


Atropina para el manejo de la miopía progresiva y prevención de la miopía magna en niños



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud




INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA - RÁPIDA

Atropina para el manejo de la miopía progresiva y prevención de la miopía magna en niños


Ciudad de Lima / Perú / Diciembre de 2019

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Dr. Hans Demetrio Vásquez Soplopucó
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA


Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria fue generado en respuesta a un requerimiento del Instituto Nacional de Salud del Niño.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Autor

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹
Patricia Caballero¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/evaluaciones-de-tecnologias-sanitarias>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-NoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Atropina para el manejo de la miopía progresiva y prevención de la miopía magna en niños. Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Setiembre de 2019. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria-Rápida N° 30-2019.



	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02


TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE	7
RESUMEN EJECUTIVO	8
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO	13
III. MÉTODO	13
IV. RESULTADOS.....	15
V. CONCLUSIONES	21
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	22
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	22
VIII. FINANCIAMIENTO	22
IX. REFERENCIAS.....	23
X. ANEXOS	25

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

MENSAJES CLAVE

- Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña.
- La miopía es un trastorno de visión refractiva causado por el desenfoque de los objetos vistos a distancia. La miopía es el trastorno de visión refractiva más común en los niños. En Perú, se estima que un 7,3% de niños entre los 3 y 11 años de edad han sido diagnosticados con un error de refracción visual.
- Atropina es un agente antimuscarínico cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva de los receptores de acetilcolina posganglionares y la acción vagolítica directa. Los principales eventos adversos serios son fotofobia y visión borrosa. Su uso para evitar la progresión de la miopía no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), ni por la European Medicines Agency (EMA). En Perú, la solución oftálmica de atropina al 0,01% no cuenta con ningún registro sanitario vigente.
- El objetivo de la ETS rápida fue describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de atropina para el manejo de la miopía progresiva y prevención de la miopía magna en niños.
- La pregunta PICO formulada fue la siguiente, **P:** Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de miopía; **I:** sulfato de atropina al 0,01%; **C:** placebo o sulfato de atropina en concentraciones distintas a 0,01%; **O:** progresión de la miopía, cambios en la longitud axial, cambios en la amplitud de la acomodación, cambios en el diámetro pupilar y otros eventos adversos.
- Se identificó cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y dos guías de práctica clínica (GPC) que respondieron a la pregunta PICO de interés.
- El uso de atropina al 0,01% redujo significativamente la progresión de la miopía a los cinco años de tratamiento, y produjo menores cambios en la amplitud de acomodación y diámetro pupilar mesópico, comparado con concentraciones más altas (hasta un 0,5%).
- El efecto rebote sobre la progresión de la miopía tras la suspensión del tratamiento ocurre hasta en un 56% de pacientes, aunque en menor medida en el grupo tratado con atropina al 0,01% (24%) en comparación con concentraciones más altas (hasta un 0,5%).
- Una GPC recomienda atropina en dosis bajas como alternativa para el control de la progresión de la miopía, mientras otra GPC no incluye su uso dentro de sus recomendaciones.
- La mayoría de ensayos clínicos tuvieron bajo riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Las GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad de 50,9% y 84,7%.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud del Niño; la cual motivó la realización de la pregunta PICO por parte de médicos y especialistas de la siguiente manera, **P:** Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de miopía.; **I:** sulfato de atropina al 0,01%; **C:** placebo o sulfato de atropina en concentraciones distintas a 0,01% **O:** progresión de la miopía, cambios en la longitud axial, cambios en la amplitud de la acomodación, cambios en el diámetro pupilar y otros eventos adversos

a. Cuadro clínico


La miopía es un trastorno de visión refractiva causado por el desenfoque de los objetos vistos a distancia, comúnmente resultado del alargamiento anormal del globo ocular, y que hace que la imagen refractiva formada por la córnea y el cristalino se enfoque en un punto frente a los fotorreceptores de la retina. La miopía es el trastorno de visión refractiva más común en los niños y su prevalencia varía entre poblaciones de diferentes regiones y etnias, siendo más alta en áreas urbanas y en población de raza china. En Perú, un 7,3% de niños entre los 3 y 11 años de edad han sido diagnosticados con un error de refracción visual (incluyendo miopía, hipermetropía o astigmatismo).

b. Tecnología sanitaria

La atropina es un agente antimuscarínico cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva de los receptores de acetilcolina posganglionares y la acción vagolítica directa. La solución oftálmica está indicada para ciclopejía, midriasis y penalización del ojo sano en el tratamiento de ambliopía. Su uso para evitar la progresión de la miopía no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), ni por la European Medicines Agency (EMA). Los eventos adversos más comunes incluyen dolor ocular, picazón, visión borrosa, fotofobia, queratitis superficial, disminución del lagrimeo, conjuntivitis papilar, dermatitis de contacto y edema palpebral. Los principales eventos adversos serios son fotofobia y visión borrosa. En Perú, el sulfato de atropina al 0,01% no cuenta con ningún registro sanitario vigente.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de atropina para el manejo de la miopía progresiva y prevención de la miopía magna en niños.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02


METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática en Medline (Pubmed), The Cochrane Library y LILACS utilizando la estrategia de búsqueda descrita en el Anexo 01. Ésta se complementó con la búsqueda de evidencia en páginas institucionales de agencias gubernamentales y buscadores genéricos. Se priorizó la identificación y selección de ensayos clínicos aleatorizados controlados, revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados controlados, guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) y evaluaciones económicas (EE) de América Latina. La calidad de la evidencia se valoró usando las siguientes herramientas: AMSTAR 2 para la valoración de la calidad de RS, la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane para ensayos clínicos y AGREE II para valorar el rigor metodológico de las GPC.

RESULTADOS

Se identificó cuatro ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y dos guías de práctica clínica (GPC).

- **Cambios en el error refractivo:** Al año y dos años de seguimiento, las concentraciones más altas de atropina (0,05% y 0,5%) produjeron menor progresión de la miopía en comparación con atropina al 0,01%. Sin embargo, a los cinco años atropina al 0,01% produjo menor progresión de la miopía, comparado con concentraciones más altas (0,1% y 0,5%).
- **Cambios en la longitud axial:** Las concentraciones más altas de atropina (0,1%, 0,025% y 0,5%) produjeron menor cambio en la longitud axial al año y dos años de seguimiento, comparado con atropina al 0,01%.
- **Cambios en la amplitud de acomodación:** Atropina al 0,01% produjo menor cambio en la amplitud de acomodación al año y dos años de seguimiento, respecto a concentraciones más altas de atropina (0,1%, 0,025% y 0,5%).
- **Cambios en el diámetro pupilar mesópico:** Atropina al 0,01% produjo menor cambio en el diámetro pupilar mesópico al año y dos años de seguimiento, respecto a concentraciones más altas de atropina (0,1%, 0,025% y 0,5%).
- **Efecto rebote tras la suspensión del tratamiento:** Cuando se suspendió por 12 meses el tratamiento con atropina seguido durante dos años, el 56% de niños tuvo progresión de la miopía mayor a 0,50D. Este efecto fue menor en el grupo de atropina al 0,01% (24%), comparado con atropina al 0,1% (59%) y atropina al 0,5% (68%).


	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- La GPC del International Myopia Institute (IMI) incluye la atropina en dosis bajas como alternativa para el tratamiento de miopía superior a -0,5D. La GPC de Colombia no incluye el uso de atropina como recomendación para el control de la progresión de la miopía.
- La mayoría de ensayos clínicos tuvieron bajo riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. La GPC de IMI obtuvo una valoración global de la calidad del 50,9%, mientras que la GPC de Colombia obtuvo una valoración del 84,7%.

CONCLUSIONES

- El uso de atropina al 0,01% redujo significativamente la progresión de la miopía a los cinco años de tratamiento, y produjo menores cambios en la amplitud de acomodación y diámetro pupilar mesópico, comparado con concentraciones más altas (hasta un 0,5%).
- El efecto rebote sobre la progresión de la miopía tras la suspensión del tratamiento ocurre hasta en un 56% de pacientes, aunque en menor medida en el grupo tratado con atropina al 0,01% (24%) en comparación con concentraciones más altas (hasta un 0,5%).
- Una GPC recomienda atropina en dosis bajas como alternativa para el control de la progresión de la miopía, mientras otra GPC no la incluye dentro de sus recomendaciones.
- La mayoría de ensayos clínicos tuvieron bajo riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Las GPC incluidas obtuvieron un promedio global de calidad de 50,9% y 84,7%.

PALABRAS CLAVES: atropina, miopía, niño, adolescente, evaluación de la tecnología biomédica.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

I. INTRODUCCIÓN

Este documento técnico se realiza a solicitud del Instituto Nacional de Salud del Niño. La Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) del Instituto Nacional de Salud, en el marco de sus competencias, analizó el pedido y tras la coordinación con los responsables asignados de la institución solicitante se establecieron y consensuaron los alcances de la evaluación, tales como la población de estudio, intervención, comparadores y desenlaces.


a. Cuadro clínico

La miopía es el trastorno de visión refractiva más común en los niños. Se caracteriza por el desenfoque de los objetos vistos a distancia, y es comúnmente resultado del alargamiento anormal del globo ocular, que hace que la imagen refractiva formada por la córnea y el cristalino se enfoque en un punto frente a los fotorreceptores de la retina y no sobre la superficie de ésta (1).

La miopía es el trastorno ocular más común a nivel mundial, y se estima que afecta a aproximadamente 312 millones de personas (2,3). Su prevalencia en la población infantil varía entre poblaciones de diferentes regiones y etnias, siendo más alta en áreas urbanas y en población de raza china (4). En Perú, según datos de la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2018, un 7,3% de niños entre 3 y 11 años de edad fueron diagnosticados con un error de refracción visual (incluyendo miopía, hipermetropía o astigmatismo).

El desarrollo de la miopía es el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales. La prevalencia de miopía es mayor en individuos cuyos padres son miopes, mientras que estudios poblacionales sugieren que el desarrollo de la miopía está asociado con la educación y la cantidad de tiempo que se dedica al trabajo de cerca (2).

La miopía se define como una condición en la cual el error de refracción equivalente esférico objetivo es $\leq -0,50D$ en cualquier ojo, mientras que en la miopía alta el error de refracción es $\leq -5,00D$ en cualquier ojo (5). Ambas condiciones se han relacionado con el desarrollo de afecciones patológicas graves, como la degeneración macular, los desprendimientos de retina, el glaucoma y las cataratas (2).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Se han propuesto diferentes medidas centradas en la prevención del alargamiento axial o la disminución de la progresión de los errores de refracción de la miopía, incluyendo fármacos como atropina, tropicamida o pirenzepina (aunque ninguno de ellos cuenta con aprobación de la FDA para esta indicación); modificaciones correctivas como la ortoqueratología, anteojos o lentes de contacto que modifican el desenfoco periférico y lentes de contacto de adición progresiva; y cambios de comportamiento, como la cantidad de tiempo dedicado al trabajo de cerca o tiempo al aire libre (2,6).

El manejo apropiado de la progresión de la miopía es fundamental, dado que los errores de refracción no corregidos contribuyen a una importante pérdida de la visión y los costos asociados a proporcionar tratamientos correctivos a errores refractarios imponen desafíos importantes a los países en desarrollo (6).

b. Tecnología sanitaria

La atropina es un agente antimuscarínico cuyo mecanismo de acción se basa en la inhibición competitiva de los receptores de acetilcolina posganglionares y la acción vagolítica directa (7). La solución oftálmica de sulfato de atropina está indicada para ciclopejía, midriasis y penalización del ojo sano en el tratamiento de ambliopía. Su uso para evitar la progresión de la miopía no ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) (9), ni por la European Medicines Agency (EMA) (10).

Se han identificado reacciones adversas oculares asociadas con su uso, como dolor ocular, picazón, visión borrosa, fotofobia, queratitis superficial o disminución del lagrimeo; y reacciones alérgicas como conjuntivitis papilar, dermatitis de contacto o edema palpebral. También se han identificado eventos adversos sistémicos relacionados con su acción antimuscarínica como sequedad de la piel, boca y garganta debido a la disminución de las secreciones de las membranas mucosas; inquietud, irritabilidad o delirio por la estimulación del sistema nervioso central; taquicardia; y enrojecimiento de la piel de la cara y el cuello (8).

Las principales reacciones adversas serias son fotofobia y visión borrosa, que pueden durar hasta dos semanas debido a la falta de respuesta de la pupila y ciclopejía; y elevación de la presión arterial, por lo cual no se recomienda administrar conjuntamente con inhibidores de la monoaminoxidasa debido a su potencial de precipitar crisis hipertensivas (8).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

En Perú, el sulfato de atropina al 0,01% no cuenta con ningún registro sanitario vigente. En concentraciones distintas, se observan dos registros sanitarios vigentes (EN05374 y NG5375) para el sulfato de atropina al 1%, como medicamento genérico, ambos producidos por Laboratorios Lansier S.A.C (11).

En el Observatorio de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (12), se observa que el costo del sulfato de atropina al 0,01% es de S/. 29, aunque el registro sanitario del medicamento (EG6249, Laboratorios Hannai, Argentina) se encuentra actualmente vencido.

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de atropina para el manejo de la miopía progresiva y prevención de la miopía magna en niños.


III. MÉTODO

a. Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es el nivel de eficacia y seguridad del uso de para el manejo de la miopía progresiva y prevención de la miopía magna en niños? (**Tabla 3**).

Tabla 3. Pregunta PICO.

P	Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de miopía.
I	Sulfato de atropina, solución oftálmica al 0,01%
C	Placebo o no tratamiento Sulfato de atropina, solución oftálmica en concentraciones distintas a 0,01%
O	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progresión de la miopía. • Cambios en la longitud axial. <p>Seguridad:</p>

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición Nº 02

	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios en la amplitud de la acomodación. • Cambios en el diámetro pupilar • Otros eventos adversos
--	---

b. Estrategia de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del sulfato de atropina al 0,01% en el manejo de la progresión de la miopía, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos Medline, Embase, The Cochrane Library y LILACS. La fecha de búsqueda fue el 16 de setiembre de 2019. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.


Para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnología sanitaria (ETS) se desarrolló una búsqueda directa en repositorios digitales de agencias elaboradoras de estos documentos. Las estrategias de búsqueda se presentan en los **Anexos 01, 02 y 03**.

c. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes bases de datos fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección de estudios fue limitada a ensayos clínicos aleatorizados controlados y revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados controlados, con o sin meta-análisis, publicados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación. En caso de hallar más de una revisión sistemática que reporte información sobre un mismo desenlace, se preferirá aquella que haya realizado una síntesis cuantitativa y/o incluya el periodo de búsqueda más reciente.

d. Evaluación de calidad

La valoración de la calidad de las fuentes de información incluidas en el presente documento técnico fue realizada por un solo revisor, empleando las siguientes herramientas metodológicas:

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Revisiones sistemáticas: se utilizó la herramienta AMSTAR 2 (13). Esta herramienta consta de dieciséis ítems distintos, de los cuales siete ítems son considerados críticos y nueve ítems no críticos. En base a ello, la confianza en una revisión sistemática puede ser considerada alta (ninguna debilidad crítica y hasta una no crítica), media (ninguna debilidad crítica y más de una debilidad no crítica), baja (hasta una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas) o críticamente baja (más de una debilidad crítica, con o sin debilidades no críticas).

Ensayos clínicos aleatorizados: se valoró el riesgo de sesgo de los estudios utilizando la herramienta propuesta por la colaboración Cochrane (14), la cual incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo.


Guías de práctica clínica: se evaluó la calidad metodológica utilizando el instrumento AGREE II (15), compuesto por 23 ítems organizados en seis dominios: alcance y objetivo; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad de la presentación; aplicabilidad; e independencia editorial.

IV. RESULTADOS

a. Selección de estudios

Se identificaron cuatro ensayos clínicos aleatorizados (16–19) y dos guías de práctica clínica (20,21) que respondieron a la pregunta PICO de interés. No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria, ni evaluaciones económicas realizadas en Perú u otros países de América Latina (**Figura 1**).

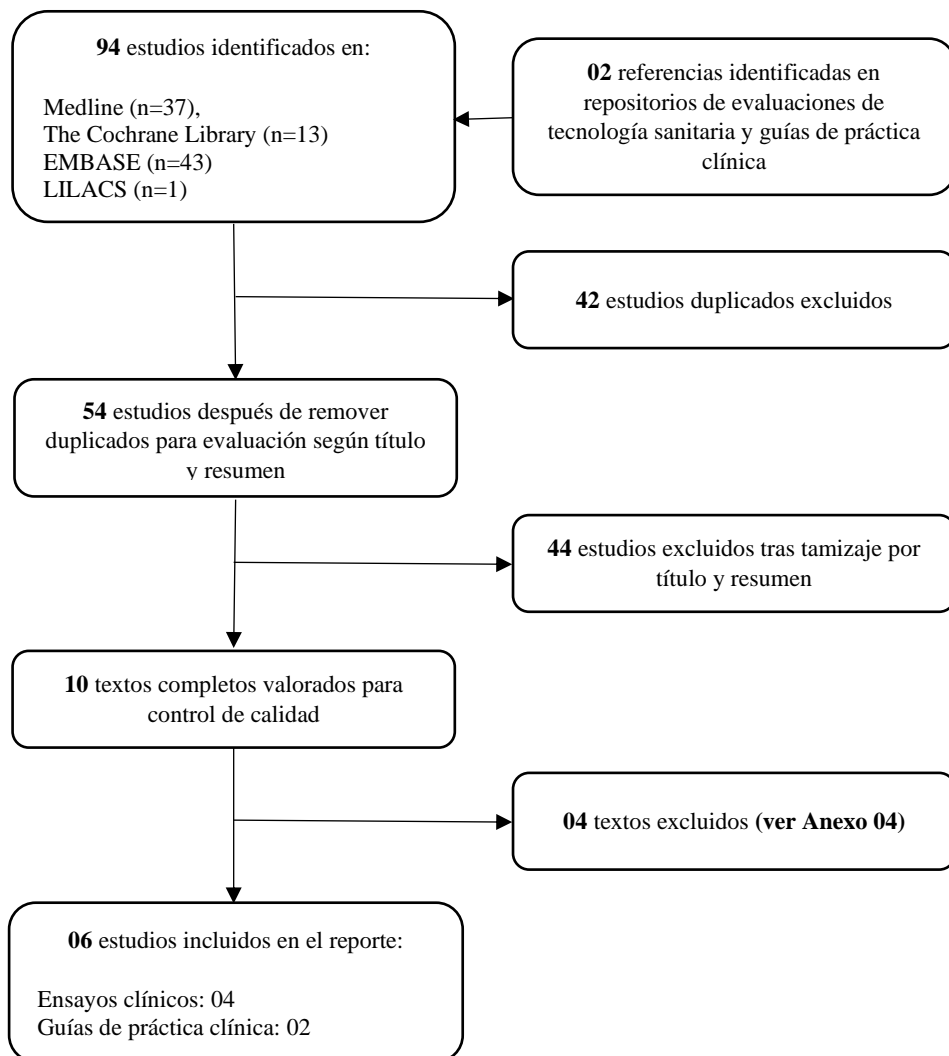
Todos los artículos seleccionados correspondieron a ensayos clínicos aleatorizados (ECA) publicados entre los años 2012 y 2018. Tres estudios fueron desarrollados en China (16,18,19) y uno en España (17). Dos artículos correspondieron a un mismo ensayo clínico (ATOM 2) con diferentes periodos de seguimiento (18,19). La edad de la población incluida en los estudios varió entre 4 y 12 años. El número de participantes varió entre 200 y 438. Tres estudios compararon el sulfato de atropina al 0,01% con el mismo medicamento en diferentes concentraciones (uno


	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

estudio además incluyó un grupo control que recibió placebo) (16,18,19) y el estudio restante lo hizo con un grupo control que no recibió ningún tratamiento (17). Tres estudios fueron financiados por organismos gubernamentales (16,18,19) y un estudio no informó sobre su financiamiento (17).

Las dos GPC incluidas fueron desarrolladas por el International Myopia Institute (IMI) (20) y el Ministerio de Salud de Colombia (21), y publicadas en el 2018 y 2016, respectivamente.

Figura 1. Flujograma de selección de artículos.



	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

b. Principales resultados

El resumen de los principales resultados se describe en el **Anexo 06**.

Resultados relacionados con la eficacia


Progresión de la miopía

Dos ECA informaron resultados de la progresión de la miopía durante el primer año de tratamiento con atropina en diferentes concentraciones. En el estudio de Chía et al. (2012) (19), el grupo tratado con atropina al 0,01% tuvo mayor progresión de la miopía ($-0,43D \pm 0,52$), comparado con el grupo tratado con atropina al 0,5% ($-0,17 \pm 0,47$) ($p < 0,05$), sin diferencias significativas con el grupo tratado con atropina al 0,1% ($-0,31D \pm 0,50$). En el estudio de Yam et al. (16), el grupo tratado con atropina al 0,01% tuvo mayor progresión de la miopía ($-0,59D \pm 0,61$) comparado con el grupo tratado con atropina al 0,05% ($-0,27D \pm 0,61$) ($p < 0,001$), menor progresión de la miopía comparado con placebo ($-0,81D \pm 0,53$) ($p = 0,006$), sin diferencias significativas con el grupo tratado con atropina al 0,025%.

En un periodo de seguimiento de dos años, el estudio de Chía et al. (2012) (19) observó mayor progresión de la miopía en el grupo de pacientes tratados con atropina al 0,01% ($-0,43D \pm 0,52$) comparado el grupo tratado con atropina al 0,5% ($-0,17D \pm 0,47$), sin diferencias significativas con el grupo tratado con atropina al 0,1%.

En un periodo de seguimiento de cinco años, el estudio de Chía et al. (2016) (18) observó menor progresión de la miopía en el grupo tratado con atropina al 0,01% ($-1,38D \pm 0,98$), comparado con el grupo tratado con atropina al 0,1% ($-1,83 \pm 1,16$) ($p = 0,003$) y con el grupo tratado con atropina al 0,5% ($-1,98 \pm 1,10$) ($p = 0,001$). El estudio de Díaz-Llopis et al. (17), observó una progresión media anual de la miopía menor en el grupo tratado con atropina al 0,01% ($-0,14D \pm 0,35$) en comparación con un grupo que no recibió ningún tratamiento ($-0,65 \pm 0,54$) ($p < 0,01$).

Cambios en la longitud axial

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

En un periodo de seguimiento de un año, el estudio de Chía et al. (2012) (19) informó que los pacientes en el grupo de atropina al 0,01% tuvieron mayor incremento promedio en la longitud axial ($0,24\text{mm} \pm 0,19$) comparado con el grupo de atropina al 0,1% ($0,13\text{mm} \pm 0,18$) ($p < 0,05$) y con el grupo de atropina al 0,5% ($0,11\text{mm} \pm 0,17$). En el estudio de Yam et al. (16), el grupo de atropina al 0,01% tuvo mayor incremento promedio en la longitud axial ($0,36\text{ mm} \pm 0,29$) que el grupo de atropina al 0,025% ($0,29\text{ mm} \pm 0,20$) ($p = 0,02$) y que el grupo de atropina al 0,5% ($0,20\text{ mm} \pm 0,25$) ($p < 0,001$).


En un periodo de seguimiento de dos años, el estudio de Chía et al. (2016) (18) informó que los pacientes en el grupo de atropina al 0,01% tuvieron mayor incremento promedio en la longitud axial ($0,41\text{mm} \pm 0,32$) comparado con el grupo de atropina al 0,1% ($0,28\text{ mm} \pm 0,27$) ($p < 0,05$) y con el grupo de atropina al 0,5% ($0,27\text{ mm} \pm 0,25$).

En un periodo de seguimiento de cinco años, el estudio de Chía et al (2016) (18) informó que el grupo de pacientes tratados con atropina al 0,01% tuvo menor incremento promedio en la longitud axial ($0,75\text{ mm} \pm 0,48$) comparado con el grupo tratado con atropina al 0,1% ($0,85\text{mm} \pm 0,53$) y con el grupo tratado con atropina al 0,5% ($0,87\text{mm} \pm 0,49$), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Resultados relacionados con la seguridad

Cambios en la amplitud de la acomodación

En un periodo de seguimiento de un año, Chia et al. (2012) (19) observaron un menor cambio en la amplitud de acomodación en el grupo tratado con atropina al 0,01% ($-4,4\text{D} \pm 4,9$) comparado con el grupo tratado con atropina al 0,1% ($-10,9\text{D} \pm 4,0$) ($p < 0,001$) y con el grupo tratado con atropina al 0,5% ($-12,4\text{D} \pm 3,3$) ($p < 0,001$). Similares hallazgos fueron observados por Yam et al. (16), quienes reportaron un menor cambio en la amplitud de acomodación en el grupo tratado con atropina al 0,01% ($-0,26\text{D} \pm 3,04$) comparado con el grupo tratado con atropina al 0,025% ($-1,61\text{D} \pm 2,61$) ($p = 0,001$) y con el grupo tratado con atropina al 0,05% ($-1,98\text{D} \pm 2,82$) ($p < 0,001$), sin diferencias significativas comparado con placebo.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

En un periodo de seguimiento de dos años, Chia et al. (2012) (19) observaron un menor cambio en la amplitud de acomodación en el grupo tratado con atropina al 0,01% ($-4,6D \pm 4,2$) comparado con el grupo tratado con atropina al 0,1% ($-10,1D \pm 4,3$) ($p < 0,001$) y con el grupo tratado con atropina al 0,5% ($-11,8D \pm 4,4$) ($p < 0,001$).


Diámetro pupilar

En un periodo de seguimiento de un año, Chia et al. (2012) (19) observaron un menor cambio en el diámetro pupilar mesópico en el grupo tratado con atropina al 0,01% ($1,15 \text{ mm} \pm 0,78$) comparado con el grupo tratado con atropina al 0,1% ($2,77 \text{ mm} \pm 1,03$) ($p < 0,05$) y con el grupo tratado con atropina al 0,5% ($3,50 \text{ mm} \pm 1,05$) ($p < 0,05$). Similares hallazgos fueron observados por Yam et al. (16), quienes reportaron un menor cambio en el diámetro pupilar mesópico en el grupo tratado con atropina al 0,01% ($0,23 \text{ mm} \pm 0,46$) comparado con el grupo tratado con atropina al 0,025% ($0,43 \pm 0,61$) ($p = 0,003$) y con el grupo tratado con atropina al 0,05% ($0,58 \text{ mm} \pm 0,63$) ($p < 0,001$).

En un periodo de seguimiento de dos años, Chia et al. (2012) (19) observaron un menor cambio en el diámetro pupilar mesópico en el grupo tratado con atropina al 0,01% ($1,15 \text{ mm} \pm 0,71$) comparado con el grupo tratado con atropina al 0,1% ($2,71 \text{ mm} \pm 1,12$) ($p < 0,05$) y con el grupo tratado con atropina al 0,5% ($3,56 \text{ mm} \pm 1,14$) ($p < 0,05$).

Otros eventos adversos

El estudio de Chia et al. (19) no mostró diferencias significativas en el perfil de eventos adversos entre las diferentes concentraciones de atropina tras un año de seguimiento, siendo el más frecuente la pérdida de más de una línea en la agudeza visual a distancia mejor corregida (13% en el grupo de atropina al 0,01%). Adicionalmente, el estudio de Yam et al. (16) mostró menor frecuencia de fotofobia a las 2 semanas en el grupo tratado con atropina al 0,01% (5,5%) en comparación con el grupo tratado con atropina al 0,025% y al 0,05% ($p < 0,01$), siendo otros eventos adversos como la conjuntivitis alérgica, la necesidad de lentes progresivos, fotocromáticos u hospitalización, similares entre placebo y las diferentes concentraciones de atropina.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

En un seguimiento de cinco años, Díaz-Llopis et al. (17), observaron solo un 2% de participantes tratados con atropina al 0,01% que abandonaron el tratamiento por eventos adversos. Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron fotofobia leve, dificultades en la lectura muy próxima y excesiva midriasis.

Efecto rebote tras la suspensión del tratamiento

En el ensayo clínico ATOM2 (18) se observó que tras la suspensión por 12 meses del tratamiento con atropina seguido durante dos años, 56% de los participantes tuvieron que ser re-tratados debido a una progresión de la miopía 0,50 D o más en al menos 1 ojo. Sin embargo, la proporción de participantes re-tratados fue menor en el grupo de atropina 0,01% (24%), comparado con el grupo de atropina al 0,1% (59%) y con el grupo de atropina al 0,5% (68%).


En el estudio de Díaz-Llopis et al. (17) con un seguimiento de cinco años, la progresión de la miopía en el grupo que abandonó el tratamiento con atropina al 0,01% después de al menos 2 años de tratamiento fue de $-0,43D \pm 0,36$ por año, en comparación con $-0,14D \pm 0,35$ por año en el grupo que continuó el tratamiento durante los cinco años de duración del estudio.

Evaluaciones de tecnología sanitaria

No se identificaron evaluaciones de tecnología sanitaria.

Recomendaciones de uso en guías de práctica clínica

La GPC del International Myopia Institute (IMI) (20) recomienda no iniciar tratamiento con medicamentos o lentes de contacto a menos que la miopía sea visualmente significativa (igual o superior a -0,5D). La GPC identifica cuatro tipos de tratamiento: atropina, ortoqueratología, lentes de contacto multifocales suaves y lentes de adición progresiva. La selección del tratamiento debe realizarse en función a la progresión esperada de la miopía, reconociendo que el ritmo de progresión es mayor en personas más jóvenes, con miopía basal más alta, y que han experimentado una progresión de miopía > 0.50 D por año. En el caso de utilizar atropina en dosis bajas, son preferibles las presentaciones en monodosis, y el tratamiento debe ser supervisado a los 4-7 días del inicio, 1 mes, 3 meses y posteriormente cada 6 meses.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

La GPC de Colombia (21) no establece dentro de sus recomendaciones el tratamiento con atropina para evitar la progresión de la miopía.

Evaluaciones económicas

No se identificaron evaluaciones económicas desarrolladas en Perú, ni en otros países de América Latina.


c. Evaluación de calidad

A excepción de un estudio (17) que tuvo alto riesgo de sesgo en tres de los siete dominios evaluados, los estudios restantes (16,18,19) tuvieron bajo riesgo de sesgo en al menos cinco de estos siete dominios. Tres estudios (16,18,19) no describieron la metodología empleada para la ocultación de la selección siendo catalogados como riesgo de sesgo de selección poco claro, mientras que un estudio (17) no ocultó la asignación siendo catalogado como riesgo de sesgo de selección alto. Un estudio (17) no realizó cegamiento de los participantes y del personal, ni de los evaluadores siendo catalogado como riesgo de sesgo de realización y detección alto. Un estudio (18) tuvo un riesgo de sesgo de desgaste alto, debido a que los niños que abandonaron el tratamiento habían tenido menor progresión de miopía que aquellos que permanecieron. La evaluación de la calidad de los estudios incluidos se muestra en el **Anexo 7a**.

La valoración global de calidad fue 50,9% para la GPC de la IMI (20) y 82,3% para la GPC de Colombia (21). En el dominio correspondiente al rigor en la elaboración, la GPC de la IMI (20) obtuvo una calificación de 48,2% y la GPC de Colombia (21) obtuvo una calificación de 78,6% (**Anexo 07b**).

V. CONCLUSIONES

- Atropina es un medicamento empleado para evitar la progresión de la miopía, aunque esta indicación no ha sido aprobada por la FDA o EMA.
- Las concentraciones más altas de atropina (hasta el 0,5%) tuvieron un mayor efecto sobre la reducción de la progresión de la miopía durante los dos primeros años. Sin embargo, a los 5 años, la progresión de miopía fue mucho más baja en el grupo tratado con atropina al 0,01%, comparado con concentraciones más altas.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

- Los cambios en la amplitud de la acomodación y en el diámetro pupilar fueron significativamente mayores en los grupos tratados con concentraciones más altas de atropina, en comparación con la atropina al 0,01% observándose una relación dosis-respuesta.
- La pérdida de más de una línea en la agudeza visual a distancia mejor corregida fue uno de los eventos adversos más frecuentes en los grupos tratados con atropina, sin diferencias significativas entre las diferentes concentraciones hasta el 0,5%. Otros eventos adversos fueron leves y poco frecuentes.
- Dos estudios han observado un efecto rebote de la progresión de la miopía en los participantes que suspendieron después de dos años el tratamiento con atropina. En el grupo tratado con atropina al 0,01% este efecto se observó en un 25% de participantes, mientras que en los grupos de atropina al 0,1% y al 0,5% fue superior al 50%.
- Una GPC incluye el uso de atropina en bajas concentraciones como alternativa para la progresión de la miopía, mientras que otra no la incluye dentro de sus recomendaciones.
- La mayoría de ensayos clínicos tuvieron bajo riesgo de sesgo en la mayoría de dimensiones evaluadas. Una GPC obtuvo una valoración global de la calidad del 50,9%, mientras que la GPC restante obtuvo una valoración del 82,3%.

VI. CONTRIBUCIÓN DE EVALUADORES Y COLABORADORES


AA formuló las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información, desarrolló la síntesis y valoración crítica de los hallazgos y redactó la versión preliminar del documento. EG supervisó las diferentes etapas de elaboración y revisó la versión preliminar del documento. PC revisó la versión preliminar del documento. Todos los autores y revisores aprobaron la versión final del documento.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.


VIII. FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.


	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

IX. REFERENCIAS

1. Carr BJ, Stell WK. The Science Behind Myopia. En: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editores. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995 [citado 14 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470669/>
2. Cooper J, Tkatchenko AV. A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. Eye Contact Lens. 2018;44(4):231-47.
3. Rey-Rodríguez DV, Álvarez-Peregrina C, Moreno-Montoya J. Prevalencia y factores asociados a miopía en jóvenes. Rev Mex Oftalmol. 2017;91(5):223-8.
4. Pan C-W, Ramamurthy D, Saw S-M. Worldwide prevalence and risk factors for myopia. Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom. 2012;32(1):3-16.
5. Flitcroft DI, He M, Jonas JB, Jong M, Naidoo K, Ohno-Matsui K, et al. IMI - Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2019;60(3):M20-30.
6. Warner N. Update on myopia. Curr Opin Ophthalmol. 2016;27(5):402-6.
7. McLendon K, Preuss CV. Atropine. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 [citado 17 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470551/>
8. Atropine. US Prescribing Information. [citado 15 de septiembre de 2019]; Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/103795s55691bl.pdf
9. U.S. Food & Drug Administration. FDA Approved Drug Products. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
10. European Medicines Agency. Medicines. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
11. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 15 de septiembre de 2019]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>
12. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Observatorio de Productos Farmacéuticos. [Internet]. [citado 27 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.
14. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 2011;343:d5928.

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

15. AGREE Next Steps Consortium. El Instrumento AGREE II Versión electrónica [Internet]. [citado 27 de agosto de 2019]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
16. Yam J.C., Jiang Y., Tang S.M., Law A.K.P., Chan J.J., Wong E., et al. Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. *Ophthalmology*. 2019;126(1):113-24.
17. Diaz-Llopis M, Pinazo-Duran MD. Superdiluted atropine at 0.01% reduces progression in children and adolescents. A 5 year study of safety and effectiveness. *Atropina Superdiluida Al 001 Frena El Aumento Miopia En Ninos-Adolesc Un Estud Largo Plazo 5 Anos Evolucion Segur Efic*. 2018;93(4):182-5.
18. Chia A., Lu Q.-S., 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):391-9.
19. 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):347-54.
20. Gifford KL, Richdale K, Kang P, Aller TA, Lam CS, Liu YM, et al. IMI - Clinical Management Guidelines Report. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(3):M184-203.
21. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección temprana, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los defectos refractivos en menores de 18 años. Bogotá, Colombia: MSPS; 2016.
22. Prousalis E, Haidich A-B, Fontalis A, Ziakas N, Brazitikos P, Mataftsi A. Efficacy and safety of interventions to control myopia progression in children: an overview of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):106.
23. Gong Q., Janowski M., Luo M., Wei H., Chen B., Yang G., et al. Efficacy and adverse effects of atropine in childhood myopia a meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(6):624-30.
24. Huang J., Wen D., Wang Q., McAlinden C., Flitcroft I., Saw S.M., et al. Efficacy comparison of 16 interventions for myopia control in children: A network meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123(4):697-708.
25. Li F.F., Yam J.C. Low-Concentration Atropine Eye Drops for Myopia Progression. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa*. 2019;((Li) Department of Ophthalmology and Visual Sciences, Chinese University of Hong Kong, Kowloon, Hong Kong).

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

X. ANEXOS

ANEXO 01

DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en Medline, Embase y The Cochrane Library, vía OVID

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2019, EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to September 11, 2019, Embase 1974 to 2019 September 15, Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to September 15, 2019


N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	exp atropine/	93591
2	exp "Cholinergic antagonists"/	287353
3	(atropine or (cholinergic and antagonists)).ti,ab.	67897
4	1 or 2 or 3	309492
5	"0.01%".ti,ab.	1359774
6	4 and 5	9646
7	exp Myopia/	41284
8	Myopia.ti,ab.	35174
9	7 or 8	51960
10	exp children/ or exp child, preschool/ or exp Adolescent/ or (children* or p?ediatric* or adolescent* or childhood).ti,ab.	7195873
11	6 and 9 and 10	161
12	(Conference Abstract or Letter or Case Reports or Conference Paper or Duplicate Publication).pt. or (conference or abstract or case or report).ti.	9705350
13	11 not 12	128
14	(spa or spanish or eng or english).lg.	55379485
15	13 and 14	93
16	remove duplicates from 15	51

Fecha de búsqueda: 16 de setiembre de 2018

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en LILACS

N°	Términos de búsqueda	Resultado
1	atropine and myopia [Palabras del título]	1


Fecha de búsqueda: 16 de setiembre de 2018

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 02

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA


Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
International Myopia Institute (IMI)	Myopia and Clinical management	1	1	
World Health Organization	Myopia	0	0	
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Myopia, filter by: Document type: Guidance, clinical guidelines	1	0	Diferente patología (1)
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	Myopia	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Myopia, filter by: Product line: Methods and guidelines	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	Miopía	0	0	
Catálogo maestro de Guías de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), México	Miopía	1	0	GPC diagnóstico (1)
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	Miopía	0	0	
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	Miopía	0	0	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	Especialidad – Oftalmología y optometría	2	1	Diferente patología (1)
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Miopía	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	Miopía	0	0	

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 03

ESTRATEGIA Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	Atropina	0	0	
Observatorio de Medicamentos de Alto Impacto Financiero (OMAIF/DIME)	Atropina	0	0	
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	Atropina	0	0	
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá	Atropine Filter by product line, Health Technology Assessment	0	0	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	Atropina	0	0	
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	Filtro: Autor DIGEMID, Atropina	0	0	
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	Atropine Filter: Technology appraisal guidance, published	0	0	

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 04

MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

N°	Artículo excluido	Motivo
1	Prousali <i>et al.</i> (22)	No incluye todos los ensayos clínicos identificados en la búsqueda
2	Gong <i>et al.</i> (23)	No incluye todos los ensayos clínicos identificados en la búsqueda
3	Huang <i>et al.</i> (24)	No incluye todos los ensayos clínicos identificados en la búsqueda
4	Li <i>et al.</i> (25)	No evalúa sulfato de atropina en la concentración de 0,01%

ANEXO 05. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Autor y año de publicación	País	Diseño	Criterios de selección		Total de participantes	Intervenciones				Financiamiento
			Criterios de inclusión	Criterios de exclusión		Grupo (n)	Grupo (n)	Grupo (n)	Grupo (n)	
Yam <i>et al.</i> (2018) (16)	China	ECA, doble ciego, controlado por placebo	Niños de 4 a 12 años con refracción miope de al menos 1.0 D en ambos ojos, astigmatismo de menos de 2.5 D y progresión miope documentada de al menos 0.5 D en el último 1 año	Enfermedades oculares (ej. cataratas, enfermedades congénitas de la retina, ambliopía y estrabismo), uso previo de atropina o pirenzepina, lentes de ortoqueratología u otros métodos ópticos para el control de la miopía, alergia a la atropina o enfermedad sistémica (ej. endocrinas, cardíacas y respiratorias).	400	Atropina al 0,01% (n=110)	Atropina al 0,025% (n=108)	Atropina al 0,05% (n=109)	Placebo (n=111)	National Medical Research Council (fondos gubernamentales)
Días-Llopis <i>et al.</i> (2018) (17)	España	ECA, controlado por placebo	Niños de 9-12 años, con una miopía inicial bilateral de -0,5 a -2D, y menos de 1,5D de astigmatismo	No reportado	200	Atropina al 0,01% (n=100)	Placebo (n=100)			No reportado
Chia <i>et al.</i> (2016 y 2012) (18,19)*	China	ECA, doble ciego	Niños de 6 a 12 años con refracción miope de al menos -2.0 D en ambos ojos, astigmatismo de menos de -1.5 D y progresión miope documentada de al menos 0.5 D en el último año.	Patología ocular (ej. ambliopía, estrabismo), uso previo de atropina o pirenzepina, alergia a atropina o enfermedad sistémica (ej. enfermedades cardíacas o respiratorias).	438	Atropina al 0,01% (n=84)	Atropina al 0,1% (n=155)	Atropina al 0,5% (n=161)		National Medical Research Council (fondos gubernamentales)

* Incluye datos del ensayo clínico ATOM2 en dos periodos de seguimiento distintos.

Abreviaturas empleadas: ECA: ensayos clínico aleatorizado


ANEXO 06. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES HALLAZGOS

Desenlaces relacionados con la eficacia

Desenlace	Seguimiento	Autor, año	Intervención	Tamaño del efecto ($\bar{x} \pm DS$)*	Significancia **
Cambios en el error refractivo (en dioptrías)	1 año	Yam <i>et al.</i> , 2018 (16)	Atropina al 0,01%	-0,59 \pm 0,61	--
			Placebo	-0,81 \pm 0,53	n.s.
			Atropina al 0,025%	-0,46 \pm 0,45	n.s.
			Atropina al 0,05%	-0,27 \pm 0,61	<0,01
	1 año	Chia <i>et al.</i> , 2012 (19)	Atropina al 0,01%	- 0,43 \pm 0,52	--
			Atropina al 0,1%	- 0,31 \pm 0,50	n.s.
			Atropina al 0,5%	- 0,17 \pm 0,47	<0,05
	2 años	Chia <i>et al.</i> , 2012 (19)	Atropina al 0,01%	- 0,49 \pm 0,63	--
			Atropina al 0,1%	- 0,38 \pm 0,60	n.s.
			Atropina al 0,5%	- 0,30 \pm 0,60	<0,02
	5 años	Chia <i>et al.</i> , 2016 (18)	Atropina al 0,01%	-1,38 \pm 0,98	--
			Atropina al 0,1%	-1,83 \pm 1,16	0,003
Atropina al 0,5%			-1,98 \pm 1,10	0,001	

* Media \pm desviación estándar

** valor < 0,05 indican diferencias estadísticamente significativas con atropina al 0,01%


	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Desenlaces relacionados con la eficacia

Desenlace	Seguimiento	Autor, año	Intervención	Tamaño del efecto (x ± DS)*	Significancia **
Cambios en la longitud axial (en milímetros)	1 año	Yam <i>et al.</i> , 2018 (16)	Atropina al 0,01%	0,36 ± 0,29	--
			Placebo	0,41 ± 0,22	n.s.
			Atropina al 0,025%	0,29 ± 0,20	0,02
			Atropina al 0,05%	0,20 ± 0,25	<0,001
	1 año	Chia <i>et al.</i> , 2012 (19)	Atropina al 0,01%	0,24 ± 0,19	--
			Atropina al 0,1%	0,13 ± 0,18	<0,05
			Atropina al 0,5%	0,11 ± 0,17	<0,05
	2 años	Chia <i>et al.</i> , 2012 (19)	Atropina al 0,01%	0,41 ± 0,32	--
			Atropina al 0,1%	0,28 ± 0,27	<0,05
Atropina al 0,5%			0,27 ± 0,25	<0,05	

* Media ± desviación estándar

** valor < 0,05 indican diferencias estadísticamente significativas con atropina al 0,01%


	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Desenlaces relacionados con la seguridad

Desenlace	Seguimiento	Autor, año	Intervención	Tamaño del efecto (x ± DS)*	Significancia **
Cambios en la amplitud de la acomodación (en dioptrías)	1 año	Yam <i>et al.</i> , 2018 (16)	Atropina al 0,01%	- 0,26 ± 3,04	--
			Placebo	- 0,32 ± 2,91	n.s.
			Atropina al 0,025%	- 1,61 ± 2,61	0,001
			Atropina al 0,05%	- 1,98 ± 2,82	<0,001
	1 año	Chia <i>et al.</i> , 2012 (19)	Atropina al 0,01%	- 4,4 ± 4,9	--
			Atropina al 0,1%	- 10,9 ± 4,0	<0,001
			Atropina al 0,5%	- 12,4 ± 3,3	<0,001
	2 años	Chia <i>et al.</i> , 2012 (19)	Atropina al 0,01%	- 4,6 ± 4,2	--
			Atropina al 0,1%	- 10,1 ± 4,3	<0,001
Atropina al 0,5%			- 11,8 ± 4,4	<0,001	

* Media ± desviación estándar

** valor < 0,05 indican diferencias estadísticamente significativas con atropina al 0,01%


	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

Desenlaces relacionados con la seguridad

Desenlace	Seguimiento	Autor, año	Intervención	Tamaño del efecto (x ± DS)*	Significancia **
Cambios en el diámetro pupilar mesópico (en milímetros)	1 año	Yam <i>et al.</i> , 2018 (16)	Atropina al 0,01%	0,23 ± 0,46	--
			Placebo	0,02 ± 0,55	0,001
			Atropina al 0,025%	0,43 ± 0,61	0,003
			Atropina al 0,05%	0,58 ± 0,63	<0,001
	1 año	Chia <i>et al.</i> , 2012 (19)	Atropina al 0,01%	1,15 ± 0,78	--
			Atropina al 0,1%	2,77 ± 1,03	<0,05
			Atropina al 0,5%	3,50 ± 1,05	<0,05
	2 años	Chia <i>et al.</i> , 2012 (19)	Atropina al 0,01%	1,15 ± 0,71	--
			Atropina al 0,1%	2,71 ± 1,12	<0,05
Atropina al 0,5%			3,56 ± 1,14	<0,05	

* Media ± desviación estándar

** valor < 0,05 indican diferencias estadísticamente significativas con atropina al 0,01%

	FORMULARIO	FOR-CNSP-326
	INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA RÁPIDA EN LA UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA	Edición N° 02

ANEXO 07

RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

ANEXO 7a. Evaluación de los ensayos clínicos identificados, mediante la herramienta de la Colaboración Cochrane (14)

Autor y año de publicación	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores	Datos de resultados incompleto	Notificación selectiva de resultados	
Yam, 2018	+	¿?	+	+	+	+	+
Diaz-Llopis, 2018	+	-	-	-	+	+	+
Chia, 2016	+	¿?	+	+	-	+	+
Chia, 2012	+	¿?	+	+	+	+	+

+ bajo riesgo de sesgo; ¿? riesgo de sesgo poco claro; - alto riesgo de sesgo

ANEXO 7b. Evaluación de las GPC identificadas, mediante AGREE 2 (15)

Dominio	Ítems	IMI, 2019 (34)	MSPS, Colombia 2016 (35)
Dominio 1. Alcance y Objetivo	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	4	6
	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	4	6
	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	4	7
	Puntaje promedio del dominio (%)	57,1	90.5
Dominio 2. Participación de los implicados	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	6	6
	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	4	6
	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	4	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	66,7	85.7
Dominio 3. Rigor en la elaboración	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	4	6
	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	3	6
	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4	6
	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	3	5
	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	4	6
	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	3	5
	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	3	5
	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	3	5
	Puntaje promedio del dominio (%)	48,2	78.6
Dominio 4. Claridad de la presentación	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	3	6
	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente	4	6
	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	3	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	47,6	85.7
Dominio 5. Aplicabilidad	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	3	6
	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	3	5
	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	3	6
	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoría	3	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	42,9	82.1
Dominio 6. Independencia editorial	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	3	6
	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	3	6
	Puntaje promedio del dominio (%)	42,9	85.7
Valoración global de la GPC		4	6
Promedio global (%)		50,9	82,3