

# **Diseño, estudio y validación de una lente de contacto de gradiente de potencia para controlar la miopía**

*Design, study and validation of a radial refractive gradient contact lens for myopia control*

**Doctorando: Jaime Pauné Fabré**

**Directores de tesis: Llu sa Quevedo Junyent / Jesus Armengol Cebrian**

**Tesis para optar al grado de doctor por la;**

**Universitat Polit cnica de Catalunya**

**Programa de doctorado en Ingeniería  ptica**

**Departament d'óptica i Optometria**

**Terrassa, 2015**



**UNIVERSITAT POLIT CNICA  
DE CATALUNYA  
BARCELONATECH**

# DATOS REFERENTES A LA TESIS DOCTORAL

Título de la tesis

“Diseño, estudio y validación de una lente de contacto de gradiente de potencia para controlar la miopía”

Doctorando

Jaime Pauné Fabré

Directores de tesis

Dra Lluïsa Quevedo i Junyent

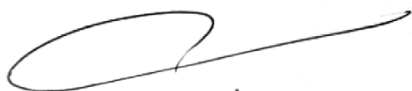
Dr Jesús Armengol Cebrián

## **Certificado de Originalidad**

"Por la presente declaro que esta presentación es mi propio trabajo y lo mejor de mi conocimiento, que no contiene materiales publicados o escritos anteriormente por otra persona, o una proporción considerable de material que haya sido aceptados para la concesión de cualquier otro título o diploma en la UPC o cualquier otra institución educativa, salvo que se deba a que se haga referencia en la tesis. Cualquier contribución hecha a la investigación por otros, con los que he trabajado en la UPC o Universidad do Minho, se reconoce explícitamente en la tesis.

También declaro que el contenido intelectual de esta tesis es el producto de mi propio trabajo, salvo en la medida en que se reconoce la ayuda de otros en el diseño y la concepción o en el estilo, la presentación y la expresión lingüística del proyecto".

Firmado



Jaume Paun  Fabré

## AGRADECIMIENTOS

Es casi imposible citar y agradecer a todos los que me han ayudado en el proceso personal que supone crear una tesis doctoral.

Deseo recordar a mi abuelo y a mi padre que han sido, cada uno a su vez, el impulsor y el sostén para crear la motivación personal y la capacidad de resistencia. Sin los valores que me transmitieron nunca hubiera sido posible desarrollar este y otros trabajos de mi vida.

Mostrar mi reconocimiento a todas las personas que me han ayudado en la ejecución de los estudios clínicos cómo; Genis Cardona, Jaume Pujol, Montse Augé o Carme Serés. Y muy especialmente a la ayuda de las compañeras Almudena Sanchez, Anabel Mayordomo, Solène Thivent, Clizzia Trusardi, Daniela Lopes y Helena Neves en el trabajo de campo. Sin ellos hubiera sido sino imposible extremadamente difícil poder realizar la investigación clínica que compone esta disertación. Quiero agradecer muy especialmente a Jose Manuel González Meijome y Antonio Queirós por su guía y ayuda en el campo de la publicación. También mi cariño para las Rosa y Olga la secretarias de la FOOT.

No podía faltar mi compañero Hari Morales de Centro Medico Teknon por su capacidad, la inestimable medida de las biometrias y seguimiento de pacientes y mi agradecimiento a la Dra Dora Fernandez Agrafojo por poner a mi disposición el equipo humano de INOF para facilitar la realización del estudio longitudinal. En este sentido agradecer igualmente al Dr Josep Soler y Sergio Murillo por el acceso a sus instrumentos y la realización de medidas en pacientes.

Claramente expresar mi gratitud a mis dos co-directores Lluïsa Quevedo y Jesús Armengol por sus desvelos y cuya guía a lo largo del camino así cómo sus orientaciones han permitido SER a este compendio.

Y cómo no podía ser de otro modo a mi compañera Montse por su comprensión y soporte durante este difícil tiempo que ha tenido que compartir con congresos, estudios, redacciones, trabajo y revisiones.



## RESUMEN

La miopía es el principal defecto refractivo en todo el mundo. Los datos epidemiológicos relacionan la miopía con una gama de patologías oculares como glaucoma, desprendimiento de retina o maculopatía. Los riesgos asociados están relacionados con la cantidad de error refractivo. Esto pone de relieve los beneficios potenciales de las intervenciones que pueden limitar o prevenir la progresión de la miopía. Nuestra comprensión de los procesos que guían el ojo hacia la emetropía está cada vez más avanzada, en parte debida a los estudios en animales. La investigación en primates ha demostrado que las señales visuales de la fóvea no son esenciales para el proceso de crecimiento ocular y que este es dependiente de la imagen. En concreto, la periferia, de modo aislado, puede mediar el desarrollo normal de la refracción y cuando hay un conflicto entre las señales visuales de la fóvea y la periferia, las periféricas dominan a las centrales en el desarrollo de refracción. Ensayos clínicos recientes realizados con lentes de ortoqueratología y multifocales han demostrado que la modificación de la imagen periférica de la retina, especialmente el movimiento de adelantamiento de esta, o hacia el interior, puede influir en el menor crecimiento del ojo. A pesar de que algunos estudios han mostrado que el error relativo periférico hipermetrope aparece solamente dos años antes de la aparición de la miopía, la teoría de la refracción periférica mantiene no pocas incógnitas y un creciente interés en todo el mundo.

Esta tesis, que describe 6 estudios principales, es el resultado de los esfuerzos para diseñar, patentar, validar la óptica de la lente experimental, tanto en material hidrofílico como Gas Permeable, y realizar dos ensayos longitudinales. Nuestro objetivo se resume en aportar mayor comprensión sobre cómo una lente de contacto radial de gradiente refractivo puede influir para frenar el incremento de refracción en miopes jóvenes. En todos los casos el protocolo fue aprobado por un Comité de Ética y cumplió el protocolo de la Declaración de Helsinki. Todos los padres firmaron la autorización para participar según se puede observar en los apéndices.

El primer capítulo incluye la descripción del proceso para diseñar y patentar una lente de contacto que modifique la refracción periférica. El uso de una lentilla fue elegido debido a su estabilidad visual y la alineación con el eje visual durante los movimientos de los ojos. Fue creada una lente de diseño único e innovador, con una zona óptica progresiva continua, diseñada para obtener un cambio de refracción periférica prefijada inicialmente en 1,5 D a 30°. Debido a que el valor promedio normal de la refracción relativa periférica (RRP) encontrada en niños miopes es de alrededor de una dioptría, esta cantidad de adición debería haber sido suficiente para inducir la miopía relativa en la mayoría de los niños.

Para diseñar las lentes se construyó inicialmente la lente en Microsoft Excel (Microsoft Office, Excel 2003) y posteriormente con el software Zemax-EE v.6 (Radiant Zemax, WA, EE.UU.) utilizando el modelo de ojo de Atchison (cita) y la aplicación de una rutina de optimización para determinar la asfericidad ideal de la cara anterior de la lente de contacto desde el eje a 35°.

Después de una revisión detallada de los conocimientos científicos y patentes existentes, se hizo la verificación de originalidad, siguiendo principalmente tres principios: En primer lugar, la lente experimental tenía sólo una zona central óptica con un diseño esférico en ambas caras, siendo la interna diseñada sobre una base de geometría inversa, al igual que las lentes de ortoqueratología, lo cual mejora el centrado. En segundo lugar, las curvas periféricas estaban vinculadas con la zona óptica para conformar un perfil continuo sin cambios bruscos que evitaran la distorsión de la luz en la periferia y una tercera, que incluía el cambio incremental de potencia progresiva, positiva, desde el eje óptico hasta 30° para obtener la adición periférica deseada y conformando una lente de gradiente refractivo radial. Se obtuvo una patente Española de triple "A" emitida el 16/04/2014 con el número: ES 2406381B1. Este lente fue comercializado bajo el nombre de Amiopik®.

Para hacer frente a su validez óptica, se condujo un estudio piloto inicial con diez sujetos, para evaluar en materiales hidrofílicos y permeables a los gases (GP) los cambios refractivos periféricos inducidos, al igual que las modificaciones ópticas subjetivas y objetivas en el eje.

El diseño fabricado con material de GP pareció ser más eficaz que el blando para inducir un cambio miope significativo en el error relativo periférico, probablemente debido al menisco lagrimal y la estabilidad del material. Ambas lentes obtuvieron un buen rendimiento visual y empeoraron la calidad óptica debido a un aumento en aberración esférica y comática. Sin embargo, no se observó ningún impacto en la calidad visual, medida por el Lente de Contacto Rígido.

Dado que no todos los sujetos mostraron refracción relativa periférica miope con las lentes en el ojo, la adición periférica se aumentó a 2 D y se llevaron a cabo dos estudios con 52 y 59 sujetos para medir las modificaciones de la refracción periférica, las aberraciones ópticas, la sensibilidad al contraste (CS), la agudeza visual y el Lag acomodativo inducido por las lentes. Ambos, materiales resultaron en un cambio miópico de la imagen periférica más allá de los 10 grados de excentricidad nasal y temporal del campo visual, lo suficiente para colocar el foco delante de la retina periférica en casi todos los miopes evaluados. Con la lente experimental GP, el 60% de los ojos tenía miopía periférica superior a -1,00 D, mientras que ninguno de los ojos presentaba esta característica en la línea de base. No hubo correlación significativa entre el grado de miopía inducida a 30 grados de excentricidad del campo visual y el error de refracción de línea de base. Mientras tanto, la agudeza visual y la sensibilidad al contraste no mostraron un empeoramiento significativo, lo que significa que las lentes eran adecuados para la visión normal en niños. Al mismo tiempo, las aberraciones ópticas, especialmente el coma y la aberración esférica incrementaron significativamente. No obstante, esto ha sido recientemente vinculado a una probable ayuda en el control de la miopía. Curiosamente, las lentes de contacto rígidas GP (RGP) de diseño personalizado pueden generar un grado significativo de miopía periférica relativa en pacientes miopes independientemente de su error de refracción.

En el estudio realizado con lente hidrofílica, la refracción relativa periférica mostró cambios significativos desde 30° nasal a 15° temporal y a 30° grados en el valor M, de forma similar en J0, y sin un valor significativo para los J45. También hubo un aumento significativo de las aberraciones de alto orden y una disminución de la sensibilidad al contraste en relación a la condición sin lente. El Lag acomodativo se redujo significativamente en  $0,28 \pm 0,40$  D con la lente. Este dato es de importancia



ya que la disminución en el valor del LAG y el aumento de las aberraciones de alto orden, sobre todo en la aberración de coma, ha sido a su vez sugerido como elementos contribuyentes a frenar la miopía.

Debido que era necesario realizar un estudio longitudinal para aclarar el potencial en el control de la miopía de cada material, se llevaron a cabo sendos estudios longitudinales. Desafortunadamente, el grupo adaptado con la lente GP sufrió una gran pérdida de seguimiento y sólo un caso fue finalmente analizado. Sin embargo, debido a que el diseño del estudio fue intrasujeto cruzado, se puede valorar que el ojo que llevaba la lente experimental aumentó la miopía mucho menos que el contralateral en toda la situación experimental en los dos periodos de 8 meses de que constaba el estudio. Ello sugiere un alto potencial para ser evaluado en un estudio longitudinal futuro.

Por otra parte, las lentes experimentales hidrofílicas, después de 2 años de estudio longitudinal mostraron una ralentización del aumento del error refractivo del 43% y del 27% en el incremento axial en comparación con un grupo de gafas monofocales. Además, el grupo con las lentes de gradiente refractivo radial no mostraron diferencias en el control de la miopía respecto un grupo control de ortoqueratología.

En la vista de los resultados se puede concluir que las lentes experimentales muestran un efecto de control de la miopía prometedor, y otros potenciales diseños basados en el conocimiento proporcionado en este trabajo podrán ser capaces de incrementar su efectividad.

Los diferentes estudios que conforman esta tesis aparecen, cada uno, en formato de capítulo y para una mejor comprensión escritos en Inglés. Dos de ellos han sido publicados en revistas científicas, y otros dos están actualmente en fase de revisión para su publicación. La introducción y el estado de la técnica se muestran en Español.

## ABSTRACT

Myopia is the main refractive error worldwide. Epidemiological data link myopia with a range of ocular pathologies from glaucoma to retinal detachment or myopic maculopathy. The associated risks are related with the amount of refractive error. This highlights the potential benefits of interventions that can limit or prevent myopia progression. Our understanding of the processes that lead an eye to emmetropia is still under development and had been obtained great insights from animal studies. Animal research has demonstrated that visual signals from the fovea are not essential for vision-dependent ocular growth. The periphery, in isolation, can mediate normal refractive development, and when there are conflicting visual signals between the fovea and the periphery, peripheral visual signals can dominate central refractive development. Recent randomized clinical trials with orthokeratology and soft multifocals lenses have shown that the modification of the retinal image, specially moving peripheral shell inward, can influence the eye's growth. Despite some studies have shown that hyperopic relative peripheral error appears only two years before myopia onset, peripheral refraction theory is tested with growing interest worldwide.

This dissertation, which describes six main studies, is the result of the efforts focused to design, patent, optically validate and perform two longitudinal trials to bring understanding on how a radial refractive gradient contact lens may influence to slow down refractive change on young myopes. In all the studies the protocol was approved by a Ethics Committee for Clinical Research and adhered the tenets of the Declaration of Helsinki. All parents provided signed permission for their children to participate as is seen in apendix.

We start with the description of the process to design a patented contact lens that modifies peripheral refraction. Contact lens was chosen because of its visual stability and alignment with visual axis during the movements of the eye. A unique and innovative design with a continuous progressive optic zone was created to obtain a custom peripheral refractive change initially fixed on 1.5 D at 30°. Since around one

diopter of hyperopia was the mean of normal Relative Peripheral Refraction (RPR) found on myopic children, this amount of addition should have been enough to induce relative myopia on the majority of the children.

The lenses were initially designed on Microsoft Excel (Microsoft Office, Excel 2003) and next with the software Zemax-EE v.6 (Radiant Zemax, WA, EE.UU.) and the Atchison eye model applying an optimization routine to determine the value of the anterior contact lens ideal shape from axis to 35°.

After a detailed review of scientific knowledge and existing patents, verification of originality was made, mainly following three principles: First, experimental lens had just one central optic zone with an aspheric design on both sides, being internal on a reverse geometry basis, like orthokeratology lenses, to improve centration. Second, peripheral curves were linked to optic zone to conform a continuous profile without rough changes to avoid peripheral light distortion and third, an incremental, progressive, positive power change from the optical axis to 30° to obtain the desired peripheral addition and conforming a radial refractive gradient lens. A Spain triple "A" patent was obtained and issued on 04/16/2014 with the number: ES 2406381B1. This lens was issued under the commercial name of Amiopik®.

To address his optic validity, an initial pilot study with ten subjects, was designed to evaluate on soft and gas permeable (GP) materials the induced peripheral refractive changes, as well as the subjective and objective optical modifications on axis.

The design manufactured with GP material seemed to be more effective than the soft one to induce a significant myopic change in the relative peripheral error, probably due to the tear meniscus and the stability of the material. Both lenses preserved a good visual performance and worsened optical quality was due to an increase in coma and spherical aberrations. However, no impact on the visual quality as measured by contrast sensitivity function (CSF) was observed.

Since not all the subjects showed myopic RPR with lenses on, peripheral addition was increased to 2 D and two studies with a higher amount of subjects were carried out to measure the peripheral refraction modifications, optical aberrations, contrast sensitivity (CS), visual acuity and Lag of accommodation induced by the lenses.

Both, soft and GP materials resulted on a myopic shift of the peripheral image beyond the 10 degrees of eccentricity to the nasal and temporal side of the visual field, enough to place the focus on or in front of peripheral retina in almost all the evaluated myopes. Wearing the experimental GP lens, 60% of the eyes had peripheral myopia exceeding -1.00 D, whereas none of the eyes presented this feature at baseline. There was no significant correlation between the degree of myopia induced at 30 degrees of eccentricity of the visual field and the baseline refractive error. Meanwhile, visual acuity and CS did not show a significant worsening, meaning that the lenses are suitable for normal vision on children. Simultaneously, optical aberrations, specially coma and spherical aberration increased significantly, but this had been recently linked to a possible help on myopia control. Interestingly, custom-designed rigid gas permeable (RGP) contact lenses can generate a significant degree of relative peripheral myopia in myopic patients regardless of their baseline spherical equivalent refractive error.

On the study performed with soft experimental lens, relative peripheral refraction showed significant changes from 30 to 15 temporal and 30 degrees nasal in M value, similar with J0, and no significant value for J45. There were also significant increase in high order aberrations and a decrease with contrast sensitivity related to no lens condition. Accommodative lag was significantly reduced ( $0.28 \pm 0.40$  D.) when lens was in place. This late result being of importance since a reduction on LAG and an increase of high order aberrations, particularly in coma-like aberration, had been both suggested as contributing to slow down the progression of myopia.

Since a longitudinal study was necessary to clarify the potential on myopia control for each material, two longitudinal studies were conducted. Unfortunately, GP group suffered from a large loss of follow-up and only one case was finally analyzed. Nonetheless, because the design of the study was intrasubject cross-over, we may report that the eye which was wearing the experimental lens increased myopia much less than the contralateral one on all the two 8 month period of experimental situation. This fact evidences a high potential to be assessed on a future longitudinal study. Otherwise, soft experimental lenses, after a 2 years longitudinal trial slowed down a 43% refractive error increase and a 27% axial eye grow compared to a

Single Vision group. Furthermore, Radial Refractive Gradient lenses didn't show differences on myopia control in comparison to an orthokeratology control group.

After observing the results it may be concluded that radial refractive gradient lenses show promising myopia control effects, and other potential designs based on the knowledge provided on this work may be able to increase this effect.

All the different studies that conforms this dissertation appears, each, under chapter format and for better understanding written in English. Two of them had been already published on scientific peer-review journals, and the other two are submitted for publication. The state of the art and introduction was written in Spanish.

## Figuras

Figura 1. Privación de la forma con difusores en un ojo de macaco. La línea de puntos negros corresponde al ojo ocluido. La línea de puntos blancos corresponde al ojo no tratado. La barra negra representa el periodo de oclusión según edad del animal. Se puede apreciar un leve incremento hacia la hipermetropía al inicio y una recuperación de la miopía al permitir visión sin restricciones. A la derecha se muestran los cambios en el grosor de la coroides a lo largo del tratamiento. Se aprecia su contribución por engrosamiento a la recuperación de una visión normal. (Tomado de *Hung LF* 2000)..... 10

Figura 2. Refracción a lo largo del eje vertical en el ojo de paloma de ( $0^{\circ}$ ) u horizontal a  $90^{\circ}$  (campo visual inferior). La línea de regresión concuerda con una altura ojo-suelo de 21 cm. (Tomado de *Fitzke et al* 1985) ..... 11

**Figura 3.** Comparaciones de los efectos de lentes bifocales concéntricas, lentes tipo Fresnel (ratios de área 50:50 para las dos potencias) en el desarrollo de defectos de refracción en macacos (“current study”), los polluelos, monos tití, y conejillos de indias. La escala de la izquierda indica el porcentaje de cambio relativo en ametropías al final del tratamiento. Para los animales tratados binocularmente (“current study”), las ametropías para los ojos derechos están representados con relación a la de los animales de control. Para los animales tratados monocular (todos los demás estudios), las ametropías para los ojos tratados se expresan con relación a la del otro ojo. Los valores de 0% y el 100% indican una compensación completa de los planos de imagen más hipermétropes y miopes, respectivamente. Los valores de 50% indican que los animales compensaron la potencia media de las dos focales de las lentes de tratamiento. Extraído de *Arumugam* (2014) ..... 17

Figura 4. Representación de un ojo miope con refracción relativa periférica hipermétrope. Plano horizontal. (Tomado de *Fedtke* 2010)..... 19

Figura 5. Refracción comparada entre ojos normales y binocularmente privados. A partir de 12.000 sujetos normales y 73 con anomalías visuales binoculares (cataratas congénitas, fibroplasia retrolental, atrofia óptica congénita y distrofia macular juvenil). (Tomado de *Rabin et al* 1981). ..... 22

Figura 6. Valores medios de la magnitud de astigmatismo en función de la excentricidad de la retina a lo largo del meridiano horizontal. Datos de Lotmar y Lotmar (1974), n=363; Millodot (1981) n= 62; Gustafsson et al. (2001) n=20. La curva continua corresponde a la forma sugerida por Atchison y Smith (2000).Extraído de Charman (2010).....	30
Figura 7. Cambio medio en longitud axial en 24 meses. Comparativa entre lentes monofocales, bifocales y bifocales prismáticas. Tomado de Cheng et al 2010. ....	36
Figura 8. Progresión de la miopía con lente de bajo Dk y alto Dk (Si-Hi) después de 6 meses (Jalbert, 2004).....	39
Figura 9. Comparación refracción periférica con lente Acuvue y Night&Day para potencia baja. (Jara and Sankaridurg, 2014).....	40
Figura 10. Perfiles de potencia promedio para una lente lotraficon A, B y etafilcon A y B para la potencia de -3.00 D. Se observa como la lente lotraficon A (Night&Day, Ciba Vision) muestra una reducción de potencia nominal gradual de centro a borde que induce un adelantamiento de la imagen retiniana periférica en comparación a las otras lentes. Extraído de Jara et al. (2014) .....	41
Figura 11. Perfiles de potencia relativa en lentes bifocales Proclear D (Omalficon A) y Acuvue (Etfalcon A) con área central para lejos. Potencias de -1,-3 y -6 y adición baja. Extraido de Wagner (2014).....	42
Figura 12. Esquema gráfico de las lentes Fractal (A) y Dual focus (B). Extraido de Rodriguez-Vallejo 2014. ....	42
Figura 13. Correlación entre progression de la myopia (EE) y uso diario de la lente de contacto DISC (Defocus Incorporated Soft Contact) en comparación con lente hidrofílica convencional. Extraido de Siu 2014. ....	44
Figura 14. Resultados de estudio de CLAMP, dónde refieren un crecimiento de la longitud axial prácticamente similar entre los usuarios RPG y los usuarios de lente blanda a lo largo de los 3 años del estudio (Walline et al., 2004) .....	47

Figura 15. Refracción periférica post-ortoqueratología. Como se puede observar se produce una refracción periférica miopica. (Tomado de Charman et al. 2006) .....	52
Figura 16. Cambios en longitud axial durante un periodo de tratamiento de dos años para grupo control (símbolos negros; gafas monofocales) y los ojos tratados (símbolos blancos; ortoqueratología) representados en función de la ametropía inicial. Líneas de regresión para controles y ortoqueratología (discontinua y continua respectivamente). Datos tomados de Cho y Cheung (2012), Cho et al. (2005), y Kakita et al. (2011).....	53
Figura 17. Aumento de longitud axial en función de la edad al inicio del tratamiento. Extraído de Hiraoka (2012) .....	54
Figura 18. Lente para control de la miopía en sección transversal. La geometría de la cara anterior conforma el cambio refractivo para obtener la refracción en la retina periférica de los objetos laterales. La cara posterior es calculada para obtener el óptimo centrado y confort del lente. (Extraído de la patente ES-2406381_B1) .....	63
Figura 19. Representación grafica de trazado de rayos en el eje óptico y a 15° de excentricidad para el sistema óptico formado por la lente de contacto amioptik y un ojo teórico .....	63
Figura 20. Comparación entre el ojo teórico sin lente, lente RGP esférica y lente Amioptik. Se aprecia el adelantamiento de la imagen retiniana periférica.....	64
Figura 21. Refracción en equivalente esférico (M) y componente del astigmatismo J0 para lentes hidrofílicas en función de la excentricidad. Se compara un ojo desnudo de -3.00 D cuyos valores han sido desplazados 3 D para coincidencia en origen de ordenadas, con una lente hidrofílica esférica correctora de la ametropía y el diseño experimental con tres adiciones distintas determinadas para 30° fuera de eje y pupila paraxial. ....	66
Figura 22. Refracción en equivalente esférico (M) y componente del astigmatismo J0 para lentes rígidas gas permeable en función de la excentricidad. Se compara un ojo desnudo de -3.00 D, cuyos valores han sido desplazados 3 D para coincidencia en origen de ordenadas, con una lente gas permeable esférica correctora de la	



ametropía y el diseño experimental con tres adiciones distintas determinadas para 30° fuera de eje y pupila paraxial. ....66

Figura 23. Refracción relativa en equivalente esférico (M) y componente del astigmatismo J0 para lentes Gas Permeables (GP) e hidrofílicos en función de la excentricidad. Se compara un ojo desnudo de -3.00 D (Naked) cuyos valores han sido desplazados 3 D para coincidencia en origen de ordenadas o valor 0 D, con una lente hidrofílica experimental esférica de -3.00 D y con una adición de 2.00 D determinada a 30° fuera de eje, en función de 5 pupilas distintas. El valor de M y J0 en pupila paraxial (0.2 mm) es prácticamente coincidente con los demás diámetros pupilares..... 68

Figure 24. Change in relative peripheral refraction across the horizontal visual field in terms of (A) spherical equivalent M, (B) horizontal astigmatic component J0 and (C) oblique astigmatic component J45 in the three conditions evaluated in this study. ExpRGP: experimental RGP lens (black squares, black line); StdRGP: standard design RGP lens (black diamond's, dashed black line); ExpSCL: experimental soft contact lens (gray triangles, full gray line). Curves are fitted with the second-order polynomial. C: center; N: nasal; T: temporal. Vertical scale had been placed up to - 2.50D on all the plots to help comparisons..... 77

Figure 25. Change in the root mean squares (RMS) of the higher-order aberrations (HOA) for 3- (A) and 5-mm pupil diameters (B) in the three conditions evaluated in this study. ExpRGP: experimental RGP lens; StdRGP: standard design RGP lens; ExpSCL: experimental soft contact lens. .... 78

Figure 26. Contrast Sensitivity Plot for the three experimental conditions; Standard Gas Permeable lens (StdRGP), Experimental Gas Permeable Lens (ExpRGP), Experimental Soft Lens (ExpSCL) and without lenses (Baseline). .... 79

Figure 27. (A) Spherical equivalent component (M) of the RPRE in function of the eccentricity without lenses (baseline) and with StdRGP and ExpRGP lenses. (B,C) Astigmatic component (J0 and J45) of the RPRE without lenses (baseline) and with StdRGP and ExpRGP lenses. Lines represent the second-order polynomial fitting. The error bars represent the SEM. Scale are adjusted to improve interpretation. ...89

Figure 28. The correlation between the baseline axial refraction and the amount of RPRE (average between 30 degrees in the nasal and temporal retina) at baseline without a lens ( $y = -0.0275x + 1.0227$ ;  $r = 0.05$ ;  $p = 0.745$ ; represented by the blue circles and dashed line) and the StdRGP lens ( $y = 0.1815x + 1.2827$ ;  $r = 0.19$ ;  $p = 0.117$ ; represented by the green diamonds and green line) and the ExpRGP lens ( $y = 0.0268x + 1.3164$ ;  $r = 0.04$ ;  $p = 0.756$ ; represented by the red squares and red line). ..... 90

Figure 29. Correlation between the axial refraction at baseline and the amount of change in RPRE achieved with the ExpRGP lens compared with baseline for 30 degrees of eccentricity in the nasal (30 degrees nasal;  $y = -0.0715x - 2.585$ ;  $r = 0.05$ ;  $p < 0.05$ ; blue diamonds, blue line) and temporal retinal (30 degrees temporal;  $y = 0.1802x - 2.0931$ ;  $r = 0.16$ ;  $p < 0.001$ ; red circles, red line) retinas. .... 91

Figure 30. The proportion of eyes with a given change in RPRE (average between 30 degrees in the nasal and temporal visual fields) for the paired comparisons between baseline, the StdRGP lens, and the ExpRGP lens. Negative values indicate myopic RPRE and positive values indicate hyperopic RPRE. .... 92

Figure 31. Higher-order aberrations without the lens and with the experimental soft radial refractive gradient lens (SRRG) expressed as trefoil, spherical like aberrations (SA), coma-like aberrations, secondary astigmatism and HOA for 3 and 5mm pupillary sizes. .... 108

Figure 32. Relative peripheral refractive error (peripheral minus center) in mean spherical equivalent values (M) as a function of angle, in temporal retina (negative values) and nasal retina (positive values), across 70 degrees of the horizontal visual field. Experimental conditions are represented without the lens (◆) and with the radial refractive gradient (■) lens. The bars represent the standard error of the mean, half of that is suppressed and a polynomial function of second degree was fitted for each experimental situation for a better interpretation of the refractive profile across the horizontal visual field. The black dots indicate the locations with significant ( $p < 0.05$ ) differences. .... 109

Figure 33. Relative peripheral J0 (A) and J45 (B) for both experimental conditions, without the lens (◆) and with soft radial refractive gradient lens (■). The bars represent the standard error of the mean, half of which have been eliminated for clarity and a polynomial function of second degree was fitted for each experimental situation for a better interpretation of the refractive profile across the horizontal visual field. The black dots indicate the locations with significant ( $P<0.05$ ) differences. .... 110

Figure 34. Relative peripheral Sphere (Upper) and Cylinder Foci (Bottom) for both experimental conditions, without lens (◆) and with soft radial refractive gradient lens (■). Bars represent SEM, half of that have been eliminated for clarity and a polynomial function of second degree was adapted for each experimental situation for a better understanding. Statistically significant differences locations ( $p<0.05$ ) are marked with a black dot. Scales are different for better visualization. .... 111

Figure 35. Relative peripheral Sagittal foci and Tangential Foci for both experimental conditions, without the lens (◆) and with the soft radial refractive gradient lens (■). The bars represent Standard Error of the Mean, half of which have been eliminated for clarity and a polynomial function of second degree was fitted for each experimental situation for a better interpretation. The black dots indicate the locations with significant ( $P<0.05$ ) differences. Scales are different for better visualization. .... 112

Figure 36. Accommodative lag with and without soft radial refractive gradient lens. Two regression lines are plotted. The dotted line represents no lens and the dashed line the experimental lens. .... 113

Figure 37. Flow evolution of subjects participating in the study and causes of drop out. .... 123

Figure 38. Development of spherical equivalent (M) along the study. In red wear periods for conventional spherical lens RGP and in green the distribution of time for experimental lens. .... 123

Figure 39. Change in axial length along the first and the second period comparing the use of conventional and experimental lens. .... 124

Figure 40. Flow diagram of study progress on Soft Radial Refractive Gradient Lens (SRRGL), Orthokeratology (OK) and Single Vision (SV). ..... 133

Figure 41. M increase from 12-month pre-treatment to baseline related to RRP M value at Temporal and Nasal retina. Temporal and nasal retina was significant ( $p=0.01$  and  $p=0.02$ ). Every 1.00 D of hyperopic RRP M Temporal value is related with an -0.10 D. and RRP Nasal with -0.07 D extra increase on annual M value. Regression dots line for RPRT and discontinued line for RPRN..... 135

Figure 42. Axial length increase related to RPR in nasal and temporal retina measured through the SRRGL (experimental group) and glasses (control group). ..... 136

Figure 43. Mean and SD of myopia progression (spherical equivalent refraction). SRRGL. Soft Radial Refractive Gradient Lens. SV. Single Vision. OK. orthokeratology. .... 137

Figure 44. Mean and SD of Axial length progression in mm. SRRGL, Soft Radial Refractive Gradient Lens. SV, Single Vision. OK, orthokeratology. .... 139

Figure 45. Mean and SD of Vitreous Chamber Depth change in mm. SRRGL, Soft Radial Refractive Gradient Lens. SV, Single Vision. OK, orthokeratology. .... 140

## Tablas

Tabla 1. Comparativa de efectividad en lentes hidrofílicas multifocales o experimentales, con respecto al grado de control de la refracción y de la longitud axial. El valor de refracción es la diferencia de incremento en Dioptrias/año entre grupos. L Axial se refiere a la diferencia de incremento en longitud axial entre grupos por año. Los valores NS son No Significativos. ....45

Tabla 2. Comparación de resultados sobre la evolución de la refracción en la miopía con ortoqueratología. Se expone la edad al inicio, número de sujetos, años de tratamiento, refracción inicial y la progresión año. El grado de control se calculó mediante el porcentaje sobre la diferencia de incremento refractivo entre grupo control respecto el grupo ortoqueratología. ....49

Tabla 3. Comparativa de resultados sobre la evolución de la longitud axial entre los distintos estudios que han aplicado la técnica de ortoqueratología con la intención de controlar la miopía. Se expone el autor del estudio, el número de sujetos participantes (n), la edad al inicio, años de tratamiento, la refracción inicial, la existencia de grupo de control y el tipo. El grado de control se calculó mediante el porcentaje sobre la diferencia de incremento de la longitud axial entre grupo control respecto el grupo ortoqueratología. ....51

Tabla 4. Parámetros del ojo teórico de Atchison (2006), al cual se ha modificado el valor original de -0.15 en la cónica de cara anterior de córnea por el valor -0.26 del ojo teórico de Navarro (1985). ....65

Table 5 Technical details of the lenses used in the study. Standard RGP lens (StdRGP); Experimental RGP (ExpRGP); Experimental soft lens (ExpSCL); EWC: equilibrium water content. ....73

Table 6. Relative peripheral refractive error (peripheral defocus minus central defocus) , for Without Lens (WL) and Soft Radial Refractive Gradient (SRRG) lens, as a spherical equivalent values ( $M \pm SD$ ), cylinder power set at orthogonally 90° and 180° meridians ( $J0 \pm SD$ ), representing cartesian astigmatism. Negative values of J0 indicate ATR astigmatism; Positive values of J0 indicate WTR astigmatism. Oblique astigmatism ( $J45 \pm SD$ ), referred to a cross-cylinder set at 45° and 135°, refractive

sphere foci ( $FSph \pm SD$ ) and cylinder refractive foci ( $FCyl \pm SD$ ) representing the foci of the sum of sphere plus negative cylinder. Sagittal foci ( $F_s$ ) and Tangential foci ( $F_t$ ) are related to relative peripheral astigmatic components at 90 and 0° degrees. Negative values of  $F_t$  indicate forward vertical foci position related to  $F_s$  foci. Values are expressed in diopters (D.). N: Nasal side of retina. T: Temporal side of retina.  $p$  represents the value of statistical significance according to *Paired Sample t-test*. Bold and asterisk indicates statistically significant power difference compared with central point (95% confidence). ..... 107

Table 7. Median of CSF for Photopic and Scotopic conditions obtained without lens (WL) and with the experimental SRRG lens. Values are expressed in Log unities. Minimum and maximum values are in brackets. Significant  $p$  values (Wilcoxon) are in bold and marked with an asterisk. CI is Confidence Interval. .... 108

Table 8. Initial biometric parameters at 8 and 16 months: K flat; Keratometry flat (mm). k steep; Keratometry steep (mm). ecc; eccentricity. AC; Anterior Chamber Depth. VC; Vitreous Chamber Depth and AL in mm. Sphere (Sph) and Cylinder (Cyl) in D. .... 124

Table 9. Comparison of the mean  $\pm$  standard deviation and gender proportion of the total of subjects who were initially included into the study, participants who completed the study and those who discontinued after 12 months. (SRRG) Soft Radial Refractive Gradient, Single Vision (SV) and orthokeratology (OK). .... 134

Table 10. Mean spherical equivalent increases and SD all long of the 2 years study in 6 months steps. Previous annual increase is also showed on first column for SRRGL. Soft Radial Refractive Gradient Lens. SV. Single Vision. OK. orthokeratology. Significant results are marked with an asterisk and multiple comparisons are also plotted. .... 137

Table 11. Mean biometric increases (Anterior Chamber, Lens, Vitreous Chamber and Axial Length) and SD all long of the 2 years study in 6 month increases. SRRGL, Soft Radial Refractive Gradient Lens. SV, Single Vision. OK, orthokeratology. Significant results are marked with a asterisk. .... 139

## **Glosario de términos y abreviaciones de términos habituales**

AV: Agudeza Visual

CL: Contact Lens

CSF: Contrast Sensitivity Function

ExpRGP: Experimental Rigid Gas Permeable

ExpSCL: Experimental Soft Contact Lens

GP: Gas Permeable

Dk: Permeabilidad al Oxígeno

OK: Orthokeratology

RPR: Relative Peripheral Refraction

RRP: Refracción Relativa Periférica

RRPE: Relative Refractive Peripheral Error

SC: Sensibilidad al Contraste

SRRG: Soft Radial Refractive Gradient. (Same as ExpSCL)

StdRGP: Standart Rigid Gas Permeable.

VA: Visual Acuity

# SUMARIO

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>iii</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>i</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>v</b>
<b>Figuras</b> .....	<b>ix</b>
<b>Tablas</b> .....	<b>xvi</b>
<b>Glosario de términos y abreviaciones de términos habituales</b> .....	<b>xviii</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
<b>Capítulo 1. MARCO TEORICO</b> .....	<b>6</b>
<b>1.1 Desarrollo de la miopía en animales. Mecanismos, teorías e interferencia en el proceso de emetropización</b> .....	<b>6</b>
1.1.1 Introducción .....	6
1.1.2 Inducción de errores refractivos por alteración del entorno visual.....	7
1.1.3 Miopía por privación de la forma.....	9
1.1.4 La importancia de la visión periférica en el desarrollo refractivo .....	11
1.1.5 Anisometropía e influencias inter-oculares .....	14
1.1.6 La importancia del astigmatismo.....	14
1.1.7 Efectos de lentes bifocales y de gradiente de potencia en el modelo animal .....	15
1.1.8 Aplicaciones clínicas de la investigación en inducción de miopía en animales.....	21
<b>1.2 Desenfoque de las imágenes retinianas. Implicaciones en la progresión de la miopía.</b> .....	<b>25</b>
1.2.1 Desenfoque central .....	25
1.2.2 Visión periférica y desenfoque. ....	26
1.2.3 Refracción relativa periférica y miopía .....	27
1.2.4 Astigmatismo en periferia retiniana.....	29



1.2.5	Influencia de la edad en la refracción periférica .....	31
1.2.6	Medida de la refracción periférica.....	32
1.2.7	Instrumentos disponibles .....	33
<b>1.3</b>	<b>Elementos ópticos.....</b>	<b>34</b>
1.3.1	Lentes monofocales.....	35
1.3.2	Lentes oftálmicas bifocales y progresivas .....	36
1.3.3	Lentes de contacto.....	37
1.3.4	Lentes hidrofílicas .....	38
1.3.5	Lentes blandas de hidrogel de silicona.....	39
1.3.6	Lentes de contacto hidrofílicas bifocales y multifocales. ....	40
1.3.7	Lentes RPG .....	46
1.3.8	Ortoqueratología.....	48
<b>1.4</b>	<b>Estado actual de los diseños de lentes de contacto para el tratamiento de la miopía. ....</b>	<b>55</b>
<b>Capítulo 2. Diseño, fabricación y patente de un lente de contacto para el control de la miopía por modificación de la imagen retiniana periférica.....</b>		<b>60</b>
2.1	Diseño de la lente .....	60
2.2	Simulación óptica.....	64
<b>PARTE EXPERIMENTAL: Validación del diseño Óptico de la Lente Amiopik.</b>		<b>69</b>
<b>Capítulo 3. Peripheral myopization and visual performance with experimental rigid gas permeable and soft contact lens design.....</b>		<b>70</b>
3.1	Introduction.....	71
3.2	Methods.....	72
3.2.1	Sample.....	72
3.2.2	Lenses .....	73

3.2.3	Peripheral refraction .....	74
3.2.4	Optical quality .....	75
3.2.5	CSF measurements .....	76
3.2.6	Statistical analysis .....	76
<b>3.3</b>	<b>Results .....</b>	<b>76</b>
<b>3.4</b>	<b>Discussion and conclusions.....</b>	<b>80</b>
<b>Capítulo 4. Efficacy of a Gas Permeable Contact Lens to Induce Peripheral Myopic Defocus .....</b>		<b>84</b>
<b>4.1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>85</b>
<b>4.2</b>	<b>Methods .....</b>	<b>86</b>
4.2.1	Subjects and Lenses .....	86
4.2.2	Peripheral Refraction.....	88
4.2.3	Statistical Analysis.....	88
<b>4.3</b>	<b>Results.....</b>	<b>89</b>
<b>4.4</b>	<b>Discussion and conclusions.....</b>	<b>93</b>
<b>Capítulo 5. Changes in peripheral refraction, higher order aberrations, and accommodative lag with a radial refractive gradient contact lens in young myopes.....</b>		<b>99</b>
<b>5.1</b>	<b>Introduction .....</b>	<b>100</b>
<b>5.2</b>	<b>Methods .....</b>	<b>103</b>
5.2.1	Sample .....	103
5.2.2	Lens.....	103
5.2.3	Peripheral Refraction.....	104
5.2.4	LAG .....	105
5.2.5	Optical Quality .....	106

5.2.6	Statistical Analysis .....	106
<b>5.3</b>	<b>Results.....</b>	<b>106</b>
5.3.1	Relative Peripheral Refraction .....	106
5.3.2	VA and CSF .....	109
5.3.3	Aberrations.....	113
5.3.4	LAG .....	113
<b>5.4</b>	<b>Discussion and conclusions .....</b>	<b>114</b>
<b>Capítulo 6. Effectiveness of the RPG experimental lens in myopia control: A case study</b>		<b>118</b>
<b>6.1</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>119</b>
<b>6.2</b>	<b>Methods.....</b>	<b>120</b>
6.2.1	Subjects .....	120
6.2.2	Contact Lenses .....	121
6.2.3	Biometry and refraction.....	121
<b>6.3</b>	<b>Results.....</b>	<b>123</b>
<b>6.4</b>	<b>Discussion and conclusions .....</b>	<b>124</b>
<b>Capítulo 7. Myopia control with a novel peripheral gradient soft lens and and orthokeratology: A 2-year clinical trial.</b>		<b>126</b>
<b>7.1</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>127</b>
<b>7.2</b>	<b>Methods.....</b>	<b>129</b>
7.2.1	Participants .....	129
7.2.2	Sample size .....	129
7.2.3	Study design .....	130
7.2.4	Contact lenses .....	130
7.2.5	Primary outcomes .....	131

7.2.6	Other measurements.....	132
7.2.7	Statistical Analysis.....	132
<b>7.3</b>	<b>Results.....</b>	<b>134</b>
7.3.1	Baseline Values.....	134
7.3.2	Relative Peripheral Refractive Error related to myopia increase. ....	135
7.3.3	Spherical Equivalent: Changes at 6, 12, 18 and 24 months. ....	137
7.3.4	Biometric changes at 6, 12, 18 and 24 months.....	138
7.3.5	Slopes of the progression lines .....	140
7.3.6	Corneal parameters.....	141
<b>7.4</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>141</b>
<b>Capítulo 8.</b>	<b><i>SUMARIO, CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO.....</i></b>	<b>147</b>
<b>8.1</b>	<b>Sumario.....</b>	<b>147</b>
<b>8.2</b>	<b>Trabajo futuro.....</b>	<b>150</b>
<b>8.3</b>	<b>Conclusiones .....</b>	<b>154</b>
	<b><i>Publicaciones, Patentes y Comunicaciones en Congresos relacionadas con esta tesis.....</i></b>	<b>156</b>
	<b><i>BIBLIOGRAFÍA .....</i></b>	<b>158</b>
	<b><i>APENDICE I.....</i></b>	<b>193</b>
	<b><i>APÉNDICE II.....</i></b>	<b>194</b>
	<b><i>APENDICE III.....</i></b>	<b>199</b>



# INTRODUCCIÓN

La miopía es el defecto refractivo más frecuente en todo el mundo (Holden et al., 2014). En el año 2009 los resultados de diversas investigaciones mostraron que la prevalencia de la miopía en los Estados Unidos aumentó del 25 por ciento en 1971 a un 41,6 por ciento en el 2004. El estudio, con protocolos similares en cada período de tiempo, se basó en datos de 4.436 estadounidenses en 1971 y de 8.339 en 2004 (Vitale, Sperduto, & Ferris 3rd, 2009). Adicionalmente, en Asia, el número de niños miopes es aún más alto, superando el 80 por ciento en Taiwán (Lin, Shih, Hsiao, & Chen, 2004).

Debido a las patologías relacionadas y la potencial pérdida de visión, la miopía no puede continuar considerándose una condición benigna que requiere tan solo una corrección óptica. En su lugar, se debe observar cómo una condición progresiva que conlleva el riesgo de una pérdida irreversible de visión (Flitcroft, 2012; Saw, Gazzard, Shih-Yen, & Chua, 2005).

El interés acerca de las causas por las que ciertos individuos desarrollan miopía es antiguo. Ya en observaciones hechas por Donders en 1864, hace más de 100 años, la miopía se asociaba con la visión cercana (Rosenfield, 1998), pero el mecanismo por el que sucede esta asociación sigue siendo una cuestión sin resolver (Mutti & Zadnik, 2009).

Los modelos animales han mostrado que el crecimiento del ojo está guiado por la visión durante el proceso de emetropización, por el cual el ojo se modifica y desarrolla hacia un estado de ausencia de error refractivo en la infancia. (Smith et al., 2009; Smith, Hung, & Harwerth, 1994; Smith, Kee, Ramamirtham, Qiao-Grider, & Hung, 2005). El desenfoque hipermetrópico sostenido (por detrás de la retina) se ha determinado cómo estímulo miopigénico en animales (Wallman & Winawer, 2004), incluso actuando de modo local en una hemi-retina (Smith et al., 2009), con el nervio óptico seccionado (Troilo, Gottlieb, & Wallman, 1987) o con la fovea foto-coagulada (Smith et al., 2005), dejando entrever que la retina periférica por sí sola es capaz de regular el proceso de emetropización. Este

proceso es además bidireccional, dependiente del signo de las lentes utilizadas para generar el desenfoque, lo que sugiere que la retina es capaz de interpretar el signo de la borrosidad (Zhu, Park, Winawer, & Wallman, 2005). Las aberraciones ópticas, en especial la esférica y el astigmatismo oblicuo han sido señaladas como las posibles señales visuales que pueden modelar el signo del desenfoque y controlar la acomodación (Charman, 2011a; Thibos, Bradley, Liu, & López-Gil, 2013).

No está claro que la miopía inducida en animales recién nacidos sea equiparable a humanos. Pero, a partir de estos resultados, la hipótesis de que una borrosidad retiniana hipermetrónica prolongada en el tiempo, es la causa óptica del desarrollo de la miopía, ha cobrado fuerza (Wallman & Winawer, 2004). En concreto, el desenfoque por detrás de la retina en visión central durante la lectura (“lag” o retraso acomodativo) combinado con el de la retina periférica, debido a la geometría ocular prolata en ojos miopes, se supone un estímulo para desencadenar la elongación de los ojos (Smith et al., 2010, 2005; Smith, Campbell, & Irving, 2013; Troilo et al., 1987). Los miopes, tanto jóvenes como adultos, suelen mostrar en la periferia una refracción hipermetrónica relativa a la central, mientras que los adultos emétopes e hipermetrópicas tienen una refracción periférica miópica con respecto a la central (Atchison, 2006; Charman, Mountford, Atchison, & Markwell, 2006; Verkicharla, Mathur, Mallen, Pope, & Atchison, 2012). En niños se han encontrado resultados similares (Wallman & Winawer, 2004). No obstante, el desenfoque por detrás de la retina periférica no se muestra hasta dos años previos de la aparición de la miopía y se incrementa con la cantidad de miopía (Mutti, Sinnott, et al., 2011), con lo que existe el planteamiento que podría ser una consecuencia en lugar de una causa. En todo caso, la manipulación del desenfoque en la retina periférica de ojos humanos se ha propuesto como un posible mecanismo de control de la miopía.

Los datos científicos más relevantes que sustentan estos estudios proceden de la ortoqueratología. Diversos estudios provenientes de lugares dispares del mundo como son Estados Unidos (Walline, Jones, & Sinnott, 2009), Hong Kong (Cho, Cheung, & Edwards, 2005), Australia (Swarbrick, Alharbi, Watt, & Lum, 2010), España (Santodomingo-Rubido, Villa-Collar, Gilmartin, & Gutierrez-

Ortega, 2012) y Japón (Hiraoka, Kakita, Okamoto, Takahashi, & Oshika, 2012), muestran resultados bastante similares: una reducción en la progresión de la miopía en niños usuarios de este tipo de tratamiento de alrededor del 50% en la elongación axial. Datos aportados por Swarbrick (2010), han mostrado una elongación axial más lenta en los ojos de pacientes usuarios de lentes de contacto rígidas de geometría inversa, utilizadas para realizar el tratamiento de ortoqueratología nocturna, en comparación con lentes de contacto rígidos permeables a los gases (RG) en uso diurno, adaptadas con su curva base, u óptica, posterior alineada con el radio queratométrico medio corneal, en el ojo contralateral (Swarbrick et al., 2010; Swarbrick, Alharbi, Watt, Lum, & Kang, 2014). De hecho, otros estudios han evidenciado que la ortoqueratología crea emetropía central y miopía periférica (Charman et al., 2006; Queirós et al., 2010).

Las lentes de contacto (LC en adelante) hidrofílicas y rígidas son ampliamente utilizadas como tratamiento para los defectos de refracción. Las lentes, que corrigen la visión central, afectan de modo similar a la refracción periférica y, por tanto, pueden influir en la elongación axial del ojo. Ambas, LC hidrofílicas y RPG modifican la focalización de la imagen periférica en los ojos de los miopes. Las lentes hidrofílicas, en general, incrementando la hipermetropía periférica, mientras que las que disponen de zona óptica esférica, incrementan la aberración esférica positiva y mueven la imagen periférica levemente hacia delante de la retina (Plainis, 2013; Wagner et al., 2014). Sin embargo, sólo las lentes RPG lo hacen de modo significativo en algunas ocasiones, probablemente debido a la configuración de la geometría corneal, particular en cada caso, y a que esta lente mantiene su curvatura sin deformarse cómo lo hace la hidrofílica (Shen, Clark, Soni, & Thibos, 2010) y, por tanto, crea un menisco lagrimal positivo en la periferia de la lente. Los estudios que utilizan LC RPG han mostrado una disminución estadísticamente significativa, pero no relevante a nivel clínico, de la progresión de la miopía (Walline, Jones, Mutti, & Zadnik, 2004) aunque, en ocasiones, ningún efecto de control de la evolución (Katz et al., 2003). Las lentes blandas bifocales con una zona central para visión lejana y zonas periféricas para visión próxima afectan la refracción periférica de una manera similar a la ortoqueratología y también se ha evidenciado que desaceleran de manera significativa la progresión de la miopía (Anstice &



Phillips, 2011; Holden et al., 2010; Siu et al., 2014; Walline & Greiner, 2013). A día de hoy se desconoce la existencia de un modelo de lente de contacto hidrofílico o Rígido Permeable al Gas que use un gradiente de potencia, acorde con las teorías expuestas, diseñado específicamente para este propósito.

En resumen, el notable aumento en la prevalencia de la miopía y el conocimiento de que la retina periférica juega un papel importante en su progresión, puede cambiar enormemente el alcance de la práctica clínica diaria. El control de la miopía con lentes de contacto especiales ha ganado interés y las nuevas convicciones sugieren que tiene un gran potencial, aunque no son pocas las preguntas que siguen sin respuesta por el momento (Aller & Wildsoet, 2013; Koffler & Sears, 2013).

Todo ello, en último término, justifica y confiere mayor relevancia a la investigación centrada en obtener nuevos métodos de control de la miopía.

Motivados por la experiencia de nuestra práctica clínica, centrada en gran parte en el control de la miopía que ejerce la ortoqueratología y apoyándonos en los resultados que ofrece la bibliografía especializada, nos planteamos el presente estudio, en el que se pretende determinar si una lente de contacto rígida y una hidrofílica de gradiente de potencia, con una única zona óptica, anterior y posterior esférica, diseñada a efecto de inducir una refracción periférica, de potencia positiva en relación a la central, puede conferir un efecto de control o ralentizar la progresión de la miopía.

En las siguientes páginas presentamos esta tesis estructurada en dos grandes apartados: El estado del arte y los estudios clínicos, con diversos capítulos que se resumen a continuación.

Dentro del marco teórico, en primer lugar, hacemos un acercamiento a la miopía, y al proceso de emetropización, a partir de las aportaciones científicas que los modelos animales han mostrado, y que sientan las bases del trabajo realizado en humanos. En el siguiente apartado nos centramos en la historia y evolución de las técnicas y métodos para el control de la miopía tales como lentes monofocales, bifocales, métodos de terapia visual y, de modo específico, los tratamientos mediante lentes de contacto hidrofílicas, rígidas y ortoqueratología.

El siguiente punto abordado es la refracción retiniana periférica. Seguidamente exponemos el estado actual de los diseños de lentes de contacto para el tratamiento de la miopía, para pasar al apartado de objetivos.

En la propuesta de la parte empírica presentamos una descripción del diseño de la lente de contacto Amiopik, principal aportación de esta tesis. Acto seguido, mostramos un estudio piloto realizado con 10 pacientes donde se ha comparado la calidad óptica objetiva y subjetiva, así como la refracción relativa periférica con la mejor corrección óptica en gafas, lente RPG convencional, y lente experimental, y donde se pudo constatar los aspectos a mejorar cómo los resultados ofrecidos por la nueva lente. A continuación, se desarrolla el mismo protocolo de estudio, empleando la lente modificada en función de los resultados del estudio piloto y ampliando la muestra a 52 y 59 pacientes, en los que se evalúa el modelo de lente rígido y hidrofílico respectivamente. Una vez estudiados los resultados ópticos se procede, por último, a la presentación de dos estudios clínicos de tipo longitudinal donde se evalúa el control de la miopía ejercido por las lentes de contacto experimentales tanto en material rígido a lo largo de 16 meses, cómo hidrofílico durante dos años.

Seguidamente, tras la discusión y conclusiones del capítulo VIII se exponen las publicaciones y comunicaciones científicas relacionadas con esta tesis así como la patente de la lente de contacto resultante, por último, se presentan las referencias bibliográficas utilizadas en el texto.

# Capítulo 1. MARCO TEORICO

## 1.1 Desarrollo de la miopía en animales. Mecanismos, teorías e interferencia en el proceso de emetropización.

### 1.1.1 Introducción

El ojo miope es, en general, un ojo especialmente susceptible a una amplia gama de patologías oculares. Fundamentalmente, cuando los valores de ametropía son superiores a -6 D existe mayor riesgo de cataratas, glaucoma y alteraciones coriorretinianas como desprendimiento de retina y alteraciones del disco óptico (Saw et al., 2005), por lo que la miopía no puede continuar considerándose un puro problema óptico.

La prevalencia de la miopía en ojos de adolescentes ha aumentado en las últimas décadas, y actualmente se está acercando a valores de entre el 25 y el 40% en las sociedades industrializadas (Montes-Mico & Ferrer-Blasco, 2000), alcanzando en los países asiáticos valores cercanos al 80% (Lin et al., 2004).

Las estrategias que se han usado para prevenir la elongación axial se han basado en tres conceptos: El primero es controlar las condiciones ambientales, tales como incrementar las actividades en exteriores (Donovan et al., 2012; Guggenheim et al., 2012; Jones-Jordan et al., 2012; Sherwin et al., 2012) y reducir las tareas visuales cercanas (Hung & Ciuffreda, 1999; Saw, Gazzard, Au Eong, & Tan, 2002; Vasudevan & Ciuffreda, 2011). El segundo concepto es alterar las propiedades ópticas del ojo y el tercero se centra en el uso de fármacos (Chia et al., 2012; Wu, Yang, & Fang, 2011). Con respecto a la estrategia óptica, se han utilizado gafas bifocales y progresivas en el intento de reducir el retraso o lag acomodativo, con un resultado significativo pero clínicamente limitado (Berntsen, Barr, Mutti, & Zadnik, 2013; Walline et al., 2011). Los experimentos más recientes sobre los efectos de elementos ópticos en el desarrollo del error refractivo se han basado en el posible rol de la hipermetropía relativa periférica. Se sabe que, en condiciones normales, los errores refractivos tienden hacia la emetropía (Troilo & Wallman, 1991) y, por tanto, se considera la existencia de algún proceso activo de emetropización que se puede alterar con

privación o degradación de la imagen. Esta ha sido habitualmente generada en los experimentos mediante la introducción de difusores o lentes y ha sido ampliamente utilizada para inducir miopía, especialmente en el pollo, la musaraña y el mono. En concreto, los experimentos en animales han sugerido que la retina periférica, por si misma, puede controlar el desarrollo ocular incluso en animales sin fóvea (Smith, Ramamirtham, Qiao-Grider, Hung, & Paysse, 2007) y, por tanto, elementos ópticos que modifiquen la imagen en retina periférica serían susceptibles de frenar la progresión.

Actualmente, todavía se tiene un pobre conocimiento de la etiología de la miopía humana y, aunque los factores genéticos podrían jugar un importante papel, la “epidemia” actual de miopía sugiere un cuadro más complicado, en el cual el entorno y la experiencia visual desempeñan un papel crucial (Mutti & Zadnik, 2009).

En la actualidad, son muchos los retos para la investigación sobre la miopía. La prevención de la miopía en los niños y los adultos tiene importantes implicaciones clínicas y debe ser un área de estudio prioritaria para los profesionales al cargo de la atención visual (Sankaridurg & Holden, 2014).

### **1.1.2 Inducción de errores refractivos por alteración del entorno visual.**

Las raíces de la idea de que el entorno visual influencia de forma activa el desarrollo ocular y el estado refractivo se remontan a casi dos siglos atrás. Fue Cohn en 1866, (Mutti & Zadnik, 2009), el primero en relacionar la miopía y la escuela.

Más tarde, en 1912, Levinsohn (Wiesel & Raviola, 1977), dio una conferencia en la Sociedad Médica de Berlín donde defendió que la miopía se producía por la tracción del ojo sobre el nervio óptico cuando se mantenía en una posición “hacia abajo”. Fue el primero en modificar el entorno para intentar crear una miopía. En sus estudios con monos, estos eran colocados de forma que el plano de la cara quedase paralelo al suelo. Un total de 6 horas al día durante 6 días a la semana, tres monos fueron mantenidos en esa posición. Uno de ellos desarrolló alrededor de 14 D después de 9 meses; el segundo alcanzó las 8 D después de 1 año, mientras que el tercero mostró 2 D de miopía después de 4

semanas. Aunque los resultados no eran consistentes, estos monos mostraban una diferencia con respecto a los normales que son hipermétropes. Finalmente, concluyó que la miopía era axial por naturaleza, ya que el examen del fondo de ojo reveló la presencia del cono miópico en la papila óptica. En cuanto a razones prácticas y teóricas, no era posible separar la teoría gravitacional de un efecto resultante por la distancia restringida. Recientemente, algunos autores han intentado rescatar la teoría de la elongación mecánica transitoria relacionada con un incremento de tensión del músculo ciliar en visión próxima combinada con una tracción de los músculos extraoculares, en especial los oblicuos. En este sentido, Ghosh encontró un cambio de 33 micras en la longitud axial tras 10 minutos de tarea en visión próxima en la que existía una convergencia y mirada inferior (20° hacia abajo) (Wildsoet et al., 2013).

Los primeros experimentos que intentaban relacionar directamente la visión próxima y la miopía fueron realizados por Young entre los años 1961 y el 1963 (Young, 1963). Este investigador inmovilizó a seis macacos durante un año, con el ambiente visual limitado a una distancia de 38 cm. Los resultados obtenidos indicaron que el desarrollo de la miopía estaba relacionado con las condiciones bajo las cuales se mantuvieron los animales. No obstante, el grado de miopía variaba según la edad del mono y las condiciones de iluminación.

Este autor (Young, 1961), especuló que el motivo por el cual los animales de sus experimentos desarrollaban miopía era que en los ambientes experimentales los monos debían converger y acomodar por tiempo. Para demostrarlo, instiló atropina con el objeto de crear midriasis y parálisis de la acomodación y constató que el desarrollo de la miopía se detenía. De hecho, los ensayos clínicos con atropina en niños han mostrado un alto grado de efectividad mientras se mantiene el fármaco, aunque también un efecto rebote en su discontinuación (Ganesan & Wildsoet, 2010). En cambio, paralizar el músculo ciliar con tropicamida no tiene efecto en el freno de la miopía. Tampoco el hecho de seccionar el músculo ciliar, por lo que la acomodación ha sido descartada como factor relacionado con la progresión de la miopía en animales (Sivak, 2012).

Los resultados de otros experimentos actuales inducen a pensar que el efecto se produce a nivel retiniano. De hecho, se ha llegado a la conclusión de que el

crecimiento del globo ocular, bien sea en condiciones de estimulación visual apropiada o privación, no requiere la acción directa del sistema nervioso central (SNC) y que el desarrollo normal hacia la emetropía, o a ametropías como la miopía axial, son independientes de la regulación cortical cerebral y, probablemente, dependan de factores oculares locales tal vez retinianos, no descartando posibles agentes intraoculares (Charman, 2011; Troilo et al., 1987).

### **1.1.3 Miopía por privación de la forma**

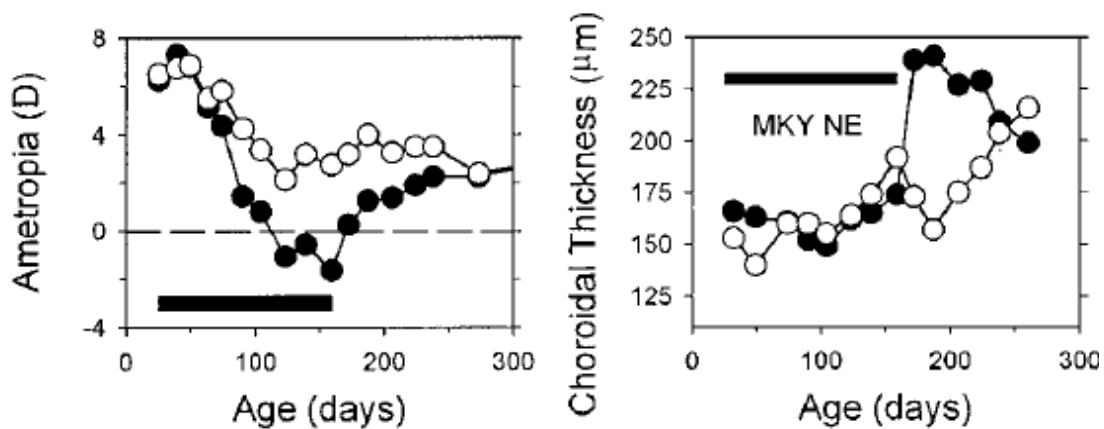
Wiessel y Raviola, fueron los primeros que mostraron los resultados de la privación visual monocular practicada en monos, (Wiesel & Raviola, 1977), observando que el ojo cuyos párpados se habían cerrado con sutura desde el nacimiento, había desarrollado un elevado grado de miopía. La importancia que tenía el descubrimiento fundamentó una serie de estudios que demostraron concluyentemente que la miopía asociada a la sutura palpebral era producida por la experiencia visual anómala, y que podría ser usado como modelo para la miopía humana.

Posteriormente, a monos con párpados suturados se les mantuvo en oscuridad total, no desarrollándose miopía, con lo que se interpretó que la luz era necesaria para desencadenar el mecanismo de emetropización del ojo (Raviola & Wiesel, 1978). Estos autores sugirieron entonces una hipótesis sobre la miopía por privación: La retina está preparada para operar sobre la base del contraste, y cuando este está ausente debe de existir algún mecanismo que responda a su carencia. Este podría consistir en la liberación de un modulador-transmisor que indujera un cambio en la longitud axial del ojo (Raviola & Wiesel, 1985).

Estudios posteriores han confirmado que la presencia de luz parece incrementar el efecto. De hecho, en monos y pollos adaptados con oclusores translucidos la cantidad de miopía inducida es máxima y está claramente relacionada con el nivel de deterioro de la calidad de la imagen retiniana, siendo la miopía mayor cuando los oclusores eliminan de forma continua cualquier percepción de la forma y la luz (Sivak, Barrie, & Weerheim, 1989). En el caso de mantener los monos en oscuridad total, estos normalmente desarrollan hipermetropía (Guyton, Greene, & Scholz, 1989).

En este sentido, Smith y colaboradores (Smith, Maguire, & Watson, 1980), demostraron que la borrosidad óptica inducida por una lente de potencia negativa, al igual que la difusión de la luz provocada por la fusión palpebral u oclusores traslucidos durante el periodo crítico, causaba elongación axial y miopía.

Además de en el mono, este tipo de estudios se han realizado en una gran variedad de animales, mostrando que se repite el efecto en gatos, musarañas, pollos, palomas, mochuelos y ardillas, evidenciando que el grado de miopía y velocidad de elongación varían inter-especies pudiendo revelar, en general, sus



**Figura 1.** Privación de la forma con difusores en un ojo de macaco. La línea de puntos negros corresponde al ojo ocluido. La línea de puntos blancos corresponde al ojo no tratado. La barra negra representa el periodo de oclusión según edad del animal. Se puede apreciar un leve incremento hacia la miopía al inicio y una recuperación de la misma al permitir visión sin restricciones. A la derecha se muestran los cambios en el grosor de la coroides a lo largo del tratamiento. Se aprecia su contribución por engrosamiento a la recuperación de una visión normal. (Tomado de *Hung LF 2000*)

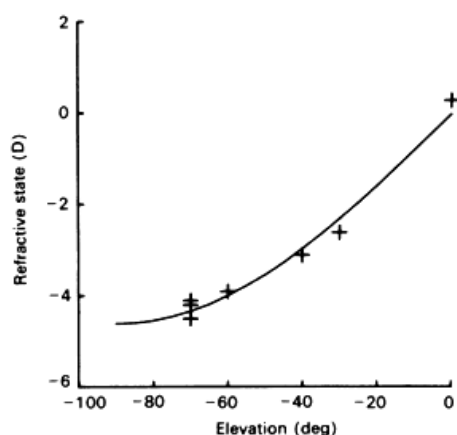
diferencias de maduración. En concreto, en el caso de los pollos, que tienen un rápido crecimiento, pueden generar hasta -20D. y los cambios pueden ser diarios, incluso medibles en cuestión de minutos. Esto muestra que el ojo es capaz de detectar el tipo de borrosidad, hipermetropía o miopía y desarrollarse en consecuencia (Zhu et al., 2005).

Por otra parte, restaurar la experiencia visual normal dentro de la etapa de crecimiento permite un cierto grado de recuperación de la visión normal dependiente del grado de miopía inducido (Hung, Wallman, & Smith, 2000), (Ver Figura 1).

Si bien aún no está claro, hoy en día, cuales son los mediadores químicos o los factores de crecimiento que inducirían la miopía, sí que parece aceptado que es un fenómeno de tipo principalmente local, y mediado por la respuesta de la retina respecto a la percepción de la forma.

#### 1.1.4 La importancia de la visión periférica en el desarrollo refractivo

Las especies con sistemas visuales panorámicos muestran una pérdida relativamente baja de la resolución espacial si se compara la parte central de la retina y la periferia. Para obtener el máximo rendimiento visual se precisa mantener un enfoque óptimo a lo largo del campo visual. Los ojos de estas especies muestran una variación sistemática de la refracción a largo del campo, lo que indica un intento de mantener las distintas distancias enfocadas. Por ejemplo, el ojo de la paloma es típicamente emetrópico en el eje que corresponde al campo frontal, pero muestra una miopía en incremento en la zona que concierne al campo de visión inferior y que alcanza  $-5.00$  D a  $90^\circ$ . Por tanto, cuando la paloma está de pie sobre un plano horizontal, fijando un objeto en el infinito óptico, todas las imágenes percibidas, desde el infinito al punto próximo situado en el suelo se mantienen en foco de modo simultáneo (Fitzke, Hayes, Hodos, Holden, & Low, 1985) (Ver Figura 2).



**Figura 2.** Refracción a lo largo del eje vertical en el ojo de paloma de ( $0^\circ$ ) u horizontal a  $90^\circ$  (campo visual inferior). La línea de regresión concuerda con una altura ojo-suelo de 21 cm. (Tomado de Fitzke *et al* 1985)

De hecho, se ha podido correlacionar la ametropía en el campo visual inferior con la altura del animal respecto del suelo. Así, se ha encontrado una miopía de hasta  $-20$ D en ranas y mínima en caballos. Estos hallazgos implican que los mecanismos de crecimiento del ojo, mediados por la visión, pueden regular un desarrollo refractivo local a lo largo de todo el campo visual y, por tanto, asegurar una concordancia entre el enfoque óptimo y las costumbres o ambientes propios del



animal (Norton & Siegwart, 1995).

En el ser humano, aunque la agudeza visual de resolución es máxima en la fovea, desciende rápidamente con la excentricidad, por lo que ha sido generalmente asumido que las señales procesadas en la fovea dominaban el proceso de emetropización y, presumiblemente, la génesis de los errores refractivos comunes en niños. No obstante, la posibilidad de inducir miopía en animales sin fovea (peces) o con baja agudeza visual (musarañas, pollos), demuestra que este nivel de precisión no es esencial para la emetropización y sugiere que las señales que provienen de la fovea no tienen por qué dominar necesariamente este proceso. En realidad, las observaciones en primates y humanos apuntan a que la visión periférica tiene una sustancial importancia en el desarrollo refractivo (Smith et al., 2009). De hecho, las estrategias experimentales vistas y también las enfermedades que bloquean la retina periférica producen errores refractivos en la fovea (Gusek-Schneider & Martus, 2000).

Las evidencias más fuertes provienen de los experimentos con animales. Por ejemplo, colocando sobre los ojos de monos jóvenes difusores con aperturas centradas sobre la pupila para proporcionar una visión central sin restricciones y eliminando la visión periférica, el ojo desarrolla miopía axial. Ya que los ojos de los monos sin restricciones son normalmente hipermétropes, es muy probable que sean los mecanismos retinianos periféricos los que dominan la regulación visual del ojo (Smith et al., 2005).

Smith y colaboradores (Smith et al., 2007), encontraron que la periferia de la retina contribuye sustancialmente al crecimiento del globo ocular y, probablemente, controla el crecimiento del ojo, en contraste con la visión central. Estos autores realizaron experimentos en los que la fovea y la peri-fovea eran eliminadas por fotocoagulación obteniendo procesos de emetropización similares a los de los ojos no tratados, demostrando que estas zonas no eran esenciales para este proceso.

En un estudio retrospectivo sobre el estado refractivo de los niños con patologías que afectan a la retina, especialmente la periférica, se encontró una mayor

prevalencia de miopía en todos aquellos que tenían algún tipo de patología que involucrara una degradación de la imagen. Se encontró una dificultad para emetropizarse y una tendencia general a la miopía. Las patologías que afectaban a la retina periférica generaban una tendencia a la miopía y las patologías que afectaban a la fovea mostraban una tendencia a la hipermetropía (Nathan, Kiely, Crewther, & Crewther, 1985). Asimismo, los niños con Retinopatía del Prematuro mostraron una clara asociación con la miopía (Du et al., 2005).

Varios tipos de evidencias sugieren que la visión periférica puede influenciar al desarrollo refractivo. En primer lugar, los mecanismos neuronales de la periferia retiniana son sensibles a las frecuencias espaciales medias y al efecto del desenfoque óptico (Wang, Thibos, & Bradley, 1997). Aunque la capacidad de resolución declina rápidamente con la excentricidad, la de detección se mantiene y es influenciada por el desenfoque. Por ejemplo, a 20°, la capacidad para detectar un objeto (De entre 12 y 20 ciclos/grado) es de unas 5 veces superior a la de resolución, y su valor desciende a la mitad con tan solo 1 D de desenfoque (Smith et al., 2005). Por tanto, el efecto del desenfoque en agudeza visual periférica es mucho mayor para la tarea de la detección del contraste que para la resolución espacial. Este impacto fuerte en la agudeza de detección indica que está limitada en la visión periférica igual que en la visión central. La capacidad de resolución, por otra parte, es inmune a varias dioptrías de desenfoque en la periferia porque está limitada por la densidad de los fotorreceptores y células ganglionares, y es independiente de la calidad retiniana de la imagen (Kee, Hung, Qiao-Grider, Ramamirtham, & Smith, 2005).

Por ello, la capacidad de detección, probablemente, da una estimación mejor de los mecanismos espaciales que median la emetropización, más que la capacidad de resolución ya que el proceso de emetropización no es sensible a la orientación de las imágenes. Así, la agudeza visual no sería un requisito para la emetropización. Hay evidencias que en animales con agudeza visual peor que los humanos, los procesos de emetropización se desarrollan correctamente. En segundo lugar los estudios realizados en pájaros y en musarañas han demostrado que el crecimiento del ojo está gobernado por mecanismos

retinianos locales, que integran señales visuales sobre áreas restringidas espacialmente, y que la alteración de la visión periférica puede tener un impacto importante en el tamaño del ojo y, potencialmente, en la elongación axial (Diether & Schaeffel, 1997).

### **1.1.5 Anisometropía e influencias inter-oculares**

Los datos obtenidos en estudios con monos uno de cuyos ojos ha sido penalizado, ya sea con lentes o con oclusores, muestran que el ojo sin tratar ha desarrollado un error refractivo que, aunque menor, siguiendo la tendencia del ojo penalizado, evidencia la influencia que existe en el desarrollo de la ametropía a nivel inter-ocular.

Por otra parte, cuando se ha eliminado la privación de la imagen visual, el recobro del ojo ocluido ha tendido a minimizar diferencias inter-oculares, sugiriendo un proceso que va más allá de la retina. Por tanto, aunque la influencia binocular parece ser baja y no está clara, debe ser tenida en cuenta en los estudios que se realicen (Bradley, Fernandes, & Boothe, 1999).

En el caso de anisometropía cuando la diferencia entre los dos ojos es mayor de 1.75 D. el ojo dominante suele ser el más miope y, a partir de 2.50 D de diferencia en el estímulo acomodativo, el ojo no dominante suele tener una supresión. El punto inesperado es que el ojo suprimido es el que desarrolla menos miopía, siendo además el que muestra un retraso acomodativo mayor y una hipermetropía central y periférica. La posible razón radica en que los mecanismos visuales que conducen a la miopía pueden estar inhibidos por la supresión (Vincent, 2011).

### **1.1.6 La importancia del astigmatismo**

En los estudios llevados a cabo en monos a los cuales se les colocó una lente cilíndrica con valor de equivalente esférico igual a cero (+1.50/-3.00 D), se evidenciaron cambios atípicos en la emetropización, llegando a un amplio rango de errores refractivos. Sin embargo, en cuanto se eliminó la lente con cilindro, la mayoría mostraron recuperación hacia valores más normales (Kee et al., 2005) y pocos animales mostraron una tendencia hacia la miopía.

Los resultados sugieren que el sistema de emetropización tiende a usar una de las dos focales en lugar del círculo de mínima confusión. De hecho, el análisis del Point Spread Function (PSF) obtenido en modelos de ojos teóricos indica que al usar lentes cilíndricas, el crecimiento ocular es dirigido a los planos de imagen con mayor contraste en la retina, es decir, los planos de imagen asociados con los dos focos (Kee, Hung, Qiao-Grider, Roorda, & Smith, 2004).

La alta incidencia de hipermetropía entre los animales del estudio significa que el proceso no depende solamente de la forma visual, sino que la acomodación juega un papel en el cual, aparentemente, el proceso se guía hacia la línea focal más miope (Schmid & Wildsoet, 1997). Esto sugiere que el error astigmático puede ser una señal más compleja para compensar que un error refractivo esférico (Kee, 2013).

Además, los estudios muestran que el proceso es capaz de alterar parcialmente la geometría corneal y producir un astigmatismo inverso al inducido por las lentes, compensando la ametropía. La mayoría de animales mostraron un astigmatismo corneal oblicuo independientemente del régimen de tratamiento (Kee, Hung, Qiao, & Smith, 2003). No obstante, esto parece ser más una consecuencia del cambio refractivo que de un proceso de compensación del astigmatismo. En humanos, la reducción del astigmatismo que existe en la infancia parece ser consecuencia del crecimiento axial normal del ojo (Kee et al., 2005), con lo que el astigmatismo es más bajo con miopía más elevada y mayor edad.

Por otra parte los niños con astigmatismo elevado tienen tendencia a enfocar el plano focal anterior, y además, su precisión acomodativa se ve mermada en función del valor del astigmatismo, lo que significa que a mayor astigmatismo peor precisión y estabilidad de la acomodación (Harvey et al., 2014).

### **1.1.7 Efectos de lentes bifocales y de gradiente de potencia en el modelo animal**

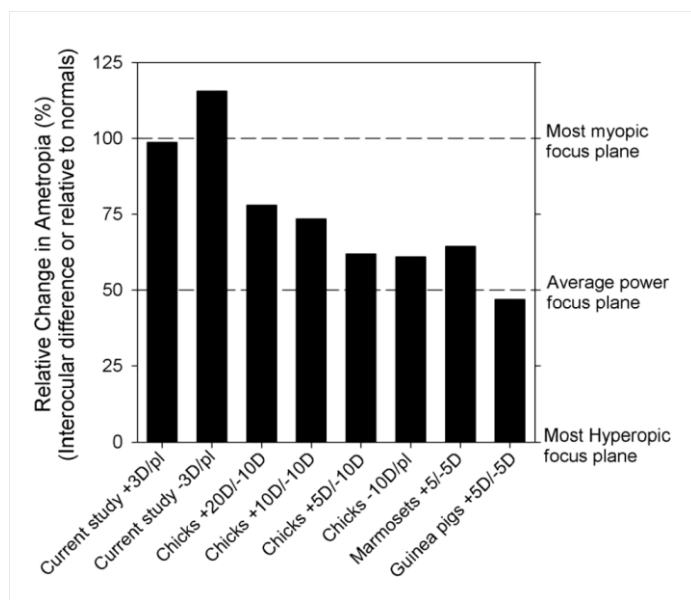
Los trabajos de investigación con animales han demostrado que el crecimiento ocular y el desarrollo del estado refractivo están regulados de modo activo, y que al igual que los cambios en otros órganos del cuerpo se encuentran bajo control

homeostático. Ese control depende, al menos en parte, de las señales visuales que ejercen un control sobre la longitud axial del ojo (Smith, 2011; Wallman & Winawer, 2004). Por ejemplo, se puede generar miopía colocando de modo permanente, en los ojos de los animales jóvenes, lentes negativas, o hipermetropía con lentes positivas. Los cambios más rápidos se producen en la coroides, que puede incrementar su grosor o reducirlo en función del estímulo visual para compensar el desenfoque. El cambio en primates es menor y más lento que en pollos, en los que puede producirse en horas, mientras que las alteraciones axiales necesitan varios días (Zhu et al., 2005). Es posible, asimismo, eliminar el error refractivo inducido invirtiendo la potencia de la lente (Wildsoet, 1997). Las características de funcionamiento básicas que median el proceso normal y de emetropización parecen ser cualitativamente similares en todas las especies que se han estudiado de manera sistemática. A este respecto, es importante señalar que cuando los seres humanos están expuestos a condiciones de visión parecidas, hay cambios similares en el error de refracción (Phillips, 2005b; Rabin, Van Sluyters, & Malach, 1981). Por ejemplo, la respuesta al desequilibrio interocular producido por la corrección en monovisión en niños inhibe el crecimiento axial en el ojo con desenfoque miópico (Phillips, 2005b). Estos resultados indican que el desenfoque miópico impuesto, utilizando elementos ópticos, puede emplearse para, probablemente, reducir la progresión de la miopía.

Para diseñar la estrategia adecuada de tratamiento óptico para los errores de refracción, es importante entender las características de funcionamiento dependientes de los mecanismos que controlan el crecimiento ocular. Por ejemplo, en ambientes normales, sobre todo en el interior, el ojo puede experimentar, a lo largo del campo de visión y de modo alternativo, múltiples niveles de desenfoque miópico e hipermetropíco, que cambian constantemente a lo largo del tiempo (Flitcroft, 2012).

La manera en que estas señales visuales, que compiten para incrementar y o reducir el crecimiento axial, son integradas a lo largo del tiempo en la retina y permiten determinar la dirección general del desarrollo ocular, es una propiedad fundamental de los mecanismos responsables de la emetropización. En este

sentido, cuando señales visuales opuestas se presentan secuencialmente, parecen ser más potentes las que inducen una disminución de la tasa de crecimiento axial. Los experimentos en pollos, (Zhu et al., 2005) musarañas, (McBrien, Arumugam, & Metlapally, 2012; Norton & Siegwart, 1995) y monos (Kee et al., 2007; Smith, Hung, Kee, & Qiao, 2002), sugieren que la presencia de breves períodos de visión sin restricciones o desenfoque miope pueden prevenir la miopía axial causada por períodos mucho más largos de privación de la forma o de desenfoque hiperométrico. De hecho, cuando en pollos se impone un desenfoque miope e hiperométrico de modo secuencial y sucesivo, sus ojos preferentemente utilizan el desenfoque miope, incluso cuando el período de desenfoque hiperométrico es cinco veces más extendido en el tiempo (Kee et al.,



**Figura 3.** Comparaciones de los efectos de lentes bifocales concéntricas, lentes tipo Fresnel (ratios de área 50:50 para las dos potencias) en el desarrollo de defectos de refracción en macacos (“current study”), los polluelos, monos tífi, y conejillos de indias. La escala de la izquierda indica el porcentaje de cambio relativo en ametropías al final del tratamiento. Para los animales tratados binocularmente (“current study”), las ametropías para los ojos derechos están representados con relación a la de los animales de control. Para los animales tratados monocular (todos los demás estudios), las ametropías para los ojos tratados se expresan con relación a la del otro ojo. Los valores de 0% y el 100% indican una compensación completa de los planos de imagen más hiperométricos y miopes, respectivamente. Los valores de 50% indican que los animales compensaron la potencia media de las dos focales de las lentes de tratamiento. Extraído de Arumugam (2014)

2007; Winawer, Zhu, Choi, & Wallman, 2005). La forma no lineal y temporal en la que el ojo integra las señales reduce la probabilidad de que las exposiciones intermitentes al desenfoque hiperométrico produzcan miopía axial. En contrapartida, el desenfoque miope e hiperométrico no tiene un resultado de la misma magnitud. En el caso de monos tífi, las lentes positivas monofocales (inductoras de hipermetropía) provocan un efecto mucho menor que las negativas (inductoras de miopía)

(Benavente-Perez, Nour, & Troilo, 2012).

El desenfoque situado por delante y por detrás de la retina puede concurrir simultáneamente en una escena real, así como cuando el ojo se corrige con lentes multifocales. Observaciones en pollos (Tse et al., 2007) y conejos de indias (McFadden et al., 2014) criados con lentes de contacto de potencia dual, que producen dos planos de imagen distintos de modo simultáneo en todo el campo visual, sugieren que el mecanismo de emetropización identifica ambos planos focales y dirige el desarrollo de refracción hacia el plano promedio (decantado hacia el efecto del plano más miope) (Tse et al., 2007).

Las lentes utilizadas en los diversos estudios han sido bifocales concéntricas, de gradiente de potencia y tipo fresnel. (Ver Figura 3). Estas últimas disponen de una pequeña zona central de visión normal seguida de anillos concéntricos de potencia dual, positiva y negativa en una relación habitual de 50:50.

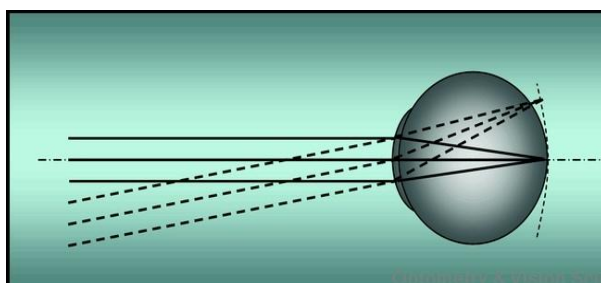
Los resultados obtenidos en monos criados con lentes de contacto bifocales concéntricas concuerdan con las observaciones realizadas en pollos (Benavente-Perez et al., 2012). Específicamente, los ojos de monos tití expuestos al desenfoque miope (+5 D en periferia y neutro en central) crecen menos que los controles, y que aquellos a los que se generó un desenfoque miope/hipermetrope simultáneo ( $\pm 5$  D). Con ello se concluye que cuando se presenta un estímulo antagonista de igual potencia (foco miope e hipermetrope simultáneo), en la mayoría de casos el cambio axial se dirige hacia la focal más miope (Arumugam, Hung, To, Holden, & Smith, 2014).

Altamente interesante es que el efecto es dependiente de la zona de retina periférica tratada (a mayor área, mayor efectividad) (Benavente-Pérez, Nour, Troilo, & Benavente-Perez, 2014; Benavente-Perez et al., 2012), o lo que es lo mismo, para inducir cambios en la retina central en el pollo, la zona central sin corrección (lentes bifocales anulares) debe ser pequeña (menor de  $38^\circ$  de campo visual central). Ello permite que el estímulo de doble focalización se proyecte a lo largo de toda la retina, incluso la central, de modo permanente (Tepelus, Vazquez, Seidemann, Uttenweiler, & Schaeffel, 2012). De hecho, cuando el sistema óptico induce una doble focal, como en el caso del

astigmatismo, el proceso de emetropización se dirige preferentemente a uno de los dos focos, por lo general al más miope, y no al círculo de mínima confusión (Kee et al., 2004). En realidad, el sistema visual usa el plano de imagen que tiene mejor contraste (Tarrant, Roorda, & Wildsoet, 2010). Con lentes de dos focos tipo Fresnel, la imagen más efectiva, a nivel de contraste, se encontrará en las dos imágenes asociadas con las zonas de potencia de las lentes, nunca en el círculo de mínima confusión. El problema de las lentes de contacto tipo Fresnel es que producen una reducción de contraste, la cual puede estar relacionada con una cierta dispersión de resultados en los diversos experimentos. Esta reducción de contraste se ha sugerido que podría inducir miopía por el mismo mecanismo que la privación de la forma, que es gradual, aunque no existe evidencia de que la reducción en calidad óptica haya inducido miopía en los animales tratados (Arumugam et al., 2014; Smith & Hung, 2000).

Cuando un sistema visual dispone de dos focos principales, ambos pueden actuar como punto final del proceso de emetropización (Arumugam et al., 2014). No obstante, el desenfoque miope parece tener una influencia más fuerte sobre el crecimiento ocular que el hipermetrope, tal y como han demostrado un conjunto de estudios (Kee et al., 2007; Zhu, Winawer, & Wallman, 2003). Dado el predominio de desenfoque miope, es razonable argumentar que cualquier crecimiento axial o condición de visión que desplacen un plano focal delante de la retina resultará en una señal que detiene la elongación axial. Observado desde una perspectiva evolutiva se puede plantear que el mecanismo que regula el desarrollo refractivo usa el plano focal más miope, en relación a distintos planos vistos simultáneamente, como mecanismo protector de la emetropía.

Aunque muy probablemente las cuestiones metodológicas usadas en los diversos estudios pueden haber contribuido a las diferencias entre especies (por ejemplo, las potencias



**Figura 4.** Representación de un ojo miope con refracción relativa periférica hipermetrope. Plano horizontal. (Tomado de Fedtke 2010).



empleadas), la línea general de resultados sigue siendo importante para determinar cómo el ojo responde ante una competencia simultánea de desenfoque esférico y qué parámetros básicos rigen la respuesta (ver Figura 4). Las implicaciones clínicas son importantes. En particular para imponer desenfoque miope y emétrope simultáneo, a través de una gran parte del campo visual, con el objeto de reducir la progresión de la miopía sin disminuir significativamente la calidad de la imagen foveal (Smith, 2011).

A este respecto, ciertas lentes de contacto bifocales "simultáneas" han tenido un acercamiento a los efectos ópticos deseados y los primeros resultados de los experimentos clínicos muestran que pueden reducir la progresión de la miopía (Anstice & Phillips, 2011; Holden et al., 2010; Siu et al., 2014).

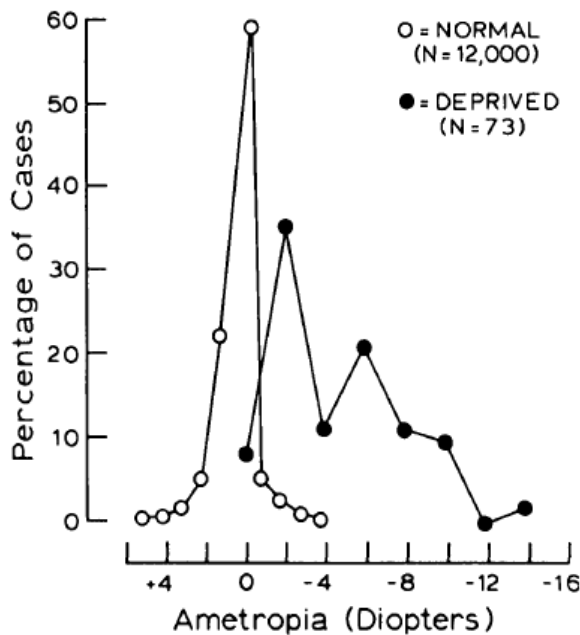
Los resultados de los estudios en animales con lentes de enfoque dual apoyan la idea de que la corrección de la visión con lentes que permiten la visión de lejos, e imponen simultáneamente un desenfoque miope relativo en la totalidad o una parte importante del campo visual, pueden ser eficaces en la reducción de la progresión de la miopía en niños (Anstice & Phillips, 2011; Sankaridurg et al., 2011; Siu et al., 2014). En un ensayo clínico con lentes de contacto blandas que usan un enfoque dual o bifocal con conceptos próximos a lentes de Fresnel, para corregir el error refractivo del ojo al mismo tiempo que imponer +2,5 D de desenfoque miópico, redujeron significativamente la progresión de la miopía en un 25% durante un período de tratamiento de dos años (Siu et al., 2014). Estos efectos del tratamiento dependen de la duración media diaria de uso de lentes por parte de los niños que usan las lentes experimentales. Aquellos que usaron la lente al menos durante 5 horas por día exhibieron, como promedio, una reducción del 46% en la progresión de la miopía. Los efectos del tratamiento aumentaban a casi el 60% en los niños que usaban las lentes bifocales durante, al menos, 7 horas al día. En modelos animales, las propiedades temporales del modelo no-lineal de emetropización sugieren que, episodios cortos pero frecuentes de uso de las lentes son más efectivos para causar cambios que periodos largos pero infrecuentes, cuando el tiempo total de exposición se mantiene constante (Zhu, 2013).

Cuando se extrapolan los datos de monos bebé a niños, es importante tener en cuenta que en animales muy jóvenes son posibles grandes cambios absolutos, ya que es viable retardar el crecimiento ocular mientras que la córnea y el cristalino, todavía están disminuyendo rápidamente su potencia. Sin embargo, en los niños con edades en que la miopía se desarrolla típicamente en primer lugar, la córnea es adulta en términos de potencia y los cambios relacionados con el poder del cristalino son menores y además, lentos. Como resultado, las estrategias de tratamiento óptico con el objetivo de parar el crecimiento axial pueden detener o reducir la progresión de la miopía, pero es poco probable que produzcan grandes cambios en dirección de la hipermetropía. Como estrategia de tratamiento, las lentes de enfoque dual tienen algunas desventajas. En particular, debido a que ambas zonas de potencia de estas lentes de Fresnel típicamente cubren la pupila de entrada, el desenfoque miope impuesto por las zonas de tratamiento degradará la imagen foveal. Esto puede, dependiendo de una variedad de parámetros de la lente, reducir la calidad visual central con respecto a lentes monofocales tradicionales. Por otra parte, hay quién sugiere que la reducción de calidad de imagen podría promover la miopía de una manera similar que la privación de imagen, que se ha demostrado que es un fenómeno gradual (Smith & Hung, 2000). Sin embargo, los resultados de estudios en animales indican que la reducción resultante del contraste no es miopigénica. Y que, específicamente, el desenfoque miope impuesto de forma simultánea desacelera el crecimiento axial (Arumugam et al., 2014).

### **1.1.8 Aplicaciones clínicas de la investigación en inducción de miopía en animales.**

Tras las evidencias aportadas en apartados anteriores queda por resolver si la miopía inducida en animales a través de la privación de la forma visual es un buen modelo para la miopía que ocurre en el desarrollo humano.

Está claro que la visión próxima actúa de algún modo y que está, invariablemente, unida a la miopía en humanos. Los resultados en animales sugieren que la degradación de la imagen retiniana acaba típicamente en miopía (Goss & Wickham, 1995). Al mismo tiempo, la evidencia general apunta a que la



**Figura 5.** Refracción comparada entre ojos normales y binocularmente privados. A partir de 12.000 sujetos normales y 73 con anomalías visuales binoculares (cataratas congénitas, fibroplasia retrolental, atrofia óptica congénita y distrofia macular juvenil). (Tomado de *Rabin et al* 1981).

acomodación sólo puede influenciar de modo indirecto en la calidad de la imagen retiniana (Mutti & Zadnik, 2009).

Por tanto, si estas observaciones pueden ser aplicadas en humanos, la degradación de la imagen en general, asociada al desenfoque, puede promover la miopía axial (Smith, 2013). Una explicación que relaciona la miopía con el trabajo de cerca es que los pequeños desenfoques crónicos en visión lejana que se producen al usar la visión próxima, además del retraso acomodativo de cerca, serían los causantes de

la progresión, lo que se conoce como la teoría del desenfoque retiniano incremental propuesta por Hung y Ciuffreda (Hung & Ciuffreda, 1999; George K Hung & Ciuffreda, 2007). Más aún, los estudios de la geometría retiniana normal en el ojo del miope y los trabajos de Smith y colaboradores (Smith et al., 2005) sobre la retina periférica en animales, indican que el desenfoque en esta zona tiene una influencia relevante en el proceso de emetropización y puede ser responsable de desencadenar la miopía en humanos. Otra teoría que sigue la línea del desenfoque es la que relaciona visión próxima y miopía al tener en cuenta el retraso acomodativo (*Jag*) que se produce en tareas cercanas (Mutti et al., 2006).

Cualquier teoría que use la privación de la forma, o la borrosidad de la imagen, como causa óptica desencadenante de la miopía, cobra fuerza con los estudios retrospectivos en niños con patologías oculares, que han mostrado una relación entre patologías que generan mala calidad de la imagen y miopía así como en las enfermedades que causan pérdida de visión periférica o paracentral (Ver

Figura 5). No obstante, en las patologías que originan una merma de visión en retina central, existe una tendencia a la hipermetropía (Rabin et al., 1981).

Por otra parte, desde los años 50 se conoce la elevada asociación entre miopía y la gravedad de la retinopatía del prematuro (ROP) padecida.

Debido a las mejoras introducidas en las unidades de cuidados intensivos neonatales, en los últimos años hay un aumento de la supervivencia de niños con bajo peso al nacer, lo que está ocasionando un aumento de la incidencia de la ROP y, también de la aparición de secuelas como la miopía. Un estudio (Chen et al., 2010) muestra que, si bien un el 5% de los niños recién nacidos a término son miopes al año de edad, llama la atención que un 27,5% de los niños prematuros con ROP sean miopes a la misma edad. De hecho, se ha observado una fuerte asociación positiva entre miopía y ROP aguda (Quinn et al., 1992). Así, los ojos que padecen ROP en el nacimiento, tienen mayor riesgo de desarrollar miopía. Además, esta asociación parece independiente de los antecedentes familiares de miopía (Gibson, Fielder, Trounce, & Levene, 1990).

Los estudios experimentales en animales conducen a pensar que la miopía que acontece en estos niños se debe a una alteración del crecimiento del globo ocular debida a una privación sensorial, de manera similar a lo que ocurre en algunos casos de distrofias retinianas, catarata congénita... etc. Los estudios en animales indican que la emetropización es un proceso activo que utiliza el feedback visual para regular el crecimiento del globo ocular, de una manera que normalmente elimina el error refractivo común en los neonatos (Wildsoet, 1997).

El mecanismo responsable de la emetropización se mantiene activo incluso en los inicios de la vida adulta y, probablemente desempeñe un importante papel en el mantenimiento del estado refractivo óptimo y el equilibrio adecuado de la refracción inter-ocular. Es probable, por tanto, que la experiencia visual actuando a través de estos mecanismos, contribuya al desarrollo del error refractivo en muchas personas (Smith, Bradley, Fernandes, & Boothe, 1999).

Los factores que determinan el crecimiento del globo ocular en el humano se deben a fallos en el proceso de emetropización, más allá de sus valores

normales (Zadnik, 1997). Los modelos animales han servido para estudiar la miopía axial inducida por privación visual. Los resultados de estos experimentos se correlacionan con los hallazgos en humanos que, en condiciones como catarata congénita monocular, ptosis congénita, etc., la tendencia es la presencia de anisometría con un aumento del eje antero-posterior del globo ocular afectado (Gusek-Schneider & Martus, 2000). Mientras que está claro que el incremento de miopía correlaciona muy especialmente con la elongación de la cámara vítrea, otras estructuras también pueden, potencialmente, colaborar en la progresión de la miopía, como son el cristalino y la córnea (Siegwart, Norton, & Siegwart, 2011).

La relación estadísticamente significativa entre la acomodación, las disfunciones binoculares y la miopía humana es dispar a pesar de los modelos animales que han demostrado que el desenfoque hipermetrópico sostenido puede inducir la elongación de la cámara vítrea (Rosenfield, 1998). Por tanto, si la precisión de la acomodación durante el trabajo cercano no se mantiene, la retina sufre un grado de desenfoque continuado que conduciría al desarrollo de la miopía (Hung & Ciuffreda, 1999). En realidad, esta teoría se complementa hoy con la que sostiene que es el desenfoque de la retina periférica el que produce la elongación del ojo (Smith et al., 2010).

La extrapolación de los experimentos en animales y su validez en humanos sigue sin poder establecerse totalmente. No obstante, los estudios actuales (Charman & Radhakrishnan, 2010), siguen apuntando a la degradación de la imagen retiniana (es decir, un tipo de miopía por privación) especialmente periférica, como el factor ambiental más plausible.

Los acercamientos ópticos y farmacéuticos al control de la miopía en humanos se beneficiarán de los estudios realizados en animales, los cuales han mostrado, invariablemente, el vínculo entre percepción de la forma, miopía y factores de crecimiento retiniano. Nuevos enfoques terapéuticos derivados de estos estudios son, por ejemplo, el tratamiento con ciertos fármacos, la ortoqueratología y el diseño de lentes de contacto con una adaptación periférica que mejore el enfoque retiniano (Cooper, Schulman, & Jamal, 2012).

## **1.2 Desenfoque de las imágenes retinianas. Implicaciones en la progresión de la miopía.**

### **1.2.1 Desenfoque central**

Los estudios realizados en animales de diferentes especies han demostrado que las imágenes desenfocadas, de muy mala calidad o exentas de contraste en la retina son un precursor de la elongación axial y, por tanto, del desarrollo de miopía (Wildsoet, 1997). El mecanismo subyacente por el cual esto sucede no está, a pesar de los esfuerzos realizados, todavía bien definido. Se sabe, sin embargo, que está ligado a la respuesta ocular de compensación al desenfoque de las imágenes retinianas o proceso de emetropización (Beresford, Crewther, Kiely, & Crewther, 2001; Wiesel & Raviola, 1977). En concreto, el ojo responde de manera intensa al desenfoque por detrás de la retina (Acelerando el proceso de crecimiento del globo ocular) y de modo menor al situado por delante (frenando el aumento de longitud axial) y además, el estímulo debe ser constante o estar presente la mayor parte del tiempo (Flitcroft, 2012; Mutti, Schaefel, & Feldkaemper, 2011; Tepelus et al., 2012). El hallazgo de que el desenfoque miópico sostenido frena el crecimiento axial del ojo sugiere que la miopía debería ser auto-limitada. Esto no concuerda con el hecho de que los pacientes miopes hipocorregidos presenten una mayor progresión de la miopía que los corregidos totalmente para lejos (Adler & Millodot, 2006; Chung, Mohidin, & O'Leary, 2002; Li et al., 2012; Vasudevan, Esposito, Peterson, Coronado, & Ciuffreda, 2014), a menos que usar gafas con una corrección por debajo de la ideal impida nitidez en visión lejana que no sea suficiente para contrarrestar el estímulo de la miopía que se produce en visión cercana. El hecho de que, aún con la corrección ideal en gafa (imagen conjugada con la fovea), se produzca la progresión de la miopía, hace pensar que existe otro parámetro que influye en esta progresión, tal como el desenfoque de la retina periférica que no se corrige con lentes oftálmicas. Por otra parte, la respuesta acomodativa en visión próxima es inferior al estímulo acomodativo. Como se ha mencionado, esto es conocido como retardo acomodativo o *lag* y es mayor en miopes (Berntsen, Sinnott, Mutti, & Zadnik, 2011), lo que provoca que la imagen en retina se sitúe por detrás (estímulo hipermetropico). Este hallazgo ha dado lugar a la teoría de la

progresión de la miopía por un excesivo *lag* acomodativo (Gwiazda et al., 2004). Los intentos realizados hasta la fecha con lentes bifocales y progresivas han dado resultados limitados, con la excepción de los trabajos de Cheng (Desmond Cheng, Woo, & Schmid, 2011), en los que se obtuvo un freno en la progresión de un 50%.

### **1.2.2 Visión periférica y desenfoque.**

Las evidencias científicas obtenidas en estudios con animales, muestran una clara relación entre el desenfoque periférico y el desarrollo de la longitud axial como un proceso de retroalimentación, al igual que ocurre durante el proceso de emetropización (Smith, 2013; Wallman & Winawer, 2004). Estos estudios confirman la contribución, en mayor o menor medida, de la retina periférica en el desarrollo refractivo central, y el hecho de que una visión central perfecta no es suficiente para garantizar la emetropización normal, sino que precisa de las respuestas de ambas retinas, central y periférica. La retina central es la de mayor densidad de neuronas, pero hay que tener en cuenta que también es de un tamaño muy reducido comparado con el área de la retina periférica y que ésta, en su totalidad, dispone de mayor número de fotorreceptores (Wallman & Winawer, 2004).

Existen suficientes evidencias (Leo & Young, 2011), para creer que a mayor hipermetropía periférica, mayor aumento de la longitud axial del globo ocular, ya que la retina se volverá más prolata y, por tanto, todavía más hipermetrópica. Por este motivo existe la opinión de diversos investigadores que si se corrige de forma adecuada la graduación periférica en niños miopes, se puede conseguir reducir la progresión de la miopía. Si estas hipótesis se confirman, en un futuro tendremos que considerar refracción central y periférica por separado, del mismo modo que deberán existir métodos compensadores alternativos a la ortoqueratología, más precisos, y que sean capaces de corregir de forma exacta las refracciones centrales y periféricas requeridas (Smith et al., 2005).

La visión periférica, como decíamos al inicio, es la encargada en condiciones bajas de iluminación (escotópica), la visión en blanco y negro (acromática), y la que nos permite percibir el movimiento. Esto puede ser explicado por agentes

neurales como el tamaño, la distribución y la función de los fotorreceptores de la retina (Smith et al., 2013).

Esta visión se ve afectada en mayor o menor medida por diversos factores ópticos como son el defecto refractivo, la difracción, la dispersión y las aberraciones tales como altos niveles de astigmatismo oblicuo, la curvatura de campo y el coma horizontal, con afectación de la calidad de la imagen retiniana (Fedtke, Ehrmann, & Holden, 2009). También pueden influir en esta imagen las aberraciones del ojo causadas por la asfericidad de la superficie ocular, del cristalino y por la desalineación de los componentes oculares.

Aunque las medidas con ojo acomodado han reportado un perfil de la refracción periférica similar al medido con la visión a distancia, el incremento de la aberración esférica al acomodar incrementa el desenfoque retiniano periférico y, por tanto, el posible estímulo miópico. A este respecto, un estudio en el que se evaluó el efecto de lentes oftálmicas progresivas en la retina superior mostró una correlación entre el adelanto de la imagen en esta zona retiniana con el efecto freno de la progresión (Berntsen et al., 2013).

### **1.2.3 Refracción relativa periférica y miopía**

La visión central debida a la fovea es la que proporciona la visión clara, esencial para las actividades de la vida cotidiana, y donde se han centrado las investigaciones para el desarrollo de la mejor corrección de la refracción en eje.

Como se ha dicho, la visión periférica es importante para detectar objetos en movimiento e incrementa su importancia en baja iluminación. Más recientemente, también ha sido implicada como conductora o desencadenante de los errores refractivos (Smith, 2011).

La refracción relativa periférica (RRP) es la diferencia en dioptrías de la refracción central (medida en retina central o fovea) y la periférica (medida fuera de eje óptico en la retina periférica) (Fedtke et al., 2009).

Los inicios de la medida de la refracción periférica datan de los años 30 (Atchison, 2012), pero el primero que intentó relacionar la progresión de miopía en humanos con la refracción periférica fueron Hoogerheide y Rempt en 1971



(Stone & Flitcroft, 2004; Wallman & Winawer, 2004). Estos autores evaluaron a 442 cadetes a pilotos en la academia militar del aire y encontraron que el 77% de los jóvenes emétopes que posteriormente se convertían en miopes durante su formación, tenían una refracción relativa periférica hipermetrópica. Una revisión posterior de su trabajo ha sugerido que las medidas de refracción periférica fueron tomadas en revisiones posteriores y no iniciales y, por tanto, no es posible establecer en su estudio una relación causa-efecto (Rosen, Lundstrom, Unsbo, & Atchison, 2012). De hecho, un ojo que desarrolla miopía sólo de modo axial induce un desenfoque retiniano periférico hipermetrópico que precisamente es el que se relaciona con el desencadenante de la progresión.

En todo caso, se ha tenido que esperar a las investigaciones realizadas en los años 90 para que el estudio de la refracción periférica ganara interés al relacionarse con la progresión de la miopía, ya que la hipermetropía periférica podría proporcionar un estímulo para la elongación axial (Smith et al., 2005). Los resultados de las investigaciones en este ámbito han concluido que existe una tendencia hacia una refracción periférica miope en hipermétropes, mientras que en los miopes ocurre lo contrario, es decir, se obtienen valores de refracción hipermetrópico en la periferia, medida en el eje horizontal (Atchison et al., 2005; Chen et al., 2010; D O Mutti, Sholtz, Friedman, & Zadnik, 2000; Seidemann, Schaeffel, Guirao, Lopez-Gil, & Artal, 2002). En emétopes no se encuentran diferencias entre la refracción del centro y la de la periferia.

Estas diferencias de refracción periférica entre individuos han sido explicadas por algunos autores en base a la forma del polo posterior del ojo (Atchison et al., 2004) . Así, los investigadores hablan de que la hipermetropía periférica en ojos miopes puede ser debida a una forma más alargada en la dirección axial que en el sentido vertical y en el horizontal, en una proporción 3:2:1 respectivamente, con lo que afirman que el ojo miope es más grande, sobretudo en la longitud axial, y que presenta un aplanamiento hacia el ecuador, aproximándose a la forma de una elipse prolata en algunos casos, o una forma menos oblata que en los emétopes (Mutti et al., 2000).

Por otro lado, los ojos hipermétropes con cambios hacia la miopía en la periferia tienen una forma del polo posterior que se aproxima a la de una elipse oblata,

con dimensiones axiales menores que las verticales y horizontales, al igual que ocurre con los ojos emétopes. En el eje vertical se observan cambios miópicos en la periferia en emétopes e hipermétropes, pero no en miopes, ya que estos no muestran un cambio del defecto refractivo periférico en vertical. Es decir, en todos se observa la tendencia a una refracción periférica negativa (Kang et al., 2010). En este sentido, Berntsen (Berntsen et al., 2013) encontró una hipermetropía relativa periférica en el plano horizontal (retina nasal a  $30^\circ +0.56 \pm 0.59$  D; retina temporal a  $30^\circ +0.61 \pm 0.77$  D) y una miopía relativa periférica en el plano vertical (retina superior a  $30^\circ -0.36 \pm 0.92$  D; retina inferior a  $20^\circ -0.48 \pm 0.83$  D) en un grupo de 192 niños con una miopía media de -1.95 D y 10 años de edad.

Así, aunque la RRP está ligada a la refracción central, los estudios longitudinales realizados hasta la fecha han concluido que una hipermetropía relativa periférica no está asociada o en todo caso ejerce una leve influencia en el riesgo de aparición del error refractivo. Queda por tanto, actualmente, en incógnita su influencia en la progresión de la miopía misma (Mutti, Sinnott, et al., 2011; Sng et al., 2011). Sin embargo, parece probable que la progresión de la miopía esté relacionada con los cambios en retina nasal (Faria-Ribeiro, Queirós, Lopes-Ferreira, Jorge, & González-Méijome, 2013; Lee & Cho, 2013; Hema Radhakrishnan, Allen, Calver, Theagarayan, & O'Leary, 2013), aunque los patrones de refracción relativa periférica no son capaces, hasta la fecha, de predecir los cambios de refracción central a lo largo del tiempo.

#### **1.2.4 Astigmatismo en periferia retiniana.**

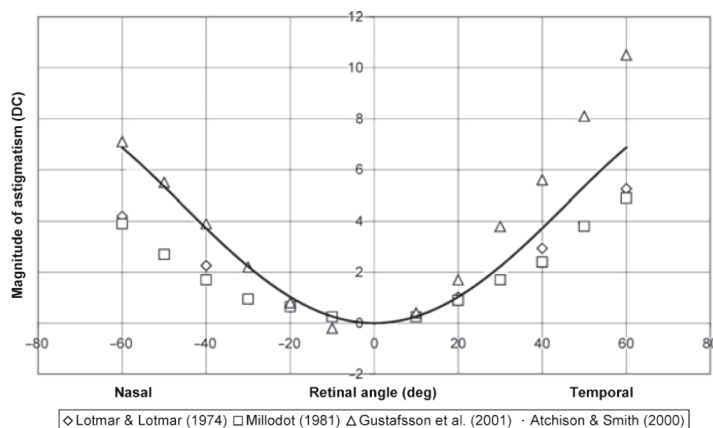
Los estudios observan un aumento progresivo del astigmatismo con la excentricidad periférica y, por tanto, con el ángulo en que se mide a lo largo de la retina (Millodot, 1981), siendo hasta los  $10^\circ$  el astigmatismo periférico muy pequeño.

Por lo general existe, para un ángulo de  $40^\circ$ , un astigmatismo de aproximadamente 4 dioptrías, que se eleva hasta cerca de 7 dioptrías para un ángulo de  $60^\circ$  de excentricidad respecto a la fovea, siendo en retina nasal donde

esta progresión es menor (Gustafsson, Terenius, Buchheister, & Unsbo, 2001). Ver Figura 6.

Todo sistema óptico tiene, entre otras aberraciones ópticas, astigmatismo oblicuo. El astigmatismo periférico se aproxima al valor y eje del astigmatismo oblicuo, donde las dos líneas focales siempre se sitúan aproximadamente de modo radial o tangencial al eje (a 0° y a 90° con la imagen tangencial adelantada). Básicamente, a medida que la imagen se aleja del eje central, el valor del astigmatismo aumenta y no existe una superficie de imagen única a la que un fenómeno de "emotropización" local pueda recurrir. Aunque por conveniencia se dice que el ojo tiene hipermetropía o miopía periférica, esto se está refiriendo al equivalente esférico, lo que no deja de estar lejos de la realidad.

Howland, citado por Charman (2011b), sugirió que, en condiciones normales, el mecanismo de emotropización haría uso de las posiciones de las dos imágenes astigmáticas relativas a la retina para controlar el crecimiento del ojo. De hecho, la existencia en la retina periférica de las neuronas sintonizadas a la orientación de la imagen permiten suponer que existe la comparación local de los resultados de esas neuronas sintonizadas a los bordes u otras estructuras que están



**Figura 6.** Valores medios de la magnitud de astigmatismo en función de la excentricidad de la retina a lo largo del meridiano horizontal. Datos de Lotmar y Lotmar (1974), n=363; Millodot (1981) n= 62; Gustafsson et al. (2001) n=20. La curva continua corresponde a la forma sugerida por Atchison y Smith (2000). Extraído de Charman (2010)

orientadas radialmente (es decir, paralelo al meridiano de campo), y las que responden a la estructura tangencial (es decir, perpendicular). En términos de la hipótesis de Howland, si el ojo es demasiado corto (hipermetropía), la superficie de imagen tangencial se encuentra más cerca de la retina y la señal de las neuronas

correspondientes será mayor, luego acelerara el crecimiento axial. Si, por otra parte, el globo ocular es demasiado largo, la superficie de la imagen sagital estará más cerca de la retina y la señal de las neuronas "sagitales" excederá las de la población "tangencial", lo que conducirá a un freno en el crecimiento ocular. Sólo cuando las dos superficies de las imágenes ponen entre paréntesis la retina de una manera aproximadamente simétrica, las señales de las dos poblaciones de neuronas estarán en equilibrio, lo que dará la estabilización del crecimiento para mantener el ojo emétrope. De hecho, esto coincide con las medidas realizadas en miopes, hipermétropes y emétropes en la realidad (Atchison, Pritchard, & Schmid, 2006; Lee & Cho, 2013; Tabernero et al., 2011). Lo que no está claro es cómo se ponderaría el estímulo en las distintas áreas de la retina y cómo afectaría en la retina más periférica.

Actualmente, la mayoría de los autores descomponen el astigmatismo, para su estudio, en sus dos componentes: J0 (correspondiente a los meridianos vertical y horizontal) y J45 (astigmatismo oblicuo). Esta descomposición vectorial, planteada por Thibos y Horner (2001) y Thibos et al (1997) se basa en las siguientes ecuaciones:

$$J_0 = -\frac{Cil \cdot \cos(2 \cdot \alpha)}{2} \quad Y \quad J_{45} = -\frac{Cil \cdot \text{seno}(2 \cdot \alpha)}{2}$$

Dónde Cil es el valor del cilindro y  $\alpha$  el ángulo del eje del astigmatismo

### **1.2.5 Influencia de la edad en la refracción periférica**

Chen observó una diferencia en el cambio hipermetrópico de la refracción periférica en miopes moderados (equivalente esférico entre 3-6 dioptrías), siendo mayor el valor de la refracción periférica hipermétrope en adultos (Chen et al., 2010). Para el grupo de miopes bajos y emétropes no obtuvo diferencias con la edad mientras Atchison (Atchison et al., 2004), al comparar grupos de adultos jóvenes de 21-27 años y adultos de 56-62 años con similares defectos refractivos centrales, encontró cambios hipermetrópicos en la periferia y una disminución del astigmatismo con el incremento de la miopía igual en ambos grupos de edad. Por tanto, la refracción periférica entre emétropes y miopes parece estar poco afectada por el rango de edad en sujetos con similares

defectos refractivos. La cantidad de miopía esta en relación con la refracción periférica, siendo mayor el desenfoque en relación al cambio ocular. Se ha propuesto la miopía cómo un fallo en la capacidad de adelgazamiento del cristalino o la limitación en el crecimiento ocular de modo ecuatorial en compensación al cambio axial (Mutti et al., 2007), por lo que la Refracción Relativa Periférica (RRP) podría ser una consecuencia y no una causa de la progresión ó aparición de la miopía (Berntsen et al., 2013).

La RRP es distinta en miopes en progresión con respecto a no-progresivos, mostrando estos últimos una RRP miópica en la retina nasal en contraposición a una hipermetrópica en los miopes que todavía están en progresión. Por lo que si bién es probable que el perfil de RRP sea el mismo en niños que en adultos en mediciones realizadas a punto remoto, el globo ocular y, por añadidura la RRP, no son la misma en sujetos que han finalizado el proceso de progresión que los que mantienen el incremento (Faria-Ribeiro et al., 2013).

#### **1.2.6 Medida de la refracción periférica**

Desde que se relacionó el desarrollo de la miopía con la refracción periférica hay un gran interés por medirla con la mayor fiabilidad posible. Hasta el momento no existe ningún instrumento específico comercializado, y su determinación se realiza mediante modificaciones de las técnicas de refracción central conocidas. Sin embargo, todas estas adaptaciones presentan inconvenientes similares, como son la fijación fuera de eje (peor a mayor excentricidad), la limitación pupilar y la duración, cuando se quieren medir varios ángulos periféricos (Holden et al., 2010).

Para la medida de la refracción central existen diferentes técnicas e instrumentos como son la retinoscopía, la refracción subjetiva, el aberrómetro y el autorrefractómetro. Las modificaciones de las técnicas de refracción existentes pueden ser realizadas tanto en los instrumentos utilizados como en el procedimiento de la medida. Hay dos posibilidades para la toma de la medida de la retina periférica, con el paciente fijando la mirada hacia un punto de fijación distinto al alineado con el instrumento y, por tanto, midiendo la refracción fuera del eje óptico: Que el paciente gire la cabeza para mantener los ojos en posición

primaria de mirada, ó que se haga girar los ojos el ángulo necesario según la excentricidad de la retina periférica que se pretende medir.

Respecto a estas adaptaciones, se ha sugerido que los movimientos oculares y la posición extrema de los ojos pueden alterar el estado refractivo por la presión ejercida por los párpados y los músculos extraoculares (Hema Radhakrishnan & Charman, 2008). Sin embargo, los estudios realizados comparando estas técnicas, que evaluaron la medida en el meridiano horizontal a lo largo de 30 grados del campo visual, nasal y temporal, tanto con el giro ocular para fijar como con el giro de cabeza, no obtuvieron grandes diferencias (Radhakrishnan & Charman, 2007). Esto mismo encontraron Mathur y Atchison, (Mathur & Atchison, 2009) en pacientes emétopes y miopes, sin hallar cambios en la refracción central ni periférica para ninguno de los grupos ni en los distintos ángulos que se midieron en el meridiano horizontal.

En la medida con lentes de contacto se ha propuesto utilizar el giro de cabeza para evitar descentramientos de las lentes y esperar a la estabilización post-parpadeo. En todo caso, las lentes de contacto hidrofílicas muestran, en general, una tendencia a mantener un leve descentrado temporal e inferior con respecto al eje óptico y a desplazarse alrededor de 0.50 mm entre parpadeos. Las lentes rígidas tienen mucho más movimiento y pueden situarse relativamente centradas con respecto al eje geométrico de la córnea con un desplazamiento normalmente superior, aunque puede ser inferior, temporal o más raramente nasal.

### **1.2.7 Instrumentos disponibles**

Un excelente trabajo de revisión realizado por Fedtke et al. en 2009, (Fedtke et al., 2009), analizó todas las técnicas de medición de la refracción periférica utilizadas en los estudios hechos hasta esa fecha. En él desveló que las más útiles son el autorrefractómetro de campo abierto Shin-Nippon NVision-K 5001 (también comercializado cómo Grand Seiko WR-5100K) y el Shin-Nippon SRW-5000 (Grand Seiko WV-500) (Davies, Mallen, Wolffsohn, & Gilmartin, 2003), que permiten desplazar la mirada del sujeto y medir, fuera del eje central, la potencia total del ojo. El primero, gracias a esta apertura del campo, permite la fijación en un punto alejado exterior al instrumento, evitando así la pseudomiopía (miopía

no real causada por la acomodación). También muestra la gran ventaja de realizar la medida hasta tamaños de pupila de 2.3 mm, que en casos de refracción periférica es muy útil dada la inclinación en la toma de datos. Los estudios realizados con este instrumento constatan que es una técnica fiable en la medición de la refracción central en comparación con la refracción subjetiva, con una diferencia de  $0,14 \pm 0,35D$  (Davies et al., 2003). Cuando se ha comparado este tipo de autorrefractómetro con otros instrumentos, se ha determinado que es útil para realizar esta medida. No obstante, es la técnica de Hartmann-Shack la que muestra mejor repetibilidad (Atchison, 2003; Lundström, Gustafsson, Svensson, & Unsbo, 2005).

Tabernero et al (2011), desarrollaron un sistema de medición continua usando un Fotoretinoscopio (Tabernero et al., 2011), que ha sido mejorado usando un aberrometro montado en un brazo articulado (Jaeken, Lundström, & Artal, 2011). Recientemente, Fedtke ha desarrollado el BHVI-Eye Mapper que consiste en un aberrometro específicamente dedicado a la medida aberrométrica total del ojo. El instrumento consta de un sistema de 33 espejos estacionarios y uno de escaneo que combinado con un sistema de deflexión permite la medida desde 50° nasal a 50° temporales en pasos de 10 grados y en menos de un segundo. Asimismo, se puede obtener la medida horizontal, vertical, en 5 meridianos oblicuos y con el ojo acomodado (Fedtke, Ehrmann, Falk, Bakaraju, & Holden, 2014). A pesar de estas ventajas sigue faltando consenso en el procedimiento y estándares de la medida. En este sentido, se seguirá investigando para mejorar detalles como la fijación y evitar el giro de cabeza, ojos ó instrumento, para así obtener mejor precisión y repetitividad en los datos.

### **1.3 Elementos ópticos.**

La prevalencia de la miopía ha aumentado de modo alarmante en las últimas décadas, especialmente en Asia donde la incidencia alcanza el 70% de los jóvenes de 17 años (Dolgin, 2015). El incremento o progresión anual de la miopía se sitúa entre 0.25 D y 1.00 D dependiendo de diversos factores ambientales y genéticos. (Edwards & Lam, 2004; Shih et al., 2010). Debido a que la miopía elevada se asocia a una serie de patologías que pueden comprometer la visión de forma irreversible, es de gran importancia la búsqueda de métodos

que puedan controlar esta progresión, detenerla o, al menos, ralentizarla. Dado que las patologías asociadas se dan con mayor frecuencia a medida que aumenta el grado de miopía, el objetivo principal en cualquier tratamiento de la miopía es prevenir que alcance valores altos. Hasta la fecha, se han probado infinidad de estrategias intentado el control de la miopía, entre ellas: Lentes en gafas monofocales, multifocales, fármacos, lentes de contacto y ortoqueratología (Cooper et al., 2012; Leo & Young, 2011; Sivak, 2012).

### **1.3.1 Lentes monofocales**

Se creyó que la hipocorrección podía ser una buena estrategia para el control de la miopía porque así se reducía la repuesta acomodativa de cerca (Tokoro & Kabe, 1965). Sin embargo, estudios más recientes demostraron que esto no era efectivo ya que, incluso se producía una mayor progresión de la miopía en pacientes hipocorregidos comparado con aquellos que usaban la corrección ideal o total (Adler & Millodot, 2006; Chung et al., 2002; Balamurali Vasudevan et al., 2014). Algo similar, aunque en menor medida, ocurría en el caso de pacientes hipercorregidos frente a aquellos con compensación ideal, dándose una mayor progresión de la miopía en el primer grupo (Goss, 1994). Así, tanto la hipocorrección como la hipercorrección fueron descartadas ya que aumentaban la progresión de la miopía. Por otro lado, su relación con modelos animales apuntaría a pensar que tanto un desenfoque miópico como hipermetrópico induce a la elongación del globo ocular (Zhu et al., 2005), lo que refuerza la teoría de la influencia de la retina periférica en el proceso de emetropización ya que, con lentes monofocales, la refracción periférica relativa queda hipermétrope y, por tanto, inadecuadamente corregida (Taberner, Vazquez, Seidemann, Uttenweiler, & Schaeffel, 2009). En el caso de la hipercorrección el sujeto realizaría un estímulo acomodativo para focalizar la imagen lo que asociaría la borrosidad retiniana periférica resultante a un exceso acomodativo, mientras que el caso de la hipocorrección, produciría un desenfoque miópico central en visión lejana y un desenfoque hipermetrópico en visión próxima. El sostenimiento de una borrosidad permanente en la retina sería responsable de una mayor progresión que con las lentes que corregirían exactamente el defecto refractivo del sujeto (Ciuffreda & Vasudevan, 2010).

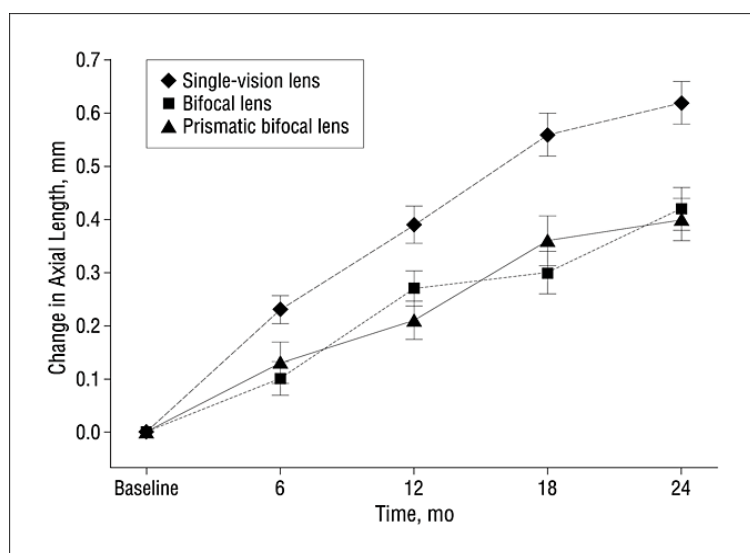


### 1.3.2 Lentes oftálmicas bifocales y progresivas

En el caso de las lentes multifocales, el mecanismo responsable de su efectividad en el control de la miopía no se comprende totalmente. El desenfoque hipermetrópico debido a un alto retraso de la acomodación en la tarea cercana es una de las causas propuestas en la progresión de la miopía en los niños y jóvenes (Charman, 2011).

En los progresivos o bifocales el mecanismo de control se fundamenta en reducir la respuesta acomodativa en visión próxima, sin un desenfoque de la imagen en visión lejana.

En el caso de los bifocales, cabe destacar de entre los diversos estudios uno de los mejor diseñados: El “The Houston Miopía Control Study” realizado por Grosvenor et al. en 1987 (Grosvenor, Perrigin, Perrigin, & Maslovitz, 1987). Se trata de un estudio longitudinal de tres años de duración, realizado con 207 niños miopes de edades comprendidas entre 6 y 15 años, a los cuales se les asignó de forma aleatoria lentes bifocales con adición en cerca de +1.00, +2.00 ó monofocales. Sus resultados no mostraron una menor progresión de la miopía, lo que coincidió con otros estudios posteriores (Jensen, 1991; Parssinen,



**Figura 7.** Cambio medio en longitud axial en 24 meses. Comparativa entre lentes monofocales, bifocales y bifocales prismáticas. Tomado de Cheng et al 2010.

Hemminki, & Klemetti, 1989). No obstante, Goss en 1990 revisó estos estudios, separando los grupos según la foria de cerca y concluyó que los niños endofóricos que usaron los bifocales progresaron 0.25D. menos por año (Goss, 1994). Actualmente, Cheng et al (2004), en un estudio randomizado con 150

niños con miopía en progresión a los que se corrigió su visión con monofocales, bifocales y bifocales prismáticos durante un total de 24 meses, mostró resultados que indican que los bifocales pueden ralentizar la progresión de la miopía (D Cheng, Schmid, Woo, & Drobe, 2010). En la Figura 7 se puede observar la diferente evolución de la longitud axial en los tres grupos, siendo claramente significativa la diferencia entre el grupo de bifocales y el de gafa monofocal.

Por otro lado, el uso de progresivos fue estudiado por Leung y Brown en 1999 (Leung & Brown, 1999), en niños de Hong Kong con edades entre 9 y 12 años. Algunos de ellos llevaron progresivos con adiciones de +1.50 y +2.00, mientras otros usaron monofocales. Los resultados mostraron una menor progresión de la miopía en aquellos que usaban progresivos, especialmente en el caso de la adición de +2.00 D. En el estudio COMET (Correction of Myopia Evaluation Trial) se observó una progresión de la miopía mayor en los niños que usaron monofocales con respecto a los que utilizaron progresivos con adición de +2.00 D., pero la magnitud del efecto era pequeña y no implicaba un cambio en la práctica clínica (Gwiazda et al., 2003). Por ello algunos autores concluyen que la efectividad de estas lentes es limitada y que, además, los efectos del tratamiento fueron observados principalmente en el primer año de estudio.

Adicionalmente, en los estudios donde se intenta probar la eficacia tanto de bifocales como de progresivos en los casos donde la miopía se combina con endoforía en visión próxima se observa, para ambos tipos de lentes, una disminución de la progresión de la miopía (Fulk, 2003; Gwiazda et al., 2003).

Los últimos trabajos han mostrado que los progresivos inducen un desplazamiento miópico de la imagen de la retina superior que se ha relacionado con una menor progresión de la miopía central. Estos datos sugieren que los diseños ópticos que inducen desenfoque periférico miópico son, potencialmente, un método para frenar la progresión de la miopía (Berntsen et al., 2013).

### **1.3.3 Lentes de contacto**

Las lentes de contacto son un método de corrección de la miopía con una larga historia y con un especial interés ya que ofrecen diversos beneficios, como el aumento del campo de visión, la reducción del efecto prismático y de la

magnificación y disminución de la imagen retiniana, así como ventajas estéticas y de calidad de vida, entre otras (Rah, Walline, Jones-Jordan, Sinnott, & Lyons, 2010). Por todo ello, desde los años 50 se ha estudiado el control de la miopía con este método de corrección, distinguiéndose las lentes rígidas, las hidrofílicas (LCH) y las de geometría inversa u ortoqueratología. Las lentes de contacto son un sistema ideal para proporcionar una refracción periférica (miópica) constante en sus 360° ya que se mantienen relativamente centradas con los movimientos oculares. Con respecto al control de la refracción periférica, diversos modelos han sido estudiados en su habilidad para controlar la progresión de la miopía.

#### **1.3.4 Lentes hidrofílicas**

Los primeros estudios realizados con este tipo de lentes de contacto se llevaron a cabo en los años 70. En ellos surgió la preocupación de que el porte de lentes de contacto blandas pudiera suponer un aumento de la miopía debido a un incremento de la curvatura corneal (Harris, Sarver, & Polse, 1975). Una posible causa quedaba explicada por la hipoxia producida por las lentes de contacto, que ocasionaba edema corneal. Efectivamente, en estudios posteriores donde compararon lentes de contacto de alta y baja permeabilidad al oxígeno (Dk), se vio que había un “incremento” de la miopía en los portadores de lentes de contacto con bajo Dk, en cortos períodos de tiempo, comparado con los de alto Dk (Fonn, MacDonald, Richter, & Pritchard, 2002).

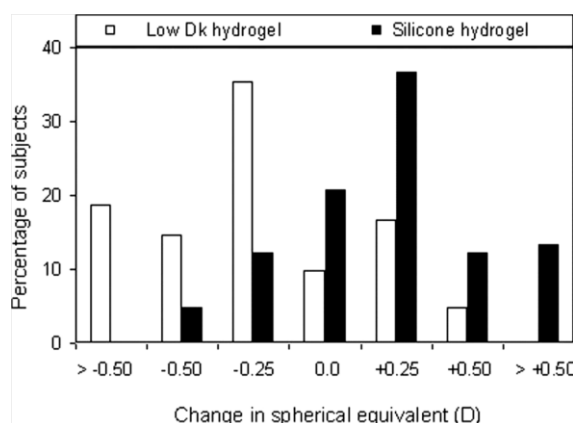
Un estudio realizado por Andreo en 1990 (Andreo, 1990), con jóvenes de entre 14 y 19 años portadores de lentes de contacto blandas y un grupo control con usuarios de gafas, no encontró, tras un año de uso, diferencias en la progresión de la miopía entre ambos grupos. Más tarde, otra investigación con niños de entre 11 y 14 años usuarios de lentes de contacto con bajo Dk, mostró solo una diferencia de 0.15 D entre este y el grupo control usuario de gafas, una diferencia que no se puede considerar significativa (Horner, Soni, Salmon, & Swartz, 1999). Estudios más actuales con el mismo objetivo concluyen que los profesionales de la visión pueden proseguir adaptando lentes de contacto blandas porque con ellas no hay una progresión mayor que con gafas. En concreto, el estudio ACHIEVE (Walline et al., 2008), investigó si el uso de lentes de contacto blandas esféricas podría afectar a la progresión de la miopía en

niños. En el experimento participaron niños de edades comprendidas entre 8 y 11 años con una miopía entre -1.00D y -6.00D que fueron asignados de modo aleatorio a usar lentes de contacto blandas (n = 247) o gafas (n = 237) durante tres años. Los investigadores encontraron una tasa promedio de cambio miope de 0.06D más al año para usuarios de lentes de contacto blandas con respecto a los que utilizaron gafas. Después de tres años, la diferencia entre los usuarios de lentes de contacto y usuarios de gafas no fue estadísticamente significativa, y tampoco hubo diferencia entre los dos grupos con respecto al cambio en la longitud axial o curvatura de la córnea.

### 1.3.5 Lentes blandas de hidrogel de silicona.

En estudios más recientes comparando los cambios de miopía entre usuarios de lentes de contacto de uso continuado de bajo Dk (58 Dk), (etafilcon A, Acuvue, Johnson&Johnson), y alto Dk (147 Dk), (lotrafilcon A, Night&Day, Ciba Visión), se observó que, tras 6 y 12 meses, la progresión de la miopía era menor con las lentes de alto DK (+0.18 ± 0.33 D) con respecto a las de bajo Dk. (-0.23 ± 0.36 D.). Según los autores, debido a que las medidas en 6 y 12 meses se realizaban inmediatamente después de extraer las lentes, los cambios refractivos estaban relacionados con una modificación corneal y, por tanto, atribuyeron el resultado a la distribución de la presión ejercida sobre la córnea por el alto módulo de elasticidad de estos materiales y la disminución del edema corneal por hipoxia, que se asocia a las lentes de bajo Dk. (Figura 8). A pesar de ello, los propios autores concluyeron con la necesidad de más estudios a largo plazo para confirmar este efecto de manera permanente (Jalbert et al., 2004).

Igualmente, un estudio longitudinal que evaluó la progresión de la miopía a los tres años del porte de lentes de hidrogel silicona de uso prolongado (lotrafilcon A, Night&Day, Ciba Visión) y lentes



**Figura 8.** Progresión de la miopía con lente de bajo Dk y alto Dk (Si-Hi) después de 6 meses (Jalbert, 2004)

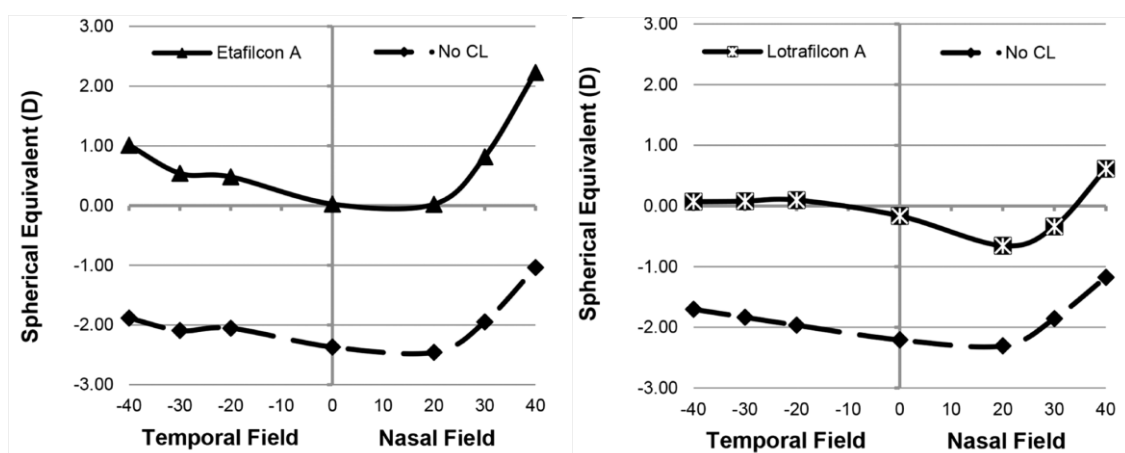
de hidrogel de reemplazo diario (sin determinar), halló una mayor estabilidad del error refractivo en el grupo de 10 a 19 años, con lentes de hidrogel de silicona, con un cambio de -0.35 D en 3 años, frente a -1.05 D en 3 años con las lentes de hidrogel (Blacker et al., 2009).

Desafortunadamente, debido a que se trata de un estudio multicentrico no randomizado y a la dispersión en la muestra, se recomienda más investigación para determinar los efectos de las lentes de hidrogel de silicona en el control de la miopía.

Hay que tener en cuenta que la lente de material lotrafilcon A, (Night&Day, Ciba Visión) dispone de un perfil de potencia que compensa la aberración esférica negativa (aberración esférica positiva de +0.52D a 3 mm de semicuerda) que suelen tener todas las lentes de contacto negativas. Esto es, un cambio de potencia central a periférico de +0.60 D. para una lente de -1.00 y de +0.27 D para una de -6.00 D. (Wagner et al., 2014) (Ver Figura 9 y Figura 10). Ello induce un leve adelantamiento de la refracción periférica en retina temporal de entre 10 y 25° debido a la asimetría nasal-temporal de los componentes ópticos del ojo (Jara & Sankaridurg, 2014).

### 1.3.6 Lentes de contacto hidrofílicas bifocales y multifocales.

Por otro lado, se han realizado investigaciones con lentes de contacto bifocales al creer que pueden afectar de una manera similar a la ortoqueratología y, por

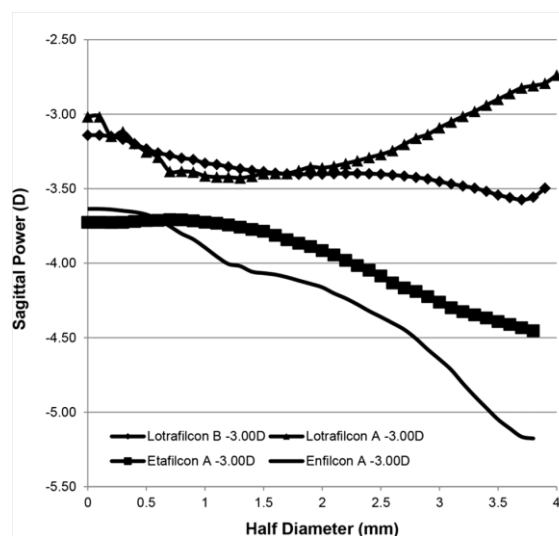


**Figura 9.** Comparación refracción periférica con lente Acuvue y Night&Day para potencia baja. (Jara and Sankaridurg, 2014)

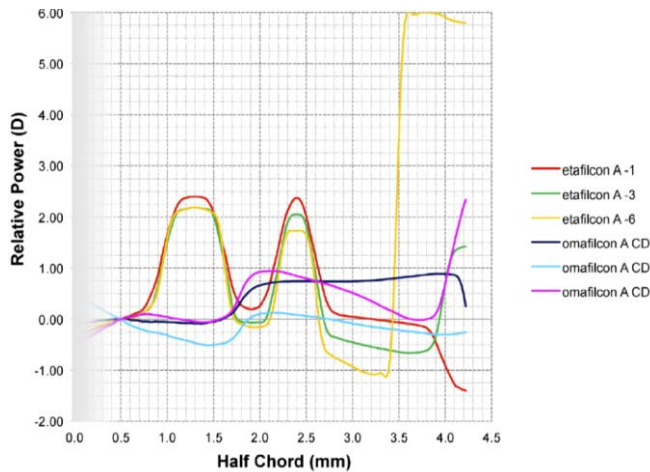
tanto, desacelerar de manera significativa la progresión de la miopía.

Liu y Wildsoet (Liu & Wildsoet, 2011, 2012), adaptaron lentes de contacto blandas bifocales concéntricas a pollos. Estas lentes tenían dos zonas anulares de refracción alterna (-5.00D y +5.00 D) dispuestas en torno a una zona central de -5.00D y con una superficie similar para cada potencia. Los resultados mostraron que cuando la retina recibe dos imágenes de signo contrario, el desenfoque miópico parece dominar en la mayoría de los casos aunque

no en todos. Ello sugiere que las lentes de contacto multizona correctamente equilibradas podrían ser un tratamiento eficaz para prevenir el desarrollo de la miopía. Por su parte, Benavente-Perez encontró, con lentes similares y en monos, un efecto dosis-dependiente en función del área de tratamiento periférico en relación a la elongación axial. Los efectos de las lentes multifocales eran menores que los inducidos por las monofocales, pero los resultados apuntan a que el uso tanto de bifocales como multifocales puede ser efectivo en el control de la miopía (Benavente-Pérez et al., 2014; Benavente-Perez et al., 2012). En general, los resultados son menos claros que con lentes monofocales, pero parece que la retina tiene tendencia a utilizar la focal más anterior, o en su defecto la zona central de visión normal con lo que, en el caso de lentes con potencia central neutra y +3.00 en periferia, los animales desarrollaban hipermetropía. Mientras, en los casos con lentes de -3.00 dispuestas anularmente en la periferia sólo algunos desarrollaban miopía (Arumugam et al., 2014).



**Figura 10.** Perfiles de potencia promedio para una lente lotraficon A, B y etafilecon A y B para la potencia de -3.00 D. Se observa como la lente lotraficon A (Night&Day, Ciba Vision) muestra una reducción de potencia nominal gradual de centro a borde que induce un adelantamiento de la imagen retiniana periférica en comparación a las otras lentes. Extraído de Jara et al. (2014)



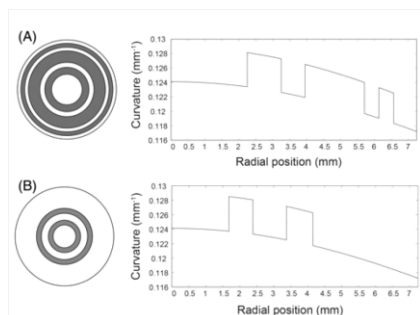
**Figura 11.** Perfiles de potencia relativa en lentes bifocales Proclear D (Omafilcon A) y Acuvue (Etafilcon A) con área central para lejos. Potencias de -1,-3 y -6 y adición baja. Extraído de Wagner (2014).

En el caso de los humanos, las lentes de contacto de hidrogel, bifocal o multifocal disponibles en el mercado han recibido atención con relación a las aberraciones ópticas que, por su diseño, pueden inducir cambios en la refracción periférica.

En general, el perfil de potencia de las lentes multifocales induce una aberración esférica negativa, lo

que incrementa la capacidad para ver de cerca en el caso del presbita, pero induce una hipermetropía periférica, lo que puede conducir, de hecho, a un incremento de la miopía

Las únicas lentes que provocan aberración esférica positiva y adelantamiento de la imagen retiniana son las lentes de Omafilcon A (Proclear Multifocal, Cooper Vision), de diseño dominante. No obstante, las lentes no cumplen con la potencia y disponen de una potencia más positiva (+0.50D.) en el área destinada a la visión lejana (Wagner et al., 2014), y una adición más baja (1.18 D.) que la teórica para una lente con adición nominal de +2.50D. (Plainis, 2013). Esto se



**Figura 12.** Esquema gráfico de las lentes Fractal (A) y Dual focus (B). Extraído de Rodríguez-Vallejo 2014.

aprecia en los resultados de Lopes y colaboradores que mostraron que para inducir un cambio suficiente en la modificación de la imagen retiniana se precisa una lente de alta adición, que induce una miopización en visión central (Lopes-Ferreira et al., 2013).

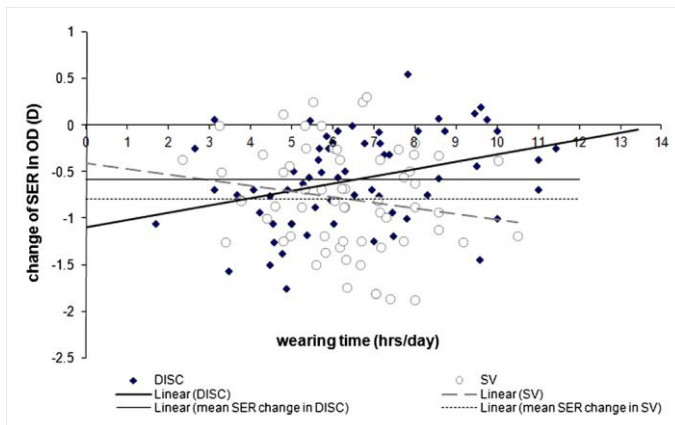
Las lentes Disc, Acuvue Oasys y Fractal, en contrapartida, consisten en una serie de zonas concéntricas, separadas por abruptas discontinuidades (Ver Figura 11 y Figura 12).

Las lentes Acuvue fueron usadas por Aller y Wildsoet (2008) con dos niñas gemelas de 12 años con miopía y endoforía en cerca. Se adaptó una de ellas con lentes de contacto blandas bifocales con la graduación de lejos en el centro y adición para cerca en zonas periféricas, seleccionando la potencia de cerca para obtener la neutralización de la foría para esa distancia, y lentes de contacto blandas convencionales con el mismo material que las anteriores. La otra niña, que utilizaba las lentes de contacto monofocales, el primer año mostró una progresión de la miopía significativa, con un aumento de -1.19 D, mientras que la gemela que llevaba las lentes de contacto bifocales apenas mostró progresión (0.13 D).

Las lentes Dual Focus (DF), diseñadas y evaluadas por Anstice (2011), mostraron que un desenfoque miópico de la retina periférica manteniendo una imagen central nítida mediante la utilización de la lente de contacto de doble foco en 40 niños de 11 a 14 años, disminuía la progresión de la miopía en un período de 10 meses. Como ya se ha comentado, estas lentes tenían una zona central para la corrección de la miopía y dos zonas de tratamiento concéntrico con 2.00D de desenfoque miópico periférico. En el estudio, longitudinal cruzado, se adaptó la lente experimental en un ojo y otra sin zonas concéntricas como control en el ojo contralateral. La progresión de la miopía y la elongación axial se redujeron significativamente en los ojos portadores de las lentes de doble foco, comparado con las lentes de visión monofocal (Anstice & Phillips, 2011).

En Hong Kong se aplicaron las lentes DISC que incluyen de nuevo anillos concéntricos. La intención era proporcionar una superficie equivalente 50:50 entre la zona para visión lejana y la visión próxima. Después de 2 años, sobre 65 sujetos (111 iniciales), los resultados mostraron un cambio de refracción de  $-0.59 \pm 0.49$  D en el grupo experimental en relación a  $-0.79 \pm 0.56$  D en el grupo control, lo que representa un 25% de reducción en la progresión. A nivel de longitud axial, el grupo con las lentes DISC mostró un 31% menos de incremento ( $0.25 \pm 0.23$  mm vs  $0.37 \pm 0.24$  mm). Aunque el resultado se acerca al obtenido en el pasado con lentes multifocales en gafas, los autores destacan que el tiempo de uso de las lentes representa una contribución muy importante al estudio (Ver Figura 13), de modo que, con un mínimo de 5 horas de uso, el efecto de control





**Figura 13.** Correlación entre progression de la miopía (EE) y uso diario de la lente de contacto DISC (Defocus Incorporated Soft Contact) en comparación con lente hidrofílica convencional. Extraído de Siu 2014.

ascendía al 46% (Siu et al., 2014). Los mismos autores no encontraron un efecto incremental significativo a partir de las 8 horas de uso.

De modo similar, en Australia diseñaron una lente de hidrogel de silicona, con una zona central (3 mm de diámetro) planteada para corregir

totalmente la visión en eje, un área anular con 1.5 mm de semicuerda con una adición de +0.25 seguida de una área anular progresiva que alcanzaba una adición de +2.00 en su borde, con el objeto de reducir la hipermetropía periférica. Un grupo de 65 niños de edades comprendidas entre 7 y 14 años llevaban las lentes experimentales, mientras otros 50 niños llevaban gafas como grupo control. Después de seis meses de uso, la progresión de la miopía con lentes de contacto era un 54% menor que con gafas, mientras que al año disminuyó a 34% y 33% con respecto a la longitud axial. (Holden et al., 2010; Holden et al., 2011; Sankaridurg et al., 2011).

El estudio longitudinal realizado con lentes Proclear D, con adición de +2.00 D, sobre un total de 27 niños (40 iniciales), de entre 8 y 11 años de edad, y miopía de -2.47 D. comparado con un grupo retrospectivo usuario de lentes de contacto hidrofílicos, mostró tras dos años un efecto de freno en longitud axial de 0.06 mm menos por año y -0.26D. Ello representa un freno del 29% en crecimiento axial y un 50% en refracción. Así mismo destacaron el cambio en el cristalino: Un adelgazamiento en el grupo con lentes multifocales (-0.007 mm / 2 años) y un engrosamiento en el grupo de lente convencional (0.008 mm / 2 años) (Walline & Greiner, 2013).

Una lente diseñada para inducir Aberración Esférica positiva fue evaluada en China. La longitud axial se frenó en un 65% durante los primeros 6 meses y en

un 38% los 6 siguientes. Aunque la diferencia de incremento de miopía a los 6 meses era de un 54% menos en el grupo experimental, la diferencia no fue significativa al año. Este estudio fue interrumpido a causa de la pérdida de sujetos. Además, la lente sólo inducía un adelantamiento de la imagen periférica a 25° de retina temporal (Wildsoet et al., 2013).

Por otra parte, también se probó una lente hidrofílica con un diseño descentrado para alinear la óptica de la lente con el eje óptico, el cual suele estar descentrado nasalmente. Esta lente disponía de una baja adición (+0.50 D en el borde de una pupila de 5 mm). La lente no mostraba un cambio significativo en la refracción periférica. En el grupo experimental existió un incremento axial durante el primer mes seguido de un efecto de freno entre el final del primer mes y el año que, a nivel refractivo, no fue significativo en ningún periodo (Fujikado, Ninomiya, Kobayashi, & Press, 2014).

En la Tabla 1 se expone un resumen, extraído de la búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre los estudios realizados hasta la fecha con lentes de contacto multifocales o progresivos. En la primera columna aparece el autor del estudio,

Autores	n	n final	edad	Meses	Tipo estudio	Lente	Rx Inicial	% Control	Ref.	L Axial mm/año
Aller (2007)	2	2	12	28	Gemelos	Acuvue Mult	-1.25 a -1.75 D	100%	1,00	0,04
Anstice (2011)	---	40/40	11-14	10	Random, Cruzado	Exp	-1.25 a -4.50 D	1º periodo 37%	0,25	0,10 (49%)
								2º periodo 54%	0,20	0,11 (80%)
Sankaridurg (2011)	60/40	40/45	7-14	12	Randomizado	Ciba Exp	-0.75 a -3.50 D	34%	0,29	0,13 (33%)
Cheng (2013)	127	42/25	8-12	24	Randomizado	Johnson	---	39%	0,21	0,14 (38%)
Lam (2014)	111/11	65/63	10-16	4	Randomizado	DISC	-1.00 a -5.00 D	25%	0,21	0,05 (31%)
Fujikado (2014)	11/13	11/13	12-16	24	Random, Cruzado	Menicon Exp	-0.75 a -3.25 D	NS	0,13	0,08 (NS)
Walline (2014)	40/40	27/35	8-11	24	Grupo pareado	Proclear D	-1.00 a -6.00 D	50%	0,26	0,06 (29%)

**Tabla 1.** Comparativa de efectividad en lentes hidrofílicas multifocales o experimentales, con respecto al grado de control de la refracción y de la longitud axial. El valor de refracción es la diferencia de incremento en Dioptrias/año entre grupos. L Axial se refiere a la diferencia de incremento en longitud axial entre grupos por año. Los valores NS son No Significativos.

en la segunda el número de sujetos, en la tercera el número final de participantes que completaron el estudio, en la cuarta la edad, en la quinta la duración del estudio en meses. El tipo de estudio especifica si fue randomizado, cruzado o con grupo pareado. La columna encabezada por “Lente” especifica la lentilla que se utilizó en el estudio, en la siguiente se expone el intervalo de refracción inicial de la muestra. El % de control se calcula como;

$$\% \text{ control} = \frac{\Delta Rx \text{ grupo experimental} - \Delta Rx \text{ grupo control}}{\Delta Rx \text{ grupo control}} * 100.$$

El valor de refracción es la diferencia de incremento en Dioptrías/año entre grupos y L. Axial se refiere a la diferencia de incremento en longitud axial entre grupos por año. Entre paréntesis se indica el porcentaje de freno en longitud axial con respecto al grupo control.

Cuatro de ellos fueron estudios randomizados, dos de los cuales de diseño cruzado. Es de destacar la gran pérdida de pacientes a lo largo de los estudios. La edad de los pacientes se situó entre los 7 y los 16 años. Excluyendo un estudio realizado en gemelos y estudio de Fujikado (Fujikado et al., 2014) que no obtuvo cambios significativos, el resto suman un total de 214 portadores de lentes experimentales y el porcentaje de control calculado sitúa la efectividad entre un 25 y un 54% del cambio refractivo y entre un 29% a un 49% en incremento de longitud axial. Ya que la totalidad de las lentes experimentales siguieron un diseño para inducir multifocalidad y adelantamiento de la imagen en la retina periférica, sugieren que la teoría que considera la refracción periférica como area ocular responsable del desarrollo refractivo del ojo, es un área de investigación muy prometedora.

### **1.3.7 Lentes RPG**

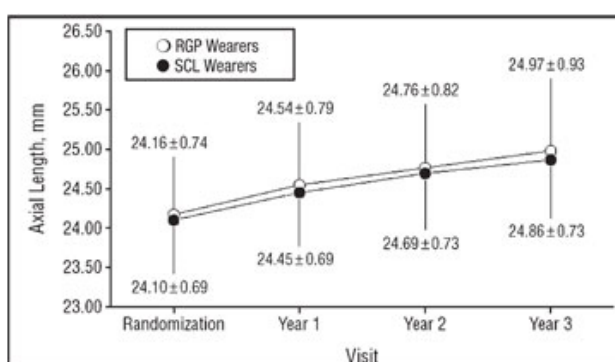
Morrison (1960), evidenció mediante un estudio de pacientes jóvenes adaptados con lentes rígidas de PMMA, que la progresión de la miopía se detenía. Más tarde, en 1975, Kelly y asociados (Kelly, Chatfield, & Tustin, 1975) compararon, en niños de 10 años usuarios de lentes de contacto rígidas, el efecto de la progresión de la miopía frente a los que utilizaban gafas, obteniendo los primeros una reducción de la progresión, e incluso una paralización completa de la miopía en un 37% (Swarbrick & Review, 2006).

El primer estudio realizado con lentes rígidas permeables al gas (RPG), obtuvo tras tres años de porte en niños de entre 8 y 13 años, una reducción de la miopía en el grupo usuario de lentes RPG, con una progresión de la miopía de  $-0.48 \pm 0.70D$  frente a  $-1.53 \pm 0.81D$  para el grupo control que utilizó gafas. En ese momento se llegó a la conclusión de que se reducía la progresión de la miopía con lentes RPG (Perrigin, Perrigin, Quintero, & Grosvenor, 1990). Pero, aunque casi todos los estudios coinciden en el retraso en el avance de la miopía con

lentes rígidas, este parece ser debido más a un aplanamiento corneal por moldeo producido por la lente que a la reducción de la elongación axial (Katz et al., 2003). A pesar de ello, la cantidad de aplanamiento no parece ser lo suficientemente alto para justificar dicha reducción (Khoo, Chong, & Rajan, 1999). Aun así, estos autores concluyen que existen diversas limitaciones en el procedimiento que impiden afirmar que se trate de un tratamiento eficaz en el control de la miopía, como es el hecho de que no demuestran diferencias en la longitud axial.

El estudio conocido como CLAMP (Contact Lens and Myopia Progression) (Walline et al., 2008), fue realizado a lo largo de tres años en niños de entre 8 y 11 años, los cuales se dividieron en dos grupos a los que se les adaptó RPG y LCH. Obtuvieron una diferencia en la progresión de la miopía de 0.63 D en el grupo de LCH respecto al de usuarios de RPG. Sin embargo, no encontraron diferencias en el crecimiento de la longitud axial del ojo. Ello sugiere que las lentes RPG no suponen un tratamiento válido para el control de miopía pero si representan un beneficio al respecto, si bien los mecanismos de actuación no están claros.

Los resultados de CLAMP fueron corroborados por los datos obtenidos en un ensayo clínico aleatorizado en Singapur (Katz et al., 2003), que también demostró que las lentes rígidas no enlentecen el crecimiento de la miopía axial, dado que este fue similar para los dos grupos de tratamiento: 0.81mm para el grupo de lentes de contacto RPG y 0,76 mm para el grupo de blandas. Basándose en estos hallazgos, la conclusión es que no se debe adaptar lentes de contacto RPG con la intención exclusiva de retardar la progresión de la miopía (Walline et al., 2004). Ver Figura 14.



**Figura 14.** Resultados de estudio de CLAMP, donde refieren un crecimiento de la longitud axial prácticamente similar entre los usuarios RPG y los usuarios de lente blanda a lo largo de los 3 años del estudio (Walline et al., 2004).

### 1.3.8 Ortoqueratología

La ortoqueratología describe el uso de las lentes de contacto para alterar la curvatura corneal de modo temporal, corrigiendo la ametropía después de su extracción (Kerns, 1976).

El primero que describió la técnica a comienzos de los años sesenta fue Jessen, citado por Coon (1982), que proponía que las lentes rígidas podían ser adaptadas con la curva posterior con un radio mayor, o más planas que las lecturas queratométricas para corregir la miopía, y adaptadas con el radio posterior más curvado, o más cerradas, para corregir la hipermetropía (Grant, 1980; Tahhan et al., 2003).

Muchos contactólogos como los Drs. Charles May, Stuart Grant, Newton Wesley y George Jessen entre otros comenzaron en los años sesenta y setenta a adaptar lentes con radios de curvatura mayores que el radio corneal medio, con el fin de modificar la curvatura de la cornea y, en consecuencia, reducir la miopía.

Una de las ventajas más remarcables de la ortoqueratología nocturna es que, además de proporcionar un efecto probable de control de la miopía, es segura en cuanto a la salud ocular y evita el uso de cualquier elemento compensador durante todo el día (Queiros, Gonzalez-Meijome, Villa-Collar, Gutierrez, & Jorge, 2010).

Tom Reim y colaboradores (Reim, Lund, & Wu, 2003), informaron por primera vez sobre el control de la miopía relacionado con la ortoqueratología. Usando los cambios de refracción y de curvatura corneal, calcularon que los usuarios de lentes de contacto de ortoqueratología habían experimentado un aumento de 0.67D en la miopía en tres años frente al dato habitual de 1.50D.

El primer ensayo clínico controlado sobre la influencia de la ortoqueratología en la evolución de la miopía se publicó en 2005. El estudio LORIC (Longitudinal Orthokeratology Research in Children) (Cho et al., 2005), consistió en un seguimiento a lo largo de dos años de 35 niños de edades comprendidas entre 8 y 12 años, los cuales se adaptaron con lentes de ortoqueratología y se

Autores	n	edad	Años	Ciclopléjia	Rx Inicial	G.Control	Prog/año	% Control
Reim T. (2003)	82	<18	3	no	-3,32D.	no	0,13D.	?
Wilcox P. (2008)	28	9-18	2-7	No	-2,33D.	Intrasujeto	0,03D.	87%
Lotoczky, D. (2009)	9	10-16	4	Si	-2,17D.	No	0,05D.	97%
Mok K. (2011)	34	7-12	7	No	-2,88D.	Si	0,05D.	82%
Charm, J. (2013)	26	10	2	No	-6.41D.	Si	0.07D.	¿.
Chen, C. (2013)	35	9,4	2	Si	-2.46D.	Si	0.03D	96%
Downie, E. (2013)	26	12	2-8	No	-2,78D.	Si	0.04D	78%
Lin (2014)	105	7-18	2	Si	-4.25D.	Atropina	0.28D	-
Zhu (2014)	63	7-14	2	Si	-4.29D.	Si	0.25D.	44%

**Tabla 2.** Comparación de resultados sobre la evolución de la refracción en la miopía con ortoqueratología. Se expone la edad al inicio, número de sujetos, años de tratamiento, refracción inicial y la progresión año. El grado de control se calculó mediante el porcentaje sobre la diferencia de incremento refractivo entre grupo control respecto el grupo ortoqueratología.

compararon con 30 niños que usaron gafas monofocales en un estudio previo. Al cabo de ese tiempo el incremento de longitud axial fue de 0.29 mm para el grupo de ortoqueratología frente a 0.54 mm en el grupo control. Aunque en este estudio se detectaron ciertos fallos metodológicos, en especial la falta de aleatorización de la muestra, los resultados apuntaron a un menor crecimiento del globo ocular y a una menor progresión de la miopía en el grupo de ortoqueratología. Adicionalmente, los resultados mostraron que la disminución de la progresión era más efectiva cuanto mayor era el defecto refractivo inicial.

El estudio CRAYON (Corneal Reshaping and Yearly Observation of Nearsightedness) (Walline et al., 2009), repitió los pasos de la investigación LORIC. Se realizó ortoqueratología a 28 niños de entre 8 y 11 años. Al cabo de dos años se compararon las longitudes axiales medidas al inicio y anualmente, con las de niños usuarios de lentes hidrofílicas del estudio CLAMP (realizado 8 años antes) (Walline et al., 2001), encontrando un crecimiento axial anual de 0.16 mm menor en los pacientes tratados con ortoqueratología respecto a los adaptados con lentes de contacto blandas.

Nuevos datos sobre la elongación axial aportados por Swarbrick y colaboradores en 2010 (Swarbrick et al., 2010), con niños asiáticos de entre 10 y 17 años han mostrado un crecimiento axial más lento en los ojos adaptados con lentes de ortoqueratología en comparación con el ojo contralateral, adaptado con lentes de contacto RPG alineadas con el radio corneal. Diversos estudios realizados en distintas partes del mundo (Estados Unidos, China, Australia,...) han evidenciado resultados muy similares en la reducción de la progresión de la miopía: cercano al 90% a nivel refractivo y entre un 33% a un 56% de disminución de la elongación axial en los niños usuarios de este tipo de lentes de contacto de geometría inversa. En la Tabla 2 se puede observar una detallada recopilación de los resultados en control refractivo y la Tabla 3 de longitud axial con lentes de ortoqueratología. La mayor parte de los estudios tuvieron una duración de 2 años, superado sólo por el de Hiraoka (2012). El estudio de (2013) es el primero que utilizó lentes de ortoqueratología multifocales y mostró resultados sorprendentes que requieren mayor comprobación. En otro lugar se sitúa el estudio de Lin (2014) en el cual se compara el grupo de ortoqueratología con otro tratado con atropina, ya que la atropina se considera el fármaco más efectivo el hecho de no tener diferencias entre los grupos provee mayor soporte en la efectividad (Charm & Cho, 2013; Chen, Cheung, & Cho, 2013; Cho et al., 2005; Cho & Cheung, 2012; Hiraoka et al., 2012; Kakita, Hiraoka, & Oshika, 2011; Santodomingo-Rubido et al., 2012; Swarbrick et al., 2010; Walline, 2012; Walline, 2004; Zhu, Feng, He, Zou, & Zhu, 2014). Analizando en conjunto los estudios de Cho, Kakita y Walline (Cho et al., 2005; Kakita et al., 2011; Walline, 2012), la reducción de la longitud axial para un total de 354 sujetos fue de un valor medio de 47%. De hecho, un meta-análisis realizado por Si concluyó que la ortoqueratología puede suprimir la progresión de la miopía, con crecimiento axial en el grupo de ortoqueratología de 0.22 mm y de 0.33 mm en el control a los 2 años de tratamiento(Si et al., 2015).

La eficacia de la ortoqueratología ha sido comparada con la de la atropina. Lin y col mostraron un cambio refractivo y en crecimiento axial con lentes de ortoqueratología similar a un grupo control retrospectivo tratado con este fármaco (Lin et al., 2014).

Autores	n	edad	Años	Rx Inicial	G.Control	Orto-k LA	Control LA	% Control
Cho, P. (2005)	35	7-12	2	-2,27 D.	Histórico	0,14 mm	0,27 mm	47%
Walline, J. (2007)	58	?	?	?	Histórico	0,15 mm	0,35 mm	57%
Walline, J. (2009)	28	8-11	2	?	LC Blandas	0,13 mm	0,29 mm	55%
Swarbrick, H. (2010)	14	10-17	1	?	Intrasujeto	-0,02 mm	0,17 mm	100%
Kakita, T. (2011)	45	8-16	2	-2,55 D.	Si	0,20 mm	0,30 mm	36%
Hiraoka, T. (2012)	22	10	5	-1,89 D.	Si	0,99 mm	1,41 mm	30%
Cho, P. (2012)	37	6-10	2	-2.16 D.	Si	0,36 mm	0,63 mm	43%
Santodomingo J. (2012)	30	6-12	2	-2.20 D.	Si	0,47 mm	0,69 mm	32%
Chen, C. (2013)	35	6-12	2	-2.46 D.	Si	0,31 mm	0,64 mm	52%
Charm, J. (2013)	12	8--11	2	-6,46 D.	Si	0,19 mm	0,51 mm	63%
Loertscher, M (2013)	30	10-14	1	-2.71 D.	Intrasujeto	-0.02 mm.	0.08 mm	143%
Lin (2014)	105	7-18	2	-4.25 D.	Atropina.	0.28 mm.	0.37 mm	-
Zhu (2014)	63	7-14	2	-4.29 D.	Si	0.34 mm	0.70 mm	49%

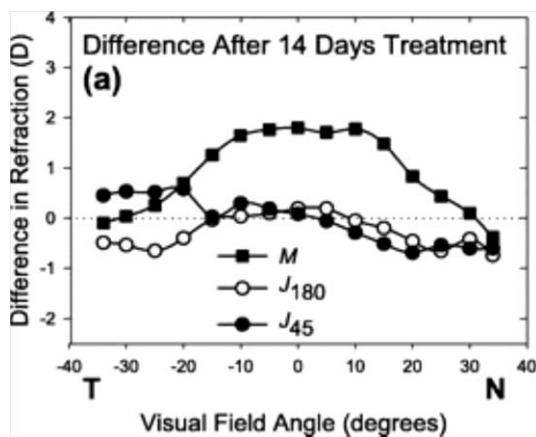
**Tabla 3.** Comparativa de resultados sobre la evolución de la longitud axial entre los distintos estudios que han aplicado la técnica de ortoqueratología con la intención de controlar la miopía. Se expone el autor del estudio, el número de sujetos participantes (n), la edad al inicio, años de tratamiento, la refracción inicial, la existencia de grupo de control y el tipo. El grado de control se calculó mediante el porcentaje sobre la diferencia de incremento de la longitud axial entre grupo control respecto el grupo ortoqueratología.

El papel de las aberraciones ópticas está igualmente en estudio. Parece sobradamente probado que tras la aplicación de la terapia refractiva corneal existe un aumento de las aberraciones de alto orden en general. El tratamiento incrementa la aberración comática, el astigmatismo secundario y, en concreto, la aberración esférica positiva como resultado de la oblatación corneal inducida por el aplanamiento central y encurvamiento periférico (Joslin, Wu, McMahon, & Shahidi, 2003). En este sentido, Hiraoka (2014) publicó un trabajo que correlacionaba el incremento de miopía con las aberraciones ópticas de alto orden inducidas. La variable más relevante en este estudio fue el cambio en aberración Comática, correlacionando un menor incremento de la longitud axial tras un año, en los casos con mayor incremento de esta aberración (Hiraoka et



al., 2014). Por otra parte, la aberración esférica permite que la imagen central se sitúe en la fovea, mientras que el campo de la imagen periférica se centre en una distancia focal significativamente más corta. Curiosamente, la cantidad de aberración esférica (AE) inducida en cornea es mayor que la ocular, por lo que se estima que la acomodación debe tomar parte activa induciendo Aberración Esférica negativa. De ese modo es posible que el retraso acomodativo (Lag), se vea reducido con la disminución consecuente de desenfoque hipermetropico (Gifford et al., 2013).

Loertscher (2013), aplicando una lente de ortoqueratología multifocal (MOK) en un ojo y utilizando el contralateral como control con una lente normal de ortoqueratología, obtuvo un engrosamiento de la coroides tras la aplicación de la lente que se mantuvo durante el primer año. Al final del periodo, los ojos con lentes multifocales (MOK) mostraban una reducción en longitud axial de  $-0.02 \pm 0.17$  mm en comparación con una elongación de  $0.08 \pm 0.16$  mm en los ojos con lentes de ortoqueratología convencionales. La hipótesis es que un desenfoque miópico inducido por la óptica multifocal central actuando de modo simultáneo con una modificación de la refracción periférica común en



**Figura 15.** Refracción periférica post-ortoqueratología. Como se puede observar se produce una refracción periférica miopica. (Tomado de Charman et al. 2006)

ortoqueratología pueden tener un efecto aditivo para el control de la miopía (Loertscher, 2013).

A nivel de refracción periférica, Charman (2006) midió la refracción relativa a  $35^\circ$  de excentricidad a cuatro pacientes sometidos a ortoqueratología que mostraron como resultado una disminución de la miopía central y un pequeño aumento en la refracción miópica periférica. (Ver Figura 15). De hecho, la

ortoqueratología modifica la refracción relativa periférica, moviendo el plano imagen en retina periférica hacia delante y generando miopía relativa. Específicamente, se invierte el patrón de refracción, la retina periférica es miope

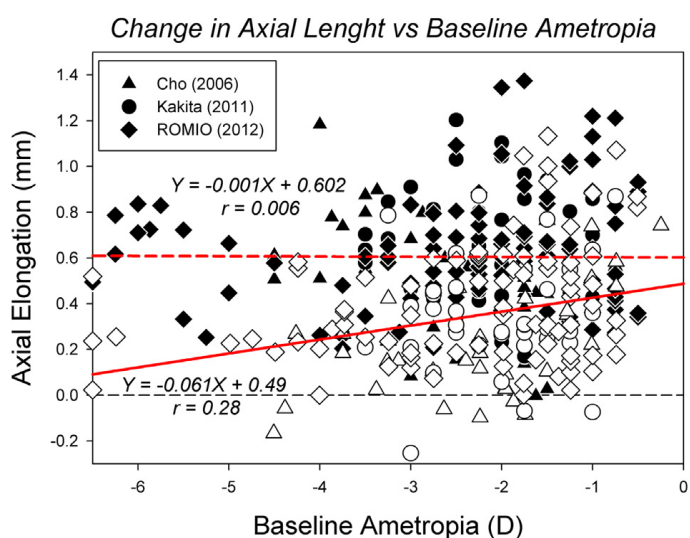
a partir de los diez grados centrales y, en concreto, a excentricidades de 30° el grado de miopía relativa periférica es directamente proporcional a la refracción central antes del tratamiento (Queiros et al., 2010). Por tanto, la tendencia actual es pensar que la inhibición de la progresión de la miopía mediante la remodelación de la córnea se fundamenta en la inducción de un desenfoque miópico en la retina periférica ya que esta puede actuar como una señal para frenar el crecimiento del ojo.

En otro sentido se ha observado que no existen indicios de que los efectos beneficiosos de la ortoqueratología disminuyan después del tratamiento. En los dos estudios a largo plazo (5 y 8 años), la técnica proporcionó efectos positivos en los tres primeros años, con leves diferencias en los siguientes (Hiraoka et al., 2012).

Ello podría deberse a la reducción normal de la progresión de la miopía con la edad de los participantes.

En la Figura 16 se representa el cambio en longitud axial (o cámara vítrea), obtenido de tres estudios de 2 años de duración en función de la refracción inicial. En el caso del grupo control no hay correlación entre la miopía inicial y el aumento de longitud axial. Pero en los sujetos que fueron tratados con ortoqueratología, el

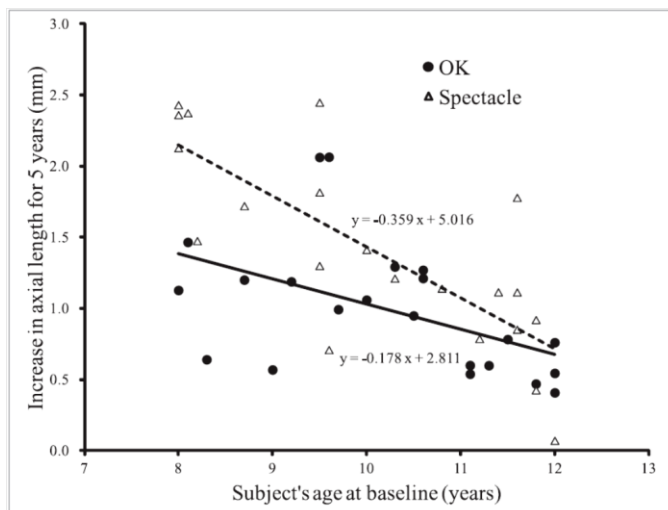
incremento en longitud axial se correlaciona con la miopía inicial, sugiriendo que la ortoqueratología fue más efectiva en individuos con mayor error refractivo. Aunque esta relación puede haber sido influenciada por otros factores como la



**Figura 16.** Cambios en longitud axial durante un periodo de tratamiento de dos años para grupo control (símbolos negros; gafas monofocales) y los ojos tratados (símbolos blancos; ortoqueratología) representados en función de la ametropía inicial. Líneas de regresión para controles y ortoqueratología (discontinua y continua respectivamente). Datos tomados de Cho y Cheung (2012), Cho et al. (2005), y Kakita et al. (2011).

edad (a mayor edad, la cantidad de miopía es más elevada y a menor edad existe más progresión por año) (Hiraoka et al., 2012; Zhu et al., 2014). (Ver Figura 17). La tendencia general es pensar que la ortoqueratología es más efectiva en sujetos con mayor cantidad de miopía en relación al mayor cambio que se induce en cornea y, por tanto, en refracción periférica. De hecho, se ha observado que a mayor cambio de curvatura medio-periférica, mayor efecto de freno en la progresión de la miopía (Zhong et al., 2014). Por ello, se ha propuesto modificar el diámetro de zona óptica de la lente, reduciéndolo de 6 a 5 mm., para incrementar el grado de adelantamiento de la imagen retiniana periférica en miopes bajos. Por el momento, los intentos realizados a este efecto no han mostrado efectividad alguna (Kang, Gifford, & Swarbrick, 2013).

Otro factor que parece tener influencia en la efectividad de la técnica es el diámetro pupilar. En el estudio de Chen et al. (Chen, Niu, & Xue, 2012) , los participantes con pupilas más grandes controlaron mejor su miopía con ortoqueratología que los que tenían pupilas pequeñas (Chen et al., 2012). Este punto ha sido corroborado en el estudio MCOS (Myopia Control Orthokeratology Spain). Los resultados de los análisis de regresión múltiple aplicados a los 30 niños de dicho estudio han mostrado que la ortoqueratología es más efectiva en



**Figura 17.** Aumento de longituda axial en función de la edad al inicio del tratamiento. Extraído de Hiraoka (2012)

niños que inician la miopía a mayor edad, y con mayor diámetro pupilar. Otros factores que necesitaran revisión y que han sido encontrados significativos son el sexo, la progresión antes del inicio del tratamiento, la profundidad de cámara anterior, el radio y la excentricidad corneal (Santodomingo-Rubido et al., 2013).

Los estudios sobre el moldeo corneal u ortoqueratología ha demostrado que reduce de modo significativo la elongación axial y, por tanto, la progresión de la miopía en niños, y es el método óptico con mayor eficacia hasta la fecha. El estudio de los cambios ópticos inducidos en el ojo y el desarrollo de estrategias de optimización para cada individuo podrían optimizar su eficacia o dar lugar a nuevos tipos de intervención.

#### **1.4 Estado actual de los diseños de lentes de contacto para el tratamiento de la miopía.**

Los estudios sobre el ojo miope han demostrado que, en comparación con la refracción, o graduación medida en el eje óptico central, dicho ojo tiene una potencia refractiva menor para las imágenes que focalizan en la retina periférica (Atchison et al., 2006; Calver, Radhakrishnan, Osuobeni, & O'Leary, 2007). Ello produce un desenfoque periférico o borrosidad de la imagen por detrás de la retina (también llamado hipermetrópico) cuando la refracción en el eje óptico se compensa con gafas (Chen et al., 2010) o lentes de contacto y el sujeto focaliza el objeto de interés con la retina central (Shen et al., 2010; Tabernero et al., 2009).

Este fenómeno se relaciona con el hecho conocido de que los ojos miopes tienen una forma más alargada en comparación con la redondeada predominante entre los emétopes (sin graduación) y los hipermétropes (achatada), lo que podría evidenciar diferentes patrones de crecimiento de los ojos miopes y la evolución de la miopía (Mutti, Sinnott, et al., 2011; Smith et al., 2005). La medición tradicional de la refracción o potencia ocular se realiza en el eje óptico, y la mayor parte de los instrumentos están diseñados para este fin. Sí bien existen dos modelos de refractómetro automático de campo abierto, otros elementos y técnicas posibilitan la evaluación de la refracción periférica en clínica aunque el alineamiento correcto con el centro de la pupila es muy importante para obtener resultados consistentes y fiables. Un error de alineamiento en medidas realizadas sobre el eje óptico adquieren un error clínicamente significativo (-0.25 D.) a partir de un desalineamiento con el centro de pupila de 0.80 mm., mientras que en medidas periféricas a 30°, un desajuste de 0.20 mm con el centro pupilar induce el mismo error de medida (Fedtke et al.,

2009). A pesar de que se han desarrollado instrumentos de medida usando un fotorefractómetro, no se comercializan actualmente (Jaeken et al., 2011; Taberner et al., 2011).

En los estudios realizados hasta la fecha se ha determinado una diferencia media entre la periferia retiniana y la central de hasta 1,50 dioptrías a 30° para los miopes, siendo el promedio cercano a 1,00D. En concreto, Mutti y colaboradores (2000), obtuvieron que los niños miopes tenían hipermetropía periférica relativa a la refracción central en un valor de  $+0,80 \pm 1,29$  D, lo que indica una forma prolata ocular (relación entre la longitud axial y el diámetro ecuatorial), en comparación con la miopía relativa periférica en los niños emétopes ( $+0,41 \pm 0,75$  D) e hipermetropes ( $-1,09 \pm 1,02$  D) que presentaban un ojo con forma oblata (diámetro ecuatorial mayor que la longitud axial). En este sentido, las lentes que se diseñen con el objetivo de disminuir la progresión de la miopía, deben tener un incremento de potencia positiva entre el eje óptico y su refracción a 30°, que les permita, según los citados estudios, mantener la imagen periférica por delante de la retina en la mayor parte de la población miope y que, además, puedan ser personalizadas adecuándolas a cada paciente.

Algunos de los tratamientos ópticos tales como la ortoqueratología, que invierten el perfil de refracción periférica en los ojos miopes (Queirós et al., 2010), se han señalado como posibles medios de control del crecimiento ocular (Cho et al., 2005; Swarbrick et al., 2010; Walline et al., 2008), habiéndose demostrado que, en modelos animales, la hipótesis que la refracción periférica interfiere en el patrón de crecimiento ocular de ojos miopes (Smith et al., 2010).

Las contribuciones científicas anteriormente citadas han dado lugar a una serie de dispositivos ópticos objeto de diversas patentes que detallamos a continuación. La patente US 6,752,499 de Aller (2002) se refiere al uso de lentes bifocales concéntricas, con zonas de visión lejana y cercana que se sitúan dentro del diámetro de la propia pupila lo que produce simultáneamente doble imagen sobre la retina y, por tanto, degrada la calidad de la imagen resultante.

La patente US 6045578 de Collins (1996), utiliza el concepto de aberración esférica en la fovea y su modificación, cambiándola suavemente de negativa a

positiva, en un valor nunca superior a 0.50 D y sin tener en cuenta la refracción en retina periférica por lo que no efectúa control de la imagen retiniana periférica. La US 20090141235, también de Collins (2009), propone una lente que controle la modificación que realiza el párpado sobre la córnea al leer y genere un control de la aberración esférica.

La patente US 20080309882 de Thorn y colaboradores (2008), concibe un método para eliminar las aberraciones ópticas oculares en el eje óptico y, supuestamente, controlar mediante su corrección, la progresión de la miopía. Para ello, es necesario medir con un aberrómetro el total de error en aberración óptica y generar una lente que compense los defectos de cada ojo en cuestión. Igualmente, no tiene en cuenta la refracción periférica.

Las patentes WO 200604440A2 y US 20080062380 de Phillips (2005a), sugieren una lente que dispone de una zona central para la visión lejana y una zona periférica de tratamiento para generar un desenfoque miópico. Debido a que el diseño es realizado con zonas anulares creará imágenes dispares y, por tanto, problemas de visión, a menos que la zona anular esté situada muy periféricamente, lo cual no conllevará un adecuado adelantamiento de la imagen periférica.

La patente US 20100073629 de Menezes (2009), se refiere a lentes oftálmicas que disponen de nuevo de dos zonas correctoras, una de visión constante para visión lejana en el centro y otra anular que genera una aberración esférica positiva.

La patente US Nº 7025460 de Smith (2006), se centra en el control de la refracción fuera del eje óptico, manipulando la curvatura de campo para mover la imagen periférica de modo progresivo en frente de la retina periférica. Su proposición mantiene una zona de visión central, con la amplitud del diámetro pupilar, para lejos y una zona de tratamiento periférico, por lo que deja la zona central sin adelantar la imagen retiniana.

Las patentes WO/2007/146673 y US 20070296916 de Holden (2007), y la US 20090257026 de Varnas (2005), presentan una lente con dos zonas delimitadas, una central para visión lejana, con un diámetro igual al de la pupila, y una

segunda zona terapéutica periférica que proporciona una focalización de las imágenes lejanas sobre esta zona de la retina.

La patente US 7665842 de Ho (2007), muestra una propuesta de lente con una zona central definida para mantener visión nítida y una zona de tratamiento periférica que proporciona un adelantamiento de la curvatura de imagen. De nuevo, se trata de una lente con dos zonas definidas.

La patente US 20100036489 de Ye y colaboradores (2010), reivindica igualmente una lente para prevenir la miopía o la reducción de su progresión que comprende una parte óptica con dos regiones de visión, una central y otra periférica, en la que la lente tiene un perfil de potencia que crea un desenfoque para los rayos de luz que pasan a través de las regiones periféricas de la parte óptica, o zonas de tratamiento.

La patente US 7401922 de Legerton (2008), propone una lente de contacto híbrida. Es decir, una lente compuesta por una parte rígida (gas permeable) en el centro y blanda (hidrofílica), en la periferia, construida con la finalidad de eliminar la aberración esférica del ojo pero que no contempla el adelantamiento de la imagen periférica.

Por tanto, de entre las patentes citadas, los dispositivos que permiten modificar la refracción periférica de modo distinto al central consisten en lentes con dos zonas de visión claramente delimitadas: la central que proporciona una visión nítida a distancia en el eje frontal, y la periférica o anular que focaliza, anteriormente a la retina, aquellas imágenes que provienen de la visión lateral y que atraviesan dicha zona periférica. Estos diseños tienen el problema de que generan una bifocalidad, o doble imagen, que no proporciona, por tanto, una focalización constante por delante y a lo largo de toda la retina, y que, potencialmente, continúa permitiendo que se activen los mecanismos que generan elongación ocular.

Las patentes que se basan en una lente que corrige la aberración esférica del ojo en el eje central están diseñadas para obtener una mayor calidad de imagen en fovea y, en nuestra opinión, son absolutamente insuficientes para generar una imagen en retina periférica focalizada por delante de la retina (Collins, 2009).

Por otra parte, estos diseños están limitados a ser fabricados en lentes blandas o hidrofílicas, ya que si la lente de contacto es de tipo rígido surge un problema de visión debido a que la misma se descentra por el movimiento derivado del parpadeo normal en el ojo. Si la lente es esférica o de uso convencional, el radio de curvatura anterior y posterior no se modifican y la visión permanece estable. Sin embargo, si la lente comprende dos zonas de visión o una progresión de la graduación, una vez cambiada de posición en el ojo, la parte de lente que se sitúa en la zona de visión tiene una refracción distinta a la necesaria, induciendo una borrosidad, visión doble o halos debidos al cambio de potencia o corrección óptica efectiva en dicha zona.

La lente de contacto desarrollada y patentada para la realización de esta tesis pretende solventar los inconvenientes y/o problemas citados anteriormente. En este sentido, la particularidad del diseño que presentamos se fundamenta en tres principios: El primero es utilizar una zona central, preferentemente de geometría inversa en cara interna, para obtener un mejor centrado y disminución del movimiento. El segundo es disponer de una geometría continua basada en curvas cónicas, tangentes entre sí, cuyos sectores centrales y periféricos estén, por tanto, unidos de forma continua conformando una zona visual única. El tercero se resume en la necesidad de que a lo largo de la zona óptica exista un cambio incremental, suave y progresivo, de potencia dióptrica positiva desde su centro hasta el borde. Esto se consigue considerando la normal en cada punto, más un incremento proporcional según la distancia del punto a dicho centro y de un valor de entre 1,50 a 2,5 D en el borde de la zona óptica, con el objetivo de que el ojo reciba la imagen enfocada en la fovea y levemente por delante de la retina a medida que la imagen se aleja del eje óptico. De este modo, la imagen resultante a lo largo de la retina periférica puede inducir un mejor efecto de control sobre la progresión de la miopía.



## **Capítulo 2. Diseño, fabricación y patente de un lente de contacto para el control de la miopía por modificación de la imagen retiniana periférica.**

*El trabajo expuesto en este capítulo ha dado como resultado la concesión de una patente con el título "Lente de contacto para el tratamiento de la miopía". Apareciendo publicada en fecha 16-04-2014 con el nº ES 2406381-B. Presentando novedad y actividad inventiva.*

Merced a nuestros conocimientos y experiencias previas con lentes de contacto de ortoqueratología fué posible la concepción de este diseño que siguió siguió principalmente tres principios de originalidad; En primer lugar, la lente experimental fue diseñada con sólo una zona óptica central de diseño esférico en ambas caras, siendo la interna de excentricidad negativa, imitando el concepto de geometría inversa de las lentes de ortoqueratología, con lo cual se buscaba mejorar el centrado y inducir una adición en cara posterior. En segundo lugar, las curvas periféricas estaban vinculadas con la zona óptica para conformar un perfil continuo sin cambios bruscos que evitaran la distorsión de la luz en la periferia y por tanto halos indeseables. Por último un tercero, que incluía el cambio incremental de potencia progresiva, positiva, desde el eje óptico hasta 30° para obtener la adición periférica deseada y conformando una lente de gradiente refractivo radial.

### **2.1 Diseño de la lente**

La corrección óptica conseguida por una lente de contacto está en función de los radios de curvatura de cada superficie que refracta la luz, del espesor de la misma, del índice de refracción del material utilizado y de los índices de refracción de los dos medios que rodean la lente: el aire por la cara delantera y la lágrima por la cara posterior (Douthwaite, 2006).

En este sentido, para el cálculo de la geometría de la lente se debe configurar su cara posterior según la topografía de la córnea y establecer la potencia dióptrica total necesaria en el centro. Para ello se determina la potencia adecuada relativa

a cada punto de la cara posterior, siempre teniendo en cuenta que dicha superficie está en contacto con la lágrima, de índice de refracción 1.336. En el siguiente paso se procede a generar la parte delantera con el establecimiento de la potencia dióptrica que debe presentar en cada uno de sus puntos con respecto a la potencia del punto correspondiente de la cara posterior. El valor del radio de cara anterior resultará de aplicar la fórmula matemática de cálculo general de potencias en lentes gruesas:

$$P_{vp} = \frac{P_1}{\left(1 - \frac{e_c}{n} \times P_1\right)} + P_2$$

Siendo

$P_{vp}$  = Potencia dióptrica correctora

$P_1$  = Potencia relativa de la cara delantera

$P_2$  = Potencia relativa de la cara posterior

$e_c$  = Espesor en el centro de la lente

$n$  = Índice de refracción de la lente.

Las potencias ( $P_1$  y  $P_2$ ) dependen de su radio de curvatura y de los índices de refracción de los medios a los que separan, resultando de la aplicación de la fórmula general para el cálculo de la potencia ( $P$ ) de una esfera, en la que:

$$P = \frac{(n' - n)}{r}$$

Donde

$P$  = Potencia de la esfera

$n$  = Índice de refracción del primer medio

$n'$  = Índice de refracción del segundo medio

$r$  = Radio de curvatura.

Definido el radio de curvatura en un punto de la cara delantera, situado a una distancia determinada del centro, se puede igualar la superficie a una única curva cónica cuyo factor de forma se obtiene mediante la fórmula:

$$p = \frac{r^2 - (r_i \times r^2)^{2/3}}{y^2} + 1$$

Siendo

p = Factor de forma

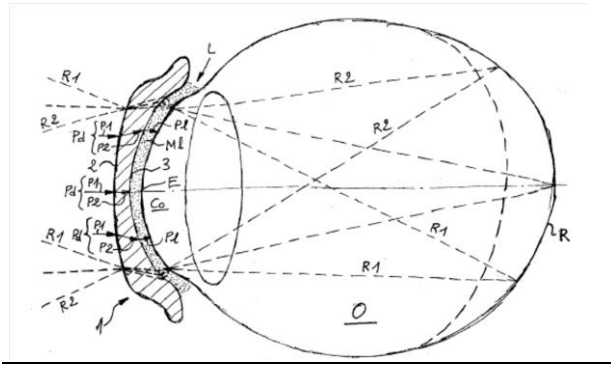
r = Radio apical

r<sub>i</sub> = Radio periférico

y = Semidiámetro,

El valor de p o factor de forma se corresponde con el valor de asfericidad conocido como Q por la relación;  $Q=p-1$ , ya que  $Q = -e^2$ , donde e es la excentricidad de la curva asférica. Con ello creamos una superficie de sección cónica, la cual contiene un cambio progresivo de radio que se inicia con el valor central predeterminado y termina con el radio periférico establecido a una distancia dada del eje. Este cálculo se efectúa normalmente una vez para una superficie de revolución, mientras que se repetiría en el contra eje en caso de lente tórica, con los valores pertinentes creando una superficie tórica o bitórica, y aplicable a tantos meridianos como sea necesario, como es el caso de una lente diseñada por cuadrantes.

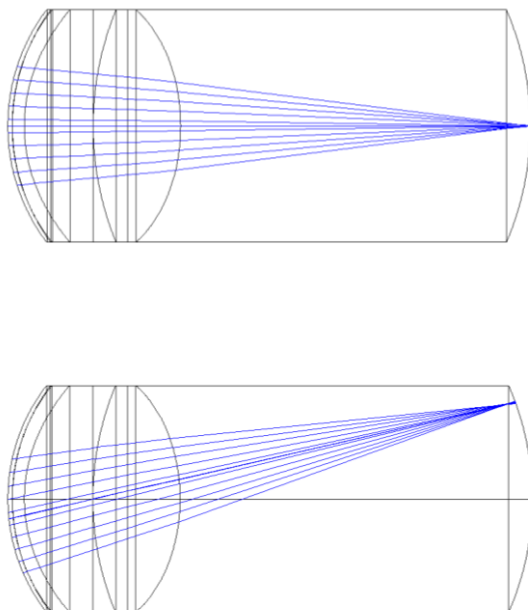
La transición suave entre sectores se realiza mediante curvas de sección cónica que presentan, en los puntos de unión o coincidencia, un radio del mismo valor que el de la curva inmediata con la que, lógicamente, comparte la misma tangente en dicho punto.



**Figura 18.** Lente para control de la miopía en sección transversal. La geometría de la cara anterior conforma el cambio refractivo para obtener la refracción en la retina periférica de los objetos laterales. La cara posterior es calculada para obtener el óptico centrado y confort del lente. (Extraído de la patente ES-2406381\_B1)

El resultado es, por tanto, una geometría de curvas suaves y continuas que evita cambios bruscos en la superficie óptica. Esto tiene como objetivo minimizar la sensación subjetiva de degradación de la imagen (Feng, Yu, & Wang, 2011). Cabe señalar, así mismo, que la presente lente puede ser tanto de material hidrofílico, como rígido.

En el caso de los primeros, el cálculo de la potencia debe realizarse, o bien en aire, o bien teniendo en cuenta que la lente se curva para adaptarse a la superficie corneal, y por tanto, su radio posterior en el ojo se puede considerar exactamente el mismo que la de la



**Figura 19.** Representación gráfica de trazado de rayos en el eje óptico y a 15° de excentricidad para el sistema óptico formado por la lente de contacto amiópik y un ojo teórico

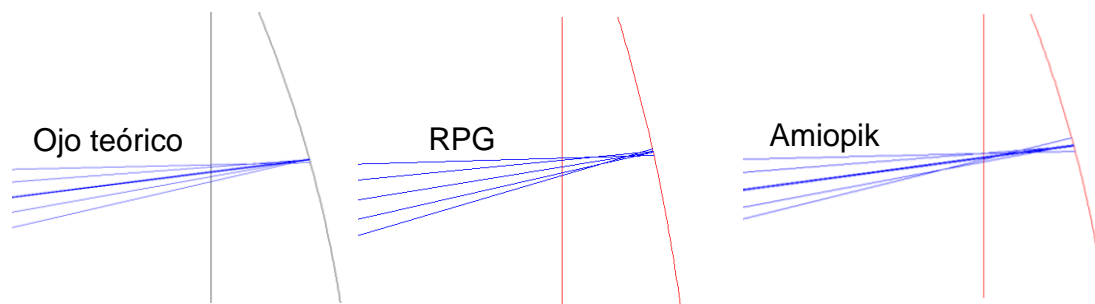
cornea. Considerando que el menisco lagrimal creado se puede considerar planoparalelo o de grosor constante en materiales hidrofílicos y, por tanto, sin afectación en la potencia total final, la adición o progresión, en estos materiales, debe ser incorporada en la cara anterior de la lente.

Adicionalmente, el sector anular del cuerpo de la lente, que se extiende alrededor de la zona visual por la cara de aplicación al ojo será, preferentemente, de geometría inversa para reducir el desplazamiento, facilitar la adaptación e incrementar el confort, siendo su curva de radio menor que la anterior aunque la unión se realiza de forma continua.

Por último, el presente diseño permitirá que, invirtiendo la progresión de la potencia dióptrica, de manera que ésta sea negativa desde el centro de la zona visual hasta el borde de la misma, pueda tratarse también, si fuera posible, la hipermetropía.

## 2.2 Simulación óptica

Después de un estudio básico realizado con el programa Excel, se paso a simular la nueva lente en el software Zemax-EE v.6 (Radiant Zemax, WA, EE.UU.) para verificar su comportamiento teórico. En la Figura 18 se puede observar un dibujo esquemático de la lente de contacto y en la Figura 19, una representación de trazado de rayos obtenida con el programa comercial Zemax-EE, tanto para un trazado de rayos en eje óptico cómo fuera de él a 15°. Los



**Figura 20.** Comparación entre el ojo teórico sin lente, lente RPG esférica y lente Amiopik. Se aprecia el adelantamiento de la imagen retiniana periférica.

parámetros del ojo teórico han sido obtenidos de Atchison (2006).

La simulación de la Figura 20 muestra como la lente Amiopik incrementa la aberración esférica positiva y adelanta la zona de mínima confusión, situándola delante de la retina periférica. La lente RPG convencional muestra un cierto adelantamiento de la imagen, menor que la Amiopik.

Utilizando de nuevo el programa Zemax-EE (Versión 6, 2003) para simular el comportamiento de las nuevas lentes, hemos utilizado el modelo de ojo miope de Atchison (2006) (modelo 1, ver Tabla 4) ya que es posible adaptarlo a cualquier

Nombre	Radio	Grosor	índice	Q (Cónica)
Cara Ant Cornea	$7.77+0.022 \cdot Rx$	0.55	1.376	-0.15
Cara Post Cornea	6.4	3.15	1.3374	-0.275
Pupila	Inf	0	1.3374	0.00
Cara Ant Cristalino	11.48	1.44	$1.371+0.0652778Z$ $-0.0226659Z^2$ $-0.0020399(X^2+Y^2)$	-5.00
	inf	2.16	$1.418-0.0100737Z^2$ $-0.0020399(X^2+Y^2)$	0.00
Cara Post Cristalino	-5.9	$16.28-0.299 \cdot Rx$	1.336	-2.00
Retina	$0.27+0.026 \cdot Rx$			$0.27+0.026 \cdot Rx$

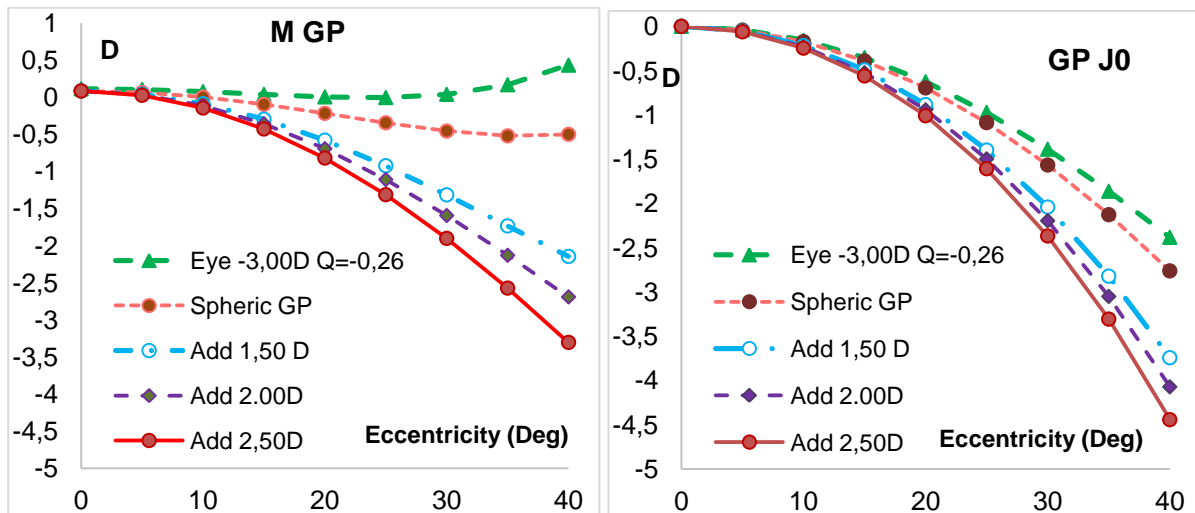
**Tabla 4.** Parámetros del ojo teórico de Atchison (2006), al cual se ha modificado el valor original de -0.15 en la cónica de cara anterior de córnea por el valor -0.26 del ojo teórico de Navarro (1985).

graduación miópica y, además, reproduce adecuadamente el cambio hipermetrópico en periferia de los ojos miopes en el plano vertical. En este estudio, sólo hemos utilizado el plano horizontal, en el que el modelo predice cambios hipermetrópicos menores de los encontrados en las muestras experimentales de miopes (Verkicharla et al., 2012). Por ello hemos cambiado el valor de la cónica ( $Q=-0.26$ ) de la primera cara de la córnea a un valor correspondiente al ojo teórico de Navarro (1985) por ser un valor cercano al promedio fisiológico y aportar mejores valores de refracción periférica en el plano horizontal que sigue un patrón próximo al observado en los estudios clínicos.

Debido a que el modelo es rotacionalmente simétrico, sólo hemos simulado un semi-meridiano de 0 a 40° de excentricidad en pasos de 5°, realizándose los cálculos para evaluar la modificación de la refracción periférica en un ojo teórico de -3.00 D.

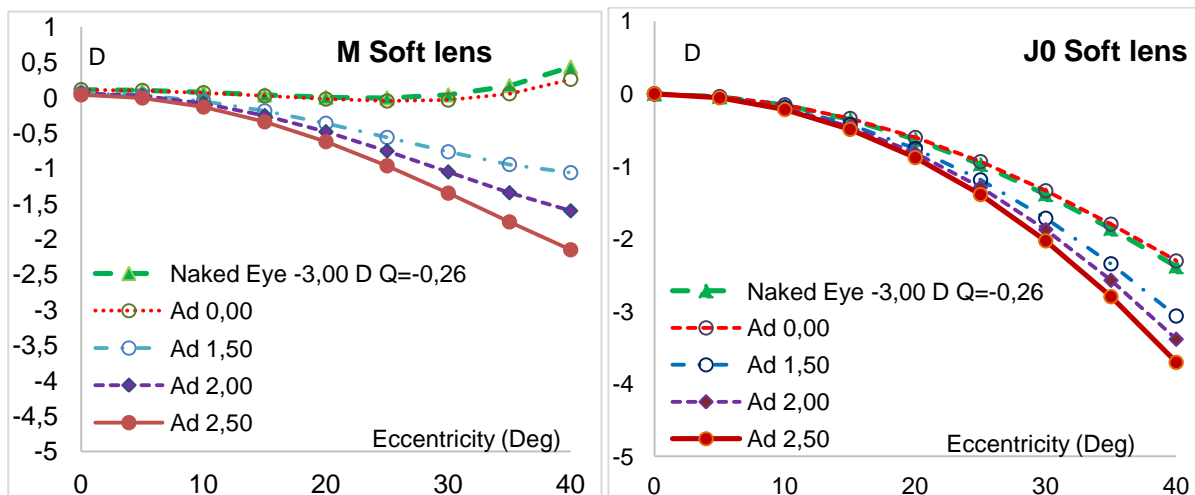
En la Figura 22 se puede observar la refracción relativa periférica para lentes Gas Permeables y en la Figura 21 para lentes hidrofílicas.

El cambio de adición se realiza variando el valor de la asfericidad de la cara anterior de la lente (Q), lo cual no modifica la refracción central, pero si el valor de la potencia a lo largo de la zona óptica, induciendo un cambio radial y progresivo, al modificar la curvatura de la parte periférica de la zona óptica. El valor de la adición se calculó siempre para una excentricidad de 30°.



**Figura 22.** Refracción en equivalente esférico (M) y componente del astigmatismo J0 para lentes rígidas gas permeable en función de la excentricidad. Se compara un ojo desnudo de -3.00 D, cuyos valores han sido desplazados 3 D para coincidencia en origen de ordenadas, con una lente gas permeable esférica correctora de la ametropía y el diseño experimental con tres adiciones distintas determinadas para 30° fuera de eje y pupila paraxial.

Debido a que los resultados de Mutti (Mutti, Sinnott, et al., 2011) con un valor de  $+0.87 \pm 1.29D$  y otros valores obtenidos en diversos estudios sobre la Refracción Periférica Relativa situaron entre 0.50 y 1.50 D. el valor necesario de adición. El valor de simulación escogido para la lente experimental fue de 1.50, 2.00 y 2.50 D. La Figura 22 y Figura 21. muestran los resultados obtenidos con lentes



**Figura 21.** Refracción en equivalente esférico (M) y componente del astigmatismo J0 para lentes hidrofílicas en función de la excentricidad. Se compara un ojo desnudo de -3.00 D cuyos valores han sido desplazados 3 D para coincidencia en origen de ordenadas, con una lente hidrofílica esférica correctora de la ametropía y el diseño experimental con tres adiciones distintas determinadas para 30° fuera de eje y pupila paraxial.

Permeables al Gas y hidrofílicos esféricos además de con tres potencias distintas en comparación a un ojo miope de -3.00 sin corrección óptica. El resultado de las simulaciones mostró que los lentes GP convencionales indujeron cierta adición periférica (+0.75 D. a 30°), mientras que los hidrofílicos apenas modificaron la curva de refracción relativa periférica, lo que está en concordancia con los resultados de estudios diversos clínicos (Kang et al., 2012). La modificación de la adición en ambas lentes mostró una repercusión levemente inferior a la deseada, aunque el cambio refractivo a 30° se acerca al determinado en el diseño experimental. Esto puede deberse al modelo utilizado y variará en la realidad según los parámetros reales de cada ojo.

Con el objeto de determinar el valor de la refracción periférica colocamos una lente paraxial muy cerca (0.1 mm) de la primera cara de la lente de contacto y utilizamos una pupila de 0,2 mm de diámetro. Seguidamente, utilizamos una rutina de optimización para obtener los valores de las potencias ( $F_x$  y  $F_y$ ) de la lente paraxial que minimizan el foco en la retina (haciendo mínimas las diferencias cuadráticas medias o RMS del tamaño del foco respecto de su centroide). Esto se programo para cada valor de excentricidad cambiando el *tilt* y el descentramiento de la lente paraxial. Estos cálculos fueron realizados igualmente en ojo teórico y con un trazado de rayos paraxial.

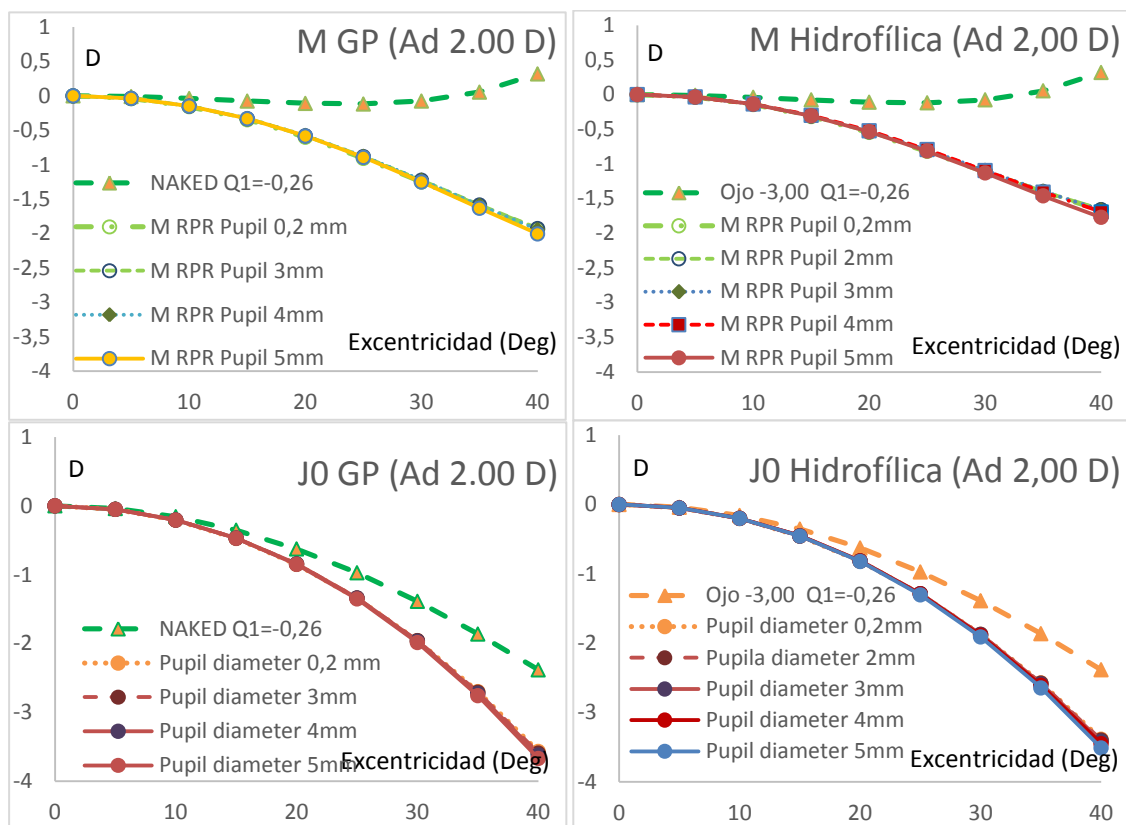
De esta manera, el equivalente esférico  $M$  y el vector de astigmatismo  $J_0$  se encuentran según:

$$M=(F_x + F_y)/2$$

$$J_0= (F_x - F_y)/2$$

Al evaluar los cambios que la variación de pupila podía realizar sobre el foco, encontramos cambios de potencia mínimos. En la Figura 23 se muestra la comparación de un ojo desnudo de -3.00 D, cuyos valores han sido desplazados 3 D para coincidencia en origen de ordenadas, con una lente Gas Permeable e Hidrofílica esférica correctora de la ametropía (-3.00 D), calculada con el diseño experimental y una adición constante de valor de 2.00 D a 30°. Tanto el cambio de  $M$  como de  $J_0$  a lo largo del meridiano horizontal, no sufren variaciones significativas en función del diámetro pupilar.





**Figura 23.** Refracción relativa en equivalente esférico (M) y componente del astigmatismo J0 para lentes Gas Permeables (GP) e hidrofílicos en función de la excentricidad. Se compara un ojo desnudo de -3.00 D (Naked) cuyos valores han sido desplazados 3 D para coincidencia en origen de ordenadas o valor 0 D, con una lente hidrofílica experimental esférica de -3.00 D y con una adición de 2.00 D determinada a 30° fuera de eje, en función de 5 pupilas distintas. El valor de M y J0 en pupila paraxial (0.2 mm) es prácticamente coincidente con los demás diámetros pupilares.

Las variaciones en astigmatismo han sido mínimas entre todas las lentes, aunque el valor de J0 ha sido distinto entre el ojo desnudo y las lentes con diversas adiciones, mostrando un incremento de componente horizontal/vertical del astigmatismo a medida que se incrementó el valor de adición, o lo que es lo mismo el valor de asfericidad negativa anterior Q. No se ha representado J45 en ninguna grafica debido a que su valor es nulo al evaluar solo resultados en el eje horizontal y a que en este modelo de Atchison no hay *tilts* ni desplazamientos.

Finalmente exponer que tras la obtención de una patente Española el 16/04/2014 concedida con el número: ES 2406381B1. Este lente ha sido comercializado bajo el nombre de Amiopik®.

Su fabricación se realiza en material hidrofílico HEMA 38% y en Boston XO en cuanto al material Gas Permeable. Estos dos materiales fueron escogidos por su gran estabilidad dimensional y mantenimiento de la geometría, base del tratamiento.

## **PARTE EXPERIMENTAL**

### **Validación del diseño Óptico de la Lente de Gradiente de Potencia Radial**

### **Optical Validation of the Radial Refractive Gradient Lens**

### Capítulo 3. Peripheral myopization and visual performance with experimental rigid gas permeable and soft contact lens design

This chapter starts the series of clinical experiments that constitutes this dissertation. After a theoretical calculation and design of the experimental lens next step was perform a pilot trial with a short number of subjects to assess the performance of the optics on real eyes. Mainly, this trial is intended to measure the amount of peripheral refraction change and the subjective optical quality. The first is necessary to accomplish the Peripheral Refraction theory for myopia control, that is peripheral relative refraction becomes myopic with lenses on, and the second is related with the possibility that children may wear the lens for normal vision without disturbances.

*Results of this study became published in Contact Lens Anterior Eye; Paune, J., Lopes, D., Neves, H., Queiros, A., Quevedo, LL . González-Méijome JM. Peripheral myopization and visual performance with experimental rigid gas permeable and soft contact lens design. Contact Lens Anterior Eye. 2014 Dec;37(6):455-60*

#### **Abstract**

**Purpose:** To evaluate the performance of two experimental contact lenses (CL) designed to induce relative peripheral myopic defocus in myopic eyes.

**Methods:** Ten right eyes of 10 subjects were fitted with three different CL: a soft experimental lens (Exp-SCL), a rigid gas permeable experimental lens (ExpRGP) and a standard RGP lens made of the same material (StdRGP). Central and peripheral refraction was measured using a Grand Seiko open-field autorefractometer across the central 60° of the horizontal visual field. Ocular aberrations were measured with a Hartman-Shack aberrometer, and monocular

contrast sensitivity function (CSF) was measured with aVCTS6500 without and with the three contact lenses.

**Results:** Both experimental lenses were able to increase significantly the relative peripheral myopic defocus up to  $-0.50$  D in the nasal field and  $-1.00$  D in the temporal field ( $p < 0.05$ ). The ExpRGP induced a significantly higher myopic defocus in the temporal field compared to the ExpSCL. ExpSCL induced significantly lower levels of Spherical-like HOA than ExpRGP for the 5 mm pupil size ( $p < 0.05$ ). Both experimental lenses kept CSF within normal limits without any statistically significant change from baseline ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** RGP lens design seems to be more effective to induce a significant myopic change in the relative peripheral refractive error. Both lenses preserve a good visual performance. The worsened optical quality observed in ExpRGP was due to an increased coma-like and spherical-like HOA. However, no impact on the visual quality as measured by CSF was observed.

### 3.1 Introduction

The potential relevance of relative peripheral optical defocus and image quality on the emmetropization mechanism has been a matter of interest among scientists. Evidence suggests that hyperopic defocus in the peripheral retina is associated with myopic progression in animals (Huang et al., 2009). In human eyes, several studies have shown that in myopes, the relative peripheral refraction tended to be hyperopic (Atchison et al., 2006; Chen et al., 2010; Ehsaei, Mallen, Chisholm, & Pacey, 2011) and helped to explain the progression in myopia. Furthermore, East Asian myopes showed higher values of peripheral hyperopia compared to white myopes of the same degree (Kang et al., 2010). Orthokeratology has been shown to cause significant changes in peripheral optics. These changes were found to be significantly different from those found in conventional treatments such as spectacles (Cho et al., 2005; Kakita et al., 2011) or single vision soft CL (Walline et al., 2009). Although the biological mechanism behind this slowing process is not fully understood, it has been postulated to be related to the myopic relative peripheral refraction induced by orthokeratology treatment (Charman et al., 2006; Queirós et al., 2010). It is therefore the

manipulation of peripheral defocus that has been proposed as a possible mechanism to slow-down myopia development and this can be achieved with ophthalmic lenses (Sankaridurg et al., 2010; Taberero et al., 2009) or CL (Sankaridurg et al., 2011).

CLs move with the eye thus can align with the optical system of the eye. They can be custom-designed to correct the central visual field and to create a desired optical effect in the peripheral field (Wei & Thibos, 2010) . Some commercially available CL were found to create similar effect as that created by orthokeratology treatment in some reports (Lopes-Ferreira et al., 2011; Lopes-Ferreira et al., 2013; Sankaridurg et al., 2011). The effectiveness in retarding myopic progression by these lens designs has been evaluated in some clinical studies (Sankaridurg et al., 2011). Most of the available lenses for myopia retention are now manufactured in soft materials (Anstice & Phillips, 2011; Sankaridurg et al., 2011). However, the potential of rigid gas permeable (RGP) lens materials should not be neglected as their surfaces are not easily distorted by the underlying corneal topography. Thus, RGP materials might be more effective in reproducing a desired optical effect and might provide a benefit for the future development of optical solutions to modify the refraction pattern across the peripheral retina. The purpose of this work was to evaluate the impact of custom-designed soft and rigid gas permeable CL to create a peripheral myopic defocus in the peripheral field and to evaluate the optical and visual performance. To our knowledge, no previous study has evaluated the impact of peripheral gradient lenses for myopia regulation on optical quality and visual performance using wavefront technology and contrast sensitivity function, respectively.

## **3.2 Methods**

### **3.2.1 Sample**

The right eyes of 10 myopic female subjects aged 21–26 years ( $23.40 \pm 1.84$  years) with spherical equivalent refraction ranging from  $-1.25$  D to  $-6.50$  D ( $-3.37 \pm 1.28$  D) and refractive astigmatism below  $-1.00$  D were enrolled. This was a non-dispensing study and subjects were enrolled from the research staff working in the Clinical and Experimental Optometry Research Lab (CEORLab,

University of Minho, Braga, Portugal). They received information about the purpose and study procedures and gave written informed consent in accordance with the tenets of the Declaration of Helsinki. Inclusion criteria required that the subjects were free from any ocular disease and were not taking any systemic or ocular medication which would affect the refractive error or the accommodative function, and their best corrected visual acuity should be 20/20 or higher with the best spectacle correction.

### 3.2.2 Lenses

A standard RGP lens (StdRGP), an experimental RGP (ExpRGP) lens and an experimental soft lens (ExpSCL) designed to produce peripheral myopic defocus were fitted on the right eyes of the recruited subjects. Randomization was done to choose which lens was first, second and third to be worn after a baseline measurement had been obtained on the naked eye. Technical details of the lenses used are presented in Table 5. Optical design of the experimental lenses was conducted using parameters for theoretical eye obtained from Atchison (2006) and Zemax-EE software v.6 (RadiantZEMAX, WA, USA). Both experimental lenses have a unique central back and front aspheric optic zone of 9 mm of diameter. These lenses do not have a central zone of single vision.

Material (USAN)	StdRGP	ExpRGP	ExpSCL
	Boston XO2 (hexafocon B)	Boston XO2 (hexafocon B)	Benz G3X (hioxifilcon B) 49% EWC
Oxygen permeability (barrer)	141	141	15
Refractive index	1.424	1.424	1.425
Overall diameter (mm)	10.6	10.5	14
Surface geometry anterior/posterior	Aspheric/aspheric	Aspheric/aspheric	Aspheric/spherical
Optic zone diameter	9.0	9.0	9.0
Base curve radius (mm)	7.50–8.20	7.50–8.20	8.6

**Table 5** Technical details of the lenses used in the study. Standard RGP lens (StdRGP); Experimental RGP (ExpRGP); Experimental soft lens (ExpSCL); EWC: equilibrium water content.

Instead, only the central apical zone has the distance power required for distance vision and the aspheric design provides a progressive increasing add power, starting from the central geometrical point. This design affords +1.50 D add increase at 2 mm from center (4 mm chord diameter) corresponding to approximately 30° of retinal eccentricity, and achieving around +6.5 D at the edge

of the optic zone (9 mm chord diameter). Both ExpSCL and ExpRGP were designed to have the same power change from center to periphery and both had the same optic zone diameter. Lenses were fitted according the topographical information (simK readings measured over the 3 mm of the central cornea and eccentricity over a chord diameter of 9.0 mm). Trial lenses were used to achieve optimal fitting in a pre-study visit. Lenses were ordered based on the vertexed spherical equivalent refraction. Over-refraction was done at the trial visit over the contact lenses and a new lens was ordered if discrepancies over  $\pm 0.25$  D were found. Fitting was assessed for centration and lag on lateral gaze movements using a graticule eyepiece in the slit-lamp. All lenses were within the desired limits of less than 0.5 mm of decentration on primary gaze direction and less than 0.5 mm of lag on lateral gaze direction. This criteria was applied to the SCL and RGP lenses. Large diameter and fitting approach motivated that the RGP lenses had a limited decentration and lag on lateral gaze and blinking. These values are reported as acceptable good fitting parameters for modern soft contact lenses (Wolffsohn, Hunt, & Basra, 2009). RGP lenses use to decenter and move more. However the large diameter used in these lenses allow to meet similar dynamic behavior and the same criteria was applied. In the context of treatments to reduce myopia progression, centration might be of paramount relevance to induce the desired effect in both the nasal and temporal field (Smith, 2013). On the study visit, lenses were allowed to settle for 20 to 30 minutes to equilibrate and stabilize at the ocular surface, and for the subject to feel comfortable enough to conduct the examination without excessive tearing or reflex blinking. This period was enough to eliminate excessive tearing and reflex blinking with the RGP lenses in all subjects. Baseline (naked eye) measurements were obtained without correction for peripheral refraction and aberrations and with the best spectacle correction in a trial frame at 11 mm for CSF.

### **3.2.3 Peripheral refraction**

The measurement of central and peripheral (off-axis) refraction were obtained with an open-field Grand Seiko Auto-Refractometer/Keratometer WAM-5500 (Grand Seiko Co., Ltd., Hiroshima, Japan) up to  $30^\circ$  in the nasal and temporal horizontal field in  $5^\circ$  steps. This instrument and its other commercial brand using the same technology for refractive error measurement (Shin-Nippon) have been

reliably used in foveal (Mallen, Wolffsohn, Gilmartin, & Tsujimura, 2001; Queirós, González-Méijome, & Jorge, 2008) and peripheral refraction measurements (Queirós et al., 2010, 2008). For the purpose of this study, a laser system was mounted on top of the subjects head and aligned with the central fixation point in primary gaze. Peripheral refraction were measured with head rotation to ensure that the lens did not displace from the resting position in primary gaze. The large diameter of the lens and the fitting approach ensured that the lens did not experience random horizontal or vertical displacement. To measure the rotation of the head, the laser had to coincide with a series of markings in the wall in front of the subject at a distance of 2.5 m. This created a limitation on the range of field measured, whereas in our previous studies we were able to measure up to 40° to each side of the visual field by rotating the eye (Lopes-Ferreira et al., 2011; Queirós et al., 2010, 2008). The left eye was occluded during the measurements to avoid misalignments under binocular fixation. Measurements were conducted under non-cycloplegic conditions. Descriptive statistics (mean  $\pm$  SD) were calculated for the refraction vector components (M, J0 and J45) of refractive errors, as recommended by Thibos (Thibos, Wheeler, & Horner, 1997). Peripheral measurements were done by using the pupil center for alignment. M, J0 and J45 considered for statistical analysis resulted from the average of the 5 consecutive readings obtained at each visual field eccentricity. Relative peripheral refractive error (RPRE) was calculated by subtracting the central M, J0 or J45 value obtained at the fovea from that obtained at each eccentric retinal location.

#### **3.2.4 Optical quality**

Optical quality of the eye was assessed using an Irx3 Hartman-Shack aberrometer (ImagineEyes, Orsay, France). Higher order aberrations (HOA) from 3rd to 6th order were obtained for a 3 and 5 mm pupil size. Three repeated measurements were obtained under each experimental condition and then averaged for statistical analysis. Under the room illumination used, all wavefront measures warranted a minimum of 5 mm round pupil size without pharmacological dilation in all cases. Changes in root mean square (RMS) from baseline (no lens wear) for spherical-like HOA (including Zernike polynomials  $Z_4^0$  and  $Z_6^0$ ), coma-like HOA (including Zernike polynomials  $Z_3^{-1}$ ,  $Z_3^1$ ,  $Z_5^{-1}$  and



Z5<sup>1</sup>), secondary astigmatism HOA (including Zernike polynomials Z4<sup>-2</sup>, Z4<sup>2</sup>, Z6<sup>-2</sup> and Z6<sup>2</sup>) and Total HOA were considered for statistical analysis.

### 3.2.5 CSF measurements

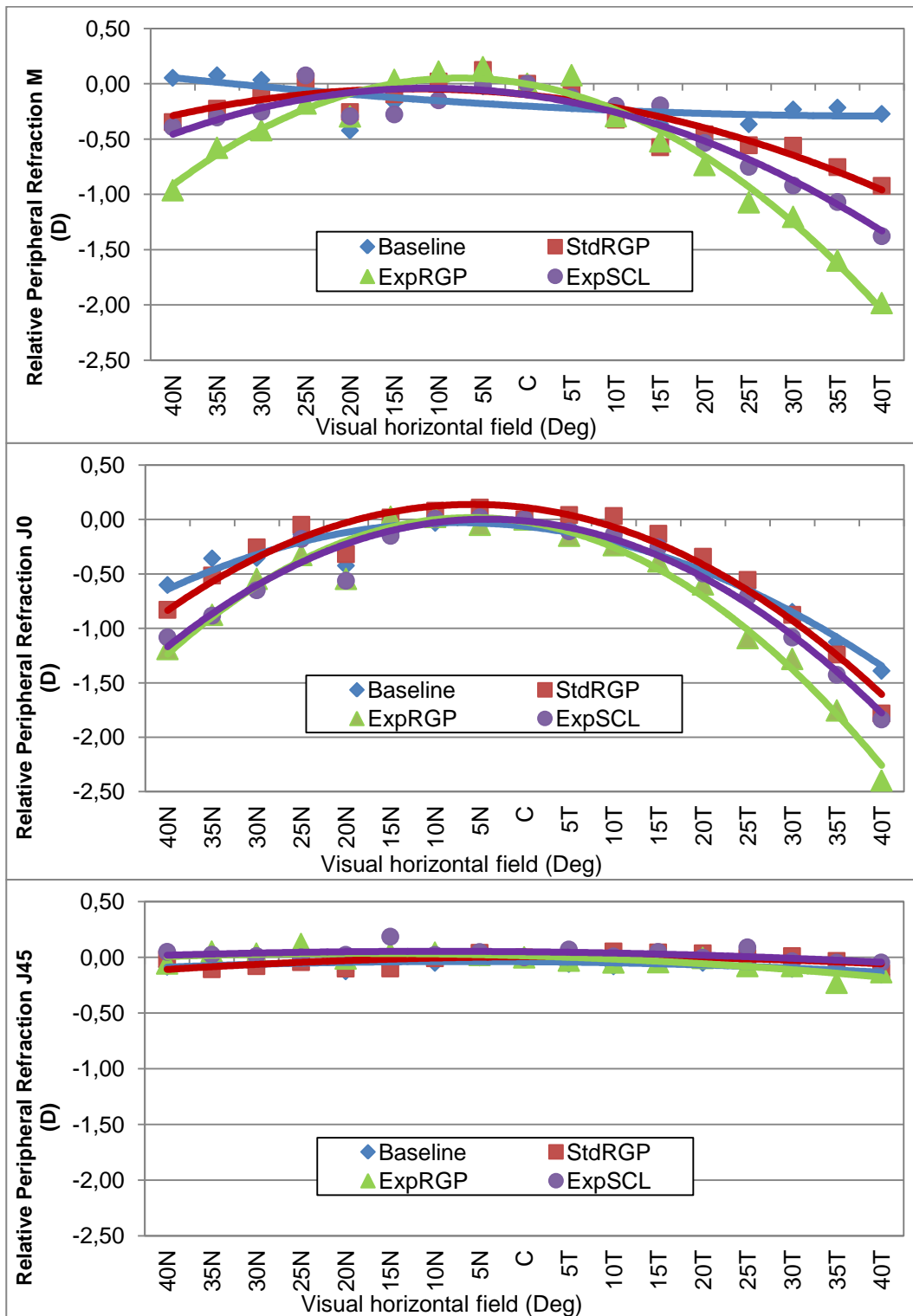
Visual performance was assessed using the monocular Contrast Sensitivity Function (CSF) with the Vision Contrast Test System VCTS6500 (Vistech, Dayton, OH) for spatial frequencies of 1.5, 3, 6, 12 and 18 cycles/degrees.

### 3.2.6 Statistical analysis

The SPSS software package v.19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Given the small sample size, non-parametric analyses were conducted using Wilcoxon Signed Ranks Test to evaluate differences between the results of each CL compared to baseline values for the same variables. Kruskal–Wallis with post hoc correction for multiple comparisons was used to compare the results of relative peripheral refractive error induced by the three lenses. Correlations between peripheral refraction, HOA and contrast sensitivity have been evaluated using Spearman Rho correlation coefficient. For statistical purposes, a p value lower than 0.05 was considered statistically significant. Bonferroni post hoc correction was applied when multiple comparisons were involved among the three experimental conditions and the no-lens condition. All p values reported include the correction for multiple comparisons.

## 3.3 Results

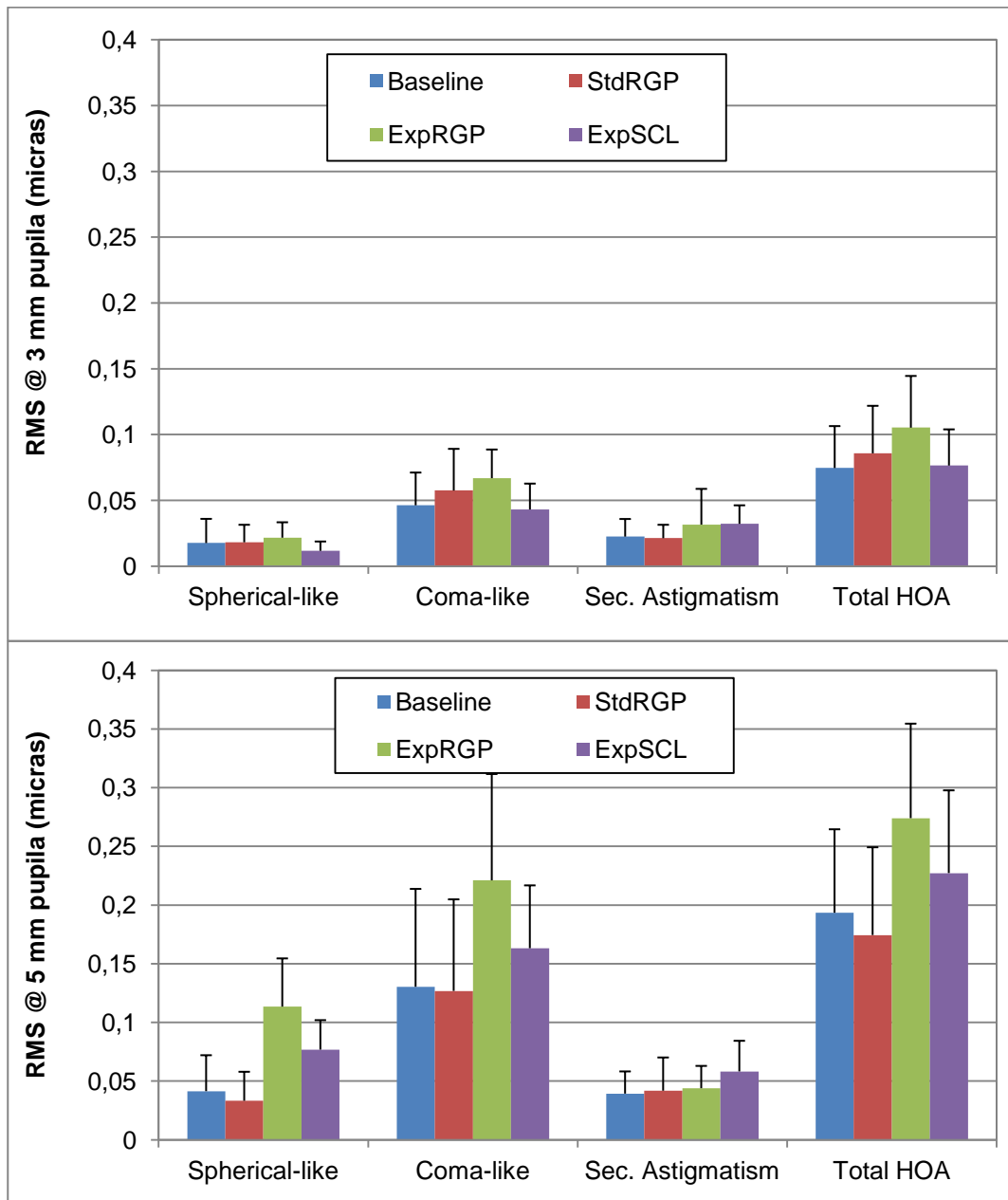
Figure 24 A–C show the changes induced by each contact lens in the RPRE compared to baseline values (without contact lenses) in terms of M, J0 and J45, respectively. Differences were statistically significant for 25° and 30° of temporal eccentricity between Baseline and both experimental lenses as well as between ExpRGP vs ExpSCL and ExpRGP vs StdRGP. Differences between ExpRGP vs. baseline and ExpRGP vs. StdRGP in the nasal field were statistically significant ( $p < 0.013$ , Wilcoxon signed ranks test). Differences in J0 astigmatic component were statistically significant between baseline and both experimental lenses ( $p < 0.001$  and  $p = 0.010$  for ExpRGP and StdRGP, respectively) as well as between ExpRGP vs StdRGP for 30° in the temporal field ( $p = 0.007$ ). Furthermore, there were significant differences at 25° and 30° for ExpRGP vs. baseline ( $p = 0.010$ )



**Figure 24.** Change in relative peripheral refraction across the horizontal visual field in terms of (A) spherical equivalent M, (B) horizontal astigmatic component J0 and (C) oblique astigmatic component J45 in the three conditions evaluated in this study. ExpRGP: experimental RGP lens (black squares, black line); StdRGP: standard design RGP lens (black diamond's, dashed black line); ExpSCL: experimental soft contact lens (gray triangles, full gray line). Curves are fitted with the second-order polynomial. C: center; N: nasal; T: temporal. Vertical scale had been placed up to -2.50D on all the plots to help comparisons.

and from 10° to 30° for ExpRGP vs StdRGP ( $p < 0.007$ ) in the temporal field. None of the comparisons for J45 component showed statistically significant differences between conditions under evaluation ( $p > 0.05$  in all comparisons).

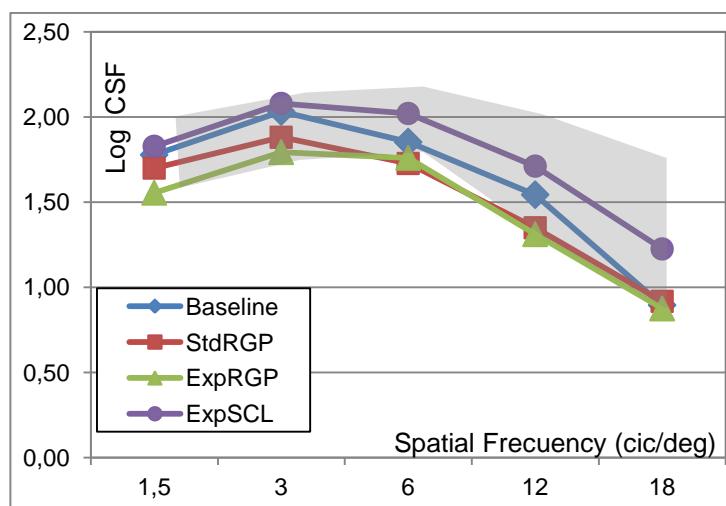
HOA data for 3 and 5 mm pupil diameter are presented in Figure 25A and B, respectively. Optical quality was worsened by the ExpRGP lens compared to baseline and StdRGP for spherical-like HOA, coma-like HOA and total HOA ( $p <$



**Figure 25.** Change in the root mean squares (RMS) of the higher-order aberrations (HOA) for 3- (A) and 5-mm pupil diameters (B) in the three conditions evaluated in this study. ExpRGP: experimental RGP lens; StdRGP: standard design RGP lens; ExpSCL: experimental soft contact lens.

0.05); furthermore, ExpRGP also showed significantly higher Total HOA compared to StdRGP ( $p = 0.015$ ). All these statistically significant differences were noticed for 5 mm pupil, except for ExpRGP vs baseline at 3 mm pupil size ( $p = 0.033$ ). As expected, HOA were significantly higher for 5 mm pupil size compared to 3 mm pupil size ( $p < 0.004$  for all orders). StdRGP lens did not induce any significant change in HOA compared to baseline ( $p > 0.05$ ). Monocular CSF remained within normal limits provided by the manufacturer for the test, for all conditions evaluated. Furthermore, there were no statistically significant differences between spectacle-corrected CSF at baseline and StdRGP, ExpRGP or Exp-SCL ( $p > 0.05$ , Wilcoxon signed ranks test) or between StdRGP and ExpSCL for all the range of frequencies evaluated. Correlations between relative peripheral refractive error (RPRE) and HOA were statistically significant for both experimental lenses. Spherical-like HOA (RMS resulting from 4th to 6th-order SA) for a 5 mm pupil presented a negative correlation with RPRE such that RPRE become more negative as SA RMS became more positive (Pearson Rho  $\leq -0.635$ ,  $p \leq 0.022$ ). Coma-like aberrations also presented a negative and significant correlation for the

ExpRGP lens (Pearson Rho =  $-0.638$ ;  $p = 0.047$ ) but not for the ExpSCL or StdRGP lenses. Contrast sensitivity function for different spatial frequencies did not present any relevant or significant correlation with RPRE or HOA and remained under normal limits like is seen on Figure 26.



**Figure 26.** Contrast Sensitivity Plot for the three experimental conditions; Standard Gas Permeable lens (StdRGP), Experimental Gas Permeable Lens (ExpRGP), Experimental Soft Lens (ExpSCL) and without lenses (Baseline).

### 3.4 Discussion and conclusions

The present study shows the efficacy of custom-designed RGP and soft CL to change the relative peripheral refractive error (RPRE) of myopic eyes. Overall, all the experimental conditions induced a change toward reducing peripheral hyperopia including a non-customized aspheric RGP lens. However, the customized aspheric design of the experimental lenses were shown to be effective in moving the peripheral image shell forward, creating a myopization effect. This was achieved in part at the expense of an increase in peripheral astigmatism (J0 component). There was some degree of asymmetry in the effect induced, particularly with the experimental RGP lens. This might be related with slight decentrations of the lens in primary gaze. Despite of the large diameter and the fitting process we cannot discard that small levels of decentration (within our criteria of 0.5 mm) might affect our results and justify the asymmetry in the change in RPRE for the M component of refraction. This was particularly relevant for the ExpRGP. This finding is expected as the same degree of decentration would have a higher impact on the lenses with a more effective change of power from center to periphery. Good centration might be relevant to obtain a consistent peripheral myopic shift with the purpose of myopia regulation (Smith, 2013). Previous studies showed only relative myopic defocus in the nasal visual field (Sankaridurg et al., 2011), and this could be related with systematic decentration of the contact lens. Instead, the soft contact lens used in this study showed a more symmetric effect when comparing the more peripheral eccentricities at 30° in the Nasal and Temporal visual fields. Future lens designs must address also the asymmetry present between the nasal and temporal visual field in stable, but mainly in progressing myopes (Faria-Ribeiro et al., 2013). In this study we discard lens decentration induced by eye turn as we modified the technique to measure the peripheral refraction by turning the head instead, and thus minimizing the interaction of the lids with the contact lenses on peripheral gaze. However, we cannot discard the contribution of slight decentrations (within 0.50 mm) in primary gaze. This might have an effect on our results. Peripheral measures would be more myopic if the lens decenters in the direction of the retinal area being measured (i.e. nasal decentration when the nasal retina is being measured) and less myopic if the lens decenters in the opposite direction

of the retinal area being measured (i.e. temporal decentration when the nasal retina is being measured). However, the fact that slightly hyperopic values are found to both sides of the central point, makes us realize that this is not the main cause. Optical quality measures might also reflect this slight decentrations by the increased coma-like HOA observed for 3 mm and particularly for 5 mm pupil size. However, the changes induced in HOA were moderate and this is in agreement with the fact that all the experimental conditions maintained the CSF within the normal limits. Although other lenses presenting a gradient of relatively positive power from the center to the periphery have demonstrated to be useful in decreasing myopia progression (Sankaridurg et al., 2011), the effectiveness of the lenses evaluated in this study for controlling myopic progression will have to be tested in a longitudinal clinical trial. Previous studies have demonstrated the effectiveness of orthokeratology in creating a peripheral myopic defocus (Charman et al., 2006; Queirós et al., 2010). The values of myopic change in RPRE reported for orthokeratology (Queirós et al., 2010) are stronger than those obtained in the present study with the ExpRGPlens. However, orthokeratology has a limitation in lower myopes as the amount of RPRE is self-limited by the central refractive error being corrected (Queirós et al., 2010). This might be a reason for poorer myopic retention in lower myopes as observed in a previous clinical study (Cho et al., 2005). Custom-designed lenses for daytime wear have the potential advantage of carrying any desired peripheral myopization effect irrespective of the central refractive error. This is the case for multifocal soft contact lenses of different add powers (Lopes-Ferreira et al., 2011). When compared with other peripheral gradient designs (Sankaridurg et al., 2011), and multi-focal center-distance designs (Lopes-Ferreira et al., 2013; Ticak & Walline, 2013), the amount of change in RPRE is similar for the ExpSoft. There is not any other peripheral gradient RGP lens design in the market to compare our results but our results indicate that the potential of RPRE change with RGP designs is much efficient compared to the equivalent designs made in soft materials. Beyond the value of custom-designed RGP and SCL, the present study also supports the use of non-custom designed RGP lenses to create a modest but statistically significant degree of change in RPRE. Although conventional design RGP lenses did not provided evidence of myopic retention against soft CL

wearers in a clinical trial (Walline et al., 2004), the present results suggests that might be some benefit of RGP lens wear against conventional spectacle correction. Spectacle lenses were found to exacerbate the hyperopic defocus in myopic subjects (Bakaraju, Ehrmann, Ho, & Papas, 2008; Bakaraju, Ehrmann, Papas, & Ho, 2009; Lin et al., 2010). Instead, Shen et al. (2010) have recently measured the peripheral defocus in myopic subjects wearing conventional designed RGP and soft CL. They found that RGP lenses reduced significantly the relative peripheral hyperopia and they were more effective than soft CL on this regard. In the present study we did not use a standard soft CL to compare with the experimental soft CL. However, according to previous reports we would assume that single vision SCL do not significantly change the pattern of relative peripheral refractive errors (Davies & Mallen, 2009; Lopes-Ferreira et al., 2011). Accordingly, the potential benefit assumed for StdRGP lenses might not apply to a single vision (standard) SCL based on our previous reports of no significant change in RPRES with a center-distance multifocal contact lens with 1 diopter of add (Lopes-Ferreira et al., 2011). This might be different for higher myopes, as Kwok et al. (Kwok, Patel, Backhouse, & Phillips, 2012) have recently found that correcting high myopia with soft contact lenses might result in a significantly more myopic defocus in the retinal periphery. Overall, the myopization effect created in CL which aimed for interfering with myopic progression, has a minimal impact in the optical quality of the visual system for a 5 mm pupil diameter with non-clinically significant changes in contrast sensitivity function (all conditions showed CSF within normal limits). The absence of correlations between CSF and RPRES induced by the experimental RGP or soft contact lens targeted in this experiment can be considered an expected result as CSF remained within normal limits and non-significantly different from baseline (naked eye) for the two experimental lenses evaluated. Despite this good outcome, the potential effect of the optical design of the lenses on the optical quality of the eye might worsen for pupil diameters larger than a 5 mm pupil, which might be present in a significant number of young subjects even under mesopic and scotopic conditions. Kollbaum et al. (2013) have recently observed that low contrast acuity is not affected when tested at high illumination conditions but could be slightly affected under low illumination conditions with the Proclear MF contact lens. However, we

cannot extrapolate their results to the present lens designs as they are different lenses and Proclear MF is not designed by purpose for myopia control, although used off-label with this purpose (Walline & Greiner, 2013). The practical implications of the present work are related with the platform of choice to create myopia regulation optical treatments. This might consider the interaction between centration, comfort and stability of the intended design to achieve a desired effect. Moreover, the level of complexity can be increased if we consider the asymmetries of the retinal profile across the horizontal visual field, and also between the horizontal (Faria-Ribeiro et al., 2013) and less explored vertical orientations in myopic eyes (Atchison et al., 2006).

Nevertheless, centration would be always of paramount importance and future devices must incorporate the efficacy in changing the peripheral refractive pattern achieved with experimental RGP lenses with the centration and comfort provided by soft contact lenses. From the quality of vision point of view, no particular concerns are raised by the use of these lenses. We have measured the optical quality of the lens and eye system and despite the expected increase in higher order aberrations, these aberrations did not had a clinically relevant impact in the visual quality measured with the contrast sensitivity test. This might be explained because of the pupil size of the subjects was not large enough to allow the peripheral gradient power to affect foveal vision. This is a relevant observation considering that this is the first study measuring the contrast sensitivity function with devices intended to be used for myopia regulation. In conclusion, the study shows promising results for these custom-made lenses although ExpRGP might be preferred in terms of effectiveness for bringing the peripheral retinal image forward in order to interfere with myopic progression with minimal impact in terms of optical quality and visual performance.



## Capítulo 4. Efficacy of a Gas Permeable Contact Lens to Induce Peripheral Myopic Defocus

Once the pilot study showed the efficacy of the refractive gradient change from the experimental GP lenses, a large subject sample study with this experimental lens was defined to evaluate the main objective of this work; Determine the capacity of this design to move peripheral image shell to accomplish a theoretical myopia control related to axial refraction.

A secondary and not less important objective was also tested; To characterize optical quality (optical aberrations induced) and subjective vision in order to assess the feasibility on daily wear.

*This study was published in Optometry and Vision Science: Pauné J, Queiros A, Lopes-Ferreira D, Faria-Ribeiro M, Quevedo L, Gonzalez-Meijome JM. Efficacy of a gas permeable contact lens to induce peripheral myopic defocus. Optom Vis Sci. 2015;92(5):596-603*

### Abstract

**Purpose:** The purpose of this work was to evaluate the potential of a novel custom-designed rigid gas permeable (RGP) contact lens to modify the relative peripheral refractive error in a sample of myopic patients.

**Methods:** Fifty-two right eyes of 52 myopic patients (mean [ $\pm$ SD] age, 21 [ $\pm$ 2] years) with spherical refractive errors ranging from -0.75 to -8.00 diopters (D) and refractive astigmatism of 1.00 D or less were fitted with a novel experimental RGP (ExpRGP) lens designed to create myopic defocus in the peripheral retina. A standard RGP (StdRGP) lens was used as a control in the same eye. The relative peripheral refractive error was measured without the lens and with each of two lenses (StdRGP and ExpRGP) using an open-field autorefractometer from 30 degrees nasal to 30 degrees temporal, in 5-degree steps. The effectiveness of

the lens design was evaluated as the amount of relative peripheral refractive error difference induced by the ExpRGP compared with no lens and with StdRGP conditions at 30 degrees in the nasal and temporal (averaged) peripheral visual fields.

**Results:** Experimental RGP lens induced a significant change in relative peripheral refractive error compared with the no lens condition (baseline), beyond the 10 degrees of eccentricity to the nasal and temporal side of the visual field ( $p < 0.05$ ). The maximum effect was achieved at 30 degrees. Wearing the ExpRGP lens, 60% of the eyes had peripheral myopia exceeding -1.00 D, whereas none of the eyes presented with this feature at baseline. There was no significant correlation ( $r = 0.04$ ;  $p = 0.756$ ) between the degree of myopia induced at 30 degrees of eccentricity of the visual field with the ExpRGP lens and the baseline refractive error.

**Conclusions:** Custom-designed RGP contact lenses can generate a significant degree of relative peripheral myopia in myopic patients regardless of their baseline spherical equivalent refractive error.

#### 4.1 Introduction

Customization of the relative peripheral refractive error (RPRE) has become a research goal with the aim of interfering with myopia progression. Treatments to reduce myopia progression in children are available, mainly contact lenses that induce increased vergence of the light entering the eye at an oblique angle (peripheral or off-axis refraction). Orthokeratology provides this effect by reshaping the anterior corneal surface, although this effect is intrinsically dependent on the amount of myopia being corrected. (Charman et al., 2006; Queirós et al., 2010). This effect can also be achieved with center-distance multifocal contact lenses (Lopes-Ferreira et al., 2011) or spectacles (Sankaridurg et al., 2010). The use of contact lens is preferred because they follow the ocular movements and remain centered on the visual axis. Thus, there is a demand for customized contact lenses that can change the pattern of the peripheral refraction, irrespective of the axial refractive error. In this article, the term myopia

regulation or myopia control will be used to refer to the decrease in the rate of axial elongation of the eye with different treatments. We showed in a recent pilot study that experimental rigid and soft contact lenses can induce peripheral myopic defocus irrespective of the patient's baseline axial myopia presented. In that study, the rigid gas permeable (RGP) contact lens was more effective than the soft lens for creating the peripheral myopic defocus (Paune et al., 2014).

The better on-eye stability of the RGP material compared with the soft contact lens materials might explain this outcome. Furthermore, that study showed that a standard Sphero-Aspheric RGP lens might also provide some peripheral myopic defocus. Other investigators recently reported a similar observation (Shen et al., 2010).

The purpose of the current study was to evaluate the effectiveness of an experimental RGP (ExpRGP) contact lens to change from a relative peripheral hyperopic to myopic defocus in a cohort of myopic patients compared with a standard RGP (StdRGP) design and determine if the axial refraction affects the outcomes.

## **4.2 Methods**

### **4.2.1 Subjects and Lenses**

Fifty-two neophyte myopic subjects were enrolled in the study. Measurements were obtained from the right eye only, initially without a lens (baseline), and then with an StdRGP and an ExpRGP lens intended to change the pattern of the RPRE. The two lenses were worn in randomized order on two different days between 9:00 and 11:00 AM and at least 2 hours after awakening.

After receiving an explanation of the nature of the study, each patient signed a consent form before enrollment. The research followed the tenets of the Declaration of Helsinki, and the Ethics Committee for Clinical Research at Centro Medico Teknon, Barcelona, Spain, reviewed and approved the protocol. The inclusion criteria required that the subjects had up to -8.00 diopters (D) of myopia, astigmatism less than -1.00 diopter of cylinder (DC), did not have a current ocular

disease or injury, were not taking any ocular or systemic medications, and had no contraindications to contact lens wear.

The RGP lenses were made of Boston XO2 (hexafocon B) material with nominal properties of oxygen permeability of 141 barrers, according to the polymer manufacturer (Polymer Technology, MA). The central thicknesses varied depending on the back vertex power of the lenses according to the vertex-corrected spherical equivalent of the non-cycloplegic subjective refraction of each eye. The overall diameter was 10.60 mm for the ExpRGP lens and 10.50 mm for the StdRGP lens. The base curve radii varied from 7.50 to 8.20 mm across the subject group, and the same base curve radius was used for both the StdGP and ExpGP lens for each subject. An alignment fit was attempted in all eyes by selecting the base curve radius as a function of the flat keratometric reading and corneal eccentricity.

Experimental RGP lens was designed using Zemax-EE software v.6 (Radiant ZEMAX, WA). Parameters for theoretical eyes were obtained from the study of Atchison (2006) assuming a standard corneal eccentricity of 0.50 ( $Q = -0.25$ ). Experimental RGP lens has 8-mm aspheric front and back optic zones. This design affords +1.50 D add increase at 2 mm from center (4 mm chord diameter) corresponding to about 30 degrees of retinal eccentricity and achieving around +6.5 D at the edge of the optic zone (4mm chord diameter) as described in Spanish Patent Application P-201030694.

Standard RGP lenses were commercial lenses PRE AS (Precilens, France) with a central spherical surface followed by a peripheral aspheric surface.

Standart RGP and ExpRGP lenses were fitted according to the topographical information (simK readings measured over the 3 mm of the central cornea and eccentricity over a chord diameter of 9.0 mm). Trial lenses were used to achieve optimal fitting in a pre study visit. Lenses were ordered based on the vertexed spherical equivalent refraction. Over refraction was done at the trial visit over the contact lenses and a new lens was ordered if discrepancies greater than  $\pm 0.25$  D were found. Standart RGP and Experimental RGP had the same central distance power.

### 4.2.2 Peripheral Refraction

Measurements of the central and peripheral (off-axis) refraction were obtained with an open-field Auto-Refractometer/Keratometer WAM-5500 (Grand Seiko Co, Ltd, Hiroshima, Japan) up to 30 degrees in the nasal and temporal visual field along the horizontal meridian in 5-degree increments. After lens insertion, peripheral refraction was evaluated after cessation of excessive tearing and once the lens was centered in the inter blink interval. This took between 5 and 15 minutes after insertion for all eyes evaluated. Each automated refraction measurement was obtained only 1 to 2 seconds after a blink to allow the lens to center and settle. If a blink occurred in the middle of a measurement, the measurement was repeated. To minimize lens decentration during peripheral fixation, head rotation instead of ocular rotation has been used. We used a previously reported method (Kwok et al., 2012; Hema Radhakrishnan & Charman, 2008). A laser pointer positioned over the patient's head was oriented toward the primary gaze position. The patient rotated his or her head, avoiding lateral displacement, until the laser pointer reached the given eccentric location while the eyes remained in the primary gaze position.

Descriptive statistics (mean and SD) were obtained for the refraction vector components  $M=Sph+Cyl/2$ ,  $J0 = -Cyl \cdot \cos(2\alpha)/2$ , and  $J45 = -Cyl \cdot \sin(2\alpha)/2$ , where Sph, Cyl, and  $\alpha$  are the sphere, cylinder, and axis obtained with the autorefractometer, respectively. Relative peripheral refractive error was obtained by subtracting the central refractive error from each eccentric measurement.

### 4.2.3 Statistical Analysis

SPSS software package version 19 (SPSS Inc, Chicago, IL) was used for statistical analysis. The Kolmogorov-Smirnov test was applied to assess the normality of data distribution. Considering that we are evaluating different conditions on the same subjects (repeated measures), we used repeated-measures analysis of variance and the Friedman nonparametric test to compare the outcomes between the three conditions (baseline, StdRGP, and ExpRGP values) for normally or non-normally distributed variables, respectively. The Bonferroni post hoc correction for multiple comparisons was applied.

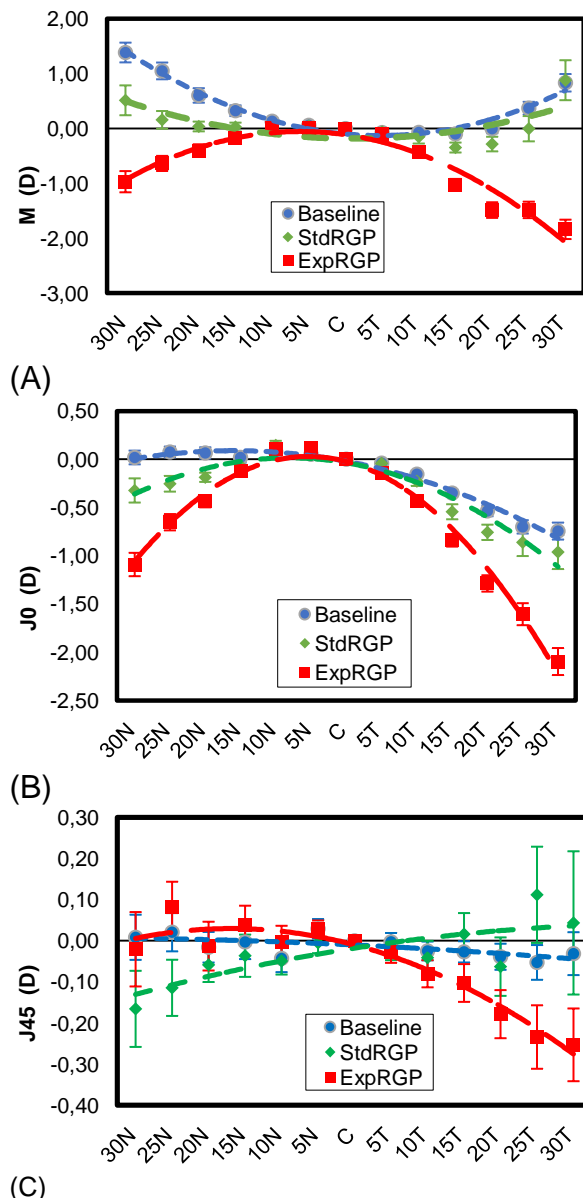
The Spearman rho correlation was applied when normality could not be assumed, and the Pearson correlation was used when normal distribution of data was verified to evaluate the relationship between the RPRE change and baseline refractive error.

For statistical purposes, p value less than 0.05 was considered significant.

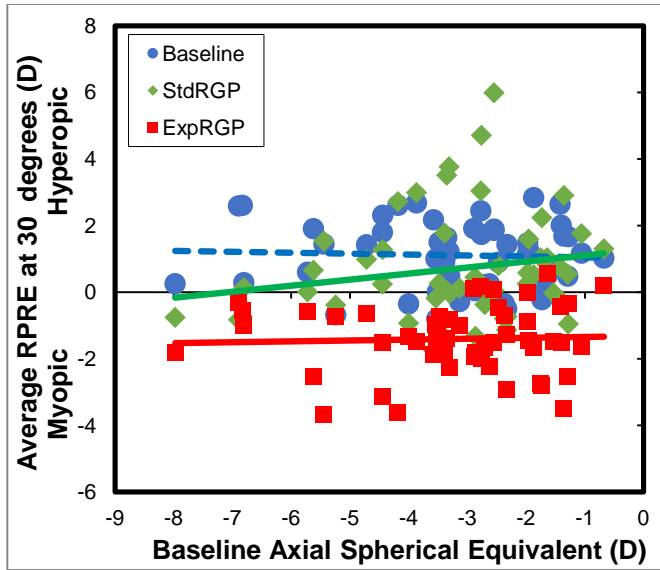
### 4.3 Results

The mean ( $\pm$ SD) central baseline spherical equivalent was  $-3.22$  ( $\pm 1.66$ ) D (range,  $-0.75$  to  $-8.00$  D) of sphere with less than 1.00 DC of refractive astigmatism in the spectacle plane. The mean ( $\pm$ SD) flat keratometric reading was  $7.85$  ( $\pm 0.25$ ) mm.

Statistical analysis showed an interaction between the type of correction and the eccentricity for M and J0 ( $p < 0.05$ ) but not for J45. For the most peripheral eccentricities, the M and J0 components of refraction became significantly different between the experimental conditions evaluated (no lens, ExpRGP, and StdRGP). The comparisons between such conditions at each eccentricity are provided below for M, J0, and J45 components of refraction.



**Figure 27.** (A) Spherical equivalent component (M) of the RPRE in function of the eccentricity without lenses (baseline) and with StdRGP and ExpRGP lenses. (B,C) Astigmatic component (J0 and J45) of the RPRE without lenses (baseline) and with StdRGP and ExpRGP lenses. Lines represent the second-order polynomial fitting. The error bars represent the SEM. Scale are adjusted to improve interpretation.



**Figure 28.** The correlation between the baseline axial refraction and the amount of RPRE (average between 30 degrees in the nasal and temporal retina) at baseline without a lens ( $y = -0.0275x + 1.0227$ ;  $r = 0.05$ ;  $p = 0.745$ ; represented by the blue circles and dashed line) and the StdRGP lens ( $y = 0.1815x + 1.2827$ ;  $r = 0.19$ ;  $p = 0.117$ ; represented by the green diamonds and green line) and the ExpRGP lens ( $y = 0.0268x + 1.3164$ ;  $r = 0.04$ ;  $p = 0.756$ ; represented by the red squares and red line).

Figure 27A shows the RPRE for the M component of refraction in the no-lens condition (baseline) and for the StdRGP and ExpRGP lenses. Statistical analysis showed significant differences in the M component between all examination conditions for the nasal retina beyond 10 degrees (i.e.,  $p < .05$  for 15 degrees and beyond according to analysis of variance) and for the temporal retina beyond 5 degrees (i.e.,  $p < .05$  for 10 degrees and beyond according to the Friedman

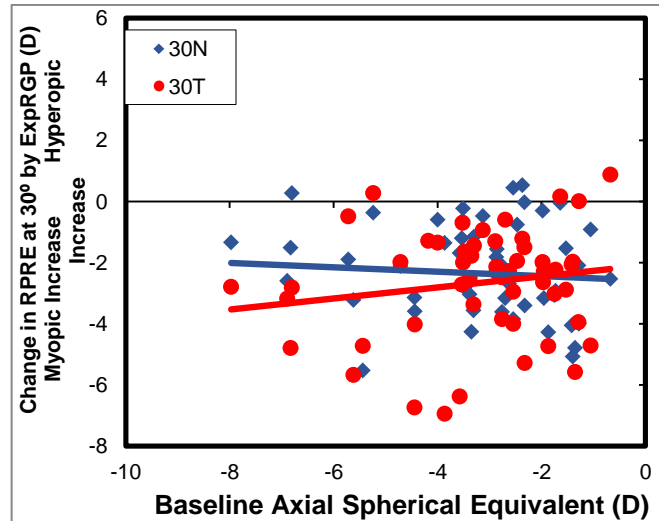
test). Post hoc tests showed a statistically significant difference between no lens and ExpRGP for all eccentricities beyond 10 degrees in the nasal retina and 5 degrees in the temporal retina. Standard RGP was significantly different from the no-lens condition for the nasal retina beyond 5 degrees of eccentricity and between 15 and 25 degrees of temporal retina; however, in this case, the differences were much lower than with the ExpRGP. Differences between StdRGP and ExpRGP were statistically significant beyond 10 degrees of nasal retina and beyond 5 degrees of the temporal retina.

Figure 27B, C show the RPRE for J0 and J45, respectively, with no lens and with StdRGP and ExpRGP lenses. Regarding changes in the J0 component, all eccentricities except 15 degrees nasal to 5 degrees temporal showed significant differences when compared with the baseline condition. Post hoc tests showed that ExpRGP presented significantly different RPRE compared with no lens for the nasal eccentricity beyond 10 degrees and for the temporal eccentricity

beyond 5 degrees. The same was applied for the comparison between StdRGP and ExpRGP. Regarding changes in J45, differences between ExpRGP and no lens or between StdRGP and ExpRGP are not statistically significant and are very low.

Figure 28 shows the relationship between the amount of RPRE induced by the ExpRGP lens (ExpRGP minus baseline) at 30 degrees of the temporal and

nasal visual field as a function of the baseline axial spherical equivalent. There was negligible or no relationship between central refractive error and RPRE with the ExpRGP lens at 30 degrees nasal ( $r=0.05$ ;  $p<.05$ ) or 30 degrees temporal ( $r=0.16$ ;  $p < 0.001$ ) eccentricities of the retina. Despite the statistical significance of the correlation, both showed poor correlation. This means that the RPRE induced was independent of the central refractive error. Overall, in 60% of the eyes, the ExpRGP lens provided a change in RPRE of at least -2.00D of myopia at 30 degrees with a mean ( $\pm$ SD) change in this group of  $-2.83 \pm 0.56$  D (range, -2.01 to -3.69 D). Figure 29 shows the averaged nasal and temporal RPRE values for the no-lens condition (baseline) as well as with StdRGP and ExpRGP lenses. Without a lens, only 12% of the eyes presented some degree of relative peripheral refractive myopia. This increased to 29% with the StdRGP lens, with most of the eyes showing myopic RPRE below 1.00 D (21%) and a few cases (8%) between 1.00 and 2.00 D. With the ExpRGP lens, up to 89% of the eyes presented some degree of myopic RPRE. In 60% of the eyes, the ExpRGP lens provided at least 1.00 D of relative peripheral myopia at the 30-degree eccentricity. The total proportion of eyes with RPRE greater than -1.00 D was significantly higher with the ExpRGP compared with StdRGP and no-lens



**Figure 29.** Correlation between the axial refraction at baseline and the amount of change in RPRE achieved with the ExpRGP lens compared with baseline for 30 degrees of eccentricity in the nasal (30 degrees nasal;  $y = -0.0715x - 2.585$ ;  $r = 0.05$ ;  $p < 0.05$ ; blue diamonds, blue line) and temporal retinal (30 degrees temporal;  $y = 0.1802x - 2.0931$ ;  $r = 0.16$ ;  $p < 0.001$ ; red circles, red line) retinas.

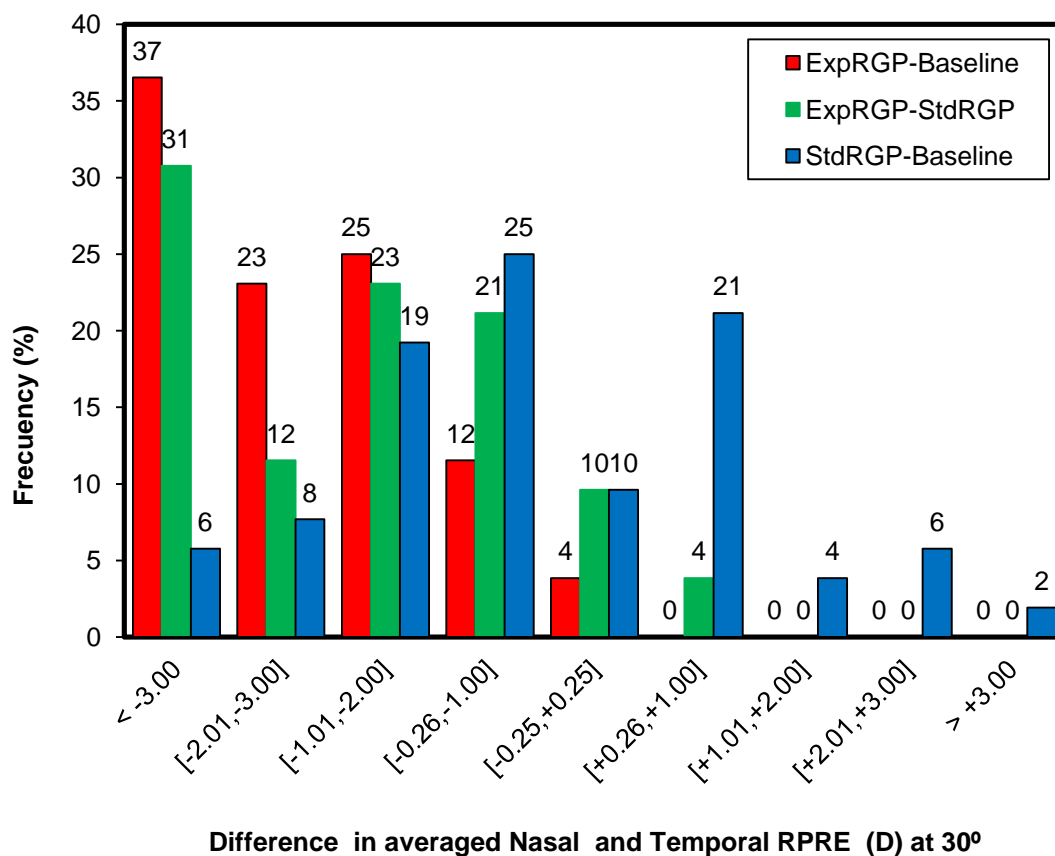


conditions ( $p < 0.05$  for both comparisons, Cochran Q). When the analysis was conducted for the 30-degree eccentricity in the nasal and temporal fields separately, it was evident that the proportion of eyes with relative peripheral myopia greater than -1.00 was higher in the temporal retina (79%) compared with the nasal retina (43%).

Figure 30 shows the effectiveness of the ExpRGP lens. The following information is depicted in the figure:

- Change induced in RPRES by ExpRGP (ExpRGP minus baseline)
- Change induced in RPRES by StdRGP (StdRGP minus baseline)
- Change induced in RPRES attributable to the special design of the ExpRGP (ExpRGP minus StdRGP)

The ExpRGP lens induced a myopic RPRES change of more than 3.00 D in 37%



**Figure 30.** The proportion of eyes with a given change in RPRES (average between 30 degrees in the nasal and temporal visual fields) for the paired comparisons between baseline, the StdRGP lens, and the ExpRGP lens. Negative values indicate myopic RPRES and positive values indicate hyperopic RPRES.

of the eyes, between -2.01 and -3.00 D in 23%, and between -1.01 and 2.00 D in 25%. This makes up to 85% of the eyes with a difference of at least -1.00 D of myopic RPRE compared with the no-lens condition. Conversely, the StdRGP lens induced such differences in only 6, 8, and 19%, respectively (total, 33%). When the analysis was conducted for the 30-degree eccentricity in the nasal and temporal fields separately, it was evident that the ExpRGP lens provided larger changes in myopic defocus in the temporal field compared with the nasal field. The total amount of eyes presenting changes in RPRE greater than -1.00 of myopia was 45% when the nasal field was considered and 66% when the temporal field was considered. Those presenting changes of -3.00 D or higher were 15% when the nasal field was considered and 29% when the temporal field was considered.

#### **4.4 Discussion and conclusions**

Rigid gas permeable materials are excellent platforms for contact lens design because of their optical properties and resistance to flexure forces while on the eye. They are considered safe because they are associated with low risks of infection and other adverse events (Morgan et al., 2005). Despite this, they represent a small part of the contact lens market because of their initial discomfort and the need for longer periods of adaptation compared with soft contact lenses (Fonn, Gauthier, & Pritchard, 1995).

The current study showed for the first time that a custom RGP lens might effectively induce relative peripheral myopic defocus across a wide range of values of axial myopia. Contrary to the relationship between induced peripheral myopic defocus and central refractive error in orthokeratology treatments (Queirós et al., 2010), the amount of myopia induced in the periphery of the visual field with the lens evaluated in the present study is not limited by, or related to, the axial refraction.

Queiros et al. (2010) reported that the relationship between the amount of myopia corrected in the corneal center and the amount of peripheral myopia induced after treatment follows an almost 1:1 pattern, such that for 1.00 D of myopia to be compensated for, there is the potential to induce 1.00 D of RPRE at 30 degrees

in the extremes of the horizontal visual field. Cho et al. (2005) showed that for myopes with less than 2.00 D of myopia, the progression of the axial elongation was very similar to subjects wearing spectacles. Kakita et al. (2011) found a similar trend in Japanese myopic children, but this result was not observed in two other recently published studies from Spain (Santodomingo-Rubido et al., 2012; Santodomingo-Rubido, Villa-Collar, Gilmartin, & Gutiérrez-Ortega, 2009), and Hong Kong (Cho & Cheung, 2012).

Soft contact lenses currently in use to address myopia regulation incorporate treatment zones of +2.00 D including multifocal center-distance, peripheral gradient (Sankaridurg et al., 2011), and dual-focus lens designs (Anstice & Phillips, 2011). The mechanism underlying myopia control through manipulation of the peripheral optics is not fully understood; hence, it is not possible to establish the minimal effective level of peripheral myopia to reduce myopia progression. However, our results showed that if at least 2.00D of relative peripheral myopic defocus might effectively be used to manipulate the relative peripheral myopic defocus, such an effect could be achieved in 60% of eyes evaluated in the current study.

Although soft contact lenses might result in faster adaptation associated with better comfort and centration with the pupil (Jones-Jordan et al., 2010), RGPs appear to offer the best platform to create a given optical design and maintain such properties while being worn on the eye. Such an effect cannot be provided in the same way using soft contact lens materials. In our previous study, Proclear center-distance multifocal contact lenses

with +4.00 D of add did not show significantly different peripheral myopic defocus compared with the +3.00-D add lenses; similarly, +1.00 D of add did not show any measurable benefit compared

With the naked eye (Lopes-Ferreira et al., 2011). We reported a similar effect with the same lens in myopic subjects (Lopes-Ferreira et al., 2011). Recently, Ticak and Walline (2013) did not find a significant peripheral myopic defocus effect with the Proclear multifocal lenses compared with the effect produced by orthokeratology. However, they used an add power of +2.00 D, which, in our

studies, showed only a slight peripheral myopic defocus effect compared with the more effective +3.00 D add. This means that a given increase in the peripheral power addition on a soft contact lens material does not necessarily increase the effect in the same proportion when measured by peripheral refraction. This has been confirmed recently in a pilot study that compared the peripheral refraction between the current ExpRGP design and the same design manufactured in a hydrogel material (Paune et al., 2014). In contrast, it appears that the effect of the RGP lens might be stronger (average change in RPRE, -2.00 D) than the one intended to be reproduced (-1.50 D as expected from the lens design at 30 degrees). In the present work, it has been found that the change induced in the RPRE can be greater than 2.00 D or even 3.00 D in a significant proportion of eyes with the ExpRGP lens. This would not be expected as the lens is designed to induce up to 1.5 D of myopic defocus. To find an explanation to the higher spherical equivalent obtained compared with the theoretical peripheral myopic defocus induced by the lens design, we have to consider the astigmatism induced by the oblique incidence of light. When computed as spherical equivalent, the astigmatism induced by the optical surfaces for oblique incidence of light into the eye contributes to an overall increase in the myopic defocus that is beyond the change expected attributed solely to the increase in spherical power by the design of the lens. Additionally, the use of an autorefractor, which averages refraction over a 2.3-mm diameter measurement ring, is likely to give highly myopic readings as the power add continues increasing up to the edge of the optic zone as explained in METHODS.

Ticak and Walline (2013) suggested in their recent study that more accurate instruments are needed to measure the power at discrete points in lenses with strong changes in power across their surface while the lenses are on the eye to better understand the refractive effect of orthokeratology treatment and multifocal contact lenses in the context of myopia progression. However, previous studies have shown similar effects of the Proclear center-distance lens using an aberrometer that measures the full pupillary area (Rosen, Jaeken, Lindskoog, & Artal, 2012). Furthermore, because previous studies of orthokeratology and other lenses also have been conducted with the Grand Seiko or the Shin-Nippon instruments, the current results were comparable to those previously reported.

Our results show that the defocus effect might be different at different retinal areas. As an example, although more than 80% of the eyes will experience a change in RPRE of at least -1.00 D, this amount reduces to 45% when we consider the nasal field. For 29% of the subjects, the amount of the RPRE with the ExpRGP lens ranged from 0.25 to 1.00 D of myopia. The peripheral refraction and probably the retinal shape are not the same between the horizontal and vertical meridians (Atchison et al., 2006; Ticak & Walline, 2013), not even between the nasal and temporal sides (Faria-Ribeiro et al., 2013). Our results show that with the present lenses, higher myopic defocus is usually achieved in the temporal retina compared with the nasal retina. We cannot justify these outcomes by the decentration of the lens with gaze changes. However, slight temporal decentration of the RGP lenses is usually observed, even when the lens remains within the accepted levels of centration (0.50 mm) (Wolffsohn et al., 2009). In the present study, lens centration was improved using the large-diameter lens (10.60 mm for the ExpRGP lens and 10.50 mm for the StdRGP lens). This is critical when fitting RGP lenses to maximize the symmetry in the myopic defocus induced around the foveal area. To maximize centration during the peripheral measurements, head turn instead of eye turn was used to fixate peripheral targets.

Results presented in this study show that the asymmetry between refraction in the nasal and temporal retinal eccentricity was approximately constant without and with lenses. Any significant decentration of the lens during measurements would result in reduction or exaggeration of the asymmetry found. This asymmetry in baseline data has been previously documented (Kwok et al., 2012; Lin et al., 2010; Lopes-Ferreira et al., 2014; Lopes-Ferreira et al., 2013). This might be related to the asymmetry in the nasal and temporal eye length and corresponding posterior retinal contour in myopia (Faria-Ribeiro et al., 2013; Logan, 2004). It could be also related to the measuring technique as we centered our measurements on the pupillary center. Asymmetries between nasal and temporal corneal curvature could also account for some differences. Kwok et al. (2012) found that asymmetries between nasal and temporal peripheral refractive error would be minimized if measurements were referred to the optical axis of the eye instead of the foveal axis. Overall, it can be concluded that lens decentration

does not contribute to a change in the asymmetry of the nasal and temporal refraction and the factors previously mentioned should be considered.

Considering that treatments attempting to slow myopia progression should be more effective in younger children, safety becomes a major concern. Different authors have reported that RGP lenses worn overnight during orthokeratology treatment are well tolerated by children (Kakita et al., 2011; Santodomingo, Villa-Collar, Gilmartin, & Gutierrez, 2009; Walline et al., 2009), which is probably related to the fast adaptation to this modality (Jones et al., 2013). Children also have been shown to successfully adapt to RGP lenses on a daily wear basis in different clinical trials (Jones-Jordan et al., 2010; Walline et al., 2004).

This makes RGP lenses a viable option for controlling myopia progression even if they have to be worn on a daily wear basis. One relevant aspect is the higher dropout rate that might be present with RGP compared with soft contact lenses. In a randomized clinical trial addressing the potential efficacy of conventional RGP lenses for myopia progression, Walline et al. (2004) reported a 70% retention rate in the RGP arm compared with 93% in the soft contact lens control arm. Although the tolerance must be a limitation for patients who previously wore soft contact lenses, this might not be the case for most young children wearing lenses for the first time to control myopia. Finally, the data summarized in the Tear Film & Ocular Surface Society International Workshop on Contact Lens Discomfort showed a trend for RGP lenses with larger diameters being more comfortable (Jones et al., 2013; Sorbara & Mueller, 2011). As in the present study, RGP lenses intended for myopia regulation should be manufactured in larger-than-average diameters to improve centration and provide a sufficiently large treatment zone over the larger pupil areas of children. Furthermore, to overcome the short term discomfort issues with corneal RGP lenses, other strategies might be considered in the future, such as large-diameter scleral or hybrid lenses. These lenses can also provide more lens stability and centration against misalignments related to ocular rotation and blinking.

In summary, the present study showed that RGP lenses can be custom designed to provide myopic RPRE in most of the myopic eyes irrespective of the degree of axial myopia within the range from -1.00 to -8.00 D of spherical equivalent

included in this study. Comfort-related aspects of this modality compared with soft contact lenses need to be considered. Finally, although the efficacy of this device in providing myopic RPRE has been shown, the efficacy to inhibit myopia progression still needs to be investigated with the appropriate clinical trial.

## **Capítulo 5. Changes in peripheral refraction, higher order aberrations, and accommodative lag with a radial refractive gradient contact lens in young myopes.**

Following the same objectives as the previous chapter, a large subject study with experimental lens on hydrogel material was performed to determine its ability to move appropriately the peripheral image shell to accomplish the tenets of the peripheral refraction theory myopia control and determine which optical aberrations were induced and inquiry about subjective quality of vision with lens on. Additionally, a study on accommodative LAG changes was added because its relation among possible factors on myopia control.

Results of this study was submitted for publication on Eye & Contact Lens in June of 2015. Authors: Jaime Pauné, MSc; Solène Thivent, MSc; Jesús Armengol, PhD; Lluïsa Quevedo, PhD; Jose M. González-Méijome, PhD.

### **Abstract**

**Purpose:** To evaluate changes in the peripheral refraction (PR), visual quality, and accommodative lag (LAG) induced by a novel soft radial refractive gradient (SRRG) experimental contact lens to produce peripheral myopic defocus.

**Methods:** Fifty-nine myopic right eyes were fitted with the lens. The PR was measured up to 30 degrees in the nasal and temporal horizontal visual fields and compared with values obtained without the lens. The LAG was measured monocularly using the distance-induced condition method at 40 cm, and the higher order aberrations (HOAs) of the entire eye were obtained for 3 and 5 mm pupils by aberrometry. Visual performance was assessed through contrast sensitivity function (CSF).



**Results:** With the lens, the relative PR became significantly ( $P<0.05$ ) less hyperopic from 30 to 15 degrees temporally and at 30 degrees nasally in the M and J0 refractive components. Cylinder foci showed significant myopization from 30 to 15 degrees temporally and 30 to 25 degrees nasally. The HOAs increased significantly, the CSF decreased slightly, and the LAG decreased significantly with the SRRG lens.

**Conclusion:** The SRRG lens induced a significant change in PR, particularly in the temporal retina. Tangential and sagittal foci changed significantly in the peripheral nasal and temporal retina. The decreased LAG and increased HOAs particularly in coma-like aberration may positively affect myopia control. A longitudinal study is needed to confirm this potential.

## 5.1 Introduction

Myopia should no longer be considered as simply a refractive problem. (Flitcroft, 2012) Myopic eyes are prone to a number of ocular pathologies, such as retinal degeneration and glaucoma (Saw et al., 2005). Myopia should be viewed as a progressive condition associated with the potential risk of visual loss. Moreover, the prevalence of myopia is increasing in Asian urban regions where 80% of teenagers are myopic (Edwards & Lam, 2004). Myopia management has a high impact on public health; finding effective strategies to slow myopia progression should be a priority.

A variety of optical devices and visual strategies have been developed to address central vision but with a reduced or limited effect. For example, undercorrection actually increases the rate of myopia progression (Adler & Millodot, 2006; Chung et al., 2002; Balamurali Vasudevan et al., 2014). Bifocal and multifocal lenses have a limited effect (Fulk, Cyert, & Parker, 2000). Some studies have shown promising results in children with rapid myopia progression, with the success link to esophoria at near and higher accommodative lag (LAG). (Cheng et al., 2010) Underaccommodation, i.e., LAG, is quantified as the difference between the dioptric level of the accommodative stimulus and the measured accommodative response. Larger LAG, in association with near work, which induces retinal blur,

has been proposed as a factor in myopia development and progression. (Price et al., 2013) Although progressing myopes show larger accommodative LAG, (Berntsen et al., 2011) attempts to slow myopia progression through plus lens correction at near to reduce or eliminate LAG have obtained only modest results in children (Gwiazda et al., 2003). Otherwise, a recent study related retinal superior myopic defocus induced by progressive addition lenses (PALs) with less central myopia progression (Berntsen et al., 2013).

Orthokeratology (OK) is currently the most effective optical method to slow myopia progression (Chen et al., 2013; Cho et al., 2005; Hiraoka et al., 2012; Santodomingo-Rubido, 2012; Walline, 2012). Several authors have shown the great impact of OK on the peripheral retinal image (Charman et al., 2006; Queirós et al., 2010), with movement of the peripheral image shell forward, which was described as the cause of the myopia control effect (Smith, 2013). Peripheral hyperopic refraction is believed responsible for myopia development, as the ocular growth mechanism tries to compensate for the imposed peripheral defocus with further elongation even in the presence of a perfectly focused central image (Smith & Hung, 1999; Smith, 2011). There has been increased interest in peripheral refraction (PR) after animal studies showed an emmetropization response to specific visual manipulation, with myopia being the result of both spatial form deprivation and imposed hyperopic defocus (Liu & Wildsoet, 2011). It seems that the peripheral retina itself can recover or induce myopia (Smith et al., 2010, 2005), especially in monkeys, but also in other animals. indicating that the emmetropization process may be controlled actively by the optically modified peripheral image (Smith et al., 2013). Indeed, myopic eyes have greater relative peripheral hyperopia (Chen et al., 2010; Kang et al., 2010; Seidemann et al., 2002), a characteristic that appears about 2 years before the onset of myopia (Mutti et al., 2007).

Despite evidence in animals, unfortunately, some studies in humans have shown that baseline Relative Peripheral Refraction does not predict or play a significant risk factor in the subsequent onset of myopia or affect myopia progression (Mutti, Sinnott, et al., 2011; Sng et al., 2011); it had been proposed that the peripheral error profiles in myopes may merely be a consequence of ocular growth rather

than have a causative role (Hema Radhakrishnan et al., 2013). However, some correlation between changes in PR and central shift has been found in the nasal visual field (Lee & Cho, 2013), and stable and progressing myopes had significantly different characteristics in their peripheral retinal shape and astigmatic components of tangential and sagittal power errors (Faria-Ribeiro et al., 2013).

Another theory for myopia onset is related to optical higher order aberrations (HOAs). Some investigators have tried to gain an understanding of the role of optical quality changes by OK in reducing the rate of axial growth. Eyes with less axial elongation over the treatment period had a greater increase in coma-like aberrations (Hiraoka et al., 2014). Despite the authors' statement, that study did not link both findings. Other HOAs, especially spherical aberration (SA), have been related to LAG; when the eye is choosing the best image plane (Tarrant et al., 2010) myopes generally are less sensitive to negative than positive defocus, which can be linked to their HOA pattern (Rosen, Lundstrom, Unsbo, Lundström, & Unsbo, 2012).

According to the peripheral hyperopic defocus theory for myopia control, several approaches have used soft contact lenses with modified optics to change the PR and the myopia progression was arrested by from 34% (Sankaridurg et al., 2011) to 50% (Walline & Greiner, 2013), indicating that the treatment effect was correlated with wearing time (Siu et al., 2014). Analyses of the optics of the monofocal and bifocal lenses (Plainis, 2013; Wagner et al., 2014) and related PR changes have been reported (Jara & Sankaridurg, 2014), but no studies have shown the effects of such lens designs on LAG,HOAs and PR. Contact lenses with radial refractive gradient are able to change the peripheral refractive pattern. Furthermore, they also impact the pattern of higher-order aberrations and by virtue of the changes in the plane of best image with regards to the retina, the accommodative lag becomes reduced. According to the current knowledge, all three paths could interfere with the myopia development. However, as higher-order aberrations have the potential to adversely affect the image quality it is necessary to ensure that this does not impact significantly the visual quality assessed by the contrast sensitivity function.

The aim of the current study was to simultaneously evaluate the effect of a SRRG contact lens on PR, LAG, whole eye HOAs, and contrast sensitivity in a population of young myopes. To our knowledge, this is the first study to address these three important factors of the theories and justify optically guided regulation of ocular growth in one study.

## **5.2 Methods**

### **5.2.1 Sample**

Sixty-two subjects were recruited from among the students at the Terrassa School of Optics and Optometry in the Universitat Politècnica de Catalunya, Terrassa, Spain. After three subjects were excluded because of contact lens decentration, 59 subjects (29 men, 30 women) were evaluated. The inclusion criteria were myopia with a spherical equivalent (SE) refraction ranging from -0.50 to -7.50 diopters (D) (mean  $\pm$  standard deviation [SD],  $-2.44 \pm 1.71$  D) and refractive astigmatism below -0.75 D ( $-0.19 \pm 0.33$  D), ages between 18 to 25 years, and best-corrected visual acuity (BCVA) of 20/20 or higher. The exclusion criteria were any ocular disease or use of any systemic or ocular medication that could affect the refractive error or accommodative function. Subjects were required to understand and sign a consent form before study enrollment. The ethical committee of clinical research of the Teknon Medical Center, Barcelona, Spain, approved the study protocol, which adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki.

### **5.2.2 Lens**

An experimental SRRG lens designed to produce peripheral myopic defocus was fitted after a baseline measure was obtained without refractive correction. The lens is comprised of 2-hydroxyethyl methacrylate, with 38% water content (overall diameter, 14.00-15.00 mm; base curve radius, 8.00-8.90 mm). The central thickness varied depending on the optical power of the lens.

The optical design of the experimental lens used parameters for theoretical eyes obtained from Atchison (Atchison, 2006) that were incorporated into the Zemax-EE software version 6 (Radiant ZEMAX, Redmond, WA, USA). The experimental

lens has a unique central front and back aspheric optic zone 8 mm in diameter. The lens has a radial refractive gradient, so only the central apical zone has the power required for distance vision, and the aspheric design provides a progressive increasing add power, starting at the central geometric point and providing a +2.00 D add plus power 1.9 mm from the center (3.80 mm chord diameter) corresponding to about 30 degrees of retinal eccentricity and achieving about +9.5 D at the edge of the optical zone (8 mm chord diameter). The contact lens was fit according to the subjective refraction, corneal curvature, and visible iris diameter. The corneal topography was measured using the Pentacam (Oculus, Wetzlar, Germany). Adjustments to the final prescription were based on spherical overrefraction and a new lens was ordered if discrepancies over  $\pm 0.25$  D occurred. Fitting was assessed for centration and LAG on lateral gaze movements using the slit-lamp beam. All lenses were within the desired limits of less than 0.25 to 0.50 mm of decentration on blink in upgaze and 0.50 to 1.00 mm LAG of horizontal excursion on lateral gaze. These values are considered acceptable good fitting parameters for modern soft contact lenses (Wolffsohn et al., 2009). During the study visit, the lenses were allowed to settle for 20 to 30 minutes to equilibrate and stabilize on the ocular surface and for subjects to feel sufficiently comfortable to undergo the examination. Measurements were obtained without correction for PR and aberrations and with the best spectacle correction in a trial frame at 12 mm for CSF.

### **5.2.3 Peripheral Refraction**

Measurements of the central and peripheral (off-axis) refractions were obtained with an open-field Grand Seiko Auto-Refractometer/Keratometer WAM-5500 (Grand Seiko Co., Ltd., Hiroshima, Japan) up to 30 degrees in the nasal and temporal horizontal retina in 5-degree steps. This instrument and its other commercial brand that uses the same technology for refractive error measurement (Shin-Nippon) have been used reliably for foveal (Davies et al., 2003; Queirós et al., 2008) and PR measurements (Atchison, 2003; Ehsaei, Chisholm, Mallen, & Pacey, 2011). In the current study, a laser system was mounted on the subject's head and aligned with the central fixation point in primary gaze. The PR was measured with head rotation to ensure that the lens did not move from the resting position in primary gaze. To measure head rotation,

the laser had to coincide with a series of markings on the wall 2.5 meters in front of the subject. This created a limitation on the range of field measured, making it measurable up to 30 degrees. The left eye was occluded during the measurements to avoid misalignments under binocular fixation. Measurements were conducted under noncycloplegic conditions. Descriptive statistics (mean  $\pm$  SD) were calculated for the refraction vector components  $M = \text{Sph} + \text{Cyl}/2$ ,  $J_0 = -\text{Cyl} \cdot \cos(2\alpha)/2$ , and  $J_{45} = -\text{Cyl} \cdot \sin(2\alpha)/2$  according to Fourier analysis, as recommended by Thibos et al., (Thibos et al., 1997) where Sph, Cyl and  $\alpha$  are the manifest sphere, cylinder, and axis, respectively. Sagittal and tangential foci were calculated according to the following equations:  $F_s = M - J_0$  and  $F_t = M + J_0$ . Peripheral measurements were done using the pupillary center for alignment. M,  $J_0$ , and  $J_{45}$  were calculated from the mean spherocylindrical refraction resulting from five consecutive readings obtained at each visual field eccentricity and were considered for statistical analysis. The relative PR error (RPRE) was calculated by subtracting the central M,  $J_0$ , or  $J_{45}$  value obtained at the fovea from that obtained at each eccentric retinal location.

#### **5.2.4 LAG**

The LAG was measured monocularly in the right eye using the Grand Seiko WV-500 autorefractor through the SRRG lens at distance and near for a target consisting of a line of a high-contrast reading card of 20/40 letters. The near stimulus was placed at 40 cm, which represents a 2.50 D accommodative demand. The letter size at near was changed to keep the visual angle the same as the target at 2.50 meters. The luminance was 20  $\text{cd}/\text{m}^2$  for both targets. Five readings were measured in each position, and during the measurements the subject fixated on one letter target. The sphere and cylinder were recorded for each measurement, and then the mean SE for the set of measurements was calculated. The LAG was calculated by subtracting the mean measured accommodative response from far to near SE for near and then subtracting it from the accommodative stimulus following the procedures described by He et al. (2005).

### 5.2.5 Optical Quality

The optical quality of the eye was assessed using an Irx3 Hartmann-Shack aberrometer (Imagine Eyes, Orsay, France). HOAs from the third to sixth order were obtained under dim light under natural mydriasis with a 5 minute adaptation time to assure the largest natural pupil, and a limitation for 3 and 5 mm pupillary sizes was done using the software in the instrument. Changes in the root mean square (RMS) from baseline without the lens for spherical-like HOAs (including Zernike polynomials  $Z_4^0$  and  $Z_6^0$ ), coma-like HOA (including Zernike polynomials  $Z_3^{-1}$ ,  $Z_3^1$ ,  $Z_5^{-1}$ , and  $Z_5^1$ ), trefoil (including Zernike polynomials  $Z_3^{-3}$ ,  $Z_3^3$ ), secondary astigmatism HOA (including Zernike polynomials  $Z_4^{-2}$ ,  $Z_4^2$ ,  $Z_6^{-2}$ , and  $Z_6^2$ ), and total HOAs were considered for statistical analysis.

Visual performance was assessed through the contrast sensitivity function (CSF) using a CVS-1000 E (VectorVision, Dayton, OH) for spatial frequencies of 1.5, 3, 6, 12, and 18 cycles/degree (c/d) with the patient at 3 meters under photopic (105 cd/m<sup>2</sup>) and low mesopic (0.6 cd/m<sup>2</sup>) conditions.

The VA was measured with the Logarithmic 2000 series Early Treatment Diabetic Retinopathy Study chart at 4 meters (Precision Vision, La Salle, IL, USA).

### 5.2.6 Statistical Analysis

The SPSS software package version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. The Kolmogorov-Smirnov Test was applied to evaluate the normality of the data distribution. The paired Student's t-test or Wilcoxon signed-rank test for two-related samples was used to analyze the statistical significance of the differences between contact lenses vs. baseline depending on the normal or non-normal distribution. The Pearson or the Spearman rho correlation tests also was used to determine the relationship between aberrations and CSF.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## 5.3 Results

### 5.3.1 Relative Peripheral Refraction

The relative peripheral refractive error mean values expressed as M, J0, J45, sphere, and cylinder, respectively, undergone significant changes with the lens in

RPRE	M			J0			J45		
	WL	SRRG	sig (p)	WL	SRRG	sig (p)	WL	SRRG	sig(p)
Point	± SD	± SD		± SD	± SD		± SD	± SD	
30T	-0.29 ±0.93	-1.34 ±1.05	0.001*	-1.14 ±0.44	-1.59 ±0.58	0.001*	-0.13 ±0.42	-0.19 ±0.47	0.393
25T	-0.33 ±0.69	-1.10 ±0.77	0.001*	-0.84 ±0.36	-1.15 ±0.41	0.001*	-0.11 ±0.28	-0.14 ±0.36	0.551
20T	-0.35 ±0.57	-0.79 ±0.73	0.001*	-0.54 ±0.38	-0.76 ±0.48	0.002*	-0.07 ±0.26	-0.09 ±0.35	0.652
15T	-0.31 ±0.41	-0.53 ±0.69	0.019*	-0.40 ±0.23	-0.40 ±0.45	0.955	-0.08 ±0.22	-0.08 ±0.24	0.824
10T	-0.15 ±0.37	-0.22 ±0.51	0.217	-0.16 ±0.20	-0.13 ±0.36	0.526	-0.04 ±0.22	-0.03 ±0.24	0.900
5T	-0.07 ±0.27	-0.06 ±0.05	0.840	-0.03 ±0.19	-0.03 ±0.31	0.966	0.01 ±0.11	-0.01 ±0.24	0.529
5N	-0.03 ±0.22	-0.07 ±0.47	0.491	-0.03 ±0.15	0.02 ±0.31	0.324	-0.03 ±0.16	-0.02 ±0.24	0.726
10N	-0.05 ±0.31	-0.01 ±0.46	0.527	-0.01 ±0.26	0.05 ±0.34	0.262	-0.04 ±0.27	-0.01 ±0.35	0.639
15N	-0.05 ±0.33	0.05 ±0.70	0.211	-0.19 ±0.34	0.02 ±0.47	0.003*	-0.01 ±0.33	-0.08 ±0.40	0.201
20N	0.07 ±0.27	0.08 ±0.77	0.879	-0.27 ±0.29	-0.15 ±0.46	0.089	-0.07 ±0.27	-0.05 ±0.39	0.662
25N	0.08 ±0.63	-0.03 ±0.80	0.148	-0.43 ±0.30	-0.47 ±0.46	0.537	-0.06 ±0.28	-0.14 ±0.38	0.136
30N	0.13 ±0.75	-0.10 ±1.11	0.047*	-0.60 ±0.39	-0.76 ±0.54	0.041*	-0.06 ±0.32	-0.16 ±0.38	0.078

RPRE	FSph			FCyl			Fs			Ft		
	WL	SRRG	sig (p)	WL	SRRG	sig (p)	WL	SRRG	sig (p)	WL	SRRG	sig (p)
Point	± SD	± SD		± SD	± SD		± SD	± SD		± SD	± SD	
30T	0.70 ±0.89	-0.18 ±1.16	0.001*	-1.30 ±1.22	-2.86 ±1.27	0.001*	0.85 ±0.75	0.24 ±1.04	<0.001*	-1.44 ±1.25	-2.96 ±1.32	<0.001*
25T	0.35 ±0.73	-0.07 ±0.98	0.001*	-1.01 ±0.89	-2.13 ±0.83	0.001*	0.51 ±0.58	0.03 ±0.88	<0.001*	-1.18 ±0.94	-2.27 ±0.83	<0.001*
20T	0.09 ±0.60	-0.13 ±0.92	0.024*	-0.80 ±0.72	-1.46 ±0.84	0.001*	0.19 ±0.63	-0.05 ±0.87	0.015*	-0.89 ±0.73	-1.57 ±0.85	0.001*
15T	-0.05 ±0.49	-0.17 ±0.82	0.238	-0.57 ±0.50	-0.89 ±0.70	0.002*	0.09 ±0.40	-0.14 ±0.97	0.077	-0.71 ±0.53	-0.95 ±0.61	0.008
10T	-0.3 ±0.41	-0.09 ±0.63	0.488	-0.26 ±0.43	-0.36 ±0.53	0.191	0.02 ±0.38	-0.11 ±0.71	0.178	-0.32 ±0.45	-0.38 ±0.51	0.367
5T	-0.04 ±0.28	-0.02 ±0.60	0.704	0.10 ±0.35	-0.10 ±0.52	0.966	-0.04 ±0.36	-0.05 ±0.67	0.965	-0.10 ±0.29	-0.11 ±0.48	0.880
5N	-0.02 ±0.26	-0.09 ±0.61	0.199	-0.08 ±0.30	-0.06 ±0.44	0.718	0.00 ±0.28	-0.12 ±0.66	0.241	-0.05 ±0.26	-0.08 ±0.41	0.694
10N	0.11 ±0.38	0.02 ±0.55	0.264	-0.20 ±0.41	-0.04 ±0.54	0.027	-0.04 ±0.40	-0.08 ±0.58	0.608	-0.05 ±0.40	0.02 ±0.57	0.269
15N	-0.21 ±0.51	0.24 ±0.84	0.734	-0.31 ±0.50	-0.14 ±0.69	0.055	0.14 ±0.59	0.02 ±0.87	0.265	-0.25 ±0.51	0.05 ±0.83	0.005*
20N	0.29 ±0.65	0.26 ±0.99	0.754	-0.16 ±0.61	-0.10 ±0.71	0.517	0.34 ±0.61	0.22 ±0.97	0.328	-0.21 ±0.66	-0.09 ±0.81	0.311
25N	0.41 ±0.70	0.37 ±0.91	0.632	-0.25 ±0.71	-0.43 ±0.90	0.049*	0.51 ±0.64	0.43 ±0.88	0.388	-0.35 ±0.75	-0.52 ±0.96	0.078
30N	0.61 ±0.85	0.56 ±1.21	0.675	-0.36 ±0.83	-0.75 ±1.22	0.003*	0.72 ±0.80	0.64 ±1.16	0.589	-0.47 ±0.89	-0.88 ±1.30	0.003*

**Table 6.** Relative peripheral refractive error (peripheral defocus minus central defocus), for Without Lens (WL) and Soft Radial Refractive Gradient (SRRG) lens, as a spherical equivalent values ( $M \pm SD$ ), cylinder power set at orthogonally 90° and 180° meridians ( $J0 \pm SD$ ), representing cartesian astigmatism. Negative values of J0 indicate ATR astigmatism; Positive values of J0 indicate WTR astigmatism. Oblique astigmatism ( $J45 \pm SD$ ), referred to a cross-cylinder set at 45° and 135°, refractive sphere foci ( $FSph \pm SD$ ) and cylinder refractive foci ( $FCyl \pm SD$ ) representing the foci of the sum of sphere plus negative cylinder. Sagittal foci ( $Fs$ ) and Tangential foci ( $Ft$ ) are related to relative peripheral astigmatic components at 90 and 0° degrees. Negative values of  $Ft$  indicate forward vertical foci position related to  $Fs$  foci. Values are expressed in diopters (D.). N: Nasal side of retina. T: Temporal side of retina.  $p$  represents the value of statistical significance according to *Paired Sample t-test*. Bold and asterisk indicates statistically significant power difference compared with central point (95% confidence).



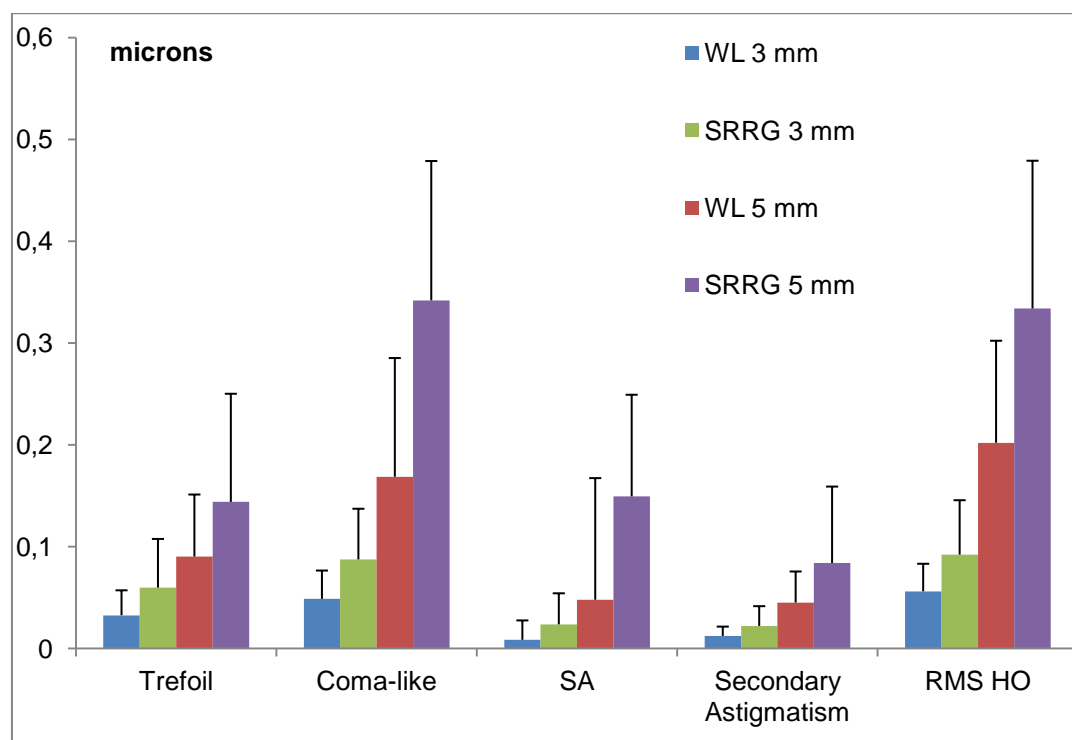
Photopic								
	3c/deg		6c/deg		12c/deg		18c/deg	
	WL	SRRG	WL	SRRG	WL	SRRG	WL	SRRG
<b>Median</b>	1.57	1.56	1.84	1.75	1.48	1.43	1.04	0.98
<b>CI</b>	(1.00-1.78)	(1.00-1.78)	(1.38-2.29)	(0.91-2.14)	(0.14-1.99)	(0.91-1.99)	(0.47-1.55)	(0.17-1.55)
<b>pvalue</b>	0.769		0.026*		0.136		0.176	

Scotopic								
<b>Median</b>	1.51	1.45	1.77	1.62	1.42	1.28	0.97	0.95
<b>CI</b>	(1.17-1.93)	(1.00-1.78)	(1.21-2.29)	(0.91-1.99)	(0.61-1.99)	(0.61-1.69)	(0.47-1.40)	(0.47-1.63)
<b>pvalue</b>	0.025*		0.0001*		0.001*		0.549	

**Table 7.** Median of CSF for Photopic and Scotopic conditions obtained without lens (WL) and with the experimental SRRG lens. Values are expressed in Log unities. Minimum and maximum values are in brackets. Significant *p* values (Wilcoxon) are in bold and marked with an asterisk. CI is Confidence Interval.

place compared with baseline. Significant changes were observed from 30 to 15 degrees temporally and 30 degrees nasally in the M value. J0 showed significant changes from 30 to 20 degrees temporally and 30 degrees nasally (with a significant opposed value at 15 degrees nasally) and any of all J45 values was



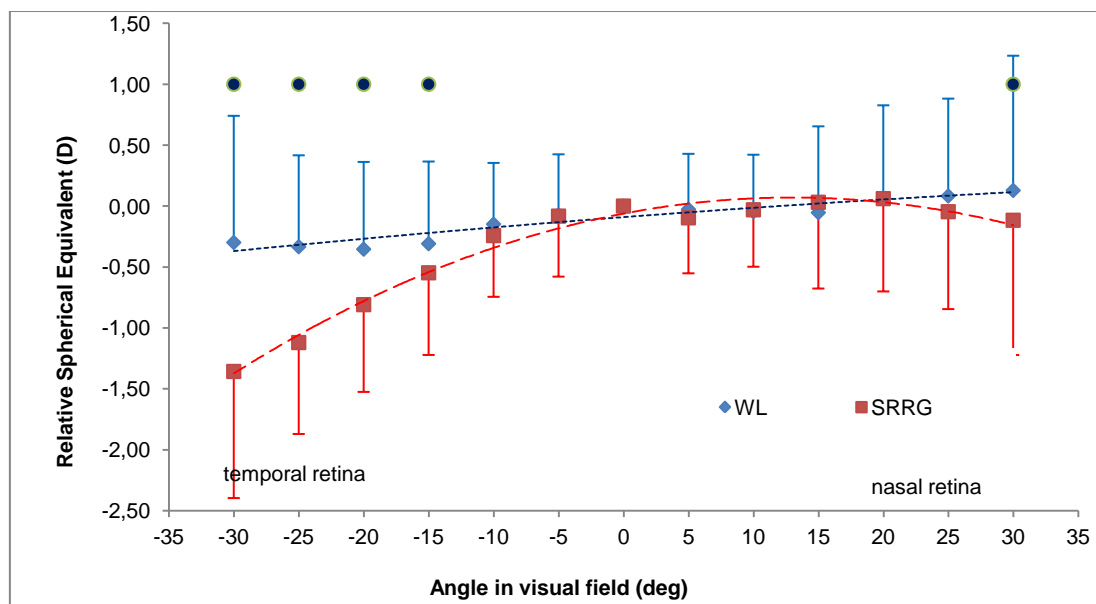
**Figure 31.** Higher-order aberrations without the lens and with the experimental soft radial refractive gradient lens (SRRG) expressed as trefoil, spherical like aberrations (SA), coma-like aberrations, secondary astigmatism and HOA for 3 and 5mm pupillary sizes.

significant.

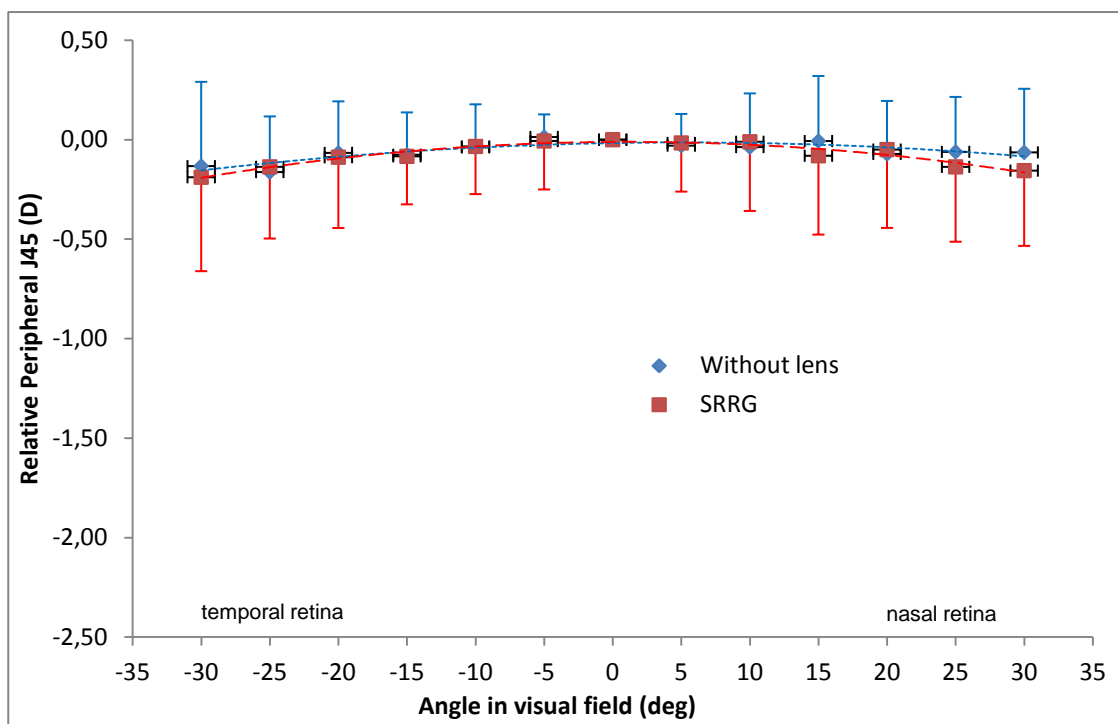
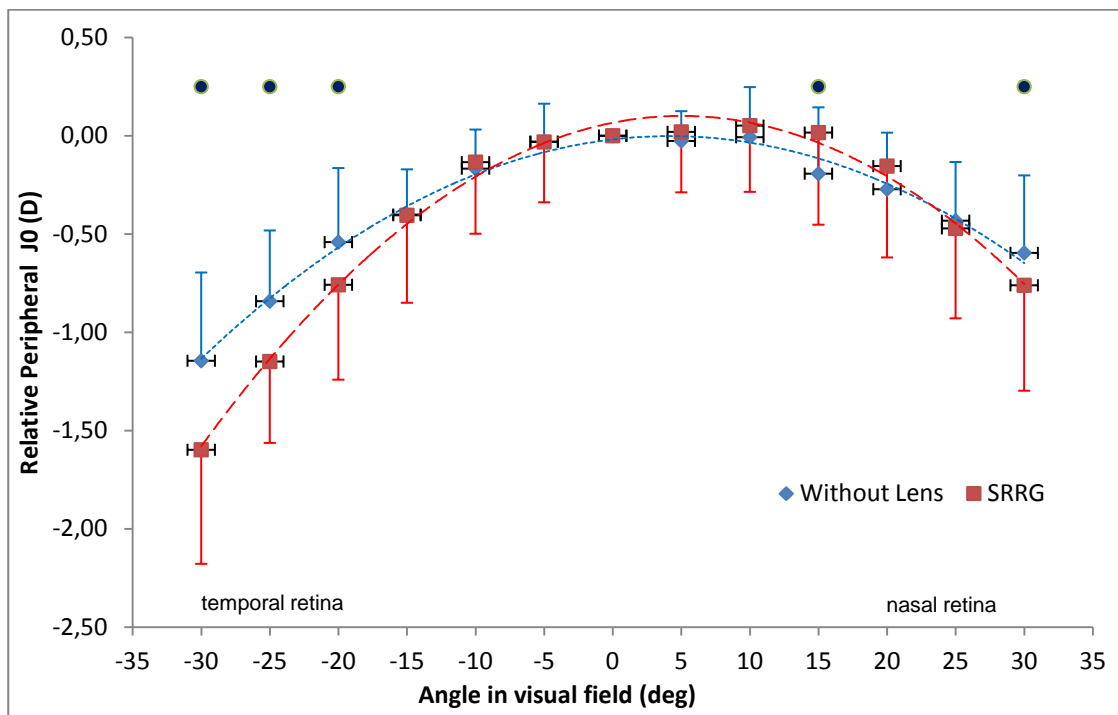
Significant values from 30 to 20 degrees in temporal retina was found for sphere foci . Cylinder foci was significant from 30 to 15 degrees temporally and from 30 to 25 degrees in the nasal retina (with a significant opposed value at 10 degrees nasally). Myopization increased with eccentricity in these values that corresponded to the difference without lenses and with the experimental contact lens used in the study. Table 1 shows the specific values.

### 5.3.2 VA and CSF

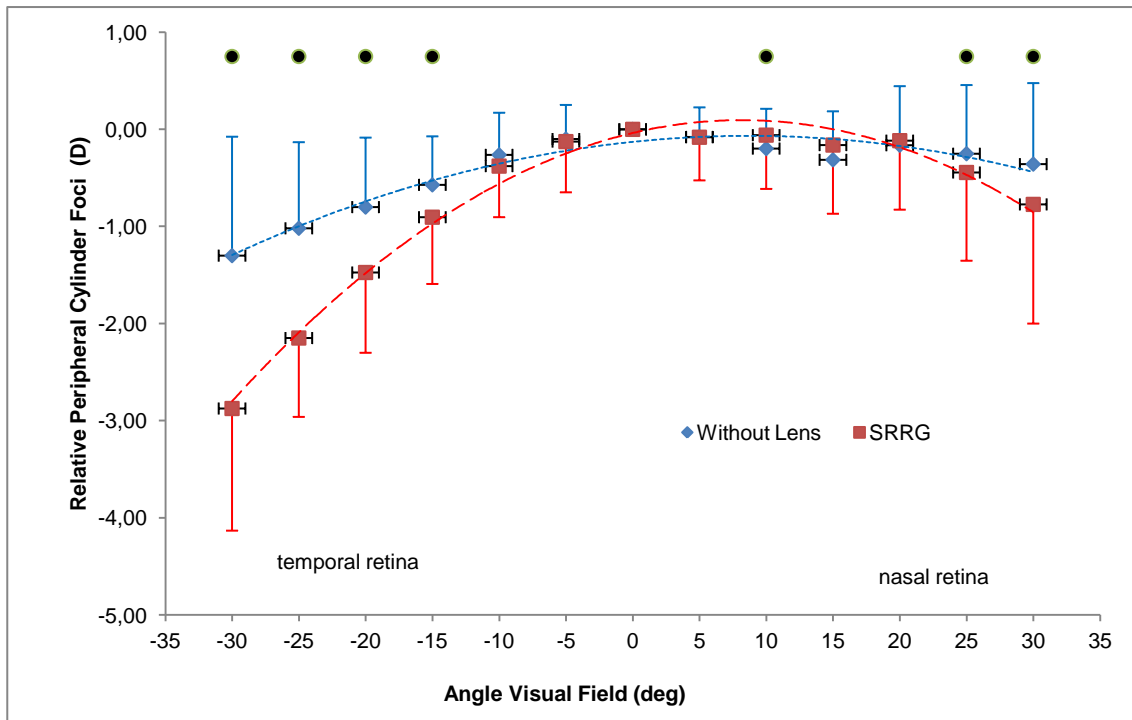
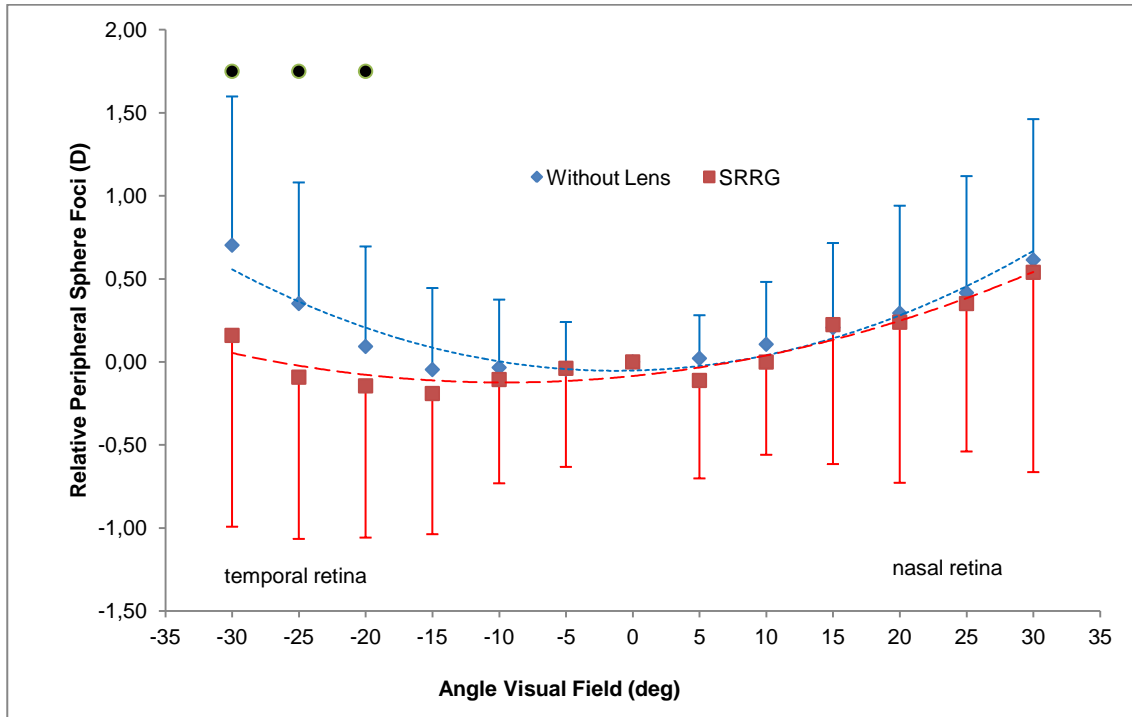
Comparison of the VAs with and without lenses showed no significant ( $p=0.09$ ) difference in either condition, indicating that the experimental lenses had no effect on the VA.



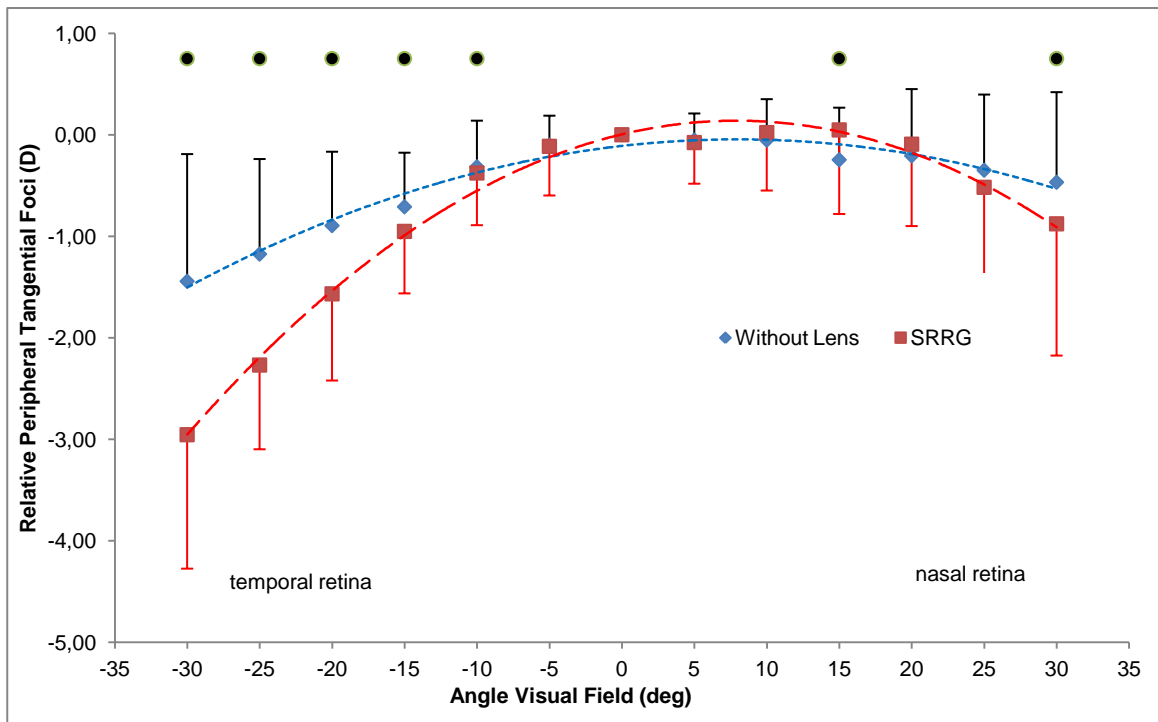
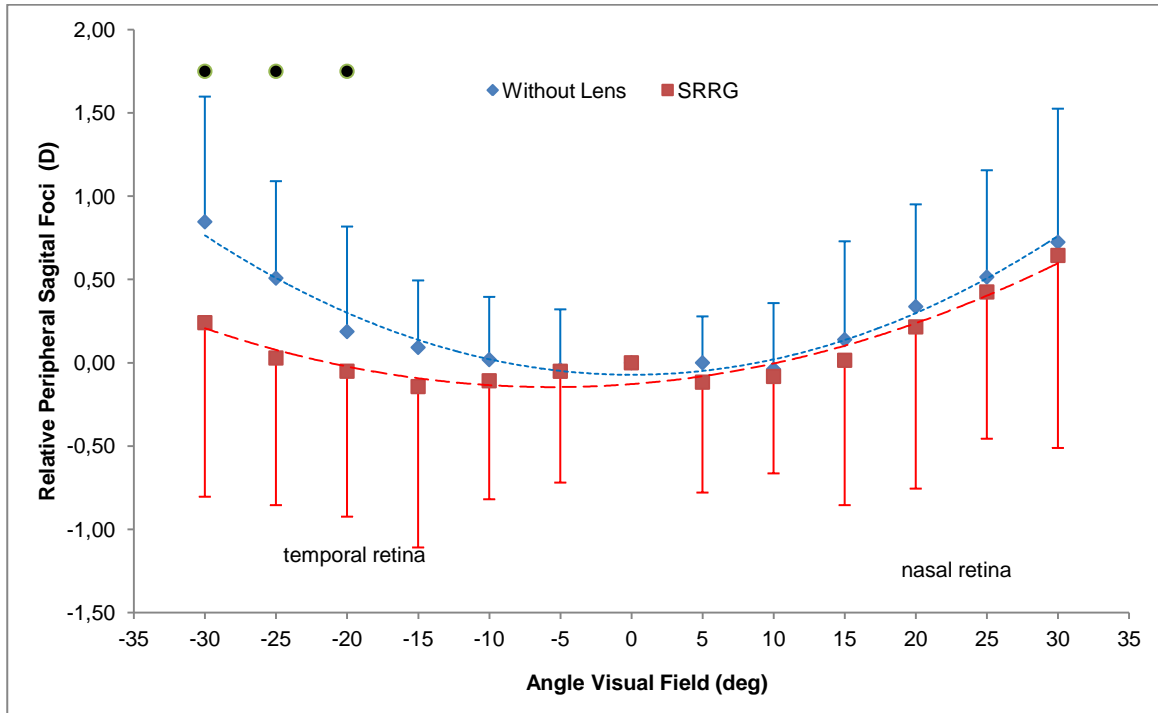
**Figure 32.** Relative peripheral refractive error (peripheral minus center) in mean spherical equivalent values (M) as a function of angle, in temporal retina (negative values) and nasal retina (positive values), across 70 degrees of the horizontal visual field. Experimental conditions are represented without the lens ( $\diamond$ ) and with the radial refractive gradient ( $\blacksquare$ ) lens. The bars represent the standard error of the mean, half of that is suppressed and a polynomial function of second degree was fitted for each experimental situation for a better interpretation of the refractive profile across the horizontal visual field. The black dots indicate the locations with significant ( $p < 0.05$ ) differences.



**Figure 33.** Relative peripheral J0 (A) and J45 (B) for both experimental conditions, without the lens (♦) and with soft radial refractive gradient lens (■). The bars represent the standard error of the mean, half of which have been eliminated for clarity and a polynomial function of second degree was fitted for each experimental situation for a better interpretation of the refractive profile across the horizontal visual field. The black dots indicate the locations with significant ( $P < 0.05$ ) differences.



**Figure 34.** Relative peripheral Sphere (Upper) and Cylinder Foci (Bottom) for both experimental conditions, without lens (♦) and with soft radial refractive gradient lens (■). Bars represent SEM, half of that have been eliminated for clarity and a polynomial function of second degree was adapted for each experimental situation for a better understanding. Statistically significant differences locations ( $p < 0.05$ ) are marked with a black dot. Scales are different for better visualization.



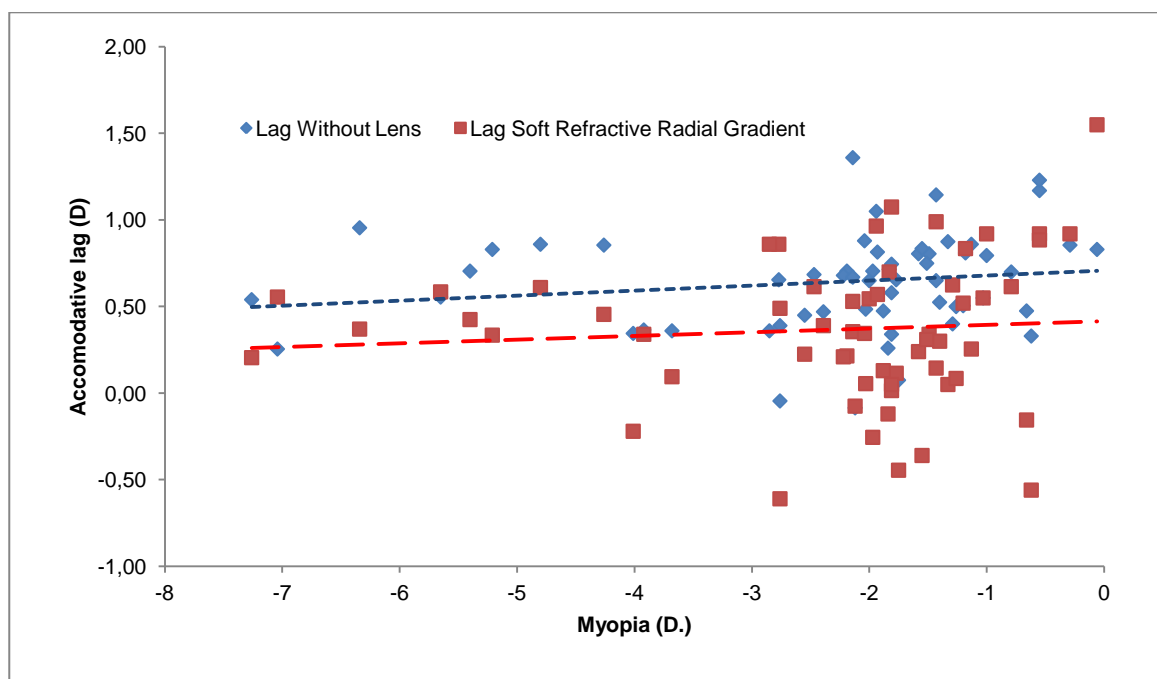
**Figure 35.** Relative peripheral Sagittal foci and Tangential Foci for both experimental conditions, without the lens (♦) and with the soft radial refractive gradient lens (■). The bars represent Standard Error of the Mean, half of which have been eliminated for clarity and a polynomial function of second degree was fitted for each experimental situation for a better interpretation. The black dots indicate the locations with significant ( $P < 0.05$ ) differences. Scales are different for better visualization.

The CSF differed in the 6 c/d frequency under photopic conditions, with a loss of  $-0.08 \pm 0.25$  (log) with the experimental lens. The scotopic conditions resulted in a significant sensitivity loss at 6 and 12 c/d, with the medium spatial frequencies affected (mean difference,  $-0.15 \pm 0.25$  and  $-0.14 \pm 0.29$  log units). Table 7.

### 5.3.3 Aberrations

All HOAs differed significantly. Trefoil, coma-like, SA, secondary astigmatism, and HOAs increased with the SRRG lens compared with no lens. This effect was particularly marked for the 5 mm pupillary size rather than the 3 mm pupils.

Significant differences were seen in Figure 31 with the SRRG lens for the 3 mm pupil compared with baseline and for the 5 mm pupil ( $P > 0.05$  for all orders of aberration), the third ( $Z_3^1$  and  $Z_3^{-1}$ ) and spherical-like RMS ( $Z_4^0$  and  $Z_6^0$ ) were significantly higher.



**Figure 36.** Accommodative lag with and without soft radial refractive gradient lens. Two regression lines are plotted. The dotted line represents no lens and the dashed line the experimental lens.

### 5.3.4 LAG

With the lens on the eye, the accommodative lag decreased significantly ( $p=0.0001$ ) compared with no lens. The mean values with and without the lens

were  $0.37 \pm 0.42$  D and  $0.64 \pm 0.28$  D, respectively. The difference between the means ( $0.28 \pm 0.40$  D) was larger than the minimal amount in clinical situations as maybe seen on Figure 36.

#### **5.4 Discussion and conclusions**

The experimental SRRG contact lens modified the peripheral refractive shell profile by moving it forward in the young myopic eyes in the current study. A study of a large sample of children with myopia reported a mean of  $+0.80 \pm 1.29$  D for the relative hyperopic PR at 30 degrees in the temporal peripheral retina (Mutti et al., 2000). Therefore, the change we found in the M value of  $-1.07$  D at 30 degrees axis in the peripheral temporal retina (nasal visual field) may be sufficient to modify the position of the image shell, placing it in front of the retina in this area.

We observed significant differences between the naked eye and when the SRRG lens was worn in the SE (M) value measurements at 30, 25, 20, and 15 degrees in the temporal retina but only at 30 degrees in the nasal retina. Figure 32 shows the mean  $\pm$  SD relative peripheral SE at each retinal location. One reason for this result may be related to a normal tendency for soft lenses to move temporally off-center in addition to the visual axis nasal position in respect to the optical axis (angle kappa). Wolffsohn et al. (2009) reported mean lens decentration of  $0.07 \pm 0.14$  mm horizontally (temporal) compared to the center of the cornea, and Dominguez-Vicent et al. reported a normal angle kappa value of  $0.43 \pm 0.13$  mm using the Orbscan (Bausch & Lomb, Rochester, NY, USA) (Domínguez-Vicent, Monsálvez-Romín, Pérez-Vives, Ferrer-Blasco, & Montés-Micó, 2014). The sum of the two accounts for the temporal position of the optical center of the lens respects the optical axis, which may correspond to between a 6- to 10-degree axis error depending of the eye model used (Atchison et al., 2004; Bakaraju, Ehrmann, Papas, & Ho, 2008; Navarro, 2009). In other words, usually a progressive center distance soft lens induces more addition power on the temporal retina. This may explain the bigger effect of the temporal retina also reported previously (Berntsen & Kramer, 2013; Lopes-Ferreira et al., 2013; Sankaridurg et al., 2011). Moreover, a recent study of new soft contact lens for myopia control designed evaluated a lens with a decentered optical zone that

was shifted 0.5 mm nasally from the geometrical center of the lens to coincide with the optical center of the lens with the pupillary center. Results on myopia control with this lens did not reach significance, perhaps because of the lower peripheral progressive addition of +0.50 D and no change in the peripheral vision.(Fujikado et al., 2014) A possible misallocation error due to the head of the patient when looking at the fixation point can be eliminated following the results of a recent study (Lopes-Ferreira et al., 2014), in which two multifocal lenses were tested and the horizontal visual field values did not change significantly when measured during rotation of the eye or head.

The nasal half of the retina may be more important regarding the mechanism of ocular growth control since Faria-Ribeiro et al. (2013) reported a difference between a progressing and a nonprogressing group of young myopic subjects; the patients in the progressing group had more hyperopic relative astigmatic defocus than the nonprogressing group in the nasal retina. If the peripheral retina is responsible for the ocular growth changes, the relationship between the blur for the “tangential” and “radial” neurons may control growth (Rosen et al., 2012). The blur detected for these neurons differs due to oblique astigmatism, which places the foci lines close to the vertical and horizontal meridians (Gustafsson et al., 2001). In this sense, we found a significant difference in the astigmatic component J0 but not in J45 such as that seen in Figure 33A and B, respectively.

Indeed, in the peripheral retina oblique astigmatism increases and produces two main foci lines. Looking at both astigmatic foci (sagittal and tangential), we observed that the lens significantly changes the peripheral astigmatic refraction toward more myopia in the temporal retina (from 30 to 15 degrees in the temporal retina and from 30 to 25 degrees in the nasal retina) (Figure 34). The sagittal focus remains hyperopic for most of the peripheral visual field even while the lens is worn. Similar results have been found recently in OK patients, particularly in lower myopes (González-Méijome et al., 2015; González-Méijome, Villa-Collar, Montés-Micó, & Gomes, 2007). Although Howland proposed that astigmatism acts as a unique visual cue (Charman, 2011b), and its role remains unclear. Adding to this uncertainty is the potential effect of different types of off-axis astigmatism on the central refraction (Flitcroft, 2012; Stone & Flitcroft, 2004).



However, in the presence of two focal lines, the retina tends to use the more myopic of the two lines. In monkeys treated with dual-focus lenses, refractive development was dominated by the more anterior (i.e., relatively myopic) image plane. In this respect, a series of studies have shown that myopic defocus appears to have a stronger effect on ocular growth than hyperopic defocus (Zhu et al., 2003). The results in monkeys with imposed dual-focus lenses were images formed at two distinct planes across the entire central retina, indicating that imposing relative myopic defocus directed refractive development in most cases toward the more myopic/less hyperopic focal plane (i.e., the more anterior focus) (Arumugam et al., 2014). If the more emmetropic astigmatic plane is preferred, the consolidated efficacy of OK to regulate myopia progression (González-Méijome et al., 2015) could not be justified considering that our previous results showed a myopization effect at the expense of the tangential focus (González-Méijome et al., 2015).

We need to be aware that an uncentered optical zone may increase optical multifocality since this places in front of the pupil greatly different power zones of the lens that increase aberrations in special coma. In the current study, we found that the lens significantly increased the coma-like, SA, secondary astigmatism, and total HOAs. We reported similar results with a previous soft peripheral gradient design using the same concept (Paune et al., 2014). According to another previous experiment that we conducted, the design of the current lens manufactured with a rigid gas-permeable material caused even stronger changes in peripheral myopization (Paune et al., 2015). Among them, the coma-like aberration had a greater change. However, the potential involvement of coma-like aberrations as a regulatory effect over ocular elongation that has been suggested (Hiraoka et al., 2014) remains to be demonstrated.

Regarding contrast sensitivity, the experimental lens significantly decreased CSF under photopic conditions only at the 6 c/d frequency and worsened all the studied frequencies under scotopic conditions, except for 18 c/d, which remained unchanged. Accordingly, this SRRG treatment lens degrades the foveal image especially in dim light. Nonetheless, because the VA was measured under photopic conditions and for high contrast charts, we did not observe a decrease

in VA. We found a significant negative correlation between the SA and CSF without lenses at 6, 12, and 18 c/d in 3 and 5 mm pupils but no correlation between the HOAs induced by the lens and CSF. This may be related to a particular change in the HOAs for each individual. Moreover, it may suggest that the associated reduction in image quality may promote axial myopia in a way similar to form deprivation, which is a graded phenomenon (Smith & Hung, 2000). However, the results of animal studies with multifocal or dual-focus lenses indicated that in spite of a resulting reduction in image contrast the lenses slow axial grow (Zhu, 2013).

Finally, we found a significant reduction in LAG (Figure 36). In fact, some studies have shown that induced changes in ocular SA by OK decrease the LAG (Tarrant et al., 2010), in contrast with other investigators who found no change (Felipe-Marquez, Nombela-Palomo, Cacho, & Nieto-Bona, 2014) possibly due to different methodology.

Lead and Lag are affected by ocular HOAs, with significant correlations with the peak of the visual Strehl ratio based on the modulation transfer function (Tarrant, 2010). It seems plausible that the higher LAG is seen in myopes provide optimized retinal image characteristics (Collins, Buehren, & Iskander, 2006). Visual contrast is greater when Zernike coefficients  $C_2^0$  and  $C_4^0$  of the eye and lens system have opposite signs. A positive SA combined with myopic blur reduces the LAG placing the best plane image in front of the retina (Rosen et al., 2012; Thibos et al., 2013) Because the amount of positive SA declines with accommodation and becomes steadily more negative with further accommodation (Cheng et al., 2004), the increase in positive SA with the current lens may protect against negative SA and hyperopic blur that will situate the best plane image behind the retina, resulting on a higher LAG and worsening the peripheral defocus (Thibos et al., 2013). A limitation of the current study was that we did not measure the SA under accommodation to validate this theory.

High LAG is considered a factor in the pathogenesis of myopia because of the association between myopia progression and near work (Wallman & Winawer, 2004). Further analyses with PALS and bifocal lenses showed larger treatment effects in individuals with larger LAGs in combination with near esophoria

(COMET 2 Study Group, 2011; Gwiazda et al., 2004). Moreover, larger LAGs have been linked to development (Goss & Wickham, 1995) and progression of myopia (Mutti et al., 2006). While there is no unanimous agreement across studies, some have indicated a tendency for myopic children to have a larger LAG compared to emmetropes (He et al., 2005). However, hyperopic defocus from LAG, therefore, may be more of a consequence than a cause of myopia (Berntsen et al., 2011).

In conclusion, the SRRG contact lens induced significant changes in the ocular optics by moving the image forward, and especially in the temporal retina. The tangential focus moves to a significantly more myopic location, affecting mainly the temporal retina. The reduction in LAG and increased HOAs may affect ocular growth that requires further studies to establish a causative effect. In this sense, a longitudinal study is needed to clarify the effect of all those factors and their relative weight in myopia progression.

## **Capítulo 6. Effectiveness of the RPG experimental lens in myopia control: A case study**

After the optical studies on GP and Hydrophilic experimental lenses, results showed that lenses were effectively moving forward the peripheral image shell. Subjective optical quality was determined to be suitable for lens wear in children. Therefore, two longitudinal studies were programmed to determine the ability of new lenses to stop myopia in children. This chapter belongs to the experimental design in GP material.

### **Abstract**

**Purpose:** To evaluate the ability of a new rigid gas permeable (RPG) contact lens, with modification on relative peripheral refractive error to decrease the myopia progression in a sample of young myopic patients.

**Methods:** From the twenty myopic patients who began the treatment, only one finished the study. Mean age of the sample was  $15\pm 2$  years old. Patients were randomly fitted with a new experimental RGP lens (ExpRGP) designed to create myopic defocus in the peripheral retina on one eye and a standard RGP lens (StdRGP) as a control on the other eye. The lens design was interchanged every 8 months and the refractive variation under cycloplegia and axial length growth was measured for each period.

**Results:** Myopia increased on the eyes wearing ExpRGP  $-0.02$  D during the two eight months period studies in comparison to  $-0.98$  D on the eyes where conventional GP lens was worn. Axial length increased by  $0.04$  mm and  $0.27$  mm over same periods in the eyes that wore experimental and conventional lens respectively. Due to the absence of sample no statistical treatment of the data was performed.

**Conclusions:** Despite the loss of patients during the study, the analysis of the remaining case suggests a high potential in the control of myopia for this GP lenses experimental design. A longitudinal study will be necessary with a sufficient number of patients to assess the possibilities of these lenses in controlling myopia.

## 6.1 Introduction

Several studies with orthokeratology contact lenses (Cho et al., 2005; Swarbrick et al., 2014; Walline et al., 2009) and hydrophilic lenses of double-focus or progressive, with positive addition in the periphery (Anstice & Phillips, 2011; Sankaridurg et al., 2011; Siu et al., 2014; Walline et al., 2009) have shown a slowing down effect on the progression of myopia. Both orthokeratology and multifocal soft contact lenses, center distance design, change the image in the peripheral retina, moving it forward (Queirós et al., 2010). This change is related to the design of the lenses and the nominal addition (Lopes-Ferreira et al., 2013). The link between these changes in the optics of the eyes and the axial growth deceleration is still in discussion, but the theory that relates the position of the image in the peripheral retina with the evolution of the size of the eye has a

strong support on the studies in animals (Benavente-Pérez et al., 2014; Huang et al., 2009). While some authors consider that the hyperopic defocus (behind the retina) in myopic children probably is the consequence and not the cause of myopia (Mutti, Sinnott, et al., 2011; Sng et al., 2011), others have find a correlation between the geometry of the retina and the image blur and consequent progression of myopia (Faria-Ribeiro et al., 2013). In this sense, longitudinal clinical studies of new lens designs with optics to control the peripheral refraction, as the Amiopik lens (Paune et al., 2014), are of great interest in order to know how much they may exercise this control in the evolution on the myopia progression. Previous investigation have shown the validity and effectiveness of within subject cross-over studies in estimating the effectiveness of a control treatment for myopia (Swarbrick et al., 2014). This longitudinal within-subject crossover study intend to evaluate the degree of myopia control of the experimental radial refractive gradient contact lens in young patients compared with conventional RGP lens.

## **6.2 Methods**

### **6.2.1 Subjects**

The recruitment of patients was conducted among young students between 14-17 years of age. The study sample was selected after conducting a survey to establish the amount of myopia, its progression over the last year and the agreement to use contact lenses. Inclusion criteria were myopia between -6 to -1 D and progression in the last year higher than -0.25 D, ocular astigmatism and corneal cylinder < -1.50 D, anisometropia <1.00 D, absence of binocular vision problems, normal visual acuity (VA) with best correction greater of 1.0, absence of any ocular disease and dry eye. Finally participants should not be previous users of soft or RGP contact lenses.

Among the 27 people who showed up, 5 were excluded due failure to meet these initially established requirements and another participant left before finishing the fitting process. Finally, a initial sample group of 21 participants was obtained. The total number of subjects consisted of 11 women and 10 men. Both parents or guardians signed a consent, where the investigators informed of the methodology and commitment to meet scheduled visits and subsequent revisions. The protocol

followed the guidelines for clinical investigations ISO / DIS 11980: 2008 for contact lenses and maintenance of these products. The research also followed the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the Teknon Medical Center.

Participants were randomly fitted with a standard RGP (StdRGP) in one eye and an experimental RGP (ExpRGP) in the other eye. Due to the longitudinal cross-over intrasubject study design, every 8 months the lens design was changed by reversing the treatment. Therefore the eye which wore an experimental lens in the first 8 months was fitted with a conventional lens in the second period and vice versa.

However, from the initial 21 participants group just only one completed the study. The reasons for this very high drop-out during the trial were in the majority of the cases problems with comfort when lenses were worn, followed by the difficulties that some subjects had to come were the exams taken place and finally, the lack of attendance to the follow-up.

### **6.2.2 Contact Lenses**

Rigid gas permeable lenses were manufactured with material XO2 Boston (hexafocon B) with an oxygen permeability of 141 barrers, refractive index of 1.424, Rockwell R hardness of 101 units and wetting angle of 38 degrees (captive bubble). The center thickness was variable depending on the optical power of the lens. The total diameter was 10.60 mm and 10.50 mm on ExpRGP and StdRGP. The radius of the base curve (RBC) ranged from 7.50 to 8.20 mm depending on the keratometry that in the meridian plane resulted in an average of  $7.85 \pm 0.25$  mm. Both had the same Back Optic Zone Radius (BOZR) for a given eye. All eyes were fitted with aligned BOZR to the flat K meridian reading. The refractive power of the lenses were determined taking into account a vertex distance of 12 mm related with the refraction.

### **6.2.3 Biometry and refraction**

The two main outcomes of the investigation were change in axial length and refractive modification along the two study periods. Both were performed 30 minutes after instilling 2 drops of cyclopentolate 1% separate 10 minutes each

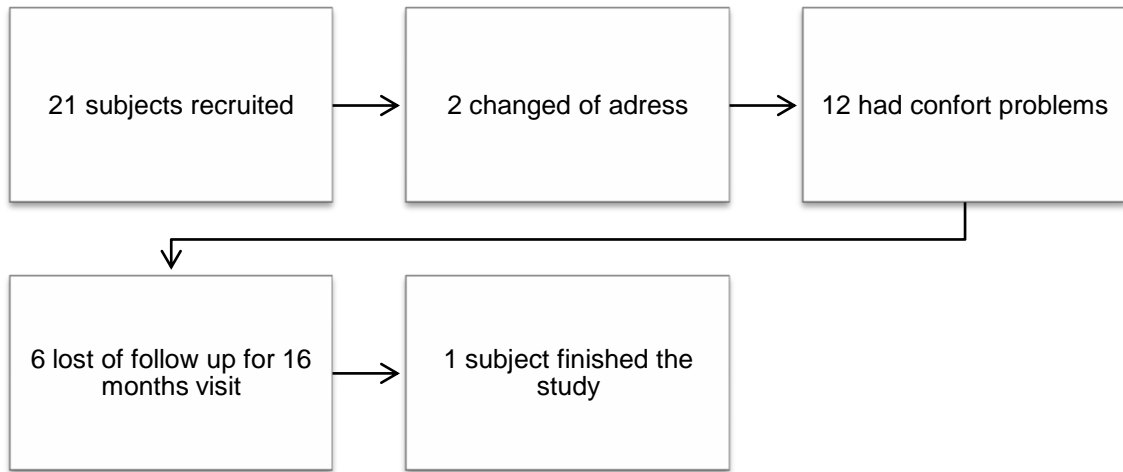
(Cycloplegic Colircusi, Alcon-Cusi, El Masnou). The axial length was measured by optical interferometry with IOL Master 500 (IOLMaster, Carl Zeiss Jena GmbH) instrument, carrying out at least five valid measures and using the average of all of them. This instrument has shown high repeatability in younger patients (95% CI -0047 to 0038 mm) (Carkeet, Saw, & Gazzard, 2004). Biometric data was also recorded using an OcuScan RxP Ophthalmic Ultrasound System (Alcon, Fort Worth, TX, US). Traces were examined for relatively equal lens peaks and properly marked retinal peaks. Ten consecutive recordings were performed by a experienced optometrist and poor traces were replaced with acceptable ones after repeated measures. The refraction value was obtained from the sphere and cylinder provided by the Shack-Hartmann aberrometer Zywave (Zywave Bausch & Lomb, Rochester, NY) for a pupil of 3.50 mm. The Zywave aberrometer showed high repeatability in measuring the refraction (Dobos, Twa, & Bullimore, 2009). Also, the peripheral refraction with an auto-refractometer / keratometer of an open field Grand Seiko WAM-5500 (Grand Seiko Co., Ltd., Hiroshima, Japan) was recorded. All measurements were made after two days without using any type of contact lens. A vector components calculations was applied to the values for cycloplegic refraction following Fourier analysis;

$$M = Sph + \frac{Cyl}{2}, J0 = -\frac{Cyl \cdot \cos(2 \cdot \alpha)}{2} \text{ y } J45 = -\frac{Cyl \cdot \sin(2 \cdot \alpha)}{2},$$

as recommended by Thibos (Thibos et al., 1997), were sphere (sph), cylinder (Cyl) and  $\alpha$  are the manifest refraction of sphere, cylinder and axis respectively.

Keratometric change power was accounted to adjust final refractive change at 8 and 16 months of treatment.

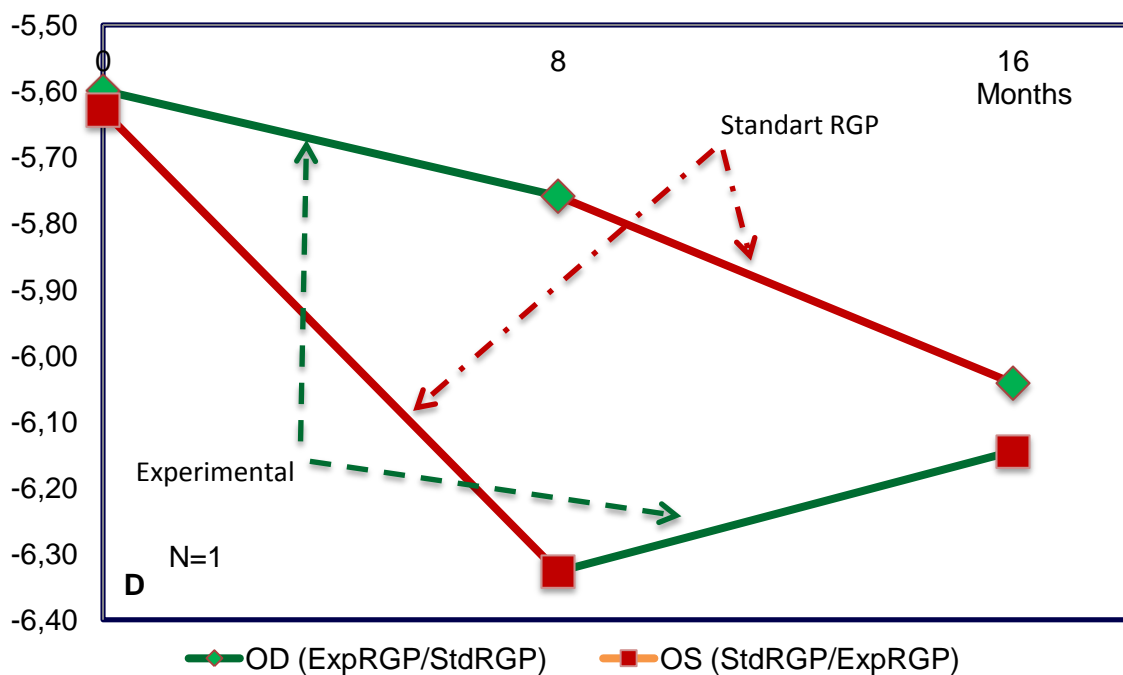
To evaluate the effect of the Amiopik contact lens we analyzed the data of each subject, each eye separately to evaluate the amount of progression for both experimental period and eye and finally we add the two periods of conventional and experimental lens wear and compared between them. Due the loss of sample no statistically analysis was performed.



**Figure 37.** Flow evolution of subjects participating in the study and causes of drop out.

### 6.3 Results

Despite initial recruitment there was a loss of population which ended with a single population (See Figure 37). Baseline keratometry, eccentricity, refraction and biometrics is reflected in the Table 8.



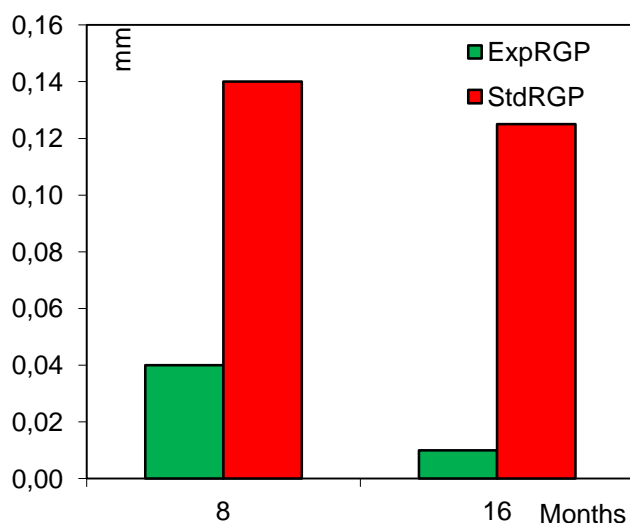
**Figure 38.** Development of spherical equivalent (M) along the study. In red wear periods for conventional spherical lens RGP and in green the distribution of time for experimental lens.



	Baseline			8 months			16 months		
	K flat	k steep	ecc	K flat	k steep	ecc	K flat	k steep	ecc
<b>OD</b>	7.60	7.46	0.50	7.64	7.53	0.44	7.70	7.61	0.48
<b>OS</b>	7.61	7.57	0.45	7.73	7.64	0.42	7.76	7.70	0.32
	Sph	Cyl	axis	Sph	Cyl	axis	Sph	Cyl	Axis
<b>OD</b>	-5.36	-0.48	32	-5.45	-0.61	41	-5.65	-0.78	41
<b>OS</b>	-5.58	-0.10	160	-6.35	-0.05	104	-6.11	-0.08	104
	ACD	VCD	AL	ACD	VCD	AL	ACD	VCD	AL
<b>OD</b>	3.8	17.7	25.21	3.81	17.75	25.25	3.79	17.61	25.26
<b>OS</b>	3.8	17.8	25.41	3.79	17.94	25.55	3.78	17.9	25.44

**Table 8.** Initial biometric parameters at 8 and 16 months: K flat; Keratometry flat (mm). k steep; Keratometry steep (mm). ecc; eccentricity. AC; Anterior Chamber Depth. VC; Vitreous Chamber Depth and AL in mm. Sphere (Sph) and Cylinder (Cyl) in D.

Refractive changes, including the two periods, showed a higher total increase for standard RGP lens (-0.98 D) compared to the experimental lens (0.02 D). Initial period of 8 months was -0.16 and -0.70 D. for ExpRGP and StdRGP respectively



**Figure 39.** Change in axial length along the first and the second period comparing the use of conventional and experimental lens.

and second period +0.18 and -0.28 D. regarding to ExpRGP and StdRGP respectively.. (See Figure 38).

Biometric results for the total of two periods resulted on a axial length increase of 0.05 mm (0.04 the first 8 months and 0.01 on next ones) for experimental lens and 0.27 mm (0.14 the first 8 months and 0.13 on the second period) for conventional lens as shown in Figure 39.

## 6.4 Discussion and conclusions

The within-subject crossover design of this clinical study has tried to evaluate in a short period of time (16 months) the possible effect of experimental contact

lenses ExpRGP (Amiopik) regarding normal contact lenses StdRGP in controlling myopia. It is known that the RGP lenses exert a small effect on slow down refractive myopic change in progressive myops, but does not appear to exert any effect on the growth of the eyeball (Walline et al., 2004). This study compared the efficacy between a conventional lens and an experimental radial refractive gradient RGP lens with the same material and diameter.

Refractive change and axial length results are consistent with a clear difference in favor of experimental lens. The refractive change was higher in both periods for the eye fitted with a spherical GP lens compared with the contra lateral eye wearing a in experimental lens. Adding the two periods the difference was around one diopter among them, considering that the total increase in eyes wearing the ExpRGP was close to experience no change (0.02 D at 16 months). Therefore the results suggest a slow down in the axial elongation with the experimental lens along the study and an increase of myopia practically inexistent with the experimental lens. Changes on axial length support the validity of the refractive results since eye increased it 81% less for the total ExpRGP lens wearing time respect StdRGP.

The main limitation of this study is the significant loss of subjects during treatment. Thus the final results focus the study of a single case. Because one of the main causes for leaving the study was the lack of comfort with RGP lens, it is necessary, for future studies, improving the design to increase the tolerance for and comfort. However, the results obtained are encouraging and consistent enough to suggest the potential of this lens design. It should be essential to carry out a longitudinal study with a minimum number of subject to obtain a sufficient statistical power to evaluate the potential benefits of a refractive radial gradient gas permeable design on progressive young myopic population.

## Capítulo 7. Myopia control with a novel peripheral gradient soft lens and orthokeratology: A 2-year clinical trial.

This last experiment concludes the series of investigations presented in this thesis and has as main objective to evaluate the rate of myopia progression with the experimental lens manufactured in soft material. A two years longitudinal trial was conducted with two control groups, one fitted with single vision glasses and another with orthokeratology treatment lens.

*This work was submitted for publication at BioMed Research International journal on July of 2015. Authors: Jaime Pauné, MSc; Hari Morales, MSc; Jesús Armengol, PhD; Lluisa Quevedo, PhD; Miguel Faria-Ribeiro, MSc; Jose M. González-Méijome, PhD*

### Abstract

**Objective:** To evaluate the degree of axial elongation with soft radial refractive gradient (SRRG) contact lenses, orthokeratology (OK), and single vision (SV) spectacle lenses (control) during a period of 1 year before treatment and 2 years after treatment.

**Methods:** This was a prospective, longitudinal, non-randomized study. The initial study groups consisted of 30, 29, and 41 children, respectively. The axial length (AL) was measured during 2 years after recruitment and lens fitting.

**Results:** The baseline refractive sphere was correlated significantly ( $r^2=0.542$ ;  $P<0.0001$ ) with the amount of myopia progression before baseline. After 2 years, the mean myopia progression values for the SRRG, OK, and SV groups were  $-0.56\pm 0.51$ ,  $-0.32\pm 0.53$ , and  $-0.98\pm 0.58$  diopter, respectively. The results represent reductions in myopic progression of 43% and 67% for the SRRG and OK groups, respectively, compared to the SV group. The AL increased more in

the SV group compared to the SRRG and OK groups, with 27% and 38% lower axial elongation, respectively, compared to the SV group at the 2-year visit ( $P=0.08$ ).

**Conclusion:** The SRRG lens significantly decreased AL elongation compared to the SV control group. The SRRG lens was similarly effective to OK in preventing myopia progression in myopic children and adolescent.

## 7.1 Introduction

Myopia is associated with ocular complications that can lead to permanent vision loss (Holden et al., 2014). This is especially true in relation to the amount of refractive error that is related with increased risk of retinal detachment, glaucoma, cataract, and chorioretinal degeneration being a leading cause of permanent visual impairment (Flitcroft, 2012).

Studies on the emmetropization mechanism in animals suggest that the treatments that consider the peripheral retina may become much more effective than others (Smith et al., 2005). In particular, experiments in monkeys indicated that visual signals from the peripheral retina are essential for several aspects of regulation of vision-dependent ocular growth (Smith, 2011). Moreover, recent studies have shown that inducing a multifocal image on the eye and moving the image forward over the peripheral retina, leaving it myopically defocused, generates a visual stimulus to slow ocular growth (Benavente-Perez et al., 2012; Tepelus et al., 2012).

Several strategies using optical devices have been developed and used in attempt to reduce myopic progression. Undercorrection actually accelerates myopia progression (Chung et al., 2002). Progressive addition lenses (PAL's) have shown a significant but clinically small effect (Gwiazda et al., 2003; Walline et al., 2011), being potentially correlated with superior retinal image change (Berntsen et al., 2013). Bifocal executive lenses have shown significant and promising results especially on esophoric children and fast progressors (Cheng et al., 2010). An experimental spectacle lens designed to reduce peripheral hyperopia reduced myopic progression by 30% over a 12-month period

(Sankaridurg et al., 2010). Rigid Gas Permeable contact lenses have also a small effect that can be confound with the keratometric changes (Walline et al., 2004). Orthokeratology (OK) slows axial elongation of the eye by about 50% (Si et al., 2015), and is the current technique with the most consistent results, except in low myopes with less than -2.00 diopters (D), in whom this therapy seems to have less benefit according to one study (Smith, 2013). This finding likely is related to the fact that the change in corneal curvature is lower in these patients and results in less peripheral myopization. The induced peripheral myopia regarding the spherical equivalent has an almost 1:1 relationship with the amount of baseline spherical equivalent refraction to be corrected (Queirós et al., 2010). Although some investigators have attempted to overcome this limitation, they were unsuccessful (Kang et al., 2013). For myopia exceeding -6.00 D, the treatment is unapproved in some countries, and usually the fit is much more challenging. In addition, due to particular ocular characteristics, not all patients are candidates.

Soft multifocal contact lenses are advantageous compared to ophthalmic lenses because they move with the eye and thus the optical correction remains centered for all gaze positions. Previous studies of multifocal contact lenses have reported reductions in myopic progression ranging from 30% to a 50% and about 30% in axial length (AL) depending of lens design (Anstice & Phillips, 2011; Fujikado et al., 2014; Holden et al., 2010; Siu et al., 2014; Walline & Greiner, 2013). Generally, all experimental lenses tested were designed with a central optic zone intended for distance vision and surrounded by one or more rings with adequate plus addition powers. Further, previous works have shown reductions in the ocular growth rate in eyes fitted with multifocal soft contact lenses compared with monofocal contact lenses or spectacle controls. In the current study, we evaluated an experimental SRRG contact lens designed to correct the central refraction and simultaneously produce constant peripheral myopization defocus that increased gradually from the central optic axis toward the periphery. The details of the optical design were reported elsewhere (Paune et al., 2014).

The primary goal of the current study was to investigate the myopic control effect of the SRRG experimental lens. A second goal was to compare its efficacy with that of OK, the current golden standard in myopia control with contact lenses. To

the best of our knowledge, this is the first controlled clinical trial to provide information about myopic progression 12 months before entry into the study, compare the efficacy of two treatments with different contact lenses, and present insight into the potential causes of myopia control by analyzing the peripheral refraction.

## **7.2 Methods**

### **7.2.1 Participants**

Three study groups were recruited for this trial from 127 Caucasian clinical patients at the Centro Medico Teknon. The participants were recruited from May 2011 to September 2012. The Ethics Committee for Clinical Research of Centro Medico Teknon approved the study protocol, which adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. All parents provided signed consent for their children to participate. The inclusion criteria were ages from 9 to 16 years at the baseline visit, a spherical refractive error between -0.75 and -7.00 D, less than -1.25 D of astigmatism measured by cycloplegic autorefractometry, a best spectacle-corrected visual acuity of 20/20 or better in each eye, and a minimal increase in myopia of -0.30 D/year from 1 year before the start of the study. The same instrument and examiner provided the previous cycloplegic autorefractometry performed at least 1 year before study entry. A regression line was fitted to the data to calculate the slope of the annual increase in myopia. The maximal annual myopia refractive increase of the participants was -1.29 D. The exclusion criteria were anisometropia exceeding 1.00 D, strabismus, any systemic or ocular disease that may affect ocular growth or contact lens wear.

Of the 127 subjects recruited, 27 were excluded for not having the minimal annual myopia progression of -0.30 D/year. The final study groups included 30 children in the soft SRRG group, 29 in the OK group, and 41 in the single vision spectacle lenses (SV) group.

### **7.2.2 Sample size**

The sample size was calculated to determine whether the patients in the SRRG and OK groups progressed slower than those in the SV group. The standard

deviations (SDs) of the 2-year changes in AL and refractive error were assumed to be 0.15 mm and 0.50 D, respectively. To have 80% power ( $\alpha=0.05$ ) with a confidence level of 95% to detect a difference of 0.15 mm and 0.50 D over 2 years, the minimal numbers of subjects required in each group were 19 and 17 respectively.

### **7.2.3 Study design**

This was a prospective, longitudinal, non-randomized study. After receiving an explanation of the study, the parents chose the treatment for their child. The AL and refraction were obtained without correction in all groups every 6 months over 2 years. Soft contact lens wearers were instructed to not wear the lenses for 2 days before the follow-up examinations to avoid any potential corneal warpage that might induce errors in the estimation of the refractive error. The main outcomes of efficacy of myopic control were determined by comparing the differences in the mean changes in AL and spherical equivalent (M) among the three groups after 2 years.

### **7.2.4 Contact lenses**

The experimental SRRG lens designed to produce peripheral myopic defocus was fitted after a baseline examination that included refraction and corneal measures obtained without refractive correction. The contact lens was made of 2-hydroxy-ethyl methacrylate, a non-ionic material, with 38% water content and 12 unities of Dk (Servilens, Granada, Spain). The central thickness varied with optical power ranging from 0.09 to 0.14 mm. The overall diameter was 14.00 to 15.00 mm. The base curve radius ranged from 8.00 to 8.90 mm and was calculated to be 0.7 mm flatter than the average keratometric radius. Experimental soft lenses have unique central back and front optical zones of 8 mm in diameter, and only the central apical zone had the power required for distance vision. The progressive design provided an increasing add power that reached +2.00 D add plus power, which corresponded to about 35 degrees of retinal eccentricity and achieved about +6.00 D of addition plus power at the edge of the optical zone (4-mm semichord diameter). Contact lens fitting was performed according to the subjective refraction, corneal curvature, and visible

iris diameter. The corneal topography was measured using the Keratron Scout Corneal Topographer (Opticon 2000 SpA, Rome, Italy). Adjustments to the final prescription were based on spherical overrefraction, and a new lens was ordered if discrepancies exceeding  $\pm 0.25$  D were found. Fitting was assessed for centration and lag lateral gaze movements using the slit-lamp beam. All lenses were within the desired limits of less than 0.50 mm of movement on blink in upgaze and 1.00 mm lag in lateral gaze. Measurements were obtained without correction in SRRG and SV spectacle control groups.

The OK group was fitted with a Double Reservoir Lens (DRL) (Precilens, Paris, France), previously calculated according to the manufacturer's protocols, that considered the topographic values and refraction. All fittings were optimized until centration and the correct refractive outcome were achieved. DRL lenses are made of a Boston XO2 (hexafocon B) material with an oxygen permeability of 141 barrers, refractive index of 1.424, Rockwell R hardness of 101 units, and wetting angle of 38 degrees measured with the captive bubble method.

Orthokeratology group was fitted with a Double Reservoir Lens (DRL) (Precilens, Paris, France) previously calculated according to the manufacturer protocols, considering topographic values and refraction. All fittings were optimized until centration and right refractive outcome was achieved. DRL lenses are made with a Boston XO2 (hexafocon B) material with an oxygen permeability of 141 barrers, refractive index of 1.424, Rockwell R hardness of 101 units and wetting angle of 38 degrees measured with the captive bubble method.

### **7.2.5 Primary outcomes**

The refractive error was measured in 0.01-D steps with cycloplegic autorefraction using the Grand Seiko Auto-Refractometer/Keratometer WAM-5500 (Grand Seiko Co., Ltd., Hiroshima, Japan), with the same protocol used for all three groups.

Cycloplegia was achieved using two drops of cyclopentolate 1% separated by 10 minutes each. The same examiner performed and averaged five consecutive measurement 30 minutes after the second drop was instilled.



The refraction was adjusted using keratometric changes from baseline to avoid any change in the anterior surface due to a warpage effect from the soft lenses. In the OK group, the refraction was measured over the OK lens during all visits, with the lens centered between blinks, which is achieved considering the diameter and fitting characteristics achieved with the DRL. The keratometry values of the anterior contact lens surface were assessed to assure that no lens flexure occurred.

The AL was measured in 0.01-mm steps under cycloplegia obtained using cyclopentolate hydrochloride 1.0% (Alcon, El Masnou, Spain) and anesthesia using oxybuprocaine hydrochloride 0.4% and tetracaine hydrochloride 0.1% (Alcon) using the OcuScan RxP Ophthalmic Ultrasound System (Alcon, Fort Worth, TXUSA). Tracings were examined for relatively equal lens peaks and properly marked retinal peaks. The same experienced optometrist performed 10 consecutive measurements. Poor tracings were replaced with acceptable ones after repeated measurements. The mean axial dimensions were calculated as the mean of the 10 readings.

#### **7.2.6 Other measurements**

The keratometry and corneal eccentricity values were retrieved to analyze the longitudinal corneal changes for the SRRG and SV lens. Corneal pachymetry was performed before biometry using the same instrument (OcuScan RxP) with the appropriate probe. The relative peripheral refractive error (RPRE) was obtained at 30 degrees of the nasal and temporal retinal eccentricities at baseline with soft contact lenses. The RPRE also was determined in the OK group before and after treatment stabilization using the Grand Seiko Auto-Refractometer/Keratometer WAM-5500.

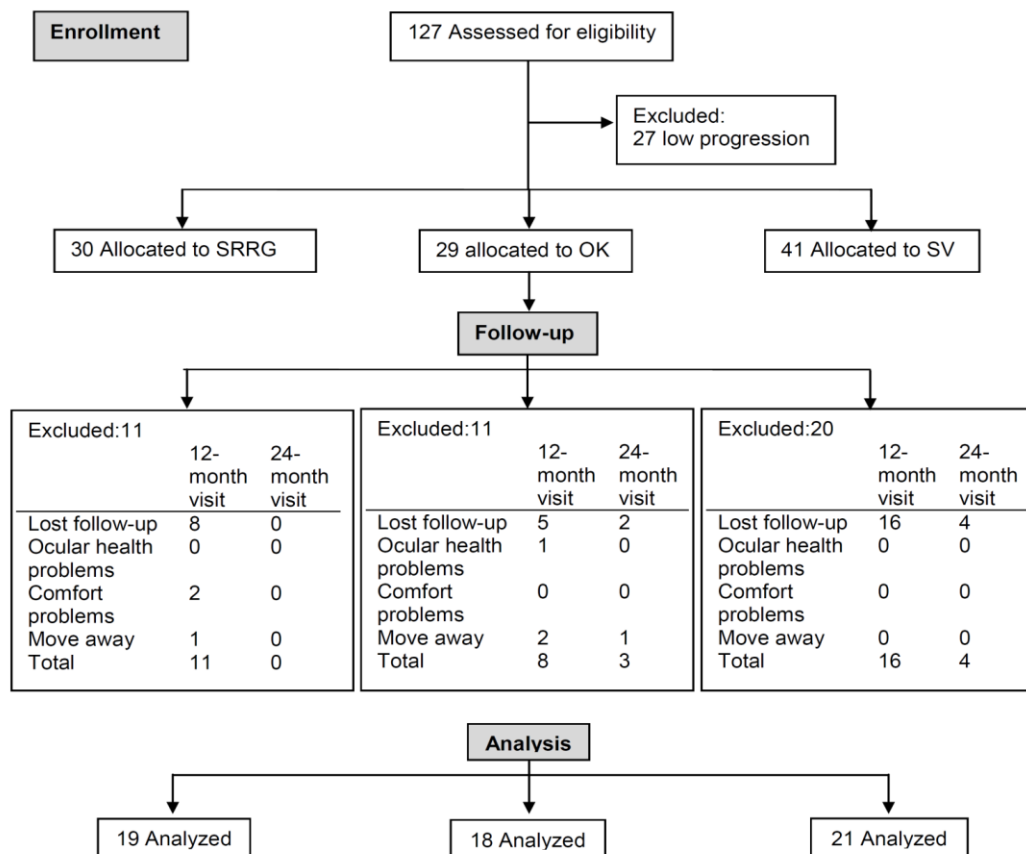
#### **7.2.7 Statistical Analysis**

To analyze myopic progression for 1 year before and 6, 12, and 18 months, and 2 years follow-up after lens fitting, only the data from children who completed the study were included. At the end of treatment, 11 participants in the SRRG group were not included primarily because eight were lost to follow-up, two had lens discomfort, and one moved. In the OK group, one child had peripheral

inflammatory keratitis and left the study, three moved, and seven were lost to follow-up. In the SV group, 20 patients were lost to follow-up. All clinical conditions were treated adequately and recovered without visual loss.

At the 2-year visit, 19, 18, and 21 eyes were included in the final analysis in the SRRG, OK, and SV groups, respectively (Figure 40).

All analyses were performed using the SPSS software package version 19 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Kolmogorov-Smirnov test was applied to assess the normality of data distribution. Analysis of variance (ANOVA) and the Kruskal-Wallis test were used for comparisons among all compensation groups to assess differences among the SRRG, OK, and SV groups for normally or non-



**Figure 40.** Flow diagram of study progress on Soft Radial Refractive Gradient Lens (SRRGL), Orthokeratology (OK) and Single Vision (SV).

normally distributed variables, respectively. The paired sample test and Wilcoxon signed-ranks test were used for comparisons between two different conditions (SRRG and SV, SRRG and OK, and SV and OK) for normally or non-normally distributed variables, respectively. Spearman's rho correlation was applied when

normality could not be assumed, and the Pearson correlation was used when normal distribution of data was verified to evaluate the relationship between refractive change and AL change and the peripheral refractive error at baseline and myopic change.

To evaluate the best eye biometric changes during the study, we calculated the slope of the linear regression for the changes in each individual in biometric parameters during the 2-year evaluation (anterior chamber depth [ACD]; lens thickness [L]; vitreous chamber depth [VCD]; and Axial Length [AL]). We then performed non-parametric one-way ANOVA using Wilcoxon (Kruskal-Wallis) to evaluate the significance of the intragroup slope. For statistical purposes,  $P < 0.05$  was considered significant.

### 7.3 Results

#### 7.3.1 Baseline Values

Table 9 shows the baseline data. No significant ( $P > 0.05$ ) differences were seen among the groups in gender, age, M refractive error component, keratometry, corneal eccentricity, pachymetry, ACD, lens thickness, vitreous chamber, or AL.

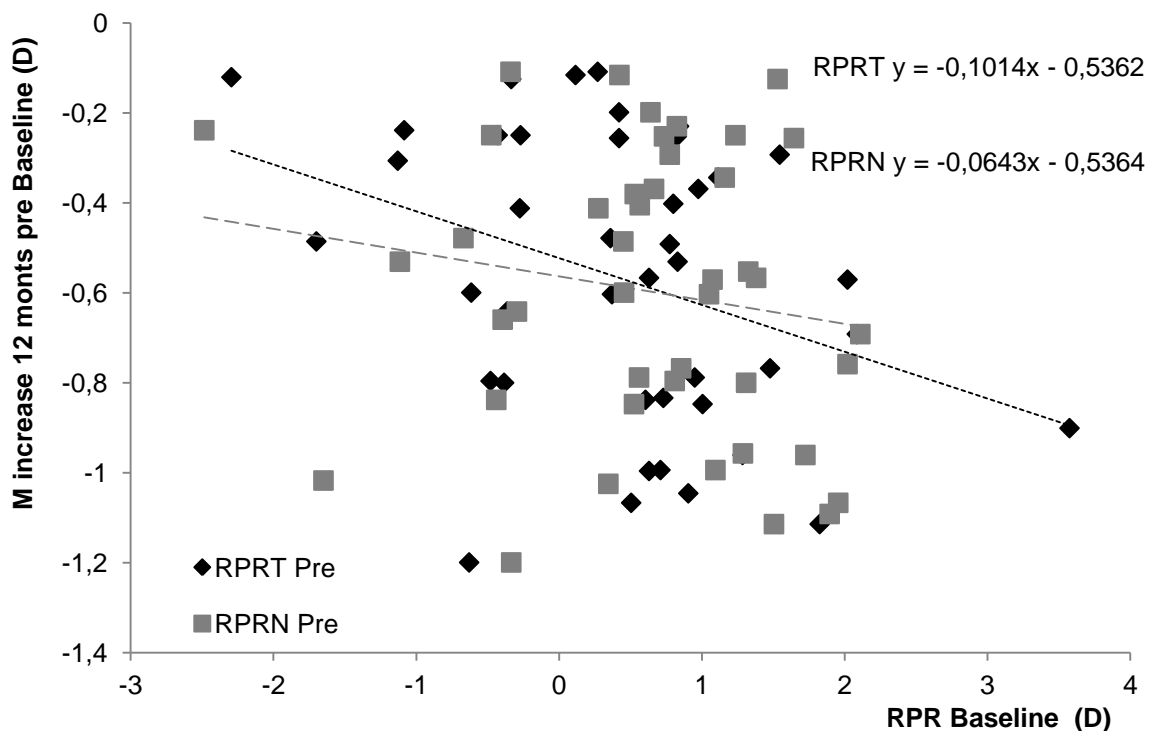
	All			Completed (24 month)			Discontinued		
	SRRG	OK	SV	SRRG	OK	SV	SRRG	OK	SV
<b>Male;Female</b>	11;19	16;13	20;21	8;11	10;8	13;8	3;8	6;5	7;13
<b>Age</b>	13.07±2.11	12.48±1.50	13.06±2.51	13.34±1.95	12.27±1.76	13.09±2.79	12.21±2.17	13.45±1.07	12.88±2.70
<b>M (D)</b>	-3.76±2.04	-3.44±2.18	-3.11±1.53	-4.46±1.69	-3.51±2.13	-3.61±0.98	-3.62±2.20	-2.86±2.38	-2.03±0.91
<b>Flat K (mm)</b>	7.72±0.21	7.86±0.26	7.83±0.23	7.67±0.17	7.79±0.30	7.81±0.20	7.77±0.25	7.85±0.21	7.92±0.28
<b>Steep K (mm)</b>	7.57±0.21	7.69±0.27	7.71±0.23	7.53±0.17	7.62±0.29	7.66±0.21	7.62±0.27	7.68±0.21	7.81±0.26
<b>Eccentricity</b>	0.48±0.11	0.45±0.08	0.53±0.09	0.47±0.11	0.44±0.08	0.53±0.08	0.49±0.10	0.47±0.08	0.51±0.10
<b>Pachymetry</b>	542±38	537±18	542±28	534±29	538±17	537±24	559±47	547±32	547±547
<b>A Chamber</b>	3.84±0.27	3.85±0.23	3.81±0.29	3.84±0.24	3.83±0.19	3.85±0.24	3.86±0.25	3.84±0.24	3.82±0.34
<b>Lens</b>	3.47±0.20	3.46±0.18	3.51±0.18	3.51±0.19	3.53±0.19	3.49±0.19	3.39±0.20	3.41±0.10	3.54±0.13
<b>Vitreous C</b>	17.08±0.99	17.46±0.95	17.04±0.74	17.04±0.91	17.23±1.02	17.37±0.83	17.24±1.15	17.48±0.78	16.76±0.79
<b>Axial Length</b>	24.38±0.98	24.77±0.89	24.36±0.81	24.38±0.90	24.58±0.95	24.70±0.87	24.46±1.12	24.71±0.71	24.11±0.88

**Table 9.** Comparison of the mean ± standard deviation and gender proportion of the total of subjects who were initially included into the study, participants who completed the study and those who discontinued after 12 months. (SRRG) Soft Radial Refractive Gradient, Single Vision (SV) and orthokeratology (OK).

### 7.3.2 Relative Peripheral Refractive Error related to myopia increase.

A small but significant correlation was found between the baseline sphere and the amount of M RPRE for the temporal and nasal retina ( $r^2=-0.279$ ;  $P=0.02$ ; and  $r^2=-0.223$ ;  $P=0.05$ , respectively), with higher central myopes also having higher degrees of relative peripheral hyperopia. The baseline refractive sphere was highly correlated with the amount of myopic progression before baseline ( $r^2=0.542$ ;  $P<0.0001$ ).

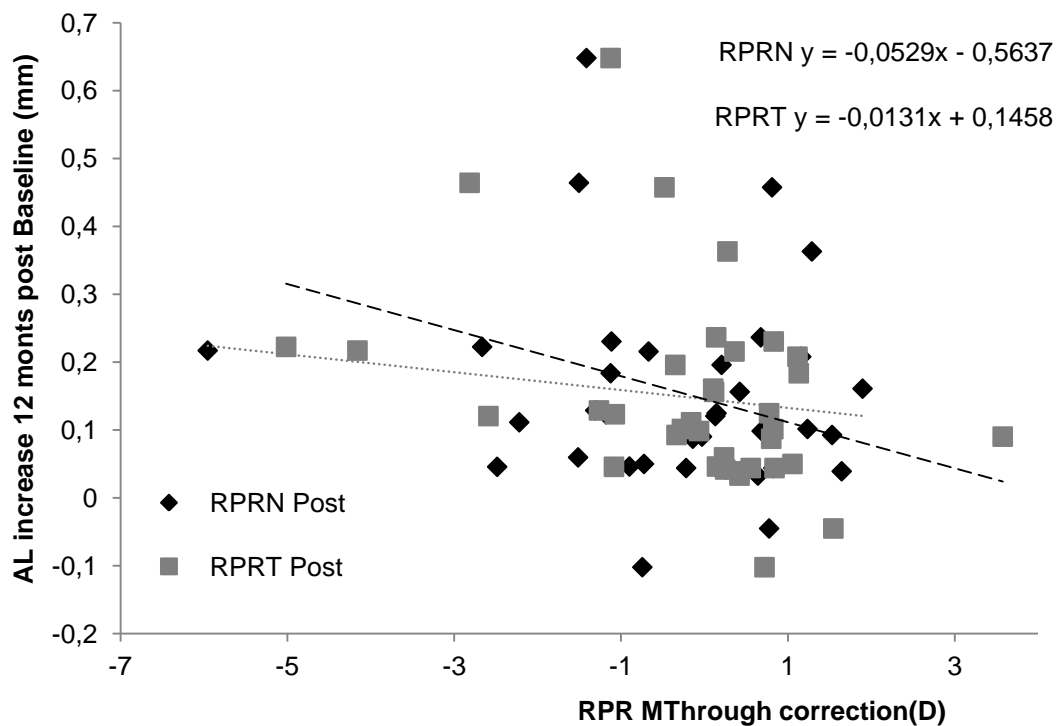
Significant correlations were found between the baseline RPRE-M (RPRE as the spherical equivalent of refraction “M”) at 30 degrees and the rate of myopic progression during 1 year before baseline. The values were significance at the temporal and nasal retina ( $r^2=-0.295$ ,  $P<0.01$ ; and  $r^2=-0.254$ ;  $P<0.05$ , respectively), suggesting that higher degrees of peripheral hyperopia were associated with greater central progression during 1 year before the trial (Figure 41). No correlations were found between the RPRE-J0 and RPRE-J45 (RPRE as



**Figure 41.** M increase from 12-month pre-treatment to baseline related to RRP M value at Temporal and Nasal retina. Temporal and nasal retina was significant ( $p=0.01$  and  $p=0.02$ ). Every 1.00 D of hyperopic RRP M Temporal value is related with an -0.10 D. and RRP Nasal with -0.07 D extra increase on annual M value. Regression dots line for RPRT and discontinued line for RPRN.

the horizontal and oblique astigmatic components of refraction “J0” and “J45”, respectively), nasal or temporal, refraction components, and the myopic increase during 1 year before the baseline evaluation.

The RPRE also was measured at 30 degrees of the nasal and temporal retinal eccentricities at baseline through the experimental lens. No correlation was found between the myopic RPRE-M measured with the SRRG at the nasal ( $P=0.270$ ) and temporal ( $P=0.940$ ) eccentricities and the amount of refractive or AL change for the first year in the SRRG group. Moreover, the baseline RPRE (M, J0, and J45) was not correlated significantly with the myopia refractive change at 1 year in this group.



**Figure 42.** Axial length increase related to RPR in nasal and temporal retina measured through the SRRGL (experimental group) and glasses (control group).

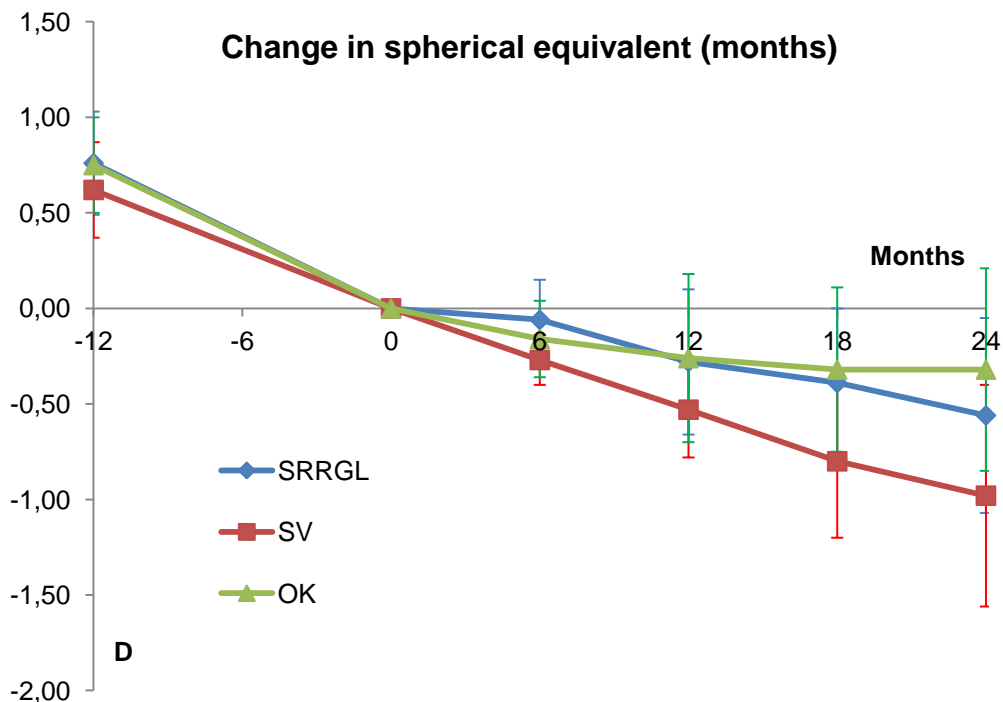
However, the RPRE-M at the temporal and nasal retina measured in all participants through the corresponding visual correction (soft experimental lenses and glasses) was correlated with the increase in the AL for the first year of treatment (RPRE-N,  $r^2=-0.400$ ;  $P<0.001$  and RPRE-T,  $r^2=-0.241$ ;  $P<0.05$ ). Figure 42.

### 7.3.3 Spherical Equivalent: Changes at 6, 12, 18 and 24 months.

All groups had similar rates of progression over the year before recruitment. The mean values were  $-0.62 \pm 0.25$  D/year,  $-0.75 \pm 0.25$  D/year, and  $-0.76 \pm 0.27$  D/year for the SRRG, OK, and SV groups, respectively ( $P=0.156$ ). The SV group had

Spherical Equivalent Changes (D)					
	12- Months Pre	6-Months	12-Months	18-Months	24-Months
<b>SRRGL</b>	$-0.76 \pm 0.27$	$-0.06 \pm 0.21$	$-0.28 \pm 0.38$	$-0.39 \pm 0.39$	$-0.56 \pm 0.51$
<b>SV</b>	$-0.62 \pm 0.25$	$-0.27 \pm 0.13$	$-0.53 \pm 0.25$	$-0.80 \pm 0.40$	$-0.98 \pm 0.58$
<b>OK</b>	$-0.75 \pm 0.25$	$-0.16 \pm 0.20$	$-0.26 \pm 0.44$	$-0.32 \pm 0.43$	$-0.32 \pm 0.53$
Multiple Comparisons Contrast (p values)					
<b>SV-SRRGL</b>	0.66	<b>&lt;0.0001*</b>	<b>0.01*</b>	<b>0.001*</b>	<b>0.01*</b>
<b>SV-OK</b>	0.13	0.137	<b>&lt;0.0001*</b>	<b>&lt;0.01*</b>	<b>0.03*</b>
<b>SRRGL-OK</b>	0.55	0.092	0.163	0.790	0.965

**Table 10.** Mean spherical equivalent increases and SD all long of the 2 years study in 6 months steps. Previous annual increase is also showed on first column for SRRGL. Soft Radial Refractive Gradient Lens. SV. Single Vision. OK. orthokeratology. Significant results are marked with an asterisk and multiple comparisons are also plotted.



**Figure 43.** Mean and SD of myopia progression (spherical equivalent refraction). SRRGL. Soft Radial Refractive Gradient Lens. SV. Single Vision. OK. orthokeratology.

higher changes in spherical equivalent (M) than the SRRG and OK groups during the full length of the study. After 2 years, the mean rates of myopic progression for the SRRG, OK, and SV groups were  $-0.56\pm 0.51$  D,  $-0.32\pm 0.53$  D, and  $-0.98\pm 0.58$  D, respectively. This represents a reduction in myopic progression of 43% and 67% for the SRRG and OK groups, respectively compared to the SV group. The difference, although larger in the OK group, did not differ significantly ( $P=0.163$ ) from the SRRG group. Table 10 and Figure 43 show the mean myopic progression for the three groups at each 6-month interval for the 2 years of the study.

#### **7.3.4 Biometric changes at 6, 12, 18 and 24 months.**

The AL increased more in the SV group compared to the SRRG and OK groups, respectively; the difference between the SRRG and SV groups was not significant and only approached statistical significance at 2 years visit ( $P=0.08$ ). The increase in AL in the OK group was significantly lower at all visits compared to the SV group. The mean increases in AL at 2 years were  $0.38\pm 0.21$  mm,  $0.32\pm 0.20$  mm, and  $0.52\pm 0.22$  mm for the SRRG, OK, and SV groups, respectively. In other words, the AL in the SRRG and OK groups increased 27% and 38% less than in the SV group over 2 years. The results are listed in Table 10 and Figure 44.

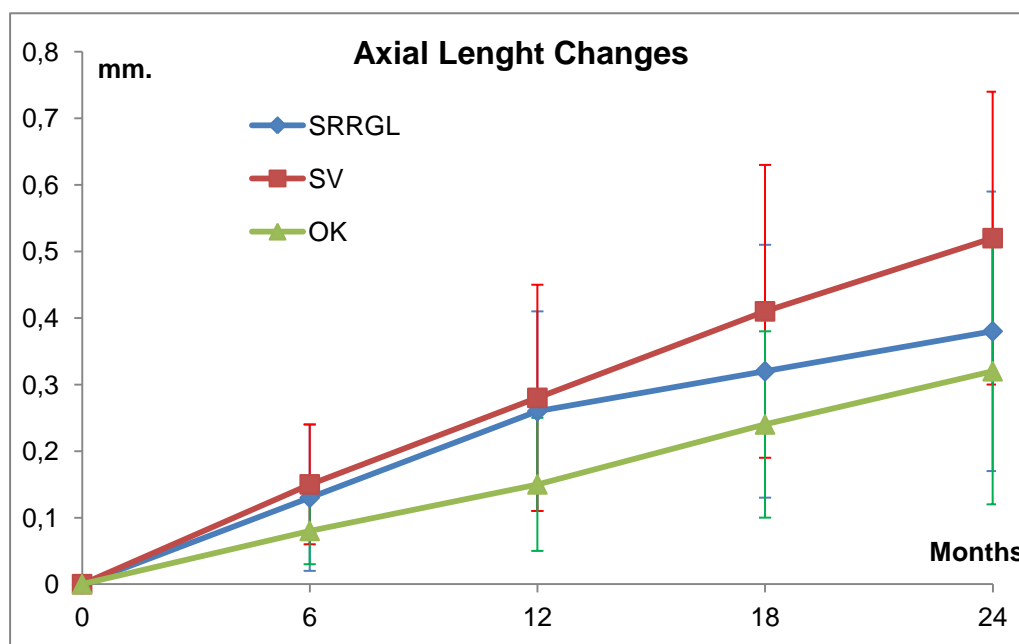
The ACD changes at 2 years were  $0.16\pm 0.18$  mm,  $0.11\pm 0.11$  mm, and  $0.20\pm 0.17$  mm for the SRRG, OK, and SV groups, which corresponded to 20% and 45% lower increases in the ACD in the SRRG and OK groups compared to the SV group. The differences did not reached significance at any visit.

Crystalline lens biometry did not change in the SRRG group. There was a small increase in the OK group ( $0.02\pm 0.05$  mm) that was significant at 12 and 18 months and 2 years ( $P<0.05$ ) and a slight decrease in thickness in the SV group ( $-0.02\pm 0.05$  mm).

The vitreous chamber increased by  $0.23\pm 0.20$  mm,  $0.18\pm 0.21$  mm, and  $0.34\pm 0.23$  mm in the SRRG, OK, and SV groups, respectively, which corresponded to a 32% lower increase in the SRRG group and a 47% lower

Biometric Changes (mm)				
	6-Months	12-Months	18-Months	24-Months
Anterior Chamber				
<b>SRRGL</b>	0.04±0.12	0.13±0.14	0.13±0.16	0.16±0.18
<b>SV</b>	0.08±0.12	0.14±0.20	0.17±0.15	0.20±0.17
<b>OK</b>	0.03±0.04	0.05±0.08	0.09±0.09	0.11±0.11
Lens				
<b>SRRGL</b>	-0.01±0.05	-0.02±0.06	-0.01±0.04	0.00±0.06
<b>SV</b>	-0.02±0.03	-0.04±0.06	-0.03±0.05	-0.02±0.05
<b>OK</b>	0.00±0.02	0.01±0.04	0.01±0.05	0.02±0.05
Vitreous Chamber				
<b>SRRGL</b>	0.09±0.09	0.15±0.16	0.20±0.14	0.23±0.20
<b>SV</b>	0.09±0.09	0.18±0.18	0.27±0.22	0.34±0.23
<b>OK</b>	0.05±0.06	0.11±0.13	0.16±0.17	0.18±0.21
Axial Length				
<b>SRRGL</b>	0.13±0.11	0.26±0.15	0.32±0.19	0.38±0.21
<b>SV</b>	0.15±0.09	0.28±0.17	0.41±0.22	0.52±0.22
<b>OK</b>	0.08±0.05	0.15±0.10	0.24±0.14	0.32±0.20
Multiple Comparisons Contrast for Axial Length (p values)				
<b>SV-SRRGL</b>	0.206	0.800	0.163	0.070
<b>SV-OK</b>	<b>0.02*</b>	<b>0.005*</b>	<b>0.006*</b>	<b>0.008*</b>
<b>SRRGL-OK</b>	0.214	<b>0.003*</b>	0.144	0.346

**Table 11.** Mean biometric increases (Anterior Chamber, Lens, Vitreous Chamber and Axial Length) and SD all long of the 2 years study in 6 month increases. SRRGL, Soft Radial Refractive Gradient Lens. SV, Single Vision. OK, orthokeratology. Significant results are marked with a asterisk.

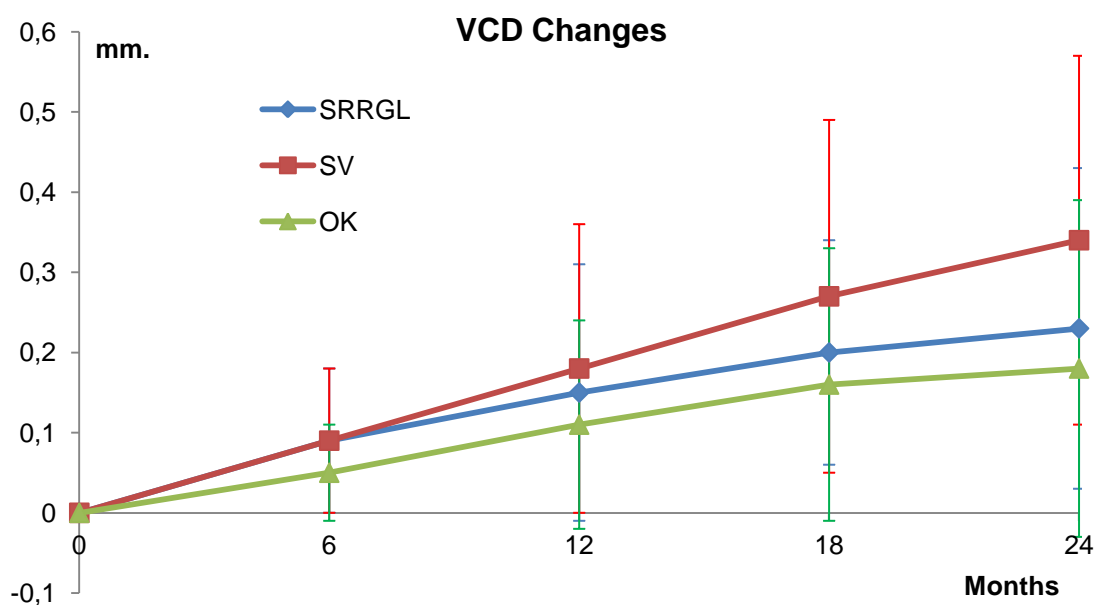


**Figure 44.** Mean and SD of Axial length progression in mm. SRRGL, Soft Radial Refractive Gradient Lens. SV, Single Vision. OK, orthokeratology.



increase in the OK group compared to the SV group. The differences obtained at 6, 12, and 18 months and 2 years were not significant.

The vitreous chamber increased by  $0.23\pm 0.20$  mm,  $0.18\pm 0.21$  mm, and  $0.34\pm 0.23$  mm in the SRRG, OK, and SV groups, respectively, which corresponded to a 32% lower increase in the SRRG group and a 47% lower increase in the OK group compared to the SV group. The differences obtained at 6, 12, and 18 months and 2 years were not significant (Figure 45). Results from all parameters are shown in Table 11.



**Figure 45.** Mean and SD of Vitreous Chamber Depth change in mm. SRRGL, Soft Radial Refractive Gradient Lens. SV, Single Vision. OK, orthokeratology.

### 7.3.5 Slopes of the progression lines

The coefficient of determination  $R^2$  of the regression lines resulted in 0.83, 0.99, and 0.98 for the SRRG, OK, and SV groups, respectively. The AL growth slope was significantly higher in the SV group compared with the SRRG and OK groups (t: 147,  $P < 0.05$  and t: 141,  $P = 0.02$  for the SRRG and OK groups versus the SV group, respectively). The SRRG and OK groups did not differ significantly (t: 127;  $P = 0.430$ ). The median slopes were 0.016 (95% confidence interval [CI]; 0.010-0.017), 0.014 (95% CI, 0.009-0.018), and 0.022 (95% CI, 0.015-0.025), indicating a calculated axial growth of 0.18 mm/year (95% CI, 0.123-0.210), 0.16 mm/year

(95% CI, 0.115-0.216), and 0.26 mm/year (95% CI, 0.185-0.305) for the SRRG, OK, and SV groups, respectively.

The VCD change slope was significantly lower for the SRRG and OK groups compared to the SV group (t: 161,  $P < 0.01$  and t: 130,  $P = 0.05$  for the SRRG and OK groups versus the SV group, respectively). The SRRG and OK groups did not differ significantly (t: 119;  $p = 0.154$ ). The median slopes were 0.009 (95% CI, 0.004-0.010), 0.008 (95% CI, 0.004-0.012), and 0.012 (95% CI, 0.009-0.017). This represents an estimated VCD growth of 0.10 mm/year (95% CI, 0.061-0.136), 0.09 mm/year (95% CI, 0.052-0.151), and 0.15 mm/year (95% CI, 0.115-0.214) for the SRRG, OK, and SV groups, respectively.

The crystalline lens changes regression line slope was not significant in any group (t: 114,  $P = 0.229$ ; t: 149,  $P = 0.855$  for the SRRG and OK groups compared to the SV group, and t: 169,  $P = 0.747$  for the SRRG group compared to the OK group). The ACD changes were not significant for any combination; t: 182,  $P = 0.898$ ; t: 160,  $P = 0.458$  for the SRRG and OK groups versus the SV group, and t: 107,  $P = 0.956$  for the SRRG group compared with the OK group.

### **7.3.6 Corneal parameters**

The topographic and pachymetric parameters did not change significantly during the trial between the SRRG and SV groups. However, the mean keratometric reading changed in the SRRG group from  $7.60 \pm 0.16$  mm to  $7.56 \pm 0.16$  mm and pachymetry increased from  $534 \pm 29$  microns to  $542 \pm 27$  microns at 6 months and then returned to  $537 \pm 32$  microns at 2 years visit. The eccentricity remained almost unchanged during the study in all groups.

## **7.4 Discussion**

Both the SRRG and OK groups slowed progression of the refractive error by about 43% and 67%, respectively, and they slowed the ocular growth by about 27% and 38%, respectively; nonetheless this biometric data did not reach significance. While the SV group maintained the same trend of myopia progression throughout the 2 years of the study as before the study, the SRRG and OK groups showed a clear change in the refractive pattern after treatment by slowing the rate of myopic progression in both groups.

The main limitation of the current study was the small number of subjects who completed the study. In a recent investigation to evaluate the differences in myopia progression with a multifocal contact lens reported on the outcomes of 13 subjects arriving to the end of the 24 months from 40 initial subjects initially enrolled (McVey, 2010; Schaeffel, Feldkaemper, Malecaze, & Mahieu, 2011). Although our drop-out rate was high (~42%) it is similar to the observed on another recent study about DISC lenses (Siu et al., 2014), and it was similarly distributed in the three groups. Further, the differences between groups were higher than those we initially expected. Therefore, we still maintained a statistical power of 80% to detect differences of 0.75 D and 0.20 mm in refractive changes and axial elongation between the SV group and the other groups with a minimum of 10 subjects in each group. Despite this, further studies with more patients are necessary to confirm the current results.

Our findings supported the myopic progression control effect reported in previous studies of soft multifocal center-distance contact lenses (Anstice & Phillips, 2011; Sankaridurg et al., 2011; Siu et al., 2014). The mechanism of the effect still needs to be determined with a long-term randomized clinical trial, but it seems clear that peripheral refraction has a potential role. Sankaridurg et al. (2011) reported a significant correlation between Relative Peripheral Refractive error measured with multifocal lenses at 30° and 40° in the nasal and temporal retina and progression of myopia. We failed to find a significant correlation between RRPE (nasal and temporal) and sphere equivalent or AL increase in the the SV and SRRGL groups, probably due to the reduced sample size. However, when all the subjects were considered, we found a significant correlation between M RPRE and AL change for the first year, and the regression line showed a trend for an inverse relation between a lower refractive increase and more myopic defocus, in nasal and temporal eccentricities. Refractive progression during the year before the trial was correlated with the RPRE at baseline for both retina eccentricities, suggesting that higher degrees of peripheral hyperopia were associated with greater central progression during 1 year before the trial. The baseline sphere also was correlated significantly with the RPRE in the nasal and temporal retina and the amount of baseline sphere was correlated with the amount of progression before the trial, which agreed with the outcome that the nasal retina

seems to be related more with myopic progression (Faria-Ribeiro et al., 2013) and relative peripheral hyperopia associated with the amount central myopia (Sng et al., 2011). Nevertheless, in a large population-based cohort study, Mutti et al (Mutti, Sinnott, et al., 2011) showed that the RPRE was not associated with risk of axial elongation and they concluded that it seemed to exert little consistent effect on the risk of onset of myopic refractive error. Moreover, in a recent study, the baseline relative peripheral hyperopia was not associated with a greater likelihood of becoming myopic or myopia progression (Sng et al., 2011). In the current sample, all subjects were myopes with a minimal progression of 0.30 D/year, and the relationship between the RPRE with the refractive correction was correlated with the amount of increase in the AL after 1 year of treatment. More research is needed to elucidate the relationship between the hyperopic RPRE and likelihood of progression.

Another potential limitation was the measurement of the biometric data done with ultrasonography that requires contact with the eye. This should not be problematic in the hands of an experienced technician. Further, this instrument allowed us to obtain partial measures of the anterior and posterior dimensions of the eye in addition to the crystalline lens thickness. Biometric data such as the ACD change failed to reach significance, although there was a lower increase by 45% in the OK group and 20% in the SRRG group compared with the SV group. The lens thickness increased slightly in the OK group after 2 years (0.02 mm); although it was significant, it may have resulted from increased corneal aberrations (Hiraoka et al., 2014), The changes were small and more investigation is needed. The vitreous chamber increased less in the SRRG and OK groups compared with the SV group, i.e., about 32% and 47%, respectively, but it was not significant at any visit.

We do not know why the refractive change slowed twice as much as the axial increases. A possible limitation of the study was less precise measurement of axial elongation with A-scan ultrasonography compared to partial coherence interferometry. Ultrasound biometry had been largely used in longitudinal studies of myopia in children as in the CLEERE.(Mutti et al., 2007) or COMET Studies (Gwiazda et al., 2003). Although A-scan ultrasonography is considered sensitive

to changes in the AL and VCD equivalent to 0.25 D, it may be a useful technique to assess changes in ocular components in children (Kurtz, Manny, & Hussein, 2004). In addition, during the study the measurement methods did not vary and one expert optometrist performed all measurements. Regardless, the fact that we may not discard an excess of pressure when data was acquired, the VCD also remained non-significant. A recent study over a 3-year period on myopia control with OK also showed discrepancies between the refractive and biometric results. Although the OK group progressed -0.12 D and the control (soft lens) group progressed -1.01 D, the outcomes failed to show AL differences measured by ultrasound between the test and control groups. The authors explained that this finding was due to the high variability between the multiple sites of acquisition (Davis et al., 2015). In our case, one expert examiner collected the data using the same procedure and instrument. Moreover, previous studies found a similar difference between the refractive and biometric results. For example Walline et al. on a study of myopia control with a soft multifocal contact lens obtained a reduction of 29% and 50% for AL and refractive increase respectively (Walline & Greiner, 2013), and OK results reported by Santodomingo-Rubido showed a 32% reduction effect on AL growth (Santodomingo-Rubido, 2012), which is much lower than the normal control effect values reported with OK in Asian children (~50%). One possible cause of the bias on these studies may be the ethnicity of the sample, but all the children that participated to the current study were Caucasian. These children have a lower ratio of myopia/AL increase than Asian children. In the CLEERE study the differences in AL growth between emmetropic and myopic children were 0.21 mm/year for the Asian children compared with 0.14 mm/year for the Caucasian children. Moreover, in emmetropic children the AL increased steadily by about 0.10 mm/year compared with the myopic sample at 0.31 mm/year (Mutti et al., 2007). This means that a 2-year increase in AL for emmetropes is roughly 0.20 mm. Moreover, seven children were not included in the study due to a low myopia increase and finished the 2-year visit with a refractive change of  $-0.09 \pm 0.27$  D and an AL change of  $0.19 \pm 0.14$  mm. Hence, it is illogical to calculate the percentage of myopia control without previously subtracting the emmetropic normal rate of AL growth in all samples. In our case, the AL increase after subtract a 0.09 mm /year of non-progressing children group

resulted for 2 years in 0.18 mm in the SRRG group and 0.32 mm in the SV group. Those results represent 43% and 62%, which is much more in agreement with the refractive results.

Keratometry and pachymetry did not show any significant changes during the study in any groups. In fact, the keratometric variations were considered to readjust the refractive changes from baseline values to avoid confusing results due to anterior corneal changes induced by the soft contact lenses. A limitation of this study was the fact that the uncorrected refractive state of the OK group over the 2 years of the study was impossible to measure due to the induced corneal changes. For this reason, the refractive values in the OK group were evaluated with the lenses on, and to avoid possible lens deformation a final value was adjusted after the power changes of the anterior optical surface of the lens.

Despite the fact that we did not find significant differences between the direct data of the VCD and AL for the SRRG and SV groups, the comparison of the slopes of ocular growth provided clear differences. The slope of the regression line showed the rate of ocular change for each component. This may be a reliable and novel method to analyze ocular changes, and thus may be useful in future studies of myopia control and ocular growth, leading to a clear understanding of the speed of the ocular changes for each component. The VCD and lens thickness increased similarly among all participants irrespective of their group. The VCD and AL showed similar results, meaning that both variables are well correlated and this eliminates the possibility of a shortened AL by excess pressure, and hence a reduced ACD, at the time of data collection

orthokeratology is currently considered the best optical correction system in myopia control (González-Méijome et al., 2015; Si et al., 2015). Studies have shown that the effect on AL grow retention is between 30% and 63%, when compared to SV or monofocal contact lens. In this study we failed to find a decrease of AL grow higher than 30%. Both SRRG and OK groups showed a similar myopic control effect after 2 years, which suggests that SRRG lens is comparable in this study to OK regarding the AL growing control effect. This effect was consistent during the 2 years of the study. Although the refractive retention effect was better in the OK group with respect the SRRG group (67%

and 43% respectively), the SRRG Lens seems a promising optical device that may help to control myopia in children.

## **Capítulo 8. SUMARIO, CONCLUSIONES Y TRABAJO FUTURO**

### **8.1 Sumario**

La miopía es el defecto refractivo más extendido en el mundo. Los riesgos asociados incluyen patologías como glaucoma, desprendimiento de retina, maculopatía o cataratas entre otros y su probabilidad de aparición se incrementa en función de la cantidad de miopía. El hecho de reducir la progresión anual actúa a nivel preventivo a largo plazo. Por ello la investigación dirigida a frenar o controlar el incremento de tamaño en el ojo miope no ha parado de aumentar en las últimas décadas. Las evidencias científicas más contundentes provienen de los estudios en animales. En ellos, se ha podido determinar que la retina periférica por si sola es capaz de guiar el crecimiento axial del ojo. Numerosos estudios longitudinales randomizados han mostrado que la ortoqueratología tiene una efectividad razonable de alrededor del 50% en controlar la progresión de la miopía, y más recientemente las lentes de contacto multifocales han contribuido a apoyar la teoría en la que la retina periférica es la responsable principal del mecanismo regulador del cambio de tamaño ocular. En concreto, se ha relacionado en los humanos con el desenfoque hipermetrópico sostenido, el cual tanto la ortoqueratología como las lentes multifocales modifican, adelantándolo y, de este modo, estimulando un bloqueo en el tamaño del ojo. Otras teorías sostienen la implicación de las aberraciones ópticas o el retraso acomodativo. Por otra parte, siguen existiendo otras muchas desde la genética hasta la presión intraocular. Si bien no son excluyentes, en la actualidad, son muchos y muy variados los retos planteados en la investigación sobre la miopía. La prevención de la miopía en los niños y jóvenes tiene importantes implicaciones de salud y es un área de estudio prioritaria para los profesionales al cargo de la atención visual. Debido a que la imagen que recibe la retina se puede manipular, el interés mundial en el control de miopía en humanos se centra en desarrollar correcciones ópticas que puedan modificar la imagen en retina y, en consecuencia, controlarla potencialmente, así como frenar el crecimiento no coordinado del globo ocular.



A día de hoy no existía un diseño de lente RGP e hidrofílico de gradiente refractivo radial de potencia con un estudio clínico que valorara de forma objetiva y subjetiva la calidad de visión del ojo, la modificación de la refracción periférica y el posible efecto de freno en la progresión de la miopía. En esta tesis se ha trabajado para dar respuesta a todas estas cuestiones utilizando el diseño experimental desarrollado y patentado con tal fin.

Una fuerte limitación en el material RGP ha sido la pérdida de participantes en el estudio longitudinal. Igualmente ha sucedido, en el estudio longitudinal con material hidrofílico en el cual, la disminución de participantes también mermó la potencia estadística. Sin embargo, los resultados obtenidos muestran que los diseños de lente de contacto que modifican la óptica del ojo y que, en especial cambian la refracción en retina periférica (adelantando la imagen) son elementos que potencialmente permitirán en el futuro ralentizar, sino detener, la progresión de la miopía, realizando a su vez, un proceso de prevención de patologías oculares relacionadas con la cantidad de miopía existente en un ojo.

Esta tesis se ha desarrollado en seis estudios principales:

El primero incluye los resultados de los esfuerzos para diseñar, patentar, validar y comprender cómo una lente de contacto de gradiente radial de potencia puede ralentizar el incremento de refracción y el aumento de longitud axial en los miopes jóvenes. La elección del lente de contacto para realizar el prototipo obedeció a la estabilidad en el ojo y a mantener el centrado incluso en el movimiento. El diseño de gradiente de potencia es único e innovador y fue concebido para obtener un cambio de refracción periférica necesaria para producir una imagen por delante de la retina en ojos miopes. Para determinar la validez del diseño y la adición utilizada se realizó un estudio piloto inicial con los materiales hidrofílicos y gas permeables. La evaluación de los cambios refractivos periféricos eran los adecuados, las aberraciones ópticas estaban en correspondencia y, más importante, la calidad visual subjetiva de los pacientes era adecuada. Esto permitió avanzar hacia las siguientes etapas.

Los siguientes dos estudios midieron las modificaciones de refracción periférica inducida por las lentes, las aberraciones ópticas, sensibilidad al contraste (CS),

la agudeza visual y Lag acomodativo. Ambos materiales resultaron en un cambio miópico de la imagen periférica, suficiente para colocar el foco delante de la retina periférica en casi todos los miopes evaluados. Sorprendentemente, la agudeza visual y la sensibilidad al contraste no mostraron un empeoramiento significativo y se pudo concluir que este diseño era adecuado para un uso normal en niños. Al mismo tiempo, las aberraciones ópticas, especialmente el coma y la aberración esférica incrementaron significativamente, lo que ha sido recientemente relacionado con el control de la miopía. El retraso acomodativo, otro factor considerado frecuentemente en el pasado para frenar la miopía, mostró su reducción al medirlo a través de las lentes experimentales, lo que sugiere una imagen cercana a fovea durante la lectura y, por tanto, ópticamente inhibidora.

Los dos últimos estudios se diseñaron para establecer la tasa de control de la miopía inducidos por las lentes. Desafortunadamente, el estudio con material RGP sufrió una gran pérdida de sujetos a lo largo del seguimiento, en gran parte motivado por un problema de confort, y finalmente se analizó un solo caso. Por otra parte, las lentes de contacto experimentales fabricadas en material hidrofílico mostraron una desaceleración de la miopía de un 43% en valor refractivo y de un 27% en longitud axial. Si bien las diferencias en las medidas de longitud axial no resultaron estadísticamente significativas, sí lo fue el valor de la pendiente del incremento axial. Más aún, el grupo experimental y el control con ortoqueratología no mostraron diferencias entre sí. Esto es muy relevante ya que la ortoqueratología es aceptada como técnica que frena la miopía. En suma, las lentes experimentales mostraron un control de la miopía prometedor, si bien otros diseños basados en los conocimientos aportado en esta tesis podrían incluso aumentar su efectividad.

Uno de los puntos clave y aportación de esta tesis es la implementación de la medida de la pendiente de incremento de la miopía previo al inicio del estudio para cada individuo. Con ello es posible evaluar el cambio de trayectoria en la progresión de la miopía con respecto al tratamiento independientemente del tipo de progresión. Otra innovadora aportación consiste en comparar la pendiente de la recta de regresión para el cambio biométrico en lugar de hacerlo sólo con el

valor final del periodo estudiado. Esto aporta una mayor fiabilidad de datos y una menor dispersión.

## **8.2 Trabajo futuro**

Es necesario llevar a cabo estudios a largo plazo de los tratamientos de lentes de contacto realizados en esta tesis para confirmar los datos obtenidos de los ensayos clínicos relacionados con la misma, ampliar los resultados expuestos en este documento, y abordar cuestiones aún no resueltas.

El proceso de diseño y optimización de una lente de contacto sobre un ojo teórico modificable como el de Atchison es una potente herramienta, y se presenta en esta tesis integrando un conjunto de técnicas que pueden ser de interés para futuros diseños. Mejoras en este modelo deben incluir las variables biométricas conseguidas de la población objetivo y el trabajo con un ojo asimétrico. Estas medidas deben ser realizadas con un biómetro óptico sin contacto, el cual provee de una precisión mucho mayor que el basado en ultrasonidos. Para ello se deberá medir fuera de eje, reconstruir el camino óptico a partir de los valores y recrear la geometría retiniana tipo en un niño miope. Un modelo de ojo más cercano al real permitirá desarrollar ópticas personalizadas y validar los modelos antes de su inserción en el ojo.

La medición de la refracción periférica en esta tesis se ha realizado utilizando un auto refractómetro queratómetro. Las limitaciones de la técnica son muchas. Es lenta, tediosa y poco precisa, y se tiene tendencia a medir tan sólo el meridiano horizontal en visión lejana. Para superar algunas de estas limitaciones ya se han desarrollado nuevos instrumentos basados en aberrometría Hartmann–Shack. Pero todavía queda por resolver cómo realizar un mapa refractivo de un área amplia de la retina.

Las teorías que utilizan la óptica ocular para plantear elementos ópticos que potencialmente puedan controlar la miopía no son excluyentes entre sí. De hecho, en el momento que se modifica la refracción periférica, adelantándola, se incrementa invariablemente la aberración esférica positiva. Si además las lentes no mantienen el centrado, la aberración comática se multiplica. Debido a que ambas aberraciones han sido relacionadas con un efecto inhibitor del

crecimiento ocular, este descubrimiento es beneficioso. Por otra parte, al aumentar la aberración esférica positiva, la respuesta acomodativa se modifica para mantener maximizada la calidad visual y acercar el punto de focalización disminuyendo la borrosidad en fóvea y adelantando las imágenes en el resto de la retina.

La relación entre la magnitud de la aberración esférica y la eficacia del tratamiento debe ser investigada. Debido a las diferencias inter-sujetos en la aberración esférica, los cambios con la acomodación, el tamaño pupilar y la respuesta pupilar/acomodativa a la visión de cerca, las lentes multifocales o de gradiente de potencia no inducen necesariamente la misma cantidad de aberración esférica en todos los individuos. Para cualquier dispositivo óptico considerado como un tratamiento anti miopía, será importante cuantificar tanto la aberración esférica impuesta por el tratamiento como la resultante inducida. Y a partir de ese punto, correlacionar la aberración esférica y otras aberraciones inducidas con la efectividad en el control de la miopía.

Fue sorprendente observar que el incremento de aberraciones inducido no repercutía en la calidad de visión subjetiva, evaluada con la sensibilidad al contraste. Investigar los mecanismos neurales de adaptación a la distorsión de la imagen puede ser aplicado a las técnicas quirúrgicas que inducen aberraciones ópticas en el ojo, tales como la cirugía refractiva o la ortoqueratología. No está claro cómo la leve disminución en las frecuencias espaciales medias de la sensibilidad al contraste y la disminución de la calidad óptica objetiva pueden influir en la regulación del cambio de los elementos ópticos y el tamaño del ojo. Esta combinación también debería ser investigada.

No podemos olvidar que aunque en esta tesis se ha correlacionado la cantidad de refracción relativa periférica por detrás de la retina (hipermétrope) con la progresión de la miopía, también se asoció la RRP con la cantidad de miopía y ésta con la rapidez de progresión. Por tanto, queda por investigar si la refracción relativa periférica miópica es consecuencia y no causa de la miopía misma. Trabajos longitudinales en este área permitirán dilucidar la importancia de la retina periférica y orientarán los diseños del futuro.

Por último, los estudios longitudinales dirigidos a evaluar tratamientos que busquen el control del cambio ocular en la miopía, deberán incluir, como se ha realizado en esta tesis, sujetos con un mínimo determinado de incremento anual. Hay que tener en cuenta que éste, curiosamente no se produce de modo lineal. Por ello, la medida de al menos dos años antes del tratamiento es muy recomendable. De hecho, los niños descartados en el reclutamiento del último estudio por baja progresión, no mostraron apenas cambios refractivos en los siguientes 24 meses y un cambio en longitud axial de 0.09 mm/año. Ello indica que en trabajos futuros que evalúen el cambio de longitud axial en comparación a un grupo control se deberá restar, en los dos grupos, al incremento axial medido el que naturalmente tienen los niños sin progresión. Sólo así se podrá estimar adecuadamente el porcentaje de efecto refractivo al usar la medida de cambio biométrico.

A partir de la discusión de los principales resultados y conclusiones citadas anteriormente surgen nuevas preguntas que han de abordarse en el futuro utilizando los conocimientos adquiridos durante la preparación de la presente Tesis. Debe llevarse a cabo una investigación adicional, que implica estudios a largo plazo de los tratamientos con las lentes de contacto desarrolladas en este compendio y confirmar los resultados de los resultados de los ensayos clínicos expuestos en este documento, así como los relacionados el mismo, para abordar aún aspectos no resueltos. Estas consideraciones indican la necesidad de:

- i. Estudiar la efectividad a largo plazo del control de miopía con el diseño en material GP en comparación con lentes de ortoqueratología. Con las lentes GP la calidad óptica es superior a lentes hidrofílicas y el cambio en refracción relativa periférica es más simétrico, por lo que se estima que su potencial debe ser superior al de estas últimas en control de la miopía.
- ii. Realizar un estudio longitudinal cruzado intrasujeto con la lente Amiopik para determinar su efectividad y descartar influencias de edad, sexo, distancia de trabajo, horas de estudio, tiempo dispuesto al aire libre, incremento particular para cada ojo, número de padres miopes, educación o nivel sociocultural.

- iii. Determinar la relación entre la magnitud de la adición y el grado de control de la miopía. Debido a las diferencias entre los sujetos en la refracción periférica, y la respuesta pupilar en visión próxima, las lentes de gradiente refractivo radial no inducen necesariamente la misma cantidad de aberración esférica o cambio en la refracción en todos los individuos. De hecho, para cualquier elemento óptico considerado como tratamiento anti-miopía, será importante cuantificar tanto la aberración esférica impuesta como la modificación en la refracción periférica inducida. La relación entre estas dos cantidades no es predecible y puede ser no lineal. Desarrollar una metodología que pueda cuantificar y predecir, además de estar al alcance del clínico es de alta importancia.
- iv. Evaluar el cambio en refracción periférica inducido por los diseños desarrollados en esta tesis mediante la Strehl ratio de la MTF (modulation transfer function), ya que se ha revelado cómo el mejor acercamiento para determinar el mejor plano imagen, y por tanto, es posible calcular el error acomodativo con referencia a este. El desarrollo de esta metodología permitirá un acercamiento mucho más preciso que el utilizado actualmente para medir y evaluar la refracción en eje y fuera de él. De hecho, esto permitirá determinar mejor la adición necesaria.
- v. Estudiar el cambio en LAG acomodativo y realizar un estudio en función de este y su modificación por las lentes experimentales. Si el LAG acomodativo tiene una influencia en el control de la miopía, la cantidad de adición o aberración esférica necesaria para cada individuo derivará en este y no de los valores de refracción periférica.
- vi. Encontrar qué transmisibilidad a la luz y curva de transmitancia debe disponer el material ideal. A la luz de los últimos estudios debería permitir el paso de luz azul y de bajas longitudes de onda. Pero queda por determinar si es la luz solar o ciertas frecuencias espaciales las que ayudan como prevención en la aparición y progresión de la miopía. La realización de estudios a largo plazo con distintos materiales podría permitir un mayor conocimiento de este punto.

- vii. Simular con pruebas in vitro en banco óptico del modelo de la lente de gradiente refractivo para distintas ametropías y adiciones y medir la calidad óptica a través de la Función de Transferencia de Modulación.

### 8.3 Conclusiones

Las lentes de contacto experimentales de gradiente radial refractivo desarrolladas sobre un modelo de ojo teórico y con una adición progresiva desde el eje óptico hasta el borde pupilar, han demostrado un conjunto de modificaciones de la óptica ocular tales como el adelantamiento progresivo de la refracción relativa periférica, un incremento de aberración esférica positiva y comática y la disminución del retraso acomodativo en visión próxima o Lag, que son elementos constituyentes de teorías independientes sobre elementos ópticos influyentes en el desarrollo homeostático del ojo humano y, por ende, herramientas potenciales para el control de la miopía en niños. Así:

- i. Se ha diseñado la lente de contacto Amiopik de gradiente de potencia. Este diseño es único e innovador.
- ii. Se ha simulado su comportamiento en un ojo teórico y se ha comprobado que el diseño funciona según lo previsto. Se ha fabricado la lente en dos materiales diferentes, uno rígido gas permeable (RGP) y otro blando.
- iii. Se ha comprobado con estudios clínicos, que existe un de adelantamiento suficiente de la refracción periférica con ambos materiales.
- iv. Se ha comprobado clínicamente que la calidad óptica de las lentes es comparable a las lentes comerciales consideradas standard. Se han medido las aberraciones (esférica, coma y RMS de alto orden) y la CSF para verificar que la calidad óptica es adecuada para su uso.
- v. La calidad óptica alcanzada con lentes fabricadas en material rígido fue superior a la de los materiales blandos, con lo que aun queda por determinar si los primeros tienen un mayor potencial en control de la miopía que los segundos.
- vi. Los focos tangenciales y sagitales varían en Retina Nasal y Retina Temporal mostrando asimetría.

- vii. La refracción relativa periférica es dependiente de la refracción en eje, existiendo mayor hipermetropía relativa cuanto mayor es la miopía.
- viii. Con el modelo experimental en material hidrofílico, las aberraciones ópticas son mayores que con lente convencional, incrementando la multifocalidad y disminuyendo el Lag acomodativo.

Los resultados de los estudios clínicos longitudinales han corroborado el potencial de este diseño en la ralentización de la progresión de la miopía infantil y muestran resultados próximos a la ortoqueratología, técnica ampliamente validada hoy en día. En resumen, los cambios ópticos y la reducción de progresión relacionada con el uso de lentes de contacto experimentales de esta tesis son relevantes para comprender los mecanismos de elongación excesiva en el ojo miope, particularmente en niños y deberían ser considerados elementos terapéuticos preventivos de patologías oculares asociadas con la cantidad de miopía.

- ix. La determinación del incremento de miopía previo a un estudio es clave como criterio de inclusión y evaluación posterior individual sobre la efectividad del tratamiento. Para ello, los individuos deben ser monitorizados por un tiempo previo al estudio no inferior a 6 meses con la intención de parametrizar su progresión.
- x. El uso de la pendiente de la recta de regresión de la progresión refractiva y biométrica reduce la dispersión de datos e incrementa su fiabilidad.
- xi. El diseño en material RGP debe mejorar ya que el utilizado no ha conseguido el confort necesario para su uso en largos períodos.
- xii. El tratamiento ortoqueratológico constituye un criterio útil para evaluar la efectividad de cualquier intervención en el freno de la progresión de la miopía.



# Publicaciones, Patentes y Comunicaciones en Congresos relacionadas con esta tesis

## Publicaciones

1. Paune, J. (1993) Control de la miopía con lentes de contacto. Premio Nacional de Óptica y Optometría 1992. Monografías de Gaceta (4) Gaceta Óptica, 265: 1-47.
2. Pauné, J. (2010) Nuevo diseño de lente de contacto para ortoqueratología nocturna en la hipermetropía. Premio Nacional Colegio Ópticos-Optometristas. Madrid.
3. Paune, J., Lopes, D., Neves, H., Queiros, A., Quevedo, LL. (2011) Performance of a new special gp lens design for myopia control to produce peripheral myopization. Poster in Global Specialty Contact Lens Symposium; Las Vegas. (3º Poster award)
4. Pauné, J; Cardona, G; Quevedo, L., (2012). Toric Double Tear Reservoir Contact Lens in orthokeratology for Astigmatism. *Optom Vis Sci*, 38(4), pp.245–251
5. Paune, J., Lopes, D., Neves, H., Queiros, A., Quevedo, LL . González-Méijome JM. (. 2014) Peripheral myopization and visual performance with experimental rigid gas permeable and soft contact lens design. *Contact Lens Anterior Eye*. Dec;37(6):455-60
6. Pauné J, Queiros A, Lopes-Ferreira D, Faria-Ribeiro M, Quevedo L, Gonzalez-Meijome JM. (2015) Efficacy of a gas permeable contact lens to induce peripheral myopic defocus. *Optom Vis Sci.*; 92(5):596-603
7. Paune J, Thivent S, Armengol J, Quevedo LI, González-Méijome JM. (June 2015) Changes in peripheral refraction, higher order aberrations, and accommodative lag with a radial refractive gradient contact lens in young myopes. In review at *Eye & Contact Lenses*.
8. Paune J, Morales H, Armengol J, Quevedo LI, Faria-Ribeiro M González-Meijome JM. (July of 2015) Decrease in myopia progression with a radial refractive gradient contact lens and orthokeratology: A 2-year clinical trial. In review at *BioMed Research International journal*.

## Patentes

1. Lente de contacto terapéutica. Modelo de utilidad ES-1058102\_U. 2004.
2. Lente de contacto para Queratocono: Patente N° ES-2364829\_A1. 2011.
3. Lente de contacto. (Ortoqueratología de hipermetropía). Patente nº ES-2406380-B1. 2014.
4. Lente de contacto para el control de la miopía. Patente nº ES-2406381-B1. 2014.

## Comunicaciones congresos

1. (2011) Clinical performance of a new peripheral refractive gradient lenses for myopia stabilization. 8º Congresso Internacional de Optometria e Ciências da Visão. Unverisdade do minho. Braga. Portugal.
2. (2011) Clinical performance of a new peripheral refraction control gp lenses for myopia stabilization. Santander. Spain: ISCLS..
3. (2012) Control de la miopía con lentes de contacto. SIODEC. Sevilla.
4. (2012) Myopia update. Mediterranean Vision Meeting. Barcelona.
5. (2013) Control de la miopía con ortoqueratología. Seminario Internacional de ciencias de la vision. La Salle University. Bogota. Colombia.
6. (2013)Preliminary results on Myopia control with an Experimental Peripheral Gradient RGP & Soft Contact Lens Design. International Contact Lens Specialist Congress. Ashford. England.
7. (2014) Disminución de la progresión de la miopía con lentes de contacto de refracción periférica modificada. Resultados a 6 meses. 23 congreso internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica. Madrid.
8. (2014)Low myopia control. Is really different. Vision By Desing. Chicago. USA.
9. (2015) Ortoqueratología y lentes antimiopía. Contactum 2015. Universidade do Minho. Braga. Portugal.
- 10.(2015) Myopia control whit radial refractive gradient lenses. International Society of Contact Lens Specialist. Saint Gallen. Switzerland.

## BIBLIOGRAFÍA

- Adler, D., & Millodot, M. (2006). The possible effect of undercorrection on myopic progression in children. *Clinical & Experimental Optometry*, 89(5), 315–321. doi:10.1111/j.1444-0938.2006.00055.x
- Aller, T. A. (2002). Myopia progression control using bifocal contact lenses. Retrieved from <http://www.patentstorm.us/patents/6752499/fulltext.html>
- Aller, T. A., & Wildsoet, C. (2008). Bifocal soft contact lenses as a possible myopia control treatment: a case report involving identical twins. *Clinical & Experimental Optometry*, 91(4), 394–399. doi:10.1111/j.1444-0938.2007.00230.x
- Aller, T. A., & Wildsoet, C. (2013). Optical control of myopia has come of age: or has it? *Optometry and Vision Science : Official Publication of the American Academy of Optometry*, 90(5), e135–7. doi:10.1097/OPX.0b013e31828b47cf
- Andreo, L. K. (1990). Long-term effects of hydrophilic contact lenses on myopia. *Annals of Ophthalmology*, 22(6), 224–227,229.
- Anstice, N. S., & Phillips, J. R. (2011). Effect of dual-focus soft contact lens wear on axial myopia progression in children. *Ophthalmology*, 118(6), 1152–61. doi:10.1016/j.ophtha.2010.10.035
- Arumugam, B., Hung, L., To, C., Holden, B., & Smith, E. L. (2014). The effects of simultaneous dual focus lenses on refractive development in infant monkeys. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 16(October), 713–743. doi:10.1167/iovs.14-14250
- Atchison, D. A. (2003). Comparison of peripheral refractions determined by different instruments. *Optometry and Vision Science*, 80(9), 655–660.
- Atchison, D. A. (2006). Optical models for human myopic eyes. *Vision Research*, 46(14), 2236–50. doi:10.1016/j.visres.2006.01.004

- Atchison, D. A. (2012). The Glenn A. Fry Award Lecture 2011: Peripheral optics of the human eye. *Optometry and Vision Science*, 89(7), E954–66. doi:10.1097/OPX.0b013e31825c3454
- Atchison, D. A., Jones, C. E., Schmid, K. L., Pritchard, N., Pope, J. M., Strugnell, W. E., ... Riley, R. A. (2004). Eye shape in emmetropia and myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(10), 3380–3386. doi:10.1167/iovs.04-0292
- Atchison, D. A., Pritchard, N., & Schmid, K. L. (2006). Peripheral refraction along the horizontal and vertical visual fields in myopia. *Vision Research*, 46(8-9), 1450–1458. doi:10.1016/j.visres.2005.10.023
- Atchison, D. A., Pritchard, N., Schmid, K. L., Scott, D. H., Jones, C. E., & Pope, J. M. (2005). Shape of the retinal surface in emmetropia and myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(8), 2698–2707. doi:10.1167/iovs.04-1506
- Bakaraju, R. C., Ehrmann, K., Ho, A., & Papas, E. B. (2008). Pantoscopic tilt in spectacle-corrected myopia and its effect on peripheral refraction. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 28(6), 538–49. doi:10.1111/j.1475-1313.2008.00589.x
- Bakaraju, R. C., Ehrmann, K., Papas, E. B., & Ho, A. (2009). Do Peripheral Refraction and Aberration Profiles Vary with the Type of Myopia? - An Illustration Using a Ray-Tracing Approach. *Journal of Optometry*, 2(1), 29–38. doi:10.3921/joptom.2009.29
- Bakaraju, R. C., Ehrmann, K., Papas, E., & Ho, A. (2008). Finite schematic eye models and their accuracy to in-vivo data. *Vision Research*, 48(16), 1681–94. doi:10.1016/j.visres.2008.04.009
- Benavente-Perez, A., Nour, A., & Troilo, D. (2012). The effect of simultaneous negative and positive defocus on eye growth and development of refractive state in marmosets. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(10), 6479–6487. doi:10.1167/iovs.12-9822

- Benavente-Pérez, A., Nour, A., Troilo, D., & Benavente-Perez, A. (2014). Axial Eye Growth and Refractive Error Development Can Be Modified by Exposing the Peripheral Retina to Relative Myopic or Hyperopic Defocus. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *55*(10), 6765–73. doi:10.1167/iovs.14-14524
- Beresford, J. A., Crewther, S. G., Kiely, P. M., & Crewther, D. P. (2001). Comparison of refractive state and circumferential morphology of retina, choroid, and sclera in chick models of experimentally induced ametropia. *Optometry and Vision Science*, *78*(1), 40–49.
- Berntsen, D. A., Barr, C. D., Mutti, D. O., & Zadnik, K. (2013). Peripheral defocus and myopia progression in myopic children randomly assigned to wear single vision and progressive addition lenses. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *54*(8), 5761–70. doi:10.1167/iovs.13-11904
- Berntsen, D. A., Sinnott, L. T., Mutti, D. O., Zadnik, K., & Group, C. S. (2011). Accommodative lag and juvenile-onset myopia progression in children wearing refractive correction. *Vision Research*, *51*(9), 1039–1046. doi:10.1016/j.visres.2011.02.016
- Berntsen, D., & Kramer, C. (2013). Peripheral defocus with spherical and multifocal soft contact lenses. *Optometry & Vision Science*, *90*(11), 1–2.
- Blacker, A., Mitchell, G. L., Bullimore, M. A., Long, B., Barr, J. T., Dillehay, S. M., ... Chalmers, R. L. (2009). Myopia Progression over Three Years of Soft Contact Lens Wear. *Optometry and Vision Science*, *86*(10), 1150–1153. doi:10.1097/OPX.0b013e3181bab365.Myopia
- Bradley, D. V., Fernandes, A., & Boothe, R. G. (1999). The refractive development of untreated eyes of rhesus monkeys varies according to the treatment received by their fellow eyes. *Vision Research*, *39*(10), 1749–1757.
- Calver, R., Radhakrishnan, H., Osuobeni, E., & O’Leary, D. (2007). Peripheral refraction for distance and near vision in emmetropes and myopes.

- Ophthalmic & Physiological Optics*, 27(6), 584–593. doi:10.1111/j.1475-1313.2007.00518.x
- Carkeet, A., Saw, S., & Gazzard, G. (2004). Repeatability of IOLMaster biometry in children. *Optometry & Vision Science*, 81(11), 829–834.
- Charm, J., & Cho, P. (2013). High myopia-partial reduction ortho-k: a 2-year randomized study. *Optometry and Vision Science*, 90(6), 530–539. doi:10.1097/OPX.0b013e318293657d; 10.1097/OPX.0b013e318293657d
- Charman, N. (2011). Myopia: its prevalence, origins and control. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 31(1), 3–6. doi:10.1111/j.1475-1313.2010.00808.x; 10.1111/j.1475-1313.2010.00808.x
- Charman, W. N. (2011a). Keeping the world in focus: how might this be achieved? *Optometry and Vision Science*, 88(3), 373–6. doi:10.1097/OPX.0b013e31820b052b
- Charman, W. N. (2011b). Myopia, posture and the visual environment. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 31(5), 494–501. doi:10.1111/j.1475-1313.2011.00825.x
- Charman, W. N., Mountford, J., Atchison, D. A., & Markwell, E. L. (2006). Peripheral refraction in orthokeratology patients. *Optometry and Vision Science*, 83(9), 641–8. doi:10.1097/01.opx.0000232840.66716.af
- Charman, W. N., & Radhakrishnan, H. (2010). Peripheral refraction and the development of refractive error: a review. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 30(4), 321–338. doi:10.1111/j.1475-1313.2010.00746.x
- Chen, C., Cheung, S. W., & Cho, P. (2013). Myopia Control Using Toric Orthokeratology (TO-SEE Study). *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(10), 6510–7. doi:10.1167/iovs.13-12527
- Chen, T. C., Tsai, T. H., Shih, Y. F., Yeh, P. T., Yang, C. H., Hu, F. C., ... Yang, C. M. (2010). Long-term evaluation of refractive status and optical

- components in eyes of children born prematurely. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(12), 6140–6148. doi:10.1167/iops.10-5234
- Chen, X., Sankaridurg, P., Donovan, L., Lin, Z., Li, L., Martinez, A., ... Ge, J. (2010). Characteristics of peripheral refractive errors of myopic and non-myopic Chinese eyes. *Vision Research*, 50(1), 31–35. doi:10.1016/j.visres.2009.10.004
- Chen, Z., Niu, L., & Xue, F. (2012). Impact of Pupil Diameter on Axial Growth. *Optometry & Vision Science*, 89(11).
- Chen, Z., Niu, L., Xue, F., Qu, X., Zhou, Z., Zhou, X., & Chu, R. (2012). Impact of pupil diameter on axial growth in orthokeratology. *Optometry and Vision Science*, 89(11), 1636–1640. doi:10.1097/OPX.0b013e31826c1831; 10.1097/OPX.0b013e31826c1831
- Cheng, D., Schmid, K., Woo, G., & Drobe, B. (2010). Randomized trial of effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopic progression: two-year results. *Archives of Ophthalmology*, 128(1), 12–9. doi:10.1001/archophthalmol.2009.332
- Cheng, D., Woo, G. C., & Schmid, K. L. (2011). Bifocal lens control of myopic progression in children. *Clinical & Experimental Optometry*, 94(1), 24–32. doi:10.1111/j.1444-0938.2010.00510.x; 10.1111/j.1444-0938.2010.00510.x
- Cheng, H., Barnett, J. K., Vilupuru, A. S., Marsack, J. D., Kasthurirangan, S., Applegate, R. A., & Roorda, A. (2004). A population study on changes in wave aberrations with accommodation. *Journal of Vision*, 4(4), 272–80. doi:10.1167/4.4.3
- Chia, A., Chua, W. H., Cheung, Y. B., Wong, W. L., Lingham, A., Fong, A., & Tan, D. (2012). 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*, 119(2), 347–354. doi:10.1016/j.ophtha.2011.07.031

- Cho, P., Cheung, S., & Edwards, M. (2005). The longitudinal orthokeratology research in children (LORIC) in Hong Kong: a pilot study on refractive changes and myopic control. *Current Eye Research*, 30(1), 71–80. doi:10.1080/02713680590907256
- Cho, P., & Cheung, S.-W. W. (2012). Retardation of Myopia in Orthokeratology (ROMIO) Study: a 2-year randomized clinical trial. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(11), 7077–7085. doi:10.1167/iovs.12-10565
- Chung, K., Mohidin, N., & O'Leary, D. J. (2002). Undercorrection of myopia enhances rather than inhibits myopia progression. *Vision Research*, 42(22), 2555–2559.
- Ciuffreda, K. J., & Vasudevan, B. (2010). Effect of nearwork-induced transient myopia on distance retinal defocus patterns. *Optometry (St.Louis, Mo.)*, 81(3), 153–156. doi:10.1016/j.optm.2009.03.022
- Collins, M. J. (1996). Optical treatment method. Retrieved from <http://www.patents.com/us-6045578.html>
- Collins, M. J. (2009). Control of Myopia Using Contact Lenses. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/y2009/0141235.html>
- Collins, M. J., Buehren, T., & Iskander, D. R. (2006). Retinal image quality, reading and myopia. *Vision Research*, 46(1-2), 196–215. doi:10.1016/j.visres.2005.03.012
- COMET 2 Study Group. (2011). Progressive-addition lenses versus single-vision lenses for slowing progression of myopia in children with high accommodative lag and near esophoria. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(5), 2749–57. doi:10.1167/iovs.10-6631
- Coon, L. J. (1982). Orthokeratology: part I historical perspective. *Journal of the American Optometric Association*, 53(3), 187–195.



- Cooper, J., Schulman, E., & Jamal, N. (2012). Current status on the development and treatment of myopia. *Optometry*, *83*(5), 179–199.
- Davies, L. N., & Mallen, E. A. H. (2009). Influence of accommodation and refractive status on the peripheral refractive profile. *The British Journal of Ophthalmology*, *93*(9), 1186–90. doi:10.1136/bjo.2009.159053
- Davies, L. N., Mallen, E. A. H., Wolffsohn, J. S., & Gilmartin, B. (2003). Clinical evaluation of the Shin-Nippon NVision-K 5001/Grand Seiko WR-5100K autorefractor. *Optometry and Vision Science: Official Publication of the American Academy of Optometry*, *80*(4), 320–324.
- Davis, R. L., Eiden, S. B., Bennett, S., Koffler, B., Wohl, L., & Lipson, M. (2015). Stabilizing Myopia by Accelerating Reshaping Technique ( SMART ) -Study Three Year Outcomes and Overview. *Advances in Ophthalmology & Visual System*, *2*(3), 1–8. doi:10.15406/aovs.2015.02.00046
- Diether, S., & Schaeffel, F. (1997). Local changes in eye growth induced by imposed local refractive error despite active accommodation. *Vision Research*, *37*(6), 659–668.
- Dobos, M. J., Twa, M. D., & Bullimore, M. A. (2009). An evaluation of the Bausch & Lomb Zywave aberrometer. *Clinical & Experimental Optometry*, *92*(3), 238–45.
- Dolgin, E. (2015). The myopia boom. *Nature*, *519*(7543), 9–11. doi:10.1038/519276a
- Domínguez-Vicent, A., Monsálvez-Romín, D., Pérez-Vives, C., Ferrer-Blasco, T., & Montés-Micó, R. (2014). Measurement of angle Kappa with Orbscan II and Galilei G4: effect of accommodation. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, *252*(2), 249–55. doi:10.1007/s00417-013-2509-y
- Donovan, L., Sankaridurg, P., Ho, A., Chen, X., Lin, Z., Thomas, V., ... Holden, B. (2012). Myopia progression in Chinese children is slower in summer

- than in winter. *Optometry and Vision Science*, 89(8), 1196–1202.  
doi:10.1097/OPX.0b013e3182640996
- Douthwaite, W. A. (2006). *Contact Lens Optics and Lens Design* (3rd ed.). Philadelphia: Elsevier Ltd.
- Du, J. W., Schmid, K. L., Bevan, J. D., Frater, K. M., Ollett, R., & Hein, B. (2005). Retrospective analysis of refractive errors in children with vision impairment. *Optometry and Vision Science*, 82(9), 807–816.
- Edwards, M. H., & Lam, C. S. Y. (2004). The epidemiology of myopia in Hong Kong. *Annals of the Academy of Medicine*, 33(1), 34–38.
- Ehsaei, A., Chisholm, C. M., Mallen, E. A. H., & Pacey, I. E. (2011). The effect of instrument alignment on peripheral refraction measurements by automated optometer. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 31(4), 413–20.  
doi:10.1111/j.1475-1313.2011.00838.x
- Ehsaei, A., Mallen, E. A. H., Chisholm, C. M., & Pacey, I. E. (2011). Cross-sectional sample of peripheral refraction in four meridians in myopes and emmetropes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(10), 7574–85. doi:10.1167/iovs.11-7635
- Faria-Ribeiro, M., Queirós, A., Lopes-Ferreira, D., Jorge, J., & González-Méijome, J. M. (2013). Peripheral refraction and retinal contour in stable and progressive myopia. *Optometry and Vision Science*, 90(1), 9–15.  
doi:10.1097/OPX.0b013e318278153c
- Fedtke, C., Ehrmann, K., Falk, D., Bakaraju, R. C., & Holden, B. A. (2014). The BHVI-EyeMapper: Peripheral Refraction and Aberration Profiles. *Optometry and Vision Science*, 91(10). doi:10.1097/OPX.0000000000000364
- Fedtke, C., Ehrmann, K., & Holden, B. A. (2009). A review of peripheral refraction techniques. *Optometry and Vision Science*, 86(5), 429–446.  
doi:10.1097/OPX.0b013e31819fa727

- Felipe-Marquez, G., Nombela-Palomo, M., Cacho, I., & Nieto-Bona, A. (2014). Accommodative changes produced in response to overnight orthokeratology. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 253(4), 619–26. doi:10.1007/s00417-014-2865-2
- Feng, Y., Yu, J., & Wang, Q. (2011). Meta-analysis of wavefront-guided vs. wavefront-optimized LASIK for myopia. *Optometry and Vision Science*, 88(12), 1463–9. doi:10.1097/OPX.0b013e3182333a50
- Fitzke, F. W., Hayes, B. P., Hodos, W., Holden, A. L., & Low, J. C. (1985). Refractive sectors in the visual field of the pigeon eye. *The Journal of Physiology*, 369, 33–44.
- Flitcroft, D. I. (2012). The complex interactions of retinal, optical and environmental factors in myopia aetiology. *Progress in Retinal and Eye Research*, 31(6), 622–660. doi:10.1016/j.preteyeres.2012.06.004
- Fonn, D., Gauthier, C. A., & Pritchard, N. (1995). Patient preferences and comparative ocular responses to rigid and soft contact lenses. *Optometry and Vision Science*, 72(12), 857–63.
- Fonn, D., MacDonald, K. E., Richter, D., & Pritchard, N. (2002). The ocular response to extended wear of a high Dk silicone hydrogel contact lens. *Clinical & Experimental Optometry*, 85(3), 176–182.
- Fujikado, T., Ninomiya, S., Kobayashi, T., & Press, D. (2014). Effect of low-addition soft contact lenses with decentered optical design on myopia progression in children: a pilot study. *Clinical Ophthalmology*, 8, 1947–1956.
- Fulk, G. W. (2003). Is esophoria a factor in slowing of myopia by progressive lenses? *Optometry and Vision Science*, 80(3), 198–9; author reply 199.
- Fulk, G. W., Cyert, L. a, & Parker, D. E. (2000). A randomized trial of the effect of single-vision vs. bifocal lenses on myopia progression in children with esophoria. *Optometry and Vision Science*, 77(8), 395–401.

- Ganesan, P., & Wildsoet, C. F. (2010). Pharmaceutical intervention for myopia control. *Expert Review of Ophthalmology*, 5(6), 759–787. doi:10.1586/eop.10.67
- Gibson, N. A., Fielder, A. R., Troncone, J. Q., & Levene, M. I. (1990). Ophthalmic findings in infants of very low birthweight. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 32(1), 7–13.
- Gifford, P., Li, M., Lu, H., Miu, J., Panjaya, M., & Swarbrick, H. A. (2013). Corneal versus ocular aberrations after overnight orthokeratology. *Optometry and Vision Science*, 90(5), 439–47. doi:10.1097/OPX.0b013e31828ec594; 10.1097/OPX.0b013e31828ec594
- González-Méijome, J. M., Faria-Ribeiro, M. A., Lopes-Ferreira, D. P., Fernandes, P., Carracedo, G., & Queiros, A. (2015). Changes in Peripheral Refractive Profile after Orthokeratology for Different Degrees of Myopia. *Current Eye Research*, 1–9. doi:10.3109/02713683.2015.1009634
- González-Méijome, J. M., Peixoto-de-Matos, S. C., Faria-Ribeiro, M., Lopes-Ferreira, D. P., Jorge, J., Legerton, J., & Queiros, A. (2015). Strategies to Regulate Myopia Progression With Contact Lenses: A Review. *Eye & Contact Lens*. doi:10.1097/ICL.0000000000000100
- González-Méijome, J. M., Villa-Collar, C., Montés-Micó, R., & Gomes, A. (2007). Asphericity of the anterior human cornea with different corneal diameters. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, 33(3), 465–73. doi:10.1016/j.jcrs.2006.11.004
- Goss, D. A. (1994). Effect of spectacle correction on the progression of myopia in children--a literature review. *Journal of the American Optometric Association*, 65(2), 117–128.
- Goss, D. A., & Wickham, M. G. (1995). Retinal-image mediated ocular growth as a mechanism for juvenile onset myopia and for emmetropization. A literature review. *Documenta Ophthalmologica*, 90(4), 341–75.

- Grant, S. C. (1980). Orthokeratology. I. A safe and effective treatment for a disabling problem. *Survey of Ophthalmology*, 24(5), 291–297.
- Grosvenor, T., Perrigin, D. M., Perrigin, J., & Maslovitz, B. (1987). Houston Myopia Control Study: a randomized clinical trial. Part II. Final report by the patient care team. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, 64(7), 482–498.
- Guggenheim, J. a, Northstone, K., McMahon, G., Ness, A. R., Deere, K., Mattocks, C., ... Williams, C. (2012). Time outdoors and physical activity as predictors of incident myopia in childhood: a prospective cohort study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(6), 2856–65. doi:10.1167/iovs.11-9091
- Gusek-Schneider, G. C., & Martus, P. (2000). Stimulus deprivation myopia in human congenital ptosis: a preliminary report of 50 unilateral cases. *Strabismus*, 8(3), 169–177.
- Gustafsson, J., Terenius, E., Buchheister, J., & Unsbo, P. (2001). Peripheral astigmatism in emmetropic eyes. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 21(5), 393–400.
- Guyton, D. L., Greene, P. R., & Scholz, R. T. (1989). Dark-rearing interference with emmetropization in the rhesus monkey. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 30(4), 761–764.
- Gwiazda, J. E., Hyman, L., Norton, T. T., Hussein, M. E., Marsh-Tootle, W., Manny, R., ... Group, C. (2004). Accommodation and related risk factors associated with myopia progression and their interaction with treatment in COMET children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(7), 2143–2151.
- Gwiazda, J., Hyman, L., Hussein, M., Everett, D., Norton, T. T., Kurtz, D., ... Scheiman, M. (2003). A randomized clinical trial of progressive addition lenses versus single vision lenses on the progression of myopia in children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(4), 1492–1500.

- Harris, M. G., Sarver, M. D., & Polse, K. A. (1975). Corneal curvature and refractive error changes associated with wearing hydrogel contact lenses. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, 52(5), 313–319.
- Harvey, E. M., Miller, J. M., Apple, H. P., Parashar, P., Twelker, J. D., Crescioni, M., ... Sherrill, D. L. (2014). Accommodation in astigmatic children during visual task performance. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 55(8), 5420–30. doi:10.1167/iovs.14-14400
- He, J. C., Gwiazda, J., Thorn, F., Held, R., & Vera-diaz, F. a. (2005). The association of wavefront aberration and accommodative lag in myopes. *Vision Research*, 45(3), 285–90. doi:10.1016/j.visres.2004.08.027
- Hiraoka, T., Kakita, T., Okamoto, F., & Oshika, T. (2014). Influence of Ocular Wavefront Aberrations on Axial Length Elongation in Myopic Children Treated with Overnight Orthokeratology. *Ophthalmology*, 1–8. doi:10.1016/j.opthta.2014.07.042
- Hiraoka, T., Kakita, T., Okamoto, F., Takahashi, H., & Oshika, T. (2012). Long-term effect of overnight orthokeratology on axial length elongation in childhood myopia: a 5-year follow-up study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(7), 3913–9. doi:10.1167/iovs.11-8453
- Ho, A., Smith, E. L., Sankaridurg, P., & Holden, B. A. (2007). Method and apparatus for controlling peripheral image position for reducing progression of myopia. <http://www.patentstorm.us/patents/7665842.html>.
- Holden, B. A., Ho, A., Sankaridurg, P. R., Aller, T. A., & Smith, E. L. (2007). Means for controlling the progression of myopia. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/y2007/0296916.html>
- Holden, B. A., Sankaridurg, P., Lazon de la Jara, P., Smith, E. L., Chen, X., Kwan, J., & Ge, J. (2010). Reduction in the Rate of Progress of Myopia With a Contact Lens Designed to Reduce Relative Peripheral Hyperopia. *ARVO Meeting Abstracts*, 51(5), 2220. Retrieved from <http://abstracts.iovs.org/cgi/content/abstract/51/5/2220>

- Holden, B. A., Sankaridurg, P., Lazon, P., Ho, A., Smith III, E. L., Chen, X., & Lin, J. (2011). Central And Peripheral Visual Performance Of A Novel Contact Lens Designed To Control Progression Of Myopia. *ARVO Meeting Abstracts*, 52(6), 6518. Retrieved from <http://abstracts.iovs.org/cgi/content/abstract/52/6/6518>
- Holden, B., Sankaridurg, P., Smith, E., Aller, T., Jong, M., & He, M. (2014). Myopia, an underrated global challenge to vision: where the current data takes us on myopia control. *Eye*, 28(2), 142–6. doi:10.1038/eye.2013.256
- Horner, D. G., Soni, P. S., Salmon, T. O., & Swartz, T. S. (1999). Myopia progression in adolescent wearers of soft contact lenses and spectacles. *Optometry and Vision Science*, 76(7), 474–479.
- Huang, J., Hung, L. F., Ramamirtham, R., Blasdel, T. L., Humbird, T. L., Bockhorst, K. H., & Smith, E. L. (2009). Effects of form deprivation on peripheral refractions and ocular shape in infant rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50(9), 4033–4044. doi:10.1167/iovs.08-3162
- Hung, G. K., & Ciuffreda, K. J. (1999). Adaptation model of nearwork-induced transient myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 19(2), 151–158. doi:10.1046/j.1475-1313.1999.00412.x
- Hung, G. K., & Ciuffreda, K. J. (2007). Incremental retinal-defocus theory of myopia development--schematic analysis and computer simulation. *Computers in Biology and Medicine*, 37(7), 930–46. doi:10.1016/j.combiomed.2006.10.004
- Hung, L. F., Wallman, J., & Smith, E. L. (2000). Vision-dependent changes in the choroidal thickness of macaque monkeys. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 41(6), 1259–1269.
- Jaeken, B., Lundström, L., & Artal, P. (2011). Fast scanning peripheral wave-front sensor for the human eye. *Optics Express*, 19(8), 7903–13.

- Jalbert, I., Stretton, S., Naduvilath, T., Holden, B., Keay, L., & Sweeney, D. (2004). Changes in myopia with low-Dk hydrogel and high-Dk silicone hydrogel extended wear. *Optometry and Vision Science*, 81(8), 591–596. doi:10.1097/01.opx.0000141794.18469.be
- Jara, P., & Sankaridurg, P. (2014). Influence of Contact Lens Power Profile on Peripheral Refractive Error. *Optometry & Vision Science*, 91(6), 642–649.
- Jensen, H. (1991). Myopia progression in young school children. A prospective study of myopia progression and the effect of a trial with bifocal lenses and beta blocker eye drops. *Acta ophthalmologica.Supplement*, (200)(200), 1–79.
- Jones, L., Brennan, N. A., González-Méijome, J., Lally, J., Maldonado-Codina, C., Schmidt, T. A., ... Nichols, J. J. (2013). The TFOS International Workshop on Contact Lens Discomfort: Report of the Contact Lens Materials, Design, and Care Subcommittee. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(11), TFOS37. doi:10.1167/iov.13-13215
- Jones-Jordan, L. A., Sinnott, L. T., Cotter, S. A., Kleinstein, R. N., Manny, R. E., Mutti, D. O., ... Zadnik, K. (2012). Time outdoors, visual activity, and myopia progression in juvenile-onset myopes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. doi:10.1167/iov.11-8336
- Jones-Jordan, L. A., Walline, J. J., Mutti, D. O., Rah, M. J., Nichols, K. K., Nichols, J. J., & Zadnik, K. (2010). Gas permeable and soft contact lens wear in children. *Optometry and Vision Science*, 87(6), 414–420. doi:10.1097/OPX.0b013e3181dc9a04
- Joslin, C. E., Wu, S. M., McMahon, T. T., & Shahidi, M. (2003). Higher-order wavefront aberrations in corneal refractive therapy. *Optometry and Vision Science*, 80(12), 805–811.
- Kakita, T., Hiraoka, T., & Oshika, T. (2011). Influence of overnight orthokeratology on axial length elongation in childhood myopia.



- Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(5), 2170–2174.  
doi:10.1167/iov.10-5485
- Kang, P., Fan, Y., Oh, K., Trac, K., Zhang, F., & Swarbrick, H. (2012). Effect of single vision soft contact lenses on peripheral refraction. *Optometry & Vision ...*, 89(7), 1014–1021. doi:10.1097/OPX.0b013e31825da339
- Kang, P., Gifford, P., McNamara, P., Wu, J., Yeo, S., Vong, B., & Swarbrick, H. (2010). Peripheral Refraction in Different Ethnicities. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(11), 6059–6065. doi:10.1167/iov.09-4747
- Kang, P., Gifford, P., & Swarbrick, H. (2013). Can manipulation of orthokeratology lens parameters modify peripheral refraction? *Optometry and Vision Science*, 90(11), 1237–48. doi:10.1097/OPX.0000000000000064
- Katz, J., Schein, O. D., Levy, B., Cruiscullo, T., Saw, S.-M. M., Rajan, U., ... Yew Khoo, C. (2003). A randomized trial of rigid gas permeable contact lenses to reduce progression of children's myopia. *American Journal of Ophthalmology*, 136(1), 82–90. doi:10.1016/S0002-9394(03)00106-5
- Kee, C. S. (2013). Astigmatism and its role in emmetropization. *Experimental Eye Research*, 114, 89–95. doi:10.1016/j.exer.2013.04.020
- Kee, C. S., Hung, L. F., Qiao, Y., & Smith, E. L. (2003). Astigmatism in infant monkeys reared with cylindrical lenses. *Vision Research*, 43(26), 2721–2739.
- Kee, C. S., Hung, L. F., Qiao-Grider, Y., Ramamirtham, R., & Smith, E. L. (2005). Astigmatism in monkeys with experimentally induced myopia or hyperopia. *Optometry and Vision Science*, 82(4), 248–260.
- Kee, C. S., Hung, L. F., Qiao-Grider, Y., Ramamirtham, R., Winawer, J., Wallman, J., & Smith, E. L. (2007). Temporal constraints on experimental

- emmetropization in infant monkeys. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(3), 957–962. doi:10.1167/iovs.06-0743
- Kee, C. S., Hung, L. F., Qiao-Grider, Y., Roorda, A., & Smith, E. L. (2004). Effects of optically imposed astigmatism on emmetropization in infant monkeys. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(6), 1647–1659.
- Kelly, T. S., Chatfield, C., & Tustin, G. (1975). Clinical assessment of the arrest of myopia. *The British Journal of Ophthalmology*, 59(10), 529–538.
- Kerns, R. L. (1976). Research in orthokeratology. Part I: Introduction and background. *Journal of the American Optometric Association*, 47(8), 1047–1051.
- Khoo, C. Y., Chong, J., & Rajan, U. (1999). A 3-year study on the effect of RGP contact lenses on myopic children. *Singapore Medical Journal*, 40(4), 230–237.
- Koffler, B. H., & Sears, J. J. (2013). Myopia control in children through refractive therapy gas permeable contact lenses: is it for real? *American Journal of Ophthalmology*, 156(6), 1076–1081.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.04.039
- Kollbaum, P. S., Jansen, M. E., Tan, J., Meyer, D. M., & Rickert, M. E. (2013). Vision performance with a contact lens designed to slow myopia progression. *Optometry and Vision Science*, 90(3), 205–14. doi:10.1097/OPX.0b013e3182812205
- Kurtz, D., Manny, R., & Hussein, M. (2004). Variability of the ocular component measurements in children using A-scan ultrasonography. *Optometry and Vision Science*, 81(1), 35–43.
- Kwok, E., Patel, B., Backhouse, S., & Phillips, J. R. (2012). Peripheral refraction in high myopia with spherical soft contact lenses. *Optometry and Vision Science*, 89(3), 263–70. doi:10.1097/OPX.0b013e318242dfbf

- Lee, T. T., & Cho, P. (2013). Relative peripheral refraction in children: twelve-month changes in eyes with different ametropias. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 33(3), 283–293. doi:10.1111/opo.12057; 10.1111/opo.12057
- Legerton, J. (2008). Method and apparatus for reducing or eliminating the progression of myopia. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/7401922.html>
- Leo, S. W., & Young, T. L. (2011). An evidence-based update on myopia and interventions to retard its progression. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 15(2), 181–189. doi:DOI: 10.1016/j.jaapos.2010.09.020
- Leung, J. T., & Brown, B. (1999). Progression of myopia in Hong Kong Chinese schoolchildren is slowed by wearing progressive lenses. *Optometry and Vision Science*, 76(6), 346–354.
- Li, S. M., Li, S. Y., Liu, L. R., Guo, J. Y., Chen, W., Wang, N. L., & Millodot, M. (2012). Full correction and undercorrection of myopia evaluation trial (FUMET): design and baseline data. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. doi:10.1111/j.1442-9071.2012.02884.x; 10.1111/j.1442-9071.2012.02884.x
- Lin, H.-J. J., Wan, L., Tsai, F.-J. J., Tsai, Y.-Y. Y., Chen, L.-A. A., Tsai, A. L., & Huang, Y.-C. C. (2014). Overnight orthokeratology is comparable with atropine in controlling myopia. *BMC Ophthalmology*, 14, 40. doi:10.1186/1471-2415-14-40 [doi]
- Lin, L. L., Shih, Y. F., Hsiao, C. K., & Chen, C. J. (2004). Prevalence of myopia in Taiwanese schoolchildren: 1983 to 2000. *Annals of the Academy of Medicine*, 33(1), 27–33.
- Lin, Z., Martinez, A., Chen, X., Li, L., Sankaridurg, P., Holden, B. a, & Ge, J. (2010). Peripheral defocus with single-vision spectacle lenses in myopic

- children. *Optometry and Vision Science*, 87(1), 4–9. doi:10.1097/OPX.0b013e3181c078f1
- Liu, Y., & Wildsoet, C. (2011). The effect of two-zone concentric bifocal spectacle lenses on refractive error development and eye growth in young chicks. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(2), 1078–1086. doi:10.1167/iovs.10-5716
- Liu, Y., & Wildsoet, C. (2012). The effective add inherent in 2-zone negative lenses inhibits eye growth in myopic young chicks. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(8), 5085–5093. doi:10.1167/iovs.12-9628
- Loertscher, M. (2013). Multifocal orthokeratology associated with rapid shortening of vitreous chamber depth in eyes of myopic children. *Contact Lens and Anterior Eye*, 36(2013), e2. doi:10.1016/j.clae.2013.08.010
- Logan, N. S. (2004). Posterior Retinal Contour in Adult Human Anisomyopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(7), 2152–2162. doi:10.1167/iovs.03-0875
- Lopes-Ferreira, D. P., Neves, H. I. F., Faria-Ribeiro, M., Queirós, A., Fernandes, P. R. B., & González-Méijome, J. M. (2014). Peripheral refraction with eye and head rotation with contact lenses. *Contact Lens & Anterior Eye*. doi:10.1016/j.clae.2014.11.201
- Lopes-Ferreira, D., Ribeiro, C., Maia, R., García-Porta, N., Queirós, A., Villa-Collar, C., & González-Méijome, J. M. (2011). Peripheral myopization using a dominant design multifocal contact lens. *Journal of Optometry*, 4(1), 14–21. doi:10.1016/S1888-4296(11)70035-8
- Lopes-Ferreira, D., Ribeiro, C., Neves, H., Faria-Ribeiro, M., Queirós, A., Villa-Collar, C., ... González-Méijome, J. M. (2013). Peripheral refraction with dominant design multifocal contact lenses in young myopes. *Journal of Optometry*, 6(2), 85–94. doi:10.1016/j.optom.2013.01.001

- Lundström, L., Gustafsson, J., Svensson, I., & Unsbo, P. (2005). Assessment of objective and subjective eccentric refraction. *Optometry and Vision Science*, *82*(4), 298–306.
- Mallen, E. A., Wolffsohn, J. S., Gilmartin, B., & Tsujimura, S. (2001). Clinical evaluation of the Shin-Nippon SRW-5000 autorefractor in adults. *Ophthalmic & Physiological Optics: The Journal of the British College of Ophthalmic Opticians (Optometrists)*, *21*(2), 101–7.
- Mathur, A., & Atchison, D. A. (2009). Effect of orthokeratology on peripheral aberrations of the eye. *Optometry and Vision Science*, *86*(5), E476–84. doi:10.1097/OPX.0b013e31819fa5aa
- McBrien, N. A., Arumugam, B., & Metlapally, S. (2012). The effect of daily transient +4 D positive lens wear on the inhibition of myopia in the tree shrew. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *53*(3), 1593–1601. doi:10.1167/iovs.11-7859
- McFadden, S. A., Tse, D. Y., Bowrey, H. E., Leotta, A. J., Lam, C. S., Wildsoet, C. F., & To, C.-H. (2014). Integration of defocus by dual power Fresnel lenses inhibits myopia in the mammalian eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *55*(2), 908–17. doi:10.1167/iovs.13-11724
- McVey, M. E. (2010). *The Bifocal Lens Inhibition of Myopia Progression (BLIMP) Study*. Electronic Thesis. Ohio State University. Retrieved from <https://etd.ohiolink.edu/>
- Menezes, E. V. (2009). Ophthalmic Lenses for prevention of myopia progression. Retrieved from <http://www.faqs.org/patents/app/20100073629>
- Millodot, M. (1981). Effect of ametropia on peripheral refraction. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, *58*(9), 691–695.
- Montes-Mico, R., & Ferrer-Blasco, T. (2000). Distribution of refractive errors in Spain. *Documenta Ophthalmologica*, *101*(1), 25–33.

- Morgan, P. B., Efron, N., Hill, E. A., Raynor, M. K., Whiting, M. A., & Tullo, A. B. (2005). Incidence of keratitis of varying severity among contact lens wearers. *The British Journal of Ophthalmology*, *89*(4), 430–6. doi:10.1136/bjo.2004.052688
- Morrison, R. J. (1960). The use of contact lenses in adolescent myopic patients. *American Journal of Optometry and Archives of American Academy of Optometry*, *37*, 165–168.
- Mutti, D. O., Hayes, J. R., Mitchell, G. L., Jones, L. A., Moeschberger, M. L., Cotter, S. A., & Zadnik, K. (2007). Refractive error, axial length, and relative peripheral refractive error before and after the onset of myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *48*(6), 2510–2519. doi:10.1167/iovs.06-0562
- Mutti, D. O., Mitchell, G. L., Hayes, J., Jones, L., Moeschberger, M., Cotter, S., & Zadnik, K. (2006). Accommodative lag before and after the onset of myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *47*(3), 837–46. doi:10.1167/iovs.05-0888
- Mutti, D. O., Sholtz, R. I., Friedman, N. E., & Zadnik, K. (2000). Peripheral refraction and ocular shape in children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *41*(5), 1022–1030.
- Mutti, D. O., & Zadnik, K. (2009). Has near work's star fallen? *Optometry and Vision Science: Official Publication of the American Academy of Optometry*, *86*(2), 76–78. doi:10.1097/OPX.0b013e31819974ae
- Mutti, D., Schaeffel, F., & Feldkaemper, M. (2011). 13th International Conference on Myopia. *Optometry and Vision Science*, *88*(3), 362–364. doi:10.1097/OPX.0b013e31820fb37c
- Mutti, D., Sinnott, L., Mitchell, G., Jones-Jordan, L., Moeschberger, M., Cotter, S., & Zadnik, K. (2011). Relative peripheral refractive error and the risk of onset and progression of myopia in children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, *52*(1), 199–205. doi:10.1167/iovs.09-4826

- Nathan, J., Kiely, P. M., Crewther, S. G., & Crewther, D. P. (1985). Disease-associated visual image degradation and spherical refractive errors in children. *American Journal of Optometry and Physiological Optics*, 62(10), 680–688.
- Navarro, R. (2009). The Optical Design of the Human Eye: a Critical Review. *Journal of Optometry*, 2(1), 3–18. doi:10.3921/joptom.2009.3
- Navarro, R., Santamaría, J., & Bescós, J. (1985). Accommodation-dependent model of the human eye with aspherics. *Journal of the Optical Society of America*, 2(8), 1273.
- Norton, T. T., & Siegwart, J. T. (1995). Animal models of emmetropization: matching axial length to the focal plane. *Journal of the American Optometric Association*, 66(7), 405–414.
- Parssinen, O., Hemminki, E., & Klemetti, A. (1989). Effect of spectacle use and accommodation on myopic progression: final results of a three-year randomised clinical trial among schoolchildren. *The British Journal of Ophthalmology*, 73(7), 547–551.
- Paune, J., Queiros, A., Lopes-Ferreira, D., Faria-Ribeiro, M., Quevedo, L., & Gonzalez-Meijome, J. M. (2015). Efficacy of a gas permeable contact lens to induce peripheral myopic defocus. *Optometry and Vision Science*, 92(5), 596–603. doi:10.1097/OPX.0000000000000582
- Paune, J., Queiros, A., Quevedo, L., Neves, H., Lopes-Ferreira, D., & González-Méijome, J. M. (2014). Peripheral myopization and visual performance with experimental rigid gas permeable and soft contact lens design. *Contact Lens & Anterior Eye*, 37(6), 455–60. doi:10.1016/j.clae.2014.08.001
- Perrigin, J., Perrigin, D., Quintero, S., & Grosvenor, T. (1990). Silicone-acrylate contact lenses for myopia control: 3-year results. *Optometry and Vision Science*, 67(10), 764–769.

- Phillips, J. (2005a). Contact Lens and Method for Prevention of Myopia Progression. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/y2008/0062380.html>
- Phillips, J. (2005b). Monovision slows juvenile myopia progression unilaterally. *The British Journal of Ophthalmology*, 89(9), 1196–1200. doi:10.1136/bjo.2004.064212
- Plainis, S. (2013). Power profiles of multifocal contact lenses and their interpretation. *Optometry & Vision Science*, 90(10), 1066–1077.
- Price, H., Allen, P. M., Radhakrishnan, H., Calver, R., Rae, S., Theagarayan, B., ... Leary, D. J. O. (2013). The Cambridge Anti-myopia Study: variables associated with myopia progression. *Optometry and Vision Science*, 90(11), 1274–83. doi:10.1097/OPX.0000000000000067
- Queirós, A., González-Méijome, J., & Jorge, J. (2008). Influence of fogging lenses and cycloplegia on open-field automatic refraction. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 28(4), 387–92. doi:10.1111/j.1475-1313.2008.00579.x
- Queirós, A., González-Méijome, J. M., Jorge, J., Villa-Collar, C., Gutiérrez, A. R., Queiros, A., ... Gutierrez, A. R. (2010). Peripheral refraction in myopic patients after orthokeratology. *Optometry and Vision Science*, 87(5), 323–329. doi:10.1097/OPX.0b013e3181d951f7
- Queiros, A., Gonzalez-Meijome, J. M., Villa-Collar, C., Gutierrez, A. R., & Jorge, J. (2010). Local steepening in peripheral corneal curvature after corneal refractive therapy and LASIK. *Optometry and Vision Science*, 87(6), 432–439. doi:10.1097/OPX.0b013e3181da8628
- Quinn, G. E., Dobson, V., Repka, M. X., Reynolds, J., Kivlin, J., Davis, B., ... Palmer, E. A. (1992). Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*, 99(3), 329–340.



- Rabin, J., Van Sluyters, R. C., & Malach, R. (1981). Emmetropization: a vision-dependent phenomenon. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 20(4), 561–564.
- Radhakrishnan, H., Allen, P. M., Calver, R. I., Theagarayan, B., & O’Leary, D. J. (2013). Peripheral refractive changes associated with myopia progression. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 54(2), 1573–81. doi:10.1167/iovs.12-10278
- Radhakrishnan, H., & Charman, W. N. (2007). Refractive changes associated with oblique viewing and reading in myopes and emmetropes. *Journal of Vision*, 7(8), 5. doi:10.1167/7.8.5
- Radhakrishnan, H., & Charman, W. N. (2008). Peripheral refraction measurement: does it matter if one turns the eye or the head? *Ophthalmic & Physiological Optics*, 28(1), 73–82. doi:10.1111/j.1475-1313.2007.00521.x
- Rah, M. J., Walline, J. J., Jones-Jordan, L. A., Sinnott, L. T., & Lyons, S. (2010). Vision specific quality of life of pediatric contact lens wearers. *Optometry and Vision Science: Official Publication of the American Academy of Optometry*, 87(8), 560–6. doi:10.1097/OPX.0b013e3181e6a1c8
- Raviola, E., & Wiesel, T. N. (1978). Effect of dark-rearing on experimental myopia in monkeys. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 17(6), 485–488.
- Raviola, E., & Wiesel, T. N. (1985). An Animal Model of Myopia. *New England Journal of Medicine*, 312(25), 1609–1615. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198506203122505>
- Reim, T. R., Lund, M., & Wu, R. (2003). Orthokeratology and adolescent myopia control. *Contact Lens Spectrum*, 18(3), 40–42.
- Rosen, R., Jaeken, B., Lindskoog, A., & Artal, P. (2012). Evaluating the peripheral optical effect of multifocal contact lenses. *Ophthalmic &*

- Physiological Optics*, 32(6), 527–534. doi:10.1111/j.1475-1313.2012.00937.x
- Rosen, R., Lundstrom, L., Unsbo, P., & Atchison, D. A. (2012). Have we misinterpreted the study of Hoogerheide et al. (1971)? *Optometry and Vision Science*, 89(8), 1235–1237. doi:10.1097/OPX.0b013e318264f2d1
- Rosen, R., Lundstrom, L., Unsbo, P., Lundström, L., & Unsbo, P. (2012). Sign-dependent sensitivity to peripheral defocus for myopes due to aberrations. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(11), 7176–82. doi:10.1167/iovs.11-9034
- Rosenfield, M. (1998). Accommodation and myopia. In M. Rosenfield & B. Gilmartin (Eds.), *Myopia and Near Work* (pp. 91–116). Oxford: Butterworth-Heinemann.
- Sankaridurg, P., Donovan, L., Varnas, S., Ho, A., Chen, X., Martinez, A., ... Holden, B. (2010). Spectacle lenses designed to reduce progression of myopia: 12-month results. *Optometry and Vision Science*, 87(9), 631–641. doi:10.1097/OPX.0b013e3181ea19c7
- Sankaridurg, P., Holden, B., Smith 3rd, E., Naduvilath, T., Chen, X., de la Jara, P. L., & Ge, J. (2011). Decrease in rate of myopia progression with a contact lens designed to reduce relative peripheral hyperopia: one-year results. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(13), 9362–9367. doi:10.1167/iovs.11-7260
- Sankaridurg, P. R., & Holden, B. A. (2014). Practical applications to modify and control the development of ametropia. *Eye (London, England)*, 28(2), 134–41. doi:10.1038/eye.2013.255
- Santodomingo, J., Villa-Collar, C., Gilmartin, B., & Gutierrez, R. (2009). Myopia Control with Orthokeratology Contact Lenses in Spain (MCOS): Study Design and General Baseline Characteristics. *Journal Optometry*, Vol. 2(No. 4), 215–222.

- Santodomingo-Rubido, J. (2012). Myopia control with orthokeratology contact lenses in Spain (MCOS): predictive factors associated with myopia progression. *Contact Lens and Anterior Eye*, 35(S1), e16. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.clae.2012.08.050
- Santodomingo-Rubido, J., Villa-Collar, C., Gilmartin, B., & Gutierrez-Ortega, R. (2012). Myopia control with orthokeratology contact lenses in Spain: refractive and biometric changes. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(8), 5060–5065. doi:10.1167/iovs.11-8005; 10.1167/iovs.11-8005
- Santodomingo-Rubido, J., Villa-Collar, C., Gilmartin, B., & Gutiérrez-Ortega, R. (2009). Myopia Control with Orthokeratology Contact Lenses in Spain (MCOS): Study Design and General Baseline Characteristics. *Journal of Optometry*, 2(4), 215–222. doi:10.3921/joptom.2009.215
- Santodomingo-Rubido, J., Villa-Collar, C., Gilmartin, B., Gutierrez-Ortega, R., Article, O., & Gutiérrez-Ortega, R. (2013). Factors Preventing Myopia Progression With Orthokeratology Correction. *Optometry and Vision Science*, 90(11), 1225–36. doi:10.1097/OPX.0000000000000034
- Saw, S. M., Gazzard, G., Au Eong, K.-G., & Tan, D. T. H. (2002). Myopia: attempts to arrest progression. *British Journal of Ophthalmology*, 86(11), 1306–1311. doi:10.1136/bjo.86.11.1306
- Saw, S. M., Gazzard, G., Shih-Yen, E. C., & Chua, W. H. (2005). Myopia and associated pathological complications. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 25(5), 381–391. doi:10.1111/j.1475-1313.2005.00298.x
- Schaeffel, F., Feldkaemper, M., Malecaze, J., & Mahieu, L. (2011). Myopia : Proceedings of the 13th International Conference. Poster 25: Myopia Control with a Soft Bifocal Contact Lens. *Optometry and Vision Science*, 88(3), 395–403.

- Schmid, K. L., & Wildsoet, C. F. (1997). Contrast and spatial-frequency requirements for emmetropization in chicks. *Vision Research*, 37(15), 2011–21.
- Seidemann, A., Schaeffel, F., Guirao, A., Lopez-Gil, N., & Artal, P. (2002). Peripheral refractive errors in myopic, emmetropic, and hyperopic young subjects. *Journal of the Optical Society of America.*, 19(12), 2363–2373.
- Shen, J., Clark, C. A., Soni, P. S., & Thibos, L. N. (2010). Peripheral refraction with and without contact lens correction. *Optometry and Vision Science*, 87(9), 642–655. doi:10.1097/OPX.0b013e3181ea16ea
- Sherwin, J. C., Hewitt, A. W., Coroneo, M. T., Kearns, L. S., Griffiths, L. R., & Mackey, D. A. (2012). The association between time spent outdoors and myopia using a novel biomarker of outdoor light exposure. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(8), 4363–4370. doi:10.1167/iovs.11-8677
- Shih, Y. F., Chiang, T. H., Hsiao, C. K., Chen, C. J., Hung, P. T., & Lin, L. L. (2010). Comparing myopic progression of urban and rural Taiwanese schoolchildren. *Japanese Journal of Ophthalmology*, 54(5), 446–451. doi:10.1007/s10384-010-0860-7
- Si, J. K., Tang, K., Bi, H., Guo, D., Guo, J., & Wang, X. (2015). Orthokeratology for Myopia Control: A Meta-analysis. *Optometry and Vision Science*, 92(3). doi:10.1097/OPX.0000000000000505
- Siegwart, J. T., Norton, T. T., & Siegwart, J. T. (2011). Perspective: how might emmetropization and genetic factors produce myopia in normal eyes? *Optometry and Vision Science*, 88(3), E365–72. doi:10.1097/OPX.0b013e31820b053d
- Siu, C., Lam, Y., Tang, W. C., Tse, D. Y., Tang, Y. Y., To, C. H., & Lam, C. S. Y. (2014). Defocus Incorporated Soft Contact (DISC) lens slows myopia progression in Hong Kong Chinese schoolchildren: a 2-year randomised

- clinical trial. *The British Journal of Ophthalmology*, 98(1), 40–5. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303914
- Sivak, J. (2012). The cause(s) of myopia and the efforts that have been made to prevent it. *Clinical & Experimental Optometry*, 95(6), 572–82. doi:10.1111/j.1444-0938.2012.00781.x; 10.1111/j.1444-0938.2012.00781.x
- Sivak, J. G., Barrie, D. L., & Weerheim, J. A. (1989). Bilateral experimental myopia in chicks. *Optometry and Vision Science*, 66(12), 854–858.
- Smith, E., Campbell, M., & Irving, E. (2013). Does peripheral retinal input explain the promising myopia control effects of corneal reshaping therapy (CRT or ortho-K) & multifocal soft contact lenses? *Ophthalmic & Physiological Optics*, 33(3), 379–84.
- Smith, E. L. (2011). Prentice Award Lecture 2010: A case for peripheral optical treatment strategies for myopia. *Optometry and Vision Science*, 88(9), 1029–44. doi:10.1097/OPX.0b013e3182279cfa
- Smith, E. L. (2013). Optical treatment strategies to slow myopia progression: effects of the visual extent of the optical treatment zone. *Experimental Eye Research*, 114, 77–88. doi:10.1016/j.exer.2012.11.019
- Smith, E. L., Bradley, D. V, Fernandes, A., & Boothe, R. G. (1999). Form deprivation myopia in adolescent monkeys. *Optometry and Vision Science*, 76(6), 428–432.
- Smith, E. L., Ho, A., & Holden, B. A. (2006). Methods and apparatuses for altering relative curvature of field and positions of peripheral, off-axis focal positions. Retrieved from <http://www.patentstorm.us/patents/7025460.html>
- Smith, E. L., Huang, J., Hung, L. F., Blasdel, T. L., Humbird, T. L., & Bockhorst, K. H. (2009). Hemiretinal form deprivation: evidence for local control of eye growth and refractive development in infant monkeys. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50(11), 5057–5069. doi:10.1167/iovs.08-3232

- Smith, E. L., & Hung, L. F. (1999). The role of optical defocus in regulating refractive development in infant monkeys. *Vision Research*, 39(8), 1415–35.
- Smith, E. L., & Hung, L. F. (2000). Form-deprivation myopia in monkeys is a graded phenomenon. *Vision Research*, 40(4), 371–381.
- Smith, E. L., Hung, L. F., & Harwerth, R. S. (1994). Effects of optically induced blur on the refractive status of young monkeys. *Vision Research*, 34(3), 293–301.
- Smith, E. L., Hung, L. F., Huang, J., Blasdel, T. L., Humbird, T. L., & Bockhorst, K. H. (2010). Effects of optical defocus on refractive development in monkeys: evidence for local, regionally selective mechanisms. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(8), 3864–3873. doi:10.1167/iovs.09-4969
- Smith, E. L., Hung, L. F., Kee, C. S., & Qiao, Y. (2002). Effects of brief periods of unrestricted vision on the development of form-deprivation myopia in monkeys. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 43(2), 291–299.
- Smith, E. L., Kee, C. S., Ramamirtham, R., Qiao-Grider, Y., & Hung, L. F. (2005). Peripheral vision can influence eye growth and refractive development in infant monkeys. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(11), 3965–3972. doi:10.1167/iovs.05-0445
- Smith, E. L., Maguire, G. W., & Watson, J. T. (1980). Axial lengths and refractive errors in kittens reared with an optically induced anisometropia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 19(10), 1250–1255.
- Smith, E. L., Ramamirtham, R., Qiao-Grider, Y., Hung, L. F., & Paysse, E. (2007). Effects of foveal ablation on emmetropization and form-deprivation myopia. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(9), 3914–3922. doi:10.1167/iovs.06-1264

- Sng, C. C., Lin, X. Y., Gazzard, G., Chang, B., Dirani, M., Chia, A., ... Saw, S. M. (2011). Peripheral refraction and refractive error in Singapore Chinese children. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 52(2), 1181–1190. doi:10.1167/iovs.10-5601
- Sng, C., Lin, X., Gazzard, G., Chang, B., Dirani, M., Lim, L., ... Saw, S. M. (2011). Change in peripheral refraction over time in Singapore Chinese children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(11), 7880–7887. doi:10.1167/iovs.11-7290; 10.1167/iovs.11-7290
- Sorbara, L., & Mueller, K. (2011). Effect of lens diameter on lens performance and initial comfort of two types of GP lenses for keratoconus: a pilot study. *Journal of Optometry*, 4(1), 22–29. doi:10.1016/S1888-4296(11)70036-X
- Stone, R. a, & Flitcroft, D. I. (2004). Ocular shape and myopia. *Annals of the Academy of Medicine*, 33(1), 7–15.
- Swarbrick, H. A., Alharbi, A., Watt, K., & Lum, E. (2010). Overnight Orthokeratology Lens Wear Slows Axial Eye Growth in Myopic Children. *ARVO 2010;51: Program 1721: Poster A 178*, 51.
- Swarbrick, H. A., Alharbi, A., Watt, K., Lum, E., & Kang, P. (2014). Myopia Control during Orthokeratology Lens Wear in Children Using a Novel Study Design. *Ophthalmology*, 122(3), 1–11. doi:10.1016/j.ophtha.2014.09.028
- Swarbrick, H. A., & Review, I. (2006). Orthokeratology review and update. *Clinical & Experimental Optometry*, 89(3), 124–143. doi:10.1111/j.1444-0938.2006.00044.x
- Taberbero, J., Ohlendorf, A., Fischer, M. D., Bruckmann, A. R., Schiefer, U., & Schaeffel, F. (2011). Peripheral refraction profiles in subjects with low foveal refractive errors. *Optometry and Vision Science*, 88(3), E388–94. doi:10.1097/OPX.0b013e31820bb0f5
- Taberbero, J., Vazquez, D., Seidemann, A., Uttenweiler, D., & Schaeffel, F. (2009). Effects of myopic spectacle correction and radial refractive gradient

- spectacles on peripheral refraction. *Vision Research*, 49(17), 2176–2186.  
doi:10.1016/j.visres.2009.06.008
- Tahhan, N., Du Toit, R., Papas, E., Chung, H., La Hood, D., & Holden, A. B. (2003). Comparison of reverse-geometry lens designs for overnight orthokeratology. *Optometry and Vision Science*, 80(12), 796–804.
- Tarrant, J. (2010). *Spherical Aberration , Accommodation and Myopia. Eletronic thesis*. University of California, Berkeley. Retrieved from <https://escholarship.org/uc/item/1g0559kd#page-1>
- Tarrant, J., Roorda, A., & Wildsoet, C. F. (2010). Determining the accommodative response from wavefront aberrations. *Journal of Vision*, 10(5), 4.  
doi:10.1167/10.5.4
- Tepelus, T. C., Vazquez, D., Seidemann, A., Uttenweiler, D., & Schaeffel, F. (2012). Effects of lenses with different power profiles on eye shape in chickens. *Vision Research*, 54, 12–19. doi:10.1016/j.visres.2011.11.014
- Thibos, L. N., Bradley, A., Liu, T., & López-Gil, N. (2013). Spherical Aberration and the Sign of Defocus. *Optometry and Vision Science*, 90(11), 1–8.  
doi:10.1097/OPX.0000000000000040
- Thibos, L. N., Wheeler, W., & Horner, D. (1997). Power vectors: an application of Fourier analysis to the description and statistical analysis of refractive error. *Optometry and Vision Science*, 74(6), 367–375.
- Thorn, F., Held, R., Gwiazda, J. E., & He, J. C. (2008). Method for preventing myopia progression through identification and correction of optical aberrations. Retrieved from <http://www.freepatentsonline.com/y2008/0309882.html>
- Ticak, A., & Walline, J. J. (2013). Peripheral optics with bifocal soft and corneal reshaping contact lenses. *Optometry and Vision Science*, 90(1), 3–8.  
doi:10.1097/OPX.0b013e3182781868



- Tokoro, T., & Kabe, S. (1965). Treatment of the myopia and the changes in optical components. Report II. Full-or under-correction of myopia by glasses. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 69(2), 140–144.
- Troilo, D., Gottlieb, M. D., & Wallman, J. (1987). Visual deprivation causes myopia in chicks with optic nerve section. *Current Eye Research*, 6(8), 993–999. doi:10.3109/02713688709034870
- Troilo, D., & Wallman, J. (1991). The regulation of eye growth and refractive state: an experimental study of emmetropization. *Vision Research*, 31(7-8), 1237–1250.
- Tse, D. Y., Lam, C. S., Guggenheim, J. a, Lam, C., Li, K., Liu, Q., & To, C. (2007). Simultaneous defocus integration during refractive development. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(12), 5352–9. doi:10.1167/iovs.07-0383
- Varnas, R. S., Fisher, S. W., & Spratt, R. S. (2005). Ophthalmic lens element for myopia correction. Retrieved from <http://www.freshpatents.com/-dt20091015ptan20090257026.php>
- Vasudevan, B., & Ciuffreda, K. J. (2011). Nearwork-induced changes in lenticular thickness in different refractive groups. *Optometry*, 82(11), 662–666. doi:10.1016/j.optm.2011.07.013; 10.1016/j.optm.2011.07.013
- Vasudevan, B., Esposito, C., Peterson, C., Coronado, C., & Ciuffreda, K. J. (2014). Under-correction of human myopia - Is it myopigenic?: A retrospective analysis of clinical refraction data. *Journal of Optometry*, 7(3), 147–52. doi:10.1016/j.optom.2013.12.007
- Verkicharla, P. K., Mathur, A., Mallen, E. A., Pope, J. M., & Atchison, D. A. (2012). Eye shape and retinal shape, and their relation to peripheral refraction. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 32(3), 184–199. doi:10.1111/j.1475-1313.2012.00906.x; 10.1111/j.1475-1313.2012.00906.x
- Vincent, S. J. (2011). *Ocular characteristics of anisometropia*.

- Vitale, S., Sperduto, R. D., & Ferris 3rd, F. L. (2009). Increased prevalence of myopia in the United States between 1971-1972 and 1999-2004. *Archives of Ophthalmology*, 127(12), 1632–1639. doi:10.1001/archophthalmol.2009.303
- Wagner, S., Conrad, F., Bakaraju, R. C., Fedtke, C., Ehrmann, K., & Holden, B. A. (2014). Power profiles of single vision and multifocal soft contact lenses. *Contact Lens & Anterior Eye*. doi:10.1016/j.clae.2014.07.008
- Walline, J., & Greiner, K. (2013). Multifocal contact lens myopia control. *Optometry & Vision Science*, 90(11), 1207–1214.
- Walline, J. J. (2004). Study design issues in a corneal reshaping contact lens myopia progression study. *Eye & Contact Lens*, 30(4), 227–229; discussion 230. doi:10.1097/01.ICL.0000140229.53294.52
- Walline, J. J. (2012). Myopia Control with Corneal Reshaping Contact Lenses. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(11), 7086–7086. doi:10.1167/iovs.12-10996
- Walline, J. J., Jones, L. A., Mutti, D. O., & Zadnik, K. (2004). A randomized trial of the effects of rigid contact lenses on myopia progression. *Archives of Ophthalmology*, 122(12), 1760–1766. doi:10.1001/archopht.122.12.1760
- Walline, J. J., Jones, L. A., Sinnott, L., Manny, R. E., Gaume, A., Rah, M. J., ... Group, A. S. (2008). A randomized trial of the effect of soft contact lenses on myopia progression in children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49(11), 4702–4706. doi:10.1167/iovs.08-2067
- Walline, J. J., Jones, L. A., & Sinnott, L. T. (2009). Corneal reshaping and myopia progression. *The British Journal of Ophthalmology*, 93(9), 1181–1185. doi:10.1136/bjo.2008.151365
- Walline, J. J., Lindsley, K., Vedula, S. S., Cotter, S. A., Mutti, D. O., & Twelker, J. D. (2011). Interventions to slow progression of myopia in children.

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, (12)(12), 16–49.  
doi:10.1002/14651858.CD004916.pub3
- Walline, J. J., Mutti, D. O., Jones, L. A., Rah, M. J., Nichols, K. K., Watson, R., & Zadnik, K. (2001). The contact lens and myopia progression (CLAMP) study: design and baseline data. *Optometry and Vision Science*, 78(4), 223–33.
- Wallman, J., & Winawer, J. (2004). Homeostasis of eye growth and the question of myopia. *Neuron*, 43(4), 447–468. doi:10.1016/j.neuron.2004.08.008
- Wang, Y. Z., Thibos, L. N., & Bradley, A. (1997). Effects of refractive error on detection acuity and resolution acuity in peripheral vision. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 38(10), 2134–2143.
- Wei, X., & Thibos, L. (2010). Designing contact lenses for a wide field of view via ocular wavefront tomography. *Journal of Optometry*, 3(3), 125–133. doi:10.1016/S1888-4296(10)70018-2
- Wiesel, T. N., & Raviola, E. (1977). Myopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys. *Nature*, 266(5597), 66–68.
- Wildsoet, C., Chew, J., Kee, C., Troilo, D., Collins, A., Arumugam, B., & Collery, R. (2013). The 2013 International Myopia Conference in California. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 33(6), 661–674. doi:10.1111/opo.12088
- Wildsoet, C. F. (1997). Active emmetropization--evidence for its existence and ramifications for clinical practice. *Ophthalmic & Physiological Optics*, 17(4), 279–290.
- Winawer, J., Zhu, X., Choi, J., & Wallman, J. (2005). Ocular compensation for alternating myopic and hyperopic defocus. *Vision Research*, 45(13), 1667–77. doi:10.1016/j.visres.2004.12.013

- Wolffsohn, J. S., Hunt, O. A., & Basra, A. K. (2009). Simplified recording of soft contact lens fit. *Contact Lens and Anterior Eye*, 32(1), 37–42. doi:10.1016/j.clae.2008.12.004
- Wu, P. C., Yang, Y. H., & Fang, P. C. (2011). The long-term results of using low-concentration atropine eye drops for controlling myopia progression in schoolchildren. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 27(5), 461–466. doi:10.1089/jop.2011.0027
- Ye, M., Lindacher, J. M., Payor, R. E., & Schmid, G. F. (2010). Lens design and method for preventing or slowing the progression of myopia. Retrieved from <http://www.faqs.org/patents/app/20100036489>
- Young, F. A. (1961). The development and retention of myopia by monkeys. *American Journal of Optometry and Archives of American Academy of Optometry*, 38, 545–555.
- Young, F. A. (1963). The Effect of Restricted Visual Space on the Refractive Error of the Young Monkey Eye. *Investigative Ophthalmology*, 2, 571–577.
- Zadnik, K. (1997). The Glenn A. Fry Award Lecture (1995). Myopia development in childhood. *Optometry and Vision Science*, 74(8), 603–8.
- Zhong, Y., Chen, Z., Xue, F., Zhou, J., Niu, L., & Zhou, X. (2014). Corneal Power Change Is Predictive of Myopia Progression in Orthokeratology. *Optometry & Vision ...*, 91(4), 404–411. doi:10.1097/OPX.0000000000000183
- Zhu, M., Feng, H., He, X., Zou, H., & Zhu, J. (2014). The control effect of orthokeratology on axial length elongation in Chinese children with myopia. *BMC Ophthalmology*, 14(1), 141. doi:10.1186/1471-2415-14-141
- Zhu, X. (2013). Temporal integration of visual signals in lens compensation (a review). *Experimental Eye Research*, 69–76. doi:10.1016/j.exer.2013.02.014.Temporal

Zhu, X., Park, T. W., Winawer, J., & Wallman, J. (2005). In a matter of minutes, the eye can know which way to grow. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 46(7), 2238–2241. doi:10.1167/iovs.04-0956

Zhu, X., Winawer, J. A., & Wallman, J. (2003). Potency of myopic defocus in spectacle lens compensation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 44(7), 2818–27.

## APENDICE I



Escola Universitària d' ptica  
i Optometria de Terrassa

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA

Carta de consentiment

Jo, ..... com a  
pare/mare o tutor de .....,  
amb DNI ....., dono el meu consentiment per l'adaptació de  
lents de contacte multifocals al meu fill/filla  
.....

L'adaptació de les lents de contacte multifocals forma part d'un projecte que té per objectiu la prevenció de la miopía escolar. En tot cas, segons el que estableix l'article 7.6 de la Llei Org nica de Protecció de Dades de Car cter Personal, Llei 15/1999 de 13 de Desembre, l'informem que el tractament de les dades personals del seu fill/filla per l'Escola Universitaria d' ptica i Optometria de Terrassa ser  específicament amb finalitat sanitat ria i docent.

Signatura de consentiment

## APÉNDICE II

Hoja de Información al Paciente



Título: ENSAYO CLÍNICO LONGITUDINAL SOBRE LA EFICACIA DE LA LENTE AMIOPIK EN EL CONTROL DE LA MIOPIA

Promovido por: Dra Dora FERNANDEZ AGRAFOJO, Dr Josep SOLER TOMAS, Jaime PAUNE FABRE, Hari MORALES RUIZ.

Investigador principal: Jaime PAUNE FABRE

Invitación a participar:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio clínico sobre el control de la miopía en el que le invitamos a participar. El programa del estudio incluye el uso durante un año de lentes de contacto especiales. Este tiene como objetivo determinar la eficacia de la nueva lente en el control de la miopía.

Este estudio ha sido aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente, de acuerdo a la legislación vigente.

Es importante que usted reciba la información correcta y suficiente para evaluar y juzgar si quiere o no participar. Por ello, antes de confirmar su participación le agradeceríamos que lea detenidamente la presente hoja informativa con atención y nos consultara cualquier duda surgida. Además, usted puede consultar con las personas que considere oportuno.

2. Descripción general del estudio:

2.1. Objetivos

El presente estudio principalmente pretende conocer el grado de control que ejerce sobre la miopía la Lente de Contacto Amiopik, fabricada en material Rígido, en comparación con la corrección óptica convencional en gafas a tiempo completo de los pacientes con Miopía en progresión.

Los últimos estudios sobre el control y evolución de la miopía muestran que la corrección óptica correcta de la imagen en la retina periférica es probablemente un punto clave para frenar la progresión de la miopía. La nueva lente Amiopik ha sido diseñada para proporcionar una visión perfecta simultánea en visión central y periférica, por tanto se espera que el nuevo diseño mejore el control todavía más. No obstante, se entiende que el control de la miopía no puede estar garantizado.

## 2.2. Número aproximado de pacientes y duración estimada de la participación

Se prevé la participación de 25 pacientes, de edades comprendidas entre los 10 y los 17 años, con miopía en progresión.

La participación en el estudio para cada paciente comportará una visita inicial para comprobación de elegibilidad y una segunda para recopilación de datos biométricos. El primer control se realizará a los 6 meses y constará de una única visita, el control final se realizará al año y comportará igualmente una única visita.

## 2.3. Tratamiento del estudio:

Los materiales en estudio son: Lentes de contacto Amiopik

## 2.4. Procedimientos

En la visita del estudio, el médico investigador valorará si es usted un candidato adecuado para el estudio. Antes de que usted participe el médico se lo explicará en detalle, asegurándose de que lo comprende.

Si está de acuerdo en participar en el estudio se le pedirá que dé su consentimiento informado por escrito y se le entregará una copia del documento para que lo guarde.

Su médico le realizará una serie de preguntas acerca de su estado de salud, de su estado de ánimo en general, su satisfacción con el tratamiento para la miopía que recibe actualmente y se recogerán algunos datos clínicos acerca de la miopía que padece.



### 3. Beneficios y riesgos derivados de su participación en el estudio:

#### 3. 1. Beneficios

Usted resultara adaptado con lentes de contacto a su medida y no percibirá beneficios económicos directos de su participación en el estudio. Sin embargo, el presente estudio contribuirá a conocer mejor las características de los pacientes con miopía que reciben los diferentes tratamientos, así como su grado de satisfacción con el tratamiento que reciben para la miopía.

#### 3.2. Riesgos y posibles reacciones adversas

Para usted, su participación en el estudio supone el riesgo adicional inherente a todas las lentes de contacto; potencialmente riesgos de irritación ocular transitoria, ya sea causada por alergia, o estimulación mecánica. Efectos que cesan al extraer las lentes de los ojos y requieren tratamiento en algunos casos. El tratamiento es obligatorio en caso de sufrir una infección corneal o ulcera corneal, lo cual ocurre en un muy bajo porcentaje de casos de usuarios de lentes de contacto rígidas (aproximadamente 1 de cada 10.000) y en un porcentaje algo mayor en usuarios de lentes "Rígidas" (4 de cada 10.000) y cuyo riesgo esta normalmente relacionado con una baja higiene o un mal seguimiento de las instrucciones de uso. En los casos en los que ocurre una infección corneal, es rara la pérdida de visión si se recibe una rápida atención médica.

### 4. Participación voluntaria y derecho a retirarse del estudio

Debe usted saber que su participación en el presente estudio es voluntaria por lo que es completamente libre de elegir participar o no en el mismo. Si decide participar puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que ello altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

### 5. Confidencialidad:

Sus datos serán objeto de un tratamiento dissociado. Los datos recogidos estarán identificados mediante un código y sólo el investigador y colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Los datos recogidos

se incorporarán a una base de datos informatizada, la cual no contendrá datos de carácter personal. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones como en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio y sus colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Durante la realización del estudio, se garantizará el estricto cumplimiento de la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos Personales y RD 1720/2007. El Investigador, cuando procese y trate sus datos tomará las medidas oportunas para protegerlos y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, dirigiéndose al médico investigador quién lo pondrá en conocimiento del promotor.

## 6. Preguntas Información

Si en algún momento usted desea obtener una información más detallada sobre el estudio y si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con éste, por favor, no dude en ponerse en contacto con el investigador principal.

D. Jaime Pauné Fabré / Dra Dora Fernandez Agrafojo

Centro/Hospital: Centro Medico Teknon

Direccion: Consulta 156, Vilana 12

[paune@dr.teknon.es](mailto:paune@dr.teknon.es)

Teléfono: 933933156

Fax: 933933056

## AGENDA

1-Exploración médica inicial completa en consulta de la Dra Dora Fernández Agrafojo y Jaime Pauné Fabré (Centro Medico Teknon).

### CENTRO MÉDICO TEKNON

Dra Fernandez Agrafojo y Sr Jaime Paun  Fabre

Consultorios 156-157

c/ Vilana 12.

08022 Barcelona

Tel. 933 933 156 Fax. 933 933 056

2- Examen complementario en la consulta del Dr Josep Soler Tomas (Centro Medico Teknon). El paciente debe llamar a Oftalnova para solicitar hora.

-Dilatación de la pupila y medidas oculares-

### CENTRO MÉDICO TEKNON

Dr Josep Soler Tomas

Oftalnova

Consultorios 198-199

c/ Vilana 12.

08022 Barcelona

Tel. 93 393 31 99 Fax. 93 393 30 99

3-Tras la recepción de las lentes, control en la consulta de la Dra Dora Fernandez Agrafojo (Centro Medico Teknon).

-Evaluación con lentes-

4-Examen a los 6 meses, Dra Dora Fernandez Agrafojo, Jaime Paun  Fabré y Dr Josep Soler Tomás (Centro Medico Teknon)

-Dilatación de la pupila y medidas oculares-

5- Al año, 18 y 24 meses; Dra Dora Fernandez Agrafojo, Jaime Paun  y Dr Josep Soler (Centro Medico Teknon) (Centro Medico Teknon)

-Dilatación de la pupila y medidas oculares-

6- Fin del estudio.

## APENDICE III

### FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Título: ENSAYO CLÍNICO LONGITUDINAL SOBRE LA EFICACIA DE LA LENTE AMIOPIK EN EL CONTROL DE LA MIOPÍA

Código del estudio:

Yo, (nombre y apellidos del paciente) He leído la hoja de información que se me ha entregado. He podido hacer preguntas sobre el estudio. He recibido suficiente información sobre el estudio. He hablado con: Dra Dora Fernandez Agrafojo y/o Jaime Paune Fabre. Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del paciente:

Nombre:

Fecha:

Firma del investigador/a:

Nombre: Jaime Paune Fabre

Fecha:

Tal como se establece en el Real Decreto 1720/2007 y la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Vd. puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose al investigador.