



**FACULTAD DE FARMACIA
GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA**

**TRABAJO FIN DE GRADO
EL USO DE LA ATROPINA EN EL CONTROL DE LA MIOPIA**

TFG REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

DEPARTAMENTO: FARMACOLOGÍA

AUTORA: MARÍA VELASCO RODRÍGUEZ

TUTORA: MARÍA ALVAREZ DE SOTOMAYOR PAZ

SEVILLA, 22 DE ENERO DE 2018

1. RESUMEN

En la actualidad la miopía es la afección ocular tratable más común. Su prevalencia ha aumentado en los últimos años suponiendo un alto coste sanitario para la sociedad. La causa y el mecanismo de progresión de la miopía no están del todo claros y se han propuesto varias teorías para explicar el aumento de la incidencia de esta patología en los niños. Se piensa que la disminución de las actividades al aire libre y el aumento del tiempo dedicado al trabajo cercano pueden influir en esta progresión. Debido al riesgo a que la miopía evolucione a degenerativa y conlleve a otras patologías como glaucoma, cataratas y desprendimiento de retina entre otras, se han investigado multitud de tratamientos para desacelerar la progresión de ésta en los niños. Solo algunos de ellos han conseguido los resultados esperados como la ortoqueratología, lentes de desenfoque periférico y la atropina.

Se ha demostrado que los antagonistas muscarínicos son el tratamiento más eficaz para ralentizar la progresión de la miopía, aunque no se conoce con seguridad el mecanismo fisiológico que utilizan para ello. En los tratamientos con atropina se ha comprobado su eficacia a distintas dosis. A dosis altas se incrementa el efecto de rebote miópico, así como los efectos secundarios (sensibilidad a la luz y la imposibilidad para acomodar en cerca), mientras que a dosis bajas los efectos adversos disminuyen. Hay que tener muy en cuenta la atropina al 0,01%, porque además de retrasar la progresión de la miopía, atenúa los efectos secundarios y minimiza el efecto rebote.

La mayoría de los artículos encontrados en esta revisión bibliográfica son del continente asiático y no se deberían extrapolar al resto de poblaciones sin realizar más ensayos en poblaciones de diferentes características. Por ello se necesitan futuros estudios bien diseñados de otros continentes y que delimiten una duración y edad óptima de tratamiento.

Palabras claves: Atropina, antimuscarínico, control, degenerativa, miopía.

2. ÍNDICE

1. RESUMEN.....	pág. 2
2. ÍNDICE.....	pág. 3
3. INTRODUCCIÓN.....	pág. 4
3.1 Miopía.....	pág. 4
3.1.1 Definición.....	pág. 4
3.1.2 Incidencia y factores de riesgo.....	pág. 5
3.1.3 Clasificación.....	pág. 8
3.1.4 Estrategias para el control de la miopía en niños.....	pág. 11
3.2 Atropina.....	pág. 13
3.2.1 Mecanismo de acción.....	pág. 13
3.2.2 Efectos farmacológicos a nivel sistémico.....	pág. 15
3.2.3 Efectos farmacológicos a nivel ocular...pág.	17
4. OBJETIVOS.....	pág. 19
5. METODOLOGÍA.....	pág. 20
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	pág. 22
7. CONCLUSIONES.....	pág. 29
8. BIBLIOGRAFÍA.....	pág. 30

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Miopía

3.1.1 Definición

Desde el punto de vista etiológico la palabra miopía viene del griego y significa “guiñar” o “cerrar los ojos”, ya que el miope ve mejor al estrechar la apertura palpebral, consiguiendo así formar una hendidura estenopeica que produce un aumento de la profundidad de foco. La primera definición sobre esta patología la realizó Kepler en 1611, pero no fue hasta 1932 donde Plempius explora la forma anatómica de un ojo miope descubriendo un ligero alargamiento en la parte posterior. En 1855 gracias a los estudios de Donders pudieron establecerse las manifestaciones clínicas y las alteraciones anatomo-patológicas.

Desde una perspectiva óptica, la luz que incide en un ojo miope que mira al infinito llega en forma de rayos paralelos que enfocan por delante de la retina, formándose una imagen desenfocada y generando una visión borrosa (Figura 1). Cuando un ojo miope mira un objeto cercano, los rayos de luz que inciden sobre él son divergentes, por lo que el punto de enfoque se desplaza hacia atrás, formándose una imagen enfocada en la retina y proporcionando una visión nítida (Figura 2). Por ello el paciente ve mal los objetos situados a ciertas distancias, pero siempre existe un punto donde su visión es nítida (punto próximo). El único modo de generar sobre la retina una imagen clara de un objeto lejano sería mediante la interposición de una lente negativa que modifique el valor de la convergencia de los rayos de luz provenientes de un objeto.

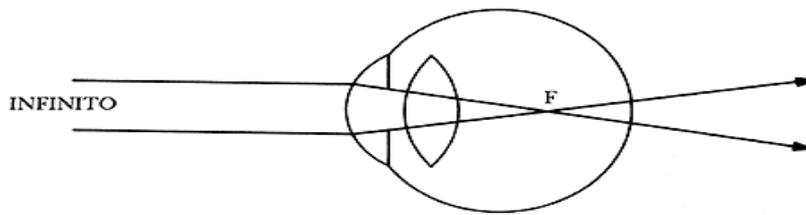


Figura 1. Ojo miope viendo al infinito. La imagen se enfoca por delante de la retina.
 (<http://webs.ucm.es/info/clinopto/Tiposdedefectosrefractivos.htm>).

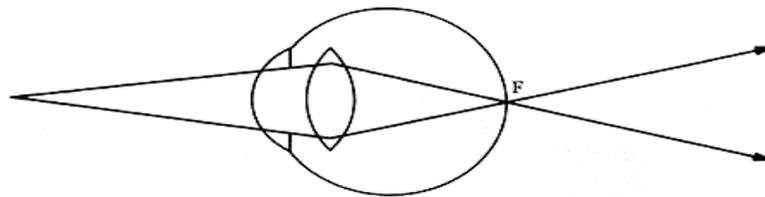


Figura 2. Ojo miope viendo un objeto cercano. La imagen cae sobre la retina.
 (<http://webs.ucm.es/info/clinopto/Tiposdedefectosrefractivos.htm>).

3.1.2 Incidencia y factores de riesgo

Según la definición de la OMS de 2009, la miopía es un defecto refractivo que se caracteriza por la mala visión en lejos. La miopía es la patología ocular más común y supone una gran carga para los sistemas mundiales de salud, preocupando a la comunidad científica y a la población. Se estima que existen 2000 millones de miopes en el mundo y que serán la mitad de la población mundial en el 2050 según un estudio de Holden Vision Institute Brien (Holden et al., 2016). En Estados Unidos se ha observado un incremento en la tasa de prevalencia de la patología pasando de un 25% en 1972 al 41,6% entre 1999-2004 (Vitale et al., 2009). En Taiwan y Singapur la prevalencia de la miopía en niños es del 30% entre los 6 y 7 años, aumentando al 80% en adultos jóvenes (Lin et al., 2001). La prevalencia de la miopía varía en diferentes partes del mundo, siendo más abundante en países industrializados y en ciudades que en zonas rurales. El rápido aumento de la

prevalencia de la miopía proporciona fuertes evidencias de que los factores ambientales, educacionales, hereditarios y profesionales tienen que tener una influencia en el desarrollo de ésta. Estudios recientes han demostrado que la práctica de actividades al aire libre propicia tener una menor incidencia de miopía (Wu et al., 2013). Se estima que practicar actividades de exterior 14 horas a la semana reduce en un 30% las posibilidades de desarrollar miopía en niños. Otro factor importante de riesgo es la visión de cerca en la mayoría de actividades (trabajos de ordenador, escribir, leer, jugar a la consola, estudiar, etc) que realizan diariamente tanto niños como adultos.

Asimismo, se ha demostrado que niños con padres miopes tienen mayor probabilidad de padecer esta patología. La prevalencia de ésta en niños de 6 años con padres sin miopía fue del 7,8%, en los niños con algún padre con miopía la prevalencia aumentaba hasta 21,4% y en el caso de tener ambos padres la patología llegaba hasta el 22 % (French et al., 2013). Otros factores relevantes en la aparición de la miopía son la deprivación visual (catarata congénita, hemorragia periocular o ptosis palpebral) y el uso de luces artificiales. En relación con este último factor se piensa que el ojo necesita de 4 a 6 horas al día de oscuridad para crecer correctamente (Morgan y Rose, 2005). Existen otras hipótesis que indican que el alto índice de masa corporal y dietas con demasiados carbohidratos favorecen al desarrollo de la miopía. También hay factores de prevalencia que afectan de distinta forma dependiendo de la raza, género, edad o situación geográfica. En cuanto al género se puede afirmar que no existen diferencias significativas, sin embargo, hay estudios en niños donde se ha evidenciado un porcentaje mayor de incidencia de miopía en mujeres siendo del 13,4 %, mientras que en varones es de un 9,6% (French et al., 2013). En referencia a la etnia la prevalencia de esta patología en las comunidades asiáticas es mayor que en las caucásicas, siendo en las primeras del 41,9% frente al 7,8% de las segundas (French et al., 2013). En un estudio del “National Institutes of Health” en 2010 comparan niños afroamericanos con hispanos y el porcentaje de miopía en los primeros es del 6,6% frente al 3,7% de los segundos (Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study Group, 2010).

En cuanto a la incidencia de la miopía en relación con la edad, un estudio realizado en España con una muestra de 11866 pacientes de entre 1 a 90 años se pudo observar la incidencia de las distintas patologías en cada rango de edad (García, 2010). La Tabla 1 indica que durante los primeros años de vida hay una mayor incidencia de hipermetropía, este porcentaje disminuye a partir de la segunda década, aumentando la prevalencia de la miopía. Al final de la tercera década las prevalencias de ambas patologías se estabilizan, aumentando a partir de los 50 años la hipermetropía.

Rango de edades	Miopía (%)	Emetropía (%)	Hipermetropía (%)
1-10	13,01	11,56	75,43
11-20	36,56	13,38	50,06
21-30	47,61	18,95	33,44
31-40	37,29	26,64	36,07
41-50	18,85	34,81	46,34
51-60	15,86	19,98	64,16
61-70	15,56	26,04	58,40
71-80	19,26	21,56	59,18
81-90	29,09	26,47	44,44
Promedio	24,59	23,92	51,49

Tabla 1. Prevalencia de miopía, emetropía e hipermetropía en cada grupo de edad (García, 2010).

En cuanto a la situación geográfica uno de los últimos estudios nos aporta información sobre la prevalencia de la miopía en distintos países, siendo el país con mayor incidencia Singapur con un 73,9%. Estados Unidos presenta una prevalencia en torno al 50%, mientras que el norte de Europa muestra unas cifras superiores al 30%. Por otro lado, Australia presenta cifras más bajas, alrededor del 17%. En último lugar se encuentra el Ecuador donde los datos de prevalencia son en torno al 5% (Ruiz et al., 2013). En referencia a España el promedio de incidencia de esta patología se encuentra cerca del 24% (García, 2010).

3.1.3 Clasificación

La miopía se puede clasificar fisiológicamente en los siguientes tipos: La miopía axial consiste en un aumento de la longitud anteroposterior del ojo y es el tipo más frecuente. La miopía de curvatura es debida a un incremento de la curvatura de la córnea o una o ambas caras del cristalino, como ocurre en la esferofaquia y queratocono. La miopía de índice es provocada por una alteración en los índices de refracción de los humores acuosos o vítreo.

También se puede clasificar la miopía desde un punto de vista clínico en miopía simple y miopía patológica. La miopía simple presenta características anatómicas y fisiológicas normales y la graduación no sobrepasa las 5 o 6 dioptrías. Comienza aproximadamente en la adolescencia y aumenta de manera moderada hasta estabilizarse al final de la segunda década. Este defecto podría explicarse dentro de la variante fisiológica del aumento de la longitud axial, cambio de la curvatura de la córnea o el cristalino y un cambio de los índices en los medios del sistema óptico. La miopía patológica o degenerativa en cambio presenta un carácter progresivo y alteraciones mecánicas y vasculares producidas en la coroides y la retina. La graduación sobrepasa las 6 dioptrías (Avila et al., 1984) y se caracteriza por cambios progresivos en el polo posterior. Desde un punto de vista biométrico el eje anteroposterior es de 26 milímetros en adelante (Curtin, 1985). Estos ojos muestran limitaciones en los movimientos oculares para girar dentro de la órbita, así como las pupilas pueden estar algo dilatadas. La edad a la que se comienza a percibir este tipo de miopía es antes de los 10 años y puede progresar hasta más tarde de los 30. Las lesiones degenerativas de esta patología se inician antes de los 50 años, se pueden primero observar en la retina periférica y posteriormente en la región macular. La miopía patológica se ha establecido como séptima causa de ceguera registrada en Europa y Estados Unidos (Goldschmidt, 1968). Se estima que alrededor del 1% de la población mundial presenta una miopía degenerativa y su prevalencia dentro de la población miope es del 18% al 32% (Curtin, 1985). Con respecto a España existe una incidencia miópica degenerativa de un 9,6% dentro de la población miope, que es un 24%. La distribución geográfica de esta patología varía, pero es más frecuente en el Este de Asia (Singapur, Japón, China y Taiwan). Sin embargo, en la población africana y las islas del pacífico la incidencia de la miopía degenerativa es mucho menor, aunque también

existen diferencias entre los grupos étnicos. En referencia a la raza en Estados Unidos se observa que esta patología tiene más incidencia en la población blanca que en la negra. Por último, se puede afirmar que la miopía degenerativa es algo más frecuente en mujeres con un 9,2%, que en hombres con un 5,6% (Vitale et al., 2008). Aunque no se conoce a ciencia cierta la patogénesis de este trastorno se han puesto de manifiesto 2 hipótesis. La biomecánica es una de ellas y consiste en una distensión del segmento posterior al encontrarse alteradas las fibras y haces de colágeno de la esclera (Curtin, 1969), produciendo un aumento de la longitud axial debido una expansión del vítreo hacia zonas de menor resistencia. La otra hipótesis se denomina abiotrófica en la cual los cambios coriorretinianos son procesos genéticamente determinados. Aunque se encuentran asociados, son independientes de los cambios anatómicos de la esclera.

Tanto los síntomas como los signos de un ojo miope dependerán del tipo de miopía. En el caso de la miopía simple serán la mala visión en lejos, dolor de cabeza y guiño de ojos (para así aumentar la profundidad de foco y mejorar su visión). En cuanto a la miopía patológica los signos más relevantes se encuentran en el fondo de ojo, concretamente en la retina, humor vítreo y cristalino. También se observa una disminución de la agudeza visual en lejos que no se recupera al poner su graduación. La miopía patológica está asociada a una morbilidad ocular significativa y puede producir neovascularización coroidea, cataratas, glaucoma, desgarros y desprendimientos retinianos y en el peor de los casos, ceguera. Debido al aumento de la incidencia y al número de alteraciones asociadas a esta patología se deben valorar todos sus signos y hacer programas de control de la misma.

Una de las manifestaciones clínicas de la miopía patológica es a nivel papilar, donde se observa una palidez debido a la disminución de la pigmentación (atrofia coriorretiniana). Esto es producido por el cono miópico que es un crecimiento desigual de las distintas capas (esclera, coroides y retina) al aumentar el polo posterior del ojo. Dentro de este cono miópico se observa el disco óptico, cuya apariencia puede ser normal, pero frecuentemente se encuentra inclinado, oblicuo o en ciclorsión. Las lesiones en la coroides y la retina se producen de manera simultánea al encontrarse interrelacionadas. En esta patología se puede observar un epitelio pigmentario muy transparente donde se ven los vasos coroides. En algunos pacientes aparecen grietas blanquecinas en el fondo de ojo (estrías de laca), producida por la ruptura de la membrana de Bruch que favorece

a la aparición de atrofia en el epitelio pigmentario de la retina y neovascularización coroidea (crecimiento de nuevos vasos desde la coroides hasta la retina debido a las rupturas producidas). La neovascularización puede evolucionar a manchas de Fuchs, manchas oscuras y pigmentadas. Esta complicación es la causa más frecuente de pérdida de visión en este trastorno y afecta aproximadamente al 5% de los que padecen miopía patológica.

Otras lesiones son los agujeros maculares que se dan en el área macular debido a la ausencia de neurorretina. En la retina periférica se puede encontrar una degeneración reticular con desgarros o agujeros tróficos, que puede predisponer a un futuro desprendimiento de retina. A nivel escleral se produce un adelgazamiento debido al aumento del polo posterior conocido como ectasias, adyacentes al nervio óptico o cono miópico. El signo más relevante en la esclera es el estafiloma posterior, depresión en la zona nasal que produce una marcada disminución de la agudeza visual cuando la mácula queda comprometida. En cuanto al vítreo las manifestaciones suelen ser constantes, comenzando siempre con la licuefacción (sinquisis) en sus partes periféricas. Parte del vítreo se condensa en cúmulos (sinéresis) que pueden dar lugar a un posible desprendimiento de éste. A su vez puede traccionar de la retina y generar también su desprendimiento.

La miopía degenerativa o patológica es una condición muy compleja que afecta a un porcentaje cada vez mayor de la población mundial y se ha convertido en un problema de salud general debido al impacto socioeconómico, el riesgo de pérdida de visión y otras patologías oculares. Una de estas patologías es el desprendimiento de retina producido por la disminución del tamaño de la cápsula que envuelve al humor vítreo. Debido a esto la cápsula se desprende de la parte posterior de la retina y produce un desgarro, dejando pasar el líquido y dando lugar al desprendimiento. Otra de las patologías asociadas es el glaucoma, más concretamente el glaucoma de ángulo abierto. La córnea se presenta tal y como debería ser, pero los canales de drenaje del ojo se obstruyen, lo cual provoca un aumento de la presión ocular interna y un daño en el nervio óptico. Todo esto produce una disminución de la agudeza visual permanente. La siguiente patología relacionada con este tipo de miopía son las cataratas que suelen ser más comunes y de aparición más temprana. El tipo de cataratas más frecuente son las cataratas subcapsulares posteriores y las nucleares. Existe otra patología denominada neovascularización coroidea, la cual es

una de las principales responsables del deterioro rápido de la visión de los pacientes. Se produce la formación anómala de nuevos vasos sanguíneos en el ojo que provocan una pérdida de calidad visual. La última patología asociada son las degeneraciones coriorretinianas que se caracterizan por la atrofia progresiva de la retina y la coroides, dando lugar a la pérdida de visión. Se necesitan mecanismos que ayuden a controlar la progresión de la miopía a edades tempranas para así poder evitar patologías más graves en un futuro.



Figura 3. A. Fondo de ojo de paciente miope alto con disco inclinado y atrofia. B. Paciente con estafiloma macular (Curtin, 1977).

3.1.4 Estrategias para el control de la miopía en niños

Se conocen varios métodos para la reducción de la miopía en niños, como son el uso de lentes de contacto de desenfoque periférico. Se ha demostrado que la retina periférica está relacionada con el estado refractivo central (Hoogerheide et al., 1971). Por lo tanto, se han diseñado lentes de contacto con un perfil especial para reducir tal desenfoque. Estas lentes están fabricadas con hidrogel o hidrogel de silicona y son de uso diurno.

El siguiente método de control de la miopía sería la ortoqueratología nocturna, tratamiento caracterizado por el uso de una lente de doble geometría inversa (lente con 2 bandas, una de cierre y otra de aplanamiento permitiendo 3 reservorios de lágrima), que genera un moldeado rápido y controlado del epitelio corneal mientras el paciente duerme.

La lente de ortoqueratología se caracteriza por el uso de un material rígido para el moldeamiento corneal y presentar una zona óptica pequeña haciendo que exista un desenfoque periférico.

Estos dos métodos se basan en el mismo principio, el desenfoque periférico. En una persona miope nos indica que existe una miopía central y una retina periférica que es hipermetrope. En esta retina periférica los neurotransmisores retinianos mandan señales de crecimiento a la retina central provocando un aumento axial (Mutti et al., 2000). En cambio, los pacientes hipermétropes tienen una refracción periférica miópica respecto a la refracción central (Atchison et al., 2006). Por lo tanto, la manipulación del desenfoque en la retina periférica en el ojo humano se ha propuesto como un posible mecanismo de control de la miopía (Walline et al., 2011).

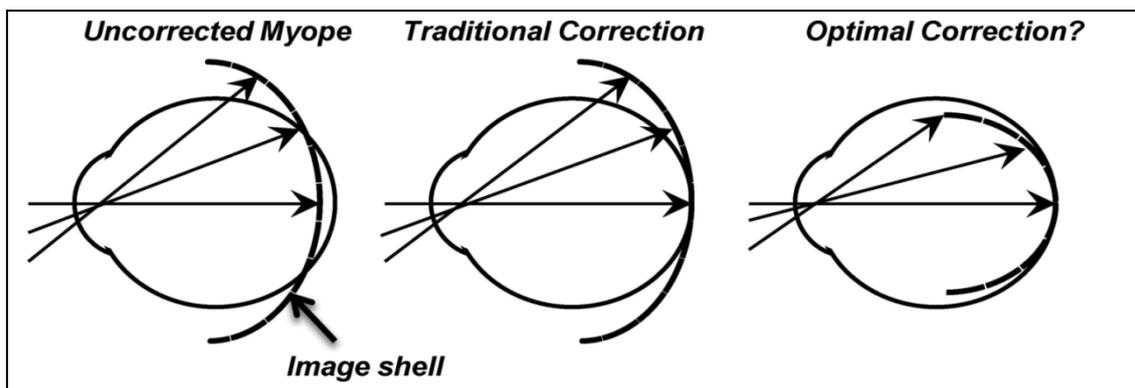


Figura 4. Focalización central y periférica en un ojo miope sin compensar (izquierda), compensado con lentes oftálmicas (en medio) y con la compensación óptima propuesta (derecha). (Smith, 2011).

Además de las medidas preventivas y el uso de lentes de contacto también existen fármacos antagonistas muscarínicos que controlan la progresión de la miopía, como son la pirenzepina y la atropina. La eficacia de estos fármacos dependerá de la concentración empleada y la duración del tratamiento, para así disminuir los efectos secundarios de los mismos. Conocer el potencial de la atropina es el objeto de este trabajo.

3.2 Atropina

3.2.1 Mecanismos de acción

La atropina es un alcaloide que se obtiene de la planta *Atropa belladonna*, familia de la Solanáceas. La planta fresca contiene el alcaloide hiosciamina, que durante su extracción sufre un proceso de isomerización transformándose en atropina. El uso de la atropina en las antiguas civilizaciones se remonta desde hace unos 4000 años en Egipto, China e India. Se utilizaba como relajante muscular mediante la inhalación de vapores, por esto es considerado el fármaco anticolinérgico más antiguo de la historia. Su empleo también queda demostrado en los tratados romanos, donde las mujeres se aplicaban hojas de belladonna en la cara para aumentar el tamaño de sus pupilas. También los indios aspiraban el humo de la belladonna para el tratamiento de afecciones respiratorias, la observación de esta práctica por parte de los ingleses afianzó su uso para mitigar los síntomas del asma. En 1833 Heinrich Friedrich Mein, químico farmacéutico, identificó el principio activo que producía los efectos midriáticos. En 1864 Donders fue el primero en recomendar la atropina como tratamiento para la miopía cuando sospechó de los espasmos acomodativos en pacientes miopes. A mediados del siglo XIX la atropina se usaba en oftalmología para la dilatación pupilar, examinar el segmento posterior del ojo y como un tratamiento temporal para mejorar la visión en casos de cataratas. También se usó para inducir la midriasis durante la cirugía de cataratas y para prevenir o romper la sinequia posterior en caso de uveítis. En la segunda mitad del siglo XIX fueron estudiados los efectos farmacológicos de la atropina, pero no fue hasta 1930 cuando se demostró la actividad parasimpaticolítica de este alcaloide. En el siglo XX Pollock fue el primero en emplear la atropina durante un tiempo prolongado para el tratamiento de la miopía.

La atropina es un alcaloide con ésteres orgánicos formado por la combinación de un ácido aromático, un ácido trópico y una base orgánica compleja. El neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático, tanto a nivel preganglionar como postganglionar, es la acetilcolina. Ésta, puede interactuar con dos tipos de receptores como son los muscarínicos y nicotínicos. La atropina presenta una mayor afinidad por los receptores muscarínicos que la acetilcolina, ejerciendo un antagonismo competitivo reversible sobre

la acción de ésta. Bloquea todos los subtipos de receptores muscarínicos y no hace distinción entre ellos (M_1 - M_5). El antagonismo, al ser competitivo reversible, puede ser superado por un incremento en la concentración de acetilcolina en los receptores. La atropina no presenta ninguna actividad intrínseca y por lo tanto no tiene efecto sobre los órganos inervados por el parasimpático. Los efectos observados son como consecuencia de la no unión de la acetilcolina con los receptores muscarínicos, y por tanto de la inhibición de su acción.

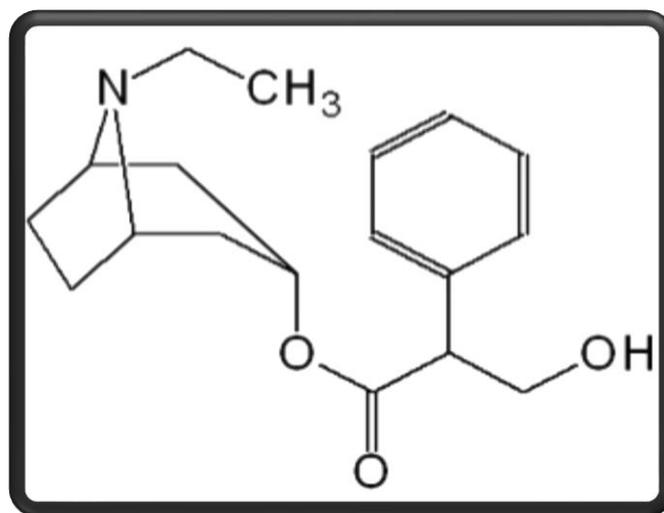


Figura 6. Molécula de atropina.

(<http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma03/parte03/anticolinergicos01.htm>).

El sistema nervioso parasimpático pertenece al sistema nervioso autónomo y controla las funciones y actos involuntarios. Se encarga de la conservación de la energía produciendo una disminución de la frecuencia cardíaca y de la velocidad de conducción auriculo-ventricular. También se produce la contracción del músculo liso con afectación bronquial, miosis, etc. Los nervios que lo integran nacen en el tronco del encéfalo y la porción sacra de la médula. Los cuerpos celulares de las neuronas preganglionares parasimpáticas se localizan en los pares craneales X (vago), IX (glossofaríngeo), VII (facial), III (oculomotor) y en la porción sacra a nivel del segundo, tercero y cuarto segmento sacros medulares. La primera neurona preganglionar pasa directamente por los órganos inervados y es más larga, mientras que la segunda neurona postganglionar es más corta y se encuentra en el mismo órgano al que inerva o muy cerca de él. El nervio vago es el nervio con mayor recorrido en el sistema nervioso parasimpático e inerva corazón,

estómago, intestino delgado, hígado, vesícula biliar, páncreas, parte del colon, uréteres y pulmones (Rothlin, 2003).

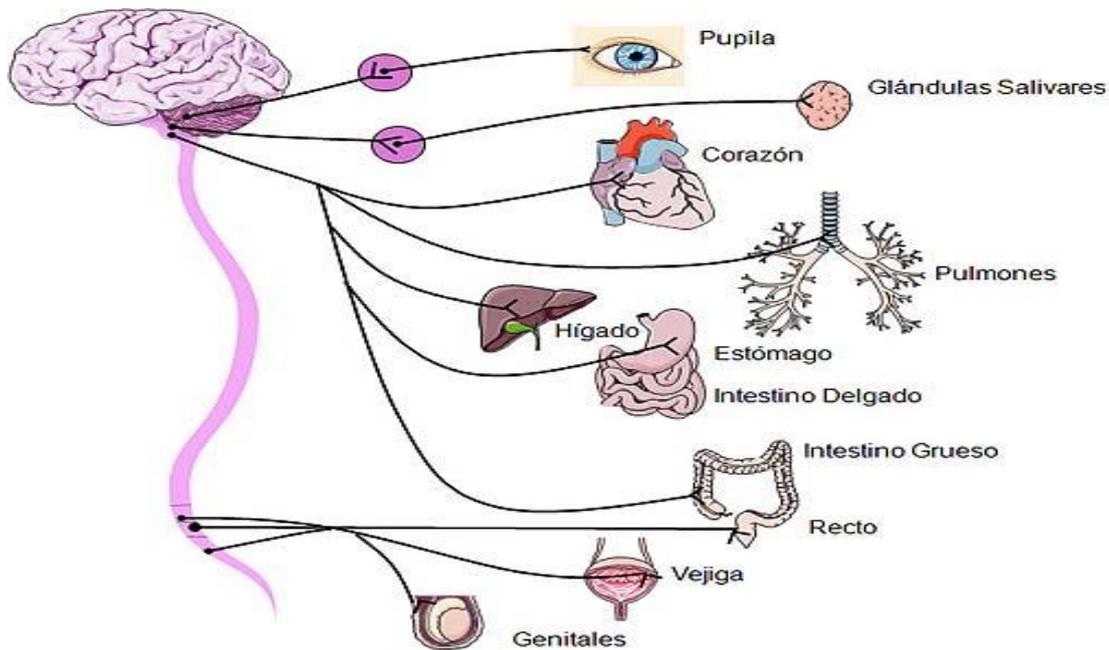


Figura 5. Inervación sistema nervioso parasimpático.

(<http://infolesionmedular.com/lesion-medular-primeros-conocimientos/sistema-nervioso/>).

3.2.2 Efectos farmacológicos a nivel sistémico

La atropina tiene distintos efectos dependiendo del órgano diana sobre el que actúe. En el sistema nervioso central a dosis medianas predominan los efectos excitatorios (inquietud, irritabilidad, desorientación y en algunos casos alucinaciones y delirios), mientras que a dosis muy altas predominan los efectos depresores (coma, parálisis bulbar y muerte). En el tracto respiratorio se produce una inhibición de las secreciones a nivel nasal, faríngeo, laringotraqueal y bronquial. Sobre los bronquios se produce una disminución de su contracción (broncodilatación). En el tracto urinario disminuye la contracción y el tono vesical y se dilatan los uréteres, favoreciendo la retención urinaria. En el sistema cardiovascular se producirá una taquicardia debida al uso de este anticolinérgico, ya que bloquea los receptores muscarínicos tipo II del nódulo sinusal (controlador de la disminución de la frecuencia cardíaca). Su acción es escasa en los vasos sanguíneos, ya que prácticamente carecen de inervación parasimpática. En el sistema

gastro-intestinal el uso de este fármaco disminuye la secreción salival, dificulta la deglución y retarda la velocidad de vaciamiento gástrico (disminuye el peristaltismo del estómago). También existe una disminución de la motilidad en el duodeno, yeyuno, íleon y colon (Rothlin, 2003). Todos los efectos tanto adversos como terapéuticos dependerán de la dosis a la que se administre este fármaco.

DOSIS	EFFECTOS
0,5 mg	Inhibición de la sudoración Mediana sequedad de boca Bradycardia
1 mg	Manifiesta sequedad de boca Taquicardia (precedida a veces por bradicardia) Midriasis pequeña
2 mg	Total sequedad de boca Taquicardia intensa Palpitaciones Midriasis marcada Cicloplejía
5 mg	Los efectos anteriores se intensifican. Se agregan: Dificultades en la deglución Inquietud y fatiga Piel seca y caliente Dificultad en la micción Disminución de la motilidad gastrointestinal Visión borrosa
10 mg	Intensificación de los síntomas anteriores Visión muy borrosa, ataxia, alucinaciones, delirio y coma.

Tabla 2. Efectos de la atropina según sus dosis (Rothlin, 2003).

3.2.3 Efectos farmacológicos a nivel ocular

Los efectos farmacológicos producidos en el ojo son a nivel del músculo ciliar y el esfínter del iris. En cuanto al esfínter del iris la atropina produce un bloqueo de los receptores muscarínicos previamente estimulados por la acetilcolina, favoreciendo a la midriasis. Esta dilatación pupilar es debida tanto a la inhibición del sistema nervioso parasimpático como a la actuación del sistema nervioso simpático por la noradrenalina. La acción de la atropina en el ojo influye directamente en la acomodación produciendo cicloplejia, debido a que afecta a la contracción del músculo ciliar impidiendo que adquiera su forma esférica. La no unión de la acetilcolina a los receptores muscarínicos produce la parálisis de este músculo.

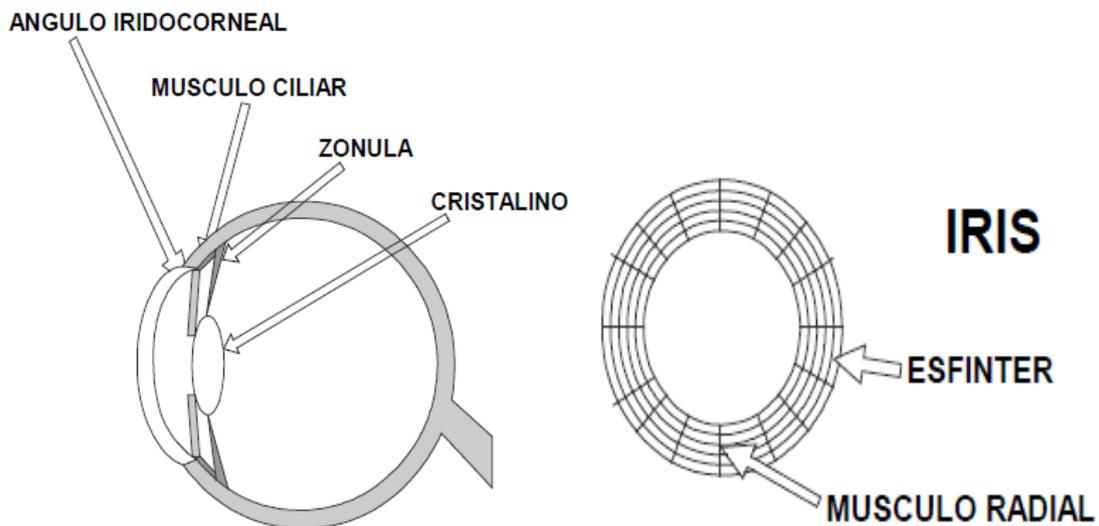


Figura 7. Esquemas de corte sagital del ojo y de los músculos del iris (Rothlin, 2003).

La atropina además de producir midriasis y cicloplejia en el ojo, puede servir como tratamiento para la ambliopía (ojo vago) y para el control de la miopía. En cuanto al control de la miopía no se conoce con seguridad el mecanismo fisiológico, pero existen evidencias de que el sitio de acción se encuentra en la retina y que los receptores muscarínicos implicados son el M_1 y el M_4 . Otras publicaciones no pueden evidenciar un efecto de la atropina sobre los receptores no-muscarínicos y si esta unión tiene efectos sobre la miopía. Futuras investigaciones se centrarán en la búsqueda de otros antagonistas

muscarínicos de la M₁ y M₄, que tengan menos efectos adversos y una selectividad más estrecha que la atropina (McBrien et al., 2013).

En los efectos adversos de la atropina para el control de la miopía se encuentra la irritación ocular, fotofobia, visión borrosa, pérdida de la acomodación, mala visión en cerca y dilatación pupilar (midriasis). Debido a algunos de estos efectos secundarios algunos niños están obligados a usar gafas fotocromáticas con adiciones para cerca. En la actualidad no se conocen los efectos a largo plazo, pero hay estudios que evidencian que el uso de anticolinérgicos en un periodo prolongado de tiempo puede incrementar el riesgo de tener demencia (Jessen et al., 2010).

4.OBJETIVOS

Objetivo principal:

Revisar la literatura perteneciente al uso de la atropina en el control de la miopía y valorar los resultados clínicos en función de la dosis suministrada, el tiempo de tratamiento y la edad de los pacientes.

Objetivos secundarios:

1. Demostrar evidencias claras a favor o en contra del uso de la atropina para el control de la miopía.
2. Abordar la eficacia del fármaco a distintas dosis en los diferentes estudios.
3. Comparar el uso de este alcaloide con otros tratamientos para impedir la progresión de esta patología.
4. Revisar la bibliografía tipo revisión y metaanálisis del uso de este fármaco en el control de la miopía.

5.METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre el uso de la atropina en el control de la miopía en la infancia, utilizando revisiones sistemáticas y estudios clínicos. Se han analizado tanto estudios retrospectivos como prospectivos facilitando información relevante y actual en la disminución de la progresión de la miopía.

En primer lugar, para la contextualización del tema a tratar se han realizado dos búsquedas en Google Académico, introduciendo los siguientes parámetros de búsqueda en español “farmacología atropina” y “control de la miopía”. Posteriormente se ha abordado una búsqueda generalizada de todos los tratamientos en el control de la miopía, para luego realizar una búsqueda específica sobre la atropina. El inicio de la búsqueda generalizada se ha realizado mediante Google Académico, poniendo los siguientes parámetros de búsqueda en inglés “orthokeratology”, “peripheral defocus-modifying contact lenses” y “atropine”. También se ha realizado una búsqueda de revisiones sistémicas en la biblioteca Cochrane mediante la ecuación de búsqueda en inglés “atropine, eyes & vision”. El último paso ha sido utilizar la herramienta Web of Science (WOS) y Pubmed para realizar una búsqueda específica sobre el uso de este fármaco en el control de la miopía, introduciendo “atropine myopia” en inglés.

Tras la realización de estas búsquedas se encontraron un total de 343 artículos que se tuvieron que organizar de la siguiente forma. En primer lugar, se seleccionaron los artículos en relación con la miopía y la atropina, encontrando 152. En concreto se seleccionaron 26 artículos en base a que fueran estudios clínicos y metaanálisis. Después se realizó una búsqueda más exhaustiva sobre la miopía degenerativa debido a la importancia clínica de esta patología, al alto coste sanitario que supone y a la estrecha relación que tiene con esta revisión. En algunos casos no se pudo cumplir este criterio de selección al no existir suficientes publicaciones. A continuación, se centró la búsqueda en el control de la miopía de forma generalizada, para luego destacar los mecanismos que realmente han mostrado una eficacia clínica en el control de la misma (ortoqueratología, lentes de distorsión periférica y fármacos).

Por último, se seleccionaron artículos en relación con la atropina y el sistema nervioso parasimpático debido a la íntima relación entre ellos. Para finalizar se centró la búsqueda en publicaciones que hicieran referencia en los efectos oftalmológicos de la atropina, así como los efectos adversos de ésta. En todo momento los motores de búsqueda utilizados fueron WOS, Pubmed, MedLine, Cochrane y Google Académico y todos los términos fueron introducidos tanto en inglés como en español.

6.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado se exponen los resultados de investigaciones retrospectivas y prospectivas del uso de la atropina en el control de la miopía. En ellos se relaciona la dosis suministrada, el tiempo de tratamiento y el origen asiático o no de los niños incluidos en los estudios. Se comparan, ratifican y refutan los resultados de las investigaciones, así como se valora su diseño y se plantean nuevas cuestiones para abordar en un futuro.

En el primer estudio revisado, se separaron en 3 grupos (2 de ellos de control) 247 niños taiwaneses. Se aplicaron 2 veces al día durante 12 meses atropina 1%, ciclopentanato 1% y solución salina respectivamente en cada grupo. Los resultados fueron estadísticamente significativos para el uso de atropina al 1% en comparación con los otros grupos en la reducción de la progresión de la miopía. Aunque se demostró esta disminución, todos los niños que usaron el tratamiento con la atropina presentaron fotofobia. Durante el transcurso del estudio hubo 151 abandonos sin especificar el motivo y solo 96 niños lo acabaron (Yen et al., 1989).

Debido a los efectos secundarios del estudio anterior (con atropina al 1%) se realiza otra investigación con dosis más bajas en niños taiwaneses durante 2 años. En este caso 200 niños (de los cuales 186 finalizan el estudio) son separados en 4 grupos: Atropina 0,5% con lentes bifocales (grupo 1), atropina 0,25% con lentes monofocales hipocorregidas (grupo 2), atropina 0,1% con gafas monofocales con toda su corrección (grupo 3) y tropicamida (grupo control). Las diferencias son estadísticamente significativas para todas las concentraciones de atropina en comparación con la tropicamida. Este estudio nos evidencia que la atropina a dosis por debajo del 1% también reduce la progresión de la miopía. La progresión de esta patología en el grupo con atropina 0,5% fue bastante menor que en los otros grupos con dosis más bajas de este fármaco. Esto pudo ser debido a un mal diseño del estudio y a un sesgo de la corrección refractiva diferente entre los grupos (Shih et al., 1999). Dos años después, los mismos investigadores en otro estudio evaluaron a 227 niños taiwaneses, de los cuales a los 18 meses solo quedaban 188. Se dividieron en 3 grupos: Atropina 0,5% con lentes multifocales (grupo 1), uso de lentes

multifocales (grupo 2) y uso de lentes monofocales (grupo 3). Los 2 últimos grupos se consideraron grupos de control. Se observaron diferencias significativas en el grupo con atropina al 0,5%, demostrando que este fármaco controla la progresión de la miopía a dosis más bajas del 1% (Shih et al., 2001).

Un mayor número de pacientes fue reclutado para el siguiente ensayo, ya en el año 2006. En dicho estudio de carácter prospectivo, se incluyeron 400 niños asiáticos, de los cuales solo 346 completaron el seguimiento de 2 años. Se dividieron en 2 grupos: Atropina 1% (grupo 1) y colirio placebo (grupo control). Se observaron diferencias significativas entre la atropina al 1% y el grupo control. Los niños del grupo 1 presentaron -0,92 dioptrías de diferencia con respecto al otro grupo, aunque se detectaron efectos secundarios como la visión borrosa en cerca y fotofobia (Chua et al., 2006). Años más tarde el mismo grupo de investigación realizó otro estudio teniendo en cuenta los resultados anteriores. De nuevo se reclutaron 400 niños asiáticos, quedando al final del estudio 355. En este caso se dividieron en 3 grupos: Atropina 0,5% (grupo 1), atropina 0,1% (grupo 2) y atropina 0,01% (grupo control). Este tratamiento se aplicó todas las noches durante 2 años. Los resultados con la atropina al 0,01%, que en un principio se consideró grupo control, fueron mejores en el control de la progresión de la miopía en comparación con los otros grupos (Chia et al., 2012). Posteriormente se continuó el estudio, después de un año de descanso sin tratamiento, con un grupo de niños que habían mostrado una progresión de -0,5 dioptrías de aumento de miopía durante este descanso. El tratamiento se realizó a 192 niños durante los 2 años siguientes y consistió en administrar atropina únicamente al 0,01%. A pesar de considerar al principio la atropina al 0,01% un grupo control, los investigadores observaron que no solo tuvo la menor progresión de rebote durante el periodo de descanso, si no que respondió mejor al volver a iniciar el tratamiento con esta misma concentración. El efecto rebote consiste en volver a los valores normales o superiores de miopía que el paciente debería haber tenido si no hubiera recibido tratamiento (Chia et al., 2016).

Autor	N° de participantes	Edad	Fármaco administrado en cada grupo	Miopía y duración del tratamiento	Conclusión
Yen et al., 1989	Total de participantes: 247 Abandono: 151 Participantes finales: 96	6-14 años	Primer grupo: Atropina 1% Segundo grupo: Ciclopentanato 1% Tercer grupo: Solución salina	Desde -0,50 a -4,00 dioptrías 12 meses	Estadísticamente significativo en la reducción de la progresión de la miopía
Shih et al., 1999	Total de participantes: 200 Abandonos: 14 Participantes finales: 186	6-13 años	Primer grupo: Atropina 0,5% Segundo grupo: Atropina 0,25% Tercer grupo: Atropina 0,1% Cuarto grupo: Tropicamida	Desde -0,50 a -6,75 dioptrías 2 años	Estadísticamente significativo para todas las concentraciones de atropina en comparación con la tropicamida
Shih et al., 2001	Total de participantes: 227 Abandonos: 39 Participantes finales: 188	6-13 años	Primer grupo: Atropina al 0,5% con lentes multifocales Segundo grupo: Solo lentes multifocales Tercer grupo: Lentes monofocales	Rango no informado. De media -3,3 dioptrías 18 meses	Estadísticamente significativo en el grupo con aplicación de atropina al 0,5%
Chua et al., 2006	Total de participantes: 400 Abandonos: 54 Participantes finales: 346	6-12 años	Primer grupo: Atropina 1% Segundo grupo: Colirio placebo	-1,00 a -6,00 dioptrías 2 años	Estadísticamente significativa para la atropina 1% en comparación con el grupo placebo
Chia et al., 2012	Total de participantes: 400 Abandonos: 45 Participantes finales: 355	6-12 años	Primer grupo: atropina al 0,5% Segundo grupo: atropina al 0,1% Tercer grupo: atropina al 0,01%	≥- 2,00 dioptrías 2 años	La atropina al 0,01% fue estadísticamente significativa en comparación con los otros grupos

Chia et al., 2016 Continuación del estudio anterior	Total de participantes: 355 de los cuales se seleccionaron a 192	6-12 años	Grupo único: atropina al 0,01%	Progresión de la miopía en el tiempo de descanso (1 año) -0,50 dioptrías Tiempo de administración 2 años	Los niños a los que se le aplicó el 0,01% en el primer estudio presentaron un menor rebote miópico. Los resultados al volver a iniciar el tratamiento fueron igual de efectivos.
--	--	--------------	-----------------------------------	---	---

Tabla 3. Tabla resumen de estudios asiáticos.

También existen algunos estudios en la población no asiática sobre el efecto de la atropina en el control de la miopía. El primero de ellos se realizó en 1984 en Estados Unidos durante 9 años. Se dividieron en 2 grupos: 253 niños con atropina 1% (grupo de estudio) y 146 niños sin tratamiento (grupo control). Los resultados fueron estadísticamente significativos para el grupo de atropina 1% en el control de la miopía en comparación con el grupo sin tratamiento. Sin embargo, extraer conclusiones claras fue difícil al no haber una aleatorización en el proceso de selección de grupos (Brodstein et al., 1984).

Mas adelante, en 2001, se realizó otro ensayo clínico con 706 niños estadounidenses, donde se les administró atropina 1% y lentes bifocales. Se dividieron en 2 grupos: En uno se completó el tratamiento (grupo 1) y en el otro sólo se realizó una parte del mismo (grupo 2). El primer grupo presentó resultados estadísticamente significativos en comparación con el grupo 2, pero debido a la división de los grupos se sesgaron los resultados (Chiang et al., 2001). En el mismo año, se realizó otro estudio en Estados Unidos en el que participaron 30 niños divididos en 2 grupos de 15. Al primer grupo se le administró atropina al 1% y el segundo fue el grupo control. Se observaron también diferencias significativas entre ambos grupos en referencia al control de la miopía. Esta investigación presentó limitaciones en cuanto al tamaño muestral y al sesgo de selección (Syniuta e Isenberg, 2001).

En un estudio más reciente en Estados Unidos participaron 12 niños no asiáticos, donde se evaluó la dosis máxima de atropina que podían tolerar sin crear síntomas de acomodación insuficiente o dilatación pupilar excesiva. Los resultados indicaron que la dosis idónea para que no se dieran estos síntomas era 0,02%. Estos resultados fueron prometedores, pero el tamaño muestral del estudio fue insuficiente (Cooper et al., 2013).

La investigación más reciente en población no asiática se realizó en Irlanda en 2016 en 14 estudiantes universitarios. Durante 5 días se le administró diariamente atropina al 0,01% para la evaluación sobre el tamaño pupilar, la amplitud de acomodación y la agudeza visual. Los resultados indicaron una afectación en el tamaño pupilar y la capacidad de respuesta de la misma. Esta concentración de atropina fue bien tolerada y no afectó ni a la velocidad de lectura ni a la agudeza visual tanto en lejos como en cerca (Loughman y Flitcroft, 2016).

Autor	Nº de participantes	Edad	Fármaco administrado en cada grupo	Miopía y duración del tratamiento	Conclusión
Brodstein et al., 1984	Total de participantes: 399 No especifica si existen abandonos	8-12 años	Primer grupo: 253 niños atropina 1% Segundo grupo: 146 niños sin tratamiento	< -0,50 dioptrías 9 años	Se observaron diferencias estadísticamente significativas para el grupo con atropina en comparación con el grupo sin tratamiento
Chiang et al., 2001	Total de participantes: 706 No especifica si existen abandonos	6-16 años	Primer grupo: Atropina 1% y lentes bifocales Segundo grupo: No se completó el tratamiento de atropina al 1% y lentes bifocales	< -0,50 dioptrías Duración variable	El primer grupo presentó resultados estadísticamente significativos en comparación con el grupo segundo

Syniuta e Isenberg, 2001	Total de participantes: 30 niños	4-13 años	Se dividió en 2 grupos de 15 Primer grupo: atropina 1% Segundo grupo: Sin tratamiento	Rango no informado. De media -1,8 dioptrías Duración aproximada 30 meses	El grupo de atropina al 1% mostró diferencias estadísticamente significativas
Cooper et al., 2013	Total de participantes: 12	8-16 años	Un único grupo con distintas dosis de tratamiento	De media -1,75 a dioptrías Duración 1 semana	La dosis idónea para la reducción de los síntomas con atropina era del 0,02 %
Loughman y Flitcroft, 2016	Total de participantes: 14	Mayores de 18 años	Único grupo Atropina diaria al 0,01 %	De media -6,00 dioptrías 5 días de duración	Esta concentración fue bien tolerada y no afectó ni a la velocidad de lectura ni a la agudeza visual

Tabla 4. Tabla resumen de estudios no asiáticos.

Una vez revisado los estudios, y a modo de reflexión, hay algunos aspectos que llaman poderosamente nuestra atención. El primero de ellos es la escasa relación existente entre los resultados de los ensayos clínicos con atropina y la práctica clínica habitual en la prevención de la progresión de la miopía. La realidad es que a pesar de la reproducibilidad de los resultados, no es una práctica extendida, ni la atropina se encuentra autorizada con esta indicación. Uno de los aspectos que podrían condicionar su empleo podría estar en los sesgos y limitaciones en el diseño de los ensayos. Según Siatkowski, algunos impedimentos y dificultades en diseñar ensayos clínicos pediátricos de larga duración (sería ideal que pudieran extenderse hasta 5 años) pueden ser parte del problema (Siatkowski, 2015). Este mismo autor se plantea algunas cuestiones relevantes sobre la acción de la atropina como agente preventivo de la miopía: ¿cuál sería el mejor momento para emplearlo? ¿cuál sería la óptima duración y dosificación del tratamiento?. Además, se plantea la posibilidad de otras formas de administración distintas de los colirios. En

este sentido, en 2016, otros autores ya contemplan la posibilidad de emplear materiales de hidrogel de silicona en los que consiguen incluir fármacos (entre ellos atropina) y elaborar lentes que podrían sustituir a la instilación de gotas oftálmicas y que permitirían la liberación del fármaco al ojo durante 2 semanas (Lasowsky y Sheardown, 2016). Pero hay otras preocupaciones que limitan el empleo de atropina en la práctica clínica habitual. Quizás la más importante es la preocupación que existe por la seguridad a largo plazo, ya que se desconocen los efectos secundarios que sobre la visión y salud ocular pueda tener un empleo crónico de antagonistas muscarínicos en edades tempranas.

Pero no solo existe un desconocimiento de la seguridad. El mecanismo de acción de cómo la atropina reduce la progresión de la miopía está aún por determinar. Lo lógico sería pensar que son sus acciones ciclopléjicas, las que consigan dicho efecto. Sin embargo, varias evidencias muestran lo contrario: Tropicamida (Yen et al., 1989) o Ciclopentolato (Shih et al., 1999), también antagonistas muscarínicos con acción ciclopléjica no comparten los efectos anti-miópicos de la atropina. Es más, en modelos animales de miopía cuya acomodación está mediada por receptores nicotínicos, la atropina sigue ejerciendo su efecto. Algunos datos experimentales evidencian un efecto de la atropina sobre receptores M₄ de la retina y una prevención del adelgazamiento de la coroides presente en el modelo animal de miopía estudiado. Sin embargo, otra hipótesis propone que el efecto sea independiente del antagonismo muscarínico y lo relaciona con una reducción en la síntesis de glucosaminglicanos implicados en la expansión de la esclerótica (McBrien et al., 2013).

En cualquier caso, la posibilidad de intervenir farmacológicamente en la progresión de la miopía resulta interesante y muestra un campo de investigación en el que las preguntas por resolver superan a los conocimientos actuales.

7.CONCLUSIONES

1. Tras el análisis de todos los estudios y publicaciones tanto prospectivas como retrospectivas se puede concluir que el uso de la atropina en niños ayuda a reducir la progresión de la miopía.
2. Se ha evidenciado que a diferentes dosis de atropina se retrasa la progresión de la miopía al frenar el crecimiento axial del ojo.
3. Las dosis altas de atropina parecen incrementar el efecto de rebote miópico después del tratamiento, así como aumentar los efectos secundarios (fotofobia e imposibilidad para acomodar en cerca).
4. En cambio, las dosis más bajas están relacionadas con menos reacciones adversas y con un menor efecto rebote. La atropina al 0,01% puede representar el enfoque más razonable para el retraso de la miopía en los niños, al presentar un efecto más sostenido en el tiempo y menores efectos secundarios. Sin embargo, aún se discute el momento óptimo para iniciar e interrumpir este tratamiento.
5. La mayoría de estos estudios fueron realizados en el continente asiático y es posible que no se puede generalizar a otras poblaciones.
6. Se necesitan más estudios bien diseñados que evidencien estos efectos en pacientes no asiáticos, comparen distintas dosis de atropina y delimiten una duración y edad óptima del tratamiento.

8.BIBLIOGRAFÍA

- Atchison DA, Pritchard N, Schmid KL. Peripheral refraction along the horizontal and vertical visual fields in myopia. *Vision Res.* 2006; 46(8-9): 1450-1458.
- Avila MP, Weiter JJ, Jalkh AE, Trempe CL, Pruett RC, Schepens CL. Natural history of choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Ophthalmology.* 1984; 91(12): 1573-1581.
- Brodstein RS, Brodstein DE, Olson RJ, Hunt SC, Williams RR. The treatment of myopia with atropine and bifocals. A long-term prospective study. *Ophthalmology.* 1984; 91(11): 1373-1379.
- Chia A, Chua WH, Cheung YB, Wong WL, Lingham A, Fong A, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia: safety and efficacy of 0.5%, 0.1%, and 0.01% doses (Atropine for the Treatment of Myopia 2). *Ophthalmology.* 2012; 119(2): 347-354.
- Chia A, Lu QS, Tan D. Five-Year Clinical Trial on Atropine for the Treatment of Myopia 2: Myopia Control with Atropine 0.01% Eyedrops. *Ophthalmology.* 2016; 123(2): 391-399.
- Chiang MF, Kouzis A, Pointer RW, Repka MX. Treatment of childhood myopia with atropine eyedrops and bifocal spectacles. *Binocul Vis Strabismus Q.* 2001; 16(3): 209-215.

- Chua WH, Balakrishnan V, Chan YH, Tong L, Ling Y, Quah BL, Tan D. Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology*. 2006; 113(12): 2285-2291.
- Cooper J, Eisenberg N, Schulman E, Wang FM. Maximum atropine dose without clinical signs or symptoms. *Optom Vis Sci*. 2013; 90(12): 1467-1472.
- Curtin BJ. Basic science and clinical management. *The Myopias*. 1985; 237-245.
- Curtin BJ. Physiopathologic aspects of scleral stress-strain. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1969; 67: 417-461.
- Curtin BJ. The posterior staphyloma of pathologic myopia. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1977; 75: 67–86.
- 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; 120(7): 1482-1491.
- García S. Prevalencia refractiva en una población mediterránea española. *Gaceta Óptica*. 2010; 448: 34-38.
- Goldschmidt E. On the etiology of myopia. An epidemiological study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1968; 98:1.

- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, Jong M, Naidoo KS, Sankaridurg P, Wong TY, Naduvilath TJ, Resnikoff S. Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016; 123(5): 1036-1042.
- Hoogerheide J, Rempt F, Hoogenboom WP. Acquired myopia in young pilots. *Ophthalmologica*. 1971; 163(4): 209-215.
- Jessen F, Wiese B, Bachmann C, Eifflaender-Gorfer S, Haller F, Kölsch H, Luck T, Mösch E, van den Bussche H, Wagner M, Wollny A, Zimmermann T, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Romberg HP, Weyerer S, Kaduszkiewicz H, Maier W, Bickel H. Prediction of dementia by subjective memory impairment: effects of severity and temporal association with cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(4): 414-422.
- Lasowski F, Sheardown H. Atropine and Roscovitine Release from Model Silicone Hydrogels. *Optom Vis Sci*. 2016; 93(4): 404-411.
- Lin LL, Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ, Lee LA, Hung PT. Epidemiologic study of the prevalence and severity of myopia among schoolchildren in Taiwan in 2000. *J Formos Med Assoc*. 2001; 100(10): 684-691.
- Loughman J, Flitcroft DI. The acceptability and visual impact of 0.01% atropine in a Caucasian population. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100(11): 1525-1529.

- McBrien NA, Stell WK, Carr B. How does atropine exert its anti-myopia effects? *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013; 33(3): 373-378.
- Morgan I, Rose K. How genetic is school myopia?. *Prog Retin Eye Res.* 2005; 24(1): 1-38.
- Multi-Ethnic Pediatric Eye Disease Study Group. Prevalence of myopia and hyperopia in 6- to 72-month-old african american and Hispanic children: the multi-ethnic pediatric eye disease study. *Ophthalmology.* 2010; 117(1): 140-147.
- Mutti DO, Sholtz RI, Friedman NE, Zadnik K. Peripheral refraction and ocular shape in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000; 41(5): 1022-1030.
- Rothlin RP. *Farmacología I. Colinérgicos y Anticolinérgicos.* 2003. [en línea]. [consultado en Diciembre de 2017]. Disponible en: <https://farmacomedia.files.wordpress.com/2010/03/apunte-farmacologia-de-sistema-colinergico.pdf>
- Ruiz J, Madrid D, Barra-Lázaro F, Romero R. Prevalencia de errores refractivos en la población joven-urbana de Mozambique. *Gaceta de Optometría y óptica oftálmica.* 2013; 477.
- Shih YF, Chen CH, Chou AC, Ho TC, Lin LL, Hung PT. Effects of different concentrations of atropine on controlling myopia in myopic children. *J Ocul Pharmacol Ther.* 1999; 15(1): 85-90.

- Shih YF, Hsiao CK, Chen CJ, Chang CW, Hung PT, Lin LL. An intervention trial on efficacy of atropine and multi-focal glasses in controlling myopic progression. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001; 79(3): 233-236.
- Siatkowski RM. Myopia prevention: Newton is still right. *J AAPOS.* 2015; 19(6): 494-495.
- Smith EL. The Charles F. Prentice Award Lecture 2010: A Case for Peripheral Optical Treatment Strategies for Myopia. *Optom Vis Sci.* 2011; 88(9): 1029-1044.
- Syniuta LA, Isenberg SJ. Atropine and bifocals can slow the progression of myopia in children. *Binocul Vis Strabismus Q.* 2001; 16(3): 203-208.
- Vitale S, Ellwein L, Cotch MF, Ferris FL, Sperduto RD. Prevalence of refractive error in the United States, 1999–2004. *Arch Ophthalmol.* 2008; 126: 1111–1119.
- Vitale S, Sperduto RD, Ferris FL. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971-1972 and 1999-2004. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127(12): 1632-1639.
- Walline JJ, Lindsley K, Vedula SS, Cotter SA, Mutti DO, Twelker JD. Interventions to slow progression of myopia in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 12.
- 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; 120(5): 1080-1085.

- Yen MY, Liu JH, Kao SC, Shiao CH. Comparison of the effect of atropine and cyclopentolate on myopia. *Ann Ophthalmol.* 1989; 21(5): 180-182.