):177–97.
338. Alm A, Bill A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including flow determinations in brain and some other tissues. *Exp Eye Res*. 1973 Jan;15(1):15–29.

339. Ruiz-Moreno JM, Flores-Moreno I, Lugo F, Ruiz-Medrano J, Montero JA, Akiba M. Macular choroidal thickness in normal pediatric population measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jan 14;54(1):353–9.
340. Poukens V, Glasgow BJ, Deiner JL. Nonvascular contractile cells in sciera and choroid of humans and monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;1765–74.
341. May CA. Non-vascular smooth muscle cells in the human choroid: distribution, development and further characterization. *J Anat.* 2005 Oct 28;207(4):381–90.
342. Woodman-Pieterse EC, Read SA, Collins MJ, Alonso-Caneiro D. Regional Changes in Choroidal Thickness Associated With Accommodation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2015 Oct 7;56(11):6414–22.
343. PApastergiou GI, Schmid GF, Riva CE, Mendel MJ, Stone RA, Laties AM. Ocular Axial Length and Choroidal Thickness in Newly Hatched Chicks and One-year-old Chickens Fluctuate in a Diurnal Pattern that is Influenced by Visual Experience and Intraocular Pressure Changes. *Exp Eye Res.* 1998 Feb;66(2):195–205.
344. Nickla DL. Transient increases in choroidal thickness are consistently associated with brief daily visual stimuli that inhibit ocular growth in chicks. *Exp Eye Res.* 2007 May;84(5):951–9.
345. Rada JAS, Palmer L. Choroidal Regulation of Scleral Glycosaminoglycan Synthesis during Recovery from Induced Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2007 Jul 1;48(7):2957–66.
346. Liang H, Crewther SG, Crewther DP, Junghans BM. Structural and Elemental Evidence for Edema in the Retina, Retinal Pigment Epithelium, and Choroid during Recovery from Experimentally Induced Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2004 Aug 1;45(8):2463–74.
347. Schaeffel F, Troilo D, Wallman J, Howland HC. Developing eyes that lack accommodation grow to compensate for imposed defocus. *Vis Neurosci.* 1990 Feb;4(2):177–83.
348. Irving EL, Sivak JG, Callender MG. Refractive plasticity of the developing chick eye. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 1992 Oct 19;12(4):448–56.
349. Read SA, Collins MJ, Sander BP. Human Optical Axial Length and Defocus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2010 Dec 1;51(12):6262–9.
350. Chiang ST, Phillips JR, Backhouse S. Effect of retinal image defocus on the thickness of the human choroid. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 2015 Jul 24;35(4):405–13.
351. Woodman EC, Read SA, Collins MJ. Axial length and choroidal thickness changes accompanying prolonged accommodation in myopes and emmetropes. *Vision Res.* 2012 Nov; 72:34–41.
352. Read SA, Collins MJ, Vincent SJ, Alonso-Caneiro D. Choroidal Thickness in Myopic and Nonmyopic Children Assessed With Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2013 Nov 15;54(12):7578–86.
353. Jin P, Zou H, Zhu J, Xu X, Jin J, Chang TC, et al. Choroidal and Retinal Thickness in Children With Different Refractive Status Measured by Swept-Source Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2016 Aug; 168:164–76.
354. Xiong S, He X, Deng J, Lv M, Jin J, Sun S, et al. Choroidal Thickness in 3001 Chinese Children Aged 6 to 19 Years Using Swept-Source OCT. *Sci Rep.* 2017 Mar 22;7:45059.

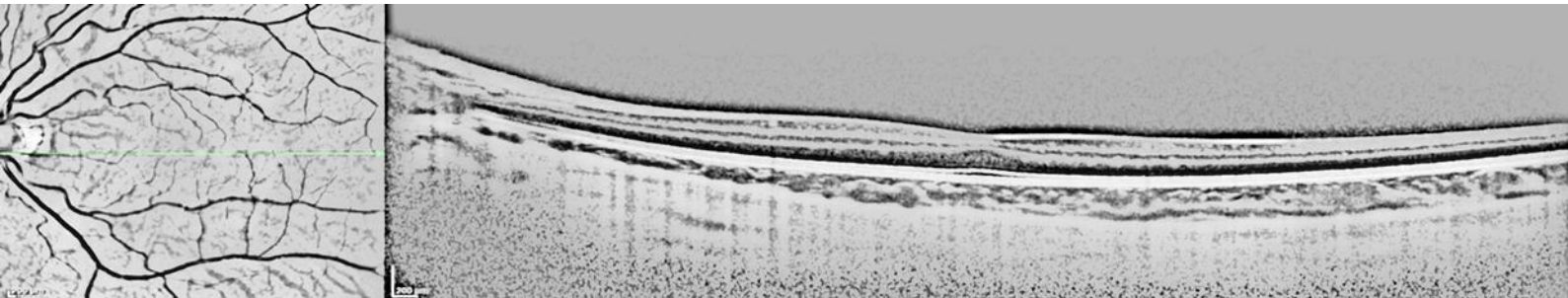
355. Lee K, Lee J, Lee CS, Park SY, Lee SC, Lee T. Topographical variation of macular choroidal thickness with myopia. *Acta Ophthalmol.* 2015 Sep;93(6): e469-74.
356. van Velthoven MEJ, Faber DJ, Verbraak FD, van Leeuwen TG, de Smet MD. Recent developments in optical coherence tomography for imaging the retina. *Prog Retin Eye Res.* 2007 Jan;26(1):57-77.
357. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques.* 2005 Dec;39(6 Suppl): S6-13.
358. Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2002 Jul;7(3):457-63.
359. Copete S, Flores-Moreno I, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes. *Br J Ophthalmol.* 2014 Mar;98(3):334-8.
360. Ruiz-Medrano J, Flores-Moreno I, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Morphologic features of the choroidoscleral interface in a healthy population using swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2015 Sep;160(3):596-601.e1.
361. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2008 Oct;146(4):496-500.
362. Tian J, Marziliano P, Baskaran M, Tun TA, Aung T. Automatic segmentation of the choroid in enhanced depth imaging optical coherence tomography images. *Biomed Opt Express.* 2013 Mar 1;4(3):397.
363. Alonso-Caneiro D, Read SA, Collins MJ. Automatic segmentation of choroidal thickness in optical coherence tomography. *Biomed Opt Express.* 2013;4(12):2795-812.
364. Twa MD, Schulle KL, Chiu SJ, Farsiu S, Berntsen DA. Validation of Macular Choroidal Thickness Measurements from Automated SD-OCT Image Segmentation. *Optom Vis Sci.* 2016 Nov;93(11):1387-98.
365. Ding X, Li J, Zeng J, Ma W, Liu R, Li T, et al. Choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Dec 20;52(13):9555-60.
366. Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, et al. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jul 1;52(8):4971-8.
367. Karapetyan A, Ouyang P, Tang LS, Gemilyan M. Choroidal Thickness in Relation to Ethnicity Measured Using Enhanced Depth Imaging Optical Coherence Tomography. *Retina.* 2016 Jan;36(1):82-90.
368. Margolis R, Spaide RF. A pilot study of enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in normal eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009 May;147(5):811-5.
369. Mapelli C, Dell'Arti L, Barteselli G, Osnaghi S, Tabacchi E, Clerici M, et al. Choroidal volume variations during childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Oct 17;54(10):6841-5.
370. Park KA, Oh SY. Choroidal Thickness in Healthy Children. *Retina.* 2013 Oct;33(9):1971-6.
371. Zhang JM, Wu JF, Chen JH, Wang L, Lu TL, Sun W, et al. Macular Choroidal Thickness in Children: The Shandong Children Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015 Dec;56(13):7646-52.
372. Kinoshita T, Mitamura Y, Shinomiya K, Egawa M, Iwata A, Fujihara A, et al. Diurnal variations in luminal and stromal areas of choroid in normal eyes. *Br J Ophthalmol.* 2017 Mar;101(3):360-4.

373. Huynh E, Chandrasekera E, Bukowska D, McLenachan S, Mackey DA, Chen FK. Past, Present, and Future Concepts of the Choroidal Scleral Interface Morphology on Optical Coherence Tomography. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(1):94–103.
374. Hu W, Criswell MH, Fong SL, Temm CJ, Rajashekhar G, Cornell TL, et al. Differences in the temporal expression of regulatory growth factors during choroidal neovascular development. *Exp Eye Res*. 2009 Jan;88(1):79–91.
375. Summers JA. The choroid as a sclera growth regulator. *Exp Eye Res*. 2013 Sep; 114:120–7.
376. Breher K, García García M, Ohlendorf A, Wahl S. The effect of the optical design of multifocal contact lenses on choroidal thickness. Vavvas DG, editor. *PLoS One*. 2018 Nov 16;13(11): e0207637.
377. Li Z, Hu Y, Cui D, Long W, He M, Yang X. Change in subfoveal choroidal thickness secondary to orthokeratology and its cessation: a predictor for the change in axial length. *Acta Ophthalmol*. 2019 May 4;97(3).
378. Loertscher M. Multifocal orthokeratology associated with rapid shortening of vitreous chamber depth in eyes of myopic children. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2013 Dec;36: e2.
379. Stone RA, Lin T, Laties AM, Iuvone PM. Retinal dopamine and form-deprivation myopia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Jan;86(2):704–6.
380. Schmid KL, Wildsoet CF. Inhibitory effects of apomorphine and atropine and their combination on myopia in chicks. *Optom Vis Sci*. 2004 Feb;81(2):137–47.
381. Bedrossian RH. The Effect of Atropine on Myopia. *Ophthalmology*. 1979.
382. Kennedy RH, Dyer JA, Kennedy MA, Parulkar S, Kurland LT, Herman DC, et al. Reducing the progression of myopia with atropine: a long term cohort study of Olmsted County students. *Binocul Vis Strabismus Q*. 2000;15(3 Suppl):281–304.
383. McBrien NA, Moghaddam HO, Reeder AP. Atropine reduces experimental myopia and eye enlargement via a nonaccommodative mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993 Jan;34(1):205–15.
384. Fischer AJ, Miethke P, Morgan IG, Stell WK. Cholinergic amacrine cells are not required for the progression and atropine-mediated suppression of form-deprivation myopia. *Brain Res*. 1998 May 25;794(1):48–60.
385. Nickla DL, Cheng AT. Atropine and Apomorphine in Emmetropization: Evidence for Inhibitory Interactions on a Common Growth Regulatory Pathway. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. [Association for Research in Vision and Ophthalmology, etc.]; 2009. p. 3848–3848.
386. Sander BP, Collins MJ, Read SA. The effect of topical adrenergic and anticholinergic agents on the choroidal thickness of young healthy adults. *Exp Eye Res*. 2014 Nov; 128:181–9.
387. Zhang Z, Zhou Y, Xie Z, Chen T, Gu Y, Lu S, et al. The effect of topical atropine on the choroidal thickness of healthy children. *Sci Rep*. 2016 Oct 7;6(1):34936.
388. Öner V, Bulut A, Öter K. The effect of topical anti-muscarinic agents on subfoveal choroidal thickness in healthy adults. *Eye*. 2016 Jul 8;30(7):925–8.
389. Dhillon B, Armani J, Nickla DL. The Ocular Growth Inhibition Effected by Dopamine Agonists and Atropine Is Associated With Transient Increases in Choroidal Thickness in Chicks. In: *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2008.

390. Nickla DL, Damyanova P, Lytle G. Inhibiting the neuronal isoform of nitric oxide synthase has similar effects on the compensatory choroidal and axial responses to myopic defocus in chicks as does the non-specific inhibitor L-NAME. *Exp Eye Res.* 2009 Jun;88(6):1092–9.
391. Prieto-Garrido FL, Hernández Verdejo JL, Villa-Collar C, Ruiz-Pomeda A. Predicting factors for progression of the myopia in the MiSight assessment study Spain (MASS). *J Optom.* 2022 Jan;15(1):78–87.
392. Ashby R, Ohlendorf A, Schaeffel F. The Effect of Ambient Illuminance on the Development of Deprivation Myopia in Chicks. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2009 Nov 1;50(11):5348–54.
393. Lan W, Feldkaemper M, Schaeffel F. Bright Light Induces Choroidal Thickening in Chickens. *Optometry and Vision Science.* 2013 Nov;90(11):1199–206.
394. Read SA. Ocular and Environmental Factors Associated with Eye Growth in Childhood. *Optometry and Vision Science.* 2016 Sep;93(9):1031–41.
395. Ahn J, Ahn SE, Yang KS, Kim SW, Oh J. Effects of a high level of illumination before sleep at night on chorioretinal thickness and ocular biometry. *Exp Eye Res.* 2017 Nov; 164:157–67.
396. Chen C, Cheung SW, Cho P. Myopia Control Using Toric Orthokeratology (TO-SEE Study). *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2013 Oct 3;54(10):6510–7.
397. 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 Jun 25;53(7):3913–9.
398. Kakita T, Hiraoka T, Oshika T. Influence of Overnight Orthokeratology on Axial Elongation in Childhood Myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2011 Apr 5;52(5):2170–4.
399. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, Gutiérrez-Ortega R. Myopia control with orthokeratology contact lenses in Spain: Refractive and biometric changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(8).
400. 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. *Curr Eye Res.* 2005 Jan 9;30(1):71–80.
401. Li Z, Cui D, Hu Y, Ao S, Zeng J, Yang X. Choroidal thickness and axial length changes in myopic children treated with orthokeratology. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2017 Dec;40(6):417–23.
402. Gardner DJ, Walline JJ, Mutti DO. Choroidal Thickness and Peripheral Myopic Defocus during Orthokeratology. *Optometry and Vision Science.* 2015 May;92(5):579–88.
403. Huang Y, Li X, Wu J, Huo J, Zhou F, Zhang J, et al. Effect of spectacle lenses with aspherical lenslets on choroidal thickness in myopic children: a 2-year randomised clinical trial. *British Journal of Ophthalmology.* 2023 Dec;107(12):1806–11.
404. Ouyang Y, Heussen FM, Mokwa N, Walsh AC, Durbin MK, Keane PA, et al. Spatial Distribution of Posterior Pole Choroidal Thickness by Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2011 Aug 31;52(9):7019–26.
405. Hayreh SS. Posterior Ciliary Artery Circulation in Health and Disease The Weisenfeld Lecture. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2004 Mar 1;45(3):749.
406. Kee C, Marzani D, Wallman J. Differences in time course and visual requirements of ocular responses to lenses and diffusers. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(3):575–83.

407. Reiner A, Fitzgerald MEC, Del Mar N, Li C. Neural control of choroidal blood flow. *Prog Retin Eye Res.* 2018 May; 64:96–130.
408. Schrodl F, De Laet A, Tassignon MJ, Van Bogaert PP, Brehmer A, Neuhuber WL, et al. Intrinsic Choroidal Neurons in the Human Eye: Projections, Targets, and Basic Electrophysiological Data. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2003 Sep 1;44(9):3705–12.
409. Tan CS, Ouyang Y, Ruiz H, Sadda SR. Diurnal Variation of Choroidal Thickness in Normal, Healthy Subjects Measured by Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2012 Jan 25;53(1):261–6.
410. Chakraborty R, Read SA, Collins MJ. Diurnal variations in axial length, choroidal thickness, intraocular pressure, and ocular biometrics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 Jul 11;52(8):5121–9.
411. Prieto-Garrido, F. L., Villa-Collar, C., Hernandez-Verdejo, J. L., Alvarez-Peregrina, C., & Ruiz-Pomeda, A. (2022). Changes in the Choroidal Thickness of Children Wearing MiSight to Control Myopia. *Journal of Clinical Medicine, 11(13)*, 3833.

LISTADO DE FIGURAS



LISTADO DE FIGURAS

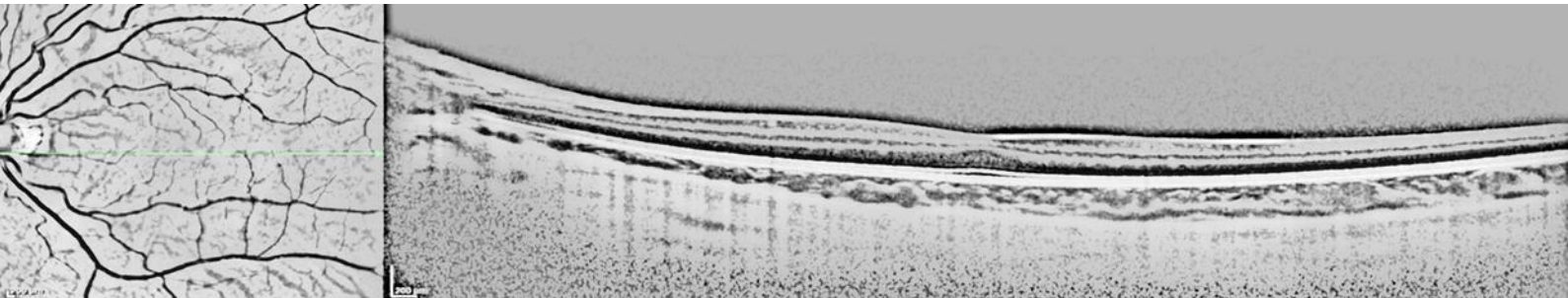
Figura 3. Comparación de la formación de la imagen retiniana en el ojo emétrope y en el miope. (Tomada de Martín Herranz et al.)	44
Figura 4. Corrección de la miopía utilizando una lente divergente. (Tomada de Martín Herranz et al.)	44
Figura 3. Predicción de la evolución de la prevalencia de la miopía hasta el año 2050. (Adaptado de Holden, et al 2017)(6)	50
Figura 4. Evolución esperada de la prevalencia de la miopía en Europa. (Tomada de Holden et al.) (3)	51
Figura 5. Distribución de los individuos miopes por edad en el año 2000 y predicciones de esta distribución para el año 2050. (Adaptado de Holden et al, 2016) (3)	53
Figura 6. Progresión anual de la miopía en niños entre 6 y 12 años. (Modificada de Sankaridurg y Holden.2014) (31)	54
Figura 7. Variación del estado refractivo desde los 3 meses a los 3 años en 4 estudios (tomada de Flicroft) (127)	66
Figura 8. Resultados refractivos tras adaptar a los sujetos con lentes de desenfoque periférico de apertura de 4 mm. (círculo negro) y 8 mm (rombo negro), frente a grupo control (círculo blanco) Tomada de Smith et al. (139)	68
Figura 9. Comparativa de dimensiones y enfoque entre miope (A) e hipermétrope (B) (Tomada de Ruiz Pomedá) (142)	69
Figura 10. Crecimiento axial inducido por lente cóncava en miope. Modificada de Martín Herranz et al	69
Figura 11. Perfiles de potencia de lentes empleadas para el control de la miopía. (Tomada de Van der Wop y Montani) (268)	86
Figura 12. Diseño de la lente MiSight. (Modificada de Anstice y Phillips)(292)	90
Figura 13. Tratamiento en función de la pupila. Tomado de la literatura profesional de Coopervision	90

Figura 14 A y B. Comparación de estado refractivo y LAX entre grupo tratamiento y grupo control a 2 años	91
Figura 15. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes	106
Figura 16. Lámina del test de agudeza visual logarítmica ETDRS (tomada de David) (282)	107
Figura 17. Autorrefractómetro RM 8000 (Topcon)	108
Figura 18. Biómetro óptico IOL-Máster 500	110
Figura 19. Refractómetro de campo abierto y ejemplo de medida en cerca	111
Figura 20. Esquema de aberrómetro Hartman- Shack. (tomada de Atchinson) (283)	113
Figura 21. Frente de ondas perfecto (arriba) y aberrado (abajo) y ejemplo de PSF	114
Figura 22. Representación de los polinomios de Zernike	114
Figura 23. Flujo de visitas de los pacientes en el estudio	116
Figura 24. Distribución de la muestra total por sexos	128
Figura 25. Distribución de la muestra total por Etnia de los padres en porcentaje	128
Figura 26. Distribución de la miopía de los padres en porcentaje en la muestra total de pacientes	129
Figura 27. Distribución del grupo de pacientes adaptado con MiSight por sexos	131
Figura 28. Distribución de la muestra en el grupo MiSight, por Etnia de los padres en porcentaje	132
Figura 29. Distribución de la miopía de los padres en porcentaje en el grupo MiSight	132
Figura 30. Respondedores Vs no respondedores a un año, en porcentaje	135
Figura 31. Respondedores Vs no respondedores a dos años, en porcentaje	136
Figura 32. Respondedores Vs no respondedores a un año, distribución por sexos en porcentaje	136

Figura 33. Respondedores Vs no respondedores a un año, distribución por etnia en porcentaje	137
Figura 34. Respondedores Vs no respondedores a un año, miopía de los padres en porcentaje	137
Figura 35. Respondedores Vs no respondedores a 2 años, distribución por sexos en porcentaje	138
Figura 36. Respondedores Vs no respondedores a 2 años, distribución por etnia en porcentaje	138
Figura 37. Respondedores Vs no respondedores a 2 años, miopía de los padres en porcentaje	139
Figura 38. Árbol de decisión de Respondedores a un año	148
Figura 39. Árbol de decisión de Respondedores a dos años	149
Figura 40. Diagrama de flujo de los pacientes a lo largo del estudio completo	170
Figura 41. Variación en la LAX tras cesar el uso de MiSight	173
Figura 42. Variación en el equivalente esférico tras cesar el uso de MiSight	173
Figura 43. Esquema del interferómetro de Michelson. Tomada de Felipecock -CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=51412597	191
Figura 44. Segmentación de las distintas capas de la retina y coroides con OCT. Fuente propia	193
Figura 45. Imagen OCT donde se puede apreciar el espacio coroideo entre el epitelio pigmentado de la retina-membrana de Bruch y la capa altamente reflectiva de la esclerótica	195
Figura 46. OCT mostrando segmentación de la limitante interna y la membrana de Bruch	198
Figura 47. Selección de la línea que delimita la membrana limitante interna sobre imagen OCT	198

Figura 48. Desplazamiento manual de los puntos que componen la línea que delimita la membrana limitante interna para definir el extremo externo coroideo sobre la imagen de OCT	199
Figura 49. Determinación manual del límite más externo de la coroides sobre la imagen OCT	199
Figura 50. Medida del espesor coroideo subfoveal empleando el calibre con OCT Heidelberg	200
Figura 51. Medida del espesor coroideo a 0.5 mm de distancia temporal de la fóvea (1 mm. de diámetro)	200
Figura 52. Medida del espesor coroideo a 1.0 mm de distancia temporal de la fóvea (2 mm. de diámetro)	201
Figura 53. Medida del espesor coroideo a 0.5 mm de distancia nasal de la fóvea (1 mm. de diámetro)	201
Figura 54. Medida del espesor coroideo a 1.5 mm de distancia nasal de la fóvea (3 mm. de diámetro)	202
Figura 55. Circulación arterial posterior. (Tomado de Hayreh) (405)	219
Figura 56. Medidas del espesor coroideo siguiendo la rejilla ETDRS, imagen superpuesta sobre el fondo de ojo	221
Figura 57. Segmentación automática de la coroides con OCT Triton (TOPCON)	221
Figura 58. Modificación manual del límite coroideo sobre imagen automática de OCT Triton	222
Figura 59. Medidas mediante ETDRS del espesor coroideo rectificado con OCT Triton (TOPCON)	222

LISTADO DE TABLAS



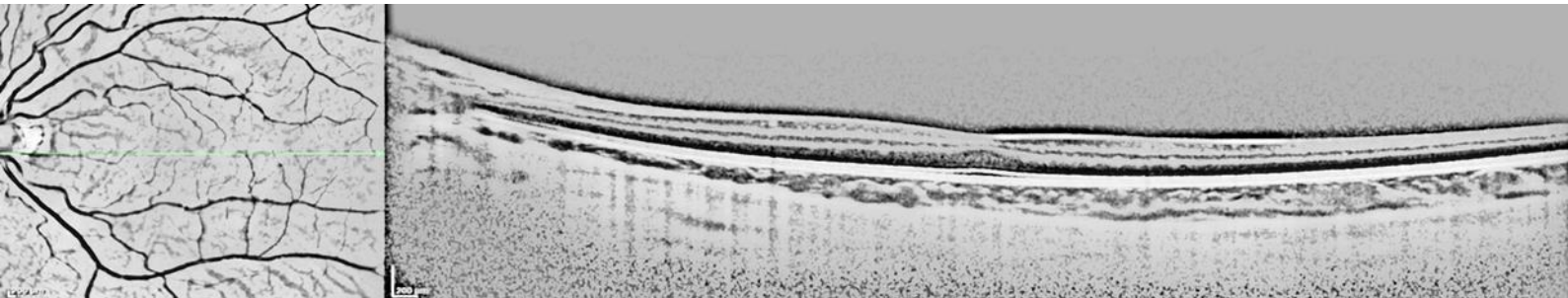
LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Distintos tipos de clasificación de la miopía utilizados a lo largo de la historia. (Adaptado de Flitcroft y colaboradores, 2019) (5)	45
Tabla 2. Definiciones generales y umbrales de miopía. Adaptado del IMI (5)	46
Tabla 3. Clasificación de la maculopatía miópica. (Adaptado de Ruiz Medrano et al.) (11)	48
Tabla 4. Prevalencia de la miopía en niños en Europa (Adaptado de Nemeth et al.) (4)	51
Tabla 5. Aumento de la prevalencia de la miopía con la edad. (Adaptado de Nemeth et al.) (4)	52
Tabla 6. Factores de Riesgo para la miopía, evidencia y elementos de confusión. (Modificada del IMI) (120)	64
Tabla 7. Resultados de ensayos clínicos aleatorizados sobre la eficacia de varios diseños de lentes oftálmicas para el control de la miopía. Adaptada de Logan y Bullimore (226)	81
Tabla 8. Estudios de control de miopía con lentes de Orto-K. Adaptado de Nemeth et al.(4)	83
Tabla 9. Estudios de control de miopía con lentes blandas. Adaptado de Logan y Bullimore. (226)	85
Tabla 10. Evidencia científica de la efectividad de los distintos métodos de control de la miopía (fuente propia)	87
Tabla 11. Eficacia de los distintos métodos de control de la miopía en cuanto al crecimiento de la LAX (adaptada de Brennan et al.) (269)	88
Tabla 12. Descripción de la muestra. Grupo total de pacientes. Variables refractivas y biométricas	129
Tabla 13. Descripción de la muestra. Grupo total de pacientes. Variables Acomodativas y binoculares	130
Tabla 14. Descripción de la muestra. Grupo total de pacientes. Variables Aberraciones totales y corneales.....	130
Tabla 15. Descripción de la muestra. Grupo total de pacientes. Variables espesor coroideo	131
Tabla 16. Descripción de la muestra. Grupo total de pacientes. Variables tiempo de actividades	131
Tabla 17. Descripción de la muestra. Grupo MiSight. Variables refractivas y biométricas.....	133

Tabla 18. Descripción de la muestra. Grupo MiSight. Variables Acomodativas y binoculares.....	133
Tabla 19. Descripción de la muestra. Grupo MiSight. Variables Aberraciones totales y corneales	134
Tabla 20. Descripción de la muestra. Grupo MiSight. Variables espesor coroideo.....	134
Tabla 21. Descripción de la muestra. Grupo MiSight. Variables tiempo de actividades.....	134
Tabla 22A. Variables demográficas y refractivas. Respondedores y No respondedores a un año	140
Tabla 22B. Variables Acomodativas y binoculares. Respondedores y No respondedores a un año	141
Tabla 22C. Variables Aberrométricas. Respondedores y No respondedores a un año.....	142
Tabla 22D. Variables Tiempo de actividades. Respondedores y No respondedores a un año	142
Tabla 23A. Variables demográficas y refractivas. Respondedores y No respondedores a 2 años	144
Tabla 23B. Variables Acomodativas y binoculares. Respondedores y No respondedores a dos años	145
Tabla 23C. Variables Aberrométricas. Respondedores y No respondedores a 2 años	146
Tabla 23D. Variables Tiempo de actividades. Respondedores y No respondedores a dos años	146
Tabla 24. Análisis de regresión logística. Estimación de la Odds ratio de los factores predisponentes para el éxito del tratamiento	147
Tabla 25. Variables refractivas a lo largo del estudio	171
Tabla 26. Cambio refractivo durante el último año de estudio	172
Tabla 27. Efecto rebote con los distintos métodos de control. (Tomado de Sánchez Tena et al.) (329)	165
Tabla 28. Efecto rebote en tratamientos ópticos. (modificado de Chiu et al.) (330)	178
Tabla 29. Espesor coroideo subfoveal a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo total de pacientes	205
Tabla 30. Espesor coroideo subfoveal a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo de estudio (Misight) frente al grupo control (gafas)	206
Tabla 31. Espesor coroideo subfoveal a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo de respondedores y No respondedores a un año	207
Tabla 32. espesor coroideo subfoveal a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo de respondedores y No respondedores a dos años	207

Tabla 33. Incremento (Δ) del espesor coroideo subfoveal, a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo MiSight y en el grupo control	208
Tabla 34. Incremento (Δ) del espesor coroideo subfoveal, a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo de Respondedores (R) y No respondedores (N) a un año	209
Tabla 35. Incremento (Δ) del espesor coroideo subfoveal, a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el grupo de Respondedores (R) y No respondedores (N) a dos años	210
Tabla 36. Incremento (Δ) del espesor coroideo subfoveal, a 1 mm de diámetro y a 3mm de diámetro en el tercer año de seguimiento. Efecto Rebote	211

PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS



PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES RELACIONADAS CON LA TESIS

Artículos científicos en revistas indexadas. Directamente relacionados con la tesis

1. Prieto-Garrido, F. L., Villa-Collar, C., Hernandez-Verdejo, J. L., Alvarez-Peregrina, C., & Ruiz-Pomeda, A. (2022). Changes in the Choroidal Thickness of Children Wearing MiSight to Control Myopia. *Journal of Clinical Medicine*, 11(13), 3833. <https://doi.org/10.3390/jcm11133833>
2. Prieto-Garrido FL, Hernández Verdejo JL, Villa-Collar C, Ruiz-Pomeda A. Predicting factors for progression of the myopia in the MiSight assessment study Spain (MASS). *J Optom*. 2022 Jan;15(1):78–87. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2020.11.003>
3. Ruiz-Pomeda A, Prieto-Garrido FL, Hernández Verdejo JL, Villa-Collar C. Rebound Effect in the Misight Assessment Study Spain (Mass). *Curr Eye Res*. 2021 Aug 3;46(8):1223–6. <https://doi.org/10.1080/02713683.2021.1878227>

Presentaciones en congresos y jornadas científicas. Directamente relacionadas con la tesis

1. Ponencia invitada: “Impacto funcional e morfológico do uso de lentes de contacto hidrófilas dual-focus misight para controlo da miopía”. Prieto Garrido Francisco L. 2o encontro internacional da visão e desporto e xxvi congresso internacional de optometria e contactologia (xxvi cioc2024), 15, 16 y 17 de marzo 2024, Lisboa.
2. Póster: “Efecto de las lentes de contacto MiSight sobre el espesor coroideo y efecto rebote tras el cese de su uso”. Prieto Garrido Francisco L, Hernández Verdejo, Ruiz Pomeda, et al. XXVII congreso internacional de Optometría Contactología y Óptica oftálmica (OPTOM 22) Madrid. del 01 al 03 de abril de 2022.
3. Comunicación Oral: “Factores predisponentes del efecto terapéutico de la lente de contacto MiSight a la hora de reducir la progresión de la miopía infantil y efecto rebote”. Prieto Garrido Francisco L, Villa Collar, Ruiz Pomeda, et al. XXVI congreso internacional de Optometría Contactología y Óptica oftálmica (OPTOM 21 On-line) Virtual del 08 al 28 de mayo de 2021.
4. Poster: “Factores predictores de éxito en el control de la miopía con lentes de contacto de desenfoque periférico MiSight”. Prieto Garrido Francisco L, Hernández Verdejo, Ruiz Pomeda, Villa Collar. OPTOM meeting. Valladolid. Del 14 al 16 de junio de 2019.
5. Poster: “Factores predictores del efecto terapéutico de la lente de contacto MiSight a la hora de reducir la progresión de la miopía infantil” Prieto Garrido FL. PhDay Complutense. Madrid 27 de noviembre de 2017.

Premios. Directamente relacionados con la tesis

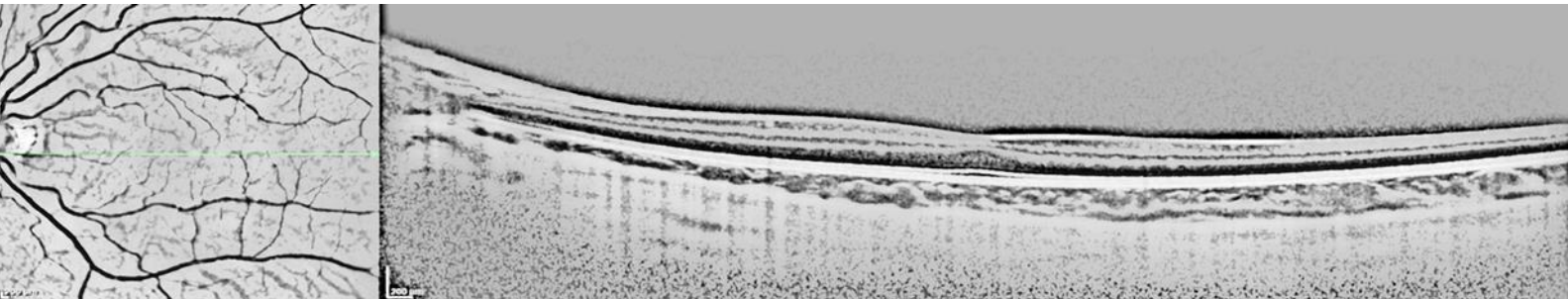
Premios a la investigación de la Fundación para la investigación e Innovación biomédica del Hospital universitario Infanta Sofía y Hospital universitario del Henares con dotación de 2.000 euros por la comunicación:

“Factores predisponentes del efecto terapéutico de la lente de contacto MiSight a la hora de reducir la progresión de la miopía infantil y efecto rebote”. Prieto Garrido Francisco L, Villa Collar, Ruiz Pomedá, et al. XXVI congreso internacional de Optometría Contactología y Óptica oftálmica (OPTOM 21)

Artículos científicos en revistas indexadas. Producto del Estudio MASS.

1. Ruiz-Pomedá, A., Fernandes, P., Amorim-de-Sousa, A., González-Méijome, J. M., Prieto-Garrido, F. L., Pérez-Sánchez, B., & Villa-Collar, C. (2019). Light disturbance analysis in the controlled randomized clinical trial MiSight[®] Assessment Study Spain (MASS). *Contact Lens and Anterior Eye*, 42(2). <https://doi.org/10.1016/j.clae.2018.11.006>
2. Ruiz-Pomedá, A., Pérez-Sánchez, B., Cañadas, P., Prieto-Garrido, F. L., Gutiérrez-Ortega, R., & Villa-Collar, C. (2019). Binocular and accommodative function in the controlled randomized clinical trial MiSight[®] Assessment Study Spain (MASS). *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 257(1). <https://doi.org/10.1007/s00417-018-4115-5>
3. Ruiz-Pomedá, A., Perez-Sanchez, B. n., Del Pilar Cañadas Suarez, M., Prieto- Garrido, F. L, Gutierrez-Ortega, R. & Villa-Collar, C. (2018). MiSight Assessment Study Spain: A Comparison of Vision-Related Quality-of-Life Measures between MiSight Contact Lenses and Single-Vision Spectacles. *Eye and Contact Lens* 44 <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000413>
4. Ruiz-Pomedá, A., Pérez-Sánchez, B., Prieto-Garrido, F. L., Gutiérrez-Ortega, R., & Villa-Collar, C. (2018). MiSight Assessment Study Spain: Adverse Events, Tear Film Osmolarity, and Discontinuations. *Eye & Contact Lens*, 44. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000484>
5. Ruiz-Pomedá, A., Pérez-Sánchez, B., Valls, I., Prieto-Garrido, F. L., Gutiérrez-Ortega, R., & Villa-Collar, C. (2018). MiSight Assessment Study Spain (MASS). A 2-year randomized clinical trial. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 256(5). <https://doi.org/10.1007/s00417-018-3906-z>

ANEXOS



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Jesús Iñigo Martínez, Secretario del COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA REGIONAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID (CEIC-R)

CERTIFICA

Que ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

CÓDIGO: P2013/05

VERSIÓN: 2, de 19 de Junio 2013.

TÍTULO: "Eficacia y seguridad de la lente de contacto Mysight® en la reducción de la progresión de la miopía infantil, no patológica, en edades de 8 a 12 años: Ensayo clínico aleatorizado."

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL TUTOR LEGAL Y CONSENTIMIENTO INFORMADO: Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES DE 12 AÑOS: Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

PROMOTOR: CooperVision Spain S. L.

y considera que :

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre por el que se regulan los productos sanitarios, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC, acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

1. Don César Villa-Collar/ Dpto. de Óptica y Optometría U. Europea de Madrid/ CEIC-Regional de la C. de Madrid
2. Don Ramón Gutiérrez Ortega/ Clínica Oftalmológica Novovisión/ CEIC-Regional de la C. de Madrid
3. Don José Luis Rodríguez Martín/ Dpto. de Óptica y Optometría U. Europea de Madrid/ CEIC-Regional de la C. de Madrid
4. Doña Alicia Ruiz Pomedá/ Dpto. de Óptica y Optometría U. Europea de Madrid/ CEIC-Regional de la C. de Madrid
5. Doña Pilar Cañadas Suárez/ Dpto. de Óptica y Optometría U. Europea de Madrid/ CEIC-Regional de la C. de Madrid
6. Doña Paloma Huertas Uhagón/ Dpto. de Óptica y Optometría U. Europea de Madrid/ CEIC-Regional de la C. de Madrid

Lo que firmo en Madrid, a 9 de julio de 2013



Fdo: Dr. Jesús Iñigo Martínez


 Comunidad de Madrid
 CONSEJERÍA DE SANIDAD
 Dirección General de
 Ordenación e Inspección
 Subdirección General
 de Evaluación y Control

N.E.	C.P. P2013/05	E.C. :8/13
------	---------------	------------

CÓDIGO: P2013/05

VERSIÓN: 2, de 19 de Junio 2013.

TÍTULO: "Eficacia y seguridad de la lente de contacto Mysight® en la reducción de la progresión de la miopía infantil, no patológica, en edades de 8 a 12 años: Ensayo clínico aleatorizado."

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL TUTOR LEGAL Y CONSENTIMIENTO INFORMADO: Versión

2. Fecha 19 Junio 2013.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES DE 12 AÑOS: Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

PROMOTOR: CooperVision Spain S. L.

D. JESÚS IÑIGO MARTINEZ, SECRETARIO DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA REGIONAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID (CEIC-R),

HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **8 de julio de 2013**, acta **7/2013** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC-R, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

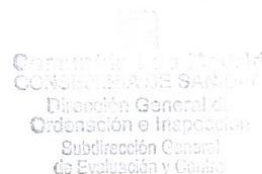
4º La composición actual del CEIC-R es la siguiente:

D. EDUARDO FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ (Inmunología – CEIC H.G.U. Gregorio Marañón)
D. JESÚS GONZÁLEZ CAJAL (Psiquiatría – CEIC H. de la Princesa)
D. JUAN DE DIOS GARCÍA DÍAZ (Medicina Interna - CEIC H. Príncipe de Asturias)
D. ALEJANDRO DEL RÍO BUSTO (Cardiología – CEIC H. Ramón y Cajal)
D. CARLOS HERNÁNDEZ GIL (Cirugía Ortopédica y Traumatología – CEIC H. la Paz)
Dª. MARTA ALCARAZ BORRAJO (Farmacéutica Atención Primaria - CEIC H. U. Puerta de Hierro)
D. PEDRO PÉREZ SEGUERA (Oncología Médica – CEIC H. Clínico San Carlos)
Dª. MARÍA CONCEPCIÓN CEPEDA GONZÁLEZ (Medicina Interna – CEIC H. General de Móstoles)
Dª. GEMA MARÍA FERNÁNDEZ JUÁREZ (Nefrología - CEIC H. Fundación Alcorcón)
D. RICARDO DÍAZ ABAD (Medicina Intensiva – CEIC H. Severo Ochoa)
D. MIGUEL ÁNGEL RAMIRO AVILÉS (Ldo. en Derecho – CEIC H. U. de Getafe)
Dª. ANA PASTOR RODRIGUEZ-MOÑINO (Atención Primaria – CEIC H. U. Doce de Octubre)
D. JAVIER ÁLVAREZ-COCA GONZÁLEZ (Pediatría - H.I. del Niño Jesús)
D. JAVIER GARCIA-SAMANIEGO REY (Aparato Digestivo – H. Carlos III)
D. JOSÉ ENRIQUE ALÉS MARTÍNEZ (Oncología médica - H. Rúber Internacional)
D. FRANCISCO JAVIER BÉCARES MARTÍNEZ (Servicio de Farmacia - Fundación Jiménez Díaz)
Dª. CARMEN SARABIA CLEMENTE (Enfermería - H.C. de la Defensa)
D. FEDERICO DE MONTALVO JÄÄSKELÄINEN (Ldo. en Derecho)
D. FRANCISCO LÓPEZ DE PABLO ALISES (Periodista)
Dª CARMEN AGUADO MENÉNDEZ (Farmacéutica - Dirección General de Ordenación e Inspección)
Dª. AMPARO GIL LÓPEZ-OLIVA (Farmacóloga Clínica - Dirección General de Ordenación e Inspección)
D. JESÚS IÑIGO MARTÍNEZ (Secretario)

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Madrid, 9 de julio de 2013


Fdo: Dr. Jesús Iñigo Martínez


Comité Ético de Investigación Clínica Regional de la Comunidad de Madrid
CONSEJERÍA DE SANIDAD
Dirección General de Ordenación e Inspección
Subdirección General de Evaluación y Gestión

N.E.

C.P. P2013/05

E.C.:8/13

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES DE 12 AÑOS

Título del estudio: “Eficacia y seguridad de la lente de contacto Mysight® en la reducción de la progresión de la miopía infantil, no patológica, en edades de 8 a 12 años: Ensayo clínico aleatorizado.”

Protocolo #:

Promotor: CooperVision Spain S.L. (Ronda de Poniente, 12 28760 Madrid)

Investigadores del estudio: César Villa, Ramón Gutiérrez, Jose Luis Rodríguez Martín, Alicia Ruiz Pomedá, Pilar Cañadas Suárez, Paloma Huertas Uhagón. Francisco L. Prieto Garrido.

Dirección: Departamento de Óptica y Optometría. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Madrid. (C/Tajo S/N, 28670 Villaviciosa de Odón, Madrid)

Teléfono: 91 211 55 66

Mail: controlmiopia@uem.es

Invitación: Estás invitado a formar parte de un estudio a nivel nacional. Este formulario describe el estudio, te podrá ayudar en tu decisión de participar en él. Antes de que lo decidas, es importante que entiendas por qué se va a realizar la investigación y qué implica. Tómate tiempo para leer la siguiente información cuidadosamente, y pregunta al investigador cualquier pregunta que te pueda surgir. No firmes el formulario a menos que se resuelvan tus dudas.

Antecedentes y objetivos del estudio:

Tienes miopía. Con la miopía, la luz que entra en el ojo focaliza de forma incorrecta en la retina haciendo que los objetos lejanos aparezcan borrosos. Como consecuencia, para poder enfocar objetos lejanos, necesitas llevar gafas. Las gafas mejoran la visión, pero no previenen que la miopía empeore, lo que significa que la miopía puede aumentar. Un estudio reciente, muestra que diferentes tipos de lentes de contacto pueden disminuir la progresión de la miopía en adultos jóvenes.

El objetivo de este estudio es investigar si este nuevo tipo de lentes de contacto tiene efecto en el control de la miopía no patológica en niños y estudiar los riesgos y beneficios de estas lentes. También se pretende saber si el efecto mostrado en el estudio mencionado es duradero al cabo de varios años.

En el estudio habrá dos grupos, un grupo de participantes usará gafas durante los dos años de duración del estudio y un segundo grupo cuyos participantes usarán las lentes de contacto del estudio durante también dos años. Estas lentes de contacto se han diseñado con la intención de que disminuyan el crecimiento de la miopía. Están aprobadas para su venta en algunas partes del mundo como por ejemplo en Europa.

Formarán parte de este estudio aproximadamente 80 niños.

Versión 2. 19 de Junio 2013

¿Puedo participar en el estudio?

La decisión de participar en el estudio será tomada por tus padres y por ti. Tendrás tiempo para tomar la decisión después de leer la información. Si estás de acuerdo en formar parte del estudio se os entregará una hoja de instrucciones y esta hoja de información. Además tendrás que firmar tu asentimiento una vez que hayas leído todas las instrucciones. Serás libre de abandonar el estudio en cualquier momento.

¿Qué sucede si estoy de acuerdo en participar?

Antes de participar activamente en el estudio, el investigador habrá hablado contigo y tus padres. Después tendrás que firmar el consentimiento informado y el investigador realizará la "Visita1".

Serás asignado de forma aleatoria a uno de los grupos de estudio no pudiendo elegir el grupo. Esto significa que la asignación a cada grupo se realizará al azar. Podrás formar parte del grupo de usuarios de gafas o parte del grupo de usuarios de lentes de contacto. Si formarás parte del grupo de lentes de contacto, tendrás que usar las lentes mínimo 6 días a la semana en uso diario. Esto significa que al final del día, tirarás las lentes y a la mañana siguiente abrirás unas lentes nuevas.

No podrás conocer el nombre del laboratorio de las lentes y nombre de las lentes hasta el final del estudio.

El estudio tendrá una duración de dos años. Si formas parte del grupo de usuarios de gafas realizarás 5 visitas y si formas parte del grupo de lentes de contacto se realizarán 8 visitas.

¿Qué tengo que hacer?

Durante el estudio, debes:

- Seguir las instrucciones que te han dado
- Acudir al centro que corresponda en cada visita y notificar al investigador tan pronto como sea posible si no pudieras acudir a la visita. Las visitas perdidas se programarán lo más próximas a la fecha original.
- Hacer saber al investigador cualquier cambio en tu salud
- Informar al investigador sobre las medicaciones que tomes, con prescripción o por tu cuenta.
- Notificar al investigador si deseas dejar de formar parte del estudio.

Las lentes que se usan en el estudio son de reemplazo diario. Esto significa que tendrás que tirar las lentes cada noche y usar un par nuevo cada mañana. No dormirás con las lentes de contacto. No usarás otras lentes o gotas excepto las que te haya recomendado el investigador. Las lentes nunca podrán estar en contacto con agua. Si quieres nadar no llevarás las lentes

Versión 2. 19 de Junio 2013

durante la natación. Antes de nadar, te quitará las lentes y las tirará. Después de nadar, estrenarás un nuevo par de lentes o usarás el resto del día las gafas.

Durante el estudio, cuando no uses lentes de contacto, deberás usar gafas, no pudiendo usar otros tipos de lentes de contacto.

Podrás solicitar visitas sin programar si lo pides o si el investigador piensa que es bueno para ti. Al final del estudio se te pedirá que entregues todas las lentes que no se hayan usado.

¿Cuáles son los efectos secundarios o riesgos del tratamiento mientras participas en el estudio?

Podrás notar una pequeña sombra en las imágenes al inicio de usar las lentes, pero irá disminuyendo en la primera semana de uso. Además, podrás experimentar efectos adversos relacionados con el uso de lentes de contacto, incluyendo excesivo lagrimeo, secreción inusual u enrojecimiento de los ojos. Pobre agudeza visual, visión borrosa, arcoíris o halos alrededor de los objetos pueden ocurrir de forma ocasional.

También podría ocurrir fotofobia (sensibilidad a la luz) u ojos secos. Si sucediera discomfort, excesivo lagrimeo, cambios en la visión, enrojecimiento o cualquier otro problema, se dejarán de usar las lentes inmediatamente y contactarás con el investigador.

Los efectos adversos de las gotas de dilatar son los mismos que aparecen en un examen de niños rutinario. Los posibles efectos adversos de las gotas son: escozor, aumento de la presión dentro del ojo, enrojecimiento, calor facial y alteraciones del sistema nervioso central (tales como desorientación o sensación de cansancio).

Es posible que haya otros efectos adversos de las lentes o de los procedimientos que nadie sepa. Si hubiera efectos adversos adiciones durante el estudio se notificarán para tomar la decisión de continuar o no en el estudio.

En caso de emergencia, si no eres capaz de contactar con el investigador, por favor quítate las lentes y acude a un centro de urgencia. Explica al personal que estás participando en un estudio y dídeles el teléfono de contacto del investigador si fuera necesario.

Los problemas relacionados con el uso de las lentes de contacto podrían producir serios daños en el ojo. Estas complicaciones pueden ser sensibilidad a la luz, edema de córnea, ojos rojos o vascularización corneal (pequeños vasos creciendo en la córnea). En casos extremos, una infección podría ocurrir. Problemas serios oculares podrían llevar a una pérdida de visión, aunque esto ocurre en casos raros. Una exposición al humo del tabaco puede producir irritación ocular.

Si ocurriera durante el estudio alguna complicación, se fotografiará el ojo y se llevarán a cabo procedimientos fuera del estudio. En este caso, se referirá para tratamiento médico. Llevarás gafas durante ese período de tiempo.

Versión 2. 19 de Junio 2013

Todos los efectos secundarios del uso de las lentes de contacto se pueden reducir asegurándonos que no duermes con las lentes, y siguiendo todas las instrucciones.

¿Cuáles son los posibles beneficios de formar parte del estudio?

Los beneficios del uso de las lentes de contacto en general incluyen mejora de la visión (comparada con el uso de gafas), confort, ventajas estéticas. Se ha visto que el uso de lentes de contacto mejora cómo los niños se sienten sobre su aspecto, competencia atlética y aceptación social. La información de este estudio puede ayudar a establecer la utilidad de cierto tipo de lentes de contacto en la reducción de la progresión de la miopía.

¿Recibiré alguna compensación por participar en el estudio?

No se te proporcionará ninguna compensación económica por participar en el estudio. Sin embargo, todas las revisiones serán gratuitas, las lentes de contacto usadas durante el estudio y los cristales que haya que cambiar por motivos de cambio en la graduación durante los dos años del estudio.

¿Qué sucede cuándo el estudio acaba?

Al finalizar el estudio, el investigador te aconsejará sobre las lentes de contacto u otras opciones de corrección visual adecuadas.

¿Qué sucede si algo va mal?

Si necesitaras tratamiento médico como resultado de la participación del estudio, el tratamiento que sea necesario será proporcionado por el promotor.

Al firmar este consentimiento informado, no renuncias a ninguno de tus derechos legales, incluido su derecho a reclamar una indemnización por daños.

¿La participación es confidencial?

Los datos de identificación de los niños participantes en el estudio quedarán disociados del resto de la información obtenida en el estudio. Se asignará un código a cada participante, código con el que se identificarán los registros y que se encontrará en una tabla que relacionará cada código con los datos de identificación correspondientes. Esta tabla de codificación será custodiada por los investigadores del estudio y no será enviada al promotor. Todos los documentos donde aparecen nombres de los niños, se guardarán de forma confidencial. Todos los documentos en los que aparece tu nombre, incluyendo los registros del estudio se mantendrán de forma confidencial. Para asegurar la exactitud de los datos, el promotor, las autoridades de salud, o el Comité de Ética (un comité independiente que revisó los aspectos éticos de este estudio para ayudar a proteger los derechos y el bienestar de los participantes en el estudio) puede inspeccionar los registros. La consulta se llevará a cabo por personal debidamente cualificado. Si tuvieras un problema relacionado con la salud, se informará al Comité de Ética de la Investigación y al promotor del estudio. Los datos del

Versión 2. 19 de Junio 2013

estudio serán enviados al promotor, sin embargo, el nombre y la dirección, será retirado de cualquier parte de la información que se mande fuera de la clínica.

¿Qué sucederá con los resultados del estudio?

Los resultados del estudio podrán ser publicados

Si los participantes estuvieran interesados en la obtención de los resultados del estudio deberán ponerse en contacto con CooperVision al final del estudio.

¿Quién financia el estudio? CooperVision es el promotor de este estudio.

¿Quién ha revisado el estudio?

Este estudio ha sido aprobado por un comité ético llamado: CEI-R Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid. Para una mayor información: Si tienes alguna pregunta sobre el estudio o tienes problemas en los ojos o heridas, por favor ponte en contacto con el investigador principal del estudio utilizando el número de teléfono que aparece en la portada de este documento.

Si tienes dudas sobre tus derechos o sobre tu seguridad como participante en el estudio, consulta al investigador. Si lo deseas, también puedes contactar con el Comité Ético de Investigación Clínica Regional (CEIC-Regional) de la Comunidad de Madrid.

Recibirás una copia de la hoja de información y el consentimiento informado firmado.

Número de identificación del participante ____ / ____ / ____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha:

Título del estudio: "Eficacia y seguridad de la lente de contacto Mysight® en la reducción de la progresión de la miopía infantil, no patológica, en edades de 8 a 12 años: Ensayo clínico aleatorizado."

Marca la casilla con una X

- 1. Confirmando que he leído y entiendo todas las páginas de la hoja de información sobre el estudio. También confirmo que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas han sido respondidas satisfactoriamente
- 2. Comprendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de abandonar en cualquier momento, sin dar ninguna razón. En el caso que quiera abandonar el estudio, mi atención y los derechos legales no se verán afectados.
- 3. Comprendo que todas las anotaciones clínicas serán revisadas por personas de la empresa promotora, o de las autoridades reguladoras cuando sea necesario. Yo doy permiso a estas personas a tener acceso a los registros de optometría obtenidos durante este proyecto.
- 4. También comprendo que podré continuar asistiendo a mis revisiones visuales regulares independientemente de la participación en el estudio.
- 5. Estoy de acuerdo en formar parte del estudio y seguiré todas las instrucciones del investigador.

Nombre y apellidos participante	Fecha	Firma

Nombre de la persona que explica el consentimiento si no fuera el investigador	Fecha	Firma

"En cumplimiento de la ley orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de carácter personal, conforme al artículo 5 relativo al derecho de información en la recogida de datos, la Policlínica Universitaria le informa de que los datos personales del presente formulario han sido incluidos en ficheros informatizados titularidad de Universidad Europea de Madrid S.L.U., con domicilio social en C/Tajo s/n, Villaviciosa de Odón 28670 (Madrid), y el titular consiente expresamente el tratamiento automatizado total o parcial de dichos datos, e igualmente consiente que sus datos sean cedidos a Universidad Europea de Madrid S.L.U., con domicilio social en C/Tajo S/n, Villaviciosa de Odón, 28670 (Madrid), siendo esta entidad la destinataria de la información facilitada, con la finalidad de guardar registro de su historial médico y poder ofrecerle un servicio de diagnóstico y tratamientos médicos. Los destinatarios de la información recogida serán los propios empleados de la Universidad Europea de Madrid S.L.U., y en su caso, los alumnos de la Universidad Europea de Madrid S.L.U. que en cada caso intervengan en el tratamiento. El titular de los datos autoriza a cualquiera de la entidad para remitirles cualquier información que tenga por conveniente relativa a los servicios prestados y actividades de las mismas. En todo caso, el titular de los datos podrá ejercitar su derecho de acceso, oposición, rectificación y cancelación, conforme a la normativa vigente, pudiendo dirigirse a la Universidad Europea de Madrid S.L.U., en la dirección de su domicilio social, indicando como destinatario en ambos casos al responsable de informática de cada entidad."

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL TUTOR LEGAL Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: “Eficacia y seguridad de la lente de contacto Mysight® en la reducción de la progresión de la miopía infantil, no patológica, en edades de 8 a 12 años: Ensayo clínico aleatorizado.”

Protocolo #:

Promotor: CooperVision Spain S.L. (Ronda de Poniente, 12 28760 Madrid)

Investigadores del estudio: César Villa, Ramón Gutiérrez, Jose Luis Rodríguez Martín, Alicia Ruiz Pomedá, Pilar Cañadas Suárez, Paloma Huertas Uhagón, Francisco L. Prieto Garrido.

Dirección: Departamento de Óptica y Optometría. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Madrid. (C/Tajo S/N, 28670 Villaviciosa de Odón, Madrid)

Teléfono: 91 211 55 66 Mail: controlmiopia@uem.es

Invitación:

Su hijo ha sido invitado a formar parte de un estudio a nivel nacional. Este formulario describe el estudio, te podrá ayudar en la decisión de que su hijo participe. Antes de que lo decida, es importante que entienda por qué se va a realizar la investigación y qué implica. Tómese tiempo para leer la siguiente información cuidadosamente, y pregunte al investigador cualquier pregunta que le pueda surgir. No firme el formulario a menos que se resuelvan sus dudas y decida apuntar a su hijo al estudio.

Antecedentes y objetivos del estudio:

Su hijo tiene miopía. Con la miopía, la luz que entra en el ojo focaliza de forma incorrecta en la retina haciendo que los objetos lejanos aparezcan borrosos. Como consecuencia, para poder enfocar objetos lejanos, su hijo necesita llevar gafas. Las gafas mejoran la visión, pero no previenen que la miopía empeore, lo que significa que la miopía puede aumentar. Un estudio reciente, muestra que diferentes tipos de lentes de contacto pueden disminuir la progresión de la miopía en adultos jóvenes.

El objetivo de este estudio es investigar si este nuevo tipo de lentes de contacto tiene efecto en el control de la miopía en niños y estudiar los riesgos y beneficios de estas lentes. También se pretende saber si el efecto mostrado en el estudio mencionado es duradero al cabo de varios años.

En el estudio habrá dos grupos, un grupo de participantes usará gafas durante los dos años de duración del estudio y un segundo grupo cuyos participantes usarán las lentes de contacto del estudio durante también dos años. Estas lentes de contacto se han diseñado con la intención de que disminuyan el crecimiento de la miopía. Están aprobadas para su venta en algunas partes del mundo como por ejemplo en Europa.

Formarán parte de este estudio aproximadamente 80 niños.

Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

¿Quién puede formar parte del estudio?

Los participantes del estudio serán niños miopes entre 8 y 12 años que lleven gafas.

Los niños que cumplan alguno de los siguientes criterios no podrán formar parte del estudio:

- Sujetos que hayan usado o usen lentes de contacto
- Sujetos que hayan participado en otro ensayo clínico 30 días antes de este estudio
- Sujetos con apariencia de pobre higiene personal
- Sujetos que hayan usado algún método para el control de la miopía (bifocales, lentes progresivas)
- Sujetos que hayan nacido con menos de 30 semanas de gestación o hayan pesado menos de 1,5kg en el nacimiento.
- Uso regular de fármacos oculares, lágrimas artificiales o agentes humectantes
- Alergias conocidas a la fluoresceína, benoxinato, proparacaina o tropicamida y ciclopentolato
- Que tengan estrabismo u ojo vago
- Historia de sensibilidad reducida corneal, úlcera corneal o infecciones oculares
- Tener o haber tenido cualquiera de las siguientes condiciones:
 - Queratocono o alteración irregular de la córnea
 - Glaucoma
 - Síndrome de Sjogren (ojo seco severo) o lupus eritomatoso
 - Diabetes

Es importante que avise al investigador de todas las medicaciones que su hijo está tomando (incluyendo fármacos recetados o tomados por su cuenta)

¿Tiene que participar mi hijo?

La decisión de participar en el estudio será tomada por usted y por su hijo. Tendrá tiempo para tomar la decisión después de leer la información. Si está de acuerdo en que su hijo forme parte del estudio se le entregará una hoja de instrucciones y esta hoja de información. Además tendrá que firmar un consentimiento informado una vez que haya leído todas las instrucciones. A su hijo también se le explicará el estudio y tendrá que firmar un consentimiento informado si quiere formar parte del estudio. Su hijo será libre de abandonar el estudio en cualquier momento.

Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

¿Qué sucede si mi hijo está de acuerdo en participar?

Antes de participar activamente en el estudio, el investigador habrá hablado con usted y con su hijo. Después tendrá que firmar el consentimiento informado y su hijo necesitará firmar el consentimiento y el investigador realizará la "Visita1".

A su hijo se le asignará de forma aleatoria uno de los grupos de estudio no pudiendo elegir usted el grupo. Esto significa que la asignación a cada grupo se realizará al azar.

Su hijo podrá formar parte del grupo de usuarios de gafas o parte del grupo de usuarios de lentes de contacto. Si formara parte del grupo de lentes de contacto, tendrá que usar las lentes mínimo 6 días a la semana en uso diario. Esto significa que al final del día, su hijo tirará las lentes y a la mañana siguiente abrirá unas lentes nuevas.

No podrá conocer el nombre del laboratorio de las lentes y nombre de las lentes hasta el final del estudio. El estudio tendrá una duración de dos años. Si forma parte del grupo de usuarios de gafas realizará 5 visitas y si forma parte del grupo de lentes de contacto se realizarán 8 visitas.

Visita 1: Visita Inicial: Esta visita será común para los dos grupos del estudio.

Tendrá que rellenar un cuestionario sobre la salud ocular y general de su hijo que nos ayudará a determinar si es candidato para el estudio. Se le realizarán a su hijo varios exámenes que incluyen, por ejemplo, la prescripción (graduación para gafas o lentes de contacto), forma de la parte anterior del ojo, alineamiento de sus ojos, cómo de bien ambos ojos trabajan juntos, si un ojo trabaja mejor que el otro, la capacidad para enfocar en visión próxima y el tamaño pupilar. Se le pedirá a su hijo que lea cartas de letras para conocer su habilidad de ver detalles y sus ojos pueden ser fotografiados. También se hará una evaluación de la salud ocular.

Se usarán gotas para dilatar la pupila. Algunas de las pruebas se repetirán después de haber echado las gotas. Se explorará la salud de la parte posterior del ojo. Las gotas tardan 30 minutos en actuar y recuperará el tamaño normal de la pupila aproximadamente en 24 horas. Su hijo tendrá problemas para leer objetos de cerca durante varias horas de la instilación de las gotas, por eso intente no planear actividades en las que su hijo necesite leer o salir al exterior justo después del examen. Llevará unas gafas de sol para usar después de cada visita.

La mayoría de las medidas que se harán en el estudio son las pruebas que se suelen hacer en una revisión rutinaria. Además, mediremos la capacidad de su hijo de enfocar en cerca y el tamaño pupilar. Si da su consentimiento, su refracción (prescripción de gafas) también será medida, o de forma alternativa, podría proporcionarnos la prescripción de sus gafas. Además, usted y su hijo tendrán que contestar un cuestionario que ayudará al investigador a conocer mucho mejor el ambiente visual y las demandas de su hijo y poder relacionar esta información con los resultados del estudio.

Esta visita durará aproximadamente 90 minutos.

Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

Si se determina que su hijo puede empezar el estudio, y es asignado al grupo de lentes de contacto realizará las siguientes visitas:

- Visita entrega y adaptación de las lentes
- Visitas de seguimiento: 1º mes, 6º mes, 12º mes, 18º mes y 24º mes

Si se determina que su hijo puede empezar el estudio, y es asignado al grupo de gafas realizará las siguientes visitas:

- Visitas de seguimiento: a la semana de la visita inicial, 6º mes, 12º mes, 18º mes y 24º mes

Visita 2: Visita entrega lentes (solo para el grupo de lentes de contacto)

Esta visita durará aproximadamente 60 minutos y su principal objetivo es que usted y su hijo aprendan a poner y quitar las lentes de contacto. Durante esta visita se adaptarán un par de lentes de contacto. El investigador se asegurará de que las lentes son las adecuadas para su hijo evaluándolas mediante la lámpara de hendidura, asegurándose que su hijo está cómodo, que ve bien y que la prescripción de las lentes es correcta y que la adaptación de las lentes también.

Cuando el investigador crea que usted y su hijo han aprendido a poner y quitar las lentes, se le darán suficientes lentes para usarlas una semana. Además, se le darán lentes adicionales por si perdiera alguna o tuviera que usar en el mismo día otro par de lentes nuevo (por ejemplo, después de natación). Usted tiene que asegurarse de que su hijo lleva las lentes de contacto de acuerdo con las instrucciones que le ha dado el investigador. Se le entregarán instrucciones por escrito sobre cuidar las lentes. Si ocurriera algún problema relacionado con el uso de las lentes, o su hijo notara algún problema deberán informar al investigador de forma inmediata. Si fuera necesario, se programarán visitas adicionales para revisar cualquier problema. Se realizarán visitas hasta que el problema se resuelva.

Visitas de seguimiento (ambos grupos)

Estas visitas de seguimiento son esenciales para la recogida de datos y para confirmar la salud de los ojos de su hijo. Por eso crucial que usted y su hijo sigan el calendario de visitas como os indique el investigador. Estas visitas de seguimiento durarán aproximadamente 1 hora y los exámenes serán similares a las medidas tomadas la visita inicial, aunque no se harán todas las medidas en todas las visitas (por ejemplo sólo se usarán gotas una vez al año).

El investigador podrá proporcionar más información sobre la evaluación de cada visita.

Si su hijo forma parte del grupo de gafas, se proporcionarán cristales nuevos si se producen cambios en la graduación con respecto a la visita inicial. Si es usuario de lentes de contacto, en cada visita se le entregarán lentes suficientes hasta la siguiente visita incluyendo lentes de repuesto.

Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

¿Qué tenemos que hacer mi hijo y yo?

Durante el estudio, usted y su hijo deben:

- Seguir las instrucciones que se les han dado y asegurar que su hijo sigue las instrucciones.
- Acudir al centro que corresponda en cada visita y notificar al investigador tan pronto como sea posible si su hijo no pudiera acudir a la visita. Las visitas perdidas se programarán lo más próximas a la fecha original.
- Hacer saber al investigador cualquier cambio en la salud de su hijo
- Informar al investigador sobre las medicaciones que tome su hijo, con prescripción o por su cuenta.
- Notificar al investigador si su hijo o usted desea dejar de formar parte del estudio.

Las lentes que se usan en el estudio son de reemplazo diario. Esto significa que usted o su hijo tendrán que tirar las lentes cada noche y usar un par nuevo cada mañana. Su hijo no dormirá con las lentes de contacto. Usted también tendrá que asegurarse de que no usa otras lentes o gotas excepto las que les haya recomendado el investigador. Las lentes nunca podrán estar en contacto con agua. Si su hijo quiere nadar no llevará las lentes durante la natación. Antes de nadar, se quitará las lentes y las tirará. Después de nadar, su hijo estrenará un nuevo par de lentes o usará el resto del día las gafas.

Durante el estudio, cuando no use lentes de contacto, deberá usar gafas, no pudiendo usar otros tipos de lentes de contacto.

Podrá solicitar visitas sin programar si lo pide o si el investigador piensa que es bueno para el niño. Al final del estudio se le pedirá que entregue todas las lentes que no se hayan usado.

¿Hay algo más que pueda hacer por el cuidado visual de mi hijo?

Su hijo puede seguir acudiendo a sus revisiones oculares rutinarias, si así lo desee, independientemente de su participación en este estudio.

¿Cuáles son los efectos secundarios o riesgos del tratamiento que mi hijo recibe mientras participa en el estudio?

Su hijo podría notar una pequeña sombra en las imágenes al inicio de usar las lentes, pero irá disminuyendo en la primera semana de uso. Además, su hijo podría experimentar efectos adversos relacionados con el uso de lentes de contacto, incluyendo excesivo lagrimeo, secreción inusual u enrojecimiento de los ojos. Pobre agudeza visual, visión borrosa, arcoíris o halos alrededor de los objetos pueden ocurrir de forma ocasional.

Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

También podría ocurrir fotofobia (sensibilidad a la luz) u ojos secos. Si sucediera discomfort, excesivo lagrimeo, cambios en la visión, enrojecimiento o cualquier otro problema, se dejarán de usar las lentes inmediatamente y contactará con el investigador.

Los efectos adversos de las gotas de dilatar son los mismos que aparecen en un examen de niños rutinario. Los posibles efectos adversos de las gotas son: escozor, aumento de la presión dentro del ojo, enrojecimiento, calor facial y alteraciones del sistema nervioso central (tales como desorientación o sensación de cansancio).

Es posible que haya otros efectos adversos de las lentes o de los procedimientos que nadie sepa. Si hubiera efectos adversos adiciones durante el estudio se notificarán para tomar la decisión de continuar o no en el estudio.

En caso de emergencia, si no es capaz de contactar con el investigador, por favor quite las lentes y acuda a un centro de urgencia. Explique al personal que su hijo está participando en un estudio y dígame el teléfono de contacto del investigador si fuera necesario.

Los problemas relacionados con el uso de las lentes de contacto podrían producir serios daños en el ojo. Estas complicaciones pueden ser sensibilidad a la luz, edema de córnea, ojos rojos o vascularización corneal (pequeños vasos creciendo en la córnea). En casos extremos, una infección podría ocurrir. Problemas serios oculares podrían llevar a una pérdida de visión, aunque esto ocurre en casos raros. Una exposición al humo del tabaco puede producir irritación ocular.

Si ocurriera durante el estudio alguna complicación, se fotografiará el ojo y se llevarán a cabo procedimientos fuera del estudio. En este caso, se referirá para tratamiento médico. Su hijo llevará gafas durante ese período de tiempo.

Todos los efectos secundarios del uso de las lentes de contacto se pueden reducir asegurándonos que su hijo no duerme con las lentes, y siguiendo todas las instrucciones.

¿Cuáles son los posibles beneficios de formar parte del estudio?

Los beneficios del uso de las lentes de contacto en general incluyen mejora de la visión (comparada con el uso de gafas), confort, ventajas estéticas. Se ha visto que el uso de lentes de contacto mejora cómo los niños se sienten sobre su aspecto, competencia atlética y aceptación social. La información de este estudio puede ayudar a establecer la utilidad de cierto tipo de lentes de contacto en la reducción de la progresión de la miopía.

¿Le costará algo a mi hijo participar?

No hay ningún coste ni por los procedimientos ni por los productos.

Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

¿Recibiré yo o mi hijo alguna compensación por participar en el estudio?

No se le proporcionará ninguna compensación económica por participar en el estudio. Sin embargo, todas las revisiones serán gratuitas, las lentes de contacto usadas durante el estudio y los cristales que haya que cambiar por motivos de cambio en la graduación durante los dos años del estudio.

¿Qué sucede cuándo el estudio acaba?

Al finalizar el estudio, el investigador le aconsejará sobre las lentes de contacto u otras opciones de corrección visual adecuados.

¿Qué sucede si algo va mal?

Si su hijo necesitara tratamiento médico como resultado de la participación del estudio, el tratamiento que sea necesario será proporcionado por el promotor.

Al firmar este consentimiento informado, no renuncia a ninguno de sus derechos legales, incluido su derecho a reclamar una indemnización por daños.

¿La participación de mi hijo debe ser confidencial?

Los datos de identificación de los niños participantes en el estudio quedarán disociados del resto de la información obtenida en el estudio. Se asignará un código a cada participante, código con el que se identificarán los registros y que se encontrará en una tabla que relacionará cada código con los datos de identificación correspondientes. Esta tabla de codificación será custodiada por los investigadores del estudio y no será enviada al promotor.

Todos los documentos donde aparecen nombres de los niños se guardarán de forma confidencial.

Todos los documentos en los que el nombre de su hijo aparece, incluyendo los registros del estudio se mantendrá de forma confidencial. Para asegurar la exactitud de los datos, el promotor, las autoridades de salud, o el Comité de Ética (un comité independiente que revisó los aspectos éticos de este estudio para ayudar a proteger los derechos y el bienestar de los participantes en el estudio) puede inspeccionar los registros. La consulta se llevará a cabo por personal debidamente cualificado. Si su hijo tuviera un problema relacionado con la salud, se informará al Comité de Ética de la Investigación y al promotor del estudio. Los datos del estudio serán enviados al promotor, sin embargo, el nombre y la dirección de usted y de su hijo, será retirado de cualquier parte de la información que se mande fuera de la clínica.

¿Qué sucederá con los resultados del estudio?

Los resultados del estudio podrán ser publicados Si los participantes estuvieran interesados en la obtención de los resultados del estudio deberán ponerse en contacto con CooperVision al final del estudio.

Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

¿Quién financia el estudio?

CooperVision es el promotor de este estudio.

¿Quién ha revisado el estudio?

Este estudio ha sido aprobado por un comité ético llamado: CEI-R Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Para una mayor información: Si tiene alguna pregunta sobre el estudio o si su hijo tiene problemas en los ojos o heridas, por favor póngase en contacto con el investigador principal del estudio utilizando el número de teléfono que aparece en la portada de este documento.

Si tiene dudas sobre los derechos del niño o sobre su seguridad como participante en el estudio, consulte al investigador. Si lo desea, también puede contactar con el Comité Ético de Investigación Clínica Regional (CEIC-Regional) de la Comunidad de Madrid.

Recibirá una copia de la hoja de información para los padres y el consentimiento informado firmado.

¿Cómo se usará la información sobre la salud de mi hijo y en qué casos será compartida?

Los datos de identificación de los niños participantes en el estudio quedarán disociados del resto de la información obtenida en el estudio. Se asignará un código a cada participante, código con el que se identificarán los registros y que se encontrará en una tabla que relacionará cada código con los datos de identificación correspondientes.

Esta tabla de codificación será custodiada por los investigadores del estudio y no será enviada al promotor.

Todos aquellos documentos en los que aparezca documentación personal como nombre, fecha de nacimiento, dirección... se considerará información personal. Todos los datos sobre la salud personal serán confidenciales. Sin embargo, podrás recibir una copia de la salud general de tu hijo, pero no se hará hasta el final del estudio.

Para garantizar la calidad y la precisión del estudio, las autoridades de salud, y / o el Comité de Ética de Investigación podrá inspeccionar los registros del estudio. La inspección de los archivos que contienen información personal de su hijo se llevará a cabo en la Clínica de la Universidad Europea de Madrid, mientras que el nombre y la dirección de usted y de su hijo, será retirado de cualquier parte de la información utilizada fuera de esta clínica. Si su hijo tiene un problema relacionado con la salud, el investigador del estudio informará al Comité Ético de Investigación, las autoridades sanitarias y el patrocinador.

Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

Número de identificación del participante ____ / ____ / ____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha:

Título del estudio: "Eficacia y seguridad de la lente de contacto Mysight® en la reducción de la progresión de la miopía infantil, no patológica, en edades de 8 a 12 años: Ensayo clínico aleatorizado."

Marca la casilla con una X

1. Confirmando que he leído y entiendo todas las páginas de la hoja de información sobre el estudio. También confirmo que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas han sido respondidas satisfactoriamente
2. Comprendo que la participación de mi hijo es voluntaria y que mi hijo es libre de abandonar en cualquier momento, sin dar ninguna razón. En el caso que quiera abandonar el estudio, la atención futura de mi hijo y los derechos legales no se verán afectados.
3. Comprendo que todas las anotaciones clínicas de mi hijo serán revisadas por personas de la empresa patrocinadora, o de las autoridades reguladoras cuando sea necesario. Yo doy permiso a estas personas a tener acceso a los registros de optometría de mi hijo obtenidos durante este proyecto.
4. También comprendo que mi hijo podrá continuar asistiendo a sus revisiones visuales regulares independientemente de la participación en el estudio.
5. Estoy de acuerdo en que mi hijo forme parte del estudio y seguiré todas las instrucciones del investigador.

Nombre y apellidos tutor legal

DNI

Fecha

Firma

Nombre de la persona que explica el consentimiento si no fuera el investigador

Fecha

Firma

"En cumplimiento de la ley orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de carácter personal, conforme al artículo 5 relativo al derecho de información en la recogida de datos, la Policlínica Universitaria le informa de que los datos personales del presente formulario han sido incluidos en ficheros informatizados titularidad de Universidad Europea de Madrid S.L.U., con domicilio social en C/Tajo s/n, Villaviciosa de Odón 28670 (Madrid), y el titular consiente expresamente el tratamiento automatizado total o parcial de dichos datos, e igualmente consiente que sus datos sean cedidos a Universidad Europea de Madrid S.L.U., con domicilio social en C/Tajo S/n, Villaviciosa de Odón, 28670 (Madrid), siendo esta entidad la destinataria de la información facilitada, con la finalidad de guardar registro de su historial médico y poder ofrecerle un servicio de diagnóstico y tratamientos médicos. Los destinatarios de la información recogida serán los propios empleados de la Universidad Europea de Madrid S.L.U., y en su caso, los alumnos de la Universidad Europea de Madrid S.L.U. que en cada caso intervengan en el tratamiento. El titular de los datos autoriza a cualquiera de la entidad para remitirles cualquier información que tenga por conveniente relativa a los servicios prestados y actividades de las mismas. En todo caso, el titular de los datos podrá ejercitar su derecho de acceso, oposición, rectificación y cancelación, conforme a la normativa vigente, pudiendo dirigirse a la Universidad Europea de Madrid S.L.U., en la dirección de su domicilio social, indicando como destinatario en ambos casos al responsable de informática de cada entidad."

Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Jesús Iñigo Martínez, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA REGIONAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID (CEIC-R)**

CERTIFICA

Que ha evaluado la propuesta del promotor para realizar la **enmienda que supone el seguimiento observacional de los participantes en el ensayo clínico**, referida al estudio:

CÓDIGO: **P2013/05**

VERSIÓN: **V1 de 15 de noviembre de 2016**

TÍTULO: **Seguimiento observacional de los participantes en el ensayo clínico aleatorizado P2013/05 (eficacia y seguridad de las lentes de contacto Mysight® en la reducción de la progresión de la miopía infantil, no patológica, en edades de 8 a 12 años).**

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL TUTOR LEGAL Y CONSENTIMIENTO INFORMADO:

Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES DE 12 AÑOS: **Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.**

PROMOTOR: **CooperVision Spain S. L.**

y considera que :

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 1591/2009, de 16 de octubre por el que se regulan los productos sanitarios, y su realización es pertinente
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC, acepta que dicha **enmienda** sea realizada en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

1. Don César Villa-Collar/ Dpto. de Óptica y Optometría U. Europea de Madrid
2. Don Ramón Gutiérrez Ortega/ Clínica Oftalmológica Novovisión
3. Don José Luis Rodríguez Martín/ Dpto. de Óptica y Optometría U. Europea de Madrid
4. Doña Alicia Ruiz Pomedá/ Dpto. de Óptica y Optometría U. Europea de Madrid
5. Doña Pilar Cañadas Suárez/ Dpto. de Óptica y Optometría U. Europea de Madrid
6. Doña Paloma Huertas Uhagón/ Dpto. de Óptica y Optometría U. Europea de Madrid

Madrid, a 21 de diciembre de 2016

Firmado digitalmente por JESUS IÑIGO MARTINEZ
Organización: COMUNIDAD DE MADRID
Fecha: 2016.12.21 13:19:59 CET
Huella dig.: 1ebb4c5dfcd2d88306015b3898893f2226a73e16

Fdo: Dr. Jesús Iñigo Martínez

Este informe se adjunta al emitido con fecha 9 de julio de 2013.

C.P. P2013/05

E.C.:08/13

CÓDIGO: P2013/05

VERSIÓN: V1 de 15 de noviembre de 2016

TÍTULO: Seguimiento observacional de los participantes en el ensayo clínico aleatorizado P2013/05 (eficacia y seguridad de las lentes de contacto Mysiight® en la reducción de la progresión de la miopía infantil, no patológica, en edades de 8 a 12 años).

HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL TUTOR LEGAL Y CONSENTIMIENTO INFORMADO: Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES DE 12 AÑOS: Versión 2. Fecha 19 Junio 2013.

PROMOTOR: CooperVision Spain S. L.

D. JESÚS IÑIGO MARTINEZ, SECRETARIO DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA REGIONAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID (CEIC-R),

HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **19 de diciembre 2016**, acta **12/2016** se decidió emitir el informe correspondiente a la enmienda del estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC-R, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

4º La composición del CEIC-R en la citada reunión es la siguiente:

- D. Eduardo Fernández-Cruz Pérez (Presidente) (Inmunología Clínica - CEIC H. Gregorio Marañón)
- D. Javier Álvarez-Coca González (Pediatría - H. I. del Niño Jesús)
- D. Juan de Dios García Díaz (Medicina Interna - CEIC H. Príncipe de Asturias) (Vicepresidente)
- D^a. Sonia Soto Díaz (Medicina Familiar y Comunitaria - CEIC H. Ramón y Cajal)
- D^a. Almudena Castro Conde (Cardiología - CEIC H. La Paz)
- D. José Domingo García Labajo (Medicina Intensiva – CEIC H. Rúber Internacional)
- D^a Cristina Avendaño Solá (Farmacología Clínica - CEIC H. Puerta de Hierro)
- D. Alberto Marcos Dolado (Neurología - CEIC H. Clínico San Carlos)
- D^a M^a Concepción Cepeda González (Medicina Interna - CEIC H. de Móstoles)
- D. Juan Carlos Cámara Vicario (Oncología Médica - CEIC Fund. Hospital Alcorcón)
- D. Miguel Cervero Jiménez (Medicina Interna - CEIC H. Severo Ochoa de Leganés)
- D^a M^a Ángeles Cruz Martos (Farmacéutica de Atención Primaria - CEIC H. de Fuenlabrada)
- D. Francisco Javier Bécares Martínez (Farmacia Hospitalaria – Fund. Jiménez Díaz)
- D^a María del Carmen Sarabia Clemente (DUE – CEIC H. Central de la Defensa)
- D^a Amparo Gil López-Oliva (Farmacología Clínica)
- D^a Carmen Aguado Menéndez (Farmacéutica)
- D. Miguel Ángel Ramiro Avilés (Licenciado en Derecho - CEIC H. U. de Getafe)
- D. Igor Pinedo García (Licenciado en Derecho)
- D. Jesús Iñigo Martínez (Medicina Preventiva y Salud Pública) (Secretario)

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Madrid, 21 de diciembre de 2016

Fdo: Dr. Jesús Iñigo Martínez

C.P. P2013/05

E.C.:08/13



HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES DE 12 AÑOS

Título del estudio: CONTINUACIÓN ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA LENTE DE CONTACTO MISIGHT® EN ESPAÑA. (MISIGHT ASSESSMENT STUDY SPAIN. MASS.)

Protocolo #:

Sponsor: CooperVision Spain S.L. (Ronda de Poniente, 12 28760 Madrid)

Investigadores del estudio: César Villa, Ramón Gutiérrez, Alicia Ruiz Pomedá, Francisco L. Prieto

Dirección: Departamento de Óptica y Optometría. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Madrid.

Teléfono:

Invitación:

Estás invitado a realizar un examen visual o visita de seguimiento como continuación del estudio sobre control de la miopía infantil del que formaste parte. Este formulario describe las pruebas que se llevarán a cabo. Tómate tiempo para leer la siguiente información cuidadosamente, y pregunta al investigador cualquier pregunta que te pueda surgir. No firmes el formulario a menos que se resuelvan tus dudas.

Antecedentes y objetivos del estudio:

El objetivo de la continuación del estudio es valorar cuál ha sido la progresión de tu miopía tras 36 meses desde el inicio del estudio inicial, tanto si formaste parte del grupo de lentes de contacto como si formaste parte del grupo de gafas. Para ello se realizará una única exploración en la clínica oftalmológica Novovisión.

¿Quién puede formar parte del estudio?

Podrán formar parte del estudio aquellos niños que completaran la revisión de los 24 meses del estudio inicial.

¿Puedo participar en el estudio?

La decisión de participar en el estudio será tomada por tus padres y por ti. Tendrás tiempo para tomar la decisión después de leer la información. Si estás de acuerdo en formar parte del estudio se os entregará esta hoja de información. Además tendrás que firmar tu asentimiento una vez que hayas leído todas las instrucciones.

¿Qué sucede si estoy de acuerdo en participar?

Antes de participar activamente en el estudio, el investigador habrá hablado contigo y tus padres. Después tendrás que firmar el consentimiento informado y el investigador realizará la visita de seguimiento que incluirá los siguientes procedimientos:

- Prescripción actual: se preguntará si estás usando gafas o lentes de contacto. En el caso de usar lentes de contacto, indicarás la marca de las lentes, reemplazo y horas al día y número de días a la semana que las usas.
- Medida de la agudeza visual: te pediremos que leas letras en visión lejana y visión próxima para conocer tu habilidad de ver detalles.
- Medida del diámetro pupilar
- Medida de la longitud del ojo
- Evaluación de la miopía: para ello se usarán gotas para dilatar la pupila. Como sucedió en el estudio inicial, las gotas tardan 30 minutos en actuar y recuperará el tamaño normal de la pupila aproximadamente en 24 horas. Tendrás problemas para leer objetos de cerca durante varias horas de la instilación de las gotas, por eso no intentes planear actividades en las que necesites leer o salir al exterior justo después del examen. Llevarás unas gafas de sol para usar después de la visita.
- Se explorará la salud de la parte anterior de tus ojos.
- Cuestionario de calidad de vida con el método de compensación habitual (gafas o lentes de contacto).

Todas las pruebas incluidas en la visita son pruebas que se suelen hacer en una revisión rutinaria. Esta visita durará aproximadamente 70 minutos.

¿Me costará algo participar?

No hay ningún coste. La revisión incluida en el estudio será gratuita.

¿Qué sucederá con los resultados del estudio?

Los resultados del estudio podrán ser publicados Si estuvieras interesado en la obtención de los resultados del estudio podrás ponerte en contacto con CooperVision al final del estudio.

¿Quién financia el estudio?

CooperVision es el patrocinador de este estudio.

¿Quién ha revisado el estudio?

Este estudio ha sido aprobado por un comité ético llamado: CEI-R Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Recibirás una copia de la hoja de información y el consentimiento informado firmado.

Número de identificación del participante ____ / ____ / ____

CONSENTIMIENTO INFORMADO**Fecha:**

Título del estudio: CONTINUACIÓN ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA LENTE DE CONTACTO MISIGHT® EN ESPAÑA. (MISIGHT ASSESSMENT STUDY SPAIN. MASS)

Marca la casilla con una X

1. Confirmando que he leído y entiendo todas las páginas de la hoja de información sobre el estudio. También confirmo que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas han sido respondidas satisfactoriamente
2. Comprendo que todas las anotaciones clínicas serán revisadas por personas de la empresa patrocinadora, o de las autoridades reguladoras cuando sea necesario. Yo doy permiso a estas personas a tener acceso a los registros de optometría de mi hijo obtenidos durante este proyecto.
3. También comprendo que podré continuar asistiendo a sus revisiones visuales regulares independientemente de la participación en el estudio.
4. Estoy de acuerdo en formar parte del estudio

Nombre y apellidos padres o representantes legales

DNI

Fecha

Firma

Nombre de la persona que explica el consentimiento si no fuera el investigador

Fecha

Firma

"En cumplimiento de la ley orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de carácter personal, conforme al artículo 5 relativo al derecho de información en la recogida de datos, la Policlínica Universitaria le informa de que los datos personales del presente formulario han sido incluidos en ficheros informatizados titularidad de Universidad Europea de Madrid S.L.U., con domicilio social en C/Tajo s/n, Villaviciosa de Odón 28670 (Madrid), y el titular consiente expresamente el tratamiento automatizado total o parcial de dichos datos, e igualmente consiente que sus datos sean cedidos a Universidad Europea de Madrid S.L.U., con domicilio social en C/Tajo S/n, Villaviciosa de Odón, 28670 (Madrid), siendo esta entidad la destinataria de la información facilitada, con la finalidad de guardar registro de su historial médico y poder ofrecerle un servicio de diagnóstico y tratamientos médicos. Los destinatarios de la información recogida serán los propios empleados de la Universidad Europea de Madrid S.L.U., y en su caso, los alumnos de la Universidad Europea de Madrid S.L.U. que en cada caso intervengan en el tratamiento. El titular de los datos autoriza a cualquiera de la entidad para remitirles cualquier información que tenga por conveniente relativa a los servicios prestados y actividades de las mismas. En todo caso, el titular de los datos podrá ejercitar su derecho de acceso, oposición, rectificación y cancelación, conforme a la normativa vigente, pudiendo dirigirse a la Universidad Europea de Madrid S.L.U., en la dirección de su domicilio social, indicando como destinatario en ambos casos al responsable de informática de cada entidad."

HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS PADRES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: CONTINUACIÓN ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LALENTE DE CONTACTO MISIGHT® EN ESPAÑA. (MISIGHT ASSESSMENT STUDY SPAIN. MASS.)

Protocolo #:

Sponsor: CooperVision Spain S.L. (Ronda de Poniente, 12 28760 Madrid)

Investigadores del estudio: César Villa, Ramón Gutiérrez, Alicia Ruiz Pomedá, Francisco L. Prieto

Dirección: Departamento de Óptica y Optometría. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Madrid.

Teléfono:

Invitación:

Su hijo ha sido invitado a realizar un examen visual o visita de seguimiento como continuación del estudio sobre control de la miopía infantil del que formó parte. Este formulario describe las pruebas que se llevarán a cabo. Tómese tiempo para leer la siguiente información cuidadosamente, y pregunte al investigador cualquier pregunta que le pueda surgir. No firme el formulario a menos que se resuelvan sus dudas.

Antecedentes y objetivos del estudio:

El objetivo de la continuación del estudio es valorar cuál es la progresión de la miopía tras 36 meses desde el inicio del estudio inicial, tanto para los niños que formaron parte del grupo de lentes de contacto como para los niños que formaron parte del grupo de gafas. Para ello se realizará una única exploración en la clínica oftalmológica Novovisión.

¿Quién puede formar parte del estudio?

Podrán formar parte del estudio aquellos niños que completaran la revisión de los 24 meses del estudio inicial.

¿Tiene que participar mi hijo?

La decisión de participar en el estudio será tomada por usted y por su hijo. Tendrá tiempo para tomar la decisión después de leer la información. Si está de acuerdo en que su hijo forme parte del estudio se le entregará esta hoja de información. Además tendrá que firmar un consentimiento informado una vez que haya leído todas las instrucciones. A su hijo también se le explicará el estudio y tendrá que firmar un consentimiento informado si quiere formar parte del estudio.

¿Qué sucede si mi hijo está de acuerdo en participar?

Todos los participantes serán invitados a realizar un examen visual de seguimiento que incluirá los siguientes procedimientos:

HIP padres: página 2 de 3

- Prescripción actual: se preguntará si está usando gafas o lentes de contacto. En el caso de usar lentes de contacto, se preguntará sobre la marca, reemplazo y horas al día y número de días a la semana.
- Medida de la agudeza visual: se le pedirá a su hijo que lea cartas de letras en visión lejana y visión próxima para conocer su habilidad de ver detalles.
- Medida del diámetro pupilar
- Medida de la longitud del ojo
- Evaluación de la miopía: para ello se usarán gotas para dilatar la pupila. Como sucedió en el estudio inicial, las gotas tardan 30 minutos en actuar y recuperará el tamaño normal de la pupila aproximadamente en 24 horas. Su hijo tendrá problemas para leer objetos de cerca durante varias horas de la instilación de las gotas, por eso intente no planear actividades en las que su hijo necesite leer o salir al exterior justo después del examen. Llevará unas gafas de sol para usar después de cada visita.
- Se explorará la salud de la parte anterior del ojo.
- Cuestionario de calidad de vida con el método de compensación habitual (gafas o lentes de contacto).

Todas las pruebas incluidas en la visita son pruebas que se suelen hacer en una revisión rutinaria. Esta visita durará aproximadamente 70 minutos.

¿Le costará algo a mi hijo participar?

No hay ningún coste. La revisión incluida en el estudio será gratuita.

¿Qué sucederá con los resultados del estudio?

Los resultados del estudio podrán ser publicados Si los participantes estuvieran interesados en la obtención de los resultados del estudio deberán ponerse en contacto con CooperVision al final del estudio.

¿Quién financia el estudio?

CooperVision es el patrocinador de este estudio.

¿Quién ha revisado el estudio?

Este estudio ha sido aprobado por un comité ético llamado: CEI-R Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid.

Recibirá una copia de la hoja de información para los padres y el consentimiento informado firmado

HIP padres: página 3 de 3

Número de identificación del participante ____ / ____ / ____
--

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha:

Título del estudio: CONTINUACIÓN ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA LENTE DE CONTACTO MISIGHT® EN ESPAÑA. (MISIGHT ASSESSMENT STUDY SPAIN. MASS)

Marca la casilla con una X

- 1. Confirmando que he leído y entiendo todas las páginas de la hoja de información sobre el estudio. También confirmo que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas han sido respondidas satisfactoriamente
- 2. Comprendo que todas las anotaciones clínicas de mi hijo serán revisadas por personas de la empresa patrocinadora, o de las autoridades reguladoras cuando sea necesario. Yo doy permiso a estas personas a tener acceso a los registros de optometría de mi hijo obtenidos durante este proyecto.
- 3. También comprendo que mi hijo podrá continuar asistiendo a sus revisiones visuales regulares independientemente de la participación en el estudio.
- 4. Estoy de acuerdo en que mi hijo forme parte del estudio

Nombre y apellidos padres o representantes legales	DNI	Fecha	Firma
Nombre de la persona que explica el consentimiento si no fuera el investigador	Fecha		Firma

"En cumplimiento de la ley orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de carácter personal, conforme al artículo 5 relativo al derecho de información en la recogida de datos, la Policlínica Universitaria le informa de que los datos personales del presente formulario han sido incluidos en ficheros informatizados titularidad de Universidad Europea de Madrid S.L.U., con domicilio social en C/Tajo s/n, Villaviciosa de Odón 28670 (Madrid), y el titular consiente expresamente el tratamiento automatizado total o parcial de dichos datos, e igualmente consiente que sus datos sean cedidos a Universidad Europea de Madrid S.L.U., con domicilio social en C/Tajo S/n, Villaviciosa de Odón, 28670 (Madrid), siendo esta entidad la destinataria de la información facilitada, con la finalidad de guardar registro de su historial médico y poder ofrecerle un servicio de diagnóstico y tratamientos médicos. Los destinatarios de la información recogida serán los propios empleados de la Universidad Europea de Madrid S.L.U., y en su caso, los alumnos de la Universidad Europea de Madrid S.L.U. que en cada caso intervengan en el tratamiento. El titular de los datos autoriza a cualquiera de la entidad para remitirles cualquier información que tenga por conveniente relativa a los servicios prestados y actividades de las mismas.

ANEXO VI

FORMULARIO ACTIVIDADES DE LOS PARTICIPANTES.

Formulario de Actividades

PARA COMPLETAR MIENTRAS LA CICLOPLEJIA ESTÁ HACIENDO EFECTO

INSTRUCCIONES

- Por favor lee las siguientes instrucciones cuidadosamente
- Puedes pedir ayuda si no entiendes alguna pregunta, pero la pregunta que des debe ser tu respuesta
- Por favor contesta tantas preguntas como sea posible

Gracias por formar parte del estudio

2. Por favor, marca la casilla de las actividades que haces durante el periodo escolar y el número de horas a la semana que dedicas hacienda la actividad. Incluye actividades hechas en el colegio o en casa.

DURANTE LOS 7 DÍAS DE LA SEMANA

	Sí	Horas a la semana gastados en esta actividad	¿Dónde se hace?		
			Al aire libre	gimnasio	clase
Baile, gimnasia, artes marciales	<input type="checkbox"/>	_____ hrs semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Atletismo	<input type="checkbox"/>	_____ hrs semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Natación	<input type="checkbox"/>	_____ hrs semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fútbol, soccer, rugby	<input type="checkbox"/>	_____ hrs semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Baloncesto	<input type="checkbox"/>	_____ hrs semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tennis, squash o deportes de raqueta	<input type="checkbox"/>	_____ hrs semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cricket, golf	<input type="checkbox"/>	_____ hrs semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patínaje, montar en bicicleta	<input type="checkbox"/>	_____ hrs semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Baseball	<input type="checkbox"/>	_____ hrs semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Senderismo, escalada	<input type="checkbox"/>	_____ hrs semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ir a un grupo o club	<input type="checkbox"/>	_____ hrs semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Asistir a un centro religioso	<input type="checkbox"/>	_____ hrs semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros, por favor describe	<input type="checkbox"/>	_____ hrs semana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ANEXO VII

FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS. FRDs.VISITA INICIAL

Formularios de recogida de datos (FRDs) e instrucciones para completarlos

ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA LENTE DE CONTACTO MISIGHT® EN ESPAÑA.

Promotor: CooperVision Spain

ID Participante: _____

Instrucciones para completar los formularios

Es importante leer el protocolo del estudio antes de comenzar el estudio.

Completa todos los casos de forma legible. Asegúrate que no hay espacios en Blanco (a menos que lo indique en las instrucciones) y que se incluyen los comentarios y detalles que se piden en los cuestionarios. Siempre se rellenará el ID del participante y la fecha de la visita en la parte superior de cada formulario.

Se rellenarán los cuestionarios de todos los participantes que hayan firmado el consentimiento informado.

El investigador tendrá que firmar y poner fecha en cada formulario de recogida de datos

Si la información solicitada no está disponible, no marques las casillas, tendrás que escribir NH (no hecho) o NA (no aplica) en el espacio indicado.

Escribe de forma nítida en bolígrafo Azul o Negro en los espacios. No se pueden usar lápiz ni líquido corrector. Marca cada casilla con una X.

Si hubiera algún error, escribe el valor correcto al lado con la inicial y la fecha de la corrección. No borres ni uses líquido corrector. Si fuera necesario, explica la razón del cambio.

~~| | | | |
|---|---|---|---|
| 0 | • | 2 | 5 |
|---|---|---|---|~~ *0.50* *AB 04/17/03*

AB 04/17/03

**PROYECTO:
VISITA INICIAL**

ID participante: _____ Fecha Visita: ____/____/____

¿Firma del consentimiento informado? Sí ____ NO ____

HISTORIA CLÍNICA

Fecha de nacimiento: ____/____/____

Sexo: Hombre: ____ Mujer: ____

Etnia de los padres biológicos: Madre: _____ Padre _____

Salud general del participante: Excelente ____ Buena ____ Pobre ____

Por favor da detalles sobre cualquier aspecto de la salud general:

¿Usa el participante de forma regular medicación ocular, lágrimas artificiales o agentes humectantes? Sí ____ NO ____



¿Toma alguna medicación? Sí ____ NO ____

¿Tiene alguna alergia? Sí ____ NO ____

Si es Sí, por favor describe:

Medicaciones:

Alergias:

PROYECTO: VISITA INICIAL

ID participante: _____ Fecha Visita: ____/____/____

OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO
Refracción padres biológicos Madre Esfera _____ Cil (-) _____ x Eje _____ Fuente: Receta _____ Fronto _____ Auto _____ ↓ Fecha de prescripción _____	Refracción padres biológicos Madre Esfera _____ Cil (-) _____ x Eje _____ Fuente: Receta _____ Fronto _____ Auto _____ ↓ Fecha de prescripción _____
Refracción padres biológicos Padre Esfera _____ Cil (-) _____ x Eje _____ Fuente: Receta _____ Fronto _____ Auto _____ ↓ Fecha de prescripción _____	Refracción padres biológicos Padre Esfera _____ Cil (-) _____ x Eje _____ Fuente: Receta _____ Fronto _____ Auto _____ ↓ Fecha de prescripción _____
Fronto de las gafas del participante Esfera _____ Cil (-) _____ x Eje _____	Fronto de las gafas del participante Esfera _____ Cil (-) _____ x Eje _____
Refracción no cicloplégica autorefractómetro Esfera _____ Cil (-) _____ x Eje _____ EE - _____ D	Refracción no cicloplégica autorefractómetro Esfera _____ Cil (-) _____ x Eje _____ EE - _____ D
Queratometría (D o mm) K plano _____ @ _____ K curvo _____ @ _____ K plano _____ @ _____ K curvo _____ @ _____ K plano _____ @ _____ K curvo _____ @ _____	Queratometría (D o mm) K plano _____ @ _____ K curvo _____ @ _____ K plano _____ @ _____ K curvo _____ @ _____ K plano _____ @ _____ K curvo _____ @ _____

PROYECTO:

VISITA INICIAL

ID participante:

Fecha Visita: ___/___/___

OJO DERECHO			OJO IZQUIERDO		
AV lejos	Línea logmar +□	letras +□	AV lejos	Línea logmar +□	letras +□
(con sus gafas)	- □	- □	(con sus gafas)	- □	- □
AV cerca	Línea logmar +□	letras +□	AV cerca	Línea logmar +□	letras +□
(con sus gafas)	- □	-	(con sus gafas)	- □	- □
Refracción manifiesta			Refracción manifiesta		
Esfera	cil	Eje	Esfera	cil	Eje
_____/_____/_____ x _____			_____/_____/_____ x _____		
AVCClejos	Línea logmar +□	letras +□	AVCClejos	Línea logmar +□	letras +□
(con refracción)	- □	- □	(con refracción)	- □	- □
AVCC cerca	+□	+□	AVCC cerca	+□	+□
(con refracción)	- □	- □	(con refracción)	- □	- □

Con la refracción manifiesta					
Estereopsis	_____	segARC	Ojo Dominante	OD_____	OI_____
AA binocular	_____	cm	_____	cm	_____
PPC	_____	cm	_____	cm	_____
LAGLejos	Esfera	_____	cil	_____	Eje
		/		x	EE - _____ D
Cerca 3D	Esfera	_____	cil	_____	Eje
		/		x	EE - _____ D
Cerca 4D	Esfera	_____	cil	_____	Eje
		/		x	EE - _____ D
Cerca 5D	Esfera	_____	cil	_____	Eje
		/		x	EE - _____ D

PROYECTO: VISITA INICIAL

ID participante: Fecha Visita: ___/___/___

Cover test Presenta estrabismo SÍ ___ NO ___

Foria Lejos: _____

Foria Cerca: _____

Foria vertical > 1 D SÍ ___ NO ___

DIP _____

Diámetro pupilar OD _____ OI _____

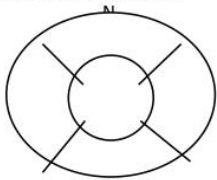
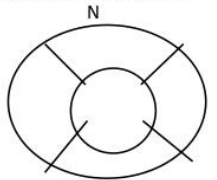
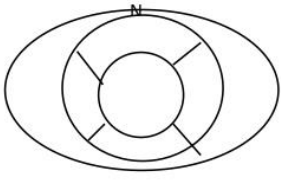
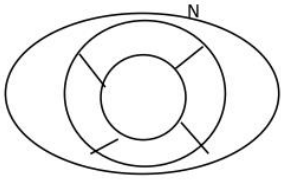
Aberraciones ópticas: ¿Se realizaron? SÍ ___ NO ___

BIOMICROSCOPIA

	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4		
Hiperemia limbal		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hiperemia limbal		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hiperemia bulbar		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hiperemia bulbar		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vascularización corneal		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vascularización corneal		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hiperemia palpebral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hiperemia palpebral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rugosidad palpebral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rugosidad palpebral		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros						Otros							
Por favor describe hallazgos:						Por favor describe hallazgos:							

PROYECTO: VISITA INICIAL

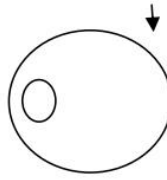
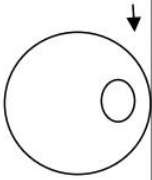
ID participante: _____ Fecha Visita: ____/____/____

OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO																																																																																																				
<p>Córnea Transparente Sí ___ NO ___</p> <p>Describe hallazgos: _____</p> <p>Dibuja y etiqueta todos los hallazgos:</p> 	<p>Córnea Transparente Sí ___ NO ___</p> <p>Describe hallazgos: _____</p> <p>Dibuja y etiqueta todos los hallazgos:</p> 																																																																																																				
<p>Puntuación tefido corneal</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>N</td> <td>T</td> <td>I</td> <td>S</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tipo(0-4)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>(pasos 0,5)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Extensión</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>(0-4.pasos 1)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Profundidad</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>(0-4.pasos 1)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>Posible causa tefido corneal:</p> <p>Sequedad Sí ___ NO ___</p> <p>Cuerpo extraño Sí ___ NO ___</p> <p>Otros Sí ___ NO ___</p> <p>Describe si son otros: _____</p> <p>Dibuja el tefido en el diagrama:</p> 		C	N	T	I	S		Tipo(0-4)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(pasos 0,5)							Extensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(0-4.pasos 1)							Profundidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(0-4.pasos 1)							<p>Puntuación tefido corneal</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>C</td> <td>N</td> <td>T</td> <td>I</td> <td>S</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Tipo(0-4)</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>(pasos 0,5)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Extensión</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>(0-4.pasos 1)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Profundidad</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>(0-4.pasos 1)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>Posible causa tefido corneal:</p> <p>Sequedad Sí ___ NO ___</p> <p>Cuerpo extraño Sí ___ NO ___</p> <p>Otros Sí ___ NO ___</p> <p>Describe si son otros: _____</p> <p>Dibuja el tefido en el diagrama:</p> 		C	N	T	I	S		Tipo(0-4)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(pasos 0,5)							Extensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(0-4.pasos 1)							Profundidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	(0-4.pasos 1)								
	C	N	T	I	S																																																																																																
Tipo(0-4)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																															
(pasos 0,5)																																																																																																					
Extensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																															
(0-4.pasos 1)																																																																																																					
Profundidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																															
(0-4.pasos 1)																																																																																																					
	C	N	T	I	S																																																																																																
Tipo(0-4)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																															
(pasos 0,5)																																																																																																					
Extensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																															
(0-4.pasos 1)																																																																																																					
Profundidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																															
(0-4.pasos 1)																																																																																																					
<p>Teñido conjuntival con fluoresceína</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>0.5</td> <td>1</td> <td>1.5</td> <td>2</td> <td>2.5</td> <td>3</td> <td>3.5</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>T</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>I</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>S</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	N	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	T	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	S	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>Teñido conjuntival con fluoresceína</p> <table border="0"> <tr> <td></td> <td>0</td> <td>0.5</td> <td>1</td> <td>1.5</td> <td>2</td> <td>2.5</td> <td>3</td> <td>3.5</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>T</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>I</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>S</td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	N	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	T	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	S	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4																																																																																												
N	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																												
T	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																												
I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																												
S	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																												
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4																																																																																												
N	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																												
T	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																												
I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																												
S	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																																																																												

PROYECTO: VISITA INICIAL

ID participante: _____ Fecha Visita: ____/____/____

OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO
CICLOPLEJIA	CICLOPLEJIA
Acomodación residual Auto sin ciclo Esfera cil Eje EE - __D _____/_____ x _____ Auto con ciclo Esfera cil Eje EE - __D _____/_____ x _____ Acomodación residual: _____ D	Acomodación residual Auto sin ciclo Esfera cil Eje EE - __D _____/_____ x _____ Auto con ciclo Esfera cil Eje EE - __D _____/_____ x _____ Acomodación residual: _____ D
Longitud axial _____ mm	Longitud axial _____ mm
Oftalmoscopia binocular indirecta Normal _____ No es normal _____ Describe los hallazgos: Dibuja cualquier hallazgo:	Oftalmoscopia binocular indirecta Normal _____ No es normal _____ Describe los hallazgos: Dibuja cualquier hallazgo:



ANEXO VIII

FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS FRDs ENTREGA DE LC.

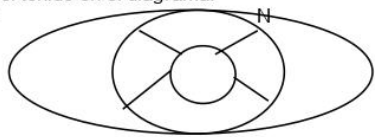
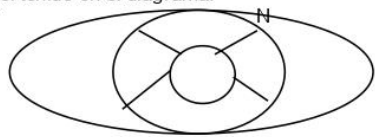
FRDs inicial: página 1 de 3

PROYECTO: **VISITA ENTREGA LENTES DE CONTACTO**

ID participante: Código lente: _____ Fecha Visita: ___/___/___
 ¿Ha habido algún cambio en la medicación desde la última visita? SÍ ___ NO: ___
 Si es así da detalles: _____

OJO DERECHO				OJO IZQUIERDO			
AV lejos	Línea logmar	letras		AV lejos	Línea logmar	letras	
(con sus gafas)	+□	-□	+□	(con sus gafas)	+□	-□	+□
AV cerca	Línea logmar	letras		AV cerca	Línea logmar	letras	
(con sus gafas)	+□	-□	+□	(con sus gafas)	+□	-□	+□

BIOMICROSCOPIA											
Hiperemia limbal	0	1	2	3	4	Hiperemia limbal	0	1	2	3	4
Hiperemia bulbar	□	□	□	□	□	Hiperemia bulbar	□	□	□	□	□
Vascularización corneal	□	□	□	□	□	Vascularización corneal	□	□	□	□	□
Hiperemia palpebral	□	□	□	□	□	Hiperemia palpebral	□	□	□	□	□
Rugosidad palpebral	□	□	□	□	□	Rugosidad palpebral	□	□	□	□	□
Otros						Otros					
Por favor describe hallazgos:						Por favor describe hallazgos:					

Puntuación teñido corneal						Puntuación teñido corneal					
Tipo(0-4)	C	N	T	I	S	Tipo(0-4)	C	N	T	I	S
(pasos 0,5)	□	□	□	□	□	(pasos 0,5)	□	□	□	□	□
Extensión	□	□	□	□	□	Extensión	□	□	□	□	□
(0-4.pasos 1)						(0-4.pasos 1)					
Profundidad	□	□	□	□	□	Profundidad	□	□	□	□	□
(0-4.pasos 1)						(0-4.pasos 1)					
Posible causa teñido corneal:						Posible causa teñido corneal:					
Sequedad Sí ___ NO ___						Sequedad Sí ___ NO ___					
Cuerpo extraño Sí ___ NO ___						Cuerpo extraño Sí ___ NO ___					
Otros Sí ___ NO ___						Otros Sí ___ NO ___					
Describe si son otros:						Describe si son otros:					
Dibuja el teñido en el diagrama:						Dibuja el teñido en el diagrama:					
											
Teñido conjuntival con fluoresceína											
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4		
N	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	
T	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	
I	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	
S	□	□	□	□	□	□	□	□	□	□	

PROYECTO: VISITA ENTREGA LENTES DE CONTACTO

ID participante: Código lente: Fecha Visita: ___/___/___

OJO DERECHO			OJO IZQUIERDO		
LENTES ADAPTADAS			LENTES ADAPTADAS		
Potencia - _____			Potencia - _____		
Lote nº Caja _____ o Blister _____			Lote nº Caja _____ o Blister _____		
Después de 10 minutos			Después de 10 minutos		
AV lejos (con LC)	Línea logmar +□ - □	letras +□ - □	AV lejos (con LC)	Línea logmar +□ - □	letras +□ - □
AV cerca (con LC) - □	Línea logmar +□	letras +□	AV cerca (con LC) - □	Línea logmar +□	letras +□
SobreRX esf +	-	D	SobreRX esf +	-	D
AV lejos (con LC) sobreRx	Línea logmar +□ - □	letras +□ - □	AV lejos (con LC) sobreRx	Línea logmar +□ - □	letras +□ - □
¿Alcanza al menos +0.10 logMar de lejos con cada ojo?					
Sí _____ NO _____ prueba otras lentes					
Segundas lentes probadas (si fuera necesario)					
Potencia - _____			Potencia - _____		
Lote nº Caja _____ o Blister _____			Lote nº Caja _____ o Blister _____		
AV lejos (con LC)	Línea logmar +□ - □	letras +□ - □	AV lejos (con LC)	Línea logmar +□ - □	letras +□ - □
AV cerca (con LC) - □	Línea logmar +□	letras +□	AV cerca (con LC) - □	Línea logmar +□	letras +□
SobreRX esf +	-	D	SobreRX esf +	-	D
AV lejos (con LC) sobreRx	Línea logmar +□ - □	letras +□ - □	AV lejos (con LC) sobreRx	Línea logmar +□ - □	letras +□ - □
¿Alcanza al menos +0.10 logMar de lejos con cada ojo?					
Sí _____ NO _____					

PROYECTO: VISITA ENTREGA LENTES DE CONTACTO

ID participante: Código lente: Fecha Visita: ____/____/____

OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO
Centrado Centrado óptimo ____ Descentrado aceptable ____ Descentrado inaceptable ____	Centrado Centrado óptimo ____ Descentrado aceptable ____ Descentrado inaceptable ____
Movimiento lentes: posición primaria de mirada Mov reducido-inaceptable <input type="checkbox"/> Mov reducido- aceptable <input type="checkbox"/> Mov óptimo <input type="checkbox"/> Mov excesivo- aceptable <input type="checkbox"/>	Movimiento lentes: posición primaria de mirada Mov reducido-inaceptable <input type="checkbox"/> Mov reducido- aceptable <input type="checkbox"/> Mov óptimo <input type="checkbox"/> Mov excesivo- aceptable <input type="checkbox"/>
Movimiento de la lente: push up _____% (pasos 5%)	Movimiento de la lente: push up _____% (pasos 5%)
Adaptación Aceptable <input type="checkbox"/> No aceptable <input type="checkbox"/>	Adaptación Aceptable <input type="checkbox"/> No aceptable <input type="checkbox"/>
¿Es la lente adecuada para entregarla? Sí ____ NO ____ razón:	
El sujeto ha sido entrenado en uso diario	SÍ ____ NO ____
¿Se necesitaron gotas humectantes?	SÍ ____ ¿qué tipo? NO ____
Comentarios:	
Instrucciones a los padres y niños Se entregan lentes para una semana	
Firma del investigador:	Fecha:

PROYECTO: VISITA SEGUIMIENTO 12º MES

ID participante: _____ Fecha Visita: ____/____/____

Número de horas usadas hoy: _____ Tiempo que pasas al aire libre (entre semana) _____ Tiempo que pasas al aire libre (fines de semana) _____ ¿Desde la última visita, has usado las LC cada día? Sí _____ NO _____. ¿Días a la semana? _____ ¿Desde la última visita has usado un par de LC más de 1 día? Sí _____ NO ____ - ¿Cuántas veces ha sucedido? _____ - ¿Cuántos días has usado las mismas lentes? _____ - ¿Qué tipo de limpieza usaste? Solución única <input type="checkbox"/> Peróxido de hidrógeno <input type="checkbox"/> Solución salina <input type="checkbox"/> Otras <input type="checkbox"/> - ¿Cuál fue la razón de usarlas más de 1 día? _____																															
¿Desde la última visita has dormido por la noche con las LC? Sí _____ ¿Cuántas noches? _____ NO ____																															
Uso de gotas humectantes: Nunca _____ Menos de 1 vez a la semana _____ Pocas veces a la semana _____ Casi todos los días _____ Cada día _____ Razón: _____ Tipo de gotas: _____																															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">OJO DERECHO</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Línea logmar</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">letras</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">AV lejos (con LC)</td> <td style="padding: 2px;">+□ - □</td> <td style="padding: 2px;">+□ - □</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">AV cerca (con LC) - □</td> <td style="padding: 2px;">+□</td> <td style="padding: 2px;">+□</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">SobreRX esf +</td> <td style="padding: 2px;">-</td> <td style="padding: 2px;">D</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">AV lejos (con LC) sobreRx</td> <td style="padding: 2px;">+□ - □</td> <td style="padding: 2px;">+□ - □</td> </tr> </tbody> </table>	OJO DERECHO	Línea logmar	letras	AV lejos (con LC)	+□ - □	+□ - □	AV cerca (con LC) - □	+□	+□	SobreRX esf +	-	D	AV lejos (con LC) sobreRx	+□ - □	+□ - □	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">OJO IZQUIERDO</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Línea logmar</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">letras</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">AV lejos (con LC)</td> <td style="padding: 2px;">+□ - □</td> <td style="padding: 2px;">+□ - □</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">AV cerca (con LC) - □</td> <td style="padding: 2px;">+□</td> <td style="padding: 2px;">+□</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">SobreRX esf +</td> <td style="padding: 2px;">-</td> <td style="padding: 2px;">D</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">AV lejos (con LC) sobreRx</td> <td style="padding: 2px;">+□ - □</td> <td style="padding: 2px;">+□ - □</td> </tr> </tbody> </table>	OJO IZQUIERDO	Línea logmar	letras	AV lejos (con LC)	+□ - □	+□ - □	AV cerca (con LC) - □	+□	+□	SobreRX esf +	-	D	AV lejos (con LC) sobreRx	+□ - □	+□ - □
OJO DERECHO	Línea logmar	letras																													
AV lejos (con LC)	+□ - □	+□ - □																													
AV cerca (con LC) - □	+□	+□																													
SobreRX esf +	-	D																													
AV lejos (con LC) sobreRx	+□ - □	+□ - □																													
OJO IZQUIERDO	Línea logmar	letras																													
AV lejos (con LC)	+□ - □	+□ - □																													
AV cerca (con LC) - □	+□	+□																													
SobreRX esf +	-	D																													
AV lejos (con LC) sobreRx	+□ - □	+□ - □																													
Centrado Centrado óptimo _____ Descentrado aceptable _____ Descentrado inaceptable _____	Centrado Centrado óptimo _____ Descentrado aceptable _____ Descentrado inaceptable _____																														

PROYECTO: VISITA SEGUIMIENTO 12ºMES

ID participante: _____ Fecha Visita: ____/____/____

OJO DERECHO					OJO IZQUIERDO						
Movimiento de la lente: push up _____% (pasos 5%)					Movimiento de la lente: push up _____% (pasos 5%)						
Adaptación Aceptable <input type="checkbox"/> No aceptable <input type="checkbox"/>					Adaptación Aceptable <input type="checkbox"/> No aceptable <input type="checkbox"/>						
BMC					BMC						
	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4
Hiperemia limbal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hiperemia limbal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hiperemia bulbar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hiperemia bulbar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
AI QUITAR LAS LC					AL QUITAR LAS LC						
Diámetro pupilar OD _____					Diámetro pupilar OD _____						
Refracción no cicloplégica autorefractómetro Esfera _____ Cil (-) _____ x Eje _____ EE - _____ D					Refracción no cicloplégica autorefractómetro Esfera _____ Cil (-) _____ x Eje _____ EE - _____ D						
AVCClejos	Línea logmar		letras			AVCClejos	Línea logmar		letras		
	+□		+□				+□		+□		
	-□		-□				-□		-□		
(con refracción)					(con refracción)						
AVCC cerca			+□			AVCC cerca			+□		
(con refracción)					(con refracción)						
Queratometría (D o mm)					Queratometría (D o mm)						
K plano _____@						K plano _____@					
curvo _____@						curvo _____@					
K plano _____@						K plano _____@					
curvo _____@						curvo _____@					
K plano _____@						K plano _____@					
curvo _____@						curvo _____@					

PROYECTO: VISITA SEGUIMIENTO 12º MES

ID participante: _____ Fecha Visita: ____/____/____

Refracción manifiesta			Refracción manifiesta		
Esfera	cil	Eje	Esfera	cil	Eje
_____/____x_____			_____/____x_____		
AVCClejos	Línea logmar	letras	AVCClejos	Línea logmar	letras
	+□	+□		+□	+□
	-□	-□		-□	-□
(con refracción)			(con refracción)		
AVCC cerca		+□	AVCC cerca		+□
(con refracción)		-□	(con refracción)		-□

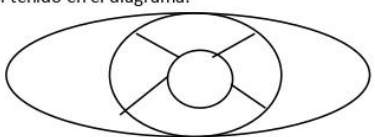
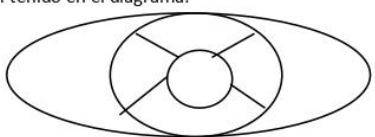
Con la refracción manifiesta					
Estereopsis _____ segARC					
Ojo Dominante OD____ OI____					
AA binocular _____ cm _____ cm _____ cm					
PPC _____ cm _____ cm _____ cm					
Cover test Presenta estrabismo Sí ____ NO ____					
Foria Lejos: _____					
Foria Cerca: _____					
Foria vertical > 1 D Sí ____ NO ____					
DIP _____					
Lag Acomodativo					
Lejos	Esfera	cil	Eje	EE -	_____ D
	_____/____x_____				
Cerca 3D	Esfera	cil	Eje	EE -	_____ D
	_____/____x_____				
Cerca 4D	Esfera	cil	Eje	EE -	_____ D
	_____/____x_____				
Cerca 5D	Esfera	cil	Eje	EE -	_____ D
	_____/____x_____				
¿Se hicieron aberraciones?					

PROYECTO: VISITA SEGUIMIENTO 12º MES

ID participante: _____

Fecha Visita: ___/___/___

	0	1	2	3	4		0	1	2	3	4
Hiperemia limbal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hiperemia limbal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hiperemia bulbar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hiperemia bulbar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vascularización corneal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vascularización corneal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hiperemia palpebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hiperemia palpebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rugosidad palpebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Rugosidad palpebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros						Otros					
Por favor describe hallazgos:						Por favor describe hallazgos:					

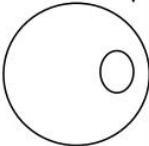
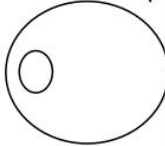
Puntuación teñido corneal						Puntuación teñido corneal														
	C	N	T	I	S		C	N	T	I	S									
Tipo(0-4) (pasos 0,5)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tipo(0-4) (pasos 0,5)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
Extensión (0-4.pasos 1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Extensión (0-4.pasos 1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
Profundidad (0-4.pasos 1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Profundidad (0-4.pasos 1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>									
Posible causa teñido corneal:						Posible causa teñido corneal:														
Sequedad Sí ___ NO ___						Sequedad Sí ___ NO ___														
Cuerpo extraño Sí ___ NO ___						Cuerpo extraño Sí ___ NO ___														
Otros Sí ___ NO ___						Otros Sí ___ NO ___														
Describe si son otros:						Describe si son otros:														
Dibuja el teñido en el diagrama:						Dibuja el teñido en el diagrama:														
T						T														
																				
Teñido conjuntival con fluoresceína						Teñido conjuntival con fluoresceína														
	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4		0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	
N	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	N	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
T	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	T	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
S	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	S	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PROYECTO:

VISITA SEGUIMIENTO 12º MES

ID participante: _____

Fecha Visita: ____/____/____

OJO DERECHO	OJO IZQUIERDO
CICLOPLEJIA	CICLOPLEJIA
Acomodación residual Auto sin ciclo Esfera cil Eje EE - __D _____ / _____ x _____ Auto con ciclo Esfera cil Eje EE - __D _____ / _____ x _____ Acomodación residual: _____ D	Acomodación residual Auto sin ciclo Esfera cil Eje EE - __D _____ / _____ x _____ Auto con ciclo Esfera cil Eje EE - __D _____ / _____ x _____ Acomodación residual: _____ D
Longitud axial _____ mm	Longitud axial _____ mm
Oftalmoscopia binocular indirecta Normal _____ No es normal _____ Describe los hallazgos:  Dibuja cualquier hallazgo: ¿Ha cambiado la rx en los últimos meses? Entrega de nuevas LC: FIRMA: FECHA:	Oftalmoscopia binocular indirecta Normal _____ No es normal _____ Describe los hallazgos:  Dibuja cualquier hallazgo: Ha cambiado la rx en los últimos meses? Entrega de nuevas LC: FIRMA: FECHA: