

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

Publicación anticipada

El Comité Editor de la Revista del Cuerpo Médico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta la revisión de pares que lo evaluaron y levantamiento de observaciones. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito, pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo. Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos, pero recuerde que la versión electrónica final y en formato pdf pueden ser diferentes.

Advance publication

The Editorial Committee of the Journal Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo approved this manuscript for publication, taking into account the peer review that evaluated it and the collection of observations. It is published in advance in a provisional pdf version based on the latest electronic version of the manuscript, but without it having been diagrammed or style corrected yet. Feel free to download, use, distribute, and cite this preliminary version as directed, but remember that the final electronic and pdf versions may differ.

Citación provisional / Medina-Huayta M, Chávez-Cruzado E, Sánchez-Medina A, Valera-Chávez C, Caballero J, Moya-Carranza J. Atropina al 0,01% e intervenciones de corrección óptica para ralentizar miopía infantil: Revisión Sistemática y Meta-análisis. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 1 de febrero de 2024 [citado 1 de febrero de 2024];16(4). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2023.164.2083](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2023.164.2083)

Recibido / 24/06/2023

Aceptado / 24/09/2023

Publicación en Línea / 31/01/2024



Atropina al 0,01% e intervenciones de corrección óptica para ralentizar miopía infantil: Revisión Sistemática y Meta-análisis

Atropine 0,01% combined with optic correction interventions on slowing childhood myopia progression: A Systematic Review and Meta-Analysis

Mareyke Medina-Huayta^{1,a,b}, Edward Chávez-Cruzado^{2,c}, Alan Sánchez-Medina^{3,d}, Christopher Valera-Chávez^{3,c}, José Caballero^{1,e}, Julissa Moya-Carranza^{4,b}

- 1) Escuela de Postgrado, Universidad Privada Antenor Orrego, La Libertad, Perú.
- 2) Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú.
- 3) Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de Trujillo, La Libertad, Perú.
- 4) Facultad de Medicina Humana, Universidad César Vallejo, La Libertad, Perú.
 - a) Magister en Investigación Clínica
 - b) Médico Pediatra
 - c) Médico Cirujano
 - d) Médico Anestesiólogo
 - e) Doctor en Investigación Clínica y Traslacional

ORCID:

Mareyke Medina-Huayta / <https://orcid.org/0000-0002-3096-5212>

Edward Chávez-Cruzado / <https://orcid.org/0000-0001-5379-8624>

Alan Sánchez-Medina / <https://orcid.org/0000-0001-7534-3655>

Christopher Valera-Chávez / <https://orcid.org/0000-0002-7266-7125>

José Caballero / <https://orcid.org/0000-0001-8297-6901>

Julissa Moya-Carranza / <https://orcid.org/0009-0004-5691-2524>

Declaración de autoría:

MMH, ECC y ASM conceptualizaron y diseñaron la investigación. MMH, CVC, JMC Y ASM recolectaron y analizaron los datos. MMH, ECC, ASM, CVC, JCA y JMC participaron de la revisión crítica y la aprobación de la versión final.

Financiamiento: Ninguno

Conflictos de interés: Los autores niegan conflictos de interés.

Correspondencia:

Mareyke Medina-Huayta

E-mail: mareyke@gmail.com

Dir: Calle Turmalinas 913, Los Cedros, Trujillo, Perú

Tel. +51 959907032

RESUMEN: Introducción: La visión es fundamental en todos los aspectos y etapas de la vida. La miopía es la segunda causa de discapacidad visual a nivel mundial y la prevalencia de la miopía infantil aumenta a un ritmo alarmante, por lo que una sola intervención de tratamiento no es suficiente y se deben combinar intervenciones que ralenticen su progresión. **Objetivo:** determinar el efecto de la atropina en gotas oftálmicas al 0,01% combinada con intervenciones de corrección óptica para ralentizar la progresión de la miopía infantil. **Metodología:** se realizó una revisión sistemática de artículos publicados en PubMed, Embase, Cochrane Library, OvidMEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, y EBSCOhost hasta el 28 de marzo del 2022. Se realizó metaanálisis con modelo de efectos aleatorios por subgrupos de interés. **Resultados:** se seleccionaron 8 estudios (6 ensayos clínicos aleatorizados, 1 ensayo no aleatorizado, y 1 estudio de cohortes), incluyéndose un total de 632 niños con miopía baja y media, que usaron lentes de contacto de ortoqueratología o monofocales y atropina en gotas oftálmicas al 0,01%. El metaanálisis mostro resultados a favor del tratamiento combinado para ralentizar la elongación axial en -0,15 mm con intervalo de confianza de 95% (-0,23 a -0,07), riesgo de sesgo alto y heterogeneidad elevada ($I^2=94\%$). **Conclusiones:** según la evidencia disponible, la atropina en gotas oftálmicas al 0,01% combinada con lentes monofocales o lentes de contacto de ortoqueratología podría reducir el elongamiento axial en niños con miopía baja y media, sin embargo, los resultados son heterogéneos y el riesgo de sesgo alto.

Palabras clave: miopía; atropina 0,01%; lentes; niños; revisión sistemática (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT: Introduction: Vision is critical in all aspects and stages of life. Myopia is the second cause of visual impairment worldwide and the prevalence of childhood myopia is increasing at an alarming rate, so a single treatment intervention is not sufficient and interventions that slow its progression should be combined. **Objective:** to determine the effect of atropine in 0.01% ophthalmic drops combined with optical correction interventions to slow the progression of childhood myopia. **Methodology:** a systematic review of articles published in PubMed, Embase, Cochrane Library, Ovid MEDLINE, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, and EBSCOhost up to March 28, 2022, was performed. Meta-analysis was performed with a random-effects model by subgroups of interest. **Results:** eight studies were selected (six randomized clinical trials, one nonrandomized trial, and one cohort study), including a total of 632 children with low and medium myopia who used orthokeratology or monofocal contact lenses and atropine 0.01% eye drops. The meta-analysis showed results in favor of combined treatment to slow axial elongation by -0.15 mm with a 95% confidence interval (-0.23 to -0.07), high risk of bias, and high heterogeneity ($I^2=94\%$). **Conclusions:** according to the available evidence, atropine in 0.01% eye drops combined with mono-focal lenses or orthokeratology contact lenses could reduce axial elongation in children with low and medium myopia; however, the results are heterogeneous and the risk of bias is high.

Keywords: myopia; atropine 0,01%; lenses; children; systematic review (source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

La visión es fundamental en todos los aspectos y etapas de la vida, las afecciones oculares que causan deficiencia visual y ceguera son el objetivo principal de múltiples investigaciones actualmente⁽¹⁾. Se estima 153 millones de personas mayores de 5 años con discapacidad visual por errores refractivos, entre ellos la miopía no corregida (segunda causa de discapacidad visual a nivel mundial)^(2,3), con una prevalencia mundial que aumenta a un ritmo alarmante⁽⁴⁻⁶⁾, es más elevada en países de ingresos altos de la región Asia y Pacífico, seguida por Asia Oriental, menor prevalencia en Europa, Australia y América^(1,2,7-9). En América el rango varía entre 1,2% a 48%⁽¹⁰⁾.

La miopía es un error refractivo, donde los rayos de luz se enfocan frente a la retina cuando se relaja la acomodación ocular, porque el globo ocular es demasiado largo, por un cristalino con mayor poder óptico, una córnea muy curva o la combinación de ambos^(6,11,12). La agudeza visual para la visión lejana esta disminuida y para la visión próxima es buena⁽¹³⁻¹⁵⁾. Se mide con el equivalente esférico (EE), se considera miopía cuando el EE es $\leq -0,50$ dioptrías (D)^(15,16), baja si el EE es $\leq -3D$, media si esta entre $-3D$ y $-6D$ y alta (miopía magna) si es $\geq -6D$ con acomodación relajada⁽¹⁷⁾.

La progresión de la miopía es mayor en pacientes con miopía alta⁽¹⁷⁾, existe diez veces más riesgo de progresión cuando existen familiares con miopía en el primer grado de consanguinidad, el mayor nivel educativo se asocia con progresión de la miopía, y las actividades al aire libre pueden ralentizarla^(3,9,18).

Se han evaluado diversas estrategias para el control de la miopía, como actividades al aire libre, lentes de contacto, lentes de contacto de ortoqueratología (LCO), lentes multifocales y farmacoterapia^(19,20). Según algunas investigaciones, los lentes de contacto rígido permeable al gas mejoran la agudeza visual^(15,18), otros estudios sugieren que los lentes de contacto multifocales son más efectivos⁽²¹⁾. En el estudio COMET (The Correction of Myopia Evaluation Trial), se comparó los lentes de adición progresiva versus los lentes convencionales⁽²²⁾. Según Walline et al., los LCO fueron más efectivos que los lentes monofocales (LM) completamente corregidos, también fueron eficaces la atropina y pirenzepina⁽²⁰⁾. Huang et al. analizaron el efecto de la atropina en dosis alta (1% y 0,5%), media (0,15%) y baja (0,01%), con buenos resultados de la atropina al 0,01% y pocos efectos adversos sin efecto rebote⁽²³⁾. En el estudio ATOM (Atropine for the Treatment of Myopia), se evaluó la atropina en distintas concentraciones, en ATOM 1 se consideró atropina al 1%⁽²⁴⁾ y en ATOM 2 al 0,1%, 0,5% y 0,01%, todos con resultados prometedores de la atropina al 0,01% en el seguimiento a 3 y 5 años⁽²⁵⁾. El estudio WA-ATOM (Western Australia Atropine for the Treatment of Myopia), mostró una buena eficacia, tolerabilidad y seguridad de la atropina al 0,01%^(23,26), similar a lo reportado por Hieda et al⁽²⁸⁾ y Verzhanskaya et al⁽²⁹⁾.

Se han estudiado diversas intervenciones para ralentizar la progresión de la miopía infantil, pero se debe investigar el efecto de la combinación de estas intervenciones, porque implementar una sola estrategia de tratamiento no es adecuado, existen revisiones sistemáticas que solo sintetizan ensayos clínicos y los tratamientos de forma aislada, es imprescindible sintetizar la información de estudios combinando intervenciones y considerar estudios diferentes de los ensayos clínicos para proponer mejores estrategias de tratamiento, por lo que la presente investigación tuvo como objetivo sintetizar los estudios disponibles actualmente sobre el efecto de la atropina en gotas oftálmicas al 0,01% combinada con intervenciones de corrección óptica para ralentizar la progresión de la miopía infantil.

MATERIALES Y MÉTODOS

Protocolo y registro

Se elaboró el protocolo según los lineamientos del Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA 2020)⁽³⁰⁾ y registró en la base de datos de revisiones sistemáticas PROSPERO (CRD42022301646). Se adjunta lista de chequeo PRISMA (ver Material Suplementario: Anexo 1).

Estrategia de búsqueda

Se realizó búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: PubMed, Embase, Cochrane Library, OvidMedline, Scopus, Web of Science, ScienceDirect, y EBSCOhost, sin límite de tiempo hasta el 28 de marzo del 2022, se incluyó estudios de tipo casos y controles, cohortes, y ensayos clínicos sin restricciones de idioma ni tiempo.

Para la estrategia de búsqueda se siguió los lineamientos de la declaración Peer Review of Electronic Search Strategies (PRESS)⁽³¹⁾, se utilizó Términos MeSH, Emtree y términos libres: Miopía (myopia), atropina (atropine), niños (children OR adolescents), y lentes (lenses), y se adaptó la estrategia para cada base de datos (ver Material Suplementario: Anexo 2).

Criterios de Elegibilidad

Se seleccionaron estudios que respondían a la pregunta PICO: Población (niños y adolescentes con miopía), Intervención (atropina en gotas al 0,01% combinada con intervenciones de corrección óptica), Comparación (intervenciones de corrección óptica) y Desenlace (ralentización de la progresión de la miopía infantil) (ver Material Suplementario: Anexo 3).

Se incluyó estudios con participantes menores de 18 años, de ambos sexos y con diagnóstico de miopía ($EE \leq -0,25D$), progresión de la miopía en el último semestre o desde la última consulta, donde el grupo control utilizó intervenciones de corrección óptica, con un tiempo de seguimiento mínimo de 6 meses, y reporte de progresión de la miopía a través del EE y/o longitud axial (LA), disponibles a texto completo de tipo casos y controles, cohortes, y ensayos clínicos en cualquier idioma.

Se excluyeron estudios que analizaban pacientes con ambliopía, estrabismo, desprendimiento de retina, catarata, glaucoma, cirugía ocular y patologías sistémicas asociadas que condicionen o no error refractivo.

Selección de estudios

Los estudios fueron exportados al software Rayyan QCRI (<https://rayyan.ai/>)⁽³²⁾ para la selección y eliminación manual de artículos duplicados, tres revisores evaluaron independientemente por título y resumen (MMH, JMC, CVC), las discordancias se solucionaron por consenso o con la participación de un cuarto revisor (ASM). Los artículos seleccionados fueron listados en una base de datos para su revisión a texto completo según criterios de elegibilidad, contacto por correo a los autores corresponsales cuando los artículos no estaban disponibles.

Extracción de datos

Dos revisores (MMH y ASM) extrajeron los datos de los artículos seleccionados, usando una plantilla estandarizada, se comparó discrepancias y se resolvieron por consenso. Los datos extraídos fueron: apellido del primer autor, año de publicación, título del artículo, país, región del mundo, diseño de estudio, número de participantes, duración del estudio, edad de los participantes, intervención principal, tratamiento comparativo, media y DE

de EE y/o LA y/o AV, efectos adversos, efecto rebote, conclusiones y limitaciones (ver Material Suplementario: Anexo 4).

Evaluación del riesgo de sesgo

Se realizó la evaluación de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) mediante la herramienta RoB 2.0⁽³³⁾ en RevMan 5.4.1., los criterios de riesgo fueron sesgo de selección, de realización, de detección, de deserción, de informe, otras fuentes potenciales de sesgo y riesgo de sesgo global por estudio, luego se clasificaron como riesgo “bajo”, “incierto” y “alto”.

Los ensayos clínicos no aleatorizados, se evaluaron mediante la herramienta ROBINS-I⁽³⁴⁾, los criterios de riesgo fueron sesgo por factores de confusión, por selección de pacientes en el estudio por la clasificación de intervenciones, por desviación de las intervenciones planteadas, por datos perdidos, por medición de los desenlaces, por la selección de los desenlaces reportados y sesgo global por estudio, luego se clasificaron en riesgo “bajo”, “moderado”, “serio” y “crítico”.

Los estudios observacionales, fueron evaluados mediante la escala de Newcastle Ottawa⁽³⁵⁾ mediante los criterios: selección, comparabilidad y exposición-desenlace, se calificó mediante estrellas (★), se clasificó los estudios en riesgo “alto” y “bajo” cuando sumaban 7 o más estrellas en total. Estas evaluaciones fueron realizadas por dos revisores independientemente (MMH, ASM), finalizada la evaluación se comparó los resultados y los desacuerdos fueron resueltos por consenso.

Evaluación del sesgo de publicación

Por el número de datos disponibles para el metaanálisis no se evaluó el sesgo de publicación.

Análisis estadístico y síntesis de datos

Se evaluó el efecto de la intervención mediante la diferencia de medias y DE del EE y la LA en el período de seguimiento, además, se evaluó efectos adversos y efecto rebote. Los desenlaces reportados en diferentes unidades se convirtieron según las medidas más frecuentes para facilitar su análisis.

Para evaluar heterogeneidad metodológica se revisó: año de publicación, diseño de estudio, número de participantes, región del mundo, tipo de miopía, corrección óptica, y tiempo de seguimiento. Para evaluar heterogeneidad estadística se utilizó los diagramas de bosque (*forest plot*), se calculó el porcentaje de variabilidad por heterogeneidad mediante la prueba I cuadrado (I^2), considerando heterogeneidad baja I^2 (0 a 30%), moderada (30 a 60%), y alta ($> 60\%$).

Se realizó una síntesis cuantitativa de datos mediante el software RevMan 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido), con modelo de efectos aleatorios para evaluar los diferentes subgrupos de interés según la información disponible, se analizaron según el tipo de estudio, el tipo de corrección óptica y el tiempo de seguimiento.

Manejo de datos ausentes

El análisis se basó únicamente en datos existentes.

RESULTADOS

Selección de los estudios

Se identificaron 2260 artículos potencialmente relevantes en Cochrane Library, Embase, Ovid Medline, Web of Science, EbscoHost, Scopus, Science Direct y PubMed; después de eliminar duplicados y seleccionar por título y resumen, se obtuvieron 118 artículos para lectura a texto completo, de los cuales 4 artículos no estuvieron disponibles. Luego de revisar los artículos según los criterios de elegibilidad, se seleccionó 8 artículos para la presente revisión (Figura 1). Los estudios excluidos se encuentran en el Material Suplementario (Anexo 5).

Características de los estudios

Los artículos incluidos en la revisión son 1 estudio de cohortes⁽³⁶⁾ y 7 ensayos clínicos⁽³⁷⁻⁴³⁾, 6 eran aleatorizados⁽³⁷⁻⁴²⁾ y 1 no aleatorizado⁽⁴³⁾ (Tabla 1). Se realizaron en Asia, 1 estudio en Japón⁽³⁷⁾ y 7 en China^(36,38-43). El tiempo de seguimiento más corto fue 6 meses⁽³⁸⁻³⁹⁾, y el máximo 24 meses⁽³⁷⁾. El estudio de cohortes de Chen et al⁽³⁶⁾, se realizó en 2 fases, 12 meses cada fase. Los estudios se publicaron entre los años 2018⁽³⁶⁾ y 2021⁽⁴³⁾. El número mínimo de participantes fue 53⁽³⁹⁾ y el máximo 126⁽⁴¹⁾. Los niños tenían miopía baja y media⁽³⁶⁻⁴³⁾, la edad en los estudios fue variable, con un promedio mínimo de $8,3 \pm 1,5$ años en el estudio de Chen et al⁽³⁶⁾ y máximo de $11,05 \pm 2,13$ años en el estudio de Tang et al⁽⁴¹⁾, en el estudio de Luo et al⁽⁴³⁾ sólo eran adolescentes. En el estudio de Chen et al⁽³⁶⁾, se clasificaron en progresores rápidos y no rápidos.

Las intervenciones reportadas fueron LCO combinado con atropina al 0,01% comparado con LCO en 6 estudios^(36,37,39-41,43), LM combinados con atropina al 0,01% comparado con LM en 1 estudio⁽³⁸⁾, y LCO o LM combinados con atropina al 0,01% comparada con LCO o LM respectivamente en 1 estudio⁽⁴²⁾. Se incluyó un total de 632 pacientes, 352 pacientes en el grupo de tratamiento combinado y 340 pacientes en el grupo de monoterapia. En el estudio de Chen et al⁽³⁶⁾, los 60 pacientes participaron como grupo de monoterapia y luego como grupo de tratamiento combinado (por fases).

Riesgo de Sesgo en los estudios incluidos

De los 7 ensayos clínicos incluidos, seis ensayos clínicos aleatorizados (ECA)⁽³⁷⁻⁴²⁾ se evaluaron mediante la herramienta Rob 2.0 versión 9 de la Colaboración Cochrane para ECA⁽³³⁾, el ensayo de Luo et al no aleatorizado⁽⁴³⁾, fue evaluado mediante la herramienta ROBINS-I⁽³⁴⁾. El estudio de Chen et al⁽³⁶⁾ fue evaluado mediante la Escala de Newcastle-Ottawa para cohortes⁽³⁵⁾.

Con la herramienta Rob 2.0, se clasificó 4 estudios como “riesgo alto”⁽³⁷⁻⁴⁰⁾, 1 estudio como “riesgo incierto”⁽⁴²⁾ y el estudio de Tang et al⁽⁴¹⁾ como “riesgo bajo”. Los criterios con “riesgo alto” fueron la generación de aleatorización y de ocultamiento de la aleatorización, cegamiento de participantes e investigadores y datos de resultados incompletos. Los criterios con riesgo bajo fueron el cegamiento de la evaluación de resultados y el reporte selectivo. En las figuras 2a y 2b se muestra el resumen de la evaluación del riesgo de sesgo de los ECA.

Con la herramienta ROBINS-I, se evaluó el estudio de Luo et al⁽⁴³⁾, encontrándose un “riesgo serio” en los dominios de sesgo por factores de confusión y en la medición de los desenlaces, con un resultado global de “Sesgo alto” (Tabla 2).

Con la Escala Newcastle-Ottawa, se evaluó el estudio de Chen 2018⁽³⁶⁾, calificándose como “riesgo alto” los dominios de comparabilidad y exposición-desenlace, con una sumatoria final de 6 estrellas (Tabla 3).

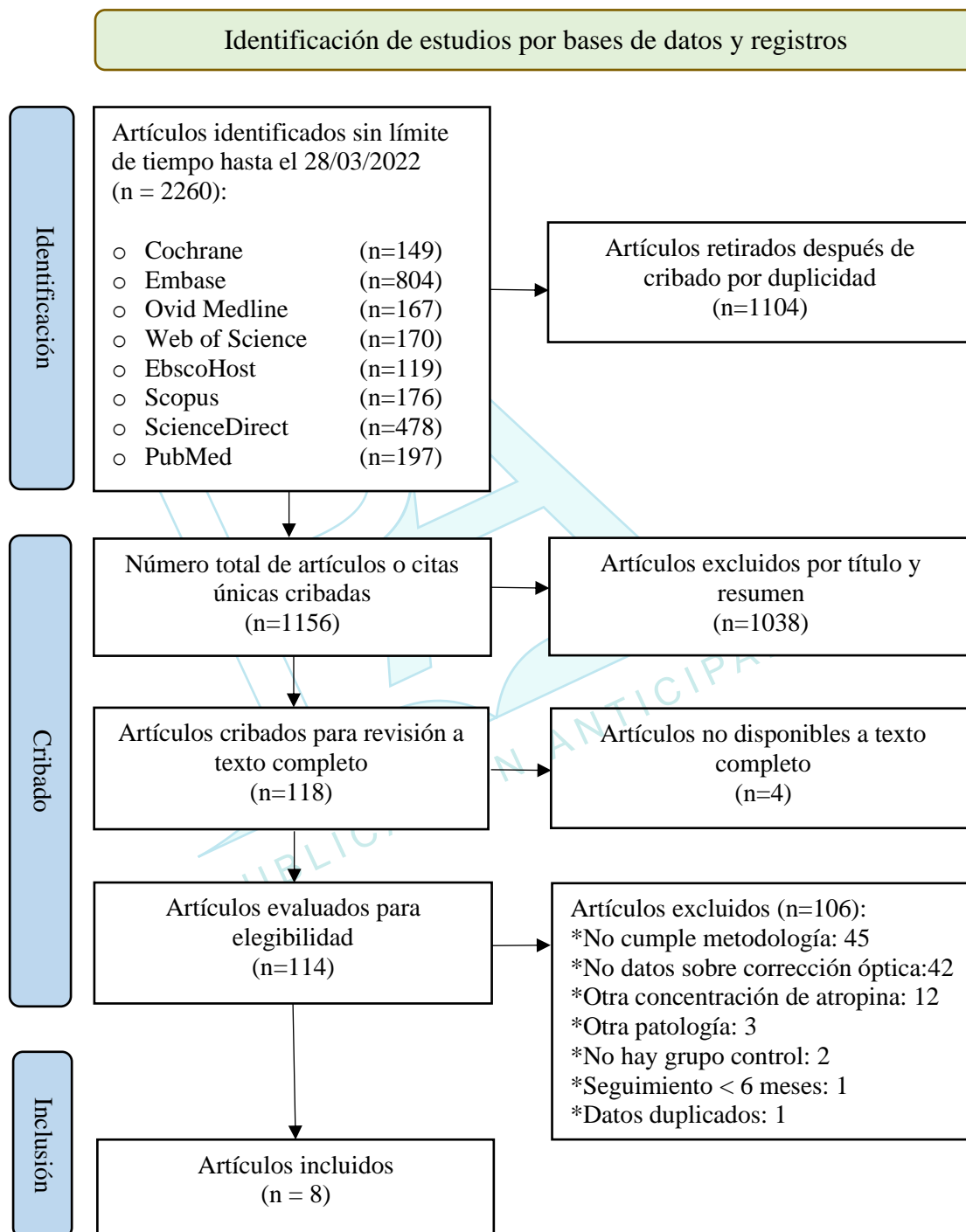


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas nuevas que incluye bases de datos y registros.

Tabla 1. Características básicas de los estudios incluidos

Estudio Autor/Año	País / Región	Diseño de estudio	Tiempo de seguimiento	Tipo de miopía	N° pacientes	Tratamiento		Rango de edad	Edad y DE	Sexo M/F
						CO - A (N°)	CO (N°)			
Chen et al, 2018 ⁽³⁶⁾	China / Asia	Cohorte	12 meses cada fase	Baja y media	60	LCO-A (60)	LCO (60)	5,6 a 11,6 años	8,3±1,5	NR
Kinoshita et al, 2020 ⁽³⁷⁾	Japón / Asia	ECA	24 meses	Baja y media	73	LCO-A (38)	LCO (35)	8 a 12 años	10,35±1,62	36/37
Wang et al, 2020 ⁽³⁸⁾	China / Asia	ECA	6 meses	Baja y media	63	LM-A (38)	LM (25)	6 a 14 años	8,7±1,7	33/30
Vincent et al, 2020 ⁽³⁹⁾	China / Asia	ECA	6 meses	Baja y media	53	LCO-A (25)	LCO (28)	6 a 11 años	9±1,15	21/32
Tan et al, 2020 ⁽⁴⁰⁾	China / Asia	ECA	12 meses	Baja y media	59	LCO-A (29)	LCO (30)	6 a 11 años	9±1,2	23/36
Tang et al, 2020 ⁽⁴¹⁾	China / Asia	ECA	12 meses	Baja y media	126	LCO-A (63)	LCO (63)	8 a 14 años	11,05±2,13	60/66
Zhao et al, 2021 ⁽⁴²⁾	China / Asia	ECA	12 meses	Baja y media	80	LCO o LM-A (40)	LCO o LM (40)	5 a 14 años	10,32±1,38	40/40
Luo et al, 2021 ⁽⁴³⁾	China / Asia	EC no aleatorizado	12 meses	Baja y media	120	LCO-A (60)	LCO (60)	adolescentes	10,40±2,13	46/74

EC: ensayo clínico, ECA: ensayo clínico aleatorizado, DE: Desviación Estándar, M/F: masculino/femenino, NR: no registra
CO: corrección óptica, A: atropina al 0,01%, LCO: lentes de contacto de ortoqueratología, LM: lentes monofocales

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Overall
Kinoshita 2020	-	-	-	+	-	+	+	-
Tan 2020	+	+	-	+	-	+	+	-
Tang 2020	+	+	+	+	+	+	+	+
Vincent 2020	-	-	-	+	-	+	+	-
Wang 2020	-	-	+	+	+	+	+	-
Zhao 2021	?	?	+	+	+	+	+	?

Figura 2b. Evaluación del riesgo de sesgo para ECA por estudios: herramienta RoB 2

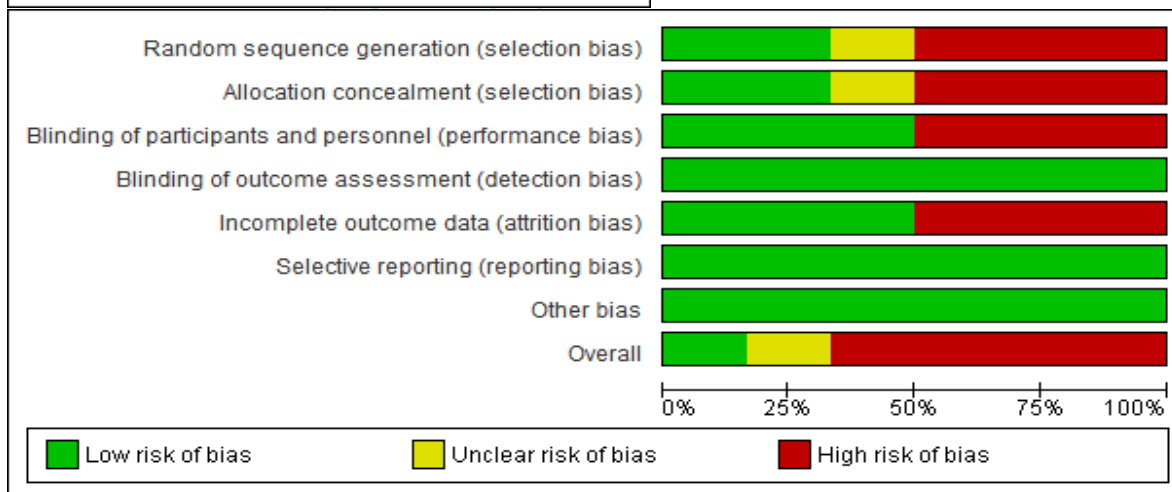


Figura 2a. Evaluación del riesgo de sesgo para ECA por criterios: herramienta RoB 2

Tabla 2. Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo para ensayos clínicos no aleatorizados: Herramienta ROBINS-I

Estudio	Sesgo por factores de confusión	Sesgo por selección de los pacientes en el estudio	Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Sesgo por desviación de las intervenciones planteadas	Sesgo por datos perdidos	Sesgo en la medición de los desenlaces	Sesgo en la medición de los desenlaces reportados	Riesgo de sesgo global por estudio
Luo 2021 ⁽⁴³⁾	Alto	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Sesgo Alto

Tabla 3. Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo para cohortes: Escala Newcastle-Ottawa

Estudio	Selección	Comparabilidad	Exposición-Desenlace	Conclusión
Chen 2018 ⁽³⁶⁾	★ ★ ★	★	★ ★	Riesgo alto

Efecto de las intervenciones

El resultado primario de las intervenciones en los estudios seleccionados se reportó mediante la variación del EE, LA y agudeza visual (AV). Los resultados secundarios fueron el efecto rebote y los eventos adversos.

Equivalente Esférico: los valores de EE basal se reportaron en todos los estudios⁽³⁶⁻⁴³⁾, el valor mínimo de EE basal fue $-1,78 \pm 1,15$ ⁽³⁸⁾, el valor máximo fue $-4,92 \pm 1,21$ ⁽⁴¹⁾ (Tabla 4). La diferencia de medias se reportó en 4 estudios^(38,41-43) que tenían diferente tipo de diseño, corrección óptica y tiempo de seguimiento entre ellos (Tabla 5).

Longitud Axial: los valores de LA basal, diferencia de medias y DE se reportaron en todos los estudios incluidos en la revisión⁽³⁶⁻⁴³⁾ (Tablas 4 y 6). El valor mínimo de LA basal fue $23,70 \pm 0,29$ ⁽⁴¹⁾ y el valor máximo fue $25,12 \pm 0,81$ ⁽⁴³⁾ (Tabla 4). El ECA de Kinoshita et al⁽³⁷⁾ presenta los cambios en la LA a lo largo del periodo de seguimiento, a los 6 meses, 12 meses y 24 meses (Tabla 6). El ECA de Tan et al⁽⁴⁰⁾, reporta la diferencia de medias de la LA a los 12 meses de seguimiento, además, presenta analiza el cambio de la LA por periodo de 6 meses, para los primeros 6 meses $-0,02 \pm 0,11$ y $0,07 \pm 0,09$ para los grupos de tratamiento combinado y monoterapia respectivamente con $p=0,003$, y para los últimos 6 meses $0,09 \pm 0,09$ para ambos grupos con $p=0,818$ (Tabla 6). En el ECA de Zhao et al⁽⁴²⁾ se reporta los cambios en la LA a los 3 meses, 6 meses y 12 meses de seguimiento por tipo de corrección óptica, LCO y LM (Tabla 6).

Agudeza Visual: la AV basal lejana se reportó en los estudios de Kinoshita et al⁽³⁷⁾ y Wang et al⁽³⁸⁾, la AV basal cercana se reportó en los estudios de Wang et al⁽³⁸⁾ y Tang et al⁽⁴¹⁾ (Tabla 4), en los 3 estudios se reportó diferencia de medias de la AV. Kinoshita et al⁽³⁷⁾ reportó los cambios en la AV lejana no corregida, mediante el logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMAR) para los grupos de tratamiento combinado $0,07 \pm 0,13$ y monoterapia $0,08 \pm 0,10$ con $p=0,64$, cambios en la AV cercana no corregida para los grupos de tratamiento combinado $0,01 \pm 0,09$ y monoterapia $0,03 \pm 0,07$ con $p=0,51$. Wang et al⁽³⁸⁾ reportó los cambios de la AV lejana mejor corregida $0,01 \pm 0,02$ y $0,00 \pm 0,01$ con $p=0,7$ para los grupos de tratamiento combinado y monoterapia respectivamente y los cambios de la AV cercana mejor corregida $0,00 \pm 0,00$ para ambos grupos. Tang et al⁽⁴¹⁾ reportó sólo los cambios en la AV cercana mejor corregida por grupos de miopía baja y media; en miopía baja $0,04 \pm 0,02$ y $0,04 \pm 0,01$ para grupo combinado y monoterapia respectivamente; en el grupo de miopía media $0,05 \pm 0,02$ y $0,04 \pm 0,02$ para el grupo combinado y monoterapia respectivamente, p no significativo.

Efecto Rebote: no se reportó efecto rebote para el tratamiento con atropina al 0,01% en gotas oftálmica⁽³⁶⁻⁴³⁾, algunos investigadores argumentaron que el resultado era producto del tiempo de seguimiento (Tabla 4). Kinoshita et al⁽³⁷⁾ en las limitaciones del estudio, resalta que no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en el segundo año de seguimiento y sugiere analizar “resistencia a la atropina”.

Reacciones adversas: Se reportaron eventos adversos en 4 estudios^(37,40,41,43). Los estudios de Kinoshita et al⁽³⁷⁾ y Tan et al⁽⁴⁰⁾ reportaron eventos adversos por número de pacientes en según grupos de tratamiento. El estudio de Luo et al⁽⁴³⁾ reporta porcentaje de eventos adversos por grupos de tratamiento, combinado 26,7% y monoterapia 15%, y el estudio de Tang et al⁽⁴¹⁾ reporta sólo porcentaje de presentación de cada evento adverso. Los eventos adversos reportados fueron: queratitis puntiforme^(37,40,41), irritación ocular⁽⁴¹⁾, fotofobia^(40,41,43), visión doble o borrosa^(41,43) y conjuntivitis alérgica⁽⁴³⁾. Las reacciones asociadas al uso de atropina, son la fotofobia y disminución de la acomodación (visión doble o borrosa), irritación ocular y conjuntivitis alérgica. La queratitis puntiforme se ha reportado en estudios donde se utilizó LCO^(37,40 y 43) (Tabla 7).

Tabla 4. Estadísticos de resumen basales de los estudios incluidos

Autor /Año	EE (dioptrías ± DE)		LA (mm ± DE)		Agudeza visual lejana		Agudeza visual cercana		Eventos Adversos	Efecto Rebote
	CO-A	CO	CO-A	CO	CO-A	CO	CO-A	CO		
Chen 2018 ⁽³⁶⁾		-2,65±1,08	24,80±0,87	24,34±0,92					NR	NR
Kinoshita 2020 ⁽³⁷⁾	-2,60±1,29	-2,72±1,31	24,69±0,58	24,86±0,81	0,76±0,25	0,78±0,28			Sí	NR
Wang 2020 ⁽³⁸⁾	-1,94±1,17	-1,78±1,15	24,21±0,90	24,33±0,56	0,01±0,02	0,00±0,01	0,00±0,00	0,00±0,00	NR	NR
Vincent 2020 ⁽³⁹⁾	-2,38±1,81	-2,58±0,91	24,38±0,62	24,44±0,84					NR	NR
Tan 2020 ⁽⁴⁰⁾	-2,65±0,92	-2,84±0,96	24,43±0,62	24,43±0,81					Sí	NR
Tang 2020 ⁽⁴¹⁾	MB: -2,56±1,15	-2,59±1,12	23,72±0,31	23,70±0,29			0,03±0,02	0,03±0,01	Sí	NR
Tang 2020 ⁽⁴¹⁾	MM: -4,90±1,1	-4,92±1,21	24,69±0,34	24,71±0,37			0,04±0,01	0,04±0,01	NR	NR
Zhao 2021 ⁽⁴²⁾	MB: -1,98±0,45	-1,93±0,74	24,17±0,68	24,28±0,83					NR	NR
Zhao 2021 ⁽⁴²⁾	MM: -2,85±0,45	-2,75±0,46	24,56±0,39	24,42±0,48					NR	NR
Luo 2021 ⁽⁴³⁾	-3,00±1,32	-2,95±1,25	25,12±0,81	25,01±0,79					Sí	NR

EE: equivalente esférico, DE: desviación estándar

CO-A: corrección óptica y atropina al 0,01%, CO: corrección óptica, MB: miopía baja, MM: miopía media, NR: No reporte

Tabla 5. Efecto de las intervenciones:
Variación del Equivalente Esférico por tiempo de seguimiento

Autor/Año	Tipo de estudio	Corrección/Miopía	N° de pacientes		EE (DM ± DE) A 6 meses de seguimiento		EE (DM ± DE) A 12 meses de seguimiento	
			CO-A	CO	CO-A	CO	CO-A	CO
Luo 2021 ⁽⁴³⁾	EC no aleatorizado	LCO/ MB y MM	60	60			-0,21±0,13	-0,40±0,15
Tang 2020 ⁽⁴¹⁾	ECA	LCO/ MB y MM	63	63			-0,16±0,06	-0,20±0,08
Zhao 2020* ⁽⁴²⁾	ECA	LCO/ MM	20	20	-0,10±0,08	-0,24±0,15	-0,15±0,08	-0,33±0,16
Zhao 2020* ⁽⁴²⁾	ECA	LM/ MB	20	20	-0,19±0,08	-0,67±0,17	-0,34±0,16	-1,30±0,44
Wang 2020 ⁽³⁸⁾	ECA	LM/ MB y MM	37	24	-0,30±0,42	-0,60±0,43		

EC: ensayo clínico, ECA: ensayo clínico aleatorizado

CO-A: corrección óptica y atropina al 0.01%, CO: corrección óptica

EE: Equivalente Esférico, DM: Diferencia de Medias, DE: Desviación Estándar

LM: Lentes monofocales, LCO: Lentes de contacto de ortoqueratología

MB: miopía baja, MM: miopía media

* El estudio de Zhao se subdividió por tipo de miopía y corrección óptica

Tabla 6. Efecto de las intervenciones:
Variación de la Longitud Axial por tiempo de seguimiento

Autor/Año	Tipo de estudio	Corrección / Miopía	N°		LA (DM ± DE) A 6 meses de seguimiento		LA (DM ± DE) A 12 meses de seguimiento		LA (DM ± DE) A 24 meses de seguimiento	
			CO-A	CO	CO-A	CO	CO-A	CO	CO-A	CO
Chen 2018 ⁽³⁶⁾	Cohortes	LCO/ MB y MM	60	60			0,14±0,14	0,46±0,16		
Luo 2021 ⁽⁴³⁾	EC no aleatorizado	LCO/ MB y MM	60	60			0,13±0,19	0,22±0,21		
Kinoshita 2020 ⁽³⁷⁾	ECA	LCO/ MB y MM	38	35	0,06±0,08	0,10±0,09	0,12±0,08	0,21±0,13	0,29±0,20	0,40±0,23
Tan 2020 ⁽⁴⁰⁾	ECA	LCO/ MB y MM	29	30	-0,02±0,11	0,07±0,09	0,07±0,16	0,16±0,15		
Tang 2020 ⁽⁴¹⁾	ECA	LCO/ MB y MM	63	63			0,125±0,03	0,21±0,05		
Zhao* 2020 ⁽⁴²⁾	ECA	LCO/ MM	20	20	0,08±0,05	0,19±0,13	0,14±0,08	0,29±0,11		
Zhao* 2020 ⁽⁴²⁾	ECA	LM/ MB	20	20	0,10±0,04	0,31±0,06	0,24±0,12	0,72±0,21		
Vincent 2020 ⁽³⁹⁾	ECA	LCO/ MB y MM	25	28	-0,01±0,12	0,05±0,08				
Wang 2020 ⁽³⁸⁾	ECA	LM/ MB y MM	37	24	0,24±0,16	0,35±0,20				

ECA: ensayo clínico aleatorizado, LA: Longitud Axial, DM: Diferencia de Medias, DE: Desviación Estándar

CO-A: corrección óptica y atropina al 0.01%, CO: corrección óptica

LM: Lentes monofocales, LCO: Lentes de contacto de ortoqueratología, MB: miopía baja, MM: miopía media

* El estudio de Zhao se subdividió por tipo de miopía y corrección óptica.

Tabla 7. Eventos adversos con el tratamiento

Autor / Año	Tratamiento combinado / monoterapia	N° de participantes	Fotofobia	Visión borrosa	Conjuntivitis alérgica	Irritación ocular	Queratitis puntiforme	Observaciones
Kinoshita 2020 ⁽³⁷⁾	LCO+A	38	0	0	0	0	2 pacientes	1 paciente del grupo LCO tuvo infiltrados corneales.
	LCO	35	0	0	0	0	1 paciente	
Tan 2020 ⁽⁴⁰⁾	LCO+A	29	2	0	0	0	0	1 paciente del grupo LCO+A tuvo varicela. Dos pacientes, 1 de LCO+A y 1 de LCO tuvieron conjuntivitis bacteriana.
	LCO	30	0	0	0	0	1	
Tang 2020 ⁽⁴¹⁾	LCO+A	63	11,1%	6,3%	0%	1,6%	1 paciente	Los porcentajes no corresponden a un grupo, son en general.
	LCO	63						
Luo 2021 ⁽⁴³⁾	LCO+A	60	8,3%	3,3%	15,0%	No	No	26,7% del grupo LCO+A y 15% del grupo LCO tuvieron eventos adversos.
	LCO	60	1,7%	1,7%	11,7%			

NR: no registra, A: Atropina, LCO: lentes de contacto de ortoqueratología

Evaluación de la Heterogeneidad

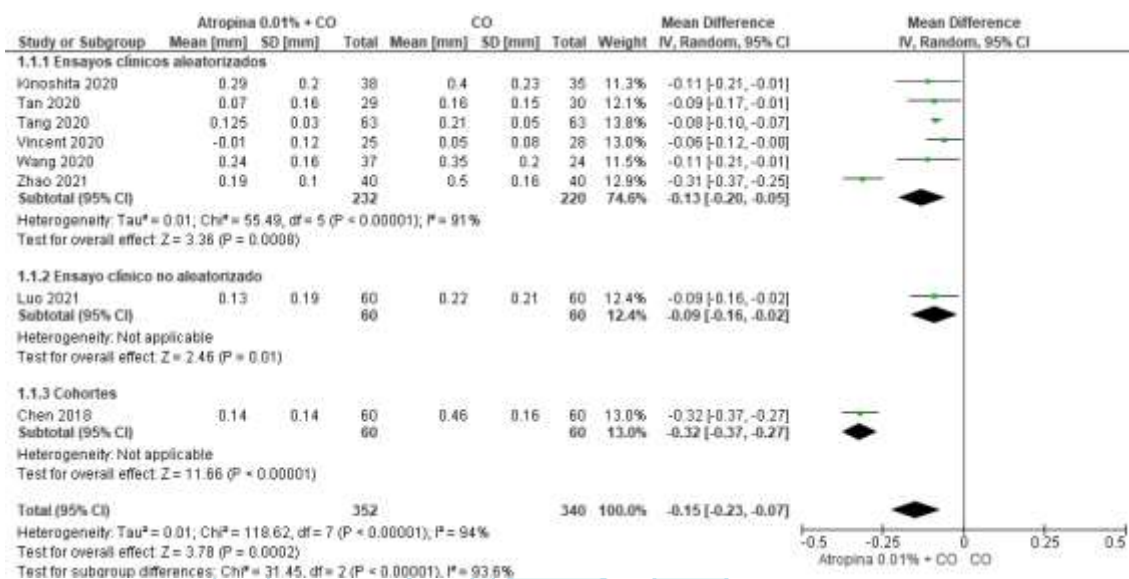
Para evaluar heterogeneidad metodológica se consideró año de publicación, región del mundo, diseño de estudio, tipo de corrección óptica, tipo de miopía y tiempo de seguimiento. Todos los estudios fueron realizados en Asia (China y Japón), se publicaron en el período 2018-2021, se realizaron en pacientes con miopía baja y media, por lo que no se analizó subgrupos por año de publicación, región del mundo ni tipo de miopía. Se evaluó la diferencia de medias de la LA por subgrupos de diseño de estudio, tipo de corrección óptica y tiempo de seguimiento, evidenciando una heterogeneidad alta $I^2 > 60\%$ (Figuras 3, 4 y 5). Los resultados de la elongación axial por de tipo de diseño, independiente de la corrección óptica y tiempo de seguimiento mostraron una heterogeneidad total elevada ($I^2 = 94\%$), entre los ECA la heterogeneidad también fue elevada I^2 de 91% (Figura 3). Sin embargo, al analizar los datos de estudios que emplearon como corrección óptica LCO por diseño a 1 año de seguimiento, la heterogeneidad total persistió elevada ($I^2 = 93\%$), pero entre los ECA la heterogeneidad se redujo a $I^2 = 31\%$ (Figura 4). Al analizar los ECA por tipo de corrección óptica a 6 meses de seguimiento, la heterogeneidad total fue $I^2 = 91\%$, en el subgrupo de LCO fue 34% (heterogeneidad moderada), mientras que en el subgrupo de LM el coeficiente 74% (heterogeneidad elevada) (Figura 5).

Síntesis de datos

En los 8 estudios se obtuvo 632 participantes, 352 del grupo de tratamiento combinado y 340 del grupo de monoterapia, 60 participantes del estudio de Chen⁽³⁶⁾ se analizaron en ambos grupos. Las intervenciones que combinaron atropina en gotas oftálmicas al 0,01% y corrección óptica disminuyeron la elongación axial en 0,15 mm con IC 95%: -0,23 a -0,07; en el subgrupo de ECA (Kinoshita et al⁽³⁷⁾, Tan et al⁽⁴⁰⁾, Tang et al⁽⁴¹⁾ y Zhao et al⁽⁴²⁾) la disminución fue de 0,13 mm con IC 95%: -0,20 a -0,05, en el subgrupo de EC no aleatorizados (Luo et al⁽⁴³⁾) la disminución fue de 0,09 mm con IC 95%: -0,16 a -0,02 y en el subgrupo de cohortes (Chen et al⁽³⁶⁾) la disminución fue de 0,32 mm con IC 95%: -0,37 a -0,27, es decir, se evidenció mayor reducción de la elongación axial en el estudio de cohortes, pero con una heterogeneidad total elevada ($I^2 = 94\%$) (Figura 3).

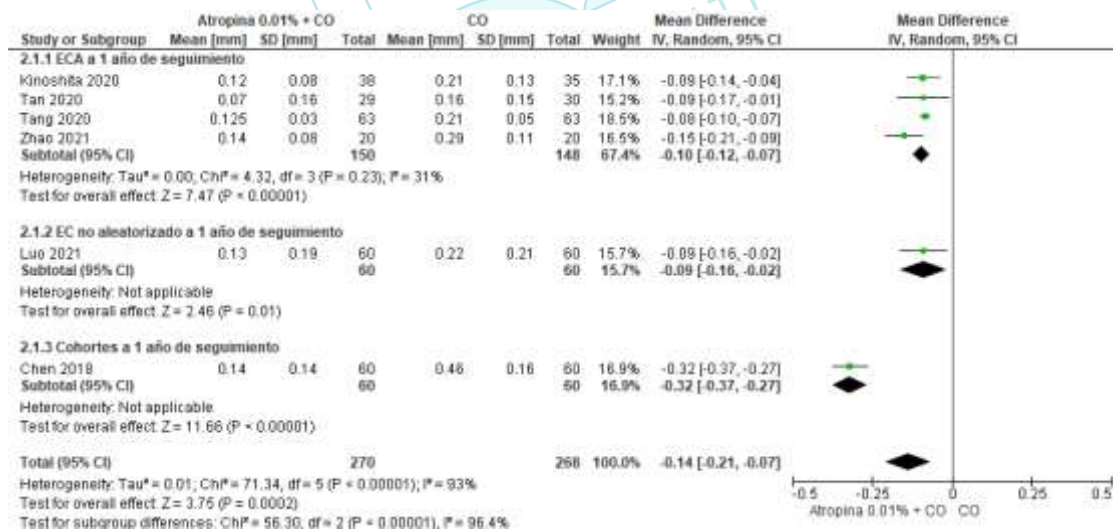
Al sintetizar los estudios que usaron corrección con LCO por diseño a 1 año de seguimiento (270 el grupo de tratamiento combinado y 268 en el grupo de monoterapia), el tratamiento combinado redujo la elongación axial total en 0,14 mm con IC 95%: -0,21 a -0,07 pero con heterogeneidad alta $I^2 = 93\%$, en el subgrupo de ECA el tratamiento combinado redujo la elongación axial en 0,10 mm con IC 95%: -0,12 a -0,07 pero con heterogeneidad moderada ($I^2 = 31\%$) (Figura 4). Al analizar el efecto del tratamiento a los 6 meses combinando atropina al 0.01% con corrección óptica entre los ECA subdividiendo por tipo de corrección óptica (LCO y LM), la elongación axial disminuyó en 0,10 mm con IC 95%: -0,17 a -0,04 aún con heterogeneidad total elevada ($I^2 = 91\%$) (Figura 5).

Figura 3: Diagrama de bosque de la Elongación Axial por diseño



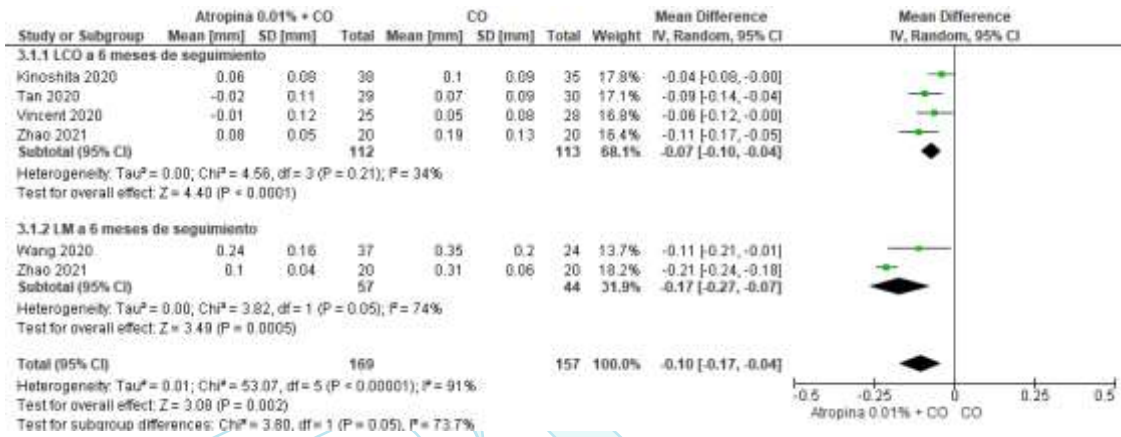
CO: corrección óptica

Figura 4: Diagrama de bosque de la Elongación Axial con LCO por diseño a 1 año de seguimiento



CO: corrección óptica, ECA: ensayo clínico aleatorizado, EC: ensayo clínico

Figura 5: Diagrama de bosque de la Elongación Axial de ECA por corrección óptica a 6 meses de seguimiento



CO: corrección óptica, LCO: lentes de contacto de ortoqueratología, LM: lentes monofocales

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

DISCUSIÓN

Esta investigación sintetiza la evidencia de 8 estudios para ralentizar miopía infantil, un estudio de cohortes retrospectiva, un ensayo clínico no aleatorizado y 6 ensayos clínicos aleatorizados, todos se realizaron en la Región Asia (Japón y China), con un tiempo de seguimiento fue variable, 1 estudio duró 24 meses, 5 duraron 12 meses y 2 duraron 6 meses, con un total de 632 participantes (352 en el grupo de tratamiento combinado, 340 en el de monoterapia, y 60 niños formaron parte de ambos grupos), con miopía baja y moderada, varones y mujeres con edades entre 5 y 14 años, las intervenciones de control de la miopía fueron atropina en gotas oftálmicas al 0,01% combinada con lentes de contacto de ortoqueratología o lentes monofocales, comparada con corrección óptica con lentes de contacto de ortoqueratología o lentes monofocales, la corrección óptica con LCO combinada con atropina en gotas oftálmicas al 0,01% fue el tratamiento más frecuente. La ralentización de la miopía se evidenció por la reducción del elongamiento axial en milímetros, donde las combinaciones de atropina en gotas oftálmicas al 0,01% con LCO y LM, comparada con la monoterapia con corrección óptica, retardó la elongación axial en 0,15 mm con IC 95% de -0,23 a -0,07, pero con heterogeneidad elevada ($I^2 = 94\%$) en el modelo de efectos aleatorios, y sesgo “alto” en la mayoría de los estudios. Al analizar los resultados de los estudios que usaron LCO a 1 año de seguimiento, la heterogeneidad del subgrupo de ECA disminuye a $I^2 = 31\%$, y a los 6 meses de seguimiento a $I^2 = 34\%$ (heterogeneidad moderada). No hubo efecto rebote, los eventos adversos no fueron graves y se reportaron en 4 estudios. Los eventos adversos reportados con el uso de atropina fueron: fotofobia, irritación ocular, conjuntivitis alérgica, y visión doble o borrosa; también se reportó queratitis puntiforme en 3 estudios donde la corrección óptica era con LCO.

Según las recomendaciones del Instituto Internacional de la Miopía, cuando se diseña un ensayo clínico aleatorizado no sólo se minimiza la variabilidad y sesgo, sino que también se maximiza la generalización y permite la comparabilidad con otros estudios, los ensayos clínicos para ralentizar miopía deben cumplir los siguientes criterios: duración mínima de 3 años y en el tercer año no se debe aplicar tratamiento para observar el efecto rebote, aleatorización de grupos y de ser posible aleatorización estratificada, y el investigador que recopila datos debe estar enmascarado^(44,45), además recomiendan que la diferencia media entre los grupos de intervención debe ser 0,25 dioptrías al año de seguimiento para ser clínicamente significativa. Según nuestros resultados, ningún trabajo duró 3 años y no se reportó el efecto rebote por el tiempo de seguimiento (6 meses, 12 meses y 24 meses). Además, el proceso de aleatorización no se describió correctamente, los investigadores que recopilaron los datos no fueron cegados en la mayoría de las publicaciones. Por otro lado, la disminución de la elongación axial mediante modelo de efectos aleatorios fue de 0,15 mm, estadísticamente significativo, pero clínicamente no significativo.

Algunos autores, justificaron que por las diferencias de la LA entre el grupo control y el grupo intervención, no era ético continuar el estudio hasta 3 años y beneficiaron al grupo control con la combinación de tratamiento. La comparación de los estudios estuvo limitada por muchos factores y esto se refleja en los porcentajes de heterogeneidad encontrados; además el grado de cumplimiento de la intervención, no se ha reportado ni controlado de forma adecuada en la mayoría de los estudios, porque eran los padres o cuidadores quienes aplicaban el tratamiento y reportaban el cumplimiento de las intervenciones. La comparación de eventos adversos también tuvo limitaciones por las diferencias en su reporte.

Los estudios reportados no se ajustan a las recomendaciones del Instituto Internacional de la Miopía, por lo que, aunque existe disminución de la elongación axial al combinar la

atropina al 0,01% en gotas oftálmicas con intervenciones de corrección óptica, la aplicabilidad de los resultados es limitada.

La última revisión sistemática de Cochrane sobre las intervenciones de control de la miopía en niños 2023 por Lawrenson et al⁽⁴⁵⁾, incluyó 64 ECA con intervenciones de corrección óptica y farmacológicas. Entre los ECA seleccionados se revisaron 3 estudios considerados en la presente investigación, Kinoshita et al⁽³⁷⁾, Tan et al⁽⁴⁰⁾ y Zhao et al⁽⁴²⁾, según sus resultados, la atropina en dosis alta 0,5% y la ortoqueratología fueron las intervenciones más efectivas para retardar la elongación axial a 2 años de seguimiento (reducción de 0,3 a 0,5 mm), concluyeron que los agentes antimuscarínicos tópicos y la ortoqueratología son los tratamientos más importantes para retrasar la progresión de la miopía, pero persiste la incertidumbre sobre la dosis óptima, por la duración de los estudios y la heterogeneidad elevada. En contraste, en nuestra investigación, los estudios eran exclusivamente con atropina al 0,01% combinada con corrección óptica, con reducción de la elongación axial de 0,15 mm, pero el sesgo y heterogeneidad de los estudios eran elevados, similar a lo reportado por Lawrenson.

La revisión sistemática de Tsai et al⁽⁴⁶⁾ del 2022, analiza la eficacia de la atropina, la ortoqueratología y la atropina combinada con ortoqueratología para la miopía, fueron 19 ECA donde se jerarquizó la dosis de atropina en dosis alta (0,5 a 1 %), dosis moderada (0,1 a 0,25 %) y dosis baja (0,01 a 0,05 %). Los resultados del estudio demuestran que la combinación de atropina al 0,01% con ortoqueratología mostró mayor eficacia en comparación con atropina al 0,01 % (DM = -0,17 mm, IC 95%: -0,30 a -0,04) y ortoqueratología (DM = -0,11 mm, IC 95%: -0,22 a -0,00). En nuestra investigación, se estudió la combinación de atropina al 0,01% con ortoqueratología comparado con ortoqueratología, con una DM de -0,15 mm, similar a lo reportado por Tsai, destacando en ambos estudios el uso de atropina al 0,01%.

La revisión sistemática de Walline et al⁽⁴⁷⁾ del 2020, sobre las intervenciones para retrasar la progresión de la miopía en niños, evaluó 41 ECA con diferentes tipos de intervenciones, en las conclusiones la medicación tópica antimuscarínica es eficaz para retardar la progresión de la miopía, asimismo los LCO fueron efectivos para ralentizar el alargamiento axial, este estudio no analiza el tipo de combinación evaluada en la presente investigación, pero resalta la eficacia de los agentes antimuscarínicos y LCO.

Según el metaanálisis en red del 2015 de Huang et al⁽²³⁾, donde se evalúa 16 intervenciones para el control de la miopía en niños, las dosis altas, medias y bajas de atropina (DM de la LA: -0,15 [-0,25 a -0,05]) ralentizan notablemente la miopía infantil, por otro lado, la ortoqueratología (DM de la LA: -0,15 [-0,22 a -0,08]) mostró efectos moderados pero superiores a otros tipos de corrección óptica. En las conclusiones, las intervenciones farmacológicas son las más eficaces y las concentraciones más bajas de atropina tienen mayor probabilidad de clasificación de seguridad. En nuestra investigación la DM de la LA fue -0,15 mm para la combinación de atropina al 0,01% con LCO igual a lo reportado por Huang et al para la intervención con atropina y ortoqueratología.

En la revisión sistemática del 2020 de Zhao et al⁽⁴⁸⁾, sobre eficacia y seguridad de la atropina, se evaluaron 10 ECA y la progresión de la miopía se ralentizó en el grupo de tratamiento con atropina, además hubo diferencia estadísticamente significativa entre atropina al 0,05%, 0,5% y 1,0% ($p = 0,004$), en esa revisión sistemática se concluye que la atropina al 0,05% es la dosis óptima para el tratamiento, sin embargo no se evaluó el efecto de la atropina al 0,01%, actualmente no ha sido aprobada la dosis óptima de atropina por la FDA.

Vagge et al⁽⁴⁹⁾ en su revisión sistemática del 2018 sobre la prevención de la progresión de la miopía concluye que la atropina al 0,01% tiene mejores evidencias de eficacia clínica con pocos efectos secundarios, tolerabilidad y cumplimiento aceptables por parte de los pacientes, pero al evaluar el tratamiento con ortoqueratología sugiere valorar el riesgo-beneficio por el bajo cumplimiento de los pacientes, similar a nuestros datos sobre el cumplimiento del tratamiento que sugieren dificultades porque quien administra el tratamiento y reporta el cumplimiento es el padre o cuidador.

Existen varias investigaciones donde se estudia intervenciones para el control de la miopía, estos estudios no son comparables entre sí por las diferencias metodológicas, y no son comparables con la presente investigación. Es importante resaltar que todas las revisiones seleccionan ECA, nuestra investigación ha sintetizado ECA, ensayos clínicos no aleatorizados y estudios de cohortes; al analizar los resultados de los ECA por corrección óptica y tiempo de seguimiento se disminuye la heterogeneidad, sin embargo resalta los resultados del estudio de cohortes con una DM de la LA de -0,32 mm IC 95% -0,37 a -0,27, estadística y clínicamente significativo, pero no se encontró más estudios con este tipo de diseño.

Nuestros hallazgos son similares a los reportados por otros autores que evalúan el efecto de la atropina en gotas oftálmicas sin tener en consideración el tipo de corrección óptica que usan los pacientes, lo que significa que existen otros factores confusores no consideradas en los estudios, por lo que se debe continuar investigando con muestras más grandes, que permitan el análisis estadístico de otras variables.

Por otro lado, el estudio de cohortes que se ha considerado en esta revisión sistemática muestra resultados estadística y clínicamente significativos, sin embargo, no se encontró estudios con el mismo diseño para realizar metaanálisis, lo que permite evidenciar un vacío en el conocimiento.

La fortaleza de esta investigación es la metodología de una revisión sistemática, sintetizando la información más relevante sobre el tema de investigación, además los artículos se han revisado en todos los idiomas. La mayoría de los estudios identificados fueron ensayos clínicos y la información que se aporta a través de los resultados de la investigación es nueva.

Entre las principales limitaciones del estudio tenemos: 1) el número de artículos encontrados fue inferior a 10, lo que limita la evaluación del riesgo de publicación, 2) no se encontró estudios en otras regiones diferentes de Asia, 3) algunos artículos estaban redactados en chino y hubo dificultades en la traducción y la comunicación con los autores corresponsales, 4) los estudios incluidos tuvieron un sesgo importante y 5) no hubo estudios en pacientes con miopía alta.

En conclusión, según la evidencia actual disponible, la atropina en gotas oftálmicas al 0,01% combinada con intervenciones de corrección óptica (lentes monofocales y lentes de contacto de ortoqueratología) podría reducir el elongamiento axial en niños con miopía baja y media, sin embargo, los resultados son heterogéneos y el sesgo alto; no se reportó efecto rebote y las reacciones adversas no fueron graves pero no se reportaron de forma consistente, para la atropina en gotas oftálmicas al 0,01% fueron: prurito ocular, fotofobia y visión doble o borrosa.

La evidencia revisada sugiere que se debe considerar realizar investigaciones con un período de seguimiento más prolongado y muestras más grandes, para evaluar el efecto sinérgico de la atropina al 0,01% combinada con corrección óptica, considerando el efecto de otros factores confusores como el tipo de progresión de la miopía (progresores rápidos

y lentos), factores ambientales, factores genéticos, grupos de edad, dioptrías, tasa de crecimiento entre otros.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la visión [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2020 [citado 14 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331423>.
2. Pan CW, Dirani M, Cheng CY, Wong TY, Saw SM. The age-specific prevalence of myopia in Asia: a meta-analysis. *Optom Vis Sci*. 2015 Mar;92(3):258-266. doi: 10.1097/OPX.0000000000000516.
3. Rey-Rodríguez D, Álvarez C, Moreno-Montoya J. Prevalencia y factores asociados a miopía en jóvenes. *Rev Mex Oftalmol*. 2017;91(5):223-228. doi: 10.1016/j.mexoft.2016.06.007
4. Organización Mundial de la Salud. The impact of myopia and high myopia [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015 [citado 14 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/blindness/causes/MyopiaReportforWeb.pdf>.
5. Li Y, Fu Y, Wang K, Liu Z, Shi X, Zhao M. Evaluating the myopia progression control efficacy of defocus incorporated multiple segments (DIMS) lenses and Apollo progressive addition spectacle lenses (PALs) in 6- to 12-year-old children: study protocol for a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1):279. doi:10.1186/s13063-020-4095-8.
6. Matsuda K, Park K. Recent trend of increasing myopia can be traced to infancy. *Med Hypotheses*. 2019 Jul; 128:78-82. doi: 10.1016/j.mehy.2019.05.017.
7. Rudnicka AR, Kapetanakis VV, 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. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jul; 100(7):882-890. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307724.
8. Pérez-Flores I. Tratamiento médico de la miopía [Internet]. *Acta Estrabológica*. 2018; 2:79-94.
9. Pugazhendhi S, Ambati B, Hunter AA. Pathogenesis and Prevention of Worsening Axial Elongation in Pathological Myopia. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14:853-873. doi:10.2147/OPTH.S241435.
10. Rey-Rodríguez D, Moreno-Montoya J, Álvarez-Peregrina C. Prevalencia de miopía en América: revisión sistemática y metaanálisis. *Cienc Tecnol Salud Vis Ocul*. 2021;19(1):49-58. doi: <https://doi.org/10.19052/sv.vol19.iss1.6>.
11. Jong M, Flitcroft DI. Report de Definición y Clasificación de la Miopía IMI [Internet]. The International Myopia Institute; 2019 [citado 14 de diciembre de 2021]. Disponible en: https://myopiainstitute.org/wp-content/uploads/2020/09/IMI-Defining-and-Classifying-Myopia-Report_SPANISH-FINALv2.pdf.
12. Errores de refracción en niños - UpToDate [Internet]. [citado 15 de noviembre de 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/refractive-errors-in-children?search=myopia&source=search_result&selectedTitle=2~139&usage_type=default&display_rank=2.

13. Lapidó Polanco SI, Baldoquín Rodríguez W, López González M. La miopía degenerativa desde una perspectiva social. *Rev Cuba Oftalmol* [Internet]. 2014 [citado 2021 Dic 19]; 27(3):455-470. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762014000300012&lng=es.
14. Bermúdez JM, Arbolave D van E. Detección precoz de los trastornos de refracción. *Pediatr Integral* [Internet]. 2018 [citado 2021 Dic 19]; 22(1): 24–31. Disponible en: https://cdn.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2018/xxii01/03/n1-024-031_JosepMares.pdf.
15. Castro LP, Hernández YN, Santos LRH, Perugorría AH. Características de los pacientes pediátricos con miopía por encima de 6 dioptrías. *Rev Cuba Oftalmol* [Internet]. 2019 [citado 2021 Dic 20]; 32(3):e797. Disponible en: <http://www.revoftalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/797>.
16. Saw S-M, Matsumura S, Hoang QV. Prevention and Management of Myopia and Myopic Pathology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(2):488-499. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25221>.
17. Correa Gamba LJ. Progresión de la miopía, durante seis meses, en una población de niños entre 6 y 10 años, pacientes de la Clínica de Optometría de la Universidad de La Salle. *Cienc Tecnol Para Salud Vis Ocul*. 2016;14(1):47-59. doi: <https://doi.org/10.19052/sv.3648>.
18. Jonas JB, Ang M, Cho P, Guggenheim JA, He MG, Jong M, et al. IMI Prevention of Myopia and Its Progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(5):6. doi:10.1167/iovs.62.5.6.
19. Aguilar GG. Criterios clínicos para la corrección de la miopía [Internet]. Universidad Politécnica de Catalunya. 2019 [citado 2021 Dic 20]. Disponible en: <https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2117/190918/guillermo.galicia%20-%20TFG%20GUILLERMA%20GALICIA%20obert.pdf>.
20. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, Cotter SA, Mutti DO, Ng SM, et al. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 de enero de 2011;12. doi: 10.1002/14651858.CD004916.pub3.
21. Zhu Q, Liu Y, Tighe S, Zhu Y, Su X, Lu F, et al. Retardation of Myopia Progression by Multifocal Soft Contact Lenses. *Int J Med Sci*. 2019;16(2):198-202. doi:10.7150/ijms.30118.
22. Hyman L, Gwiazda J, Marsh-Tootle WL, Norton TT, Hussein M, COMET Group. The Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET): design and general baseline characteristics. *Control Clin Trials*. 2001 Oct;22(5):573-592. doi: 10.1016/s0197-2456(01)00156-8.
23. Huang J, Wen D, Wang Q, McAlinden C, Flitcroft I, Chen H, et al. Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children: A Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123(4):697-708. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.11.010.
24. Chua W-H, Balakrishnan V, Chan Y-H, Tong L, Ling Y, Quah B-L, et al. Atropine for the Treatment of Childhood Myopia. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2285-2291. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.05.062.
25. Chia A, Chua W-H, Cheung Y-B, Wong W-L, 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;119(2):347-354. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.07.031.
26. Lee SSY, Mackey DA, Lingham G, Crewe JM, Richards MD, Chen FK, et al. Western Australia Atropine for the Treatment of Myopia (WA-ATOM) study:

- Rationale, methodology and participant baseline characteristics. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2020;48(5):569-579. <https://doi.org/10.1111/ceo.13736>.
27. Cooper J, Tkatchenko AV. A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. *Eye Contact Lens.* 2018;44(4):231-247. doi: 10.1097/ICL.0000000000000499.
 28. Hieda O, Hiraoka T, Fujikado T, Ishiko S, Hasebe S, Torii H, et al. Efficacy and safety of 0.01% atropine for prevention of childhood myopia in a 2-year randomized placebo-controlled study. *Jpn J Ophthalmol.* 2021;65(3):315-25. doi: 10.1007/s10384-021-00822-y.
 29. Verzhanskaya TY. Primenenie atropina dlia lecheniia progressivuiushchei miopii u detei i podrostkov [Atropine use for progressive myopia in children and adolescents]. *Vestn Oftalmol.* 2017;133(3):89-98. Russian. doi: 10.17116/oftalma2017133389-98.
 30. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
 31. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol.* 2016;75:40-6. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>.
 32. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews.* 2016;5(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.
 33. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019; 366: i4898).
 34. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016; (355): i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
 35. Wells G.A., Wells G., Shea B., Shea B., O'Connell D., Peterson J. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. 2014.
 36. Chen Z, Huang S, Zhou J, Xiaomei Q, Zhou X, Xue F. Adjunctive effect of orthokeratology and low dose atropine on axial elongation in fast-progressing myopic children-A preliminary retrospective study. *Cont Lens Anterior Eye.* 2019;42(4):439-442. doi: 10.1016/j.clae.2018.10.026.
 37. Kinoshita N, Konno Y, Hamada N, Kanda Y, Shimmura-Tomita M, Kaburaki T, Kakehashi A. Efficacy of combined orthokeratology and 0.01% atropine solution for slowing axial elongation in children with myopia: a 2-year randomised trial. *Scientific Reports.* 2020;10:12750. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69710-8>.
 38. Wang Y, Yao J, Qu X. Atropine 0.01% for the Control of Myopia in Chinese Children: Effect on Accommodation Functions and Pupil Size. *Clinical Study. Journal of Ophthalmology* 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/7525180>.
 39. Vincent SJ, Tan Q, Ng ALK, Cheng GPM, Woo VCP, Cho P. Higher order aberrations and axial elongation in combined 0.01% atropine with orthokeratology for myopia control. *Ophthalmic & Physiological Optics* 2020;40:728-737. <https://doi.org/10.1111/opo.12730>.
 40. Tan Q, Ng ALK, Choy NKQ, Cheng GPM, Woo VCP, Cho P. One-year results of 0.01% atropine with orthokeratology (AOK) study: a randomised clinical trial. *Ophthalmic & Physiological Optics* 2020;40:557-566. <https://doi.org/10.1111/opo.12722>.
 41. Tang W-T. Clinical observation of low-dose Atropine combined with orthokeratology in the treatment of myopia / 國際眼科雜誌(Guoji Yanke Zazhi).

- International Eye Science 2020;20(6):1044-1047. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.6.26.
42. Zhao Q, Hao Q. Clinical efficacy of 0.01% atropine in retarding the progression of myopia in children. *Int Ophthalmol*. 2021; 41(3): 1011–1017. doi: 10.1007/s10792-020-01658-0.
 43. Luo Y. Clinical observation of orthokeratology combined with 0.01% Atropine for controlling low to moderate myopia in adolescents / 國際眼科雜誌(Guojí Yanke Zazhi). 2021;21(1):47-52. doi:10.3980/j.issn.1672-5123.2021.1.09.
 44. Wolffsohn JS, Kollbaum PS, Berntsen DA, Atchison DA, Benavente A, Bradley A. et al. IMI – Ensayos clínicos de control de la miopía e informe de instrumentación. *Invertir. Oftalmol. Vis. ciencia* 2019;60(3):M132-M160. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25955>.
 45. Lawrenson JG, Shah R, Huntjens B, Downie LE, Virgili G, Dhakal R et al. Interventions for myopia control in children: a living systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Feb 16;2(2):CD014758. doi: 10.1002/14651858.CD014758.pub2. Accedida el 20 de marzo de 2023.
 46. Tsai HR, Wang JH, Huang HK, Chen TL, Chen PW, Chiu CJ. Efficacy of atropine, orthokeratology, and combined atropine with orthokeratology for childhood myopia: A systematic review and network meta-analysis. *J Formos Med Assoc*. 2022 Dec;121(12):2490-2500. doi: 10.1016/j.jfma.2022.05.005.
 47. Walline JJ, Lindsley KB, Vedula SS, Cotter SA, Mutti DO, Ng SM, Twelker JD. Intervenciones para retardar la progresión de la miopía en niños. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 13 de enero;1(1):CD004916. doi: 10.1002/14651858.CD004916.pub4.
 48. Zhao C, Cai C, Ding Q, Dai H. Efficacy and safety of atropine to control myopia progression: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2020 Dec 7;20(1):478. doi: 10.1186/s12886-020-01746-w.
 49. Vagge A, Ferro Desideri L, Nucci P, Serafino M, Giannaccare G, Traverso CE. Prevention of Progression in Myopia: A Systematic Review. *Diseases*. 2018; 6(4):92. <https://doi.org/10.3390/diseases6040092>.