Universitat Autònoma de Barcelona

Evaluación teórica y validación clínica de la eficacia y seguridad de los segmentos de anillo intracorneales de espesor y base variables en queratoconos de baja asfericidad con ejes comático y astigmático no coincidentes

Gonzalo García de Oteyza Delbès

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

Universitat Autònoma de Barcelona

Evaluación teórica y validación clínica de la eficacia y seguridad de los segmentos de anillo intracorneales de espesor y base variables en queratoconos de baja asfericidad con ejes comático y astigmático no coincidentes

Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por
Gonzalo García de Oteyza Delbès

Programa de Doctorado: Cirugía y Ciencias Morfológicas

Directores:

Dr. Juan Pedro Álvarez de Toledo Elizalde
Prof. Dr. Rafael Ignacio Barraquer Compte

Tutor:

Prof. Dr. Miguel Ramón Castilla Céspedes

Barcelona 2021

A mi padre,
por compartir su vida conmigo

A mi madre,
por su amor incondicional

Agradecimientos

A mi Director, el Dr. Juan Álvarez de Toledo por haberme ayudado desde el primer momento en la confección y elaboración de esta Tesis. Gracias por haberme transmitido el interés por la preciosa subespecialidad que compartimos. Maestro de la cirugía del polo anterior, siempre será uno de mis referentes profesionales y por el que tendré el mayor de los respetos y aprecio durante toda mi vida.

A mi Director, el Profesor Rafael Barraquer por honrarme con la dirección de esta Tesis y por todo lo que me enseñó durante la residencia. Siempre dar un paso más en la búsqueda de comprender el por qué de las cosas para poder actuar de la mejor forma posible. Quiero extender este agradecimiento a todos los miembros de la familia Barraquer, especialmente al Profesor Joaquín Barraquer, quién me permitió, de forma generosa, formarme en su Centro.

A mi Tutor, el Dr. Miguel Castilla por su ayuda para finalizar el presente trabajo.

A mi padre, por ser el ejemplo al que sigo desde que tengo uso de razón. Es el mayor de mis apoyos y desde que di mis primeros pasos en la Medicina me ha animado a seguir por el camino correcto de la ciencia, el esfuerzo y la ética. Por recordarme todos los días que todo lo que le de a mi trabajo, me será devuelto con creces. Me siento un afortunado no solo por tenerlo como padre, sino por poder llamarle amigo, colega y Maestro.

A mi madre, por estar siempre presente. El amor incondicional y desinteresado es el mejor regalo que me ha podido dar. Por enseñarme que el cariño y la bondad son el punto de partida para cambiar las cosas.

A mi hermana Silvia, por ser y por estar. Hace más de diez años que vivimos separados pero nunca me ha dado esa sensación. Por quererme tal y como soy. Por ayudarme siempre, tanto en lo personal como en lo profesional. Por mantenerme presente en la vida de sus hijos para que no se olviden de su tío a pesar de la distancia. Gracias por ser un pilar en mi vida.

A mi hermano Álvaro, que a pesar de que la vida nos haya separado por continentes diferentes, hemos conseguido volver a juntar nuestros caminos. Por volver a ser hermanos y preocuparnos el uno por el otro. Por sus consejos y su empuje constante. Por su "quién no arriesga, no gana", que me da el coraje para seguir mis sueños.

A mis sobrinos, Carolina, Julieta, Chloé, Valentina, Tristán y Pablo que, aunque los vea poco, son la alegría de mi vida. Ellos aún no son conscientes de lo importantes que son para mí y del orgullo que siento por ser su tío.

A mi abuelo, el Dr. Juan Antonio García de Oteyza Romero que fue el primer valiente de mi familia en abrir un camino en la Oftalmología. Espero que, esté donde esté, se sienta orgulloso de mí y de esta Tesis.

A mis amigos, María, Andrea, Paloma, Marc, Andrés y Felipe que han estado siempre presentes, en los buenos y en los malos momentos. Por seguir regalándome su amistad sincera y desinteresada.

Al Centro de Oftalmología Barraquer y a la Asociación para Evitar la Ceguera en México, lugares excelentes donde tuve el placer de formarme y convertirme en el oftalmólogo que soy hoy.

A todos los que han colaborado para la elaboración de esta Tesis, especialmente a Sabine Kling, Haykel Kammoun y David Piñero.

A mis pacientes, por su confianza.

Índice

1. Introducción y fundamentos 17
   1.1. Bases actuales del queratocono 21
      1.1.1. Definición 21
      1.1.2. Epidemiología 22
      1.1.3. Etiopatogenia 25
         1.1.3.1. Frotamiento ocular 26
         1.1.3.2. Estudios genéticos 27
         1.1.3.3. Estudios bioquímicos 32
         1.1.3.4. Estudios biomecánicos 35
         1.1.3.5. Neuroinflamación 39
         1.1.3.6. Asociaciones clínicas 47
   1.2. Diagnóstico clínico 51
      1.2.1. Signos biomicroscópicos 51
      1.2.2. Síntomas 55
   1.3. Diagnóstico optométrico 55
      1.3.1. Refracción 55
      1.3.2. Queratometría y queratoscopia 56
      1.3.3. Topografía 58
         1.3.3.1. Definición y tipos de topógrafos 58
         1.3.3.2. Índices topográficos diagnósticos de queratocono 59
      1.3.4. Tomografía 63
         1.3.4.1. Definición y tipos de tomógrafos 63
         1.3.4.2. Índices tomográficos diagnósticos de queratocono 67
      1.3.5. OCT de segmento anterior 69
         1.3.5.1. Definición 69
         1.3.5.2. Hallazgos en queratocono 70
      1.3.6. Aberrometría 72
         1.3.6.1. Definición y tipos de aberrómetros 72
         1.3.6.2. Índices aberrométricos diagnósticos de queratocono 75
   1.4. Diagnóstico biomecánico 76

1.4.1. Dispositivos de medición ……76
1.4.2. Índices biomecánicos en queratocono ……78
1.5. Diagnóstico histopatológico ……81
1.6. Clasificación del queratocono ……85
1.6.1. Objetivo de las clasificaciones en queratocono ……85
1.6.2. Clasificaciones evolutivas……85
1.6.3. Clasificaciones morfológicas ……92
1.7. Tratamiento del queratocono ……97
1.7.1. Antecedentes ……97
1.7.2. Tratamientos actuales ……101
1.7.2.1. Tratamiento médico ……101
1.7.2.2. Tratamiento óptico ……102
1.7.2.3. Foto-reticulación del colágeno asistida con Vitamina B2 y luz ultravioleta A (*cross-linking)* ……105
1.7.2.4. Segmentos de anillo intracorneales ……107
1.7.2.5. Correcciones refractivas con láser de Excímero ……108
1.7.2.6. Tratamientos combinados ……109
1.7.2.7. Trasplantes de córnea ……114
1.7.2.7.1. Trasplante de Bowman ……115
1.7.2.7.2. Queratoplastia laminar anterior profunda (DALK) ..116
1.7.2.7.3. Queratoplastia penetrante ……118
2. Anillos y segmentos de anillo intracorneales en queratocono ……121
2.1. Antecedentes históricos ……123
2.2. Tipos de anillos y segmentos de anillo intracorneales ……126
2.2.1. Segmentos de anillos de sección hexagonal ……126
2.2.2. Segmentos de anillos de sección triangular ……128
2.2.3. Anillos ……131
2.2.4. Segmentos de anillos asimétricos ……132
2.3. Mecanismo de acción de los anillos y segmentos de anillos intracorneales 134
2.4. Estrategias de implantación de segmentos de anillos ……137
2.4.1. Estrategias basadas en ejes de referencia ……137
2.4.2. Estrategias basadas en asfericidad ……142
2.4.3. Estrategias basadas en el fenotipo del queratocono ……143

2.4.4. Resultados obtenidos con segmentos intracorneales ……145
3. Justificación ……149
4. Hipótesis ……155
5. Objetivos……159
6. Estudio teórico y matemático de los segmentos de anillo progresivos……163
6.1. Definición ……165
6.2. Características de los segmentos de anillo progresivos ……166
6.3. Modelo matemático en 2D del efecto de los segmentos de anillo progresivos en córnea sana ……168
6.4. Comparativa teórica entre segmentos tradicionales y segmentos de anillo progresivos en córnea sana ……173
6.5. Modelo matemático en 3D del efecto de los segmentos de anillo progresivos en queratocono ……182
6.6. Comparativa teórica entre segmentos tradicionales y segmentos de anillo progresivos en el modelo 3D ……185
7. Corrección quirúrgica con segmentos de anillo progresivos en queratocono 193
7.1. Tipo de estudio ……195
7.2. Materiales y métodos……195
7.2.1. Selección de pacientes ……195
7.2.1.1. Criterios de inclusión ……195
7.2.1.2. Criterios de exclusión ……197
7.2.2. Exploración óptica y oftalmológica ……198
7.2.3. Pruebas diagnósticas ……198
7.2.4. Segmentos de anillo progresivos ……199
7.2.5. Técnica quirúrgica ……200
7.2.6. Seguimiento postoperatorio ……202
7.2.7. Análisis estadístico ……203
7.2.7.1. Variables analizadas ……203
7.2.7.2. Métodos de análisis ……204
7.3. Resultados ……205
7.3.1. Resultados visuales ……205
7.3.2. Resultados refractivos ……207
7.3.3. Resultados topográficos y paquimétricos ……212

7.3.4. Resultados aberrométricos ……218
7.3.5. Eficacia ……220
7.3.6. Seguridad ……221
7.3.7. Ejemplo de un caso ……222
8. Discusión ……227
9. Futuras posibilidades en el tratamiento del queratocono con segmentos de anillo progresivos ……249
9.1. Análisis comparativo directo entre SAIC asimétricos vs SAIC simétricos para fenotipos de baja asfericidad con eje topográfico y comático no coincidentes ……251
9.2. Utilización del SAIC asimétrico en fenotipo asimétrico de baja asfericidad con eje topográfico y comático perpendicular ……251
9.3. Desarrollo de nuevos diseños de SAIC ……252
10. Conclusiones ……255
11. Índice de abreviaturas……261
12. Relación de tablas ……269
13. Relación de figuras ……275
14. Bibliografía ……287



1

INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS

1 . INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS

En todos los ámbitos profesionales, y especialmente en la medicina, se está intentando alcanzar la máxima especialización del profesional y el mayor grado de personalización en los tratamientos para el paciente. En la oftalmología, hasta hace 30 años, cualquier persona que tuviera una catarata podía ser intervenida y se le implantaba un único tipo de lente, una lente monofocal. Los defectos astigmáticos o aquellos derivados de la presbicia no podían ser tratados con la implantación de la lente. Hoy en día este hecho es impensable. La aparición de las lentes tóricas, multifocales, acomodativas y de rango extendido, han complementado a la lente monofocal pudiendo ofrecer al paciente un tratamiento más personalizado y en consecuencia más adecuado a sus necesidades.

El manejo del queratocono ha sufrido una revolución similar en estas tres últimas décadas. La queratoplastia penetrante era la única alternativa quirúrgica posible ante un queratocono de cualquier grado de severidad que tuviese mala agudeza visual con gafas o lentes de contacto o mala tolerancia a las lentillas. El estudio y desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas han permitido que el trasplante penetrante sea algo reservado a grados muy severos y con una gran afectación corneal. Entre otros tratamientos se encuentran las medidas ópticas, la foto-reticulación del colágeno (cross-linking) en sus diversas modalidades, la implantación de segmentos de anillo intracorneales o la queratoplastia laminar.

Los segmentos de anillo intracorneales fueron utilizados en un primer momento como tratamiento de la miopía y a medida que se avanzó en el conocimiento de su funcionamiento, se empezaron a implantar en pacientes con queratocono con el fin de remodelar la córnea deformada buscando la mejoría en

la agudeza visual. Los segmentos de anillo poseen diferentes formas, espesores y longitudes de arco, sin embargo, son de espesor, altura y anchura constantes en toda su extensión.

Diversos estudios han demostrado que existen diferentes morfologías y diferentes grados de severidad en el queratocono. Uno de los grandes aprendizajes que han aportado estos estudios es que existen varios patrones y morfologías asimétricas. A pesar de ello, se siguen tratando queratoconos asimétricos con los mismos anillos simétricos.

Dada la evolución histórica en el estudio y el diagnóstico del queratocono y las exigencias a nivel de resultados en cualquier ámbito de la oftalmología, nos propusimos cambiar uno de los paradigmas de los segmentos de anillo intracorneales introduciendo un nuevo modelo con cambios progresivos en el trayecto del propio segmento de anillo en términos de espesor y de anchura.

El objetivo del presente trabajo es presentar la evaluación teórica de estos segmentos, así como validar clínicamente los resultados de eficacia y seguridad obtenidos en un grupo de pacientes con queratocono asimétrico a los que se ha implantado un nuevo modelo de segmentos de anillo progresivos. Consideramos que este avance puede contribuir a la mejora en la personalización de los tratamientos en los pacientes con queratocono y en consecuencia a la mejora en su visión y calidad de vida.

El presente trabajo de investigación sigue la metodología científica y para poder entender los resultados y conclusiones se expondrá, en primer lugar y extensamente, la patología del queratocono, así como las bases teóricas de la implantación de anillos intracorneales.

1.1. Bases actuales del queratocono

1.1.1. Definición

La palabra queratocono deriva originariamente del griego (kerato-, córnea; y konos-, cono) y define a una patología degenerativa de la córnea. Se trata de una enfermedad clásicamente bilateral pero asimétrica, crónica y progresiva que conduce a una deformidad cónica de la córnea. Se acompaña de un adelgazamiento central o paracentral inferior de la córnea y un aumento de la curvatura de la misma **(Figura 1)**. Siendo la córnea la responsable óptica de dos terceras partes del total del poder dióptrico del ojo, esta deformidad induce cambios muy relevantes en la refracción del paciente debido a la presencia de un astigmatismo irregular habitualmente acompañado de miopía. La consecuencia evidente de esta alteración es una drástica disminución en la agudeza visual.

De origen multifactorial, pero con muchas incógnitas por dilucidar, se ha establecido que el queratocono tiene relaciones genéticas y ambientales. Clásicamente se consideró una patología no inflamatoria pero en la actualidad muchos estudios cuestionan esta etiqueta.[1] La conclusión de la mayoría de ellos es que por lo menos se debería considerar el queratocono como una patología relacionada con la inflamación.[2] La búsqueda de la etiología del queratocono ha llevado a descubrir la similitud con cualquier patología neurotrófica, donde los nervios están alterados tanto en su arquitectura como en su densidad[3] y donde la expresión de factores neurotróficos está elevada. [4] Por ello, y a pesar de que la fisiopatología del queratocono no está aclarada en su totalidad podemos considerar el queratocono como una degeneración corneal neuro-inflamatoria.

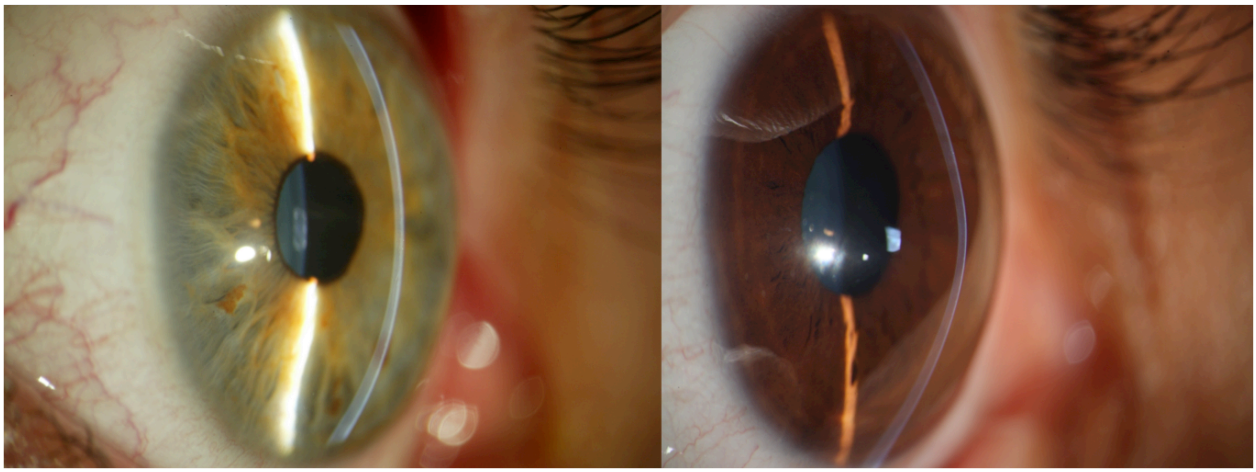


Figura 1 – Diferencias biomicroscópicas entre un ojo con una córnea normal (izquierda) y un ojo con queratocono (derecha). Nótese el aumento de curvatura corneal en la parte central.

1.1.2. Epidemiologia

Los estudios epidemiológicos son difícilmente analizables debido a la alta variabilidad de los resultados que presentan. En primer lugar, debido a que la mayoría de ellos emplean métodos diagnósticos diferentes lo que dificulta obtener una uniformidad de criterio. El dato más comúnmente citado es el aportado hace más de tres décadas por Kennedy [5] quien obtuvo una prevalencia de 0,054% en una pequeña población de Minnesota. Sin embargo, los métodos de diagnósticos utilizados en aquel estudio, el reflejo en tijera de la retinoscopia y la queratometría, serían totalmente inadecuados en el diagnóstico actual del queratocono. Por ello preferimos, para informar sobre la prevalencia de esta patología, dar la horquilla que va de 0,3 por 100.000 habitantes en los montes Urales en Rusia[6] hasta los 2300 por 100.000 habitantes encontrados en la India central. [7] Respecto a la incidencia, de nuevo el estudio de Kennedy[5] es la referencia con 2 casos nuevos por cada 100.000 habitantes. Lo cierto es que la incidencia

puede variar desde 1,3 nuevos casos por cada 100.000 habitantes en una serie danesa[8] hasta los 25 casos nuevos por cada 100.000 habitantes en una población asiática en el Reino Unido. [9]

A pesar de las grandes diferencias mostradas por los diversos estudios lo que si queda patente es que la distribución mundial del queratocono depende fundamentalmente de la localización geográfica, de la etnia y de la herencia (sobre todo en casos de consanguinidad). Aquellos pacientes que vivan en zonas más calurosas y con más exposición al sol pueden sufrir un mayor estrés oxidativo en la córnea y por tanto padecer queratocono con mayor frecuencia como se ha demostrado en zonas como India [7], Oriente Medio[10] o Irán[11] **(Figura 2)**. En contraposición, aquellos climas más fríos y secos, con menor exposición al sol reducen la aparición del queratocono como en Rusia[6], Dinamarca[8], Finlandia[12] o en USA[5].

La raza juega un papel fundamental en la aparición de queratocono. En dos estudios realizados en el Reino Unido donde se compararon las prevalencias de queratocono en pacientes asiáticos (indios y pakistaníes) y en pacientes blancos caucásicos, se encontró que la prevalencia era de 4,4 a 7,5 veces mayor en los pacientes asiáticos[9,13].

A raíz de estos dos estudios, y dado que los pacientes asiáticos tenían un alto grado de consanguinidad se empezó a analizar la importancia que podría tener la historia familiar de queratocono. En USA se encontró, en un estudio longitudinal, una relación familiar en el 13,5% de casos[14] mientras que en una serie israelí se consiguió llegar al 21,7% de casos[10].

Respecto al reparto entre sexos, la mayoría de estudios concluyen que no hay diferencias entre la prevalencia e incidencia entre hombres y mujeres[5,15]. A

pesar de ello, algunos autores consideran que sí existen diferencias entre sexos obteniendo mayores prevalencias en hombres[13,14] y otros en mujeres[16].

Por último, en esta materia, el queratocono se considera una patología bilateral. En estudios antiguos, la tasa de unilateralidad podía llegar hasta el 19% de los casos[17], pero pensamos que los métodos diagnósticos utilizados pudieron pasar por alto casos de queratocono. Los reportes más recientes demuestran que el queratocono es bilateral en más del 90% de los casos[18,19].

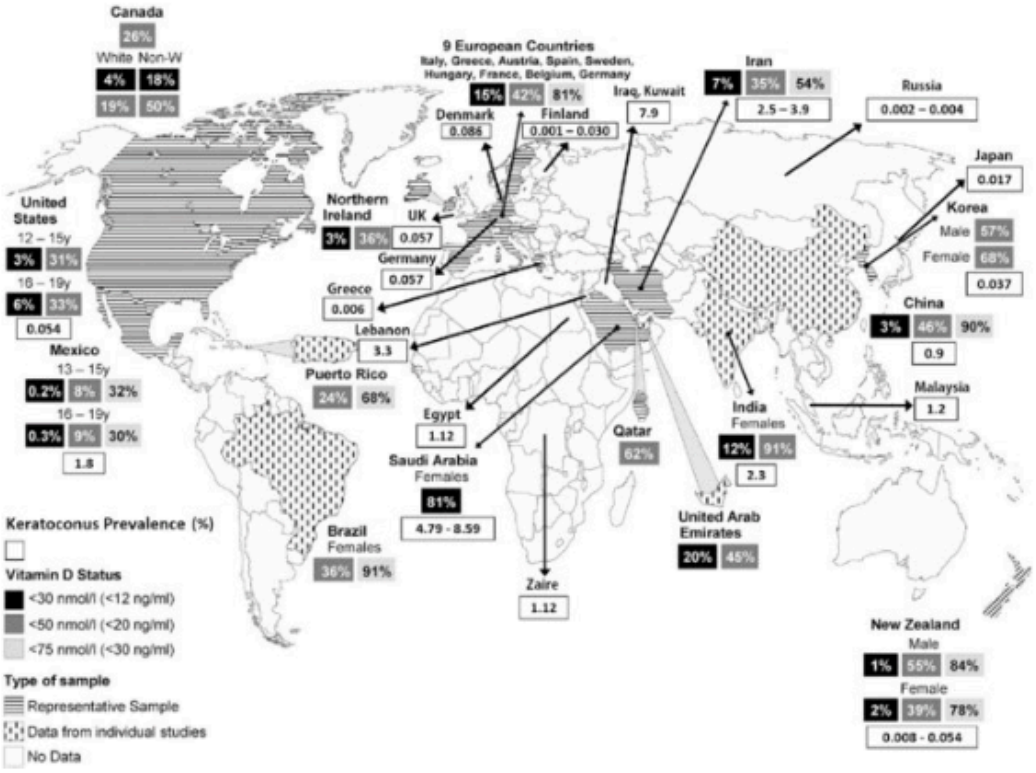


Figura 2 – Distribución de la prevalencia mundial de queratocono asociada a valores de vitamina D. Los recuadros blancos representan la prevalencia de queratocono en cada zona

1.1.3 Etiopatogenia

La etiología del queratocono sigue siendo un terreno por descubrir. A pesar de que la mayoría de los estudios disponibles sobre el tema consideran que se trata de una patología de origen multifactorial, ninguno es capaz de asegurar la causa principal que pudiera llevar a descubrir un tratamiento de base del queratocono. Entre las posibles causas podemos encontrar 5 grandes pilares que explican la patología: le genética, la bioquímica, la biomecánica, la inflamación y la inervación **(Figura 3)**. Sin embargo, el factor de riesgo más comúnmente encontrado en los pacientes con queratocono y que podrían condicionar la explicación de los pilares previamente citados es el frotamiento ocular. Todos estos apartados serán descritos en las siguientes páginas.



Figura 3 – Diagrama explicativo de la etiología multifactorial del queratocono

1.1.3.1 Frotamiento ocular

El frotamiento ocular es, sin duda, el factor de riesgo más importante para el desarrollo de queratocono. En el estudio de Bawazeer[20], se demostró en el análisis univariado que el frotamiento ocular, la atopia y la historia familiar eran factores de riesgo. Sin embargo, en el análisis multivariado, el único factor de riesgo que surgió de manera estadísticamente significativa fue el frotamiento ocular con una OR (Odds Ratio) de 6.31 ($p<0.001$).

El resultado del frotamiento ocular se estudió en profundidad y mostró que puede producir un incremento de la temperatura corneal, adelgazamiento epitelial, aumento de las concentraciones de mediadores inflamatorios en la película lagrimal, actividad enzimática anormal, aumento de la presión hidrostática del tejido corneal, apoptosis en los queratocitos, alteración de la arquitectura de los nervios corneales, transferencia de la curvatura corneal, deslizamiento entre las fibrillas de colágeno, pérdida de la rigidez o una reducción de la sustancia viscosa de la córnea[21]. Todo ello puede facilitar la deformidad de la córnea, su adelgazamiento y su aumento de curvatura. Estos cambios estructurales permiten entender que el frotamiento ocular no solo es capaz de producir queratocono, si no cualquier tipo de ectasia corneal (tras cirugía refractiva corneal) o incluso hacer recurrir o progresar el queratocono después de tratamientos destinados a frenarlos como el cross-linking[22].

La gravedad de las consecuencias del frotamiento pueden ser tales que se han descrito casos de presentación de queratocono en niños de hasta 4 años[23], casos de queratoconos unilaterales en edad avanzada[24], casos de queratoconos agudos o *hydrops* corneales [25] **(Figura 4)** e incluso perforaciones corneales. Por

este motivo, McMonnies[26] insiste en la necesidad de tratar de cambiar el comportamiento de los pacientes frotadores basándose en un programa estructurado en 4 grandes fundamentos: tener conciencia del hábito, ofrecer respuestas de actuación (tratamientos destinados a combatir la alergia o la sequedad ocular), motivación del paciente y soporte social y familiar.

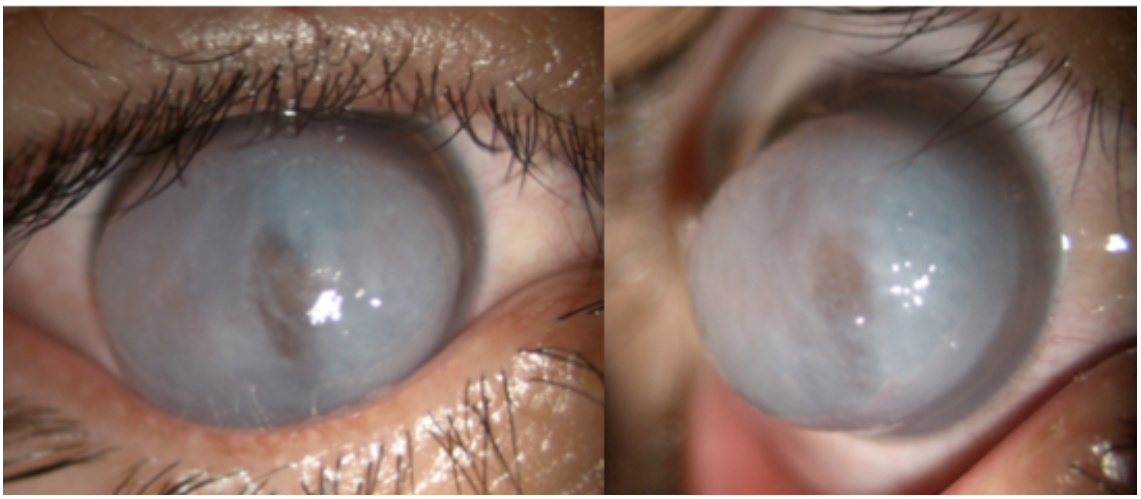


Figura 4 – Aspecto frontal y lateral de un queratocono agudo o *hydrops* corneal. Nótese la rotura de la membrana de Descemet en la zona central.

1.1.3.2 Estudios genéticos

Dentro de los múltiples factores que pueden explicar la etiología del queratocono, la genética juega un papel fundamental. La presentación del queratocono se ha asociado fundamentalmente a casos esporádicos[27]. Sin embargo, se han descrito familias con diversos miembros afectos de queratocono lo que señala a una probable intervención genética en su etiología. El porcentaje de sujetos con queratocono con historia familiar positiva para la patología es muy variable oscilando entre el 5% y el 23%[5,14,28–30]. Del mismo modo se ha

demostrado que la prevalencia de queratocono en familiares de primer grado de pacientes ya diagnosticados difiere entre el 3,34%[31] y el 25,3%[32–34] lo que representa entre 15 y 506 veces más de riesgo que la prevalencia encontrada en la población general. El último factor que confirma la relación del queratocono con la genética son los estudios realizados en gemelos. Tuft[35] publicó un estudio con el mayor número de gemelos evaluados en relación con el queratocono. De los 18 pares de gemelos, 13 eran monocigóticos y 5 dicigóticos. Todos los monocigóticos y 4 de 5 dicigóticos resultaron ser concordantes con queratocono. También se probó que los gemelos monocigóticos tenían mayor grado de severidad lo que sugirió la importancia de la carga genética.

La forma de herencia más frecuentemente descrita es la autosómica dominante con penetrancia reducida (el paciente no desarrolla el fenotipo de la enfermedad a pesar de tener el genotipo mutado) y con expresión variable[36,37]. Otra posibilidad de herencia es la autosómica recesiva descrita por Wang[31]. En su estudio, se realizó un análisis de segregación a larga escala en 95 familias concluyendo que el tipo de herencia más plausible era el recesivo. Este hecho concuerda con los estudios realizados sobre consanguinidad y queratocono que demuestran que familias o comunidades endogámicas tienen más probabilidades de sufrir queratocono con una OR ajustada de 3,96 ($p<0,001$)[38].

Estos estudios iniciales abrieron el camino de las investigaciones genéticas en el queratocono. Hoy se conocen diferentes genes posiblemente implicados en el fenotipo del queratocono. Se han descubierto multitud de *loci* en diferentes genes que podrían estar íntimamente relacionados con la patogenia del queratocono. A continuación, trataremos los más relevantes en la literatura.

VSX1

El gen VSX1 está localizado en el cromosoma 20p11-q11 y codifica a la proteína VS-Homebox-1 que actúa como factor de transcripción de la regulación de la expresión opsina de los conos durante el desarrollo ocular temprano. También ha demostrado jugar un papel importante en el desarrollo cráneo facial[39–41]. A pesar de la gran relevancia que ha podido obtener este gen lo cierto es que de las mutaciones descritas, únicamente dos (N151S y G160V) parecen haber tenido relevancia fenotípica en una población coreana[42]. Es por ello que Moussa[43], concluye que este gen puede no jugar un papel fundamental en la patogénesis del queratocono y que, en caso de estar presente sería en un porcentaje de pacientes muy bajo lo que reforzaría la hipótesis de la heterogeneidad genética del queratocono.

DOCK9

El dedicador de citoquinesis 9 (DOCK9) es otro de los grandes genes estudiados a fondo para comprender la patogenia del queratocono. Este gen activa a la proteína G CDC42 relacionada con las uniones intercelulares. En un estudio en una familia ecuatoriana se observaron dos variantes del gen (STK24 e IPO5) localizadas en el *loci* 13q32 que mostraron una relación con queratocono[44]. Este hallazgo podría ser interesante, pero debería ser replicado en otras familias y pacientes con queratocono.

SOD1

Este gen codifica a una enzima antioxidante citoplasmática encargada de metabolizar los radicales de superóxido impidiendo así la toxicidad producida por el oxígeno. Se ha hipotetizado que el estrés oxidativo juega un rol importante en la etiología del queratocono debido a tres factores. En primer lugar, se ha observado que existe la mitad de actividad de la superóxido dismutasa en córneas normales respecto a queratocono[45]. Por otro lado, la localización genética en el cromosoma 21q22.11[46] y la relación probada existente entre los pacientes con Síndrome de Down y queratocono invitan a pensar sobre la posible asociación de este gen con la patología en cuestión. Por último, se identificó en tres pacientes con queratocono una delección de 7 bases en el intrón 2 del SOD1[46].

ZNF469

El gen ZNF469 ha sido relacionado como un gen mayor dentro de la patogenia del queratocono en diferentes estudios[47,48]. Las mutaciones homocigóticas de pérdida de función de este gen han sido descritas repetidamente en el Síndrome de Córnea Frágil[49] que se caracteriza principalmente por una extrema delgadez de la córnea. Por otra parte, en los estudios genómicos de asociación amplia (GWAS), se asociaron repetidamente diferentes polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs) con el espesor corneal central[50]. Se hipotetizó que las mutaciones heterocigóticas podían llevar a sufrir queratocono. Sin embargo, al observar a los padres de pacientes con Síndrome de Córnea Frágil y con mutaciones heterocigóticas, ninguno presentaba rasgos de queratocono[51]. Además de estas observaciones,

Karolak[52] evidenció en un grupo de pacientes polacos con queratocono que el gen ZNF469 no era el causante de la enfermedad debido a la alta prevalencia de variaciones genéticas.

TGFβI

El gen TGFβI (factor de crecimiento transformador β-inducido) codifica a la proteína βig-h3 que se une al colágeno tipos I, II y IV jugando un papel fundamental en la interacción entre células y colágeno. Esta proteína está disminuida en la matriz extracelular y en la células epiteliales de pacientes con queratocono[53]. Sin embargo, esta asociación no ha sido replicada en otros estudios con lo que requiere ser estudiada para poder establecer una asociación entre el gen TGFβI y el queratocono[54].

miR184

El último que ha mostrado relación con el queratocono es el miR184. Se trata de un microRNA cuya función es la de unirse a otros mRNA de genes objetivo con el fin de degradarlos o suprimirlos transacionalmente. La mutación n.57C>T en el cromosoma 15 fue encontrada en una familia norirlandesa de tres generaciones con 18 individuos afectados por queratocono y catarata polar anterior[55]. La relación logarítmica de la odds encontrada fue de 8,13 la cual es muy superior al mínimo necesario (>3) para establecer una conexión entre la mutación y la patología[56]. Uno de los estudios más exhaustivos sobre genética en queratocono establece al gen miR184 como el más convincente etiopatológicamente dentro de

los diferentes genes estudiados.

El futuro en el campo de la genética asociada al queratocono reside en la realización de estudios GWAS. Estos estudios permiten identificar polimorfismos de un solo nucleótido en el seno del exoma completo. El mayor inconveniente de los GWAS es que dependen obligatoriamente de un tamaño de la muestra lo suficientemente grande como para que las conclusiones sean definitivas. Hoy en día, el único GWAS destinado a conocer genes y SNPs en queratocono, estudió a 222 queratoconos y 3324 controles. Este tamaño de la muestra fue insuficiente para poder encontrar resultados significativos[57].

En definitiva, los estudios apuntan hacia la importancia de la genética en la etiopatogenia del queratocono. Diversos genes han demostrado tener su importancia en grupos pequeños de pacientes. Las estrategias de detección de mutaciones genéticas y asociaciones con patologías están llegando a un nivel de excelencia que probablemente nos ofrezcan nuevas explicaciones a corto plazo sobre el papel de la genética en el queratocono[58].

1.1.3.3 Estudios bioquímicos

Las alteraciones presentes a nivel macroscópico en las córneas de pacientes con queratocono son una consecuencia de pequeños cambios a nivel microscópico tanto a nivel celular como bioquímico. La degradación y el adelgazamiento corneal podría ser explicado gracias a dos grandes mecanismos: cambios estructurales directos debido a enzimas proteolíticas o cambios indirectos debido a la falta de acción de componentes inhibitorios[59]. Se crea un círculo vicioso debido al

desequilibrio entre enzimas proteolíticas, citoquinas proinflamatorias y enzimas inhibitorias, el cual desata una cascada inflamatoria responsable de los cambios microestructurales corneales que llevan a la enfermedad y a su progresión.

Uno de los cambios que se producen en las córneas queratocónicas es el aumento de apoptosis de queratocitos. La muerte celular es debida a acciones directas de mediadores inflamatorios. Entre los factores bioquímicos más importantes relacionados con la apoptosis de los queratocitos está la interleukina 1 (IL-1). Los efectos de la IL-1 son la activación de las colagenasas, metaloproteinasas y la sobreexpresión tanto de la IL-6 como del factor de crecimiento queratinocinico[60]. Por otro lado, la IL-1 estimula la formación de fibroblastos y es el detonante de una producción masiva de prostaglandina E2 que disminuye la producción de colágeno corneal[61]. La síntesis de IL-1 se realiza en las células del epitelio y del endotelio corneal en respuesta a traumatismos. El frotamiento ocular y el uso de lentes de contacto pueden considerarse como dos grandes factores externos productores de microtraumatismos corneales. A raíz de estos antecedentes, Pouliken[62] demostró que los queratocitos de pacientes con queratoconos tienen 4 veces más receptores de IL-1 que los pacientes normales. A su vez, en estudios en vitro, Wilson observó que la IL-1 producía apoptosis en el estroma llevando a una desorganización del tejido corneal[63]. Por último la IL-1 regula, en parte, la actividad de las metaloproteinasas (MMP) que podrían ser causantes de la degradación directa del colágeno corneal[64]. En definitiva, la IL-1 tiene un rol clave a nivel bioquímico, no solo en su acción directa sino también en el papel activador de otras enzimas que pueden alterar el microambiente inflamatorio corneal sobretodo en aquellas córneas que reciben microtraumatismos.

Otra citoquina relacionada en la patogénesis del queratocono y que está íntimamente ligada a la acción de la IL-1 es el factor de crecimiento transformador β (TGF-β). Esta citoquina controla la diferenciación y proliferación de las células epiteliales y endoteliales[65]. A su vez, interactúa con diferentes tipos de colágeno y estimula la secreción de MMP que causan cambios en la estructura corneal[66]. El TGF-β1 tiene la capacidad de transformar los queratocitos y fibroblastos en miofibroblastos[67]. Frente a una agresión corneal el TGF-β1 activa la diferenciación hacia miofibroblastos con tal de reparar la integridad corneal vía cambios en la matriz extracelular. Estos cambios suelen conllevar fibrosis corneal que forma parte de los criterios diagnósticos de los queratoconos en estadíos avanzados[68]. Aunque, aparentemente la IL-1 y el TGF-β1 puedan tener acciones similares, en realidad sus acciones son antagonistas. El TGF-β1 aumenta la viabilidad de los miofibroblastos mientras que la IL-1 induce su apoptosis. De hecho, niveles bajos de TGF-β1 aumentan la susceptibilidad de los miofibroblastos a sufrir apoptosis debido a la acción de la IL-1[59]. En pacientes con queratocono se ha observado una reducción de TGF-β1[69].

Siguiendo con los causantes de daño directo por acción proteolítica podemos encontrar múltiples actores. Balasubramanian estudió la importancia de la proteólisis en la progresión del queratocono. Encontró niveles alterados en las colagenasas y gelatinasas de hasta 1,9 veces más altos que en sujetos normales. Del mismo modo, los niveles de MMPs, citoquinas (MMP-1, MMP-2, MMP-9, MMP-13, IL-6) y factores de crecimiento tumoral se encontraron por encima de los valores encontrados en sujetos sin queratocono[70]. El mismo autor demostró como uno de los factores etiológicos más importantes como es el frotamiento ocular tenía relación bioquímica directa e inmediata. Pudo comprobar que tras 60 segundos de

rascado se producía un aumento significativo de MMP-13 en la lágrima del paciente. Esta MMP-13 juega un papel importante en la apoptosis de los queratocitos[71].

Respecto a la vía que explica los cambios en el microambiente corneal que se producen en los pacientes con queratocono de manera indirecta por ausencia de efectos inhibitorios, una de las más importantes es la lactoferrina. La lactoferrina disminuye la producción de citoquinas y colagenasas además de poseer un efecto antimicrobiano. En pacientes con queratocono, se ha descrito una disminución en los niveles de lactoferrina impidiendo así tener un contrapeso a las acciones de las proteinasas[72].

En conclusión, la bioquímica también debe ser considerada como uno de los factores explicativos de la etiología del queratocono. El desequilibrio entre factores proteolíticos, inflamatorios e inhibitorios producen una alteración en el microambiente corneal que lleva a cambios celulares y en consecuencia tisulares.

1.1.3.4 Estudios biomecánicos

La córnea es un material viscoelástico que posee todas las propiedades biomecánicas clásicas como son la elasticidad, la histéresis, la fluencia y la relajación del estrés. La elasticidad de cualquier material es medida mediante el módulo de Young que resulta de la ratio entre el estrés aplicado (cantidad de fuerza por área) sobre la tensión resultante (cambio porcentual en la longitud del material). A diferencia de los materiales elásticos donde la ratio entre estrés y tensión es constante; en los materiales viscoelásticos esta ratio es cambiante. La histéresis, en un tejido viscoelástico, es la propiedad mecánica por la cual el

material sufre un retraso entre la aplicación de la fuerza y su respuesta. La fluencia se define como un cambio en la deformación del material bajo una carga constante y la relajación del estrés es el cambio en la carga aplicada al material bajo una deformación constante[73]. Se ha demostrado que todas estas propiedades están alteradas en pacientes con queratocono[74].

Para poder comprender porque existen cambios biomecánicos en las córneas con queratocono es fundamental entender las variaciones estructurales que sufren las córneas al pasar de un estado normal a uno ectásico. Las propiedades biomecánicas de la córnea vienen dadas por la organización de las fibras de colágeno, la estructura y densidad de los queratocitos y la composición de la matriz extracelular. La mayoría de estos componentes se encuentran en el estroma y por ello se puede concluir que la fuerza biomecánica de la córnea se encuentra en el estroma. Se ha estudiado el poder mecánico de las otras capas de la córnea. El epitelio ha demostrado no tener ninguna influencia en la biomecánica corneal puesto que se ha comprobado que al retirarlo no existe deformación en la curvatura corneal anterior[75]. Del mismo modo, el endotelio y la membrana de Descemet no parecen tener importancia en la biomecánica[76].

El estroma está compuesto por una gran cantidad de fibrillas de colágeno dispuestas de forma ordenada y estructurada paralelas a la superficie del tejido. Las lamelas corneales se distribuyen según dos orientaciones ortogonales preferenciales: la vertical y la horizontal **(Figura 5)**. La estructura compacta de sus fibras, la alta densidad en queratocitos y la matriz extracelular confieren al estroma una estabilidad y un comportamiento viscoso muy resistente[77].

Sin embargo, en pacientes con queratocono, la córnea sufre ciertos cambios derivados del frotamiento ocular, las mutaciones genéticas y las alteraciones

bioquímicas. Las causas del adelgazamiento y del aumento de curvatura corneal puede ser explicada por dos teorías: una la que trata sobre la degradación del tejido y la otra que incide en el deslizamiento de las fibrillas. Es aceptado por muchos autores que ambas teorías podrían convivir y explicar las alteraciones macroscópicas en el queratocono. Las laminillas de fibras de colágeno sufren una drástica disminución de densidad en pacientes con queratocono. A su vez, la arquitectura de las lamelas pierde por completo su ortogonalidad debido primordialmente a una reducción entre los puentes de unión entre ellas[78,79]. Este hecho explicaría el deslizamiento de las fibrillas que se alejan del ápex del cono confiriendo a esta parte de la ectasia una debilidad mayor[77]. La actividad proteolítica en la matriz extracelular y apoptópica en los queratocitos de los pacientes con queratocono contribuyen a la alteración de la viscosidad de la córnea. Todas estas alteraciones conllevan una disminución en el valor del módulo de Young en el área del cono lo que llevaría a una mayor protrusión en la zona de debilidad corneal por un aumento de la presión intraocular. Este cambio supone una transferencia de la curvatura de zonas menos afectadas a la zona del cono[80].

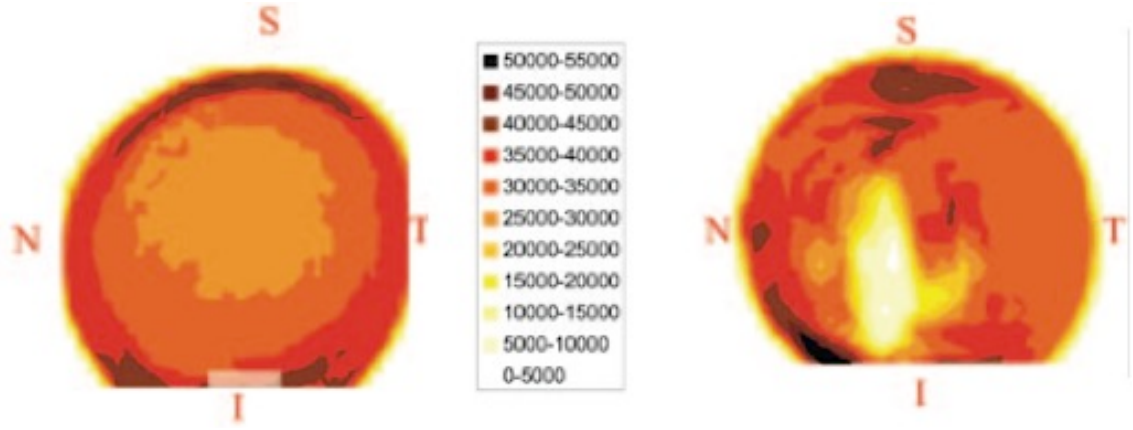


Figura 5 – Mapas de dispersión de intensidad de colágeno de un botón corneal normal (izquierda) y de un botón corneal con queratocono (derecha). Nótese que en la córnea normal existe una distribución homogénea del colágeno repartida de una forma circular simétrica desde el centro (donde hay menor intensidad de colágeno hasta la periferia). En el caso del queratocono, se pierden tanto la distribución homogénea como la circularidad. S: Superior; N: Nasal; T: Temporal; I: Nasal. (Imagen cedida por Meek et al.)

Todas estas conclusiones se pudieron comprobar también en estudios *ex vivo* donde Andreassen[81] demostró diferencias estadísticamente significativas en el módulo de Young encontrado en córneas normales comparado con córneas con queratocono (valores más bajos). Nash[82] coincidió con las conclusiones de Andreassen cuando ambas córneas se sometían a altos niveles de estrés. Sin embargo, no encontró diferencias entre los dos grupos si el estrés provocado era similar al fisiológico.

En resumen, los cambios producidos a nivel celular, tanto en la apoptosis de los queratocitos como en la composición de la matriz extracelular, conllevan una desorganización de la estructura normal de las lamelas corneales. Este cambio en la arquitectura del estroma corneal promueve la creación de zonas desiguales en cuanto a resistencia biomecánica[83]. En la zona más debilitada es donde se produce el mayor grado de adelgazamiento y de incurvamiento de la córnea y es conocida

como ápex del cono. La biomecánica corneal ha adoptado, en los últimos años, una gran importancia debido a que se ha postulado que cambios en la misma preceden a los encontrados tomográficamente.

1.1.3.5. Neuroinflamación

En este apartado aportaremos los datos de los estudios existentes en la literatura científica para comprender que el queratocono es una enfermedad relacionada con la inflamación y con el sistema nervioso. Para hacerlo dividiremos el apartado en dos grandes grupos:

Inflamación

Hasta hace pocos años se consideraba que el queratocono era una enfermedad no inflamatoria. Sin embargo, el estudio de biomarcadores inflamatorios en la lágrima de pacientes con queratocono, así como el estudio de botones corneales extraídos en queratoplastias penetrantes han invertido la antigua creencia.

Ya en el siglo pasado, Zhou[84] demostró la presencia aumentada de catepsinas así como de la interleukina-1 (IL-1) y el factor de crecimiento transformador β (TGFβ). Las citoquinas son mediadores importantes en la respuesta inmune, la proliferación celular y las reacciones inflamatorias. Especialmente la IL-1 juega un papel fundamental en pacientes con queratocono puesto que aumenta la secreción de colagenasas, metaloproteinasas, factor de crecimiento queratinocínico así como la producción de IL-6[85].

Los estudios en la lágrima de pacientes con queratocono han aportado mucha evidencia respecto a la presencia de biomarcadores inflamatorios en estos pacientes. Lema[86] encontró niveles elevados de IL-6, TNF-α y metaloproteinasa-9 (MMP-9) en pacientes con queratocono. Este resultado fue estadísticamente significativo al compararlo con los resultados obtenidos en pacientes sin patología ($p<0.001$). A partir de este primer estudio, el mismo autor quiso comprobar si existían diferencias a nivel de estos marcadores entre ojos con queratocono franco y aquellos con formas subclínicas de la enfermedad. Tanto la IL-6 como el TNF-α se encontraron elevados en ambos ojos. Sin embargo la MMP-9 solo se encontró elevada en los ojos con queratocono franco[87]. Siguiendo con sus estudios, Lema[88] analizó la posible relación entre los marcadores inflamatorios y el uso de lentillas de contacto rígidas gas permeable (LC RPG). Para ello estudió los niveles de la MMP-9, la IL-6, la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) en 4 grupos de pacientes: pacientes con queratocono que portaban lentillas de contacto, pacientes con queratocono sin ser portadores de lentillas de contacto, pacientes miopes portadores de lentillas y pacientes miopes sin portar lentillas. Los resultados mostraron un aumento de 2 a 40 veces más de todas las moléculas en los pacientes con queratocono que portaban LC RPG. Además, pudieron correlacionar los resultados con la severidad de la ectasia: a mayor severidad niveles de marcadores más altos. Asimismo, mostraron en pacientes con queratocono una disminución de los niveles de IL-10 de hasta 8 veces respecto a los pacientes sanos. La IL-10 corresponde a una de las interleukinas antiinflamatorias. Concluyeron que el uso de LC RPG aumentaba los niveles de inflamación en los pacientes con queratocono.

Otro de los factores de riesgo asociados al queratocono que ha demostrado

aumentar los niveles de marcadores inflamatorios es el frotamiento ocular. Balasubramanian[71] pudo encontrar aumentados los niveles de IL-6, TNF-α y MMP-13 en pacientes sanos y con queratocono que se habían frotado durante 60 segundos los ojos previamente a la toma de la muestra lacrimal. Esto demuestra las consecuencias inflamatorias del frotamiento.

Además de las ya descritas, las otras enzimas proteolíticas y citoquinas inflamatorias descritas en la literatura son: MMP-1, -3, -7, -13, IL-4, -5, -6, -8, TNF-α y –β[70,89].

Un hecho muy importante para entender el proceso inflamatorio en el queratocono es que no solo existe un aumento de las moléculas proinflamatorias, sino que, concomitantemente, las moléculas anti-inflamatorias están disminuidas **(Figura 6)**. Las cistatinas, las lipofilinas y la fosfolipasa A2 se encontraron muy disminuidas en pacientes con queratocono respecto a sanos ($p<0.006$)[90]. La lactoferrina, la IgA, la zinc-α2-glicoproteina y la inmunoglobulina de cadena kappa también se han visto disminuidas en pacientes con queratocono[72,91]. La lactoferrina y la IgA tienen una gran importancia puesto que tienen unas propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias muy potentes siendo capaces de inhibir entre otras a la IL-1 y la Il-6.

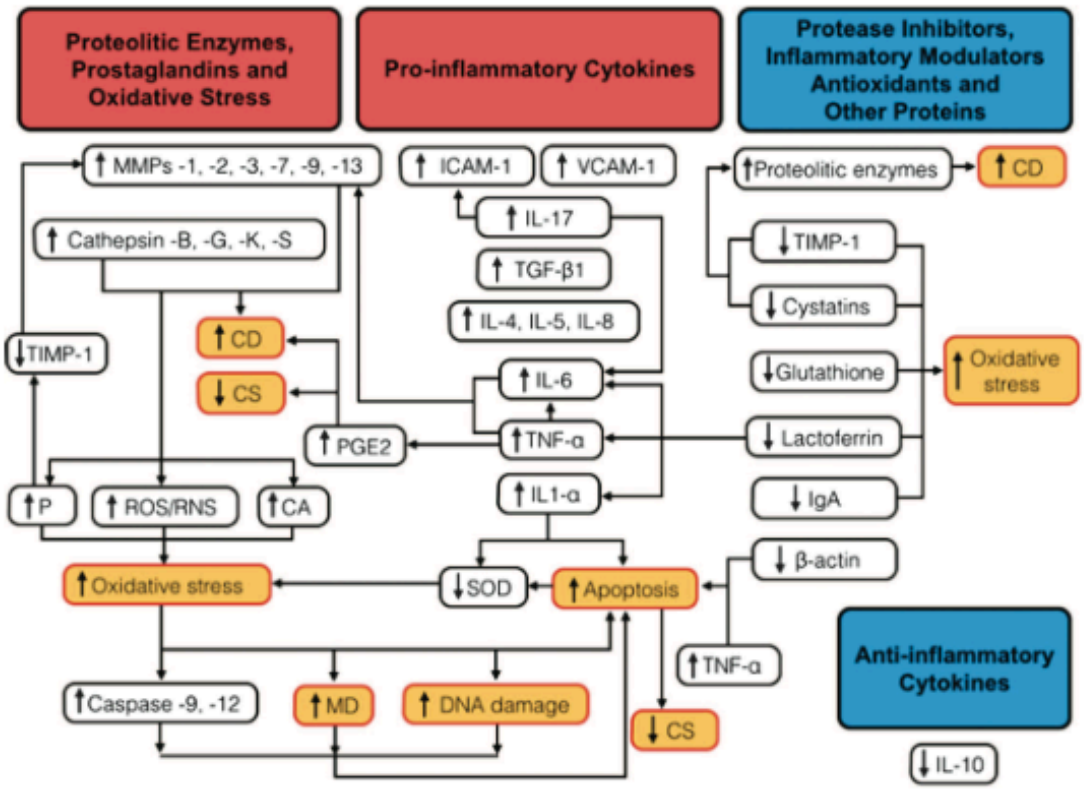


Figura 6 – Diagrama explicativo de la cascada inflamatoria que favorece la aparición del queratocono (imagen cedida por Galvis et al).

Estos cambios a nivel de los biomarcadores inflamatorios tanto en la lágrima como en el propio tejido corneal unido a la disminución de los inmunoduladores antiinflamatorios favorecen un ambiente altamente inflamatorio que conduce a un aumento del estrés oxidativo y a los cambios ya conocidos en la matriz extracelular del estroma (aumento de la degradación del colágeno) y la muerte de los queratocitos. Estos dos hechos fundamentales permiten los cambios estructurales que llevan al adelgazamiento e incurvamiento corneal[1].

A pesar de toda esta "evidencia inflamatoria", no se han encontrado en los pacientes con queratocono signos clínicos o histológicos (infiltración celular y neovascularización) de inflamación, lo que llevo a Galvis[1] a preguntarse si se podía considerar realmente al queratocono como una enfermedad inflamatoria. La

respuesta llegó por parte de McMonnies[2] que sugirió la creación de un nuevo grupo de enfermedades categorizadas como casi inflamatorias o como patologías relacionadas con la inflamación. Si se crease este nuevo grupo, el queratocono podría ser incluido en base a las evidencias mostradas en este apartado.

Inervación

La hipótesis de que los nervios corneales juegan un papel en la patogenia del queratocono ha sido demostrada por múltiples estudios que han analizado la arquitectura, estructura y población nerviosa corneal. La mayoría de los estudios se han basado en el empleo de técnicas de inmunohistoquímica, en microscopia electrónica y sobre todo en microscopia confocal *in vivo*. Una conclusión común en la mayoría de trabajos sobre el tema es que el plexo nervioso sub-basal sufre una drástica reducción en cuanto a la densidad así como un aumento de la tortuosidad nerviosa[92–94]. Aunque el estudio del plexo sub-basal es la norma en este tipo artículos, muy pocos se interesaron por los nervios estromales. De los pocos que los analizaron, se encontró en todos ellos una característica común en los pacientes con queratocono. Los nervios estromales aumentan su grosor en todas las córneas ectásicas[93–95]. El problema fundamental con la microscopia confocal (técnica mayoritariamente reportada) es que no obtiene buenos resultados cuando existe cierta opacidad corneal como podría ocurrir en estadios avanzados del queratocono.

Por ese motivo, Al-Aqaba[96] realizó un estudio fijando los botones corneales de pacientes con queratocono y de pacientes normales con la técnica de la acetilcolinesterasa. De esta forma pudo analizar tanto los nervios del plexo sub-

basal como los del estroma en todos los grados de queratocono. La primera conclusión que obtuvo fue que tanto los nervios sub-basales como los estromales estaban alterados en las córneas centrales de pacientes con queratocono respecto a las normales. Sin embargo, no encontró diferencias a la altura de los nervios periféricos que poseían una estructura muy similar a la encontrada en pacientes normales. Respecto al plexo sub-basal, además de la disminución en la densidad y el aumento de la tortuosidad, Al-Aqaba describió nuevas características diferenciales entre las que se encontraron: pérdida de la orientación radial de los nervios, radiación multidireccional a partir de su origen en los bulbos terminales y engrosamientos localizados tanto de los nervios como del bulbo terminal en algunos pacientes. Respecto a los nervios estromales, el autor pudo establecer una clasificación del estado de los nervios en base a la extensión y severidad de los cambios morfológicos. En el primer estadio, los nervios inician a enrollarse y a conformarse en bucles. En el grado II, existe un crecimiento anormal y generalizado de los nervios que brotan en forma de haces pequeños del tronco principal. Estas nuevas formaciones tienen una gran tortuosidad, tamaños distintos y una orientación anárquica. Por último, en el grado III se forma en la córnea central un conglomerado desestructurado de nervios exuberantes que forman una red muy compleja **(Figura 6)**. Este estudio también demuestra que el tamaño de los nervios estromales era muy superior en córneas con queratocono respecto a córneas normales pasando de una media de 18.9 μm en queratocono a 8.11 μm en córneas sanas ($p<0.001$).

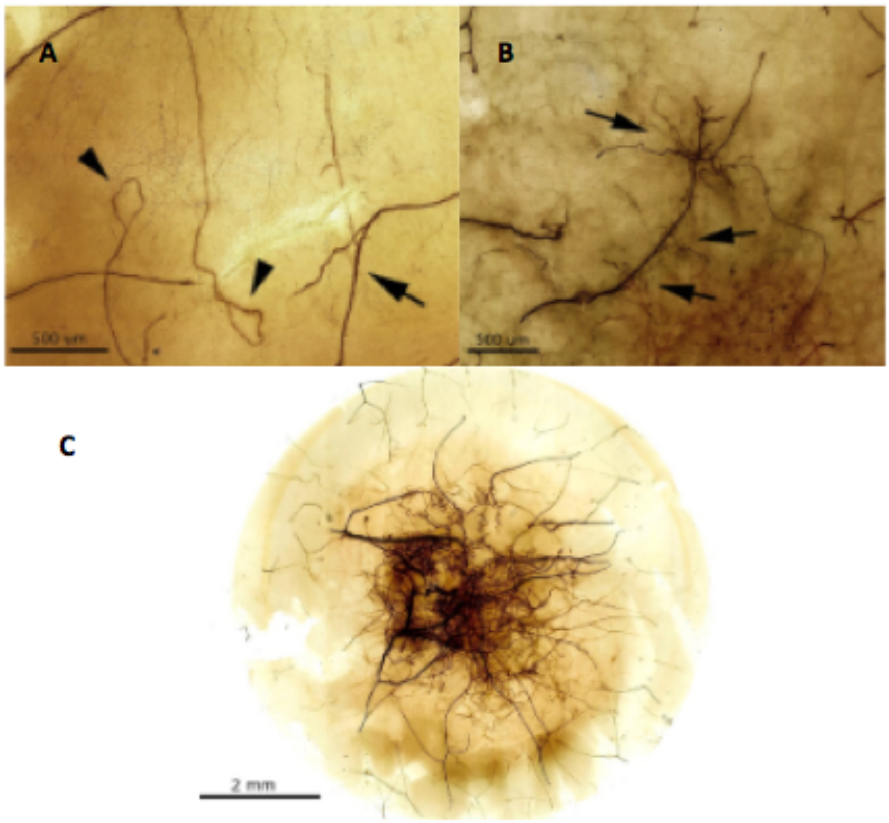


Figura 7 – Fotomicrografías de córneas queratocónicas teñidas con acetilcolinesterasa en la que se observan los cambios sufridos por los nervios corneales. A: estadio I en el que las terminaciones nerviosas se observan formando bucles (cabezas de flecha). B: estadio II donde se observan ramificaciones de diferente tamaño y forma a partir del tronco principal (flechas). C: estadio III en el que se observa un conglomerado de nervios heterogéneos y sin una distribución clara.

Las observaciones realizadas respecto a los nervios corneales en pacientes con queratocono se ven refrendadas a nivel funcional donde se ha demostrado que estos pacientes tienen una sensibilidad corneal reducida respecto a pacientes normales[95,97]. Del mismo modo se ha encontrado una correlación positiva entre la densidad nerviosa y el grado de severidad del queratocono[94] así como entre la disminución de la sensibilidad corneal y la severidad de la enfermedad[98].

La detección de los cambios nerviosos en las córneas con queratocono

despertó el interés de numerosos autores para intentar conocer los mecanismos por los que se producían. Se ha postulado que los cambios microscópicos a nivel nervioso se deben a cambios en los factores neurotróficos, así como en sus receptores. Los factores neurotróficos son un grupo de proteínas cuyas funciones radican en la inducción de la supervivencia, desarrollo y anti-apoptosis de las neuronas. Entre las más conocidas se encuentra el factor de crecimiento nervioso (NGF), aunque también se han estudiado la neurotrofina-3, -4, -5, -6 y el factor neurotrófico derivado del cerebro. Estos factores neurotróficos se suelen unir a receptores de alta afinidad, como la tirosinquinasa A (TrkA), o también a receptores de baja afinidad como el p75NTR[99]. En un importante estudio publicado en la revista *Nature*, se demostró que los receptores TrkA inducían la muerte de neuronas desarrolladas tanto in vivo como in vitro[100]. Por tanto, los niveles de estos receptores podían ser importantes a la hora de explicar las variaciones nerviosas en queratocono. El problema está en que los dos grandes estudios que abarcan este tema obtuvieron conclusiones contradictorias. Lambiase[101] encontró una ausencia total de TrkA en las córneas con queratocono y una disminución de NGF y p75NTR. Por su parte Chung[4] demostró una expresión de TrkA cinco veces mayor en las córneas con queratocono que en la normales y una expresión de p75NTR tres veces mayor. Asimismo, los niveles de factores neurotróficos ciliares y de la neurotrofina-4 se vieron muy elevados en córneas con queratocono. Estas observaciones unidas a las conclusiones sobre la acción del TrkA ayudarían a comprender la reducción de la densidad central del plexo nervioso sub-basal. Sin embargo, no podría explicar ni la estructura anárquica de los nervios ni su engrosamiento. Respecto a esto último, la única hipótesis que se atreve a explicar el engrosamiento de los nervios se basa en el cambio de posición de los nervios

periféricos (que se acercarían al centro) debido a la deformidad protruyente de la ectasia. Este fenómeno de "arrastre" nervioso permitiría su visualización en la microscopia confocal[102]. Lamentablemente, esta hipótesis ha sido descartada por otros estudios[4], dejando huérfana la explicación sobre el engrosamiento nervioso.

En consecuencia, parece evidente que diferentes cambios en los factores neurotróficos y sobre todo sus receptores, de los mismos pueden inducir cambios a nivel enzimático y celular que facilitarían por una parte la apoptosis de neuronas desarrolladas y por otra la distribución anómala de la nueva red nerviosa corneal. Por lo tanto, sería correcto aceptar que el queratocono también puede ser considerada en parte como una enfermedad neurotrófica.

1.1.3.6. Asociaciones clínicas

A pesar de que, como se dijo en el apartado de genética, la mayoría de los queratoconos aparecen de forma aislada y espontánea, se han encontrado múltiples asociaciones clínicas tanto oculares como sistémicas. El rasgo común entre las diferentes enfermedades que se asocian con queratocono es el frotamiento ocular. La alergia o la atopia producen una sensación de picor en los ojos que muchos pacientes describen como insoportable y por eso tienen la imperiosa necesidad de frotarse los ojos. En los pacientes con Síndrome de Down, el frotamiento viene dado por la blefaritis seborreica que presentan. Otras patologías que también se han asociado al queratocono, pero con menor incidencia del frotamiento son las colagenopatías (Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta…). Los cambios del colágeno en el estroma corneal pueden llevar a su deformación. Respecto a las asociaciones oculares, el cuadro más clásico es la asociación entre

queratocono y la amaurosis congénita de Leber. En estos pacientes el frotamiento ocular induce cierta percepción luminosa. Son muchas y muy dispares las asociaciones clínicas con el queratocono. A continuación se presentan dos tablas resumen cortesía de Barraquer[103].

GRUPO	ENTIDAD OCULAR RELACIONADA
Distrofias y degeneraciones corneales	Distrofia granular (Groenouw I)[104]
	Distrofia de Avellino (granular-enrejado)[105]
	Distrofia en enrejado (lattice)[106]
	Amiloidosis corneal[107]
	Distrofia moteada (François-Neetens)[107]
	Distrofia filiforme profunda[108]
	Distrofia de Fuchs[109]
	Distrofia polimorfa posterior[110]
	Atrofia esencial de iris[111]
	Síndrome de Chandler[112]
	Degeneración marginal pelúcida[113]
	Degeneración marginal de Terrien[107]
Anomalías congénitas del segmento anterior	Microcórnea[107]
	Anomalía de Axenfeld[114]
	Anomalías ectodérmicas y mesodérmicas[115]
	Disgenesia iridocorneal[116]
	Escleras azules[117]
	Aniridia[107]
	Persistencia de membrana pupilar[107]
Patología del cristalino	Catarata congénita polar anterior dominante[118]
	Catarata del desarrollo dominante[119]
	Catarata subcapsular posterior con anetoderma[120]
	Ectopia lentis[107]
	Lenticono posterior[121]
Otras patologías del segmento anterior	Anquilobléfaron[122]
	Síndrome del párpado flácido[123]
	Queratoconjuntivitis vernal[124]
	Queratoconjuntivitis atópica[125]
	Iridosquisis[126]
	Hipertensión ocular[127]
Patologías del segmento posterior	Amaurosis congénita de Leber[128]
	Atrofia gyrata[107]
	Coloboma macular bilateral[129]
	Fibroplasia retrolental[130]
	Retinopatía del sarampión[131]
	Retinosis pigmentaria[132]
	Síndrome de desinserción retiniana[133]
	Síndrome de Kurtz (ceguera congénita)[134]

Tabla 1 – Entidades clínicas oculares relacionadas con el queratocono.

GRUPO	ENTIDAD SISTEMICA RELACIONADA
Anomalías cromosómicas	Síndrome de Down[135]
	Síndrome de Turner[136]
	Síndrome de Noonan[137]
Alteraciones con predominio dermatológico, neurocutáneo o neurológico	Anetoderma (tipo Jadassohn)[120]
	Angiomatosis neurocutánea hereditaria[138]
	Autografismo[139]
	Esclerosis tuberosa de Bourneville[139]
	Ictiosis[139]
	Neurofibromatosis[139]
	Pseutoxantoma elástico[139]
	Síndrome de Gilles de la Tourette[140]
	Síndrome de Goltz-Gorlin[141]
	Síndrome de Rothmund-Thomson[142]
	Xeroderma pigmentoso[143]
Alteraciones con predominio del tejido conectivo o esqueléticas	Displasia congénita de cadera[144]
	Hipermobilidad articular[145]
	Osteogénesis imperfecta[146]
	Osteopetrosis (enf. de Albers-Schönberg)[147]
	Prolapso de válvula mitral[148]
	Pseudocuerdas tendinosas en ventrículo izquierdo[107]
	Síndrome de Apert (craneosinostosis + sindactilia)[149]
	Síndrome de Crouzon (craneosinostosis)[149]
	Síndrome de Ehlers-Danlos[145]
	Síndrome de Marfan[150]
	Síndrome óculo-dental-digital[151]
	Síndrome de Rieger[151]
	Síndrome uña-rótula[151]
Otras alteraciones multisistémicas	Síndrome de Alagille[152]
	Síndrome de Angleman[153]
	Enfermedad de Gaucher[154]
	Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl[155]
	Síndrome de Mulvihill-Smith[156]
	Síndrome de Rubinstein-Taybi[157]
	Síndrome de Thalasselis[158]
	Retraso mental (no Down)[159]

Tabla 2 – Principales enfermedades sistémicas relacionadas con el queratocono.

1.2 Diagnóstico clínico

1.2.1 Signos biomicroscópicos

En el queratocono, los signos se van haciendo visibles conforme va progresando la enfermedad, de tal manera que en estadios muy iniciales resulta imposible diagnosticar un queratocono con la lámpara de hendidura. Los defectos de refracción altos, los cambios astigmáticos entre dos visitas consecutivas y la disminución de la agudeza visual nos pueden ayudar a sospechar que existe un problema corneal. En ese momento inicial, además del examen tomográfico y queratométrico nos pueden ser de utilidad dos maniobras clásicas.

El signo clínico que aparece más precozmente en los queratoconos iniciales o subclínicos es el reflejo en tijera en la esquiascopia. Se observa realizando una retinoscopia a un paciente con la pupila dilatada. La aberración esférica presente junto a la midriasis origina un reflejo anormal debido a la distinta velocidad de movimiento de la luz en el centro de la córnea y la periferia. Recientemente se ha demostrado que este test es muy sensible para detectar queratoconos en todos los estadíos[160]. Otro signo precoz es el signo de la gota de aceite de Charleaux que se observa con la ayuda de un oftalmoscopio indirecto. Se observa una sombra anular que rodea un reflejo más intenso de luz que se corresponde con el ápex del cono[161].

Conforme progresa la enfermedad se empiezan a observar los signos biomicroscópicos. Lo más habitual es observar un adelgazamiento y protrusión corneal que puede ser central o paracentral en los cuadrantes inferiores **(Figura 8)**. A diferencia de la degeneración marginal pelúcida, en el queratocono la zona de máximo adelgazamiento coincide con la de máximo incurvamiento. Las estrías de Vogt son líneas verticales que se visualizan en el estroma profundo y que se deben

a roturas de la membrana de Descemet[162] **(Figura 9)**. Otro signo clásico que se ve en grados intermedios de queratocono es el anillo de Fleischer. Se visualiza una línea marronácea en forma de anillo que rodea la base del cono. Se debe a depósitos de hemosiderina en los espacios intercelulares o en las vacuolas citoplasmáticas del epitelio corneal que provienen del hierro presente en la lágrima[163]. El último signo que suele ser visible son los nervios corneales engrosados. Según un estudio reciente hasta el 54% de los pacientes con cono pueden presentar este signo en la lámpara de hendidura[164].

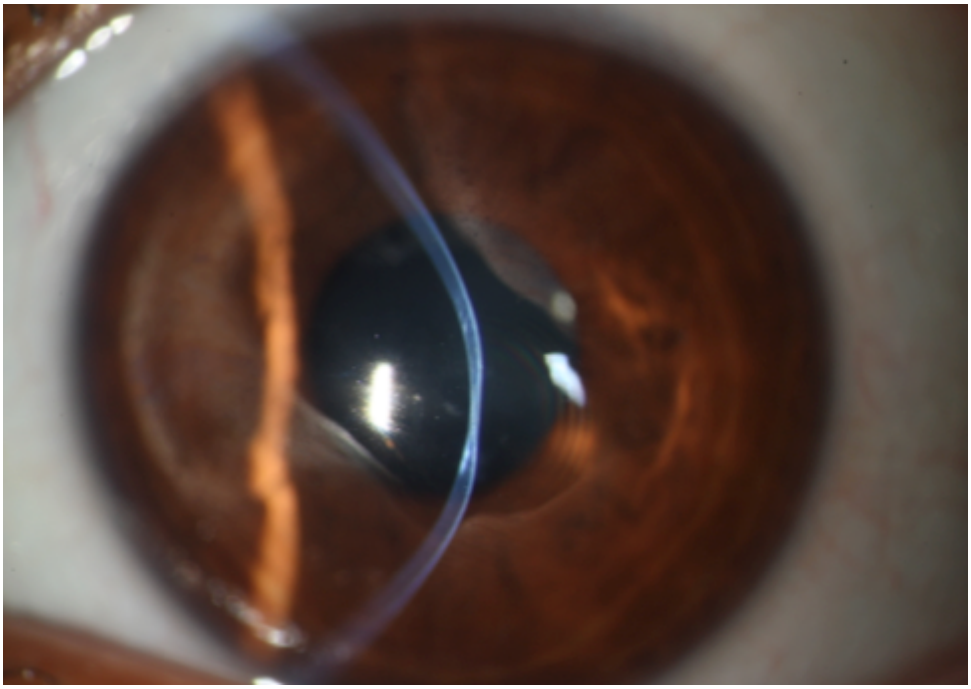


Figura 8 – Biomicroscopia en la que se observa un aumento de la curvatura corneal junto a un adelgazamiento importante en la zona central en un queratocono avanzado.

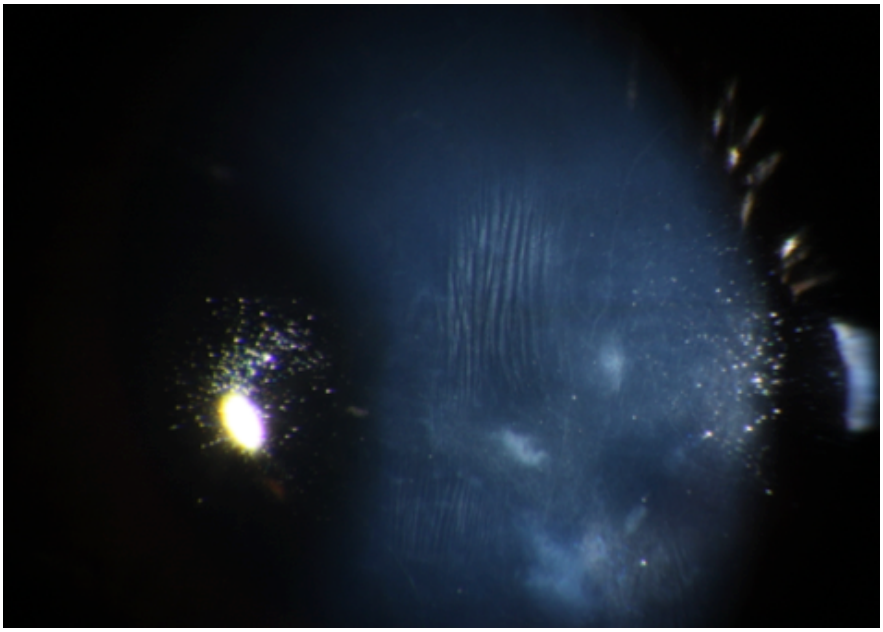


Figura 9 – Imagen de lámpara de hendidura a gran aumento donde se aprecian estrías de Vogt

En casos más avanzados, además de los signos ya mencionados podemos encontrar nuevos signos biomicroscópicos y además signos macroscópicos. En la lámpara de hendidura se pueden ver grandes distorsiones de la curvatura y morfología de la córnea y roturas de la membrana de Bowman que producen cicatrices corneales visibles en forma de leucoma **(Figura 10)**. En casos muy extremos se produce una rotura de la membrana de Descemet y del endotelio que facilitan la entrada del humor acuoso en el interior del estroma corneal dando lugar a lo que se conoce como *hydrops* corneal o queratocono agudo. La consecuencia de esta rotura es la aparición de un edema corneal masivo con disminución brusca y severa de la agudeza visual[165]. Se trata de un cuadro generalmente autolimitado que suele curar sin tratamiento aunque en casos muy severos y con riesgo de infección, neovascularización o perforación se puede optar por tratamientos quirúrgicos[166]. Respecto a los signos macroscópicos, clásicamente se han descrito dos. El signo de Munson se observa cuando un

paciente con cono avanzado mira hacia abajo. En ese momento se produce una angulación específica del párpado inferior por la forma de la ectasia[161]. Por último, el signo de Rizzuti en el que aparece un reflejo en la córnea nasal cuando se proyecta una luz desde el lado temporal[161] **(Figura 11)**.

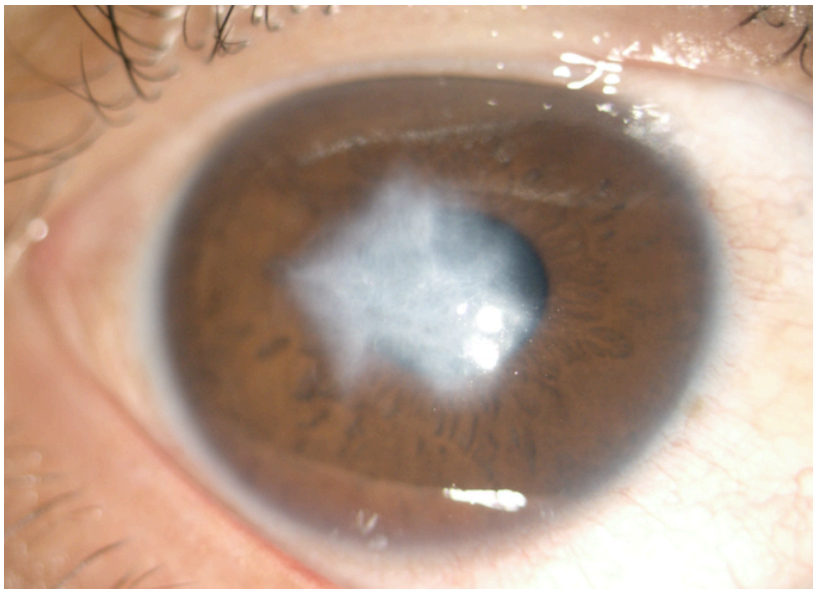


Figura 10 – Aspecto de un leucoma corneal post queratocono agudo que afecta completamente el eje visual

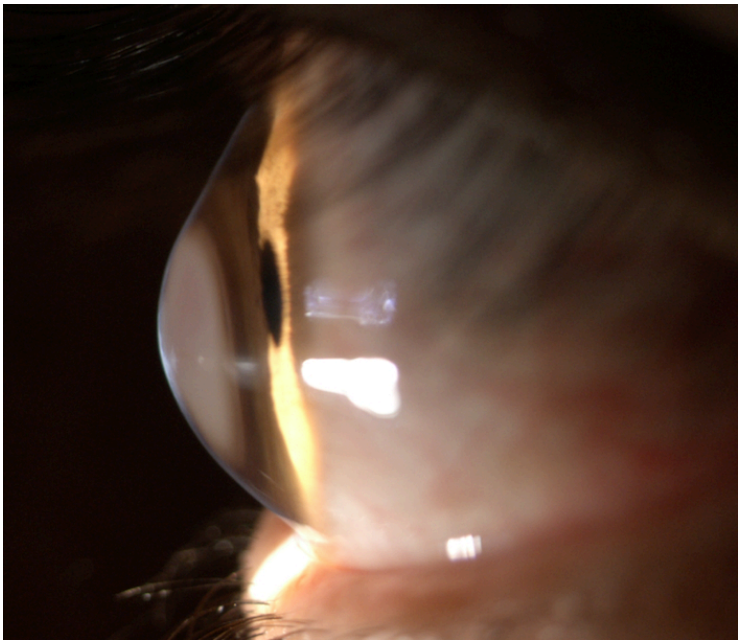


Figura 11 – Signo de Rizzuti

1.2.2. Síntomas

Los síntomas que suelen mencionar los pacientes también varían en función de la severidad del queratocono que presenten. En los estadios iniciales, se puede ver comprometida o no la visión. Los defectos de refracción más comunes son la miopía y el astigmatismo. En queratoconos que están progresando, son habituales los cambios en la refracción, fundamentalmente en el astigmatismo. Otros síntomas visuales son la visión borrosa, los deslumbramientos, los halos nocturnos, la diploplia monocular y la fotofobia. En cuanto a los síntomas sensitivos, el paciente con queratocono refiere típicamente picor e irritación ocular. Por ello, es fundamental a la hora de elaborar la historia clínica, insistir sobre la existencia o no de frotamiento ocular y en tal caso iniciar la reeducación sobre la importancia de esa acción en la patogenia del cono. En casos muy avanzados y con complicaciones derivadas, los pacientes pueden sentir dolor y lagrimeo.

1.3. Diagnóstico optométrico

1.3.1. Refracción

La refracción de un paciente puede ser el primer dato que haga intuir la presencia de un queratocono (aunque no siempre es así), sobre todo en casos muy iniciales. En queratoconos subclínicos, frustres o en estadios muy iniciales la refracción puede ser absolutamente normal o con un astigmatismo miópico leve. En general, la refracción de un paciente con queratocono suele progresar al tiempo que se deforma la córnea. Cuanto más deformada este la córnea mayor grado de

miopía refractiva (aumento de las queratometrías) y mayor grado de astigmatismo. Los cambios refractivos importantes en dos visitas relativamente próximas en el tiempo deben alertar al oftalmólogo de una posible progresión del queratocono.

1.3.2. Queratometría y queratoscopia

Desde su ideación en 1854 por Helmholtz[167] y gracias a los desarrollos de Javal en 1880 y de Schiotz en 1881[168], el queratómetro se convirtió en un aparato fundamental para la medición de la curvatura corneal. Tanto es así que en algunos casos se sigue empleando en las consultas oftalmológicas **(Figura 12)**. El queratómetro funciona proyectando dos imágenes sobre la córnea que estarán más o menos separadas en función de la curvatura esta. La distancia entre los dos puntos puede ser medida obteniendo así, la curvatura corneal anterior. Además, es capaz de medir córneas entre 40 y 46 dioptrías lo que podría ser de utilidad para la adaptación de lentillas de contacto en pacientes normales. Sin embargo, al medir únicamente los 3 mm centrales y no informar sobre el estado de la córnea periférica ni de la cara posterior, impide que, hoy en día, pueda ser considerado como un aparato de referencia para detectar queratocono o para indicar una cirugía refractiva.

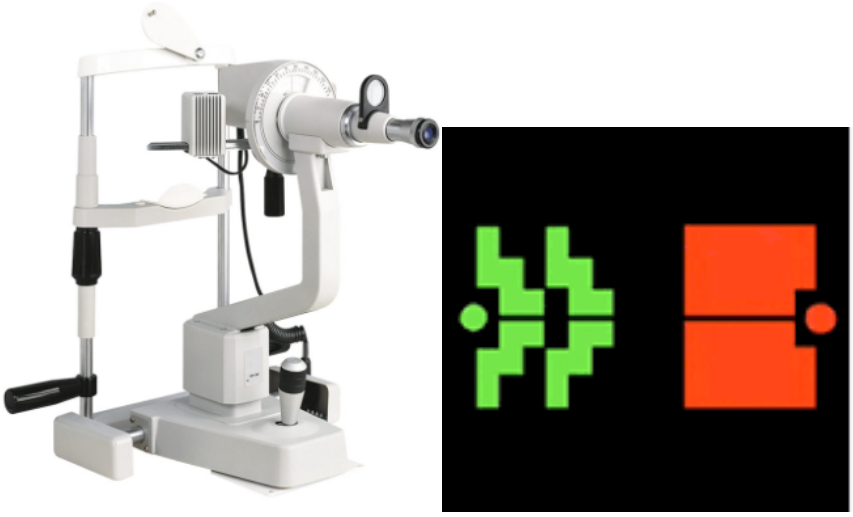


Figura 12 – Oftalmómetro de Javal

La queratoscopia nació del interés de Plácido en analizar la morfología de la superficie corneal[169]. En 1880 se construye el primer queratoscopio formado por una placa circular acoplada a un mango **(Figura 13)**. En la placa se podían observar unos anillos blancos y negros concéntricos y un agujero central a través del cual se podía ver la imagen de los anillos reflejada sobre la córnea. La imagen de los anillos determinaba la regularidad de la córnea. Si los anillos eran redondos y concéntricos la córnea era normal y si eran irregulares se podía inferir que la córnea tenía curvaturas alteradas.



Figura 13 – Queratoscopio de Plácido

De la asociación entre los estudios y los aparatos aquí descritos y, gracias a la evolución tecnológica, aparecieron en el siglo XX los aparatos más actuales para el estudio y diagnóstico de enfermedades corneales.

1.3.3. Topografía

1.3.3.1. Definición y tipos de topógrafos

La topografía es el método diagnóstico basado en la reflexión que permite la medición de la curvatura y de la forma de la cara anterior de la córnea. Se utiliza la cara anterior como un espejo convexo y utilizando los anillos de Plácido se puede determinar las características numéricas y morfológicas de la córnea. La imagen de los anillos es guardada y procesada por sistemas de video informatizados que contienen algoritmos matemáticos que transforman la información en mapas de curvatura corneal (axial y tangencial) y de elevación de la cara anterior de la córnea. Estas mediciones ofrecen informaciones bidimensionales que se expresan según un código de colores descrito por Klyce[170] que utilizó los colores más fríos para representar a las córneas más planas o con queratometrías más bajas y los colores más cálidos para representar las córneas curvas o con queratometrías más altas. Respecto a los mapas expuestos anteriormente, los mapas de curvatura difieren en lo siguiente: el mapa axial considera que todos los centros de radios de curvatura de cada punto de la córnea se encuentran situados sobre el eje óptico, por lo que solo aporta información veraz de la zona central siendo insuficiente la proporcionada de la zona periférica. En cambio, el mapa tangencial proporciona el valor real del radio de curvatura de cada punto de la córnea, ya que no considera que el centro de todos los radios de curvatura se encuentre sobre el eje óptico. Este

mapa es más adecuado para valorar problemas periféricos como el queratocono. Por último, el mapa de elevación anterior se obtiene aproximando la superficie corneal respecto a una esfera de referencia (BFS: Best Fit Sphere).

Hoy en día, un aparato que utilice únicamente métodos de reflexión no suele ser de referencia. Entre otras cosas porque no ofrece información de la cara posterior, tienen una alta sensibilidad al desenfoque, es altamente dependiente de la calidad de la película lagrimal y aportan pocos datos de la córnea paracentral y periférica[171]. Sin embargo, han aportado mucha información sobre índices y patrones de referencia en el queratocono.

Algunos de los dispositivos existentes en el mercado que emplean el sistema de reflexión son: EyeSys® (EyeSys Technologies, Inc.), Oculus® (Oculus, Inc., Dutenhofen, Germany), Humphrey Atlas® (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin), TMS-1® y TMS-2® (Computed Anatomy Inc., New York).

1.3.3.2. Índices topográficos diagnósticos de queratocono

Para poder diagnosticar una alteración en la córnea es fundamental saber cuáles son los parámetros normales de la misma. Durante mucho tiempo, el objetivo principal de los estudios topográficos de la córnea se basaba en la obtención de valores numéricos umbral que permitieran diferenciar una córnea normal de una ectásica. El mayor inconveniente de estos valores numéricos que conocemos como índices, es que son muy dependientes del equipo empleado. De tal forma, los valores que se consideran anormales cuando se obtienen con un determinado dispositivo, podrían ser absolutamente normales si los transponemos a otro dispositivo.

En el siguiente apartado describiremos los índices topográficos más relevantes que se han descrito en la literatura.

Queratometría (K) central

Corresponde al valor en dioptrías o milímetros de la curvatura de la córnea central. Para considerarla como normal debe ser menor a 47,2 dioptrías. En un estudio reciente se determinó que la K central tenía una sensibilidad del 82% y una especificidad del 68% para el diagnóstico de queratocono[172].

Asimetría de la superficie (Surface Asymmetry Index, SAI)

Es el índice que describe la presencia de simetría corneal midiendo la diferencia de curvatura de dos puntos equidistantes del centro, pero separados de 180º. Los valores normales oscilan entre 0,10 y 0,42. Cuanto más cerca de 0 se encuentra este valor, más simétrica es la córnea.

Regularidad de la superficie (Surface Regularity Index, SRI)

Valora la calidad óptica basada en la topografía en los 4,5 mm centrales. Se consideran normales valores comprendidos entre 0 y 0,56.

Asimetría inferior-superior (I-S)

Este índice descrito por Rabinowitz[173] representa la diferencia en el incurvamiento entre la córnea inferior y la superior. La mitad de la córnea inferior suele ser más curva que la mitad superior por lo que lo normal es obtener valores positivos de esta sustracción. Los valores normales se consideraron por debajo de 1,40 dioptrías, pero actualmente se encuentran por debajo de 0,8 dioptrías. Este índice obtuvo una sensibilidad del 74% frente a una sensibilidad notablemente menor del 38%[172]. En su artículo, Rabinowitz junto a McDonell, propusieron además del índice I-S y de la K central (ya comentada) que una diferencia de curvatura central entre ambos ojos de más de una dioptría podría ser sugestivo de ectasia.

Predicción de queratocono (Keratoconus Prediction Index, KPI)

Maeda creó un nuevo índice derivado de otros ocho valores para intentar diferenciar el queratocono de otras irregularidades corneales[174]. El valor debe ser inferior a 0,23 para considerar una córnea como normal.

Angulación de entre ejes radiales (Skewed Radial Axes, SRAX)

De nuevo, Rabinowitz[175] describió en 1995 la angulación formada entre los hemimeridianos del eje más curvo como un factor de astigmatismo irregular. Su valor debe ser por debajo de 20º pues una superior podría ser sospechosa de queratocono. Esta prueba obtuvo una de las mayores especificidades con un 96%.

Sin embargo su sensibilidad fue la peor de todos los índices estudiados con un 24%[172].

KISA%

Se trata de un porcentaje calculado a partir de cuatro parámetros: la K central, el valor I-S, el valor del astigmatismo simulado (AST) y el valor SRAX[176]. La fórmula matemática utilizada es:

$$KISA\%=[(K)\times(I-S)\times(AST)\times(SRAX)\times 100]/300$$

Un resultado por encima del 60% es sospechoso de queratocono. Este índice demostró tener una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100% haciendo que sea uno de los más fiables a la hora de detectar queratocono[172].

Magnitud y localización del cono (Cone Location and Magnitude Index CLMI)

Este es uno de los últimos índices topográficos descritos y pretende detectar y cuantificar la localización y la magnitud del cono. Lo realiza comparando la zona más curva del mapa con el resto. El valor normal se considera por debajo de 2,67 dioptrías y por encima de 3,0 dioptrías se asocia a cono. En 2008, Mahmoud consiguió alcanzar el 100% de sensibilidad y de especificidad añadiendo un test de validación al CLMI probando así la robustez y fiabilidad de la prueba[177].

1.3.4. Tomografía

1.3.4.1. Definición y tipos de tomógrafos

La tomografía nació como una evolución de la topografía para paliar sus déficits. La tomografía permite una visión tridimensional de la córnea aportando información de la cara posterior de la córnea y de la córnea periférica, así como la del estudio y la relación entre las caras anterior y posterior. Existen múltiples dispositivos dentro de la familia de los tomógrafos y aunque la mayoría de ellos utilizan métodos basados en la reflexión (discos de Plácido) para obtener su información, todos ellos utilizan además métodos basados en la proyección para poder disponer de los datos de la cara posterior. Las ventajas de los sistemas basados en la proyección son la medida de la elevación corneal, puede ser utilizado sobre córneas irregulares o no reflejantes, cubren toda la superficie corneal, tienen una alta resolución y precisión (entre 2-5 micras) y se producen menos errores debidos al enfoque o descentramiento. El inconveniente es el mismo que en los sistemas de reflexión puesto que la imagen también se refleja sobre la película lagrimal con lo que si estuviese en mal estado alteraría la topografía.

De entre los métodos de proyección encontramos dos grandes sistemas: el escaneado de lámpara de hendidura y la cámara de Scheimpflug. El escaneado mediante lámpara de hendidura utiliza la metodología del paralelepípedo. Se proyecta una imagen de una hendidura definida y brillante con una anchura determinada. Cuando la hendidura pasa por un punto específico de la córnea la luz sufre, por una parte, una reflexión especular y por otra una refracción[171]. Esa luz dispersada es la captada por el dispositivo que reconstruye y analiza las imágenes. Por otro lado, el principio de Scheimpflug se basa en una regla geométrica usada

en fotografía. Se disponen tres planos imaginarios de forma no paralela (película, foco y lente) de tal forma que la lente se inclina para que el plano de la lente intersecte el plano del foco y de la película. Este alineamiento extiende la profundidad de foco y proporciona mayor nitidez a los puntos de la imagen localizados en diferentes planos con una menor distorsión de la imagen.

Se comentarán a continuación los cuatro tomógrafos más habituales en la práctica clínica de nuestro entorno:

Orbscan II® (Bausch&Lomb)

Es el único sistema basado en la unión de la topografía por discos de Plácido y la proyección mediante lámpara de hendidura. Durante la adquisición de la prueba, el disco de Plácido se ilumina y se registran la reflexión de las miras. En ese momento 40 miras de 12,5 mm de altura y 0,3 mm de anchura se proyectan en la córnea formando un ángulo de 45º sobre el eje del instrumento. La dispersión de la luz es grabada por la cámara de vídeo y se inicia el proceso de análisis y reconstrucción de los mapas corneales. Este sistema nos proporciona los mapas de curvatura axial y tangencial, los de elevación anterior y posterior (en función de la esfera de referencia BFS), y el paquimétrico **(Figura 14)**.



Figura 14 – Sistema ORBSCAN II en el que se observa el aparato en la fotografía de la izquierda y la representación de los cuatro mapas principales a la derecha.

Pentacam® (Oculus)

El sistema Pentacam® es el único que no utiliza los discos de Plácido y es que para obtener sus medidas se basa en la tecnología de una sola cámara rotatoria de Scheimpflug combinada con una cámara estática. La cámara Scheimpflug rota con una hendidura de luz monocromática a lo largo del eje óptico de 0 a 180º, de modo que cada una de las fotografías es una imagen específica de la córnea. Se obtienen 50 fotografías de la córnea en tan solo 2 segundos. La cámara estática tiene la función de controlar la fijación de analizar el contorno pupilar. Al igual que en el dispositivo anterior el Pentacam® proporciona mapas de curvatura axial y tangencial, mapas de elevación (basados en datos de elevación y no de videoqueratoscopia), paquimétricos y aberrométricos. Además, facilita el estudio de la cámara anterior y de la pupila. El Pentacam presenta a su vez un módulo específico para la detección precoz del queratocono llamado Belin/Ambrosio Display (BAD) que es el resultado de la unión de varios mapas **(Figura 15)**.

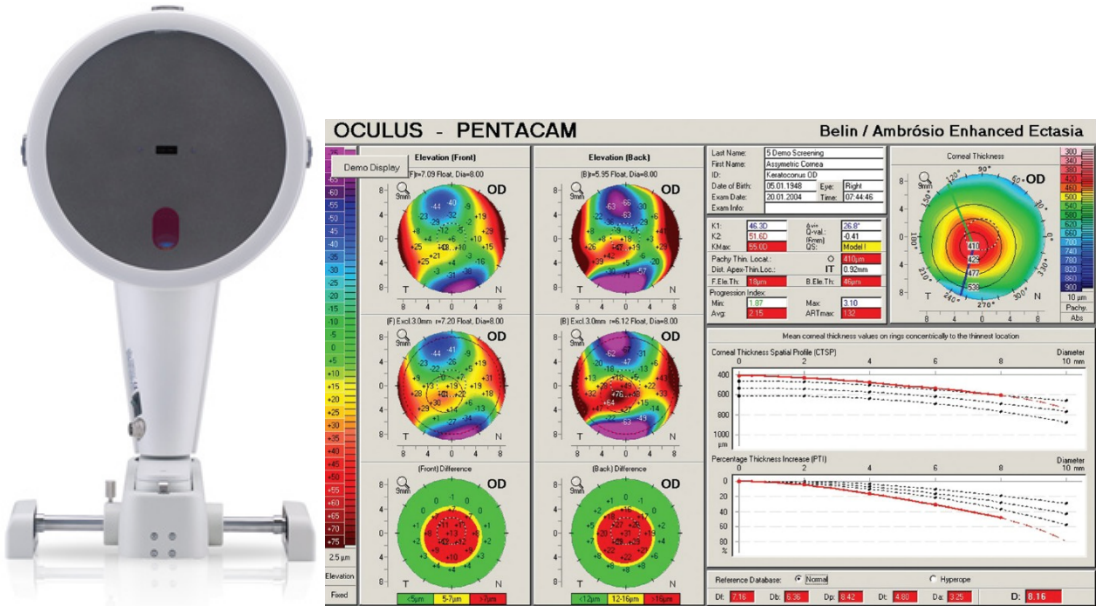


Figura 15 – Dispositivo Pentacam (izquierda) con el display de Belin Ambrósio en un paciente con queratocono a la derecha.

Sirius® (Costruzione Strumenti Oftalmici, CSO)

Este dispositivo se basa en la unión de los discos de Plácido con una cámara rotacional de Scheimpflug. Los mapas que se obtienen son muy similares a los que proporciona Pentacam® .

Galilei® (Ziemer Ophthalmic Systems)

Este dispositivo combina también los discos de Plácido, pero esta vez con dos cámaras rotatorias de Scheimpflug que toman dos imágenes simultáneas y opuesta de 180º. Los mapas son de nuevo similares a los dos dispositivos anteriores.

1.3.4.2. Índices tomográficos diagnósticos de queratocono

La dificultad de este apartado radica en que cada dispositivo tiene sus propios índices debido a las diferentes modalidades de adquisición de datos entre ellos. Por ello citaremos algunos de los más utilizados en la práctica clínica diaria.

Respecto a los mapas de elevación los valores varían no solo entre aparatos sino también en función de la forma de referencia seleccionada. Las principales formas de referencia estudiadas son la esfera (Best Fit Sphere, BFS) y el elipsoide tórico (Best Fit Toric Ellipsoid, BFTE). Así, si se comparan los datos de elevación posterior entre el BFS y el BFTE en Pentacam® obtendremos que el punto de corte para diagnosticar queratocono se encuentra entre 9,5 y 10,5 micras para el BFTE y entre 15,5 y 16,5 micras para el BFS[178]. Respecto a las elevaciones anteriores los puntos de corte aceptados son por debajo de 30 micras en Orbscan® , por debajo de 15 micras en Pentacam® , y por debajo de 12 micras con Galilei®[179] . Si observamos los límites de normalidad aceptados en la elevación posterior encontramos los puntos de corte por debajo de 50 micras en Orbscan® , entre 15 y 20 micras en Pentacam® , y por debajo de 16 micras con Galilei® .

En los últimos años, los mapas paquimétricos han surgido con fuerza a la hora de aportar índices para el diagnóstico de queratocono. Los valores más reconocidos son: la presencia de un espesor centrar inferior a 475 micras, una diferencia mayor de 25 micras entre el espesor central y el punto más delgado de la córnea, una localización excéntrica temporal inferior a más de 0,7 mm del centro de la córnea, una diferencia paquimétrica entre los dos ojos de más de 25 micras. En la tecnología Pentacam® se ha trabajado mucho en la creación de nuevos índices y mapas paquimétricos que evalúan la progresión del espesor en toda la

córnea. En un estudio de 2006, Ambrosio determinó los valores umbral del perfil espacial del grosor corneal (CTSP), del porcentaje de incremento del grosor (PTI) y del índice de progresión paquimétrica (IPP)[180]. Describió que los valores normales de la variación paquimétrica entre el punto central y un punto a 8,8 mm del centro oscilaba entre 536 y 712 micras en un sujeto normal y entre 428 y 695 en un paciente con queratocono. Para el PTI, las diferencias encontradas también fueron estadísticamente significativas. De tal forma que, en el círculo de diámetro de 4 mm, el PTI en un paciente de córnea sana presenta una media de incremento de 6,9% mientras que un paciente con queratocono tiene una media de 21,1%. Respecto al IPP se considera que una córnea es sospechosa de queratocono cuando tiene un IPP mayor de 1,2. El dispositivo Pentacam® representa de una manera muy visual los datos paquimétricos del paciente dentro de un gráfico que contiene el 95% del intervalo de confianza **(Figura 16)**.

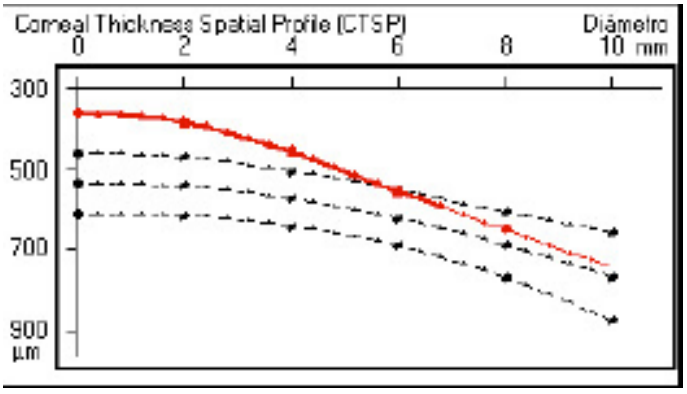


Figura 16 – Representación gráfica del perfil espacial del espesor corneal en un paciente con queratocono. Nótese como la línea roja (que representa al paciente) se encuentra por fuera del intervalo de confianza al 95% (líneas punteadas)

Por último, el dispositivo Pentacam® posee un módulo específico para el diagnóstico de queratocono que es el Belin-Ambrosio Enhanced Ectasia Display

(BAD). El BAD analiza datos de elevación anterior y posterior junto con datos paquimétricos y los resume en unos índices de normalidad que son Df (desviación de la normalidad de la elevación anterior), Db (desviación de la normalidad de la elevación posterior), Dp (desviación de la normalidad de la progresión paquimétrica), Dt (desviación de la normalidad del punto más delgado) y Da (desviación de la normalidad de la relación paquimétrica. Los valores de normalidad de cualquiera de estos índices oscilan entre 0 y 1,6. Entre 1,6 y 2,6 se cataloga al paciente de sospecha de queratocono y se presenta el índice de amarillo. Por encima de 2,6 el valor se presenta en rojo y se confirma la presencia de queratocono. Existe un último índice que se considera un resumen basado en el análisis de regresión de 9 parámetros. Un valor de D superior a 2,1 es sospechoso de ectasia[181].

1.3.5 OCT de segmento anterior

1.3.5.1. Definición

La tomografía de coherencia óptica del segmento anterior (OCT-SA) es una técnica diagnóstica no invasiva, rápida, que obtiene imágenes de los tejidos con una alta resolución y que permite una alta correlación anatómica con las estructuras del segmento anterior del ojo. Los OCT-SA emplean un haz de luz con una longitud de onda de 1310 nm que es muy superior a la utilizada en la exploración tomográfica de la retina (820-840 nm). Esta mayor longitud de onda permite una menor dispersión de la luz incrementando su penetración, favoreciendo así la visualización del segmento anterior. La imagen tomográfica representa las diferentes capas de la córnea en función de su reflectividad. De este

modo en una córnea normal, la primera capa hiperreflectiva corresponde a la película lagrimal. El epitelio que se encuentra por debajo es hiporreflectivo y a continuación está la membrana de Bowman más hiperreflectiva. El estroma tiene una reflectancia media y el complejo Descemet-endotelio recupera una alta reflectancia. En 2016, López de la Fuente publicó los espesores de todas las capas de la córnea medidos por OCT de dominio espectral en pacientes sanos siendo una referencia con la que comparar los espesores en pacientes con queratocono[182] **(Figura 17)**. Los grosores encontrados fueron los siguientes: epitelio 54,60 ± 4,25 micras, membrana de Bowman 16,70 ± 1,73 micras, estroma 467,51 ± 28,91 micras y complejo Descemet-endotelio 16,74 ± 1,66 micras.

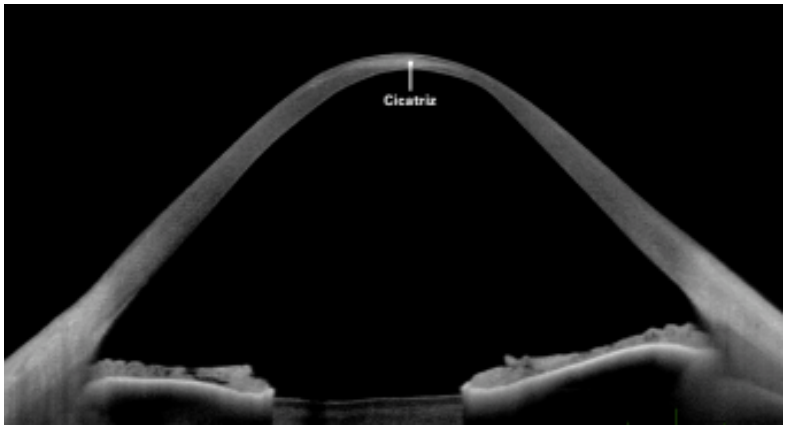


Figura 17 – Imagen obtenida mediante OCT-SA de una córnea con queratocono que presenta una cicatriz central subepitelial.

1.3.5.2. Hallazgos en queratocono

Reinstein ha probado que el epitelio es capaz de alterar su espesor con el fin de regularizar la superficie anterior de la córnea y poder enmascarar en su totalidad la presencia de una irregularidad estromal[183]. Sus estudios en pacientes

con queratoplastia, post cirugía refractiva LASIK o post implantación de segmentos de anillos intracorneales demuestran que el epitelio adelgaza cuando existe una protrusión corneal[184] (por encima de un anillo intraestromal) y que se engruesa cuando existe una depresión como la causada tras un LASIK miópico[185]. En queratocono Reinstein probó primero con un aparato de ultrasonido digital de muy alta frecuencia[183] que el epitelio en pacientes con queratocono sufría un patrón en "donut" donde se adelgazaba en el ápex de la ectasia y se encontraba más grueso alrededor. Rocha[186] demostró como el espesor del epitelio en el ápex de pacientes con queratocono (41,18 ± 6,47 micras) era inferior al espesor de pacientes normales (50,46 ± 3 ,92 micras) siendo el resultado estadísticamente significativo ($p<0,001$). Recientemente, se ha probado que uniendo el espesor del epitelio al espesor de la Bowman se podía obtener un índice mucho más potente a la hora de discriminar entre pacientes sanos y con queratocono subclínico pasando de un área bajo la curva de 0,939 si solo se utiliza el epitelio a 0,970 si se añade la capa de Bowman[187].

Los hallazgos encontrados en el epitelio se encuentran de forma similar en el estroma de los pacientes con queratocono donde existe un adelgazamiento más acentuado cuanto más próximo al ápex conal[188] **(Figura 18)**.

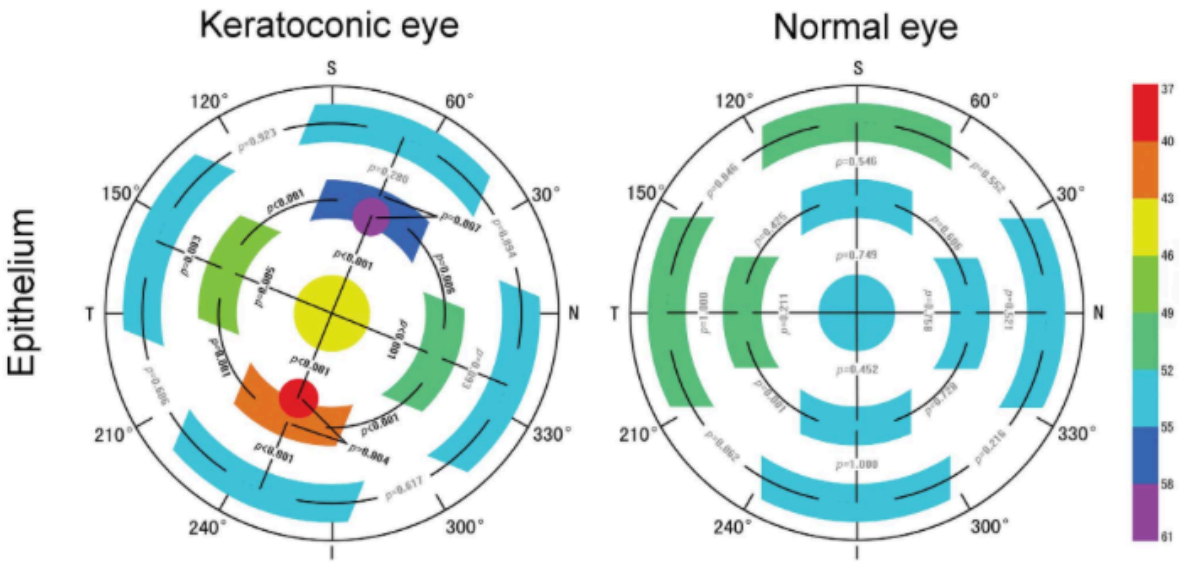


Figura 18 – Representación gráfica de los mapas topográficos epiteliales obtenidos en ojos normales (derecha) y en ojos con queratocono. Se aprecia un adelgazamiento en la zona del ápex que suele encontrarse en el sector ínfero-temporal. Nótese como el espesor del epitelio se ve engrosado en la zona más gruesa supero-nasal con el fin de mantener lo más homogénea posible la superficie ocular. La escala de colores representa el espesor en micras.

El uso de la tecnología de OCT para el estudio del queratocono está en pleno proceso de consolidación y aunque ya ha aportado importantes datos que podrían colaborar al diagnóstico, se cree que en un futuro no muy lejano aportará más evidencia sobre su utilidad en estos pacientes.

1.3.6. Aberrometría

1.3.6.1. Definición y tipos de aberrómetros

Para poder hablar de aberraciones debemos introducir previamente algunos conceptos de óptica geométrica y de frente de ondas. La luz se propaga en línea recta así que muchos fenómenos ópticos se pueden describir en base al

concepto de rayo (óptica de rayos u óptica geométrica). En un sistema óptico perfecto todos los rayos procedentes de un objeto o fuente de luz convergerían en un único punto focal. El ojo no es un sistema óptico perfecto debido a la gran cantidad de interfases que lo componen, así como las irregularidades de las estructuras que lo forman. Por ello, en lugar de un único punto focal, el ojo suele producir una mancha más o menos homogénea. Estas imperfecciones ópticas de un sistema es lo que se conocen como aberraciones ópticas. Existen dos grandes grupos de aberraciones. Las monocromáticas son aquellas que se producen independientemente de la longitud de onda y son: la aberración esférica, el coma, el astigmatismo por incidencia oblicua, la curvatura de campo de Petzval y la distorsión. Por otro lado, están las aberraciones cromáticas que sí dependen de la longitud de onda de los rayos de luz.

Para la óptica ondulatoria la luz es una onda oscilatoria y un frente de onda es un grupo de ondas de misma energía cuando llegan a la superficie de un sistema óptico. Cuando un frente de onda alcanza el ojo, al ser un sistema imperfecto, pierde su homogeneidad. Estas desviaciones también son conocidas como aberraciones ópticas. La utilidad del frente de onda radica en resumir las características y la calidad de un sistema óptico concreto.

Las aberraciones ópticas de un sistema no ideal se pueden expandir o descomponer en una serie de formas geométricas fundamentales denominadas funciones de base. El sumatorio de estas bases se pueden representar matemáticamente en forma de polinomios como el de Zernike. La pirámide de Thibos facilita la clasificación de Zernike **(Figura 19)**. Para comprender la estructuración de esta pirámide hay que tener en cuenta que abarca 6 órdenes distintos. Cada fila corresponde a un orden radial y cada columna a una frecuencia

meridional. Cuando más centrada sea la columna mayor efecto en la calidad de visión tendrá. A su vez, la pirámide se puede dividir en tres grupos de aberraciones: las constantes, las de bajo y las de alto orden. Las aberraciones de bajo orden son aquellas situadas en el segundo orden radial y que corresponden a los defectos refractivos que clásicamente se tratan con medios ópticos o con cirugía refractiva y son el desenfoque (miopía o hipermetropía), el astigmatismo oblicuo y el vertical. A partir del tercer orden radial se encuentran las aberraciones de alto orden. Debido a que el 90% de las aberraciones se crean en la córnea las de alto orden son las que más se afectan en pacientes con queratocono puesto que pasan a ser del 1% en un paciente sano a representar el 16%[189].

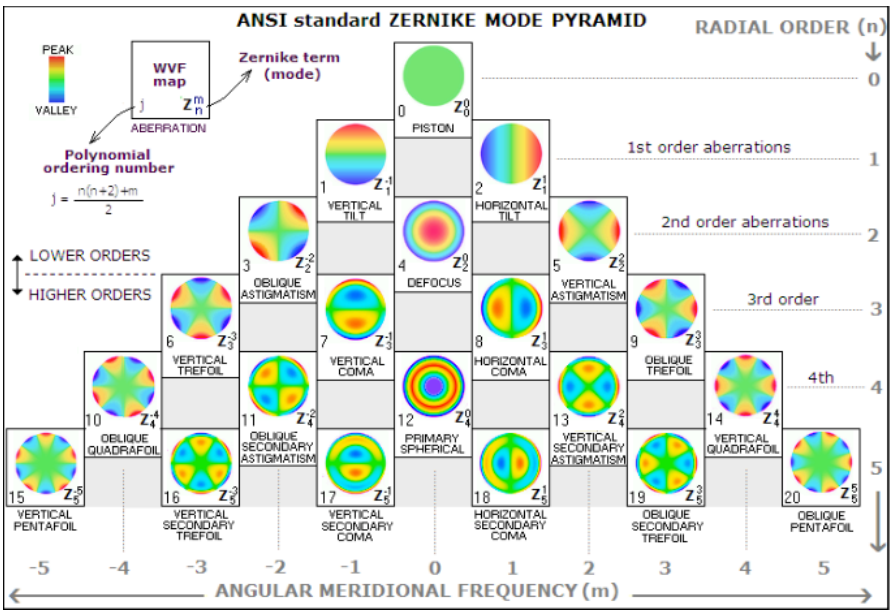


Figura 19 – Representación gráfica del polinomio de Zernike mediante la pirámide de Thibos

Para medir las aberraciones existen varios dispositivos basados en alguna forma en el trazado de rayos que determinan la posición y angulación de los rayos de luz según entren o salgan de un sistema óptico. Existen tres tipos de

aberrómetros: los que miden el frente de onda saliente, los que miden el frente de onda entrante y los que utilizan el método de doble paso. Los que miden el frente de onda saliente proyectan un punto de luz sobre la retina y se analiza la luz reflejada saliente. De entre los que utilizan este método de captación del frente de onda se encuentran el de Hartmann-Shack **(Figura 20)**, el de Talbot-Muaré y el de difracción de Fresnel. Los que miden el frente de onda entrante es una estrategia más compleja y entre los que lo utilizan hoy en día está el aberrometro por proyección de imagen retiniana, el que usa el trazado de rayos secuencial y el que usa el ajuste del rayo entrante. Por último, lo que usan el método de doble paso analizan el frente de onda tras emitir una luz que se refleja en la retina lo que requiere un doble paso a través de todos los medios oculares.

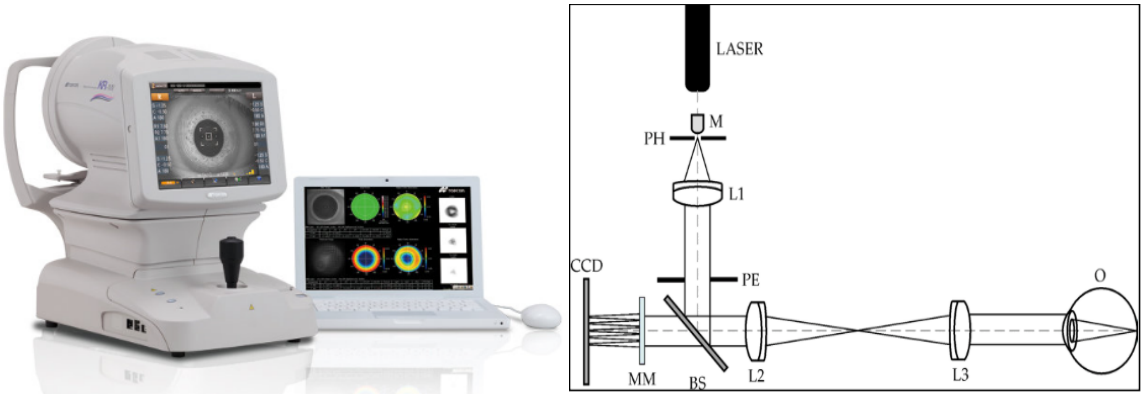


Figura 20 – Sistema aberrométrico de Hartmann-Shack KR-1W (Topcon) con el esquema explicativo de un sensor de frente de onda saliente de Hartmann-Shack.

1.3.6.2. Índices aberrométricos diagnósticos de queratocono

Muchos estudios han aportado datos de normalidad en cuanto a las aberraciones de alto orden más relevantes para el queratocono como son el coma, la aberración esférica de alto orden y las aberraciones de alto orden totales.

Naderan describió como normales un valor de la aberración total de alto orden de 0,444 ± 0,195 micras, un valor del coma total de 0,206 ± 0,116 micras y un valor de aberración esférica de alto orden de 0,164 ± 0,095 micras[190]. Por su parte, Gordon-Shaag obtuvo unos valores ligeramente inferiores: aberración total de alto orden de 0,390 ± 0,43 micras, valor total del coma de 0,171 ± 0,20 micras y un valor de aberración esférica de alto orden de 0,128 ± 0,16 micras[191].

Dentro de los índices específicos de queratocono se considera que aberraciones de alto orden por encima de 0,65 micras podrían sugerir la enfermedad. En 2005 se creó un árbol de decisión a raíz de un algoritmo basado en datos aberrométricos para llegar al diagnóstico de queratocono conocido como C4.5. Este algoritmo tiene en cuenta 4 de los coeficientes de Zernike más importantes para detectar la enfermedad. El coma vertical cuyo valor debería ser menor a 2,77 micras; la altura media que debería ser menor a 433,30 micras; el astigmatismo irregular menor a 1,93 micras y el trefoil que debería ser menor a 1,27 micras[192]. En este mismo artículo y comparándolo con otros grupos de parámetros como el KISA%, el KPI o el CLMI, los autores demostraron que el índice C4.5 era el más preciso en detectar el queratocono con una precisión del 93%.

1.4. Diagnóstico biomecánico

1.4.1. Dispositivos de medición

Las córneas con queratocono sufren una gran transformación a nivel estructural derivada de los cambios bioquímicos y celulares que ocurren en esta patología. El resultado final es un debilitamiento de la córnea que hasta hace 15 años sólo se podía estudiar de manera indirecta con datos queratométricos,

paquimétricos y de elevación. Sin embargo, el estudio biomecánico de la córnea *in vivo* se puede realizar hoy en día gracias a dos dispositivos disponibles en el mercado.

ORA (Ocular Response Analyzer, Reichert Ophtalmic Instrument)

El ORA es un sistema de aplanación dinámica bidireccional inducido por un pulso de aire. El dispositivo lanza un pulso de aire sobre la córnea del paciente que produce un movimiento hacia adentro de la córnea hasta adquirir una forma cóncava. De esta forma la córnea pasa por dos momentos de aplanación en milisegundos. El aparato registra los movimientos de la córnea, el tiempo transcurrido y la presión del pulso de aire continuamente. Como hemos dicho, la córnea pasa por dos momentos de aplanación distintos que se producen con presiones de aplanación distintas (P1 y P2) debido a la naturaleza viscoelástica de la córnea[193]. La diferencia entre las dos presiones P1 y P2 define la histéresis corneal (CH). El otro valor importante que aporta el ORA es el factor de resistencia corneal (CRF). Estos dos valores han sido estudiados en profundidad en la literatura y sus resultados serán explicaremos en el siguiente apartado **(Figura 21)**.

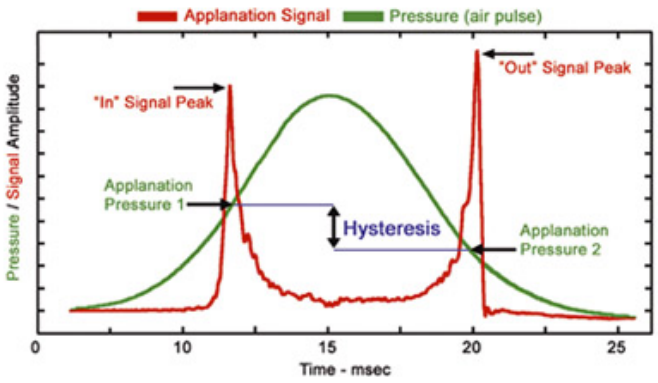


Figura 21 – Representación gráfica obtenida por el ORA *CORVIS ST (Oculus Optikgeräte)*

Este es un dispositivo de medición de la biomecánica corneal de reciente aparición en el mercado e incluye una cámara de Scheimpflug para determinar la reacción de la córnea a un pulso de aire. El aparato es capaz de obtener datos numéricos de las diferentes posiciones que adopta la córnea debido al pulso de aire. Puede analizar la amplitud de la deformación de la córnea, la longitud de la aplanación, la velocidad de deformación, la presión intraocular y la paquimetría corneal[194].

1.4.2. Índices biomecánicos en queratocono

La aparición de dispositivos capaces de medir características biomecánicas in vivo facilitó la aparición de múltiples trabajos intentando obtener datos relevantes para definir en términos biomecánicos y de forma numérica algunas patologías como el queratocono.

ORA: Los valores considerados como normales se han descrito en diversas series de casos de pacientes sin queratocono. La histéresis corneal oscila entre 9,3 y

11,43 mmHg y el factor de resistencia corneal varía entre 9,2 y 11,9 mmHg[195]. Respecto a estos parámetros de normalidad, se ha reportado que los pacientes con queratocono presentan valores reducidos tanto de la CH (entre 8,1 y 8,5 mmHg) como de la CRF (entre 6,7 y 7,8 mmHg)[196–198]. Ambrosio sugirió que con valores de CH y CRF por debajo de 8,8 mmHg, el paciente debía considerarse con debilidad corneal y por tanto con mayor riesgo de ectasia[199]. Sin embargo, los datos utilizados por si solos no son suficientes para poder discriminar una córnea normal de una con queratocono. Así lo demostró Fontes en su estudio[200] mediante curvas ROC donde determinó el poder diagnóstico de cada parámetro para la detección de cono. Encontró que, para un punto de corte de CH de 9,64 mmHg, la precisión del parámetro era de 74,83% con una sensibilidad de 87% y una especificidad de 65%. Con el parámetro CRF obtuvo mejores resultados aunque seguían sin ser de valor suficiente. Para un punto de corte de 9,6 mmHg, la precisión de la prueba fue del 76,96% con una sensibilidad del 90,5% y una especificidad del 66%. Por lo tanto, aunque la CFR parece ser un mejor predictor para la detección de queratocono, lo cierto es que los parámetros obtenidos por el ORA no son definitivos para poder realizar el diagnóstico.

CORVIS ST **(Figura 22)**: Respecto a este aparato los datos más interesantes nacen del análisis de regresión linear de varios parámetros que Vinciguerra denominó CBI (Corvis Biomechanical Index)[201]. Con un punto de corte de 0,5, el autor fue capaz de clasificar correctamente al 98,8% de los casos de queratocono de su serie con una especificidad de 98,4% y una sensibilidad del 100%. Sin embargo la serie de Vinciguerra contaba con queratoconos en estadios medios y avanzados con lo que recientemente, y con el fin de incluir queratoconos subclínicos o en estadíos

iniciales, se ha reducido el punto de corte hasta 0,13 obteniendo una sensibilidad del 93% y una especificidad del 92%[202]. El segundo índice lo introdujo Ambrosio utilizando métodos de inteligencia artificial y juntando parámetros biomecánicos y tomográficos. El índice TBI (Tomographic and Biomechanical Index) nació con un punto de corte de 0,79 para detectar el 100% de casos con queratocono franco. Para intentar diagnosticar queratocono iniciales o sublclínicos el punto de corte disminuyó hasta 0,29 obteniendo una sensibilidad del 90,4% y una especificidad de 96%[203]. Reduciendo el punto de corte de TBI a 0,16, Kataria encontró una sensibilidad de 84% y una especificidad de 86%[202]. En este último estudio se define al TBI como el índice más robusto a la hora de detectar casos de queratocono y diferenciarlos de pacientes normales. Esta robustez se debe a que se ha demostrado que es el parámetro con menor correlación con la presión intraocular y el espesor corneal que son los dos factores que más pueden confundir en términos de biomecánica corneal. A su vez este estudio demostró que el área bajo la curva en las curvas ROC para valores de queratoconos subclínicos y pacientes normales era mayor en el TBI (0,90) que en el Belin-Ambrosio Display (0,81), confirmando la importancia de este parámetro.

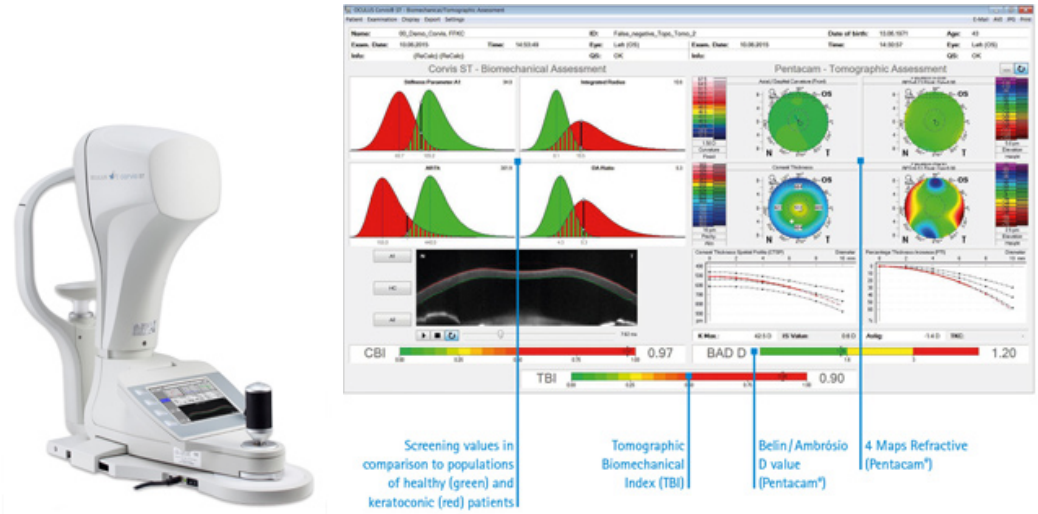


Figura 22 – Aspecto del aparato CORVIS ST (arriba) y disposición de los mapas e índices CBI, BAD Y TBI.

En definitiva, respecto al diagnóstico del queratocono con pruebas optométricas, se ha podido comprobar que existen multitud de parámetros interesantes. Sin embargo, la tendencia de hoy es la de intentar aglutinar el máximo de parámetro para crear índices con el fin de aumentar la precisión de las pruebas. La combinación de varios parámetros junto con la exploración biomicroscópica y la historia clínica del paciente son fundamentales para poder alcanzar el diagnostico.

1.5. Diagnóstico histopatológico

Aunque los cambios clásicos a nivel histopatológico se han descrito a nivel del epitelio, membrana de Bowman y estroma, todas las capas se pueden afectar por esta patología en mayor o menor medida **(Figura 23)**. En el epitelio se han podido observar adelgazamientos y engrosamientos en función de la localización estudiada. En los puntos de máxima protrusión estromal el epitelio podía pasar de

estar formado de 10 capas de células a tan solo 2 capas[204]. A nivel celular, los estudios coinciden en que las células epiteliales superficiales se encuentran elongadas, las células alares contienen un núcleo irregular de tamaño aumentado, y las células basales se encuentran aplanadas. A nivel de la membrana basal epitelial se describieron dos parámetros relacionados con el queratocono como son los depósitos de ferritina que se demostraron con tinción azul de Prusia y engrosamientos o interrupciones de la membrana basal demostrada con la tinción de Schiff[205]. Las alteraciones en el epitelio se han descrito en series hasta el 94,3% de las muestras estudiadas[204].

La capa de Bowman es la segunda estructura más alterada en el queratocono habiéndose descrito cambios en ella entre el 82,9%[206] y el 91,2%[204] de las muestras estudiadas. Se han encontrado rupturas, adelgazamientos, cicatrizaciones regionales reticulares e interrupciones en "Z". En algunos casos se ha descrito la ausencia completa de la capa de Bowman[207]. A este nivel también se han encontrado células queratocíticas en apoptosis en un 60% de las muestras estudiadas por Kim[208]. Este hecho fue confirmado años más tarde usando el análisis TUNEL donde se apreciaban los núcleos apoptóticos a nivel de la Bowman[204].

En el estroma, los hallazgos más frecuentemente reportados son el adelgazamiento, disminución de la población celular en el estroma anterior, desestructuración y compactación[27]. La apoptosis de los queratocitos conlleva una disminución del número de fibras de colágeno del estroma lo que implica la pérdida de su arquitectura normal. La compactación del estroma fue descrita en un 40% en la muestra de Naderan[206] mientras que Fernandes et al. lo encontró en un 63% de sus casos[209].

La membrana de Descemet siempre se ha considerado un actor secundario en el queratocono salvo en los casos de queratocono agudo (*hydrops*) donde su rotura es la causante de la patología. A pesar de ello, en los estudios histopatológicos se han descrito pliegues y roturas de la membrana de Descemet sin conllevar queratocono agudo. Los pliegues se han descrito entre un 41,9% y una 63% de los casos en función de la muestra[206,209] mientras que las roturas oscilan entre el 18% y el 26,5%[204,206,209].

Por último, en el endotelio solo se ha descrito una disminución celular alrededor del 20% con el consecuente cambio morfológico que conlleva (pérdida de la hexagonalidad y aumento del coeficiente de variación).

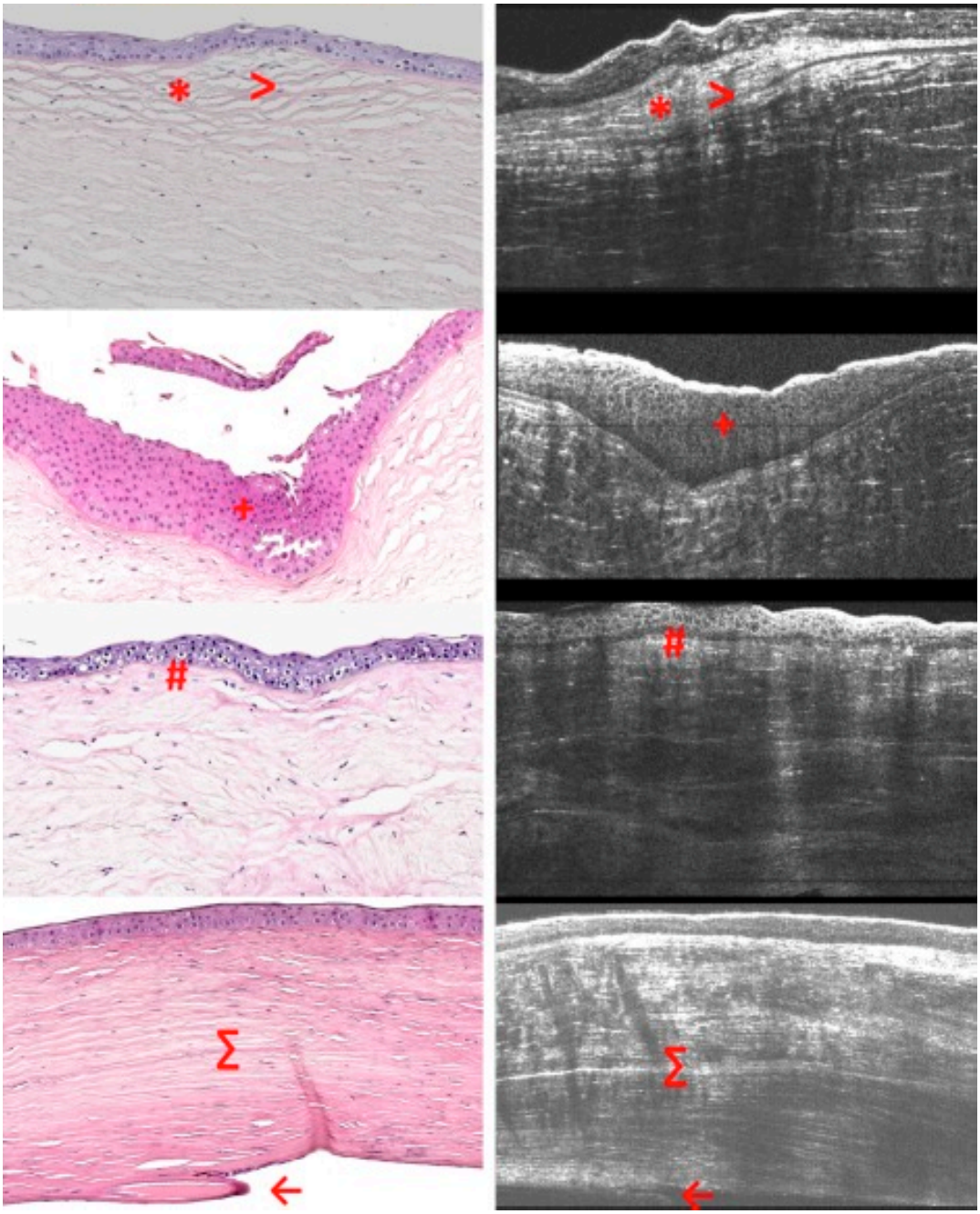


Figura 23 – Microfotografías transversales de cortes histológicos (iquierda) y de microscopía óptica (derecha) de varios casos con queratocono en las que se observan algunos de los cambios histológicos típicos: >: interrupción de la membrana de Bowman; *: tejido fibrótico; +: epitelio engrosado; #: ausencia de membrana de Bowman; Σ: cicatriz estromal; ←: desgarro de la membrana de Descemet.

1.6. Clasificación del queratocono

1.6.1. Objetivo de las clasificaciones

Las clasificaciones en medicina suelen ser de suma importancia puesto que ayudan a ordenar conceptos. El profesional que estudia una clasificación puede, generalmente, obtener datos sobre la severidad de la enfermedad y facilita la orientación terapéutica.

Para establecer las clasificaciones de queratocono se emplean múltiples datos objetivos que se sabe que son importantes para el diagnóstico. La agudeza visual, la refracción, datos topográficos, paquimétricos y aberrométricos son de gran utilidad a la hora de definir los diferentes grupos.

Existen dos grandes formas de clasificar el queratocono. Una aborda el grado evolutivo del cono en función de la severidad de sus parámetros. La otra estudia la morfología que presenta en el momento del diagnóstico. La primera podría ser más útil a la hora de conocer la severidad de un caso y la segunda es de gran utilidad para poder proponer correctamente tratamientos como los segmentos de anillo intraestromales. Una combinación de ambas sería lo más adecuado, bajo nuestro punto de vista, para una correcta clasificación.

1.6.2. Clasificaciones evolutivas

Este tipo de clasificaciones pretenden graduar la severidad del queratocono en función de diferentes parámetros. Se considera que cuantos más parámetros se utilicen mejor será la clasificación.

Clasificación queratométrica

Esta clasificación fue descrita por Buxton y utiliza la medida de la queratometría más curva para establecer los diferentes grados en[210]:

- Leve: queratometría inferior o igual a 45 D
- Moderado: queratometría entre 46 D y 52 D
- Avanzado: queratometría entre 53D y 59 D
- Grave: queratometría superior o igual a 60D

Clasificación paquimétrica

Avitabile el al.[211] propusieron una clasificación basada en la relación entre la paquimetría central y periférica. Para poder obtener los datos de espesor corneal utiliza la biomicroscopía ultrasónica (UBM). La dificultad y lentitud de adquisición de las medidas, así como la poca difusión de este aparataje entre los oftalmólogos han llevado a esta clasificación al olvido.

Clasificación óptica de Hom

Hom se basó en observaciones optométricas para crear su clasificación. Utilizó la clínica y el método de corrección óptico para obtener la mejor agudeza visual. De ello obtuvo tres grados de queratocono[212]:

- Incipiente: adelgazamiento corneal incipiente sin cicatrices, sombras retinoscópicas en tijera y buena agudeza visual con gafas.
- Moderado: adelgazamiento corneal evidente con mantenimiento de la

transparencia y agudeza visual buena solo con lentillas de contacto.

- Severo: adelgazamiento corneal importante con cicatrices corneales sin capacidad de mejora visual con cualquier método óptico.

Clasificación de Amsler-Krumeich

Probablemente se trate de la clasificación más empleada en la literatura y establece 4 grados de queratocono uniendo criterios ópticos, queratométricos y paquimétricos[213]:

- Grado I: abombamiento excéntrico de la córnea, con miopía y/o astigmatismo inducido < 5 D y queratometría media central inferior o igual a 48 D.
- Grado II: miopía y/o astigmatismo inducido entre 5 D y 8 D, sin cicatrices centrales con paquimetría en el punto más fino > de 400 micras y con queratometría media central inferior o igual a 53 D.
- Grado III: miopía y/o astigmatismo inducido entre 8 D y 10 D, sin cicatrices corneales, con paquimetría en el punto más fino entre 300 micras y 400 micras y con queratometría media central superior a 53 D.
- Grado IV: valoración de la refracción imposible, cicatrices corneales centrales, paquimetría en el punto más fino entre 200 y 300 micras y queratometría media central superior a 55 D.

Clasificación de Amsler-Krumeich-Alió:

En 2006, Alió y Shabayek pudieron demostrar que el valor cuadrático medio

(RMS) del coma y la aberración esférica eran dos parámetros útiles para estudiar el queratocono. Se dieron cuenta que los valores eran más elevados en ojos con queratocono que en ojos sanos. Del mismo modo apreciaron una correlación entre el incremento del RMS del coma y de la aberración esférica con el aumento queratométrico y los grados de la clasificación de Amsler-Krumeich. Por ese motivo se decidió actualizar dicha clasificación con los nuevos parámetros aberrométricos encontrados por Alió quedando la nueva clasificación de la siguiente manera:

- Grado I: queratometría media central inferior o igual a 48 D, RMS para el coma corneal entre 1,5 y 2,0 micras y ausencia de cicatrices.
- Grado II: queratometría media central entre 48 D y 53 D, RMS para el coma corneal entre 2,5 y 3,5 micras, ausencia de cicatrices y paquimetría central superior a 400 micras.
- Grado III: queratometría media central entre 53 D y 55 D, RMS para el coma corneal entre 3,5 micras y 4,5 micras, ausencia de cicatrices y paquimetría entre 300 y 400 micras.
- Grado IV: queratometría media central superior a 55 D, RMS para el coma corneal superior a 4,5 micras, presencia de cicatrices corneales y paquimetría central inferior o igual a 300 micras.

Clasificación de Ferrara-Amsler

Ferrara añadió una variación a la clasificación de Amsler-Krumeich utilizando la agudeza visual con corrección (CDVA) en lugar del error refractivo y describiendo alteraciones biomicroscópicas[214]:

- Grado I: queratometría media central inferior a 48 D, ligera distorsión de las miras topográficas, ausencia de signos biomicroscópicos y CDVA > 0,67.
- Grado II: queratometría media central entre 48 D y 52 D, distorsión de las miras topográficas, anillo de Fleischer y CDVA < 0,3.
- Grado III: queratometría central media entre 52 D y 58 D, estrías de Vogt, adelgazamiento del ápex corneal y CDVA < 0,2.
- Grado IV: queratometría central media superior a 59 D, intolerancia a lentillas de contacto, opacidades estromales, cicatrices, ruputura de la membrana de Bowman y CDVA < 0,05.

Clasificación CLEK

Esta clasificación se introdujo en 2006 por el grupo CLEK basada en un nuevo índice conocido como KSS (Keratoconus Severity Score). Este índice está compuesto por varios valores basados en los hallazgos de lámpara de hendidura, la topografía corneal, el poder corneal promedio (ACP) y el valor cuadrático medio de las aberraciones corneales de alto orden (RMS HOA) medidas en una zona de 6 mm de diámetro[215]. Se obtuvieron 6 grados distintos:

- KSS = 0 (no afecto): patrón topográfico axial típico, sin signos biomicroscópicos compatibles con queratocono, ACP inferior o igual a 47,75 D y RMS HOA inferior o igual a 0,65 micras
- KSS = 1 (casos atípicos): no aparecen signos biomicroscópicos compatibles con queratocono con patrón topográfico axial atípico, ACP inferior o igual a 48 D y RMS HOA inferior o igual a 1,0 micra.

- KSS = 2 (sospecha de queratocono): ausencia de signos biomicroscópicos, patrón topográfico axial con un área aislada de incremento de curvatura inferior o central, ACP inferior o igual a 49 D y RMS HOA entre 1,0 y 1,5 micras.
- KSS = 3 (leve): mapa topográfico axial compatible con queratocono, ausencia de cicatrices corneales, ACP inferior o igual a 52 D y RMS HOA entre 1,50 y 3,50 micras.
- KSS = 4 (moderado): mapa topográfico axial compatible con queratocono, presencia de cicatrices corneales, ACP entre 52 D y 56 D y RMS HOA entre 3,50 y 5,75 micras.
- KSS = 5 (avanzado): mapa topográfico axial compatible con queratocono, presencia de cicatrices corneales, ACP superior a 56 D y RMS HOA superior a 5,75 micras.

Clasificación RETICS

Esta clasificación retoma la idea de incluir la agudeza visual con corrección (AVcc) propuesta por Ferrar y además incluye datos de asfericidad por primera vez para poder estadiar el queratocono[216]. Se dividen en 5 grados:

- Grado I: AVcc > 0,9, queratometría media < 46,5 D, astigmatismo interno < 2,50 D, RMS del coma corneal < 2,50 micras y asfericidad < -0,35.
- Grado II: AVcc entre 0,6 y 0,9, queratometría media entre 46,5 D y 49 D, astigmatismo interno entre 2,50 D y 3,70 D, RMS del coma corneal entre 2,50 y 3,5 micras y asfericidad entre -0,35 y -0,75.
- Grado III: AVcc entre 0,4 y 0,6, queratometría media entre 49 D y 53 D,

astigmatismo interno entre 3,70 D y 4,50 D, RMS del coma corneal entre 3,5 y 4,5 micras y asfericidad entre -0,75 y -1,10.

- Grado IV: AVcc entre 0,2 y 0,4, queratometría media entre 53 D y 57 D, astigmatismo interno entre 4,50 D y 5,50D , RMS del coma corneal entre 4,5 y 5,5 micras y asfericidad entre -1,10 y -1,50.
- Grado V: AVcc < 0,2, queratometría media > 57 D, astigmatismo interno > 5,50 D, RMS del coma corneal > 5,50 micras y asfericidad > -1,50.

Clasificación ABCD de Belin

Debido a que con las clasificaciones previamente descritas algunos casos de queratocono podían presentar parámetros que encajasen en grados distintos y puesto que ninguna de las clasificaciones tiene en cuenta la cara posterior de la córnea, Belin ideó en 2016 una nueva clasificación evolutiva que gradúa cada parámetro por separado. De esta forma al leer la nueva clasificación el oftalmólogo puede saber que parámetros tiene alterados el paciente y en qué grado[217]. Los datos que se estudian en esta clasificación son:

- el radio de curvatura anterior (ARC) en los 3 mm de diámetro centrados en el punto más delgado. Este parámetro se representa con la letra A.
- el radio de curvatura posterior (PRC) en los 3 mm de diámetro centrados en el punto más delgado. Este parámetro se representa con la letra B.
- el punto paquimétrico más fino expresado por la letra C.
- la agudeza visual corregida representado por la letra D
- la cicatrización (que corresponde a un plus de información)

Cada uno de los parámetros se puede englobar en 5 estadios diferentes y se resume en la siguiente tabla:

Criterios ABCD	A ARC en mm	B PRC en mm	C Paquimetría en micras	D AVCC (Snellen)	Cicatrización
Estadio 0	> 7,25	> 5,90	> 490	20/20	-
Estadio I	> 7,05	> 5,70	> 450	< 20/20	-, +, ++
Estadio II	> 6,35	> 5,15	> 400	< 20/40	-, +, ++
Estadio III	> 6,15	> 4,95	> 300	< 20/100	-, +, ++
Estadio IV	< 6,15	< 4,95	< 300	< 20/400	-, +, ++

Tabla 3 – Tabla representativa de la clasificación evolutiva ABCD de Belin.

1.6.3. Clasificaciones morfológicas

Constituyen las clasificaciones menos utilizadas en la literatura. Se empezaron a popularizar con la aparición de la topografía y de la tomografía. A partir de ese momento se describieron muchos conceptos que son aceptados a la hora de hablar de la forma de un queratocono.

Clasificación morfológica básica

Se fundamenta en el aspecto morfológico del queratocono en el mapa de curvatura[218]. Se describen 4 patrones diferentes:

- Patrón oval: el cono afecta a uno o a los dos cuadrantes inferior de la

córnea.

- Patrón en globo: el cono afecta prácticamente a toda la córnea.
- Patrón en pezón: el cono afecta a la córnea central.
- Patrón astigmático: imagen en pajarita, pero con asimetría vertical.

Clasificación topográfica

A principios de los años 1990 y con la eclosión de la topografía como prueba diagnóstica corneal se realizaron diversos estudios con el final de encontrar valores numéricos que caracterizasen a una córnea como normal. A raíz de los estudios realizados en 399 córneas de pacientes normales se determinaron los parámetros de estudio para poder clasificar una córnea como sana[219]. Gracias a ese primer estudio Rabinowitz empleó esos criterios y describió 10 patrones anormales[220] **(Figura 24)**:

- Redondo
- Oval
- Área de mayor encurvamiento superior
- Área de mayor encurvamiento inferior
- Irregular
- Pajarita simétrica
- Pajarita simétrica con lóbulos angulados entre sí
- Pajarita asimétrica con encurvamiento superior
- Pajarita asimétrica con encurvamiento inferior
- Pajarita asimétrica con lóbulos angulados entre sí.

Años más tarde se añadieron 3 nuevos patrones más complejos pero que seguían la misma línea que los descrito por Rabinowitz:

- Mariposa: pajarita simétrica horizontal con lóbulos angulados entre sí.
- Cangrejo: similar al anterior en el que las alas de mariposa se unen en la parte inferior dejando una zona plana central
- Nodal: de forma circular en el que los lóbulos se unen lateralmente.

Con la aparición de la tomografía, se empezó a dar más importancia a los mapas de elevación anterior y especialmente al de elevación posterior. Gracias a estos mapas se pudieron describir tres nuevos patrones en función de la localización del cono:

- Central: ápex corneal dentro de los 3 mm centrales
- Paracentral: ápex corneal en el área entre 3 y 5 mm
- Pericentral: ápex corneal fuera del área de 5 mm

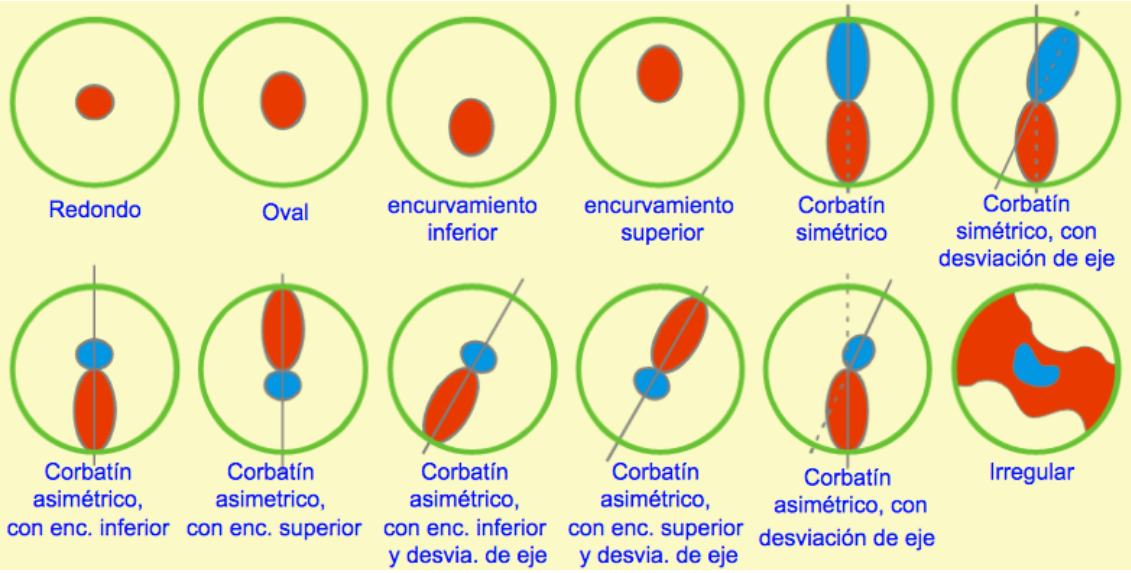


Figura 24 – Diferentes patrones descritos por Rabinowitz en su clasificación

topográfica.

Clasificación de Ferrara

Ferrara basó su clasificación en lo que se conoce como meridiano de referencia. Para escoger el meridiano de referencia se utiliza la agudeza visual corregida. Si esta visión es superior o igual a 0,5, el meridiano de referencia se corresponde con el refractivo. En cambio, si la visión se encuentra por debajo de 0,5, el meridiano de referencia será el del coma o el topográfico más curvo. Esta clasificación es interesante puesto que pone de manifiesto los tres ejes que se estudian en casos de queratocono como son el refractivo, el topográfico y el comático.

Una vez escogido el meridiano de referencia el segundo punto para tener en cuenta es la asimetría corneal que se determina a partir del mapa de curvatura axial. Se debe determinar el área queratométrica más curva y calcular, en relación con el meridiano de referencia, qué porcentaje de esa área se sitúa a uno y otro lado del meridiano. Se obtiene 4 tipos distintos **(Figura 25)**:

- Tipo 1: el 100% del área queratométrica más curva se sitúa a un lado del meridiano de referencia.
- Tipo 2: el 80% se sitúa a un lado y el 20% al otro lado del meridiano de referencia.
- Tipo 3: el 60% se encuentra a un lado y el 40% al otro del meridiano de referencia.
- Tipo 4: el meridiano de referencia divide al 50% el área queratométrica más curva (queratoconos centrales).

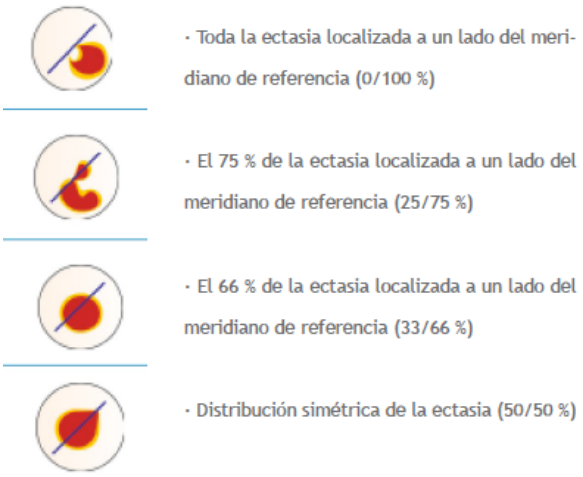


Figura 25 – Representación de la clasificación basada en el meridiano de referencia de Ferrara.

Clasificación por fenotipos de Alfonso

El Dr. Alfonso junto a su equipo de Instituto Fernández-Vega desarrollaron una nueva clasificación que todavía no ha sido completamente aprobada en la literatura pero que es muy interesante por los fenotipos que describe. En total describen 5 fenotipos muy bien diferenciados:

- Fenotipo tipo "croissant". Se trata de un queratocono paracentral (>0,6 mm entre el vértice del cono y la pupila) con eje topográfico más plano, eje comático y eje refractivo coincidentes (menos de 30º de desviación). La asfericidad en este fenotipo no tiene un valor determinante.
- Fenotipo tipo "pato" (duck). Se trata de un queratocono paracentral (>0,6 mm) con eje topográfico más plano y eje comático no coincidentes. La angulación entre ambos ejes se encuentra en 30 y 59º. De nuevo en este fenotipo el valor de la asfericidad no es determinante.
- Fenotipo tipo "snowman" (muñeco de nieve). Se trata de un

queratocono paracentral (>0,6 mm) con eje topográfico más plano y eje comático perpendiculares (angulación de los ejes entre 60 y 120º). La asfericidad no tiene un valor determinante.

- Fenotipo tipo "nipple" (pezón). Se trata de un queratocono central (< 0,6mm) con alta asfericidad (Q < - 1,25). En este caso la relación entre los diferentes ejes no es determinante.
- Fenotipo tipo "bow-tie" (pajarita). También es un queratocono central (< 0,6 mm) con astigmatismo topográfico regular y ejes refractivo y topográfico coincidentes.

1.7. Tratamiento del queratocono

1.7.1. Antecedentes

El tratamiento del queratocono ha sufrido muchas modificaciones desde sus primeras descripciones en el siglo XVIII. En aquella época tres grandes nombres sobresalieron sobre el resto en cuanto a la descripción del queratocono: Benedict Duddell, John "Chevalier" Taylor y Buckart David Mauchart[221]. Sin embargo, se atribuye a Nottingham en su tratado de 1854 "Conical Cornea" la primera descripción adecuada del queratocono **(Figura 26)**. Nottingham describió en su tratado aspectos epidemiológicos, clínicos, patogénicos y de tratamiento. Realizo una división terapéutica que como se verá más adelante podría ser de total actualidad. Explicó que el tratamiento del queratocono se podía basar en 4 grandes grupos terapéuticos: el óptico, el médico, el quirúrgico y el mecánico[222].

En el grupo médico describió fármacos por vía oral y tópicos. En los orales incluyó el sulfato de zinc en combinación con el sulfato de magnesio, arsénico,

tintura de plata y mirra. A nivel tópico el ungüento de óxido nítrico de mercurio era lo más empleado. Estos tratamientos ya no se utilizan en la actualidad debido a que nunca demostraron su beneficio.

A nivel óptico, Nottingham dijo que "los instrumentos ópticos en estadios iniciales, o formas menos desarrolladas de la enfermedad, pueden ser de gran utilidad". Utilizó lentes bicóncavas y gafas con estenopeico para mejorar la agudeza visual. También tuvo la visión de que el uso de lentes córneo-esclerales podían usarse para mejorar la refracción del paciente[222]. Esa observación, llevaría años después, en 1888, al oftalmólogo francés Eugene Kalt a describir por primera vez la utilización de una lente de contacto para la corrección del queratocono. Para ello, utilizó la parte inferior de un tubo de ensayo de cristal para crear la primera lente de contacto rígida con el fin de comprimir la córnea y alterar la forma del queratocono mejorando la agudeza visual[223].



Figura 26 – Portada original del libro "Conical Cornea" de Nottingham. A la derecha se observan dos dibujos originales de dicho libro.

Como explica Gokul en su extensa revisión sobre el tratado "Conical Cornea", los oftalmólogos y especialmente Nottingham eran muy cautelosos a la hora de proponer tratamientos quirúrgicos a los pacientes. Consideraban que, debido a la baja tasa de éxito de los mismos, se debían agotar todas las alternativas ópticas y médicas posibles antes[224]. A pesar de estas afirmaciones múltiples técnicas diferentes surgieron desde 1810 cuando Ware propuso la realización de paracentesis en cámara anterior para reducir la presión intraocular y disminuir así el abultamiento de la córnea[225]. Años más tarde, Middlemore en 1835[226] y Tyrell en 1840[227] propusieron cambiar la posición de la pupila a una zona donde la córnea estuviera menos alterada. La idea era conseguir una corectopia quirúrgica incarcerando el iris en una paracentesis. Esta técnica fue seguida por Critchett en 1858 quien utilizo una sutura de seda para prolapsar el iris[228]. Llamo a esta técnica "iridodesis". Bowman empleó la doble iridodesis para crear una pupila en forma de hendidura con el fin de conseguir el mismo efecto que con una hendidura estenopeica[229]. A partir de 1866 se empezaron a realizar procedimientos directamente sobre el tejido afectado: la córnea. Von Graefe propuso la disección de las capas superficiales de la córnea junto con la posterior aplicación de nitrato de plata en el ápex para crear una cicatriz y en consecuencia un aplanamiento de la córnea[230]. En 1872 Bader reportó buenos resultados retirando una elipse de tejido corneal de espesor completo[231]. Para evitar el prolapso del iris y del resto de estructuras oculares Badal introdujo la sutura de los bordes libres de la córnea con 3 suturas de pelo de caballo[232]. En aquella época también se popularizo el uso del cauterio. Desde finales del siglo XIX a principios del XX tres procedimientos fueron los más descritos: la galvanocauterización con perforación, sin perforación y la aplicación de calor en el ápex corneal[233].

En consecuencia, a principios del siglo XX existían tres grupos de tratamientos quirúrgicos:

- los intraoculares: que buscaban neutralizar la deformidad de la córnea, pero sin tratar el problema de raíz.
- la escisión de parte de la córnea: este grupo intentaba cambiar la morfología de la córnea, pero podía tener consecuencias desastrosas ara el paciente.
- el aplanamiento de la córnea: que en muchos casos mejoraban de forma permanente la visión pero que en muchos otros en función del tamaño y de la localización de la cicatriz corneal podían tener el efecto totalmente contrario al buscado.

No fue hasta 1936 cuando un oftalmólogo español, Ramón Castroviejo, realizó por primera vez un trasplante de córnea con el fin de eliminar un tejido enfermo por uno sano[234] **(Figura 27)**. Durante los primeros años realizaba queratoplastias de forma cuadrada y luego se dio cuenta que la forma circular era la más adecuada. Hasta hace pocos años, la queratoplastia penetrante circular de Castroviejo se consideró, gracias a los buenos resultados mostrados[235], como la única alternativa de éxito para el tratamiento del queratocono. De hecho, hoy en día sigue siendo el tratamiento de elección muchos casos severos de queratocono en muchas partes del mundo.



Figura 27 – Fotografía del Dr. Ramón Castroviejo. Arriba a la derecha se ve la cuchilla de doble hoja diseñada por Castroviejo para la realización de queratoplastias cuadradas (abajo derecha).

1.7.2. Tratamientos actuales

1.7.2.1. Tratamiento médico

El tratamiento médico busca disminuir la sintomatología principal de los pacientes con queratocono como es el picor y la inflamación. Como vimos al principio de la introducción el factor de riesgo más importante para desarrollar queratocono es el frotamiento ocular. Lo primero y más importante es instruir al paciente sobre lo que es su patología y lo crítico que resulta el frotamiento en ella. Reducir el frotamiento de los ojos puede disminuir las posibilidades de progresión de la ectasia e incluso detenerla completamente. Por lo tanto, el primer tratamiento aconsejable a cualquier paciente con queratocono es la toma de conciencia de su enfermedad y el evitar frotarse los ojos.

No existen ensayos clínicos ni series de casos que avalen un único tratamiento tópico u oral para el queratocono de forma que los tratamientos que se siguen hoy en día dependen en gran medida de la experiencia del oftalmólogo. En nuestro caso para el tratamiento de la alergia ocular y con el fin de reducir el picor y por ende el frotamiento, recomendamos el uso de suero fisiológico frío, lágrimas artificiales frías sin conservantes y antihistamínicos tópicos que pueden estar unidos en la formulación a estabilizadores de los mastocitos. En caso de que los picores sean insoportables se pueden emplear antihistamínicos orales.

Para el tratamiento de la inflamación se pueden emplear antiinflamatorios esteroides leves (fluorometolona, rimexolona) o no esteroideos. Entre ellos podrían tener un papel importante los inhibidores de la calcineurina tópica como la ciclosporina o el tacrolimus.

Las últimas, y cada vez más frecuentes, investigaciones acerca de la importancia de los biomarcadores inflamatorios pueden abrir una nueva vía de tratamiento en cuanto se encuentra una diana lo suficientemente potente para poder tratar medicamente el queratocono.

1.7.2.2. Tratamiento óptico

En estadios iniciales del queratocono el tratamiento óptico con gafas o lentes de contacto blandas hidrofílicas suele ser suficiente para mejorar la agudeza visual de los pacientes. En queratoconos subclínicos o en estadios I, el astigmatismo suele ser bajo y regular. Esto facilita que los cristales esferocilíndricos en las gafas o las lentes blandas tóricas basten. Sin embargo, se conoce que el queratocono es una enfermedad progresiva en la cual el

astigmatismo aumenta en magnitud y sobre todo se vuelve irregular. A su vez las aberraciones ópticas de alto orden, particularmente el coma vertical, se disparan. Una de las grandes limitaciones que tienen las lentes blandas es la incapacidad de enmascarar el astigmatismo irregular. Es por ese motivo que el uso de lentes rígidas permeables al gas (RPG) se volvió muy popular hace 30 años para intentar mejorar a los pacientes con queratocono. Así se ha demostrado, y es que la utilización de las lentes RPG mejoran la agudeza visual, la sensibilidad al contraste, el astigmatismo y las aberraciones ópticas[236,237]. El éxito de las lentes rígidas radica en que el menisco lagrimal que queda entre la cara anterior de la córnea y la cara posterior de la lente de contacto compensa las aberraciones ópticas de la córnea.

Debido a que la manipulación y la adaptación de las lentes RPG no son sencillas se han diseñado nuevos modelos de lentes de contacto igualmente efectivos pero que permiten una mayor tolerabilidad. Entre ellas se encuentran las lentes RPG de diferentes tamaños que implican una zona diferente de contacto con el ojo. Estas lentes se diferencian por su diámetro: las lentes corneales tienen un diámetro de 7 a 12 mm; las lentes córneo-esclerales de 12,1 a 15 mm; las lentes mini-esclerales de 15,1 a 18 mm; y las lentes esclerales más de 18 mm **(Figura 28)**. Además, existen otras modalidades de adaptación como son las lentes híbridas o el piggy-back. Las lentes de contacto híbridas están formadas por una zona central rígida que está circunferencialmente unida a una zona periférica blanda que es la que contacta con el ojo. El piggy-back consiste en la superposición de una lente blanda hidrofílica que está en contacto con el ojo sobre la que se coloca una lente corneal RPG[238]. Por último, se han desarrollado unas lentillas personalizadas para cada paciente que actúan como una prótesis sustitutoria de la superficie ocular. Las lentes PROSE (Prosthetic Replacement of Ocular Surface

Ecosystem) está compuesta de un material de fluorosilicona-acrilato permeable al gas que le confiere unas características que pueden ser muy interesantes en pacientes con ectasias y problemas de la superficie ocular como ojo seco severo[239].



Figura 28 – Imagen biomicroscópica de un ojo con una lentilla escleral adaptada

Sin embargo, y para terminar este apartado, es importante no olvidar que los últimos trabajos aseguran que el uso de lentillas de contacto puede ser contradictorio en el queratocono al concluir que pueden originar inflamación de la superficie ocular y por lo tanto contribuir a la cascada inflamatoria fisiopatológica. Se ha comprobado en una comparación entre pacientes con queratocono portadores de lentes de contacto y no portadores que la concentración de moléculas inflamatorias era superior en los que si usaban las lentes[88]. Del mismo modo, se ha descrito que el uso prolongado de lentes de contacto ayuda en la aparición de cicatrización en el ápex del cono[14].

1.7.2.3. Foto-reticulación del colágeno asistida con Vitamina B2 y luz ultravioleta A (cross-linking)

La foto-reticulación del colágeno mediante el uso de riboflavina (vitamina B2) y luz ultravioleta UV-A de 370 nm fue descrito por primera vez por el Wollensak y Seiler en el año 2003 en la ciudad alemana de Dresden[240]. Se postuló como el primer tratamiento capaz de detener la progresión del queratocono. El protocolo de Dresden es el más utilizado todavía hoy y consiste en desepitelizar los 8-9 mm centrales de una córnea con queratocono, impregnarla con una solución de Riboflavina al 0,1% con Dextrano al 20% durante 30 minutos y posteriormente irradiarla con una luz ultravioleta de 370 nm de longitud de onda durante otros 30 minutos **(Figura 29)**. El mecanismo de acción de este procedimiento quirúrgico consiste en aumentar los enlaces covalentes del colágeno presente en el estroma corneal. Para ello, la riboflavina, al ser irradiada con la luz ultravioleta libera radicales libres de oxígeno que reaccionan con diferentes moléculas presentes en el estroma induciendo enlaces covalentes entre las fibras de colágeno. De esta forma se conseguiría un aumento de la rigidez y de la estabilidad corneal.

Los resultados demostrados con el empleo de esta técnica han sido muy exitosos. Se ha comprobado la mejoría de parámetros como la agudeza visual, donde los pacientes pueden ganar de 1 a 2 líneas de visión tras el tratamiento; en las queratometrías, donde se ha podido describir una reducción de hasta 3 dioptrías en la queratometría máxima[241]; y en la topografía donde se han observado cambios del patrón del queratocono pudiendo mejorar las medidas aberrométricas. Los estudios recientes también han demostrado que el entrecruzamiento del colágeno es una técnica que proporciona estabilidad. Poli

reportó que no hubo progresión en 36 ojos tratados tras 6 años de seguimiento[242]. Por su parte Theuring pudo comprobar en 34 ojos que únicamente hubo un 6% de progresión de la ectasia en 10 años[241].

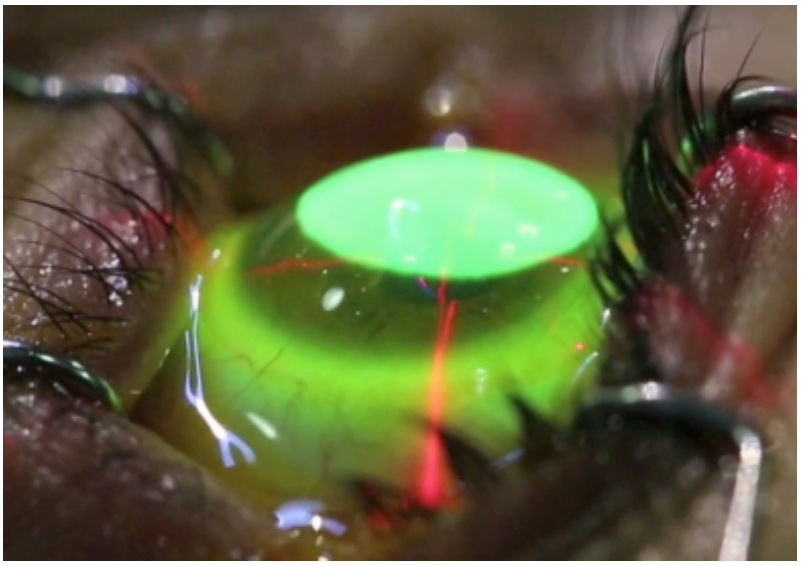


Figura 29 – Aplicación de la luz UV-A en un procedimiento de cross-linking epi-off

Sin embargo, debido al tiempo necesario para realizar la técnica y debido a la tasa de complicaciones derivada de la abrasión del epitelio como la opacidad estromal (*haze*), los infiltrados estériles (descritos en un 7% de los casos), las queratitis infecciosas o las descompensaciones endoteliales, se han intentado introducir variantes del protocolo original de Dresden[243].

Entre esas variantes se encuentra el *cross-linking epi-on* que evita la abrasión del epitelio anulando de manera casi total la aparición de queratitis infecciosas o infiltrados estériles. Sin embargo, se ha podido demostrar que el epitelio tiene una gran capacidad de bloqueo contra la riboflavina lo que haría llegar una menor cantidad al estroma y por ende producir un efecto inferior al esperado. Por ello y para intentar mantener el epitelio se han buscado potenciadores de efecto como

por ejemplo el trometadol o el EDTA. A pesar de ello, la mayoría de estudios reflejan mayor efecto y mayor estabilidad con el uso del *epi off* [244]. Otra variante que mantiene el epitelio es la iontoforesis que consiste en activar la riboflavina mediante cargas iónicas con el fin de aumentar su penetración estromal a pesar de la presencia del epitelio. Los resultados obtenidos parecen prometedores puesto que se ha reportado disminuciones de la queratometría máxima de hasta 2 dioptrías[245]. Lamentablemente, no existen estudios aleatorizados comparando esta técnica con el *epi-off* ni tampoco un periodo de seguimiento demasiado largo que permita asegurar la estabilidad de la técnica.

En definitiva, el entrecruzamiento del colágeno es la técnica de elección en casos de queratocono en progresión y por el momento el protocolo de Dresden ha demostrado ser el más eficaz y estable a lo largo del tiempo.

1.7.2.4. Segmentos de anillo intracorneales (SAIC)

Inicialmente los segmentos de anillo intracorneales fueron concebidos para tratar grados bajos de miopía. Lo conseguían siguiendo las leyes de espesores de Barraquer, que explicaba como al añadir espesor en la parte periférica de la córnea se podía aplanar la parte central. Poco después se probaron en pacientes con queratocono con el fin de moldear la córnea ectásica. Actualmente los SAIC han ganado mucho protagonismo en el tratamiento del queratocono debido a las mejoras observadas en la mayoría de los parámetros clínicos, a la estabilidad de sus resultados y a la seguridad del procedimiento, más aún desde la llegada del láser de femtosegundos. El tema de los anillos será ampliamente abordado en el siguiente capítulo.

1.7.2.5. Correcciones refractivas con láser de Excímero

A pesar de que, en la práctica clínica habitual, la utilización del láser de Excímero para el tratamiento de los defectos refractivos producidos por un queratocono se sitúa a la cola de las posibilidades terapéuticas, algunos autores abogan por su uso describiendo buenos resultados. El renacer en el uso del láser se debe a la mejoría sustancial que han sufrido estos aparatos. Fundamentalmente, la posibilidad de realizar tratamientos basados en la topografía corneal del paciente ha sido el gran atractivo que ha animado a muchos cirujanos a incluir este tratamiento dentro del abanico de posibilidades terapéuticas. Este tipo de tratamiento más personalizado facilita la corrección del descentramiento de la zona óptica, de las aberraciones y del astigmatismo irregular[246].

De entre las técnicas disponibles, la que ha ganado mayor protagonismo es la PRK. Se considera a la PRK una técnica más segura puesto que deja un espesor corneal mayor tras la ablación, es más superficial y no realiza ningún tipo de corte en el estroma anterior que sin duda altera la biomecánica. Se ha probado su uso en pacientes con sospecha de queratocono donde se describió un porcentaje del 92% alcanzando una visión de 20/20 sin corrección[247]. También se ha estudiado el impacto del uso de la PRK en pacientes con queratoconos leves o moderados. En su estudio del 2008, Cennamo trató 18 ojos de pacientes con queratocono estadio II. Demostró que los índices queratocónicos eran más bajos tras 24 meses respecto al momento preoperatorio. También observó una mejora en la agudeza visual y no vio progresión en comparación con los ojos control. La estabilidad es probablemente el parámetro más importante para poder iniciarse en el tratamiento refractivo con láser de Excímero y aunque los autores concluyen que

el tiempo de seguimiento de 24 meses no es demasiado largo, creen que es un buen inicio para hablar de seguridad de la técnica en estos casos[248].

A diferencia de la PRK, la técnica LASIK no ha despertado ningún entusiasmo entre los cirujanos de córnea. Se han descrito la aparición de ectasias post-LASIK en paciente con queratocono subclínico o fruste. Buzard pudo comprobar que el LASIK no era una técnica adecuada para el tratamiento primario de los defectos refractivos en queratocono. Los resultados demostraron el alto riesgo de regresión del defecto refractivo, la progresión de la ectasia, la pérdida de agudeza visual en un 31% de los pacientes y hasta la necesidad de queratoplastia penetrante en un 18% de los casos[249].

Respecto a la técnica SMILE, no existen hoy en día, estudios de su utilización en pacientes con queratocono, pero parece lógico pensar que tendrían los mismos resultados catastróficos que con la técnica LASIK puesto que ya se han descritos casos de ectasia post SMILE.

1.7.2.6. Tratamientos combinados

En la mayoría de las ocasiones, el tratamiento del queratocono busca corregir dos problemas: el primero es detener la progresión y el segundo es disminuir la ametropía al máximo con el fin de mejorar la agudeza visual sin corrección de estos pacientes. Para el primer objetivo los dos tratamientos principales son el entrecruzamiento de colágeno (CXL) y los segmentos de anillo intracorneales (SAIC). En cambio, para mejorar los defectos de refracción las alternativas más empleadas son la PRK y las lentes intraoculares fáquicas (pLIO) o pseudofáquicas (LIO).

La combinación de varios tratamientos ha sido descrita con resultados satisfactorios y es lo que vamos a estudiar en el siguiente apartado. De entre las combinaciones posibles existen las siguientes **(Figura 30)**:

a) CXL + SAIC: esta combinación puede ser empleada para casos de progresión clara del queratocono y defectos refractivos medios o bajos. No estaría indicado en caso de que la ametropía fuese elevada. La acción del SAIC permitiría el moldeamiento de la córnea mejorando las irregularidades de la misma y el CXL ayudaría a la estabilización del queratocono. Numerosos estudios han valorado esta combinación siendo los resultados aceptables en cuanto a mejora refractiva y estabilidad. Sharma comparó los resultados entre un grupo de pacientes con queratocono tratados únicamente con CXL y un segundo grupo tratado con una combinación de CXL+SAIC. Los resultados demostraron una mejora sustancial con el procedimiento aditivo mejorando los parámetros refractivos como el cilindro postoperatorio en 1,16 D y el equivalente esférico en 1,4 D[250]. El gran debate de esta combinación de tratamientos reside en saber cuál es el orden adecuado a utilizar. La mayoría de los artículos coinciden en que el tratamiento secuencial implantando primero el SAIC y meses después realizando el CXL tendría más ventajas que realizando el tratamiento en el orden inverso. Nicula concluyó que los resultados visuales eran mejores utilizando la combinación SAIC + CXL en cuanto al equivalente esférico, a la disminución de la queratometría media y a la magnitud del astigmatismo[251]. Esta afirmación tiene lógica puesto que parece mucho más sencillo moldear un queratocono "virgen" que uno que ya ha sido tratado con CXL y que por tanto tiene aumentada su rigidez. La idea es que es mejor moldear la córnea y después fijarla que al revés. Sin embargo, en el año 2018, Hashemi realizó

una revisión y un metaanálisis sobre el tema para determinar cuál era el orden adecuado. Determinó que la cirugía simultánea SAIC + CXL obtenía mejores resultados en cuanto a aplanamiento de las queratometrías y a los errores refractivos esféricos que si se hacía el procedimiento de manera secuencial[252].

b) CXL + PRK: El tratamiento combinado de CXL y PRK fue utilizado por primera vez por Kanellopoulos en 2007 cuando realizó un CXL en paciente con queratocono y 12 meses después le practicó una PRK para mejorar su agudeza visual. Al observar el buen resultado de su primer caso, el mismo autor decidió determinar si era mejora un planteamiento simultáneo o secuencial. Los resultados que obtuvo decantaron la balanza del lado del tratamiento simultáneo pues observó una mejoría en la reducción del equivalente esférico, en la menor tasa de haze postoperatorio y en la mejoría de la queratometría media[253]. De nuevo (como en el punto a) parecería más sencillo obtener mejores resultados antes de aumentar la rigidez de la córnea. Se cree que esto es así porque no se cuenta con un algoritmo específico para córneas post-CXL. La rigidez de la córnea por el aumento de enlaces covalentes podría cambiar completamente los parámetros que se utilizan habitualmente en la PRK. A su vez, en el tratamiento simultáneo se ablaciona el epitelio y la membrana de Bowman con la PRK lo que permitiría que la riboflavina alcanzara profundidades mayores en el estroma. Por último, respecto a esta técnica toda la literatura coincide en que la ablación máxima no debería superar las 50 micras y la profundidad final de la córnea no debería ser inferior a 350 micras[254]. Por lo tanto, esta combinación podría ser interesante en los casos de queratoconos que progresan y que tienen un defecto de refracción medio o bajo.

c) CXL + lente intraocular (LIO): Esta opción se escoge en aquellos pacientes jóvenes cuyo queratocono esté progresando, cuyo astigmatismo no sea demasiado irregular, que no tenga unas aberraciones de alto orden muy elevadas y que presenten un defecto de refracción demasiado alto para ser corregido con cirugía láser. En este apartado hablaremos de las lentes intraoculares fáquicas puesto que, en general, la progresión del queratocono ocurre en pacientes jóvenes. Este procedimiento fue descrito en 2011 por primera vez por Kymionis. Implantó una lente fáquica de cámara posterior tipo ICL (Implantable Collamer Lens) tórica a los 12 meses de haber realizado un CXL en un paciente de 29 años con queratocono progresivo[255]. Los resultados fueron tan prometedores que estudios incluyendo un mayor número de pacientes no se hicieron esperar. Fadlallah implantó a 16 ojos de 10 pacientes unas lentes de cámara posterior tipo ICL tóricas 6 meses después de la realización de un CXL. El valor del equivalente esférico, 6 meses después de la implantación de la lente, pasó de -7.24 D a -0.89 D. El índice de seguridad fue de 1.08 y el de eficacia de 0.97[256]. Las lentes fáquicas de cámara anterior también se probaron en combinación con el CXL. Güell presentó sus resultados en el 2012 en los que pudo demostrar que el 92% de sus pacientes obtuvieron una agudeza visual mayor o igual a 20/40 tras la combinación de ambos procedimientos. Ningún ojo perdió líneas de visión y la combinación de ambas técnicas demostró eficacia, seguridad y estabilidad[257].

d) SAIC + PRK: Hasta la fecha no existen artículos en los que se realice una corrección refractiva con láser de excímero tras la implantación de SAIC.

e) SAIC + LIO: Esta combinación se considera en pacientes con una irregularidad corneal importante, astigmatismo irregular, aberraciones de alto orden y ametropías elevadas. Muchos autores defienden que esta combinación solamente debería ser empleada en casos donde no exista la progresión. Sin embargo, otros autores han demostrado que la implantación de anillos intracorneales además de moldear la córnea, permite detener la progresión del queratocono. Torquetti demostró en estudios con un seguimiento de 5 y 10 años que los SAIC tipo Ferrara era capaces no sólo de mejorar los parámetros visuales y topográficos sino de mantenerlos durante todo el seguimiento[258,259]. Incluso en pacientes jóvenes donde el riesgo de progresión es más elevado, Fernández-Vega observó que los SAIC permitían una estabilidad durante al menos 5 años[260]. Siguiendo la teoría que aboga por que los SAIC detienen la progresión, Alfonso realizó un estudio en el que implantó a 40 ojos una lente ICL 6 meses después de colocar SAIC. El equivalente esférico descendió de – 9.66 D a – 1.20 D. Al final del seguimiento el 65% de los ojos se encontraba en un margen de 1 D de la refracción deseada y un 45% en un margen de 0.5 D. El índice de seguridad demostrado con esta combinación fue de 1.28 y el de eficacia de 0.88. El autor concluye que la combinación de SAIC y LIO es una técnica con excelentes resultados visuales, refractivos y que presentan estabilidad a lo largo del tiempo[261].

f) Triple procedimiento (SAIC + CXL + PRK o LIO): Este procedimiento en tres pasos se ha descrito con el fin de detener la progresión del queratocono, mejorar la curvatura corneal y minimizar el error refractivo. Se han descrito múltiples combinaciones respecto al orden adecuado que hay que seguir. En casi todos los casos se describen buenos resultados y estabilidad a lo largo del tiempo[254].

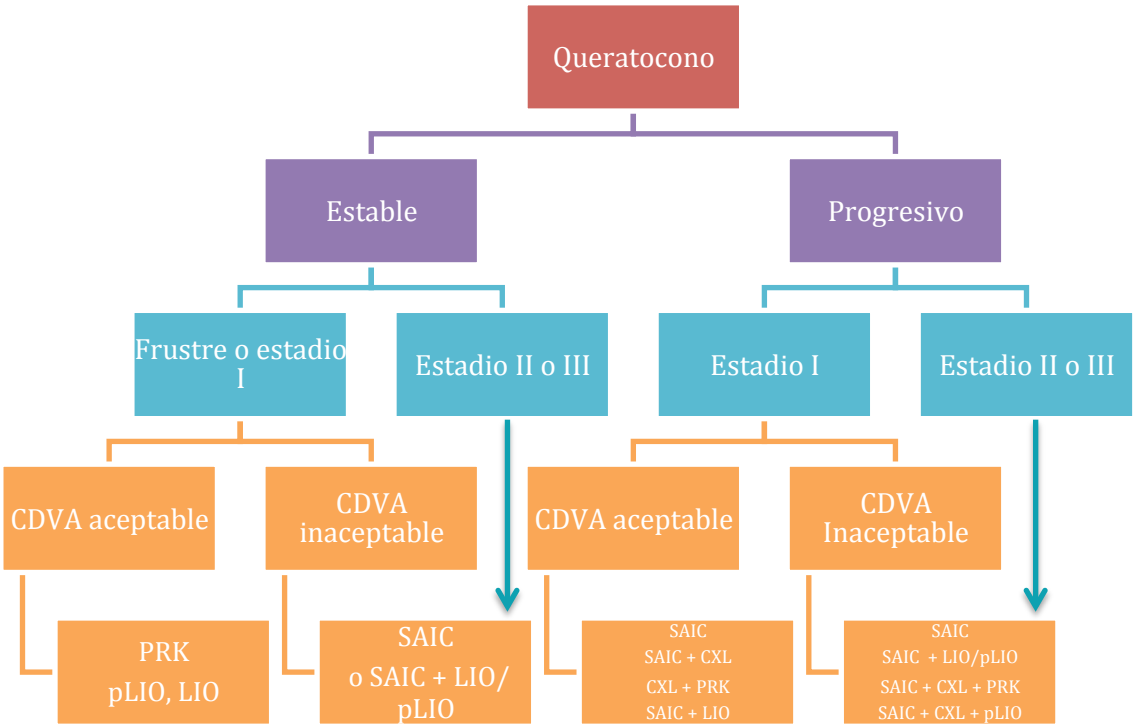


Figura 30 – Diagrama resumen de las posibles opciones de terapias combinadas en función de la progresión del queratocono y de la agudeza visual.

1.7.2.7. Trasplantes de córnea

A pesar de los todos los tratamientos disponibles para el queratocono, descritos en los apartados anteriores, el trasplante de córnea ha sido la técnica más utilizada de las últimas décadas. En la actualidad se reserva para casos muy avanzados en los que no se puedan utilizar los tratamientos más conservadores o en los que estos hayan fracasado. Hasta hace pocos años, dentro de los trasplantes de córnea se buscaba sustituir un tejido enfermo por otro sano de un donante cadavérico. Las dos técnicas principales son la queratoplastia penetrante, cuyo fin es sustituir la totalidad de la córnea y la queratoplastia laminar anterior profunda (DALK) que sustituye el epitelio y el estroma, pero mantiene la membrana de Descemet y el endotelio. Sin embargo, en los últimos años, los trasplantes de

córnea no sólo implican sustituir un tejido por otro sino que también el implante de una parte de córnea donante sobre la córnea enferma sin la necesidad de eliminar tejido del paciente con queratocono: es el conocido trasplante de Bowman.

1.7.2.7.1. Trasplante de Bowman

El trasplante de la capa de Bowman fue descrito por primera vez en el 2014 por uno de los padres de la cirugía laminar, el doctor Melles[262]. Las observaciones anatomopatológicas previas en pacientes con queratocono demostraron que la capa de Bowman suele estar afectada en muchos pacientes con esta patología. Es frecuente observar roturas, pliegues y discontinuidades[205]. A partir de estas observaciones, los autores hipotetizaron sobre la importancia biomecánica que podía tener la capa de Bowman y decidieron implantarla en un paciente con queratocono avanzado. La técnica descrita consiste en intentar aislar la capa de Bowman de un donante cadavérico mediante la disección con instrumental romo. Una vez aislada, se coloca durante 30 segundos en una solución de alcohol al 70% para evitar la presencia de cualquier tipo celular y se lava el tejido con solución salina. En el receptor se debe realizar un bolsillo estromal de forma manual al 60%-70% del espesor corneal donde se introducirá el injerto de Bowman con el fin de fortalecer la estructura mecánica de la córnea. Recientemente, el autor de esta tesis describió una variante a la técnica manual utilizando el láser de femtosegundo para la creación del bolsillo estromal obteniendo mayor seguridad y predictibilidad[263] **(Figura 31)**. Los resultados tras 5 años de seguimiento publicados por Melles dictaron que el trasplante de Bowman permite una

disminución de la queratometría máxima y mínima, un aumento de la paquimetría, mejora en la agudeza visual, aumento de la tolerabilidad de las lentes de contacto RPG y ausencia de progresión del queratocono[264]. Los autores concluyen que, a pesar de que el número de casos y el tiempo de seguimiento no es óptimo todavía, el trasplante de Bowman puede alzarse como una buena alternativa para pacientes jóvenes con queratocono avanzado con el fin de mejorar todos sus parámetros visuales y topográficos y sobre todo para evitar o posponer la realización de un trasplante lamelar o penetrante.

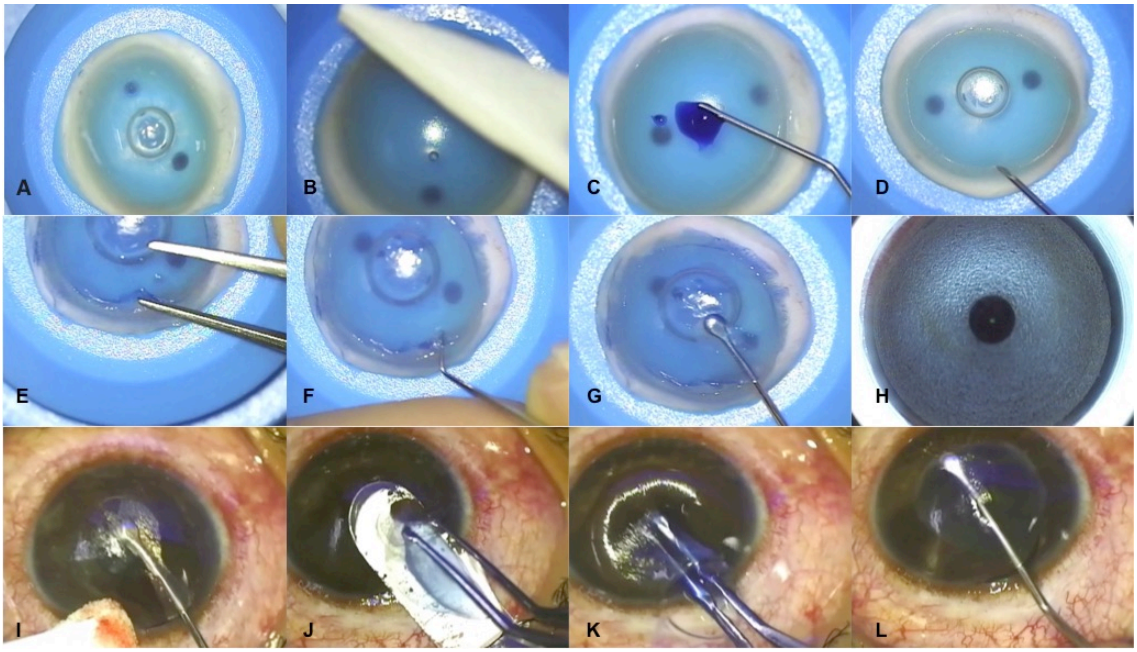


Figura 31 – Pasos quirúrgicos del trasplante de Bowman asistido por femtosegundo desde la obtención del tejido de una córnea donante cadavérica (A-G) hasta su implantación en un bolsillo intraestromal (H-L).

1.7.2.7.2. Queratoplastia laminar anterior profunda (DALK)

En el año 1999, Melles describió una nueva técnica laminar para el tratamiento del queratocono que se asemejaba en muchos aspectos a la

queratoplastia penetrante pero que tenía como principal diferencia que se preservaba la membrana de Descemet y el endotelio del paciente[265]. La técnica denominada queratoplastia laminar anterior profunda (DALK) consiste en eliminar la mayor parte o todo el estroma del paciente con ectasia y sustituirlo por un injerto sin endotelio. La técnica manual de Melles fue la inicial, pero la persistencia de espesores importantes de estroma posterior hacía que los pacientes tuvieran muchos problemas con la interfase. Años más tarde, Anwar describió la técnica más utilizada hoy en día: la gran burbuja[266] **(Figura 32)**. Mediante la inyección de aire en un plano profundo del estroma, la burbuja diseca los planos hasta alcanzar la membrana de Descemet. De esta forma, se consigue retirar la totalidad del estroma lo que permite tener una interfase menos rugosa lo que facilita una mejor cantidad y calidad visual. Las ventajas de la DALK frente a la queratoplastia penetrante son evidentes y vienen derivadas del mantenimiento del endotelio del paciente. La tasa de rechazo endotelial es inexistente y la estromal es mucho menor que en penetrantes. Además, se trata de una cirugía superficial que no requiere de grandes manipulaciones intraoculares y que no deja el ojo a cielo abierto. Existe por tanto, una mejor resistencia frente a los traumatismos y menores tasas de glaucoma[267]. En definitiva, la técnica DALK es la principal alternativa a la hora de valorar un trasplante de córnea debido a su mayor perfil de seguridad en comparación con la queratoplastia penetrante.

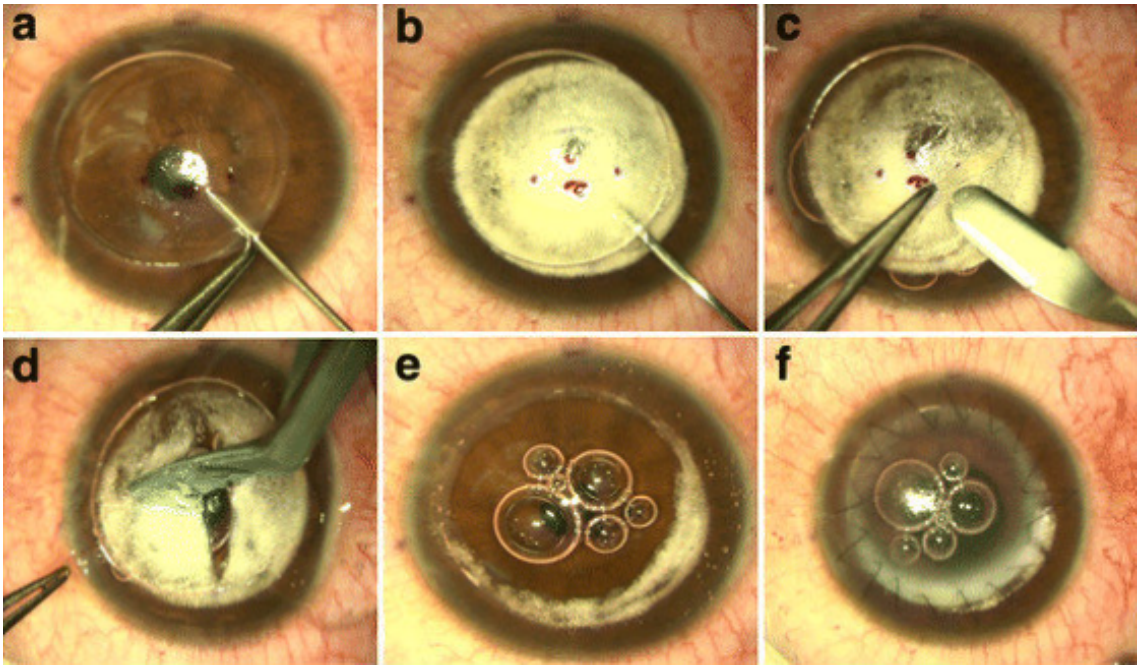


Figura 32 – Pasos quirúrgicos de una DALK mediante la técnica de la gran burbuja. a: Inserción de la cánula de aire en el estroma previamente marcado con el trépano. b: Aspecto de la gran burbuja. c: Disección de planos. d: Resección por cuadrantes del estroma corneal. e: Aspecto de la córnea donde solamente queda la membrana de Descemet y el endotelio. f: Aspecto final del procedimiento.

1.7.2.7.3. Queratoplastia penetrante

A pesar de la aparición de técnica menos agresivas para el tratamiento del queratocono, la queratoplastia penetrante **(Figura 33)** sigue teniendo un papel importante dentro del arsenal terapéutico contra esta patología. Las indicaciones principales para realizar queratoplastias penetrantes en pacientes con queratocono son[268]:

- córneas muy desestructuradas
- alteraciones endoteliales
- leucomas post-*hydrops*
- roturas de Descemet durante la disección en técnica DALK

- paquimetrías muy bajas
- queratometrías muy elevadas

Con la mejora de los bancos de ojos, las medidas de conservación de los tejidos, y la utilización de medicación más adecuada en el postoperatorio, las tasas de rechazo han disminuido hasta el 10% de los casos permitiendo una probabilidad acumulada de supervivencia del 98,8%, 97% y 93,2% a los 10, 20 y 25 años respectivamente[269].

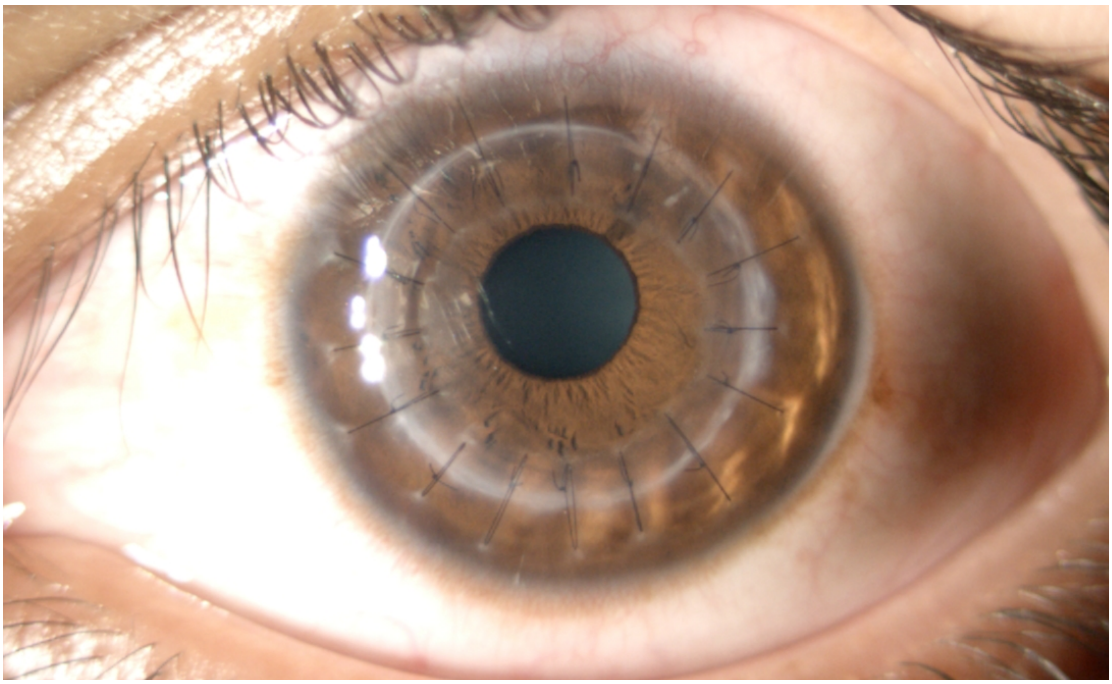


Figura 33 – Aspecto final de un paciente operado de queratoplastia penetrante.



2

ANILLOS Y SEGMENTOS DE ANILLO INTRACORNEALES EN QUERATOCONO

2. ANILLOS Y SEGMENTOS DE ANILLO INTRACORNEALES EN QUERATOCONO

2.1. Antecedentes históricos

A pesar de que pueda parecer que los anillos y los segmentos de anillo intracorneales (SAIC) son un tratamiento relativamente novedoso, lo cierto es que existen referencias bibliográficas de ellos desde mediados del siglo pasado. Los primeros ensayos pretendían saber si el implante de lentes o anillos en el interior del estroma corneal podían cambiar la refracción del paciente. Del mismo modo, durante los primeros años, se buscó un material que pudiera cumplir con los requisitos de biocompatibilidad, característica imprescindible para asegurar la seguridad y durabilidad de un material implantado en el cuerpo humano.

En las primeras averiguaciones de Stone, en 1953, se pudo comprobar que el metil-metacrilato, antecesor del poli-metil-metacrilato (PMMA) utilizado hoy en día, era un material adecuado para ser implantado en la córnea[270]. Esta aseveración fue compartida años más tarde por Belau quien observó, pasado un periodo de 6 meses, que 14 de 18 córneas (78%) mantuvieron una transparencia prácticamente total después de haber sido implantadas lentes de PMMA en el interior de su estroma[271].

Sin duda, fue Barraquer quien aportó la solución al dilema de cómo podían funcionar unos implantes intracorneales para mejorar la refracción. Es lo que a la postre sería utilizado por los principios de la cirugía refractiva moderna y es conocida como la ley de espesores de Barraquer[272]. Al aumentar el espesor de la

periferia de la córnea (mediante el implante de un anillo) o al reducir el espesor de la parte central se produce un aplanamiento en el centro de la córnea. Este aplanamiento sería mayor cuanto mayor fuese el espesor del anillo y cuanto menor diámetro tuviese. Del mismo modo al aumentar el espesor del centro de la córnea (implantando una lente) o reduciendo el mismo en la periferia se producía un incurvamiento del centro de la córnea. Siguiendo los preceptos de Barraquer y debido a que algunos materiales producían severas reacciones inflamatorias en las córneas receptoras, Blavatskaia decidió trasplantar anillos de estroma donante sobre córneas receptoras con el fin de cambiar la refracción del paciente[273].

Sin embargo, no es hasta pasados 20 años de las notables averiguaciones de Barraquer y Blavatskaia, que se introdujo el concepto moderno (que se emplea hoy en día) de anillo corneal intraestromal. Reynolds patentó un anillo completo de 360º que se implantaba a través de una incisión periférica corneal cuyo fin era el de corregir los defectos de refracción. Su estudio inicial en conejos llevó a uno de sus colaboradores a realizar un modelo matemático que una vez más coincidió con las teorías propuestas por Barraquer y Blavatskaia[274].

Tras los experimentos animales, Nosé fue el primero en demostrar la eficacia y seguridad de un anillo intracorneal en 3 ojos sin visión[275]. Poco después probó la eficacia de esos anillos para el tratamiento de la miopía baja. A lo largo de 12 meses pudo observar en los 10 ojos que operó una disminución media de 2,25 dioptrías de miopía[276].

El creciente interés por esta opción terapéutica refractiva hizo que en 1995 el anillo de 360º se dividiera en dos segmentos de 150º. A esta nueva modalidad de anillos se les llamó segmentos de anillo intracorneales (SAIC). Su sección redonda varió hacia una sección transversal hexagonal. Estos SAIC fueron aprobados en el

mercado europeo (marcado CE) en 1996 y en 1999 por la FDA cuando pasaron a denominarse INTACS®. La indicación de estos segmentos era para el tratamiento de miopías bajas, inferiores a 3 dioptrías.

Hasta ese momento, el tratamiento con anillos o SAIC estaba indicado para pacientes con miopía. A pesar de que se sabe que en 1996 el Dr. Ferrara comenzó a implantar SAIC para la corrección del queratocono, la primera publicación científica sobre los resultados del uso de SAIC en queratocono fue de Colin quien implantó SAIC a 10 pacientes, observando una disminución del astigmatismo y el equivalente esférico, una mejoría de la agudeza visual y una regularización de la topografía corneal[277].

A partir de entonces, se inició una escalada en el número de publicaciones sobre el tema. Hasta el 2002 los únicos SAIC que se implantaban para el tratamiento del queratocono eran los INTACS®, pero en aquel año al fin salieron a la luz los resultados de los segmentos que había ideado Ferrara de sección triangular. Ambos tipos de anillos han demostrado obtener muy buenos resultados tanto de eficacia como de seguridad a largo plazo[278–281].

Por último es importante resaltar como la técnica quirúrgica también ha evolucionado desde Nosé y ha pasado por distintas etapas; desde la incisión corneal periférica con posterior disección lamelar, pasando por la creación mecánica de túneles intracorneales ideada por Ferrara hasta la utilización del láser de femtosegundo que facilita la predictibilidad, repetitividad y seguridad de la técnica[282].

En definitiva, la historia de los anillos y segmentos de anillos intracorneales se ha basado en la evolución del conocimiento científico de su función, en la mejora de los materiales, en el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica y en la

adecuación de un uso refractivo a una utilización más terapéutica para los casos de queratocono, degeneración marginal pelúcida[283] o ectasia post cirugía refractiva[284]. Hoy en día siguen existiendo fundamentalmente dos grandes modelos de SAIC que se diferencian en su sección transversal, grados de arco y diámetros que serán descritos en el siguiente apartado.

2.2. Tipos de anillo y segmentos de anillo intracorneales

2.2.1. Segmentos de anillo de sección hexagonal

Los SAIC de sección hexagonal pueden ser considerados como los padres del resto de segmentos puesto que fueron los primeros en ser utilizados en humanos a principios de los 90 por Nosé[275]. Comercializados bajo el nombre de INTACS® por la empresa española AJL son los únicos segmentos que han recibido la aprobación de la FDA estadounidense y el marcado CE. En la actualidad existen dos modelos que difieren entre sí en el diámetro y en la sección transversal pero que se asemejan en el material (PMMA) y en el método de esterilización con óxido de etileno **(Figura 34)**.

INTACS zona óptica de 7 mm

Estos segmentos conservan el diseño original de los que fueron implantados a principios de los años 90. Poseen un diámetro interno de 6,8 mm y un diámetro externo de 8,1 mm. De esta forma se considera que actúan en una zona óptica de entre 7 y 8 milímetros. Únicamente están disponibles en dos longitudes de arco: 150º y 210º. En función de la longitud de arco podremos encontrar diferentes

espesores de 210, 250, 300, 350, 400 y 450 micras. Si se realiza una sección transversal se aprecia como el diseño es hexagonal. Una de las ventajas que se ha pregonado de estos segmentos es su angulación de aproximadamente 25º que se asemeja la curvatura corneal[285].

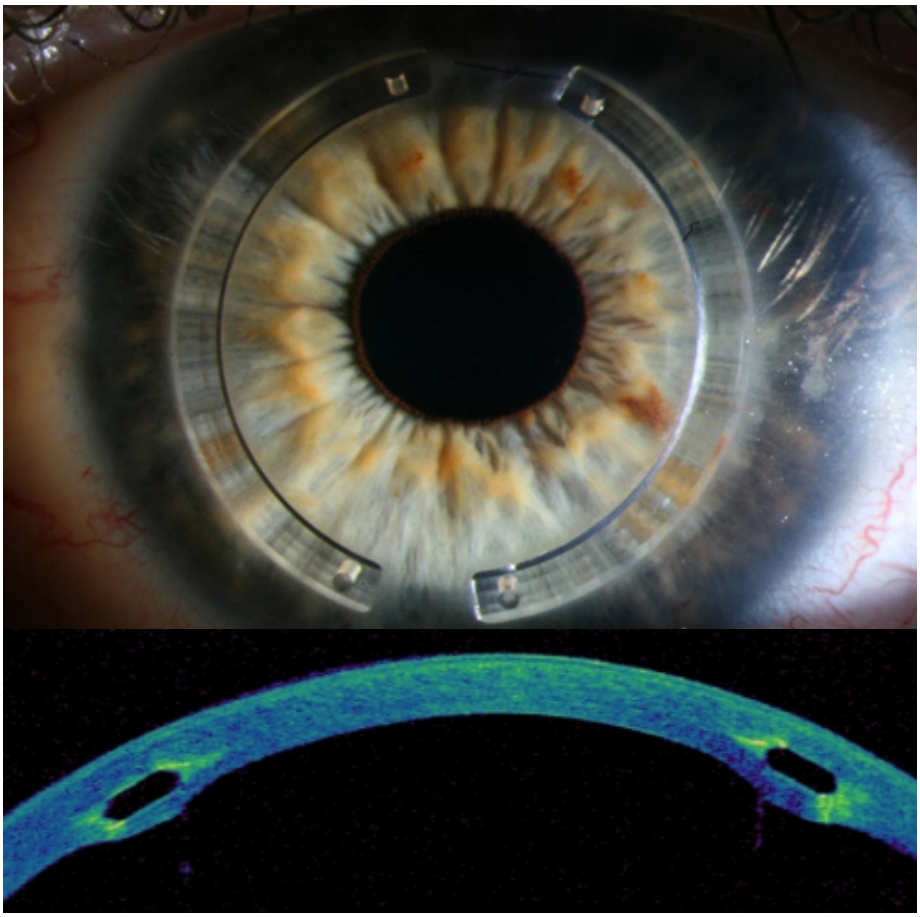


Figura 34 – Aspecto biomicroscópico de un ojo con segmentos INTACS implantados. En la imagen inferior se observa en un corte transversal de OCT-SA la forma hexagonal de estos anillos.

INTACS SK (Severe Keratoconus) zona óptica de 6 mm

Este tipo de segmentos aparecieron en 2007 cuando ya se había producido el *boom* del uso de segmentos para queratocono. La casa comercial mantuvo muchas de las

características de los INTACS antiguos como el material y la angulación de 25º pero cambió otras relevantes. El diámetro interno del anillo es de 6 mm mientras que el externo es de 7,4 mm. Por otro lado, existen tres longitudes de arco disponibles como son la de 90º, 130º y 150º. La única diferencia en cuanto a los espesores disponibles respecto a los de zona óptica mayor, es que en los INTACS SK podemos encontrar grosores de 500 micras. La última diferencia radica en la sección transversal que pasa a ser más elíptica, con bordes menos cuadrados con el fin de adaptarse mejor al estroma[285].

2.2.2. Segmentos de anillo de sección triangular

Los segmentos de sección triangular llevan el nombre del cirujano oftalmólogo que los ideó: Ferrara **(Figura 35)**. Como ya se ha expuesto en los antecedentes históricos, a pesar de que Ferrara iniciará a implantar sus segmentos en 1996, no existió ninguna publicación sobre ellos hasta el 2002. En los últimos años, los segmentos de Ferrara han sido muy populares y han ido mejorando lo que ha llevado que varias casas comerciales hayan adquirido el derecho de fabricación y distribución de los mismos. Las diferentes casas comerciales venden segmentos con algunas diferencias.

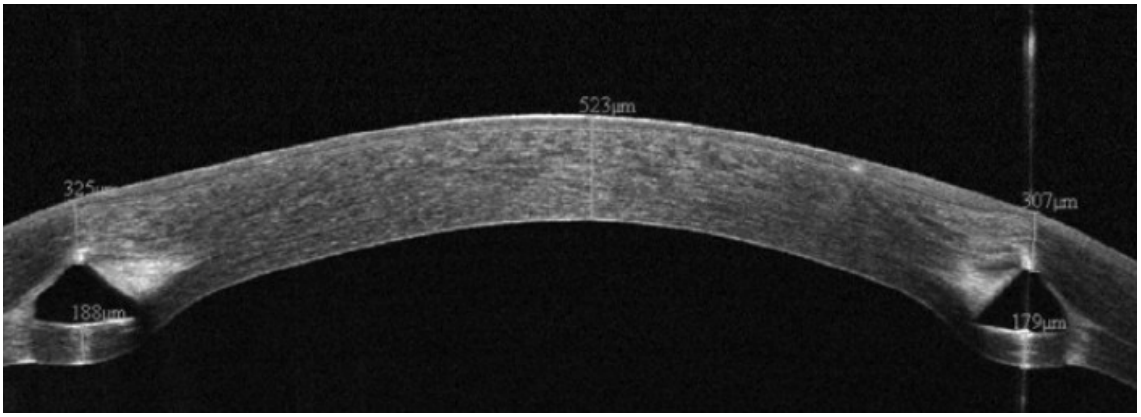


Figura 35 – Corte transversal con OCT-SA de unos segmentos de anillo de sección transversal triangular de Ferrara.

Keraring® Mediphacos, Brasil

La empresa Mediphacos de Brasil fue la primera en comercializar los segmentos triangulares de Ferrara. La principal ventaja de la sección triangular, según asegura la empresa distribuidora, es el efecto prismático que produce que permite evitar los fenómenos fóticos como los halos el glare. Al igual que los INTACS están fabricados en PMMA y existen dos modelos distintos que se diferencian por su sección transversal y su diámetro.

Modelo SI-5

Son segmentos para zonas ópticas de 5 mm con un radio interno de 4,4 mm y uno externo de 5,6 mm. Está disponible en 7 longitudes de arco distintas: 90º, 120º, 160º, 210º, 325º y 340º. En función de los grados de arco podemos encontrar diferentes espesores que van de 150 micras a 350 micras en saltos de 50 micras. La base del triángulo es de 600 micras.

Modelo SI-6

El diámetro de zona óptica de estos segmentos es de 5,5 mm y de 6 mm con un diámetro interno de 5,4 mm y uno externo de 6,6 mm. Está disponible en menos longitudes de onda que el modelo anterior: 90º, 120º, 150º, 210º y 340º. La relación de espesores de los anillos es exactamente igual al anillo anterior. En este caso la base del segmento es de 800 micras.

FerraraRing® AJL, España

Los segmentos de la casa AJL presentan dos particularidades importantes a reseñar. Al igual que todos los demás están fabricados en PMMA pero, en este caso, contienen un filtro amarillo que ayudaría a disminuir los deslumbramientos. Por otro lado, los vértices de ambos segmentos son truncados con lo que realmente se podrían considerar de sección trapezoidal.

Modelo AFR

Segmento utilizado en zona óptica de 5 mm con un diámetro interno de 4,6 mm y uno externo de 5,6 mm. Se trata de un triángulo isósceles con base de 600 micras y ápex truncado de 40 micras. Está disponible en las siguientes longitudes de arco: 90º, 120º, 140º, 150º, 160º 180º, 210º, 320º y otras longitudes customizadas. El rango de espesores va de 150 micras a 300 micras en saltos de 50 micras.

Modelo AFR6

En este modelo la zona óptica es de 6 mm y por ellos los diámetros son algo mayores, siendo el interno de 5,4 mm y el externo de 6,6 mm. La base del triángulo es de 800 micras y en este caso se trata de un triángulo escaleno con ápex truncado de 120 micras de longitud. Está disponible en las mismas longitudes de onda y en el mismo rango de espesores que el segmento de 5 mm.

Cornealring® Visiontech, Brasil

La diferencia fundamental de estos segmentos respecto a los dos anteriores radica en su sección transversal que se considera triangular fusiforme. El objetivo de este nuevo diseño es el de intentar evitar espacios vacíos en los límites del segmento donde se podrían depositar residuos indeseados. En este caso, únicamente están disponibles los segmentos de zona óptica de 5 mm con 4 longitudes de arco disponibles 90º, 120º, 155º y 220º. Respecto a la relación de espesores se pueden encontrar de 150 a 350 micras en saltos de 50 micras.

2.2.3. Anillos

A diferencia de los precedentes, se trata de un anillo completo y cerrado de 360º **(Figura 36)**. La compañía austriaca Dioptex fabrica el anillo conocido como Myoring® compuesto de PMMA. Este anillo ligeramente flexible se puede insertar por una incisión corneal de 5,5 mm. Posee una sección transversal cóncavo-convexa, siendo la superficie anterior convexa. Está disponible en varios diámetros

desde 5 mm hasta 8 mm. Los espesores utilizables oscilan entre las 200 micras y las 320 micras. Este tipo de anillo tiene indicaciones en miopías hasta 20 dioptrías y en ectasias corneales muy centrales como en el patrón "nipple". La casa comercial recomienda un mínimo espesor corneal de 350 micras para poder implantar el anillo en ectasias.

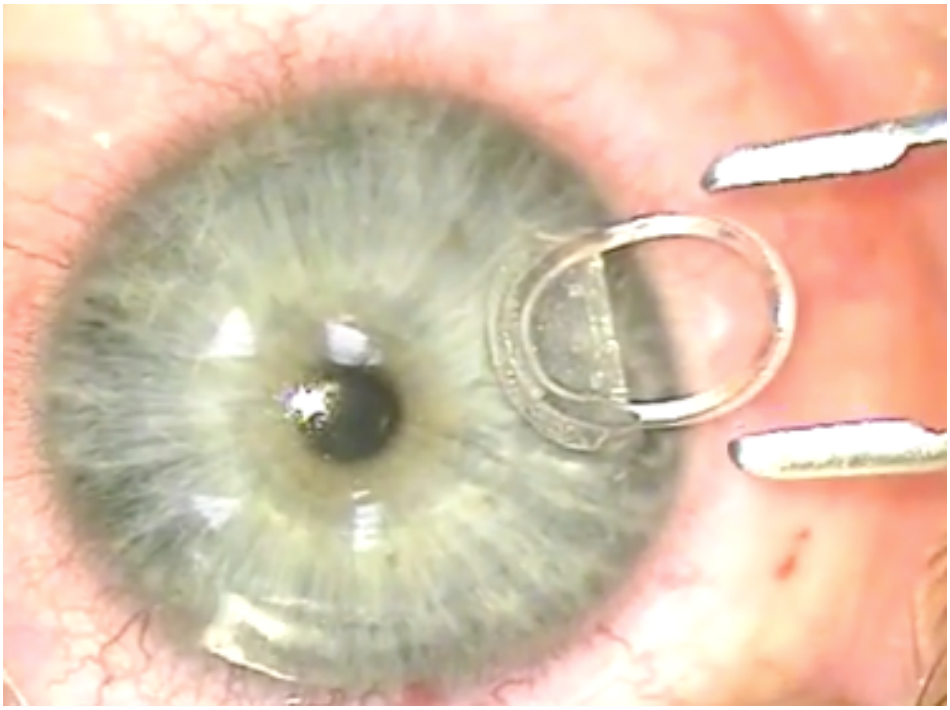


Figura 36 – Momento intraoperatorio de la inserción un anillo completo Myoring en una córnea con queratocono.

2.2.4. Segmentos de anillos asimétricos

Recientemente, y muy ligado al tema principal de esta tesis, han aparecido publicados dos artículos que tratan unos segmentos de anillo que no mantienen la uniformidad de espesor a lo largo de toda su longitud de arco.

VISSUMRING, Alicante España

Se trata de un segmento de anillo de 353º con una sección transversal cuadrangular. Posee un diámetro interno de 5,5 mm y una base de 800 micras de ancho. Está compuesto por dos secciones asimétricas que pueden variar de 90 a 160 grados de longitud de arco. El grosor de cada una de las secciones puede personalizarse entre las 150 micras y las 350 micras **(Figura 37)**. Los resultados aportados por los autores recalcan que este tipo de segmento es capaz de reducir el equivalente esférico en más de 7 dioptrías. Estos importantes resultados chocan con la realidad descrita de tener que explantar 5 de 30 segmentos debido a *melting* corneal severo[286].

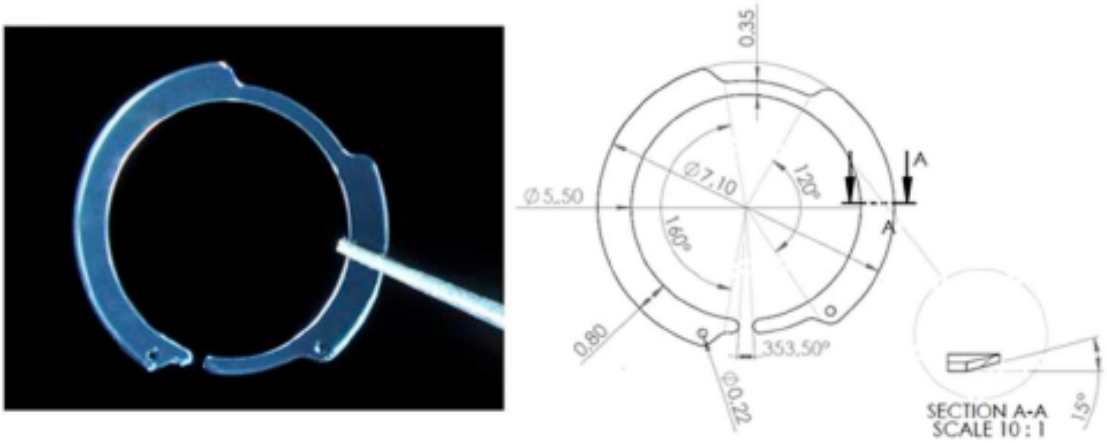


Figura 37 – Aspecto macroscópico del anillo VISSUMRING junto a sus dimensiones específicas en el esquema de la derecha. Extraído de Vega-Estrada et al.[286]

Keraring AS®, Mediphacos Brasil

Este modelo de segmento de anillo está fabricado en PMMA y contiene un filtro bloqueador para los rayos UV. De sección transversal triangular, tiene una zona óptica de 5 mm, una base del triángulo de 600 micras y dos posibles longitudes de

arco de 160º y de 330º. La característica diferencial de este segmento es que el espesor aumenta de 100 micras desde un extremo hasta el otro. Actualmente se encuentran disponibles dos tipos de espesores 150/250 micras y 200/300 micras. El aumento del espesor puede presentar a favor de las agujas del reloj o en contra[287].

2.3. Mecanismo de acción de los anillos y segmentos de anillos intracorneales

La comprensión del mecanismo de acción de los anillos y SAIC comienza por la asimilación de dos teorías comprobadas. Por un lado, la famosa "ley de espesores de Barraquer" que dice que cuando se añade un material en la periferia corneal o se sustrae tejido del centro, se consigue un aplanamiento central. Por ello, es fácil comprender como al añadir un SAIC en la periferia corneal se pueda conseguir un aplanamiento central[272].

Sin embargo, esta teoría de espesores choca con dos características de los anillos. La primera es la profundidad de implantación de los anillos. Aunque existen diferentes niveles de profundidad posibles, en general se asume que una profundidad correcta de implantación de un SAIC es entre el 70% y el 80% del espesor corneal en la zona del implante. Al ser implantados en un plano tan profundo, los SAIC ejercen una fuerza dirigida hacia la cara endotelial y no hacia la cara anterior de la córnea. Este hecho no explica el efecto refractivo de los anillos puesto que, como se sabe la principal superficie refractiva de la córnea es la anterior.

Por otro lado, para entender cómo funcionan los anillos es fundamental conocer el efecto sectorial que producen. La tensión que generan los extremos de

cualquier SAIC aplana el meridiano corneal que se encuentra justo por delante de ellos. A su vez, el meridiano que cruza el cuerpo del anillo se incurvará.

La profundidad de implantación del anillo y el efecto sectorial de los SAIC contradice en parte la "ley de espesores de Barraquer" lo que indica que existe un efecto biomecánico que se suma.

Los SAIC actúan como elementos espaciadores dentro del estroma corneal produciendo que las lamelas corneales alteren su recorrido. Las lamelas anteriores deberán rodear el SAIC por encima, alargando su camino y en consecuencia aumentando su tensión. Esta tensión de las lamelas anteriores es la que explica el efecto refractivo de los anillos. Por su parte las lamelas posteriores se ven relajadas puesto que pierden curvatura **(Figura 38)**. Este cambio de recorrido puede verse afectado por la sección transversal, por la altura, por la longitud de arco del anillo y por la zona óptica donde se implanten.

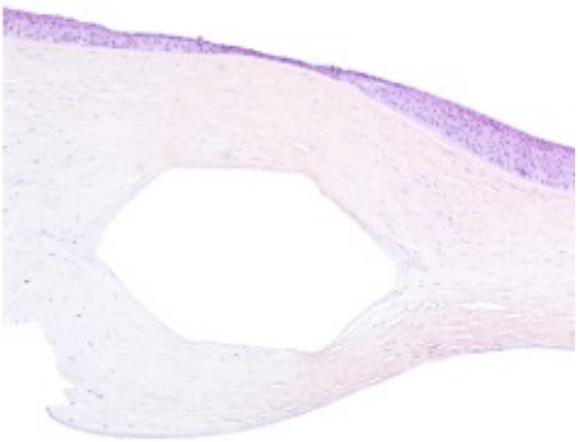


Figura 38 – Corte histológico de una córnea con un anillo de sección transversal hexagonal en el que se aprecia la desviación de las lamelas anteriores y posteriores. En este caso se observa bien como el epitelio que se localiza justo encima del segmento se encuentra muy adelgazado para compensar la deformidad estromal.

Sección transversal:

La geometría de la sección transversal de cualquier SAIC permite entender su mayor o menor efecto biomecánico. Las SAIC con sección transversal triangular y base plana no paralela a la curvatura corneal producen un mayor efecto tensional que los anillos hexagonales de base angulada debido a que en los primeros existe una mayor desviación de las lamelas corneales al rodear el anillo. En su día se propuso que existía una rotación de los SAIC triangulares en el postoperatorio inmediato que producía un efecto torsor adicional. Pero recientemente, Kling ha desechado esta teoría insistiendo en que el efecto se debe a la inserción de un implante rígido triangular en una córnea blanda y curvada[288].

Altura o espesor:

Cuanto mayor espesor tenga un SAIC más se tendrán que desviar las lamelas corneales para poder rodearlo y por lo tanto mayor será el efecto de tensión. En definitiva, a mayor espesor mayor efecto.

Longitud de arco:

La distancia entre los extremos de un SAIC es inversamente proporcional al efecto que producen. Si los dos extremos de un anillo se encuentran cerca (por ejemplo, en un SAIC de 90º), la tensión que se produce en el estroma se ve compactada en esa pequeña zona siendo mayor. Por ello, en general se prefieren anillos de pequeña longitud de arco para tratar astigmatismos elevados.

Diámetro de implantación:

Cuanto menor sea el diámetro del SAIC (es decir, cuanto menor se la zona óptica de implantación), más se concentrará su efecto en la córnea central y mayor efecto de aplanamiento se conseguirá. Por eso en queratoconos centrales tipo *nipple o bow-tie* se prefiere el uso de anillos de 5 mm y con queratoconos excéntricos anillos de 6 mm. La gran desventaja de usar SAIC en zonas ópticas pequeñas es la posibilidad de presentar fenómenos disfotópsicos.

En definitiva, los SAIC y los anillos funcionan teniendo en cuenta la teoría biomecánica y su efecto varía en función de su espesor, longitud de arco, zona óptica, sección transversal y también de la profundidad de implantación, de anchura del túnel de implantación y de la reacción inflamatoria que producen en el postoperatorio.

2.4. Estrategias de implantación de anillos

2.4.1. Estrategias basadas en ejes de referencia

Desde que se empezó a colocar SAIC en pacientes con queratocono se ha intentado obtener un nomograma ideal que pudiera servir de guía para todos los cirujanos del mundo. Los primeros intentos para intentar unificar criterios los impulsó Ferrara quien basó su nomograma en el grado de queratocono del paciente. A todos los pacientes los trataba con SAIC de 5 mm de diámetro y en función del estadio del queratocono implantaba anillos con mayor o menor espesor **(Figura 39)**. Esta primera aproximación fue rápidamente desechada por

el gran número de hiper e hipocorrecciones que producía. Intentando seguir con la misma idea, Ferrara y Torquetti quisieron basar el implante en el equivalente esférico pero de nuevo los errores refractivos eran demasiado elevados[289].

Diameter 5.00 mm	Thickness	Diopters to be corrected
Frustre	0,150 mm	– 2.00 to – 4.00
Cone I	0,200 mm	– 4.25 to – 6.00
Cone II	0,250 mm	– 6.25 to – 8.00
Cone III	0,300 mm	– 8.25 to –10.00
Cone IV	0,350 mm	– 10.25 to –12.00

Figura 39 – Primer nomograma de Ferrara basado en el estadio del queratocono.

No fue hasta años después de su primer nomograma que Ferrara consideró que la cirugía con SAIC no era una cirugía refractiva sino una ortopédica y recuperadora. A partir de ese momento la refracción del paciente pasó a un segundo plano y entró en juego lo que hoy conocemos como eje de referencia. El meridiano topográfico más plano corresponde a ese eje de referencia y es a partir del cual se analiza cualquier queratocono. La distribución del área ectásica en relación con el eje de referencia permite distinguir cuatro morfologías:

1) La totalidad del área ectásica se encuentra localizada a un lado del eje de referencia.
2) Un 75% del área ectásica se encuentra localizada a un lado del eje de referencia.
3) Un 66% del área ectásica se encuentra localizada a un lado del eje de referencia.
4) Un 50% del área ectásica se encuentra localizada a un lado del eje de referencia (fenotipos *nipple y bow-tie)*.

En función de la morfología y de la cantidad de astigmatismo topográfico se indica el implante de uno o dos segmentos, así como su espesor.

En queratoconos paracentrales (morfologías 1, 2 y 3), Ferrara optaba por usar segmentos de 160º que variaban en espesor en función del astigmatismo topográfico.

Por su parte, los queratoconos centrales de la morfología 4 tenían un tratamiento muy bien diferenciado. En el patrón tipo *nipple* la estrategia consistía en implantar un segmento de 210º de arco cuyo espesor variaba en función del equivalente esférico según la siguiente tabla. Los resultados obtenidos mostraron que a mayor grosor del segmento mayor descenso de la queratometría pasando de una reducción de 2,91 D de media en los segmentos de 150 micras a 7,95 D de media en los segmentos de 300 micras[290].

Respecto al fenotipo *bow-tie,* Ferrara propuso implantar dos segmentos de 160º en el meridiano más plano incrementando el espesor en función del astigmatismo topográfico **(Figura 40)**

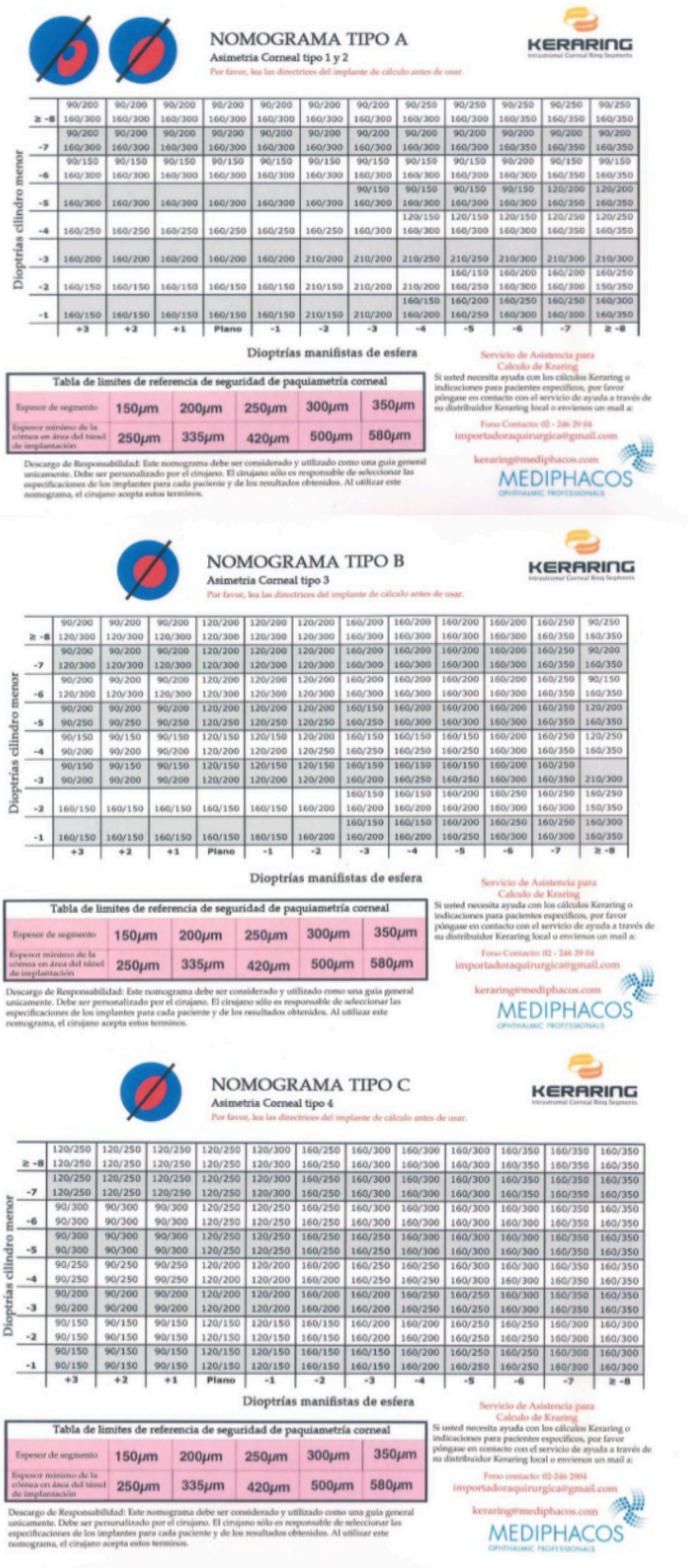
Topographic astigmatism (D)	Segment thickness
<2.00	150 / 150
2.25 to 4.00	200 / 200
4.25 to 6.00	250 / 250
> 6.25	300 / 300

Figura 40 – Nomograma de tratamiento en fenotipos bow-tie de Ferrara.

Años más tarde, en 2009, aparecería la estrategia de implantación de SAIC más utilizada por los cirujanos hasta el día de hoy. Se trata del nomograma diseñado por la empresa brasileña Mediphacos que se guió por las averiguaciones

de Ferrara **(Figura 41)**. En este nomograma también existe un eje de referencia, pero en este caso no siempre coincide con el meridiano topográfico más plano. En esta ocasión entra en juego la agudeza visual mejor corregida. Si la agudeza visual mejor corregida es superior a 0,5 el eje de referencia corresponderá al eje refractivo. Por el contrario, si la agudeza visual corregida es inferior a 0,5 el eje de referencia será el comático o el topográfico.

Los resultados obtenidos con el uso de este nomograma han sido muy satisfactorios y esa es la razón principal por la que se sigue utilizando. Se han observado mejoras a nivel de la agudeza visual sin y con corrección, de las queratometrías y del equivalente esférico en una gran mayoría de pacientes[291].



NOMOGRAMA TIPO A

Asimetria Corneal tipo 1 y 2

Por favor, lea las directrices del implante de cálculo antes de usar.

KERARING

Intrastromal Corneal Ring Segments

Dioptrías cilindro menor	+3	+2	+1	Plano	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	≥ -8
≥ -8	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/250 160/300	90/250 160/300	90/250 160/350	90/250 160/350	90/250 160/350
-7	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/300	90/200 160/350	90/200 160/350	90/200 160/350
-6	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/200 160/300	90/150 160/350	90/150 160/350
-5	160/300	160/300	160/300	160/300	160/300	160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	90/150 160/300	120/200 160/350	120/200 160/350
-4	160/250	160/250	160/250	160/250	160/250	160/250	160/300	120/150 160/300	120/150 160/300	120/150 160/300	120/250 160/350	120/250 160/350
-3	160/200	160/200	160/200	160/200	160/200	210/200	210/200	210/250	210/250	210/300	210/300	210/300
-2	160/150	160/150	160/150	160/150	160/150	210/150	210/200	210/200	160/150 160/250	160/200 160/300	160/200 160/300	160/250 150/350
-1	160/150	160/150	160/150	160/150	160/150	210/150	210/200	160/150 160/200	160/200 160/250	160/250 160/300	160/250 160/300	160/300 160/350

Dioptrías manifistas de esfera

Tabla de limites de referencia de seguridad de paquiametría corneal

Espesor de segmento	150µm	200µm	250µm	300µm	350µm
Espesor mínimo de la córnea en área del túnel de implantación	250µm	335µm	420µm	500µm	580µm

Descargo de Responsabilidad: Este nomograma debe ser considerado y utilizado como una guía general unicamente. Debe ser personalizado por el cirujano. El cirujano sólo es responsable de seleccionar las especificaciones de los implantes para cada paciente y de los resultados obtenidos. Al utilizar este nomograma, el cirujano acepta estos terminos.

Servicio de Asistencia para Calculo de Kraring

Si usted necesita ayuda con los cálculos Kerarings o indicaciones para pacientes específicos, por favor póngase en contacto con el servicio de ayuda a través de su distribuidor Kerarings local o envíenos un mail a:

Fono Contacto: 02 - 246 29 04

importadoraquirurgica@gmail.com

keraring@mediphacos.com

MEDIPHACOS

OPHTHALMIC PROFESSIONALS

NOMOGRAMA TIPO B

Asimetria Corneal tipo 3

Por favor, lea las directrices del implante de cálculo antes de usar.

KERARING

Intrastromal Corneal Ring Segments

Dioptrías cilindro menor	+3	+2	+1	Plano	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	≥ -8
≥ -8	90/200 120/300	90/200 120/300	90/200 120/300	120/200 120/300	120/200 120/300	120/200 120/300	160/200 160/300	160/200 160/300	160/200 160/300	160/200 160/300	160/250 160/350	90/250 160/350
-7	90/200 120/300	90/200 120/300	90/200 120/300	120/200 120/300	120/200 120/300	120/200 120/300	160/200 160/300	160/200 160/300	160/200 160/300	160/200 160/300	160/250 160/350	90/200 160/350
-6	90/200 120/300	90/200 120/300	90/200 120/300	120/200 120/300	120/200 120/300	120/200 120/300	160/200 160/300	160/200 160/300	160/200 160/300	160/200 160/300	160/250 160/350	90/150 160/350
-5	90/200 90/250	90/200 90/250	90/200 90/250	120/200 120/250	120/200 120/250	120/200 120/250	160/150 160/250	160/200 160/300	160/200 160/300	160/200 160/300	160/250 160/350	120/200 160/350
-4	90/150 90/200	90/150 90/200	90/150 90/200	120/150 120/200	120/150 120/200	120/200 120/250	160/150 160/250	160/150 160/250	160/150 160/250	160/200 160/300	160/250 160/350	120/250 160/350
-3	90/150 90/200	90/150 90/200	90/150 90/200	120/150 120/200	120/150 120/200	120/150 120/200	160/150 160/200	160/150 160/250	160/150 160/250	160/200 160/300	160/250 160/350	210/300
-2	160/150	160/150	160/150	160/150	160/150	160/200	160/150 160/200	160/150 160/200	160/200 160/250	160/250 160/300	160/250 160/350	160/250 150/350
-1	160/150	160/150	160/150	160/150	160/150	160/200	160/150 160/200	160/150 160/200	160/200 160/250	160/250 160/300	160/250 160/300	160/300 160/350

Dioptrías manifistas de esfera

Tabla de limites de referencia de seguridad de paquiametría corneal

Espesor de segmento	150µm	200µm	250µm	300µm	350µm
Espesor mínimo de la córnea en área del túnel de implantación	250µm	335µm	420µm	500µm	580µm

Descargo de Responsabilidad: Este nomograma debe ser considerado y utilizado como una guía general unicamente. Debe ser personalizado por el cirujano. El cirujano sólo es responsable de seleccionar las especificaciones de los implantes para cada paciente y de los resultados obtenidos. Al utilizar este nomograma, el cirujano acepta estos terminos.

Servicio de Asistencia para Calculo de Kraring

Si usted necesita ayuda con los cálculos Kerarings o indicaciones para pacientes específicos, por favor póngase en contacto con el servicio de ayuda a través de su distribuidor Kerarings local o envíenos un mail a:

Fono Contacto: 02 - 246 29 04

importadoraquirurgica@gmail.com

keraring@mediphacos.com

MEDIPHACOS

OPHTHALMIC PROFESSIONALS

NOMOGRAMA TIPO C

Asimetria Corneal tipo 4

Por favor, lea las directrices del implante de cálculo antes de usar.

KERARING

Intrastromal Corneal Ring Segments

Dioptrías cilindro menor	+3	+2	+1	Plano	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	≥ -8
≥ -8	120/250 120/250	120/250 120/250	120/250 120/250	120/250 120/250	120/300 120/300	160/250 160/250	160/300 160/300	160/300 160/300	160/300 160/300	160/350 160/350	160/350 160/350	160/350 160/350
-7	120/250 120/250	120/250 120/250	120/250 120/250	120/250 120/250	120/300 120/300	160/250 160/250	160/300 160/300	160/300 160/300	160/300 160/300	160/350 160/350	160/350 160/350	160/350 160/350
-6	90/300 90/300	90/300 90/300	90/300 90/300	120/250 120/250	120/250 120/250	160/250 160/250	160/300 160/300	160/300 160/300	160/300 160/300	160/300 160/300	160/350 160/350	160/350 160/350
-5	90/300 90/300	90/300 90/300	90/300 90/300	120/250 120/250	120/250 120/250	160/250 160/250	160/250 160/250	160/300 160/300	160/300 160/300	160/300 160/300	160/350 160/350	160/350 160/350
-4	90/250 90/250	90/250 90/250	90/250 90/250	120/200 120/200	120/200 120/200	160/200 160/200	160/250 160/250	160/250 160/250	160/300 160/300	160/300 160/300	160/350 160/350	160/350 160/350
-3	90/200 90/200	90/200 90/200	90/200 90/200	120/200 120/200	120/200 120/200	160/200 160/200	160/200 160/200	160/250 160/250	160/250 160/250	160/300 160/300	160/350 160/350	160/350 160/350
-2	90/150 90/150	90/150 90/150	90/150 90/150	120/150 120/150	120/150 120/150	160/150 160/150	160/200 160/200	160/200 160/200	160/250 160/250	160/250 160/250	160/300 160/300	160/300 160/300
-1	90/150 90/150	90/150 90/150	90/150 90/150	120/150 120/150	120/150 120/150	160/150 160/150	160/150 160/150	160/200 160/200	160/250 160/250	160/250 160/250	160/300 160/300	160/300 160/300

Dioptrías manifistas de esfera

Tabla de limites de referencia de seguridad de paquiametría corneal

Espesor de segmento	150µm	200µm	250µm	300µm	350µm
Espesor mínimo de la córnea en área del túnel de implantación	250µm	335µm	420µm	500µm	580µm

Descargo de Responsabilidad: Este nomograma debe ser considerado y utilizado como una guía general unicamente. Debe ser personalizado por el cirujano. El cirujano sólo es responsable de seleccionar las especificaciones de los implantes para cada paciente y de los resultados obtenidos. Al utilizar este nomograma, el cirujano acepta estos terminos.

Servicio de Asistencia para Calculo de Kraring

Si usted necesita ayuda con los cálculos Kerarings o indicaciones para pacientes específicos, por favor póngase en contacto con el servicio de ayuda a través de su distribuidor Kerarings local o envíenos un mail a:

Fono contacto: 02-246 2904

importadoraquirurgica@gmail.com

keraring@mediphacos.com

MEDIPHACOS

OPHTHALMIC PROFESSIONALS

Figura 41 - Nomograma de la empresa brasileña Mediphacos basada en ejes de referencia, asimetría, refracción y agudeza visual.

2.4.2. Estrategias basadas en asfericidad

Tras una década estudiando los resultados obtenidos con el uso del nomograma basado en el eje de referencia, Ferrara observó que a pesar de mejorar el incurvamiento corneal, algunos pacientes no mejoraban su agudeza visual. A partir de ese momento empezó a considerar la asfericidad como un parámetro fundamental en la calidad visual y por ello lo incorporó en su nuevo nomograma. La asfericidad (Q) nos da información sobre la forma de la córnea teniendo en cuenta los radios de curvatura de la misma en toda su extensión. En general, una córnea normal posee un radio de curvatura mayor en el centro que en la periferia. Así la córnea se va aplanando conforme se va alejando del centro. La diferencia en valor absoluto entre dichos radios es lo que llamamos asfericidad, y una córnea normal es de aproxiamadamente -0,2. Decimos que la córnea normal es ligeramente prolata.

Ferrara relacionó que a mayor asfericidad mayor era la queratometría central. Por lo tanto, en queratoconos, generalmente nos encontramos con córneas hiperprolatas con una Q con valores muy negativos. A partir de esta observación, la estrategia propuesta para el implante de SAIC se base en[292]:

- si la asfericidad es mayor a – 0,25 se implanta un segmento de 160º en el eje topográfico más plano.
- si la asfericidad se encuentra entre -0,25 y -1,25; se implantarán uno o dos segmentos de 160º.
- si la asfericidad es menor de -1,25 se implantará un segmento de 210º en los fenotipos *nipple* y dos segmentos en el resto de casos.

2.4.3. Estrategias basadas en el fenotipo del queratocono

Esta estrategia se centra en la morfología del queratocono tal y como la describe el Dr. Alfonso y como hemos reproducido en el apartado 1.6 de esta tesis. Basándonos en esa clasificación, existen 5 fenotipos distintos de queratocono. En la tesis doctoral del Dr. Carlos Lisa Fernández, se describen las estrategias de implante de SAIC en función de los 5 fenotipos descritos **(Figura 42)**:

- *Fenotipo con alta asfericidad (nipple):* implante de un único anillo con diámetro de 5 mm de más de 180º de longitud de arco (210º es el ideal) y con un espesor de 200 micras a implantar en el eje 90º-270º.
- *Fenotipo con asfericidad baja y astigmatismo regular (bow-tie):* implante de dos segmentos enfrentados de menos de 180º de longitud de arco con diámetro de 5 mm y un espesor de 150 micras a implantar en el eje topográfico más plano.
- *Fenotipo con asfericidad baja y ejes topográfico y comático coincidentes (croissant):*
    - Eje de implante: eje topográfico más plano
    - Diámetro del implante: 6 mm si la localización es paracentral y 5 mm si es central
    - Longitud de arco: en función del astigmatismo topográfico:
        - 150º si astigmatismo entre 1,5 y 3 D
        - 120º si astigmatismo entre 3 y 4,5 D
        - Dos segmentos enfrentados de 120º y 90º si astigmatismo entre 4,5 y 6D
    - Espesor: en función del espesor de la córnea en la zona del implante:

        - 150 micras si espesor corneal entre 400 y 450 micras
        - 200 micras si espesor corneal entre 450 y 500 micras
        - 250 micras si espesor corneal entre 500 y 500 micras

- *Fenotipo con asfericidad baja y ejes topográfico y comático no coincidentes (pato):*
    - Eje de implante: eje topográfico más plano
    - Diámetro del implante: 6 mm si la localización es paracentral y 5 mm si es central
    - Longitud de arco: en función del astigmatismo topográfico:
        - 150º si astigmatismo entre 1,5 y 3 D
        - 120º si astigmatismo entre 3 y 4,5 D
    - Espesor: en función del espesor de la córnea en la zona del implante:
        - 150 micras si espesor corneal entre 400 y 450 micras
        - 200 micras si espesor corneal entre 450 y 500 micras
        - 250 micras si espesor corneal entre 500 y 500 micras
- *Fenotipo con asfericidad baja y ejes topográficos y comáticos perpendiculares (snowman):*
    - Eje del implante: eje comático
    - Diámetro del implante: 6 mm si la localización es paracentral y 5 mm si es central
    - Longitud de arco: 150º en todos los casos
    - Espesor: 150 micras en todos los casos

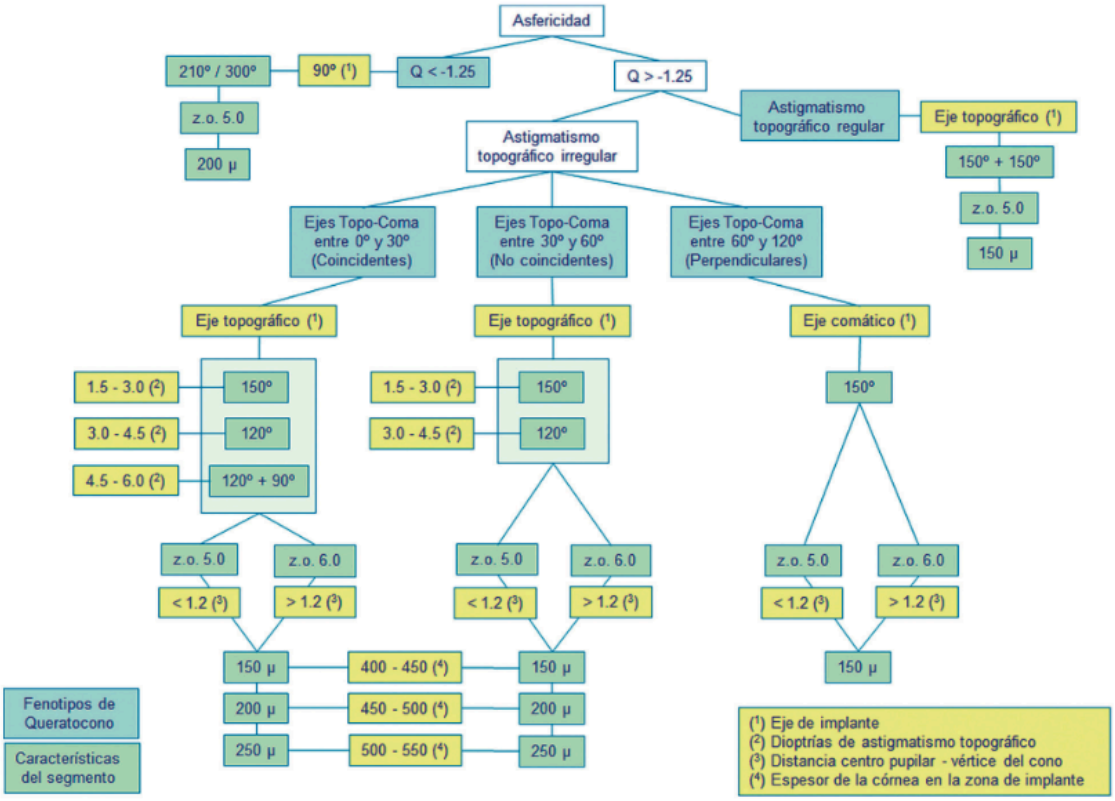


Figura 42 – Nomograma de tratamiento del queratocono basado en fenotipos (extraído de la Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología: Astigmatismo métodos diagnósticos y terapéuticos).

2.4.4 Resultados obtenidos con segmentos intracorneales

La eficacia y seguridad de los segmentos intracorneales para el tratamiento del queratocono ha sido demostrada ampliamente en la literatura durante los últimos años.[293] Los estudios se han fundamentado en los resultados topográficos refractivos y visuales. En estas tres parcelas, los segmentos han obtenido resultados excelentes. La agudeza visual sin corrección y corregida mejora tras el uso de los segmentos.[294] Existe una disminución del astigmatismo y del equivalente esférico.[295] Se han encontrado mejoras en la elevación de la cara anterior y de la cara posterior de la córnea. Su aplanamiento favorece en muchos

casos la disminución del equivalente esférico al reducir la longitud axial del ojo en detrimento de la cámara anterior.[278] Este efecto de aplanamiento sobre ambas superficies de la córnea permite una mejora en la asfericidad, mejorando el valor de Q hacia uno más cercano a cero. Sin embargo, a pesar de todas las mejoras que pueden ofrecer los segmentos de anillo para los pacientes con queratocono, en numerosas ocasiones los resultados se han considerado pobres; hasta el punto que se han descrito recolocaciones del segmento en un segundo tiempo quirúrgico e incluso explantes del mismo por no alcanzar el objetivo fijado preoperatoriamente.[296–298] Estos inesperados resultados se han dado por una mala corrección en el coma y en las aberraciones de alto orden. Lyra ya se dio cuenta de estos resultados al estudiar las correlaciones entre los cambios topográficos y la ganancia en líneas de visión.[278] Pudo determinar que existe una pobre correlación entre la elevación anterior y la ganancia en líneas de visión y entre la K2 y el astigmatismo de la cara posterior y la mejora en líneas de visión.

Estos resultados poco satisfactorios se han intentado explicar en varias teorías. Vega-Estrada propone en su artículo que la causa de estos resultados es la diferente biomecánica corneal encontrada en las córneas con queratocono. Esta biomecánica que podría conllevar una influencia positiva en la topografía corneal y en el defecto de refracción, podría tener un impacto negativo en el paciente al no corregir las aberraciones. Otra teoría, menos seductora, que propone el autor en el mismo artículo se basa en que la introducción de un elemento sintético en el estroma de un paciente con queratocono, modifica la distribución de las lámelas corneales que podrían llevar a un cambio en el índice de refracción de la córnea.[299] Por su parte Piñero y col., apunta a un planteamiento más interesante para el devenir de esta tesis. Explica que el efecto de los anillos intracorneales no es el

mismo para todos los queratoconos. Explica que el grosor y la longitud de arco del anillo pueden ser relevantes para el cambio final en las medidas queratométricas pero que la decisión de implantar un segmento no debería estar basada únicamente en las queratometrías como se ha hecho durante mucho tiempo en los nomogramas basados en los ejes de referencia. La disminución de la agudeza visual en los pacientes con queratocono no viene dada solamente por el aumento en la curvatura corneal sino que también se debe al astigmatismo generado, a la asfericidad, a las aberraciones de alto orden, al coma y también al fenotipo de la ectasia.[195]



3

JUSTIFICACIÓN

3. JUSTIFICACIÓN

La evolución en el conocimiento sobre el queratocono ha permitido que se entienda la enfermedad en una dimensión más completa. De este modo, las queratometrías no son el único elemento importante. Los estudios a lo largo de los años de dos oftalmólogos españoles, Alió y Alfonso, han demostrado que las aberraciones, la asfericidad y los diferentes fenotipos son de suma relevancia para el correcto manejo del queratocono.

Sin embargo, a pesar del nuevo conocimiento teórico, se sigue tratando el queratocono con los mismos segmentos de anillo que hace 15 años. No ha variado el material y siguen siendo de base y espesor constante a lo largo de su longitud de arco. En estos momentos, se están tratando queratoconos con fenotipos distintos, asfericidades distintas y aberraciones distintas con segmentos de anillo idénticos. ¿Cómo se pueden tratar varias variantes de un mismo problema con un solo dispositivo? ¿Por qué la evolución en la teoría del queratocono y en el uso de los segmentos no ha avanzado paralelamente?

Las diferentes subespecialidades dentro de la oftalmología han sabido avanzar en sus tratamientos de manera acompasada con los descubrimientos teóricos. Existen múltiples ejemplos, como las lentes intraoculares tóricas para el manejo del astigmatismo corneal (en lugar de las incisiones), el uso de inyecciones intravítreas para el tratamiento de las membranas neovasculares o el edema macular diabético (en lugar de la fotocoagulación con láser), etc.

Por ello creemos que es necesario y pertinente intentar individualizar el tratamiento de los pacientes con queratocono con segmentos de anillo diferentes a los que se utilizan en la actualidad. Estos segmentos de anillo tienen que ir

dirigidos a modelar la córnea adecuándose a las características fenotípicas y aberrométricas individuales para intentar obtener mejores resultados visuales. Si conseguimos que la correlación entre los resultados topográficos y aberrométricos y la ganancia en líneas de visión mejore respecto a los resultados actuales, los pacientes con queratocono podrían verse muy beneficiados por la implementación y el uso de estos nuevos dispositivos.



4

HIPÓTESIS

4. HIPÓTESIS

La implantación de segmentos de anillo progresivos de base y espesor variable producirían, teóricamente, un efecto diferente a lo largo de su longitud de arco respecto a los segmentos de anillo constantes, pudiendo ser utilizados de manera eficaz y segura en pacientes con fenotipos asimétricos y, en consecuencia, mejorar su rehabilitación visual.



5

OBJETIVOS

5. OBJETIVOS

1- Determinar en un modelo teórico-matemático de elementos finitos los cambios producidos tras la utilización de un segmento de anillo de espesor y base variable en el interior de una córnea normal comparándolos con los inducidos por los segmentos de espesor y base constantes.

2- Determinar en un modelo teórico-matemático de elementos finitos los efectos geométricos, estructurales y a nivel aberrométrico tras la utilización de un segmento de anillo de espesor y base variable en un queratocono simulado.

3- Evaluar los resultados clínicos de la implantación de un segmento triangular de Ferrara con base y espesor variable a lo largo de la longitud de arco en pacientes con un fenotipo de queratocono asimétrico.

4- Demostrar la eficacia y seguridad de este nuevo dispositivo.



6

ESTUDIO TEÓRICO Y MATEMÁTICO DE LOS SEGMENTOS DE ANILLO PROGRESIVOS

6. ESTUDIO TEÓRICO Y MATEMÁTICO DE LOS SEGMENTOS DE ANILLO PROGRESIVOS

6.1. Definición

El estudio teórico de cualquier dispositivo previamente a su uso es una práctica científica habitual dentro de cualquier proceso de implementación de un producto novedoso. Dentro de la subespecialidad de córnea, los modelos biomecánicos de la misma son extremadamente útiles no solo para conocer la respuesta teórica de la córnea frente a la implantación de un segmento de anillo si no para obtener una predicción lo más cercana a la realidad de los resultados postoperatorios en pacientes con queratocono. En esta rama de la ciencia, como en el conocimiento sobre el queratocono, los modelos han mejorado, se han refinado y tienen mayor precisión. Los modelos de membrana única con propiedades materiales elásticas lineares o viscoelásticas con los que se comenzaron a estudiar procedimientos sobre la córnea han quedado obsoletos.[300,301] Hoy en día, la mejor manera de estudiar teóricamente cualquier actuación sobre una córnea es un modelo de elementos finitos (MEF).[288,302]

El MEF permite obtener una solución numérica aproximada sobre un cuerpo, estructura o dominio (medio continuo) sobre el que están definidas ciertas ecuaciones diferenciales en forma débil o integral que caracterizan el comportamiento físico del problema, dividiéndolo en un número elevado de subdominios no-intersectantes entre sí denominados «elementos finitos». El conjunto de elementos finitos forma una partición del dominio también denominada discretización. Dentro de cada elemento se distinguen una serie de puntos representativos llamados «nodos». Dos nodos son adyacentes si pertenecen

al mismo elemento finito; además, un nodo sobre la frontera de un elemento finito puede pertenecer a varios elementos. El conjunto de nodos considerando sus relaciones de adyacencia se llama «malla». Los cálculos se realizan sobre una malla de puntos (llamados nodos), que sirven a su vez de base para la discretización del dominio en elementos finitos. El MEF, por tanto, se basa en transformar un cuerpo de naturaleza continua en un modelo discreto aproximado teniendo en cuenta que el conocimiento de lo que sucede en el interior del cuerpo aproximado, se obtiene mediante la interpolación de los valores conocidos en los nodos. En consecuencia, es una aproximación de los valores de una función a partir del conocimiento de un número determinado y finito de puntos.

6.2 Características de los segmentos de anillo progresivos

En este apartado vamos a definir el dispositivo en el que se basa el presente trabajo. Se trata del segmento de anillo AJL Pro+ (AJL Ophthalmic S.A., Vitoria, Álava, España) fabricado en polimetilmetacrilato (PMMA) con filtro natural para la luz azul. Este segmento ofrece un diseño asimétrico entre un extremo y otro **(Figura 43)**. Existe una progresión a lo largo de la longitud de arco del segmento del espesor y del tamaño de la base. Los anillos AJL Pro+ disponen de un único tipo de progresión respecto al tamaño de la base del segmento que varía desde las 600 micras en el sector más pequeño hasta las 800 micras en el extremo contrario. Respecto al espesor del segmento existen dos tipos de progresiones. Ambas comienzan, en el extremo más fino por 150 micras de espesor. En el otro extremo, una de las presentaciones alcanza las 250 micras y la otra llega hasta las 300 micras de grosor. Por otra parte, estos anillos se pueden encontrar en dos

longitudes de arco definidas de 160º y de 210º. Todos estos modelos se pueden encontrar para el tratamiento en dos zonas ópticas (de 5 mm y de 6 mm) tanto en el modelo en sentido horario como el antihorario **(Figura 44)**.

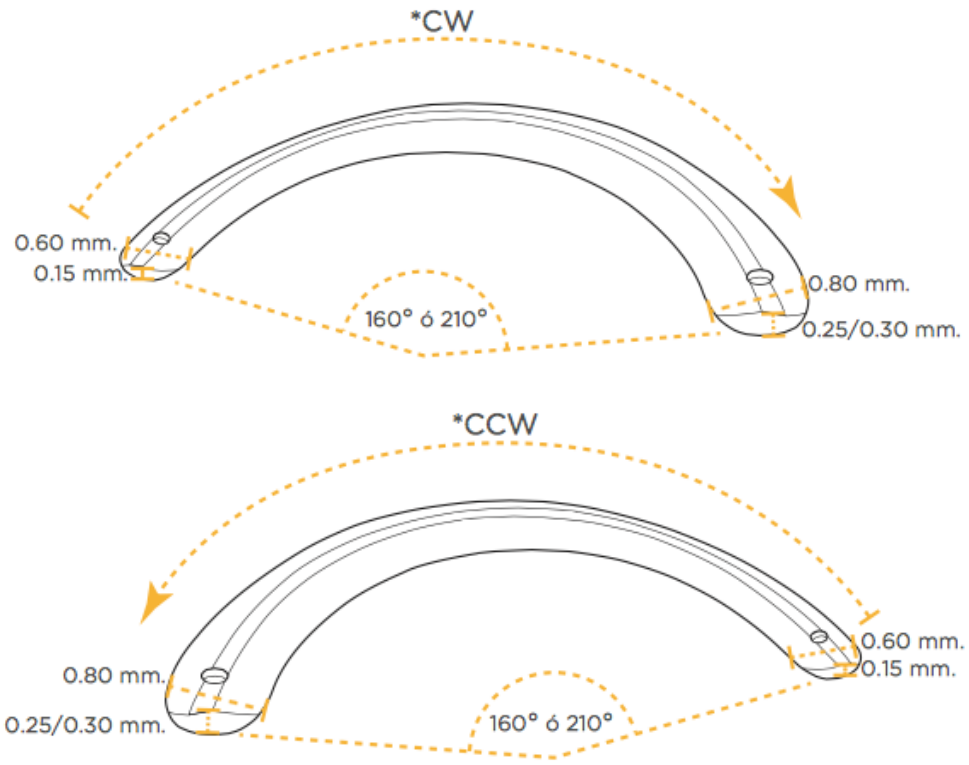


Figura 43 – Aspecto del diseño de los segmentos de anillos AJL Pro + con sus correspondientes medidas en la versión horaria (arriba) y antihoraria (abajo).

ANILLOS ASIMÉTRICOS DE ZONA ÓPTICA 5 MM.

Zona óptica	Grosor	Ancho	Arco
CW25160	0.15-0.25 mm.	0.60-0.80 mm.	160°
CCW25160	0.15-0.25 mm.	0.60-0.80 mm.	160°
CW30160	0.15-0.30 mm.	0.60-0.80 mm.	160°
CCW30160	0.15-0.30 mm.	0.60-0.80 mm.	160°
CW25210	0.15-0.25 mm.	0.60-0.80 mm.	210°
CCW25210	0.15-0.25 mm.	0.60-0.80 mm.	210°
CW30210	0.15-0.30 mm.	0.60-0.80 mm.	210°
CCW30210	0.15-0.30 mm.	0.60-0.80 mm.	210°

ANILLOS ASIMÉTRICOS DE ZONA ÓPTICA 6 MM.

Zona óptica	Grosor	Ancho	Arco
CW625160	0.15-0.25 mm.	0.60-0.80 mm.	160°
CCW625160	0.15-0.25 mm.	0.60-0.80 mm.	160°
CW630160	0.15-0.30 mm.	0.60-0.80 mm.	160°
CCW630160	0.15-0.30 mm.	0.60-0.80 mm.	160°
CW625210	0.15-0.25 mm.	0.60-0.80 mm.	210°
CCW625210	0.15-0.25 mm.	0.60-0.80 mm.	210°
CW630210	0.15-0.30 mm.	0.60-0.80 mm.	210°
CCW630210	0.15-0.30 mm.	0.60-0.80 mm.	210°

Figura 44 – Referencias de todos los modelos disponibles del segmento de anillo progresivo AJL Pro +.

6.3 Modelo matemático en 2D del efecto de los segmentos progresivos en córnea sana

La creación del modelo de elementos finitos fue, en un primer momento, complejo debido a la alta carga computacional que conllevaba. Por este motivo se limitó a un modelo en 2D. Para su creación se utilizó el software ANSYS (Mechanical APDL, Release 19.2, Canonsburg, Pennsylvania, U.S.A).

La geometría escogida se compuso de un tejido corneal de tres capas (epitelio, estroma anterior y estroma posterior) que estaba rígidamente fijado al limbo pero con posibilidad de rotación. Los radios de curvatura anterior y posterior se fijaron en 7,8 mm y 6,4 mm, respectivamente, similarmente al ojo esquemático de Gullstrand-LeGrand. El espesor corneal central se calculó para un espesor de 550 μm. Además, se creó una malla cuadrilátera de 385 elementos de PLANE183 (sólido estructural de 8 nodos) y se asignó un modelo material isotrópico transversal con las siguientes coordenadas esféricas:

$$\begin{bmatrix} \varepsilon_{rr} \\ \varepsilon_{cc} \\ \varepsilon_{cc} \\ \varepsilon_{cc} \\ \varepsilon_{cr} \\ \varepsilon_{rc} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{1}{E_r} & -\frac{v_{cr}}{E_c} & -\frac{v_{cr}}{E_c} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{v_{rc}}{E_r} & \frac{1}{E_c} & -\frac{v_{cc}}{E_c} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{v_{rc}}{E_r} & -\frac{v_{cc}}{E_c} & \frac{1}{E_c} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1+v_c}{E_c} & \frac{1}{2G_{cr}} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{2G_{rc}} \\ 0 & 0 & 0 & & & \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \sigma_{rr} \\ \sigma_{cc} \\ \sigma_{cc} \\ \sigma_{cc} \\ \sigma_{cr} \\ \sigma_{rc} \end{bmatrix}$$

En la que ε_{rr} es la deformación radial, ε_{cc} es la deformación circunferencial, ε_{rc} es la deformación por cizallamiento, σ_{rr} es el estrés radial, σ_{cc} es el estrés

circunferencial, σ_{rc} es el estrés por cizallamiento, υ_{cr} es la ratio de Poisson, υ_{cc} es la ratio de Poisson, E_r es el módulo radial de elasticidad, E_c es el módulo circunferencial de elasticidad y G_{rc} es el módulo de cizallamiento. Debido a que un modelo en 2D no puede describir completamente la complejidad de un anillo asimétrico en 3D, se realizaron dos modelos diferentes (**Figura 45**). En el primer modelo, se asumieron las condiciones de estrés axisimétricas. La axisimetría implica, en este contexto, que la geometría se consideró simétrica alrededor del eje que discurre desde el ápex corneal hasta la cabeza del nervio óptico (eje Y). En el segundo modelo, se asumió una condición de deformación plana. En este contexto, implica que la deformidad en la tercera dimensión es totalmente despreciada en comparación con las deformaciones transversales. Esta particularidad ocurre típicamente en cuerpos considerados como gruesos. En el caso de este modelo, la córnea es interpretada como la mitad de un cilindro.

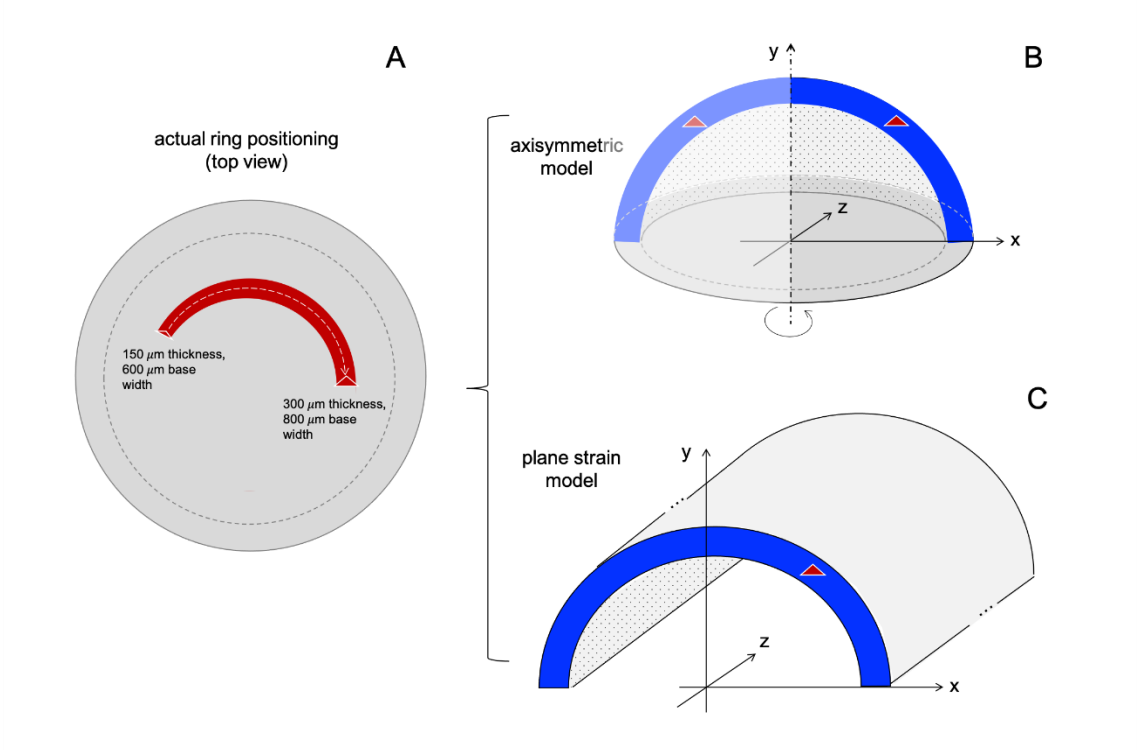


Figura 45 – Representación esquemática de los modelos empleados en el presente estudio. (A) Visión superior de la posición del segmento de anillo en la córnea mostrando la variación del espesor y la amplitud de la base. (B) Modelo axisimétrico en el que la córnea puede ser interpretada como una hemiesfera simétrica a través del eje y. (C) Modelo de deformación plana en el que la córnea es considerada infinitamente extendida sobre el eje z y es interpretada como un hemicilindro.

Las constantes materiales asignadas al epitelio, al estroma anterior y al estroma posterior se encuentran en la siguiente tabla:

Epitelio		
E	100	Pa
υ_{rc}	0.4	-
ρ	1000	kg/m^3
Estroma anterior		
E_{rr}	500	kPa
E_{cc}	10	MPa
G_{rc}	20	kPa
υ_{cc}	0.34	-
υ_{rc}	0.34	-
ρ	1062	kg/m^3
Estroma posterior		
E_{rr}	400	kPa
E_{cc}	800	kPa
G_{rc}	16	kPa
υ_{cc}	0.34	-
υ_{rc}	-0.34	-
ρ	1062	kg/m^3

Tabla 4 – Constantes materiales utilizadas en el modelo de elementos finitos. que E_{rr} es la deformación radial, E_{cc} es la deformación circunferencial, G_{rc} es el módulo de cizallamiento, υ_{cr} es la ratio de Poisson, υ_{cc} es la ratio de Poisson, y ρ es la densidad.

Estos parámetros mecánicos se escogieron para reflejar el hecho de que el estroma anterior es más rígido[303,304] que el estroma posterior y que la rigidez a la tracción (a lo largo de las fibras de colágeno) es mayor que la rigidez a la compresión (en el espesor corneal). Adicionalmente, la rigidez general del tejido se escogió de esta manera con el fin que el cambio refractivo inducido siguiese la misma tendencia observable clínicamente. Por ejemplo, que tras la implantación de un segmento de anillo hubiese un aplanamiento importante en la vecindad

interior del segmento y un menor aplanamiento cerca del ápex. La presión intraocular (PIO) fue simulada aplicando una presión de superficie de 15 mmHg a la cara posterior. Se asignó una pre-deformidad radial y circunferencial de 0,015 en la cara anterior del estroma y 0,010 en la cara posterior para controlar la deformación inducida por la aplicación de una PIO de 15 mmHg. En la córnea anterior, se definió el componente radial como de naturaleza compresiva (por ejemplo: negativo), y en la córnea posterior de naturaleza extensible (por ejemplo: positiva).

Una vez la córnea modelada, fue el turno de simular el segmento de anillo progresivo de AJL explicado previamente con una sección transversal triangular y que con una longitud de arco de 160º. Para esta simulación, se escogió el anillo que progresa en espesor de 150 a 300 μm y de anchura de base de 600 a 800 μm desde un extremo al otro.

Para la implantación *in silico*, primero se creó un túnel estromal mediante la modelación de un área de 800 x 30 μm de tamaño a un 70% de profundidad de la córnea. A continuación, los nodos del interior del túnel fueron desplazados de acuerdo con la sección transversal del segmento de anillo en una determinada posición angular. El modelo se adecuó para segmentos de anillos con una sección transversal más grande, ampliando ligeramente el túnel hacia el borde interno dado que en esta localización es donde el material experimenta la mayor carga tensora en dirección radial. Una vez se impuso la deformación sobre los nodos, se creó un cuerpo rígido por fuera de los nodos formando el límite externo del segmento de anillo. Finalmente, las restricciones de desplazamiento nodal en dirección axial fueron eliminadas para que el anillo pudiese encontrar el equilibrio en la córnea. La simulación fue repetida para posiciones angulares diferentes a lo

largo del segmento. Por último, y con el fin de evaluar el impacto de la variación del espesor y de la anchura de la base, se modificaron los parámetros de forma independiente en sucesivas mediciones.

Finalmente se realizó un análisis de curvatura. Las coordenadas de la geometría deformada fueron exportadas del programa ANSYS y transcritas a Matlab (version R2017b, The MathWorks Inc, Natick, MA, USA) con el fin de calcular las curvaturas sagitales en las córneas deformadas y sin deformación, así como los cambios inducidos por el segmento de anillo.

6.4 Comparativa teórica entre segmentos tradicionales y segmentos de anillo progresivos en córnea sana

Los resultados obtenidos tras la modelización del implante de segmento de anillo progresivo AJL Pro+ respecto a la deformidad corneal producida se reflejan en la siguiente **Figura 46**:

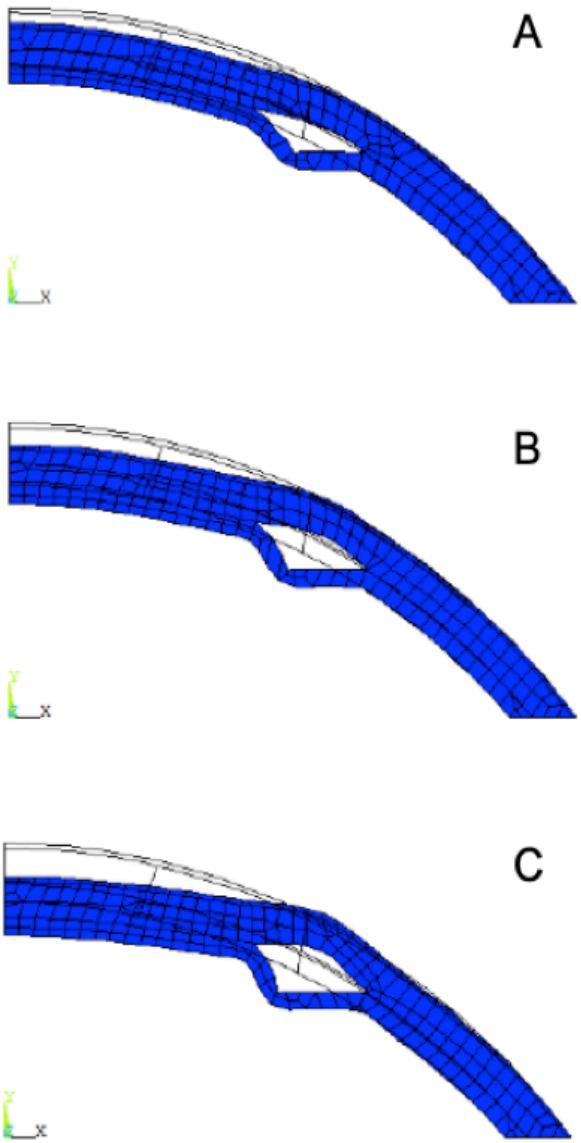


Figura 46 – Geometría corneal deformada tras la implantación del segmento de anillo AJL Pro + observada en diferentes posiciones angulares; A: 0º; B: 80º; C: 160º.

Se ha revisado la deformidad que produce el segmento de anillo en tres posiciones angulares distintas que se corresponden con el extremo más delgado y con base menos ancha a 0º, con la parte media del anillo a 80º y con el extremo más grueso y con base más ancha del segmento a 160º. Como era esperable, el

modelo nos confirma que conforme el anillo se vuelve más grueso y con base más ancha se produce un mayor aplanamiento de la córnea central, así como un mayor remodelamiento de las fibras que se encuentran por encima del anillo. Esta mayor desviación de las lamelas corneales cuando pasan por encima del sector más grueso y de base más ancha es lo que confiere un mayor efecto tensor en ese punto y en consecuencia lo que permite un mayor aplanamiento central. La última información que nos aporta el modelo a través de esta figura es que los efectos del segmento de anillo sobre la córnea difieren completamente de un extremo a otro. Este hecho nos permite vislumbrar la idea de que, al provocar dos efectos diferentes sobre la córnea, podrían ser utilizados en fenotipos con lóbulos asimétricos para sacarle el mayor partido.

En la **Figura 47**, se puede apreciar la comparativa de la deformidad obtenida en función del modelo utilizado. La similitud entre ambos es que tanto en el modelo axisimétrico como en el de deformación plana, la zona con menor base y espesor produce un menor aplanamiento central y en la periferia.

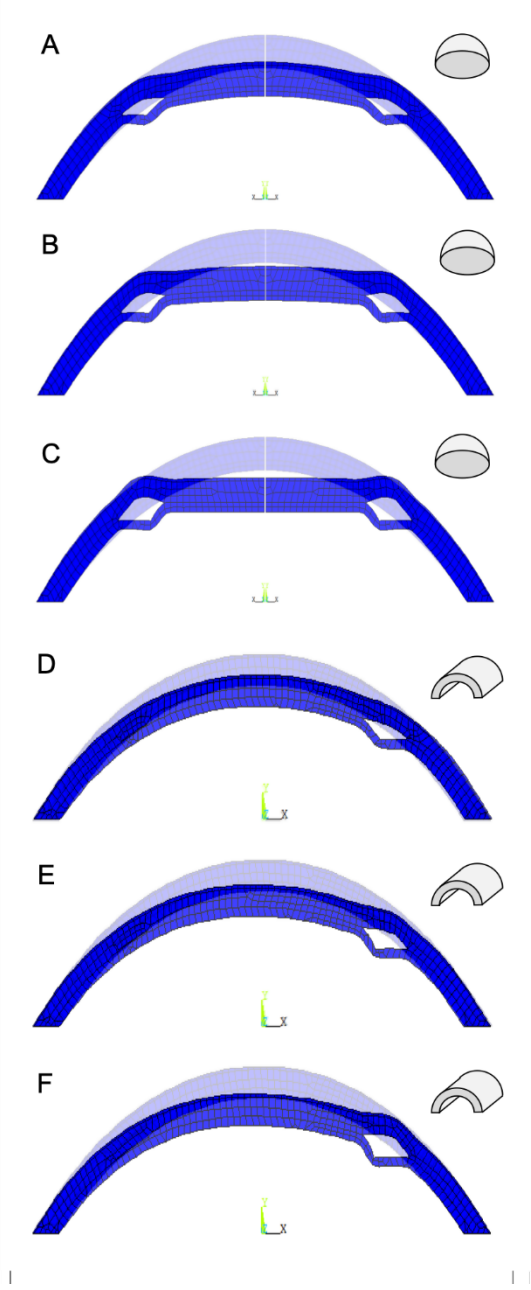


Figura 47 – Geometría corneal deformada tras la implantación del segmento de anillo AJL Pro + observada en diferentes posiciones angulares; A y D: 0º; B y E: 80º; C y F: 160º en la simulación axisimétrica (A-C) y en la simulación de deformación plana (D-F).

Esta deformación producida por el segmento de anillo asimétrico y los cambios en la curvatura sagital se han analizado de manera numérica y se han comparado con un segmento de anillo de espesor y base constantes y con dos

segmentos de anillos hipotéticos en los que se variaba uno de los dos parámetros, bien el espesor o bien la anchura de la base.

En primer lugar, estudiaremos la deformidad producida por un segmento de anillo simétrico de base de 800 µm de anchura y de 250 µm de espesor por toda su longitud de arco. Como se puede observar en la **Figura 48**, el segmento de anillo simétrico produce un aplanamiento periférico que llega hasta las – 29,9D. Del mismo modo, produce un aplanamiento central de -3,4D. Este aplanamiento es completamente simétrico en toda la longitud de arco del segmento. Podemos inferir que, al comportarse el nivel de aplanamiento de la misma forma a lo largo de todo el segmento y al producir un mayor cambio en la curvatura sagital en la parte periférica que en el centro de la córnea, este tipo de segmentos constantes y simétricos en espesor y en anchura de base deberían ser de elección para todos aquellos fenotipos considerados simétricos (con lóbulos simétricos) para que la fuerza aplanadora del segmento sea exactamente la misma en todo el cono y por lo tanto el cambio en la curvatura sagital sea idéntica en ambos lóbulos, manteniendo la simetría. Los fenotipos que podrían verse beneficiados del tipo de acción de estos segmentos de anillo constantes y simétricos son: el fenotipo central de alta asfericidad (nipple), el fenotipo de baja asfericidad y astigmatismo regular (bow-tie) y el fenotipo de baja asfericidad con ejes topográficos y comáticos coincidentes (croissant)

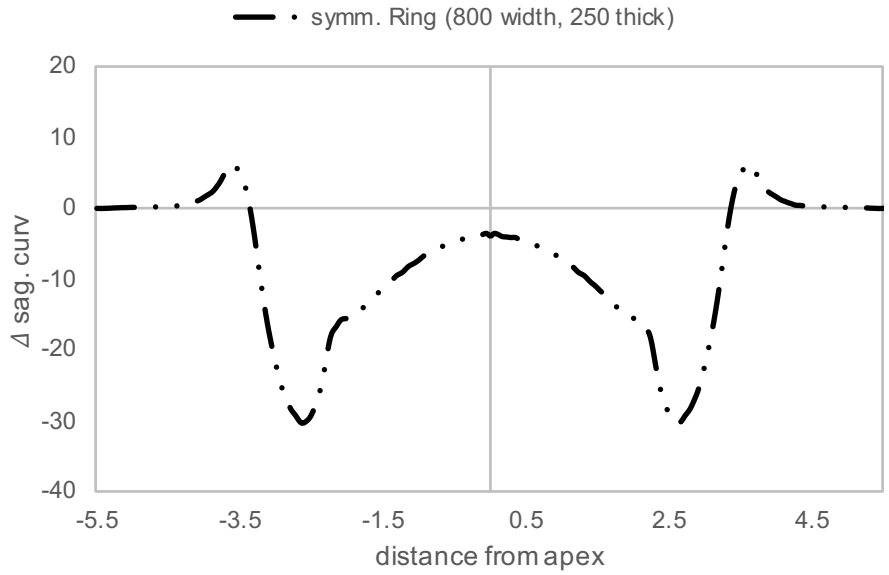


Figura 48 – Cambios a nivel de la curvatura sagital en un modelo utilizando un segmento de anillo simétrico de base constante de 800 µm y de espesor constante de 250 µm.

Modelo axisimétrico

Si lo comparamos con el segmento de anillo progresivo **(Figura 49 A)**, se observa que existe un aplanamiento periférico consistente en todas las localizaciones del segmento de anillo. Sin embargo, en esta ocasión, el extremo de menor grosor y con menor anchura de base produce un menor aplanamiento periférico (-37,7 D) respecto al extremo de mayor grosor y de mayora anchura de base (-47,0 D). Respecto al aplanamiento central, ambos extremos producen un aplanamiento importante siendo de nuevo el mayor el producido por el extremo más grueso y de anchura de base mayor (-45,8 D). En el extremo más delgado y con menor anchura de base se observó un efecto menor a nivel central de -21,7 D. Esta asimetría en el efecto producido en cada extremo del segmento de anillo demuestra que este diseño tiene un excelente equilibrio entre maximizar el aplanamiento de la periferia evitando un cambio refractivo abrupto en la

superficie corneal. Comparando estos resultados con el segmento de anillo simétrico y constante, observamos que en el extremo más grueso y de base más ancha del segmento se produce un mayor aplanamiento periférico (-47,0 D vs -29,9D). Este hecho puede ser muy interesante a la hora de tratar ectasias con fenotipos asimétricos en los que uno de los lóbulos está muy elevado y el otro no. Este segmento permitiría un cambio en la curvatura sagital más específico para cada sector de la ectasia favoreciendo una homogenización de la curvatura al final del proceso y provocando una zona óptica central menos distorsionada. Por ello, pensamos que este tipo de segmento de anillo pueden ser beneficiosos para fenotipos de queratocono asimétricos como: el fenotipo de baja asfericidad y ejes comático y topográfico no coincidentes (pato) y el fenotipo de baja asfericidad y ejes comático y topográfico perpendiculares (snowman).

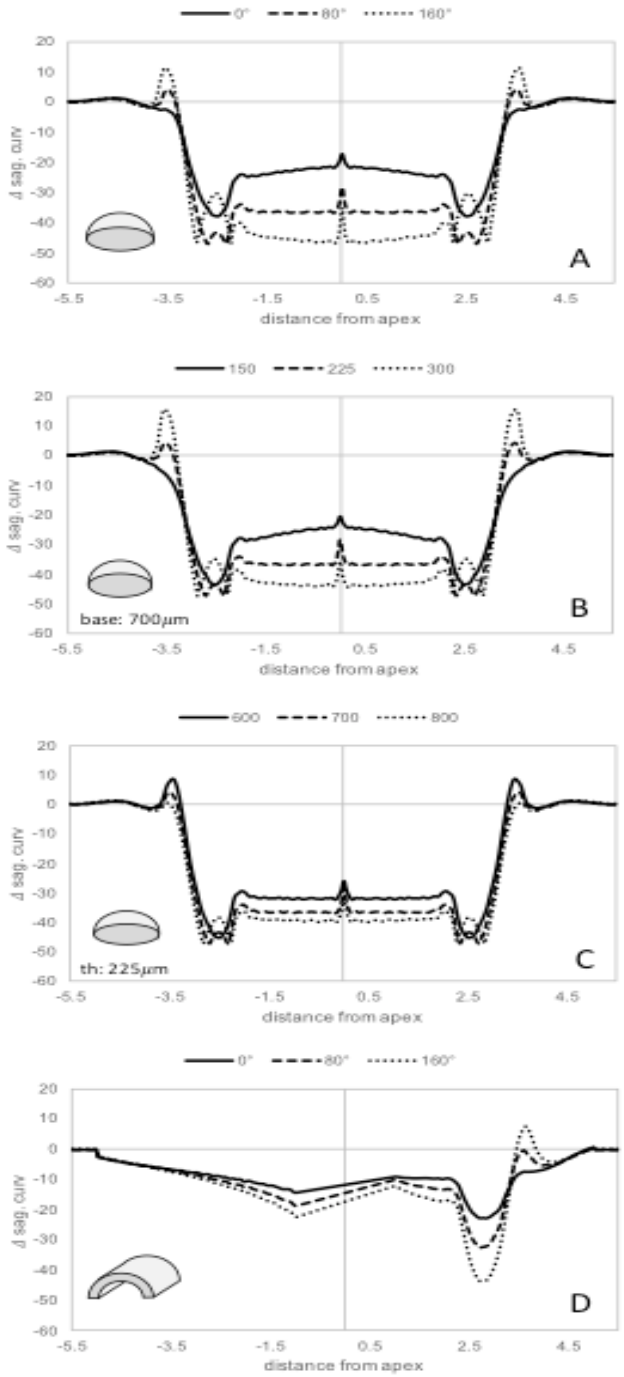


Figura 49 – Cambios a nivel de la curvatura sagital en un modelo axisimétrico utilizando tres tipos de segmentos de anillo. A: anillo AJL Pro + con variación del espesor y de la anchura de la base. B: anillo con variación del espesor entre las 150 µm y las 300 µm manteniendo una anchura de base de 700 µm. C: anillo con variación de la anchura de base entre las 600 µm y las 800 µm manteniendo un espesor constante de 225 µm. Cambio en la curvatura sagital en el modelo de deformación plana con el anillo asimétrico AJL Pro +.

En el caso hipotético de fijar el ancho de la base a 700 µm y permitir que el espesor del segmento de anillo varíe entre las 150 µm y las 300 µm observamos un efecto ligeramente distinto a los casos descritos con anterioridad **(Figura 49 B)**. Por una parte, y similarmente al segmento progresivo, a mayor espesor mayor aplanamiento periférico. En esta ocasión, la amplitud del cambio de curvatura sagital en la zona óptica central de 4 mm entre los extremos del anillo es menor en este caso (Δ=17.0D) que la observada en los segmentos de anillo progresivos donde además del espesor variaba la anchura de la base (Δ=22.4D). Además, en el extremo más delgado se produce un aplanamiento central más pronunciado (-24,7 D vs -21,7 D) cuando la amplitud de la base se mantiene constante. Consecuentemente, este efecto es el opuesto al encontrado en el extremo de mayor espesor, donde se produce un aplanamiento central menor en el caso de mantener la anchura de la base constante (-43,9 D vs -47,0 D).

Por último, en el caso hipotético de mantener el espesor del segmento de anillo fijo en 225 µm y permitir que la anchura de la base varíe entre las 600 µm y las 800 µm **(Figura 49 C)**, se puede observar que a mayor anchura de base se produce el mayor aplanamiento periférico (máx. -47,4 D) y un aplanamiento central de -39,8 D. En este tipo de anillo hipotético, la diferencia en la zona óptica de 4 mm de diámetro entre los dos extremos del anillo fue la menor encontrada (Δ=3,1D).

Modelo de deformación plana

Los cambios inducidos en la curvatura sagital por el segmento de anillo asimétrico se presentan en la **Figura 49 D**. De forma similar al modelo axisimétrico, el extremo más delgado y de base menos ancha indujo un menor

aplanamiento periférico (-22,9 D) y central (-9,0 D) respecto al extremo más grueso y con base más ancha (-43,5 D y -12,1 D, respectivamente). Los cambios de curvatura periféricos estaban más relacionados con las dimensiones del segmento de anillo que los cambios de curvatura a nivel central. De hecho, los cambios de curvatura centrales supusieron aproximadamente la mitad de los cambios predichos con el modelo axisimétrico. En este modelo, la diferencia en la zona óptica central de 4 mm entre ambos extremos del anillo fue de Δ=7,9 D.

6.5 Modelo matemático en 3D del efecto de los segmentos de anillo progresivos en queratocono

Tras conocer los resultados en un modelo matemático en 2D, se realizó un estudio teórico-matemático más profundo para intentar determinar las ventajas de los segmentos de anillo asimétricos en pacientes con queratocono. Para ello, creamos un modelo en 3D.

Al igual que el MEF en 2D se utilizó de nuevo el software ANSYS (Mechanical APDL, Release 19.2, Canonsburg, Pennsylvania, U.S.A.), para crear un modelo en 3 dimensiones. Este modelo consistía en un botón corneal simétrico en 3D rígidamente fijado al limbo con la posibilidad de rotar. El tejido corneal se modeló como un sólido homogéneo representando al estroma. Los radios de curvatura anterior y posterior fueron escogidos de tal manera que, tras la aplicación de una presión intraocular normal de aproximadamente 15 mmHg, el poder refractivo de la córnea anterior fuese de 45 dioptrías, representando así un ojo moderadamente miope. El modelo fijó un espesor corneal central de 550 μm. Se creó una malla cuadrilátera de 124681 elementos de SOLID186 (una estructura sólida homogénea de 20 nodos) y se asignaron al epitelio y al estroma propiedades

de material isotrópico como se detalla en la **Tabla 5**. Se definió una tensión radial y circunferencial de 0,005 en el estroma para tener en cuenta la deformación inducida al aplicar una PIO de 15 mmHg. Se realizaron simulaciones para una córnea sana y para una córnea con queratocono. Para la modelización de esta última se asignó una zona de debilitamiento localizado con un módulo de elasticidad reducido de aproximadamente 1/3 para la región más central y de 17% para la región más lateral. Se escogió este grado de debilitamiento para obtener un mapa de curvatura sagital similar al de un queratocono grado 2.

	Estroma	QC estroma I	QC estroma II	unidad
densidad	1062	1062	1062	kg/m3
Modulo-E	2	0.6	0.3	MPa
Ratio de Poisson	0.35	0.1	0.1	-

Tabla 5 – Parámetros utilizados para el modelo en 3D

Del mismo modo que en el modelo 2D, los segmentos de anillos estudiados fueron el AJL Pro + (con las características explicadas previamente) y un segmento simétrico de 225 μm de espesor y 700 μm de base. Aunque este segmento de anillo no existe en el mercado actual, tiene la ventaja que representa las dimensiones del segmento de anillo asimétrico en la mitad de su trayecto, a 80º de longitud de arco. Además de estos dos segmentos, se estudiaron dos hipotéticos anillos más. Se simularon como anillos simétricos, unos segmentos hipotéticos con las dimensiones de cada extremo del anillo asimétrico. Es decir, se modeló un segmento de 300 μm de espesor y 800 μm de base y otro segmento de 150 μm de espesor y 600 μm de base. Para la implantación *in silico*, primero se creó un túnel

estromal mediante la modelación de un área de 800 x 30 μm de tamaño a un 70% de profundidad de la córnea. A continuación, los nodos del interior del túnel fueron desplazados de acuerdo con la sección transversal del segmento de anillo en una determinada posición angular. El modelo se adecuó para segmentos de anillos con una sección transversal más grande, ampliando ligeramente el túnel hacia el borde interno dado que en esta localización es donde el material experimenta la mayor carga tensora en dirección radial. Una vez se impuso la deformación sobre los nodos, se creó un cuerpo rígido por fuera de los nodos formando el límite externo del segmento de anillo. Finalmente, las restricciones de desplazamiento nodal en dirección axial fueron eliminadas para que el anillo pudiese encontrar el equilibrio en la córnea.

Análisis de curvatura

Para la evaluación global de la deformación corneal se aplicó una superficie bicónica. Los dos radios de curvatura R_x y R_y (en la dirección x e y) de la superficie corneal anterior se determinaron mediante la optimización de mínimos cuadrados. Adicionalmente, se utilizó el desplazamiento vertical máximo como una aproximación en el cambio inducido sobre la longitud axial del ojo (ΔAL). Debido a su impacto residual en el modelo, la superficie de la córnea posterior fue obviada en este estudio.

Respecto a la evaluación local de la curvatura corneal, se exportaron las coordenadas de la geometría deformada desde el programa ANSYS y se estudiaron con la ayuda del programa Matlab (versión R2017b, The MathWorks Inc, Natick, MA, USA). De esta forma se pudieron computarizar:

- La curvatura sagital de la córnea deformada y la no deformada.
- Los cambios refractivos inducidos por el segmento de anillo.
- El mapa de desplazamiento vertical.

A la hora de calcular la curvatura sagital en el modelo del queratocono, se determinó el punto más alto de la superficie corneal definiéndolo como el origen de las coordenadas. En el modelo de córnea sana el ápex se correspondía con el origen de las coordenadas

Aberraciones ópticas

Se aplicaron los polinomios de cuarto orden a los datos de elevación de la cara anterior de la córnea para poder analizar de manera más detallada las aberraciones ópticas. Los resultados se presentarán cumpliendo con los estándares de la Sociedad Americana de Óptica.

6.6 Comparativa teórica entre segmentos tradicionales y segmentos de anillo progresivos en el modelo 3D

Curvatura global

En la córnea sana, se encontraron unos resultados globales muy similares entre los segmentos de anillo simétricos y asimétricos. El segmento de anillo asimétrico indujo un aplanamiento ligeramente menor en el meridiano horizontal respecto a la media del anillo simétrico (-10,5 vs -10,9 D). Por su parte, en el meridiano vertical, ambos anillos indujeron el mismo efecto de aplanamiento (-

11.0 D). A su vez, el cambio máximo de longitud axial fue el mismo con ambos tipos de anillos. Con un poder refractivo total del ojo (córnea + cristalino) de 60 D, el cambio en la longitud axial supuso un cambio miópico de 1,20 D. Como esperado, los mayores cambios inducidos en la curvatura y en la longitud axial se encontraron con el hipotético segmento de anillo simétrico con base y espesor máximos y la menor reducción en ambos parámetros se encontró con el segmento teórico con la menor altura y base.

La simulación del queratocono resultó en un aumento de la curvatura en el meridiano horizontal. A diferencia de lo obtenido en la córnea sana, el segmento de anillo asimétrico indujo un aplanamiento similar al encontrado con el segmento simétrico (de media -9,9 D) en el meridiano horizontal; mientras que en el meridiano vertical el segmento asimétrico demostró un mayor efecto de aplanamiento que el anillo simétrico (-10,2 vs -9,4 D). Al igual que en la córnea sana, el cambio de longitud axial resultó ser el mismo con los dos segmentos de anillo (1,20 D de cambio miópico). En el modelo de queratocono, de nuevo se observó que el mayor cambio de longitud axial y de curvatura lo obtuvo el anillo teórico con mayor base y espesor y el menor cambio lo aportó el anillo teórico con menor espesor y base menos ancha.

Los resultados de la curvatura global y la longitud axial, así como las variaciones que sufren tras la implantación de los diferentes tipos de segmento de anillo se concentran en la **Tabla 6**.

(mm)	Rx	Ry	ΔRx	ΔRy	ΔAL
Sana	7.28	7.28	-	-	-
Sana asim.	9.41	9.56	2.12	2.27	-0.33
Sana sim.	9.51	9.55	2.23	2.26	-0.33
QC	6.66	6.85	-	-	-
QC asim.	8.27	8.64	1.61	1.79	-0.32
QC sim.	8.26	8.47	1.61	1.62	-0.32
QC_simMax	8.72	8.91	2.06	2.06	-0.35
QC_simMin	7.84	8.05	1.19	1.20	-0.29

Tabla 6 – Análisis geométrico de la deformación de la malla. Rx y Ry representan, respectivamente, el radio de curvatura horizontal y vertical. Los cambios en el radio de curvatura ΔR y los cambios en la longitud axial ΔAL se han medido partiendo de la geometría corneal previa a la implantación del segmento de anillo y posteriormente. QC: Queratocono. asim. = anillo asimétrico con incremento de espesor y base entre un extremo y otro. sim = anillo simétrico con una sección transversal constante a lo largo de toda su longitud de arco.

Curvatura local

Las **Figuras 50** y **51** representan los mapas de curvatura refractiva, así como los cambios en la elevación corneal para una córnea sana y para una córnea con queratocono, respectivamente. Lo que demuestran estas figuras es que el patrón de aplanamiento inducido en la curvatura sagital tanto en la córnea sana como en el queratocono son muy similares independientemente del tipo de segmento estudiado. No existen grandes diferencias, aunque si es cierto que el aplanamiento central y el localizado en el extremo más grueso y de mayor base es mayor que en el anillo simétrico. Lo segundo que evidencian estos modelos, es que los resultados obtenidos sobreestiman los cambios reales inducidos por un segmento de anillo en un paciente real.

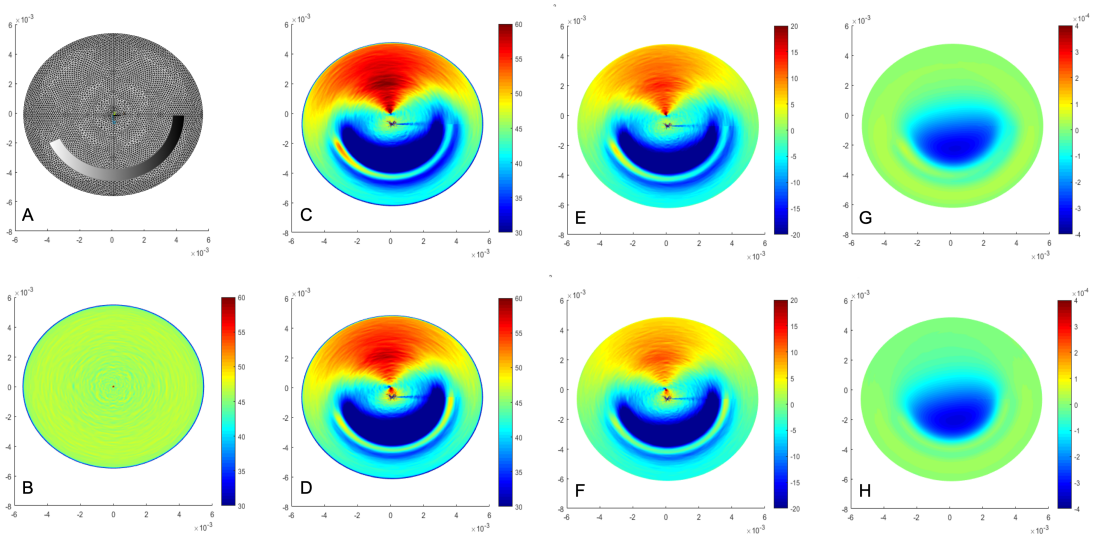


Figura 50 – Córnea sana. (A) Modelo geométrico en el que se incluye la posición del segmento de anillo. La zona blanca corresponde al extremo de mayor espesor y mayor anchura de base en el anillo asimétrico. (B) Mapa de curvatura sagital de la córnea preoperatoria. (C) Mapa de curvatura sagital post-operatorio con un segmento de anillo asimétrico y con uno (D) simétrico. Cambios en la curvatura sagital post-op menos pre-op con un segmento de anillo (E) asimétrico y uno (F) simétrico. Cambios en la longitud axial con un anillo (G) asimétrico y uno (H) simétrico.

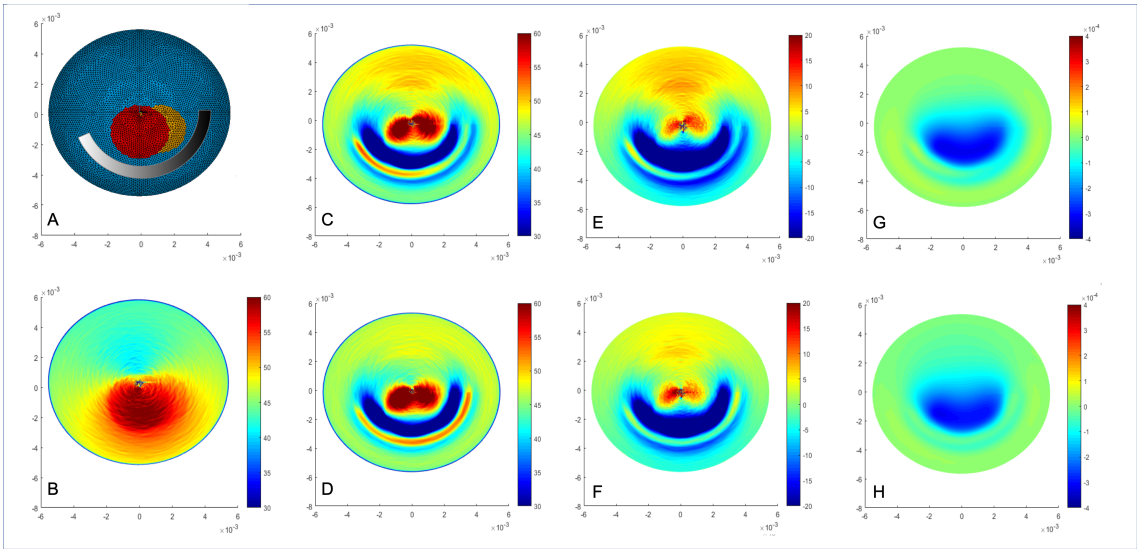


Figura 51 – Queratocono. (A) Modelo geométrico en el que se incluye la posición del segmento de anillo. La zona blanca corresponde al extremo de mayor espesor y mayor anchura de base en el anillo asimétrico. El área roja corresponde al material de queratocono tipo I y la zona naranja al material de queratocono tipo II. (B) Mapa de curvatura sagital de la córnea preoperatoria. (C) Mapa de curvatura sagital post-operatorio con un segmento de anillo asimétrico y con uno (D) simétrico. Cambios en la curvatura sagital post-op menos pre-op con un segmento de anillo (E) asimétrico y uno (F) simétrico. Cambios en la longitud axial con un anillo (G) asimétrico y uno (H) simétrico.

Aberraciones ópticas

Los resultados referentes a las aberraciones ópticas inducidas respecto del modelo polinomial se encuentran en la **Tabla 7**. Respecto a la córnea con queratocono preoperatorio, se observa que la enfermedad se manifiesta primariamente en un astigmatismo primario vertical/horizontal positivo (25,20 μm), un astigmatismo secundario vertical positivo (7,97 μm), un coma vertical positivo (5,02 μm), una aberración esférica primaria positiva (4,90 μm) y un desenfoque negativo (-2.41 μm). Ambos tipos de segmentos de anillo corrigieron el

coma, la aberración esférica primaria y el defocus induciendo una aberración opuesta. En estos parámetros, el segmento de anillo asimétrico fue capaz de generar una mayor corrección en el coma vertical (-12,09 vs -8,34 μm), en la aberración esférica primaria (12,98 vs 12,64 μm) y en el defocus (8,80 vs 8,29 μm) que el anillo simétrico. Esta mejora del coma tiene su relevancia puesto que es en el campo de las aberraciones y especialmente en el coma donde los segmentos de anillo simétrico han demostrado ser deficientes en algunos fenotipos de queratocono. Sorprendentemente, tanto el astigmatismo vertical/horizontal como la aberración vertical secundaria empeoraron sobre todo en el segmento de anillo asimétrico. En este caso no realizamos la comparación con los segmentos de anillo teóricos máximos y mínimos.

Coeficiente de Zernicke	Δ Sana		Δ QC			Descripción
	Asim.	Sim.	Pre-op	Asim.	Sim.	
1	4.23	1.32	-3.35	5.28	2.10	tilt vertical
2	-2.55	-0.23	1.08	-2.79	-0.16	tilt horizontal
3	0.74	0.07	-0.50	1.36	0.59	Astigmatismo oblicuo primario
4	**7.24**	**7.06**	**-2.41**	**8.80**	**8.29**	**Defocus**
5	29.61	22.28	25.20	51.15	38.97	Astigmatismo primario V/H
6	-0.06	-0.18	0.06	-0.11	-0.22	Trefoil vertical
7	**-10.78**	**-7.68**	**5.02**	**-12.09**	**-8.34**	**Coma vertical**
8	4.00	1.36	-1.51	3.81	0.55	Coma horizontal
9	-0.28	0.11	-0.12	-0.01	0.36	Trefoil oblicuo
10	0.07	0.05	0.02	0.10	0.08	Cuadrafoil oblicuo
11	-1.22	0.20	0.81	-1.98	-0.26	Astigmatismo secundario oblicuo
12	**-18.05**	**-18.99**	**4.90**	**-12.98**	**-12.64**	**Ab. Esférica primaria**
13	9.05	6.24	7.97	14.52	10.21	Astigmatismo secundario vertical
14	-0.15	0.05	0.00	-0.05	0.17	Cuadrafoil vertical

Tabla 7 – Análisis de Zernike describiendo las aberraciones ópticas inducidas tanto en córnea sana como en queratocono. Los valores de los coeficientes de Zernicke se expresan en micras.

Tanto los modelos en 2D como en 3D han sido útiles para demostrar varios aspectos fundamentales a nivel teórico que podrían ser interesantes a nivel clínico:

- Los anillos asimétricos producen un aplanamiento asimétrico a lo largo de su longitud de arco.
- Los anillos asimétricos tienen un aplanamiento más homogéneo en casos de córneas asimétricas.
- Los anillos asimétricos producen un mayor aplanamiento en el meridiano vertical.
- Los anillos asimétricos tienen un mayor efecto sobre el coma, la aberración esférica primaria y el defocus; aberraciones clave para el control de la calidad visual en pacientes con queratocono.



7

CORRECCIÓN QUIRÚRGICA CON SEGMENTOS DE ANILLO PROGRESIVOS EN QUERATOCONO

7. CORRECCIÓN QUIRÚRGICA CON SEGMENTOS DE ANILLO PROGRESIVOS EN QUERATOCONO

7.1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio con un diseño prospectivo, intervencionista, analítico y no comparativo realizado en la Unidad de Córnea y Segmento Anterior del Centro de Oftalmología Barraquer de Barcelona y en la Clinique Internationale d'Ophtalmologie de Túnez. En este estudio se han analizado los resultados obtenidos tras la implantación del segmento de anillo progresivo AJL Pro + en términos de eficacia, seguridad y predictibilidad.

7.2 Materiales y métodos

7.2.1 Selección de pacientes

7.2.1.1 Criterios de inclusión

Se incluyeron 35 ojos de 35 pacientes con queratocono a los que se implantó el segmento de anillo progresivo AJL Pro + (AJL Ophthalmic SA, Vitoria, Álava, España) de espesor y anchura de base variable. Se siguieron los principios éticos acordados en la Declaración de Helsinki de 1964 y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética de ambas instituciones. Todos los casos incluidos en este estudio firmaron el consentimiento informado tras haber sido informados de la naturaleza, las ventajas y los riesgos del procedimiento.

Para poder formar parte de este estudio, los casos debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Diagnóstico de queratocono (patrón topográfico asimétrico y al menos uno de los siguientes signos en la biomicroscopía: adelgazamiento corneal, protrusión corneal, estrías de Vogt, anillo de Fleischer.
- Queratocono estadio I, II o III de la clasificación de Amsler-Krumeich.
- Fenotipos asimétricos con baja asfericidad y con ejes topográficos y comáticos no coincidentes (entre 30º y 75º de diferencia): fenotipo pato **(Figura 52)**.
- Espesor corneal mínimo de 400 µm en la zona del implante.
- Intolerancia a lentes de contacto.
- Edad superior a los 18 años.

Para evitar el potencial sesgo introducido por la correlación entre ojos adelfos, solo se incluyó un ojo por paciente, excepto en aquellos casos en los que la diferencia entre el ojo derecho y el ojo izquierdo fuera mayor de dos grados en la escala numérica de Amsler-Krumeich (asimetría interocular significativa).

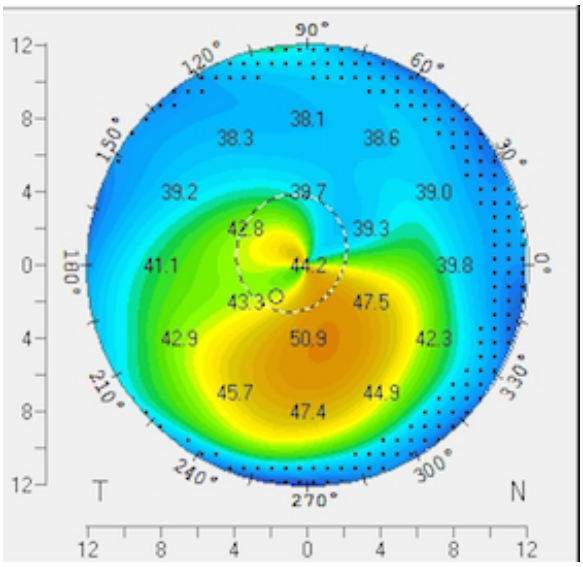


Figura 52 – Fenotipo de lóbulos asimétricos, baja asfericidad y ejes comático y topográfico no coincidentes.

7.2.1.2 Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio todos aquellos casos que no cumplieran con los criterios de inclusión o que tuvieran alguno/s de los siguientes criterios de exclusión:

- Queratocono estadio IV de la clasificación de Amsler-Krumeich
- Cirugía corneal o intraocular previa
- Presencia de cualquier patología ocular previa que pudiera comprometer la agudeza visual: atopia grave, uveítis, glaucoma, desprendimiento de retina, degeneración macular, patología del nervio óptico o de la vía óptica, catarata o ambliopía.
- Presencia de cualquier patología sistémica activa en el momento de la inclusión en el estudio.
- Embarazo.
- Contaje endotelial inferior a 2000 células/mm^2 (**Figura 53**)

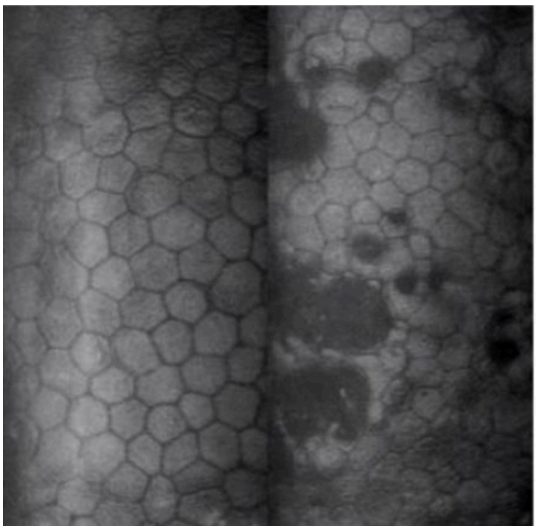


Figura 53 – Dos imágenes de microscopía especular de dos pacientes con criterios de exclusión. A la izquierda se presenta un endotelio con un contaje de 1500 células/mm^2. A la derecha un paciente con guttas endoteliales.

7.2.2 Exploración óptica y oftalmológica

Un examen preoperatorio completo se realizó en todos los casos incluyendo una anamnesis exhaustiva, refracción manifiesta y cicloplejica, agudeza visual lejana sin corrección (UDVA) y agudeza visual lejana mejor corregida (CDVA). La revisión oftalmológica se basó en un estudio minucioso de los anejos oculares para descartar problemas palpebrales, aspecto de la conjuntiva y se puso una especial atención en la córnea en busca de cualquier signo de queratocono ya descrito con anterioridad. También se buscaron signos que pudieran llevar a la exclusión del caso como cicatrices, enfermedades infecciosas activas, distrofias corneales o neovasos. El estudio oftalmológico se completó con la toma de la PIO mediante tonometría de Goldman y la evaluación del fondo pupilar bajo midriasis. Todos los pacientes incluidos en este estudio discontinuaron el uso de lentes de contacto de cualquier tipo un mes antes de la visita preoperatoria.

7.2.3 Pruebas diagnósticas

En la visita preoperatoria, todos los pacientes fueron sometidos a las siguientes pruebas:

- Topografía/Tomografía, aberrometría y paquimetría mediante Pentacam HR system (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania).
- Pupilometría infrarroja fotópica y escotópica mediante el pupilómetro dinámico cuantitativo NeurOptics ForSite (NeurOptics Inc., Irvine, CA, USA).
- Aberrometría mediante OPD Scan III system (Nidek Co Ltd, Gamagori, Japón).

- Paquimetría ultrasónica
- Microscopía especular mediante SP3000P (Topcon Corporation, Tokyo, Japón).

Para el diagnóstico de queratocono se utilizaron los criterios diagnósticos expuestos en el apartado 1.6.2. Y para el diagnóstico del fenotipo de baja asfericidad con ejes comáticos y topográficos no coincidentes seguimos lo expuesto por la clasificación del Dr. Alfonso expuesta en el apartado 1.6.3.

7.2.4 Segmentos de anillo progresivos

Para este estudio se utilizaron los segmentos de anillo progresivos AJL Pro + de zonas ópticas de 5 mm y de 6 mm. Los segmentos de anillo de zona óptica de 5 mm tenían longitudes de arco de 160º siendo la longitud apical de 5,5 mm. Por su parte los segmentos de anillo de zona óptica de 6 mm, que también tenían longitudes de arco de 160º y presentaban una longitud apical de 6,4 mm. Todos los segmentos de anillo tenían una base que variaba de 600 µm desde un extremo a 800 µm al otro extremo. Además, los anillos utilizados en este estudio tenían un espesor que variaba de 150 µm en un extremo hasta 300 µm en el otro extremo. En cada extremo de todos los segmentos empleados en este estudio había un orificio de 200 µm de diámetro que facilitaba su manipulación durante el procedimiento quirúrgico. La selección de la opción más adecuada en cada caso se hizo en función de las recomendaciones del nomograma del fabricante.

7.2.5 Técnica quirúrgica

Todas las cirugías se realizaron mediante anestesia tópica (proparacaína al 0,5% desde 10 minutos antes de la intervención. El marcado en lámpara de hendidura del meridiano 0-180º mediante dos marcas puntiformes se hizo en todos los pacientes para controlar el fenómeno de ciclorotación del globo en posición supina. Una vez el paciente tumbado y ayudados de un anillo de Méndez, se marcó el eje pupilar, el lugar de la incisión, los extremos del anillo y el meridiano más plano. Tras colocar el anillo de succión, el láser de femtosegundo Intralase FS 60 (Johnson & Johnson Vision, Jacksonville, FL, USA), creó mediante su mecanismo de fotodisrupción un túnel circular continuo, de diámetro previamente establecido en función del tipo de anillo a emplear, a 80% de profundidad del espesor corneal total y con una incisión de 1,7 mm de longitud en el meridiano más curvo siempre y cuando dejara alrededor de 20º-30º de espacio con la posición teórica del extremo del segmento de anillo **(Figura 54)**. La potencia utilizada para la creación de todos los túneles fue de 5mJ.

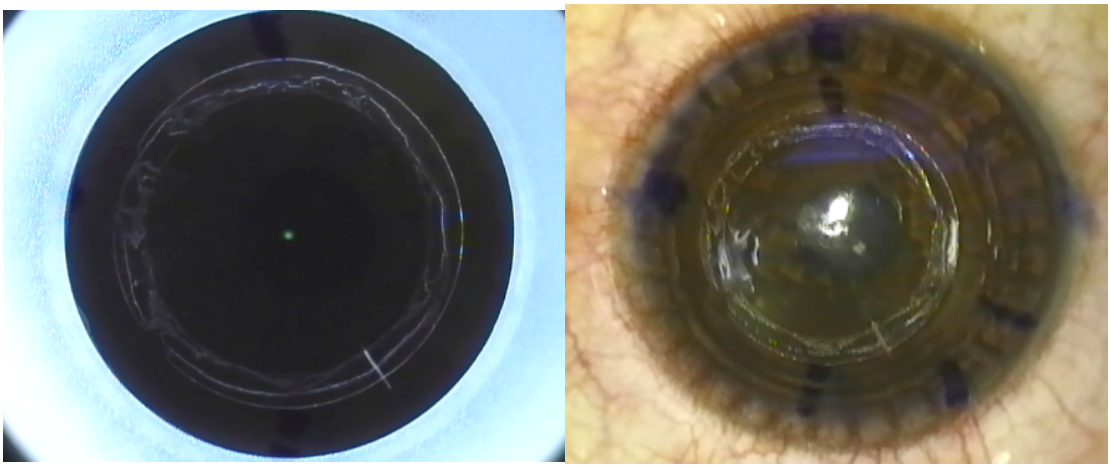


Figura 54 – A la izquierda, fotografía del momento de la creación del túnel con el láser de femtosegundo. A la derecha, aspecto de los túneles previamente a la implantación del segmento. Nótense, las marchas orientativas sobre la córnea.

Una vez los túneles creados, se esperó a que las microburbujas desaparecieran de la córnea para poder implantar el segmento de anillo. En un primer lugar, se abrió la incisión del meridiano más curvo mediante a un predelaminador. Seguidamente, con la ayuda de la espátula de Suárez de inicia y amplia el comienzo del túnel. Con la ayuda de las pinzas McPherson modificadas se introduce el segmento del anillo **(Figura 55)** y para situarlo en su posición final fue necesaria la utilización ganchos de Sinskey dobles. El centro del SAIC se centró en el meridiano topográfico más plano de forma que la zona más gruesa y de base más amplia cubriera el eje comático. En ningún caso la incisión por la que se implantaron los segmentos de anillos requirió de sutura. Al finalizar la intervención se colocó una lentilla de contacto terapéutica que se retiraría al día siguiente.

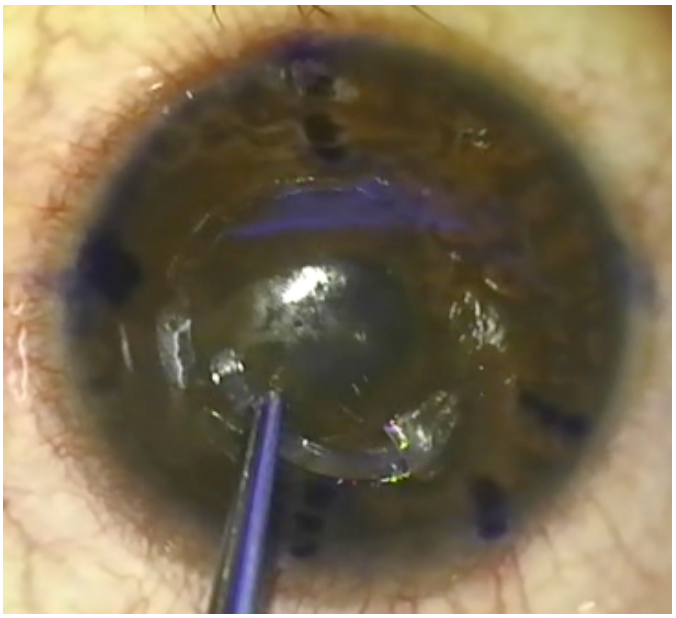


Figura 55 – Fotografía del momento de la implantación del segmento de anillo en el interior del túnel con la ayuda de las pinzas McPherson.

7.2.6 Seguimiento postoperatorio

Para el tratamiento tópico postoperatorio se emplearon una combinación de tobramicina (3 mg/mL) y dexametasona (1 mg/mL) 3 veces al día durante una semana y lubricantes sin conservantes 3 veces al día durante un mes.

Durante el periodo de seguimiento postoperatorio, los pacientes tuvieron un control al día siguiente de la cirugía, al mes y a los 3 meses y el último a los 6 meses de la intervención. Durante el primer día postoperatorio **(Figura 56)**, se retiraba la lentilla de contacto implantada al finalizar la cirugía y se comprobaba la integridad de la córnea, así como la posición adecuada del segmento de anillo mediante lámpara de hendidura. Las dos últimas visitas incluyeron, la medida de la agudeza visual, refracción manifiesta, biomicroscopía, topografía (Pentacam), aberrometría (OPD Scan III) y paquimetría.

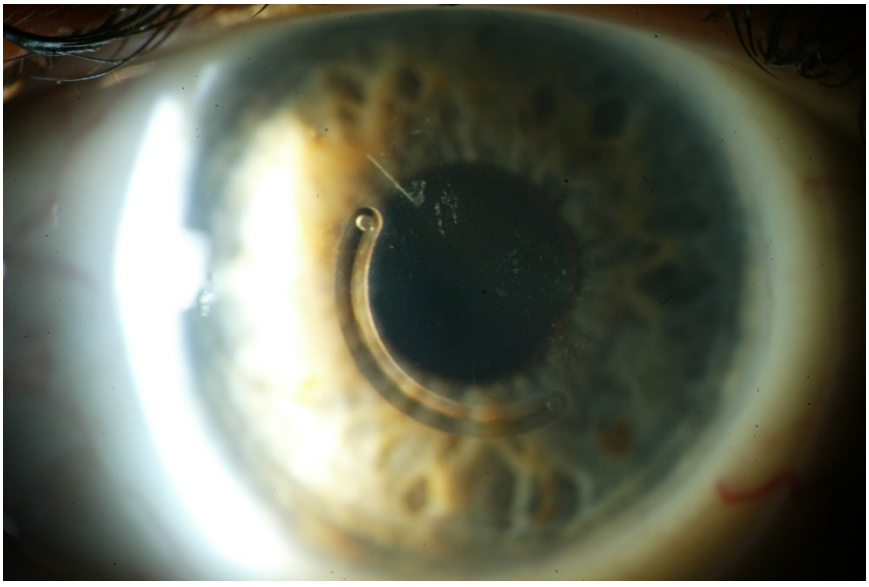


Figura 56 – Aspecto biomicroscópico de un paciente al día siguiente de la cirugía de implante de segmento de anillo progresivo.

7.2.7 Análisis estadístico

7.2.7.1 Variables analizadas

Las variables analizadas durante este estudio fueron las siguientes:

- Agudeza visual lejana mejor corregida (CDVA)
- Esfera
- Cilindro
- Equivalente esférico
- Paquimetría
- J_0 y J_{45}
- *Blur strenght*
- Queratometrías
- Astigmatismo topográfico
- Asimetría superior-inferior
- Índice de regularidad superficial
- Índice de asimetría superficial
- Desviación cuadrática media (RMS) del coma primario a 5 mm.
- Aberración esférica primaria a 5 mm
- Desviación cuadrática media (RMS) del trefoil a 5 mm.
- Desviación cuadrática media (RMS) de las aberraciones de alto orden a 5 mm.

Para el análisis de los cambios refractivos, todas las refracciones esferocilíndricas obtenidas fueron transformadas en notación vectorial utilizando

el método de poder vectorial descrito por Thibos y Horner.[305] En su texto describen a J_0 y a J_{45} como los cilindros cruzados de Jackson equivalentes al cilindro convencional de tal forma que:

J_0 = - ½ Cilindro x Cos (2* eje)

J_{45} = - ½ Cilindro x Sin (2* eje)

Por otro lado, el *Blur strengh* o longitud total de borrosidad de un defecto refractivo (B) se corresponde con la longitud del vector de potencia y se define por la siguiente fórmula matemática:

$B = \sqrt{(M^2 + J_0^2 + J_{45}^2)}$

7.2.7.2 Métodos de análisis

El análisis de los datos se realizó mediante el software SPSS Version 22.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). La normalidad en la distribución de la muestra fue evaluada por medio del test de Kolmogorov-Smirnov. La t de Student para datos pareados fue la utilizada para valorar la significancia de las diferencias entre visitas consecutivas de las variables normalmente distribuidas. En caso de variables no normalmente distribuidas, se utilizó el test de Wilcoxon. Se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman para las variables normalmente y no normalmente distribuidas respectivamente para evaluar la relación entre diferentes variables clínicas. Para todo el estudio y para cualquier test utilizado, se fijó la significación estadística en todo valor de p inferior a 0,05.

7.3 Resultados

En este apartado vamos a resaltar lo obtenido en el periodo de seguimiento en cuanto a agudeza visual, resultados topográficos y aberrométricos y lo que ello conlleva respecto a la eficacia y seguridad del procedimiento.

En este estudio participaron 16 hombres y 19 mujeres con una media de edad de 30,5 años (rango: 21-43). Se operaron 13 ojos derechos (37,1%) y 22 ojos izquierdos (62,9%). La totalidad de los participantes presentaban un fenotipo asimétrico de baja asfericidad con ejes comático y topográfico no coincidentes (pato) con una diferencia entre sí de entre 30º y 75º. En todos los casos se implantó un solo segmento de anillo progresivo AJL Pro + de 160º de arco, una progresión de espesor de 150 µm a 300 µm y una progresión de anchura de base de 600 µm a 800 µm. En 16 ojos (45,7%) se implantaron anillos de zona óptica de 5 mm y en 19 ojos (54,3%) la opción escogida fue la de los segmentos de 6 mm.

7.3.1 Resultados visuales

Debido a que las agudezas visuales preoperatorias de algunos pacientes eran extremadamente bajas en el periodo preoperatorio debido a las altas refracciones y a las graves alteraciones aberrométricas por el queratocono, se decidió no tener en cuenta este parámetro al no poder dar un valor exacto a la cantidad de visión de algunos pacientes. Respecto a la agudeza visual lejana mejor corregida (CDVA), se observaron cambios estadísticamente significativos pasando de una CDVA preoperatoria de 0,44 ± 0,11 logMar a una CDVA postoperatoria de 0,21 ± 0,13 logMar ($p<0,001$). Este cambio llevó a que el porcentaje de ojos con

una CDVA de 0,3 logMar o mejor pasase del 20% en el preoperatorio al 88,6% en el postoperatorio a los 3 meses. Consiguió incluso que un 74,3% de los ojos alcanzaran una visión mejor o igual a 0,20 logMar, dato inédito en el preoperatorio. La distribución en porcentajes de la CDVA entre el preoperatorio y el postoperatorio se muestra en la **Figura 57**:

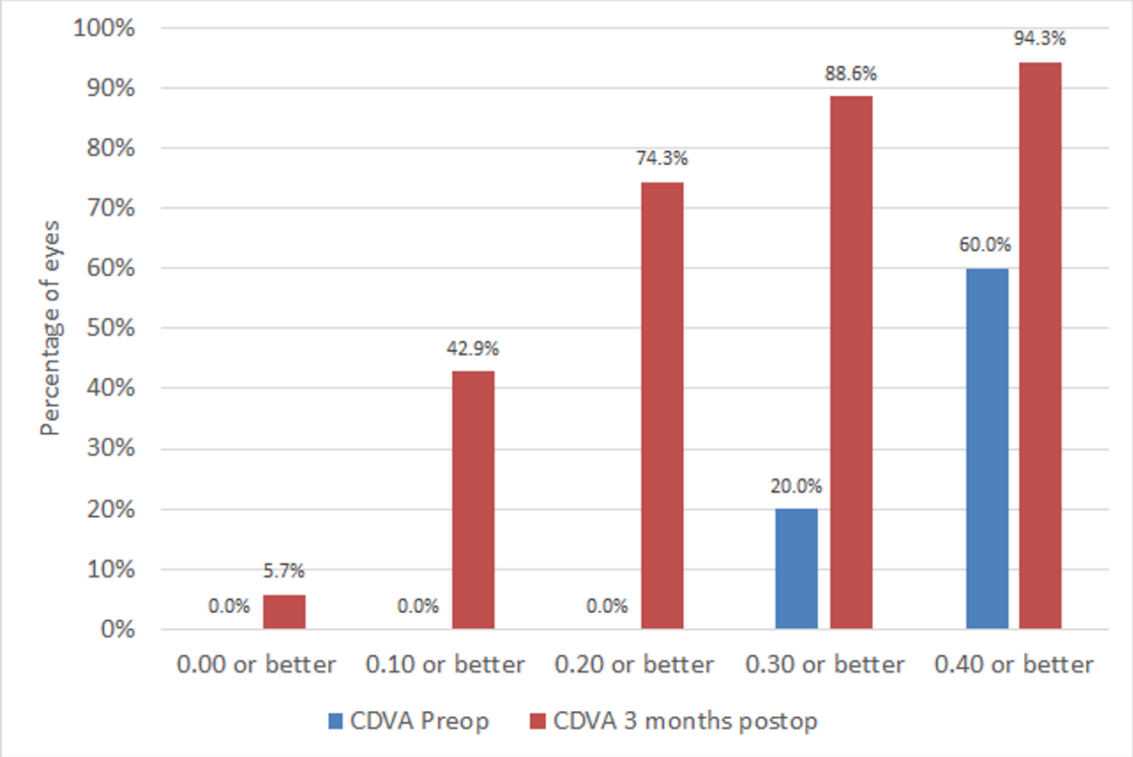


Figura 57 – Distribución porcentual de la CDVA en el momento preoperatorio y tras tres meses de la implantación del segmento de anillo progresivo.

Por otro lado, al final del seguimiento el 94,3% de los ojos ganaron una o más líneas. De hecho, el 77,1% ganaron dos o más líneas de agudeza visual respecto al preoperatorio. En este análisis, observamos que solamente un ojo perdió una línea siendo irrelevante a nivel estadístico y a nivel de seguridad. La

distribución del porcentaje de ojos y líneas de agudeza visual ganadas entre el preoperatorio y el postoperatorio se muestran en la siguiente **Figura 58**:

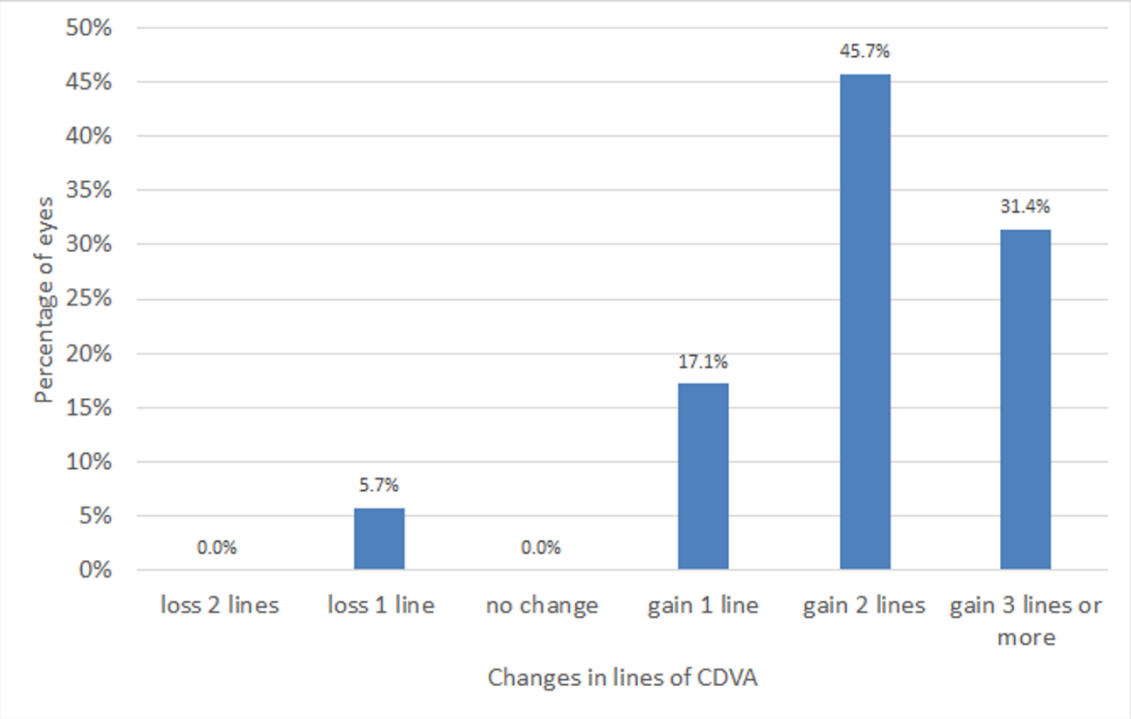


Figura 58 – Histograma representando la distribución del cambio de líneas de CDVA a los seis meses de la implantación del segmento de anillo progresivo.

7.3.2 Resultados refractivos

Respecto a la refracción, prácticamente todos los parámetros mejoraron de forma significativa en este estudio. La esfera se redujo desde un valor preoperatorio medio de -2,98 ± 3,19 D a un valor postoperatorio medio de -1,69 ± 2,47 D ($p<0,001$). El componente astigmático que es sin duda uno de los más importantes en pacientes con queratocono cambió significativamente desde un valor medio preoperatorio de -4,14 ± 1,30 D a un valor medio postoperatorio de -1,61 ± 0,83 ($p<0,001$) tres meses después de la intervención. En este apartado, el

83% de los ojos presentaban un cilindro superior a las 3,0 D en el preoperatorio mientras que tras el implante del segmento de anillo progresivo solamente un 3% de los ojos se encontraba en esas cifras **(Figura 59)**. De hecho, el 66,1% de los ojos redujeron a más de la mitad el valor del astigmatismo, por debajo de 1,50 D en el postoperatorio.

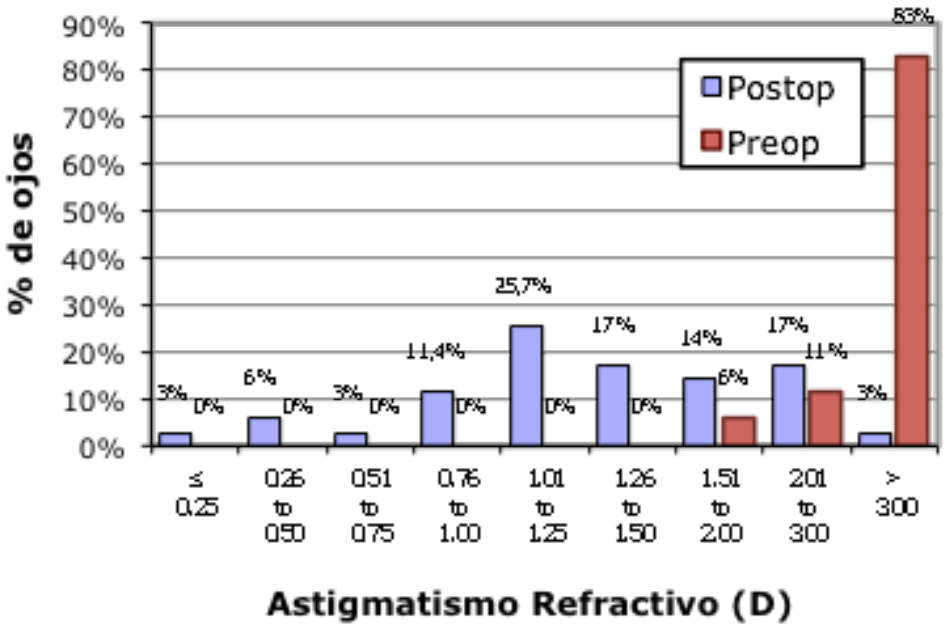


Figura 59 – Distribución del astigmatismo refractivo de la muestra en el momento preoperatorio y a los seis meses tras la implantación del segmento de anillo progresivo.

En el análisis vectorial del astigmatismo se puede observar en la **Figura 60** la distribución preoperatoria de todos los ojos en un gráfico polar de doble ángulo en el que destaca el centroide refractivo con un valor de 0,87 D ± 3,4 D a 74º. A la vista de la distribución individual de cada paciente y debido a la representación vertical de la elipse roja, que se corresponde con el área de la desviación estándar, podemos concluir que en la muestra existen sobre todo pacientes con

astigmatismo oblicuo. Este hecho se corresponde con el fenotipo estudiado en esta muestra, puesto que el astigmatismo más habitual en los pacientes con fenotipo pato es el oblicuo.

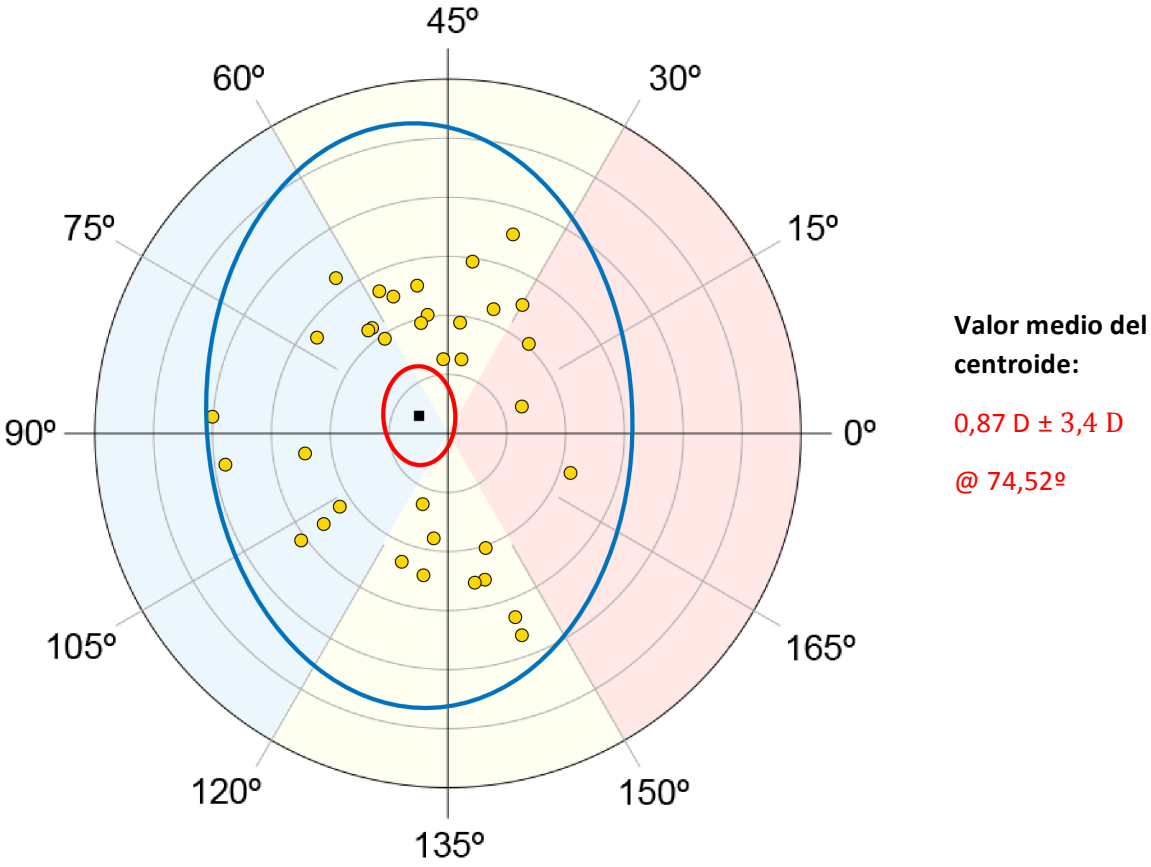


Figura 60 – Diagrama polar de doble ángulo en el que se representa el análisis vectorial del astigmatismo refractivo en el momento preoperatorio. Cada anillo representa 1,5 D. Valor del anillo externo: 9 D. ■: Centroide. Elipse roja: área de desviación estándar del centroide. Elipse azul: área del 95% de confianza de la muestra.

Respecto al análisis vectorial postoperatorio representado en la **Figura 61**, observamos como el valor del centroide refractivo ha disminuido a 0,26 D ± 1,54 D a 99º. La elipse del área de desviación estándar se sigue manteniendo predominantemente en el sector de los astigmatismos oblicuos, aunque parece

estar mucho más equilibrada que en el preoperatorio. El reagrupamiento central de los puntos, la disminución del valor medio del centroide refractivo y la regularización y disminución del área de desviación estándar del centroide explican la mejora obtenida con la implantación del segmento de anillo progresivo en cuanto al astigmatismo refractivo.

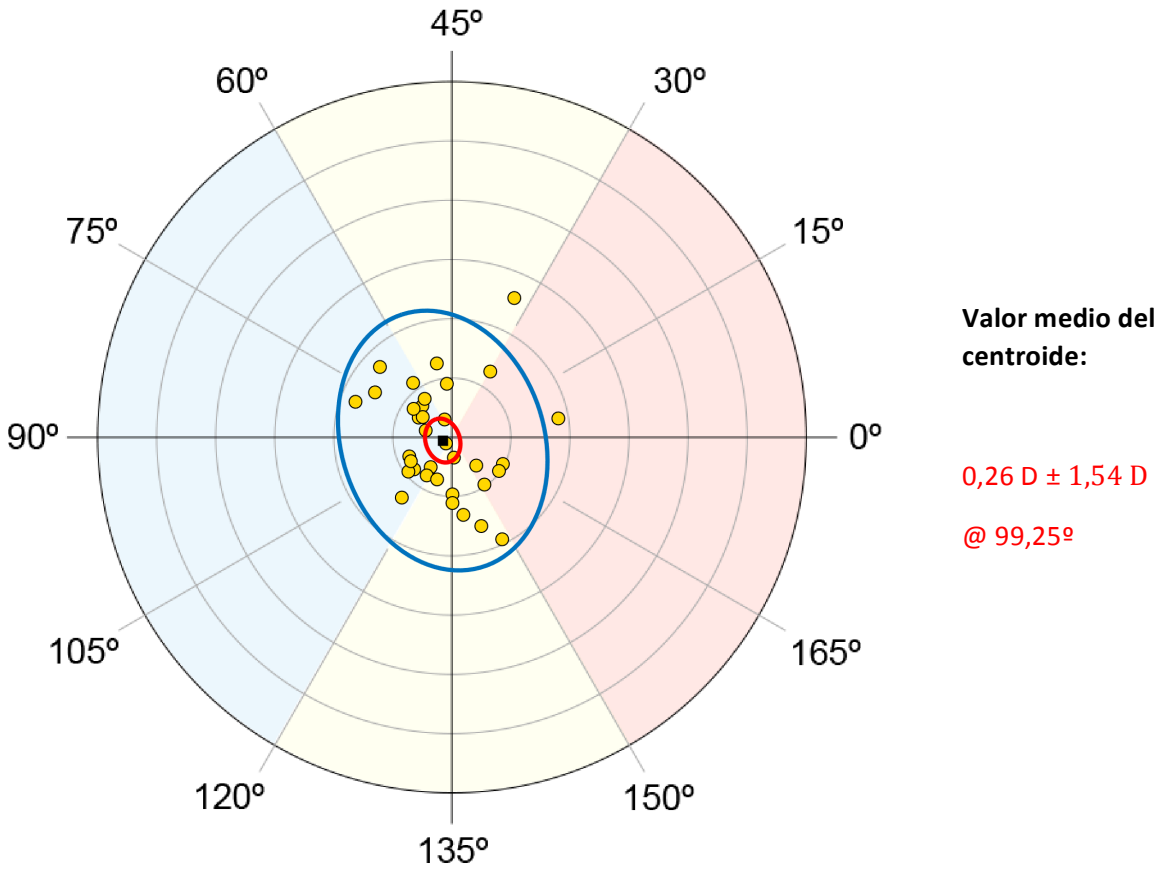


Figura 61 – Diagrama polar de doble ángulo en el que se representa el análisis vectorial del astigmatismo refractivo a los seis meses de la implantación del segmento de anillo progresivo. Cada anillo representa 1,5 D. Valor del anillo externo: 9 D. ■: Centroide. Elipse roja: área de desviación estándar del centroide. Elipse azul: área del 95% de confianza de la muestra.

Estudiando el equivalente esférico **(Figura 62)**, podemos concluir que existe una reducción significativa de hasta un 50% pasando de un valor medio preoperatorio de – 5,05 ± 3,42 D a un valor medio postoperatorio de -2,55 ± 2,57 D (p<0,001). Un 35% de los ojos acabaron teniendo un equivalente esférico entre -1D y +1D en el postoperatorio.

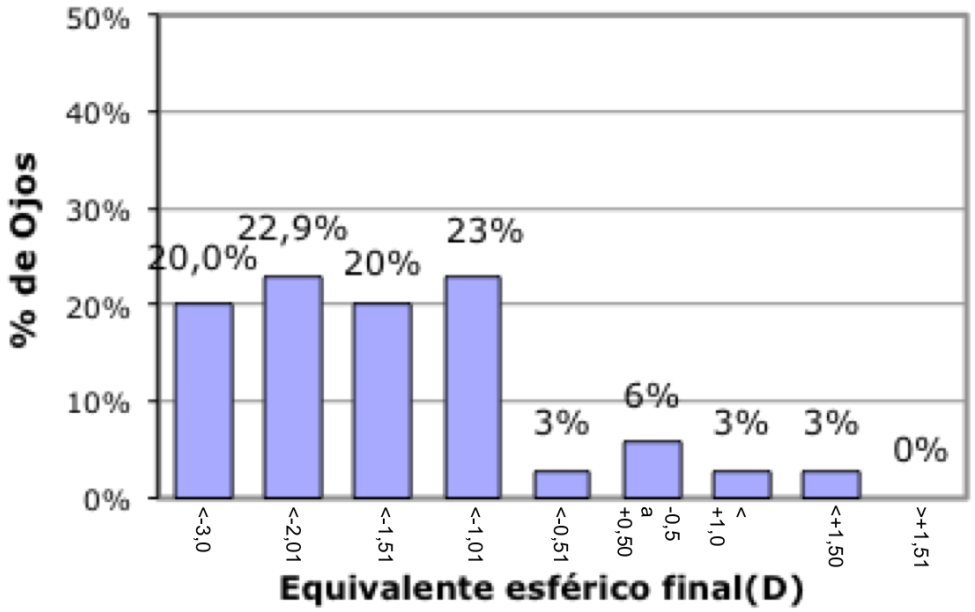


Figura 62 – Distribución del equivalente esférico postoperatorio.

Respecto al *Blur strengh* (o longitud total de borrosidad de un defecto refractivo) (B) que se corresponde con la longitud del vector de potencia, se observó una reducción del 49,3% partiendo de un valor medio preoperatorio de 5,55 ± 3,33 D a un valor medio postoperatorio de 2,81 ± 2,42 D (p<0,001). Este parámetro, que no está habitualmente descrito en los diferentes estudios sobre segmentos de anillos, informa de una manera mucho más precisa acerca de los cambios significativos en la refracción.

Los resultados refractivos están resumidos en la **Tabla 8** presentada a continuación:

Media (DE) Mediana (rango)	Preop	3 meses postop	6 meses postop	p
Esfera (D)	-2.98 (3.19) -1.50 (-14.00 a 0.00)	-1.71 (2.48) -1.00 (-11.00 a 1.50)	-1.69 (2.47) -1.00 (-10.50 a 1.50)	<0.001
Cilindro (D)	-4.14 (1.30) -4.00 (-7.25 a -2.00)	-1.66 (0.84) -1.50 (-4.00 a -0.25)	-1.61 (0.83) -1.50 (-3.75 a -0.25)	<0.001
Equivalente esférico (D)	-5.05 (3.42) -4.13 (-17.00 a -1.75)	-2.54 (2.59) -1.88 (-12.50 a 1.25)	-2.55 (2.57) -1.86 (-12.25 a 1.25)	<0.001
J_0 (D)	0.43 (1.29) 0.34 (-1.78 a 3.59)	0.14 (0.59) 0.21 (-1.48 a 1.30)	0.13 (0.59) 0.20 (-1.47 a 1.28)	0.218
J_{45} (D)	-0.25 (1.71) -1.00 (-2.73 a 2.82)	0.04 (0.72) 0.25 (-1.83 a 1.35)	0.04 (0.72) 0.25 (-1.83 a 1.35)	0.230
B (D)	5.55 (3.33) 4.74 (2.02 a 17.26)	2.85 (2.42) 2.30 (0.71 a 12.59)	2.81 (2.42) 2.27 (0.65 a 12.33)	<0.001
LogMAR CDVA	0.44 (0.11) 0.40 (0.30 a 0.70)	0.22 (0.13) 0.22 (0.05 a 0.70)	0.21 (0.13) 0.21 (0.05 a 0.70)	<0.001

Tabla 8 – Cambios refractivos y visuales en la muestra estudiada. DE: desviación estándar. D: dioptría. J_0 y J_{45}: componentes vectoriales del astigmatismo. CDVA: agudeza visual lejana corregida. B: *Blur strength.*

7.3.3 Resultados topográficos y paquimétricos

La gran mayoría de valores topográficos presentaron una mejora estadísticamente significativa. La queratometría más curva paso de un valor medio preoperatorio de 48,66 ± 2,63 D a un valor medio postoperatorio de 46,17 ± 2,27 D ($p<0,001$). La queratometría media también obtuvo resultados satisfactorios a

nivel estadístico pasando de 46,5 ± 2,15 D de media preoperatoria a 44,92 ± 2,41 D de valor medio postoperatorio (p<0,001). El único valor queratométrico que no experimentó cambios estadísticamente significativos fue la K plana que varió de un valor medio preoperatorio de 44,34 ±1,93D a un valor medio postoperatorio de 43,71 ± 2,81D (p=0,06).

El astigmatismo topográfico también sufrió una drástica disminución pasando de un valor preoperatorio medio de 3,55 ± 1,07 D a un valor postoperatorio medio de 2,0 ± 0,94 D (p<0,001). Realizando de nuevo el análisis vectorial del astigmatismo obtuvimos los siguientes resultados. En el gráfico polar de doble ángulo con los valores de astigmatismo topográfico preoperatorio pudimos observar un centroide topográfico de 1,11 D ± 3,96 D a 78º **(Figura 63)**. Al igual que en el análisis del astigmatismo refractivo observamos que la elipse del área de desviación estándar del centroide es ligeramente ovalada hacia los sectores de astigmatismo oblicuo, lo cual demuestra una concordancia entre el astigmatismo topográfico y el refractivo.

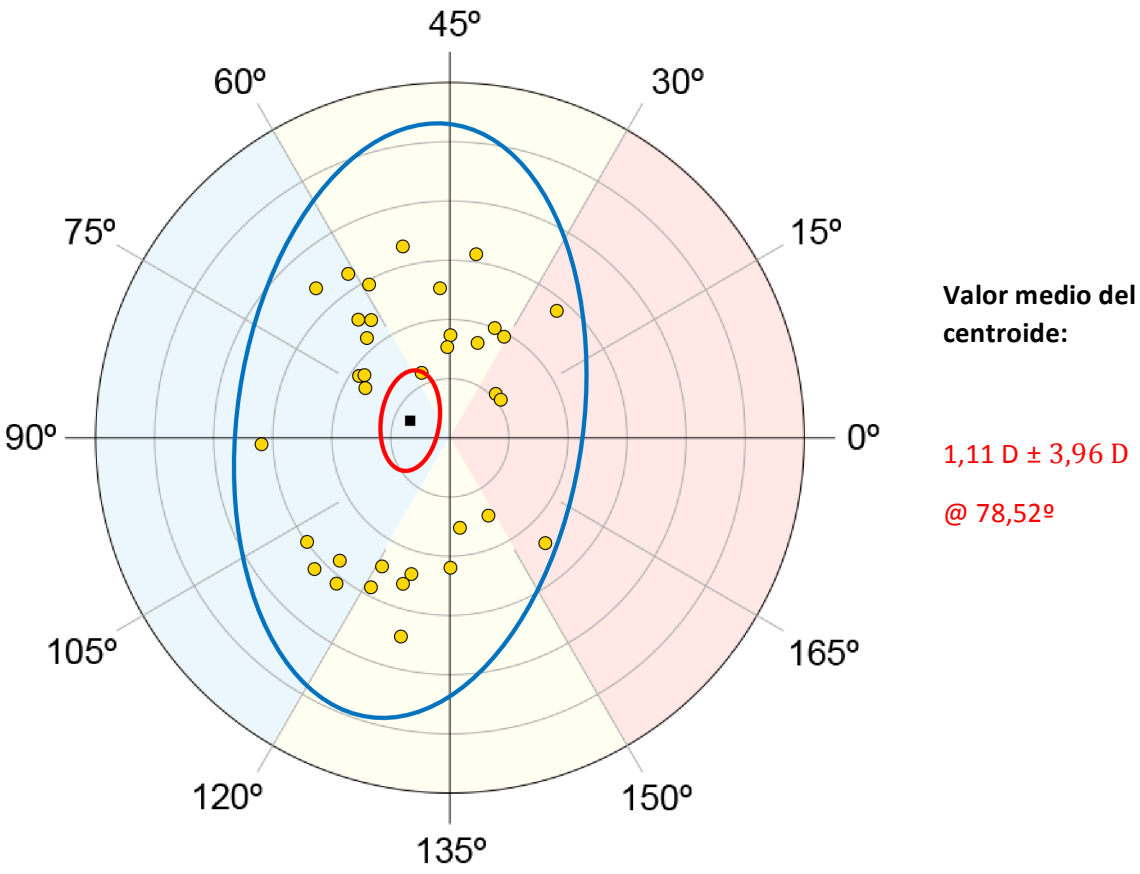


Figura 63 – Diagrama polar de doble ángulo en el que se representa el análisis vectorial del astigmatismo topográfico en el momento preoperatorio. Cada anillo representa 1,5 D. Valor del anillo externo: 9 D. ■: Centroide. Elipse roja: área de desviación estándar del centroide. Elipse azul: área del 95% de confianza de la muestra.

Comparando los resultados vectoriales preoperatorios del astigmatismo con los encontrados en el postoperatorio podemos observar que de nuevo existe una disminución del valor medio del centroide topográfico hasta 0,97 D ± 2,66 D a 83º **(Figura 64)**. Una vez más se observa un agrupamiento de todos los puntos hacia el centro del gráfico de doble ángulo lo que mejora los resultados respecto a los obtenidos en el preoperatorio.

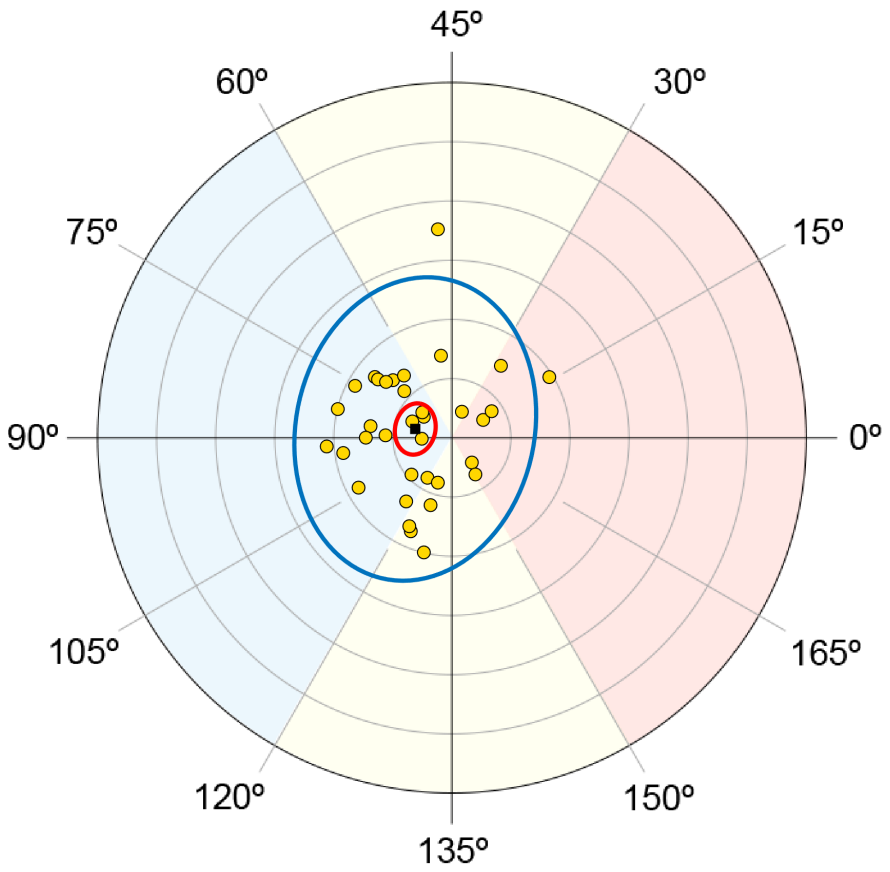


Figura 64 – Diagrama polar de doble ángulo en el que se representa el análisis vectorial del astigmatismo topográfico a los seis meses de la implantación del segmento de anillo progresivo. Cada anillo representa 1,5 D. Valor del anillo externo: 9 D. ■: Centroide. Elipse roja: área de desviación estándar del centroide. Elipse azul: área del 95% de confianza de la muestra.

Siguiendo con el estudio de los resultados de los datos topográficos, índice de asimetría inferior-superior se redujo prácticamente en un 40% pasando de un valor preoperatorio medio de 7,04 ± 2,82 D a un valor medio postoperatorio de 4,19 ± 2,48 D (p>0,001). A su vez el índice de asimetría superficial (SAI) sufrió un cambio estadísticamente significativo de un valor medio preoperatorio de 2,46 ± 0,93 a un valor postoperatorio medio de 1,82 ± 1,0 (p< 0,001). El otro valor estudiado en la topografía junto a la queratometría plana que no obtuvo un cambio significativo fue el índice de regularidad superficial (SRI) que varió de un valor

medio preoperatorio de 1,35 ± 0,21 a un valor medio postoperatorio de 1,23 ± 0,33 (p=0,2).

Al fin, el último parámetro estudiado en la topografía corneal fue la asfericidad (Q). Se observó un cambio significativo en la asfericidad pasando de un valor preoperatorio de -0,64 ± 0,25 a un valor medio postoperatorio de -0,35 ± 0,22 (p<0,001). Esta disminución del valor medio a prácticamente la mitad del valor inicial está relacionada con el aplanamiento central que se observa en toda cirugía con segmentos de anillos. Como se ha dicho anteriormente en este trabajo el valor medio de asfericidad se encuentra en 0,26 ± 0,18. Si utilizamos este valor medio como referencia de normalidad podemos observar que tras la implantación del segmento de anillo progresivo 30 de los 35 ojos estudiados (85,7%) estarían dentro de los datos de normalidad de asfericidad al final del seguimiento.

Los resultados topográficos se presentan en la **Tabla 9** a continuación:

Media (DE) Mediana (rango)	Preop	6 meses post-op	p-value
K1 (D)	44.34 (1.93)	43.71 (2.71)	0.065
	43.72 (41.65 a 49.21)	43.71 (32.54 a 48.02)	
K2 (D)	48.66 (2.63)	46.17 (2.27)	<0.001
	48.39 (44.06 a 56.76)	45.76 (40.34 a 49.91)	
KM (D)	46.50 (2.15)	44.92 (2.41)	<0.001
	46.30 (43.30 a 51.36)	44.72 (37.30 a 48.81)	
Astigmatismo (D)	3.55 (1.07)	2.00 (0.94)	<0.001
	3.60 (1.60 a 5.20)	2.10 (0.70 a 5.30)	
I-S (D)	7.04 (2.82)	4.19 (2.48)	<0.001
	6.55 (2.25 a 16.16)	3.76 (0.28 a 11.90)	
SRI	1.35 (0.21)	1.23 (0.33)	0.204
	1.39 (0.86 a 1.80)	1.30 (0.52 a 1.92)	
SAI	2.46 (0.93)	1.82 (1.00)	<0.001
	2.44 (0.91 a 4.85)	1.45 (0.64 to 4.43)	
Q	-0.64 (0.25)	-0.35 (0.22)	<0.001
	-0.67 (-1.13 a -0.15)	-0.32 (-1.08 to 0.10)	

Tabla 9 – Cambios topográficos de la muestra evaluada. DE: desviación estándar. K1: poder corneal en el meridiano más plano. K2: poder corneal en el meridiano más curvo. KM: poder corneal medio. D: dioptría. I-S: índice de asimetría superior – inferior. SRI: índice de regularidad superficial. SAI: índice de asimetría superficial. Q: asfericidad.

Por último, respecto a los resultados paquimétricos **(Figura 65)** se encontró un aumento estadísticamente significativo tanto en el espesor corneal central como en el punto de espesor más fino en el postoperatorio (p<0,001).

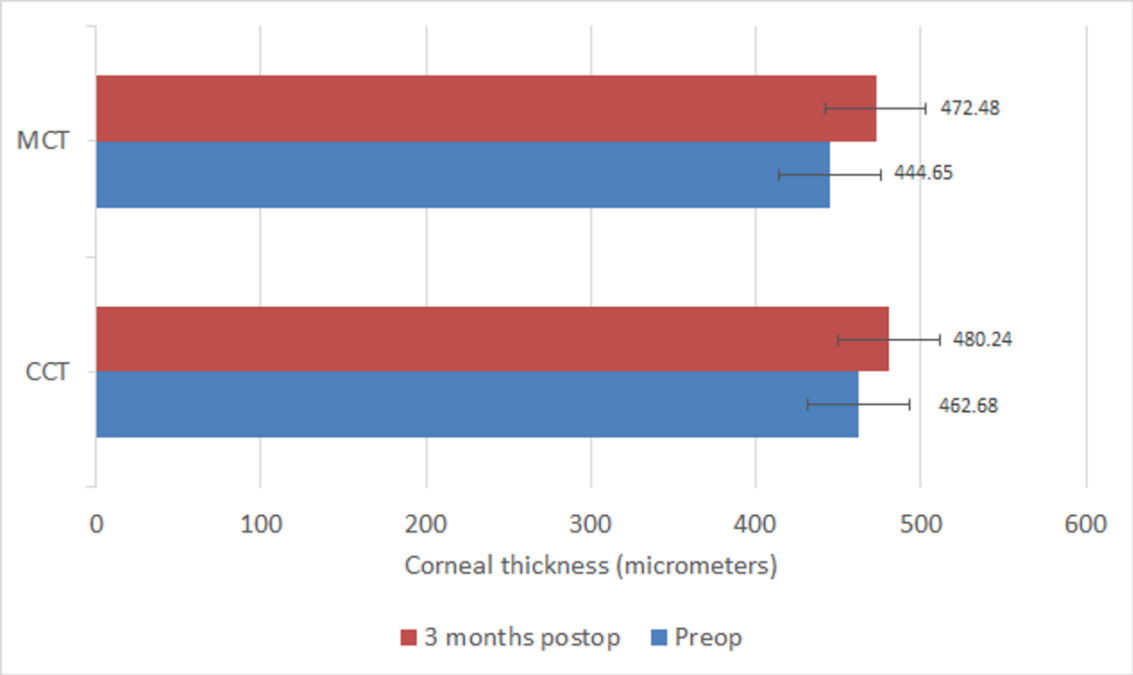


Figura 65 – Cambios en el espesor corneal central y en el mínimo espesor corneal en la muestra estudiada

7.3.4 Resultados aberrométricos

Uno de los parámetros que permite entender la defectuosa calidad de visión (y en consecuencia la cantidad de visión) son las aberraciones corneales y totales que se producen en el ojo de un paciente con queratocono. Las alteraciones en el coma primario y en las aberraciones de alto orden son las causantes de la mayor degradación de la calidad visual de estos pacientes.

En nuestro estudio estos parámetros principales sufrieron cambios estadísticamente significativos. El RMS del coma primario a 5 mm varió de un valor medio preoperatorio de 1,57 ± 0,41 µm a un valor postoperatorio medio de 0,91 ± 0,32 µm ($p<0,001$). Esta reducción del 42% supone un cambio muy importante para estos pacientes respecto a su calidad de visión. Las aberraciones totales de alto orden también se modificaron significativamente de un valor preoperatorio

medio de 4,58 ± 2,48 µm a un valor medio postoperatorio de 2,65 ± 1,12 µm (p<0,001). En este caso la reducción tras la implantación del segmento de anillo progresivo fue de un 42,1%. Respecto a las otras dos aberraciones estudiadas durante este trabajo no se observaron resultados estadísticamente significativos. Si bien, tanto la aberración esférica primaria como el RMS del Trefoil disminuyeron sus valores tras la intervención. Los resultados aberrométricos se detallan en la **Tabla 10** a continuación:

Media (DE) Mediana (rango)	Preop	6 meses post-op	p
Coma primario RMS (µm) (5 mm)	1.57 (0.41) 1.51 (0.72 a 2.56)	0.91 (0.32) 0.91 (0.22 a 1.84)	<0.001
Aberración esférica primaria (µm) (5 mm)	0.78 (0.40) 0.66 (0.21 a 1.61)	0.49 (0.38) 0.38 (0.02 a 1.45)	0.007
Trefoil RMS (µm) (5 mm)	0.61 (0.32) 0.62 (0.09 a 1.30)	0.53 (0.27) 0.51 (0.18 a 1.20)	0.238
Irregular HOA RMS (µm) (5 mm)	4.58 (2.48) 4.40 (1.44 a 13.16)	2.65 (1.12) 2.28 (1.14 a 5.61)	<0.001

Tabla 10 – Cambios aberrométricos de la muestra evaluada. DE: desviación estándar. RMS: raíz cuadrática media. HOA: aberraciones de alto orden.

Por otro lado, se estudió la correlación del cambio inducido en el RMS del coma primario respecto a otros valores. Realizando la correlación con el valor de aberración esférica primaria preoperatoria se observó una correlación negativa media con un coeficiente de correlación r=-0,542 siendo el resultado estadísticamente significativo (p=0,001). Correlacionando el valor preoperatorio del RMS del coma primario con el cambio inducido en el RMS del coma primario, se

pudo establecer una correlación negativa fuerte con un valor de correlación de r=-0,719, siendo de nuevo el resultado estadísticamente significativo. Esta última correlación se muestra en la **Figura 66**:

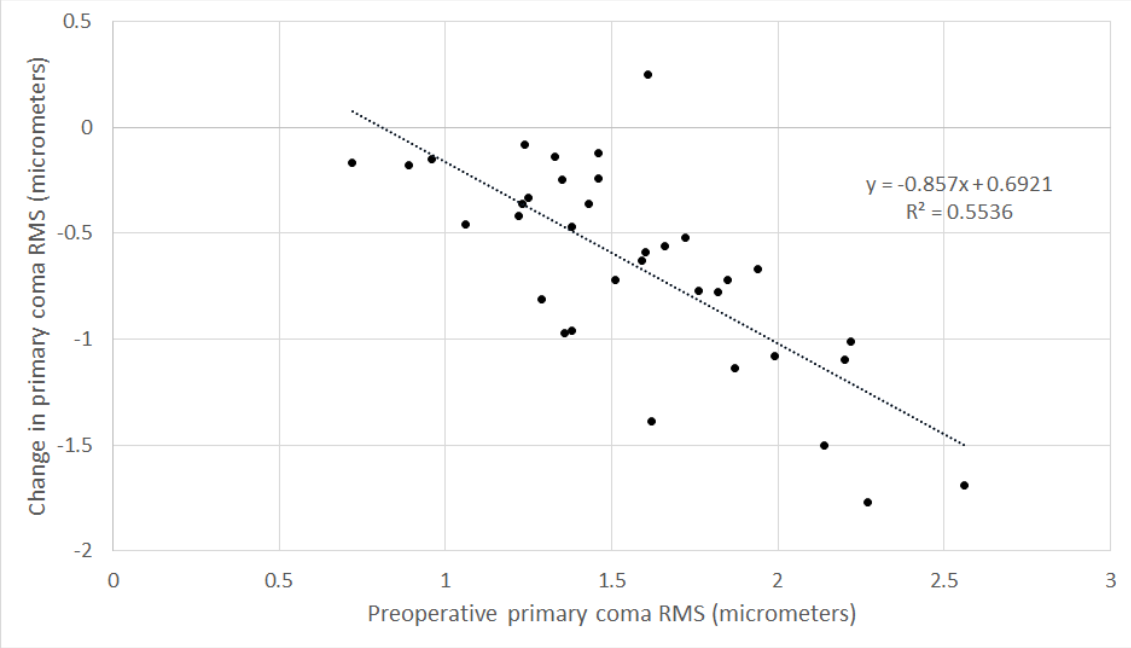


Figura 66 – Gráfico de dispersión mostrando la relación entre el cambio del RMS del coma primario con la cirugía y la magnitud preoperatoria del coma primario.

7.3.5 Eficacia

Como se ha podido observar en los resultados presentados, los segmentos de anillo progresivos con espesor y anchura de base variables han demostrado ser eficaces en la mejora de los parámetros visuales, refractivos, topográficos y aberrométricos en los queratoconos de baja asfericidad y ejes comáticos y topográficos no coincidentes.

La mejora de la refracción, la regularización topográfica, el acercamiento del valor de asfericidad a la normalidad y la importante disminución en el coma

primario y en las aberraciones de alto orden son razones consistentes que explican los excelentes resultados visuales obtenidos. En nuestra serie, la CDVA ha mejorado desde un valor medio de 0,44 ± 0,11 logMar a una CDVA postoperatoria de 0,21 ± 0,13 logMar ($p<0,001$). Este cambio ha permitido que el porcentaje de ojos con una CDVA mejor o igual a 0,3 logMar pase de un 20% preoperatoriamente a un 88,6% tras la implantación del segmento de anillo. A ello, le añadimos que el 94,3% ganó una o más líneas. Toda esta evidencia, ratifica la eficacia los segmentos de anillo AJL Pro +.

7.3.6 Seguridad

Durante las intervenciones no se produjeron complicaciones intraoperatorias en ninguno de los casos de este estudio. Del mismo modo, no se apreciaron complicaciones postoperatorias de ningún tipo salvo molestias leves durante el primer día tras la cirugía. No hubo cambios importantes a nivel paquimétrico.

Por último, respecto al índice de seguridad (CDVA postoperatoria/CDVA preoperatoria) el resultado fue de 1,67 lo que demuestra una alta seguridad del procedimiento. Sólo un paciente perdió una línea de visión al final del seguimiento y ninguno perdió más de dos líneas de visión lo que también demuestra que el implante de segmentos de anillo en el fenotipo estudiado puede considerarse como seguro.

7.3.7 Ejemplo de un caso

A continuación, queremos presentar el proceso completo de un caso real de este estudio, más concretamente el del caso 7. Este paciente presentaba la siguiente refracción 55º -6 -0,5. Su CDVA era de 0,65. A continuación presentamos su topografía preoperatoria, así como sus datos aberrométricos **(Figuras 67 y 68)**.

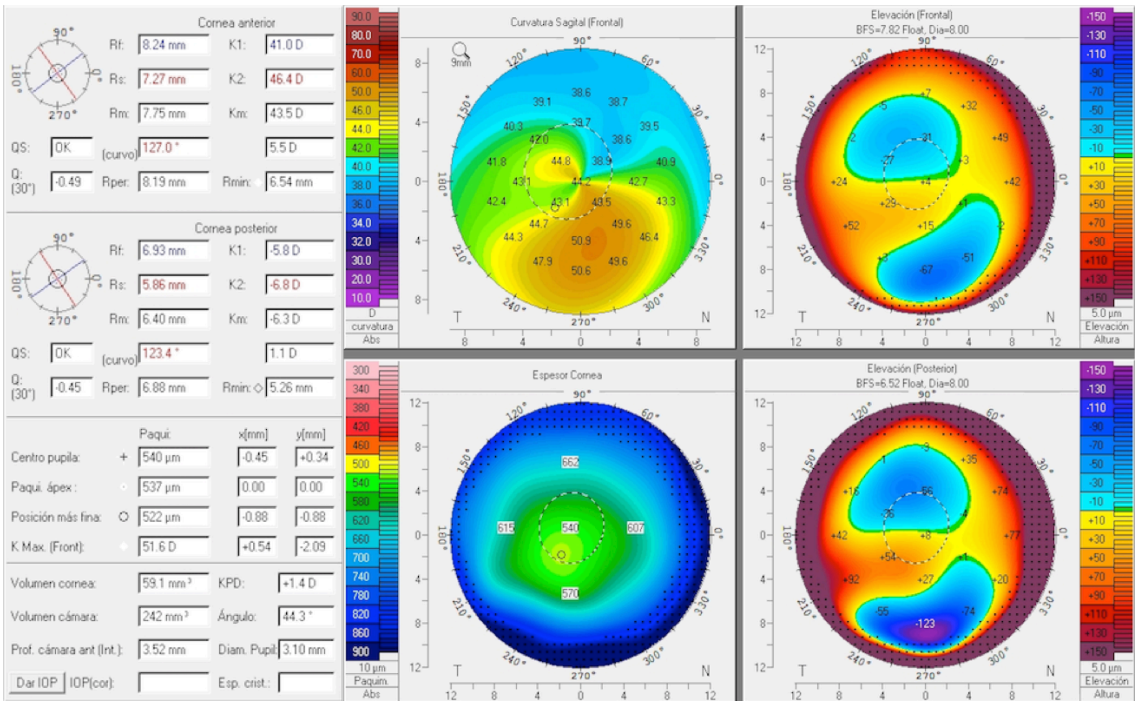


Figura 67 – Representación de la topografía preoperatoria del caso 7 con los cuatro mapas principales y los valores topográficos.

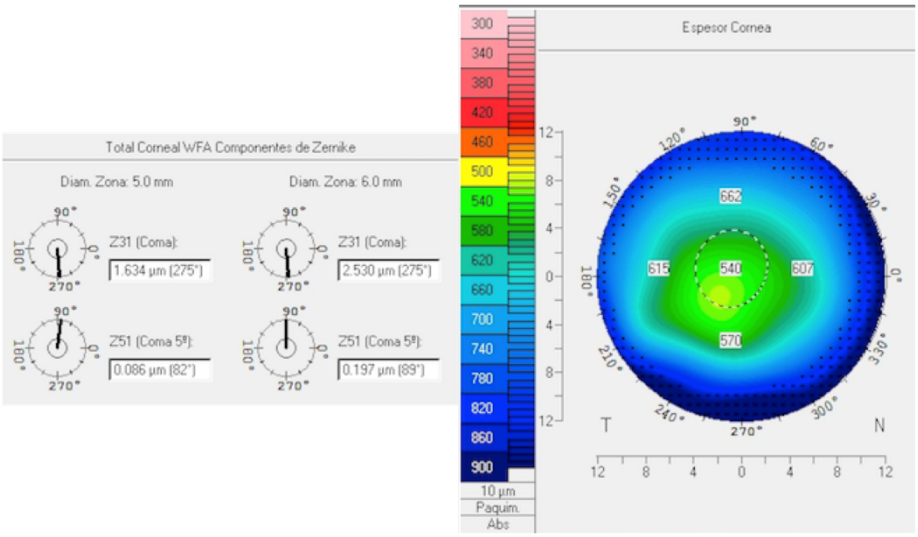


Figura 68 – Valores preoperatorios del coma y mapa paquimétrico del caso número 7 del estudio.

Como se puede observar se trata de un queratocono estadio I-II con fenotipo pato puesto que la asfericidad es baja (Q=-0,45) y los ejes astigmáticos y comáticos no son coincidentes con una diferencia entre ellos de 52º. Se decidió incluir a este paciente en el estudio y el plan se implantó un segmento de anillo AJL Pro + como se indica en la **Figura 69**:

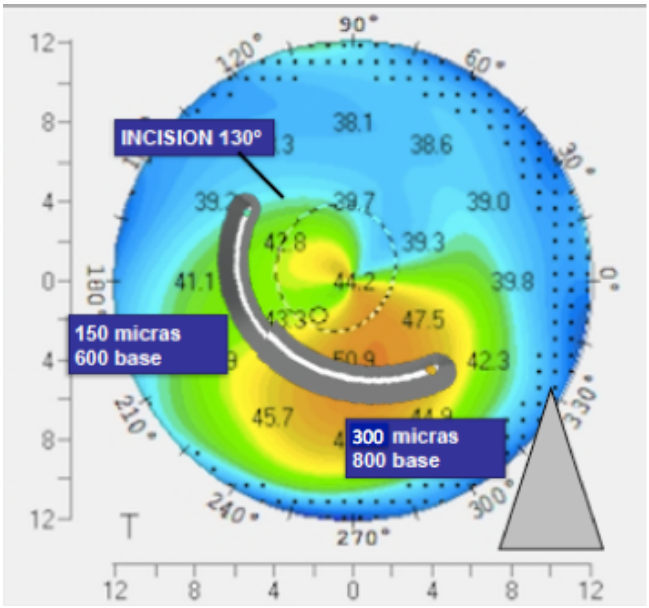


Figura 68 – Diagrama de implantación del anillo AJL Pro + en el caso número 7.

A los tres meses de la implantación del segmento de anillo progresivo, la refracción del paciente cambió a 75º -2 +0,75. El equivalente esférico varió de -3,5 D a -0,25 D. La agudeza visual aumentó hasta la unidad. Estos fueron sus resultados topográficos y aberrométricos **(Figuras 70 y 71)**:

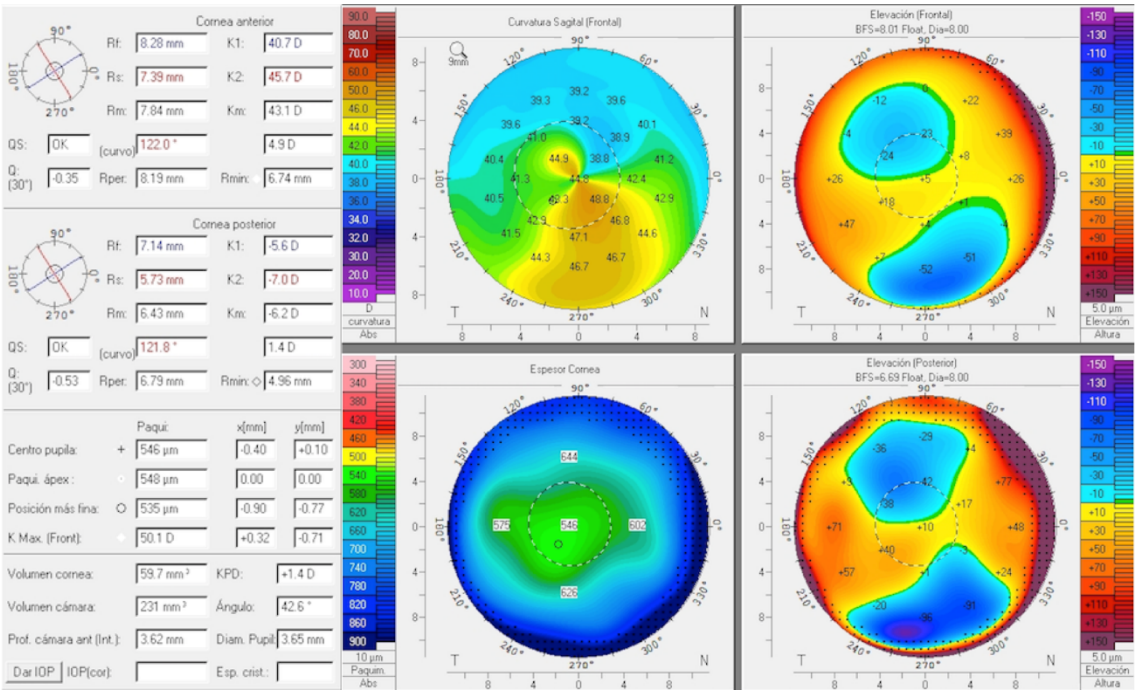


Figura 70 - Representación de la topografía postoperatoria a los seis meses de la implantación del segmento de anillo progresivo del caso 7 con los cuatro mapas principales y los valores topográficos.

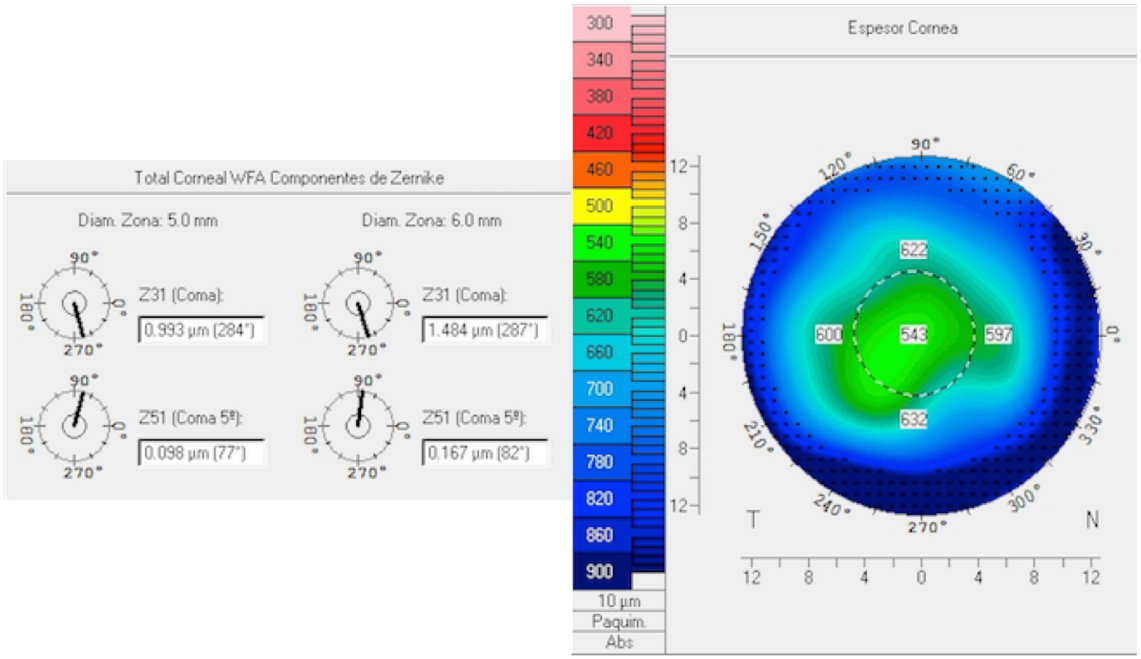


Figura 71 – Valores postoperatorios a los seis meses de la implantación del segmento de anillo progresivo del coma y mapa paquimétrico del caso número 7 del estudio.

Si bien es cierto que la disminución de las queratometrías centrales no fue importante en este caso podemos observar dos cambios relevantes que pueden explicar la mejora en la agudeza visual del paciente. Por una parte, la regularización de la ectasia y por otro lado la mejora en el valor del coma primario que pasó de un valor preoperatorio a 5 mm de 1,634 µm a un valor postoperatorio de 0,993 µm lo que supone una disminución del 40% aproximadamente.



8

DISCUSIÓN

8. DISCUSIÓN

A lo largo de la presente Tesis, hemos procurado seguir con la metodología científica clásica. La observación inicial que ha fundamentado este trabajo fue que los resultados obtenidos por los segmentos de anillo simétricos (utilizados como el estándar de oro) en pacientes con queratocono no eran lo suficientemente aceptables para según qué tipo de fenotipos. A pesar de las herramientas diagnósticas de última generación, de los nomogramas de implantación más refinados y el uso de láseres de femtosegundo durante la cirugía, en ocasiones los resultados visuales con SAIC simétricos son pobres e impredecibles. Se ha teorizado que la razón que explica estos malos resultados es que este tipo de SAIC simétrico no funciona de la misma manera en la mayoría de los queratoconos que presentan una asimetría. Se ha sugerido, por tanto, tratar el queratocono no basándose únicamente en las queratometrías máximas o en las paquimetrías mínimas sino teniendo en cuenta el fenotipo de la ectasia. El Dr. Alfonso ha creado una nueva clasificación del queratocono orientada a ensalzar los diferentes fenotipos que según él existen. En esta clasificación, los principales parámetros para describir el queratocono son: la localización del cono (central o paracentral); la relación entre los ejes comático, topográfico y refractivo; el astigmatismo y la simetría. De ahí nacen 5 fenotipos diferentes conocidos como “croissant”, “bow-tie”, “nipple”, “duck” y “snowman”. De ellos se consideran fenotipo asimétrico, los patrones tipo “duck” y “snowman”. Aunque es cierto que existen fenotipos del tipo “croissant” que pueden presentar también un cierto grado de asimetría. Los fenotipos asimétricos tienen una mitad de la ectasia más curva y elevada que la otra mitad lo que produce una mayor aberración comática. De esta nueva

clasificación nace la hipótesis sobre la naturaleza de los pobres resultados en fenotipos asimétricos tratados con SAIC simétricos. De ahí nacen los segmentos de anillo asimétricos, y aunque en los últimos años varios tipos de modelos han salido al mercado, creemos que los segmentos de anillo asimétricos con base y espesor variable representan la mejor alternativa para fenotipos de queratocono asimétricos.

Para poder demostrar que, efectivamente, los SAIC asimétricos podrían proporcionar mejores resultados en queratoconos de tipo asimétrico, nos hemos basado en un estudio teórico-matemático y un estudio clínico-práctico. Los modelos biomecánicos corneales son útiles no solo para entender la respuesta teórica de la córnea a cualquier tipo de cirugía sobre ella sino también para obtener una predicción lo más ajustada a la realidad de los posibles resultados postoperatorios en pacientes reales. Los modelos de elementos finitos (MEF) han mejorado su precisión desde sus inicios hasta la utilización de modelos específicos de cada paciente.[288,301,302,306,307] Como dijimos con anterioridad, los MEF se basan en transformar un cuerpo de naturaleza continua en un modelo discreto aproximado teniendo en cuenta que el conocimiento de lo que sucede en el interior del cuerpo aproximado, se obtiene mediante la interpolación de los valores conocidos en los nodos. En consecuencia, es una aproximación de los valores de una función a partir del conocimiento de un número determinado y finito de puntos. La utilización de MEF para el estudio de los cambios estructurales y refractivos tras la implantación de un SAIC no se ha reportado en demasía en la literatura científica. Los estudios iniciales se concentraron en la obtención de modelos axisimétricos para evaluar el efecto de los parámetros geométricos de los SAIC sobre los cambios refractivos inducidos.[288] Más recientemente, se han

publicado modelos en tres dimensiones. Independientemente del tipo de modelo utilizado, todos ellos han observado los cambios globales en la curvatura de la córnea y no han prestado la suficiente atención a los cambios localizados en la curvatura sagital.[308,309] Este último parámetro es particularmente interesante para valorar la homogeneidad de la superficie tras la implantación de un SAIC. Este hecho es especialmente importante en pacientes con queratocono puesto que es la responsable de un mejor resultado refractivo al implicar las aberraciones ópticas.

Los modelos previamente reportados en la literatura concluyeron aspectos relevantes que después pudieron ser corroborados en la práctica clínica. En primer lugar, los SAIC con sección transversal triangular son la geometría más efectiva para tratar el queratocono y obtienen los mejores resultados reduciendo tanto la queratometría como la refracción del paciente.[288,310] En segundo lugar, el espesor del SAIC tiene una relación linear con el cambio refractivo, de tal forma que a mayor grosor del SAIC mayor disminución de la refracción. Finalmente, los MEF también aportaron que, a menor zona óptica, mayor efecto de aplanamiento. Todos estos resultados teóricos fueron confirmados en pacientes reales. [195,288,311] Otra información esencial aportada por los modelos teóricos es el impacto de las propiedades biomecánicas de diferentes zonas en el tejido corneal. Fleming et al. consideraron únicamente a la cara anterior de la córnea como la responsable del impacto completo de los SAIC en la reducción de la refracción.[274] Sin embargo, análisis más recientes, han demostrado que, a pesar de que la cara anterior de la córnea sea el principal actor en la reducción refractiva con un 75,4%, no es la única que contribuye en esa tarea. De hecho, el desplazamiento axial del ápex corneal también contribuye a la reducción del defecto refractivo en casi el 13,4%. Por su

parte, la cara posterior de la córnea influye en sentido contrario a la cara anterior, llegando a aumentar la refracción en un 12,3%.[288]

En nuestro estudio descrito en la parte teórica, presentamos un MEF en 2D que describe el cambio geométrico en una córnea sana y genérica tras la implantación de SAIC con diferentes geometrías. La comparación entre el SAIC asimétrico de nuestro estudio, en el que tanto el espesor como la base varían a lo largo de su longitud de arco, con otro SAIC en el que solo uno de los parámetros es modificado permite desgranar el efecto tanto del espesor como de la base del segmento. Lo primero que nos aporta nuestro estudio realizado con un modelo axisimétrico y con un modelo de condiciones planas es que el aplanamiento inducido por un SAIC bilateral (modelo axisimétrico) corresponde al efecto aditivo de dos SAIC unilaterales (modelo de condiciones planas). Este primer hallazgo implica que ambos modelos coinciden en sus predicciones.

Nuestro estudio es el primero en la literatura en describir los efectos geométricos y refractivos tras la implantación de un SAIC asimétrico de espesor y base variable. Respecto a nuestros resultados, podemos afirmar que el diseño de SAIC asimétrico proporciona un buen balance entre la maximización del aplanamiento en la parte más voluminosa del segmento y la limitación del aplanamiento en la zona menos voluminosa. Particularmente y respecto al tratamiento del queratocono, donde el objetivo radica en inducir un aplanamiento en la región del cono, los SAIC asimétricos podrían ser ventajosos por varios motivos:

- Produce un cambio refractivo más importante cerca de la región del cono
- Debido a la variación del espesor del segmento sumada a la variación de la base, el cambio refractivo se produce de manera más personalizada

respecto a los diferentes grados de aplanamiento requeridos en diferentes posiciones angulares

- Este tipo de SAIC asimétrico produce una zona óptica central menos distorsionada debido al mejor reparto de fuerzas a lo largo de su longitud de arco.

De acuerdo con nuestro análisis, el SAIC asimétrico aplana localmente la ectasia entre -21,5 D en la región más delgada y de base más estrecha y -46,7 D en la zona más ancha y con mayor espesor. Los cambios refractivos inducidos por SAIC en los diferentes estudios de simulación de elementos finitos no han sido analizados en términos de cambio de curvatura sagital sino en cambios respecto a la esfera de referencia. Para una mejor comparación con estos estudios hemos transformado nuestros valores para que puedan ser aplicados en base a la esfera de referencia. Los cambios respecto a la esfera de referencia inducidos por el SAIC asimétrico corresponden a -13,8 D y -18,9 D en el modelo axisimétrico y a -12,8 D y -14,0 D en el modelo de condiciones planas sobre una zona óptica de 10 mm de diámetro. Los estudios que reportan este tipo de análisis con SAIC simétricos varían entre +4,09 D y -17,1 D.[301] La diferencia en el rango de cambios de curvatura entre los dos modelos puede ser atribuido a la diferencia del modelo o al diferente modo de inserción del SAIC. Las diferencias encontradas en nuestro modelo se incrementan si se comparan con los resultados clínicos reportados en la literatura que van desde -1 D hasta -6 D.[312,313] Estas grandes diferencias entre los modelos teóricos y los resultados clínicos pueden deberse a que las propiedades biomecánicas utilizadas para hacer el modelo no coinciden exactamente con las características vivas del tejido así como por las aproximaciones geométricas

realizadas durante el modelaje. Es por tanto una limitación de este modelo que sobreestima el efecto de los cambios refractivos. Sin embargo, este efecto de sobreestimación ya se había observado con anterioridad en modelos anteriores que trataban el implante de segmentos de anillo. [309] Otro aspecto a tener en cuenta en este contexto es la habilidad del epitelio corneal a remodelarse continuamente. El hecho de que, con el paso del tiempo, el epitelio adapte su forma a la deformidad ejercida por los SAIC no se ha podido tener en cuenta en los modelos. De hecho, la medición de la curvatura sagital es un instrumento muy sensible para analizar cambios geométricos localizados debido a que puede verse muy afectado por la respuesta del epitelio y de la membrana de Bowman.[304] En consecuencia, el valor de nuestra simulación se basa en la comparativa de los cambios refractivos producidos por diferentes parámetros geométricos de los SAIC.

Cuando comparamos los resultados con el caso hipotético de un SAIC donde solo uno de los dos parámetros (bien sea la base o el espesor) puede variar, podemos entender la fuerza e importancia de cada uno de ellos. El espesor del segmento es sin duda el parámetro más robusto respecto al aplanamiento tanto central como periférico. De media produce un aplanamiento de $\frac{\Delta_{\text{dioptría}}}{\Delta_{\text{espesor}}} = 0.13\ \frac{D}{\mu m}$ a diferencia de la amplitud de la base que produce de media un aplanamiento de $\frac{\Delta_{\text{dioptría}}}{\Delta_{\text{base}}} = 0.04\ \frac{D}{\mu m}$. Nuestro modelo sugiere que la combinación de la variabilidad del espesor y de la base del SAIC produce un mayor aplanamiento en la extremo más alto y amplio a la vez que preserva una homogeneidad de la superficie corneal mayor que la encontrada en SAIC simétricos en ojos con queratoconos descentrados.

Respecto al aplanamiento periférico encontramos de nuevo que el espesor del anillo domina sobre la amplitud de la base. A mayor altura del segmento, mayor aplanamiento periférico. Sin embargo, este mayor aplanamiento periférico produce un cambio en la geometría corneal más abrupto resultando en un incurvamiento sustancial alrededor del anillo (por fuera de la zona óptica).

A pesar de las limitaciones de este modelo y que la traslación clínica no puede realizarse completamente, tanto el modelo axisimétrico como el modelo de deformidad plana nos han ayudado a investigar el efecto diferencial de dos parámetros del SAIC asimétrico sobre el resultado refractivo y nos permiten dar las siguientes conclusiones:

i. La combinación de dos parámetros variables como el espesor y la amplitud de la base reducen de manera efectiva la curvatura corneal.
ii. La combinación de ambos parámetros de forma variable facilita la obtención de una superficie corneal más homogénea respecto a los SAIC simétricos.
iii. El parámetro que más fuerza tiene tanto en el aplanamiento central como en el periférico es el espesor del anillo.
iv. Este modelo permite una predicción sobre el resultado quirúrgico más objetivo que las estimaciones utilizadas en la actualidad.
v. Este FEM revela que el SAIC asimétrico de espesor y base variable podría ser una buena alternativa para el tratamiento de queratoconos con fenotipo asimétrico.

Las conclusiones del primer estudio con el modelo en 2D nos empujaron a realizar un modelo más refinado en 3D con el fin de mejorar la predicción sobre el

resultado postoperatorio en pacientes reales. En esta ocasión, lo interesante del modelo 3D radica en la posibilidad de realizar una simulación específica en un caso de un queratocono descentrado y ligeramente asimétrico.

En el modelo en 3D pudimos realizar una simulación de un caso con queratocono. Las dificultades técnicas a nivel del programa informático no nos permitieron simular un queratocono tipo pato y tuvimos que emplear un modelo de "croissant asimétrico" que, si bien no es el modelo más adecuado para valorar los SAIC de este trabajo, nos puede orientar en muchos parámetros debido a su naturaleza asimétrica. En el estudio en 2D, se pudo concluir que los SAIC asimétricos eran ventajosos por dos importantes razones. En primer lugar, estos SAIC provocan un cambio refractivo notable cerca de la región del cono. Por otro lado, gracias a la variación tanto del espesor como de la base del segmento, el cambio refractivo responde a la diferente cantidad de aplanamiento requerido en las múltiples posiciones angulares. De esta forma, este tipo de SAIC produciría una zona óptica central mucho menos distorsionada que los segmentos tradicionales. Este efecto se maximizaría colocando la porción de mayor espesor y de base más amplia en la zona más curva del cono.

Sin embargo, y como se ha explicado previamente, obtener un mayor grado de aplanamiento o una homogenización mayor de la córnea no serían criterios suficientes para obtener los mejores resultados posibles en un fenotipo asimétrico. Por ello, los resultados obtenidos en nuestro modelo en 3D son de suma importancia puesto que revelan la tercera gran ventaja de estos SAIC que permite entender de manera fehaciente los beneficios de este tipo de segmentos en fenotipos asimétricos. Los SAIC asimétricos consiguen la mayor corrección del

coma y del *defocus* que representan las aberraciones más relevantes dentro del queratocono. La mayor variación obtenida de entre todas las aberraciones estudiadas fue en el coma vertical. Desde un valor preoperatorio de 5,02 micras en el coma vertical, se obtuvo una variación simulada tras la implantación de un SAIC asimétrico de -12,09 micras lo que implica una modificación de 17,11 micras. En comparación con la variación obtenida con la implantación simulada de un segmento simétrico (13,36 micras), se observa una gran diferencia. En menor medida, pero de forma significativa también, se observó una diferencia de variabilidad de 0,51 micras en el *defocus* a favor del SAIC asimétrico.

La calidad de visión es reconocida como uno de los parámetros más esenciales y críticos en los pacientes con queratocono. El coma primario y las aberraciones de alto orden son las principales aberraciones ópticas que degradan la calidad visual en el queratocono. [314,315] Sin embargo, los resultados acerca de las aberraciones ópticas en trabajos realizados sobre el implante de anillos intracorneales en pacientes con queratocono raramente han sido reportados. Incluso en artículos muy recientes, no se encuentran referencias sobre datos aberrométricos lo cual es poco adecuado debido a la gran relevancia que tienen en la visión final de estos pacientes.[287] En los pocos artículos en los que sí hacen referencia a las aberraciones ópticas, se describen cambios muy leves en el coma primario. En pacientes con queratoconos con ejes topográfico y comático no coincidentes, Alfonso et al. encontraron una disminución en el RMS del coma desde un valor preoperatorio de 0,80 ± 0,53 μm con un anillo constante y simétrico hasta un valor postoperatorio de 0.61 ± 0.59 μm para una pupila de 4,5 mm. [316] Por su parte, Vega-Estrada et al. describieron un cambio aún menor en las aberraciones comáticas de ojos con queratocono tratados con otro tipo de SAIC asimétrico

pasando de un valor preoperatorio de 4,12 µm a un valor postoperatorio de 3,55 µm. Este resultado llevo a los autores a concluir que se debían mejorar los diseños de los SAIC para conseguir una mayor reducción de las aberraciones corneales en fenotipos asimétricos. [286] En otro estudio, Al-Tuwairqui observó los resultados de dos grupos diferentes tratados con SAIC de geometría distinta: un anillo de 360º (Myoring) y un SAIC asimétrico de espesor de base constante y espesor variable (Keraring AS).[317] Este grupo concluyó que el uso de un segmento de espesor constante y simétrico no cambiaba el coma primario. Sin embargo, en sus pacientes tratados con el anillo de 360º (Myoring), el coma mejoró significativamente en un 27,4%. Por el contrario, en un estudio clínico reciente con el mismo segmento de anillo utilizado en el presente trabajo, se pudo observar una disminución del coma primario en un 40,1% ($p<0,001$).[318] Esta diferencia confirmaría la enorme eficacia del SAIC asimétrico de espesor y base variables para reducir este tipo de aberración óptica, la cual, según Piñero et al. tiene un impacto muy negativo en la agudeza visual de los pacientes con queratocono debido la enorme distorsión corneal.[319]

Respecto a los resultados obtenidos en cuanto a aplanamiento y a corrección del astigmatismo, el modelo en 3D obtuvo unos resultados menos claros respecto a los obtenidos en los datos aberrométricos. De hecho, encontramos que ambos modelos de SAIC estudiados (simétrico y asimétrico) inducían un menor efecto de aplanamiento en el modelo queratocónico respecto al modelo de córnea normal. Además, ambos modelos indujeron sustancialmente un astigmatismo primario vertical u horizontal en las córneas normales mientras que este parámetro se mantenía igual (con los anillos simétricos) o empeoraba levemente (anillos asimétricos) en los modelos de queratocono. Esta observación

puede indicar que los SAIC modulan en mayor o menor grado el astigmatismo independientemente de la forma corneal preoperatoria, lo que conllevaría cierta estabilización en las córneas con queratocono.

Sin embargo, y como dijimos al principio de la discusión del modelo 3D, por motivos técnicos no se consiguió implementar un modelo de fenotipo pato. Pensamos que podríamos haber obtenido mejores resultados tanto en los cambios de curvatura global como local si hubiésemos podido estudiar el fenotipo pato que es donde los SAIC asimétricos pueden tener mayor efecto. En la literatura, únicamente dos artículos tratan los resultados de manera correcta con el fenotipo pato. Alfonso et al.[316] estudió los resultados con los SAIC simétricos y Cuiña et al. usó nuestros segmentos asimétricos.[318] En su estudio, Alfonso observó una reducción en la esfera, el cilindro y el equivalente esférico en la mayoría de sus pacientes pero sus resultados no fueron estadísticamente significativos. Por su parte Cuiña, pudo confirmar los resultados de Alfonso, pero obtuvo significancia estadística. Las diferencias refractivas obtenidas por ambos artículos sumadas a las diferencias aberrométricas obtenidas pueden explicar las diferencias visuales obtenidas con ambos segmentos. Es importante recordar que el coma se redujo en un 25% con los anillos simétricos y un 40,1% con los anillos asimétricos en los fenotipos pato. Además, con los anillos simétricos, 5 ojos perdieron al menos una línea lo que suele ocurrir cuando las aberraciones ópticas no se controlan correctamente. Por último, respecto a las agudezas visuales, la agudeza visual sin corrección cambió de un valor medio de 0.76 ± 0.41 logMAR a un valor postoperatorio medio de 0.53 ± 0.46 logMAR con el SAIC simétrico mientras que con el SAIC asimétrico se pasó de un valor preoperatorio medio de 0.75 ± 0.50 logMAR a un valor medio postoperatorio de 0.43 ± 0.35 logMAR.

De nuevo y como en el modelo en 2D, el modelo en 3D también cuenta con un cierto número de limitaciones que deben ser explicadas. Los cambios refractivos predichos por este modelo sobreestiman los resultados refractivos clínicos reportados en la literatura, especialmente aquellos que tienen en cuenta los mapas de curvatura sagital. De hecho este efecto, como ya dijimos anteriormente, se explica por la remodelación continua del tejido tras la cirugía lo que conlleva a una adaptación local del tejido aledaño atenuando así la respuesta puramente geométrica inducida inicialmente. De hecho, nuestra simulación apoya esta hipótesis puesto que demuestra que se generan altas tensiones en el tejido que se encuentra alrededor del segmento. En dirección radial, la naturaleza compresiva y de tensión coincide con las áreas en las que el epitelio puede engrosarse o adelgazarse tras la cirugía.[320] Aunque no está demostrado, no sería erróneo especular que un proceso similar (aunque menos visible) de remodelación podría darse al mismo tiempo en el estroma. El hecho de que la remodelación del tejido posterior a una cirugía de implante de segmento de anillo intraestromal no esté completamente descrito y la dificultad de implementar en los modelos esta variación biológica complica la predicción de los cambios refractivos en modelos tanto 2D como 3D.

A pesar de esta limitación, el estudio del modelo 3D nos ha permitido identificar diferencias en los principios de acción de diferentes diseños de SAIC que se resumen en los siguientes puntos:

i. Los SAIC asimétricos de espesor y base variable consiguen la mayor corrección de las principales aberraciones ópticas que afectan a los pacientes con queratocono con fenotipo asimétrico.

ii. La combinación de buenos resultados a nivel topográfico y astigmático (aplanamiento de la curvatura) junto con la mejora de los resultados aberrométricos permiten una mejor agudeza visual final.

iii. Este modelo permite una aproximación más objetiva respecto a los mecanismos biomecánicos que determinan los resultados quirúrgicos.

iv. A pesar de todos los avances a nivel de modelaje, aun debemos mejorar los conocimientos respecto al mecanismo de remodelación postoperatoria epitelial y estromal para poder ajustar lo más posible las simulaciones.

Los resultados y las conclusiones obtenidos tras los estudios teórico-matemáticos en 2D y en 3D apuntaban a la clara mejoría de los resultados en queratoconos de fenotipo asimétrico tipo pato en caso de utilizarse SAIC asimétricos con espesor y base variables. De ahí que quisimos comprobar si las conclusiones teóricas podían trasladarse a la práctica clínica y realizamos el estudio clínico en pacientes reales con queratocono tipo pato a los que se implantó el SAIC en estudio.

El efecto, eficacia y seguridad del nuevo modelo segmento de anillo intracorneal asimétrico de base y espesor variables (AJL Pro+) se estudió en 35 ojos de queratocono con fenotipo pato que según la clasificación de Alfonso se corresponde con un fenotipo de alta asimetría con baja asfericidad y con ejes topográficos y comáticos no coincidentes (entre 30º y 75º de diferencia). Los parámetros en estudio incluyeron los cambios a nivel visual, refractivo, topográfico y comático un periodo de seguimiento de 6 meses.

Respecto a la refracción, se observó una importante mejora en prácticamente todos los parámetros en estudio. Específicamente, la esfera se redujo de un valor preoperatorio medio de -2,98 ± 3,19 D a un valor medio postoperatorio de -1,69 ± 2,47 D (p<0,001). El componente astigmático, que es uno de los más importantes en los ojos con queratocono, cambió significativamente de -4,14 ± 1,30 D preoperatoriamente a -1,61 ± 0,83 (p<0,001). El análisis vectorial del astigmatismo refractivo también demostró una agrupación significativa de los puntos alrededor del centroide pasando de un valor preoperatorio medio de 0,87 ± 3,4 D a 74º a un valor postoperatorio medio de 0,26 ± 1,54 D a 99º. El equivalente esférico por su parte se redujo en un 50% desde un valor preoperatorio de 5,05 ± 3,42 D a un valor postoperatorio medio de 2,55 ± 2,57 D, siendo este resultado estadísticamente significativo (p<0,001). Respecto al *Blur strengh* (o longitud total de borrosidad de un defecto refractivo) (B) que se corresponde con la longitud del vector de potencia, se observó una reducción del 49,3% partiendo de un valor medio preoperatorio de 5,55 ± 3,33 D a un valor medio postoperatorio de 2,81 ± 2,42 D (p<0,001). Este parámetro, que no está habitualmente descrito en los diferentes estudios sobre segmentos de anillos, informa de una manera mucho más precisa acerca de los cambios significativos en la refracción.

Diferentes estudios también han reportado cambios significativos en la refracción manifiesta tras la implantación de SAIC con diferentes diseños. Vega-Estrada reportó la reducción más significativa en el equivalente esférico con un SAIC asimétrico de 353º.[286] Esta reducción fue de prácticamente 7 D pasando de un valor preoperatorio de -12,38 ± 3,77 D a un valor postoperatorio de -5,00 ± 3,26 D. Por su parte, Kang et al. encontraron una disminución algo menor partiendo de un valor preoperatorio medio de -7,81 ± 4,94 D a un valor

postoperatorio medio de -6,75 ± 4,05 D tras 5 años de seguimiento en 30 ojos con queratocono en los que se implantaron SAIC tipo INTACS.[294] En un estudio muy reciente y similar al nuestro, Prisant reportó un cambio significativo en el equivalente esférico de ojos con queratocono a los que se había un implantado un SAIC asimétrico en el que solo el espesor era variable mientras que la base era constante. Partió de un valor medio preoperatorio de -3,85 D a un valor medio postoperatorio de -1,91 D.[287]

Respecto a la asfericidad, se observó un cambio significativo en la superficie corneal anterior. El valor de Q fue reducido a prácticamente la mitad pasando de un valor preoperatorio medio de – 0,64 ± 0,25 a un valor medio postoperatorio de -0,35 ± 0,22. Estos resultados están relacionados con un gran aplanamiento central producido por este tipo de SAIC. Estos resultados se asemejan a los ya publicados por Utine et al. en pacientes con queratocono tratados con anillos simétricos de espesor constante.[321] Este autor concluyó que el uso de SAIC podría asemejar el valor de asfericidad corneal anterior al de pacientes con valores normales (-0,26 ± 0,18). De esta forma una córnea con excesiva prolaticidad podría convertirse en levemente prolata (como una córnea sin patología) tras el implante de anillos intracorneales. Si utilizamos este valor medio como referencia de normalidad podemos observar que tras la implantación del segmento de anillo progresivo 30 de los 35 ojos estudiados (85,7%) estarían dentro de los datos de normalidad de asfericidad al final del seguimiento.

Sin duda, si hay un parámetro que ha demostrado ser importante y crítico en la presente Tesis es la calidad de visión, que en pacientes con queratocono está fundamentalmente determinada por las aberraciones corneales y totales. El coma primario y las aberraciones de alto orden son las principales aberraciones que

degradan la calidad visual en pacientes con queratocono.[314,315] Durante muchos y en numerosos estudios, los datos aberrométricos no se consideraron importantes para explicar los resultados tras el implante de SAIC. Incluso en artículos muy recientes, los resultados aberrométricos no son citados.[287] En el apartado de la discusión del modelo 3D ya citamos múltiples estudios. [286,316,317] En nuestro estudio, el RMS del coma primario a 5 mm varió de un valor medio preoperatorio de 1,57 ± 0,41 μm a un valor postoperatorio medio de 0,91 ± 0,32 μm (p<0,001). Esta reducción del 42% supone un cambio muy importante para estos pacientes respecto a su calidad de visión. Es importante recordar que hasta la fecha el artículo más importante con el que compararse es el de Alfonso.[316] En el, trata a pacientes con queratocono fenotipo pato con SAIC simétricos de espesor y base constante. En su estudio, la disminución del coma fue de un 25% tras el implante. Esta gran diferencia en cuanto a la reducción (25% vs. 42%) puede ser la responsable de la mejora de resultados en nuestra serie en cuanto a calidad y cantidad visual. De nuevo es importante citar a Piñero et al.[319] para remarcar la importancia del coma en la enfermedad del queratocono puesto que ha demostrado ser uno de los factores que más impactan negativamente a la calidad visual de estos pacientes. Esta gran reducción del coma confirmaría la sobresaliente eficacia de este diseño de SAIC con espesor y base variables.

Otros estudios han analizado el impacto general de las aberraciones totales de alto orden (no solo del coma) en ojos implantados con SAIC. En un estudio con una muestra de gran tamaño (611 ojos) con queratoconos tratados con SAIC simétricos y de espesor constante, Vega-Estrada et al. no encontró cambios en las aberraciones totales de alto orden.[299] Siguiendo esta línea, Pérez Merino et al. tampoco encontró una disminución total de las aberraciones de alto orden en una

serie de 19 ojos con queratocono tratados con SAIC simétricos.[322] Por nuestra parte, las aberraciones totales de alto orden sí se modificaron significativamente de un valor preoperatorio medio de 4,58 ± 2,48 μm a un valor medio postoperatorio de 2,65 ± 1,12 μm (p<0,001). Este cambio representa una reducción de un 42,1% en las aberraciones totales de alto orden confirmando el gran efecto de los SAIC asimétricos.

Nuestros resultados prácticos encontrados en el estudio concuerdan con la aproximación teórica-matemática encontrada en la simulación 3D. Esto implica que los modelos de elementos finitos pueden ser de gran ayuda para prever un resultado en la práctica clínica. Si además comparamos nuestros resultados con los existentes en la literatura, uno puede concluir que el diseño de SAIC asimétrico de espesor y base variable conlleva una franca mejoría en los resultados aberrométricos lo que supone un cambio en el paradigma del tratamiento con segmentos de anillo intracorneales.

La mejora en la refracción, la regularización topográfica, la aproximación del valor de Q a cifras consideradas como normales y el intenso descenso en el coma primario y las aberraciones de alto orden son razones consistentes y suficientes para explicar los excelentes resultados visuales obtenidos con los SAIC asimétricos de base y espesor variables en nuestro estudio. En nuestra serie, la CDVA mejoró de un valor preoperatorio medio de 0,44 ± 0,11 logMar a un valor postoperatorio medio de 0,21 ± 0,13 logMar (p<0,001). Prisant et al. reportó unos cambios significativos de CDVA usando otro tipo de SAIC progresivo en el que únicamente variaba el espesor desde un valor preoperatorio medio de 0,31 logMar a un valor postoperatorio medio de 0,21 logMar. Adicionalmente, en nuestra serie, el porcentaje de ojos que alcanzaron un CDVA mejor de 0,3 logMar cambió de un

20% preoperatoriamente a un 88,6% tras el implante del SAIC. Además, sobre todos los pacientes en estudio, un 94,3% ganó una o más líneas de visión de CDVA, lo que representa el mayor porcentaje reportado hasta la fecha en estudios que evalúan los resultados con SAIC. Por último, respecto al índice de seguridad (CDVA postoperatoria/CDVA preoperatoria) el resultado fue de 1,67 lo que demuestra una alta seguridad del procedimiento. Sólo un paciente perdió una línea de visión al final del seguimiento y ninguno perdió más de dos líneas de visión lo que también demuestra que el implante de segmentos de anillo en el fenotipo estudiado puede considerarse como seguro.

Finalmente, no se reportaron complicaciones intraoperatorias ni postoperatorias durante el periodo de seguimiento del estudio, lo que confirmó la seguridad del procedimiento y del implante. A su vez, no se detectaron alteraciones corneales estructurales sin cambios significativos en la paquimetría mínima ni central. La implantación del SAIC asistida por láser de femtosegundo también ha demostrado su seguridad y reproductibilidad.[323]

En definitiva, y a raíz de los resultados obtenidos en el estudio clínico, la implantación de segmentos de anillo de Ferrara AJL Pro+ con base y espesor variables en queratoconos con baja asfericidad y ejes topográfico y comático no coincidentes induce una reducción significativa de la prolacidad e irregularidad de la córnea, una mejoría importante en el coma primario y en las aberraciones de alto orden y una notable reducción de los componentes refractivos lo que conlleva a una gran mejoría de la agudeza visual mejor corregida en estos pacientes. Todos los cambios se produjeron sin alteraciones estructurales ni complicaciones asociadas. A pesar de que este estudio no puede responder a la pregunta sobre si los SAIC asimétricos de base y espesor variables obtienen mejores resultados que

los SAIC simétricos y de espesor constante (no era el objetivo de la presente Tesis), nuestros resultados parecen indicar que para un fenotipo específico de queratocono, esta alternativa puede ser prometedora.

En resumen, los resultados de los modelos 2D y 3D, así como los obtenidos sobre pacientes con queratocono fenotipo pato nos indican que los SAIC asimétricos de base y espesor variables son de gran utilidad para las correcciones de las aberraciones ópticas y que en consecuencia podría ser una gran alternativa para tratar fenotipos asimétricos. La siguiente generación de SAIC debería ir dirigida, no solo a la corrección del astigmatismo, sino a la precisa y máxima corrección de las aberraciones como el coma vertical y las aberraciones de alto orden. La búsqueda de la excelencia en los parámetros cuantitativos y cualitativos conllevará al éxito en términos de agudeza visual y de satisfacción del paciente.



9

FUTURAS POSIBILIDADES EN EL TRATAMIENTO DEL QUERATOCONO CON SEGMENTOS DE ANILLO PROGRESIVOS

9. FUTURAS POSIBILIDADES EN EL TRATAMIENTO DEL QUERATOCONO CON SEGMENTOS DE ANILLO PROGRESIVOS

9.1 Análisis comparativo directo entre SAIC asimétricos vs SAIC simétricos para fenotipos de baja asfericidad con eje topográfico y comático no coincidentes

En la presente Tesis nos hemos centrado en obtener los resultados de los SAIC asimétricos para probar la eficacia y la seguridad de estos en fenotipos pato. Sin duda, se han obtenido buenos resultados siendo los principales en el terreno aberrométrico. Sin embargo, no ha sido objeto de este trabajo comparar los resultados obtenidos con el tratamiento habitual con SAIC simétricos de espesor constante. Por ello, en futuros trabajos, creemos fundamental realizar un estudio clínico comparativo de los resultados a nivel refractivo, visual, topográfico y aberrométrico entre los SAIC simétricos de espesor constante y los SAIC asimétricos de espesor y base variable. De esta forma, podremos conocer con certeza cuál de los dos tratamientos es más adecuado para este tipo de fenotipo.

9.2 Utilización del SAIC asimétrico en fenotipo asimétrico de baja asfericidad con eje topográfico y comático perpendicular

En un segundo tiempo y teniendo en cuenta que los SAIC asimétricos de espesor y base variable han demostrado ser eficaces y seguros en un fenotipo asimétrico como el pato, parece adecuado realizar un estudio con el otro fenotipo asimétrico más frecuente como el tipo “snowman”. Este fenotipo asimétrico de

baja asfericidad con eje topográfico y comático perpendicular se puede abordar mediante dos estrategias de implantación. La más frecuente es aquella que en la que se implantan dos SAIC simétricos de espesor constante de 150º de longitud de arco, centrando los segmentos en el eje topográfico. La otra estrategia consiste en implantar un solo segmento en la zona inferior centrándolo en el eje comático.

Dada la configuración de este fenotipo que consta de un patrón en pajarita con lóbulos asimétricos (siendo la parte inferior la más curva y amplia), podemos hipotetizar que la colocación de dos SAIC asimétricos de base y espesor variables (siguiendo la primera estrategia de implantación) orientando el extremo más grueso y de base más amplia en el sector inferior podría obtener unos resultados muy positivos.

9.3 Desarrollo de nuevos diseños de SAIC

El presente trabajo abre una nueva puerta dentro de las posibilidades terapéuticas del queratocono. La comprensión de los fenotipos y la búsqueda de estrategias de implante dirigidas no solo a corregir los aspectos refractivos sino también los visuales son las que han llevado a la comunidad científica a diseñar nuevas alternativas y modelos de segmentos intracorneales. En esa línea, pensamos que otros fenotipos, especialmente los queratoconos centrales con baja asfericidad y ejes topográfico y refractivo coincidentes con patrón en pajarita y lóbulos simétricos (pajarita o “bow-tie”) podrían beneficiarse del uso de un nuevo diseño en el que estamos trabajando. La personalización en el tratamiento del queratocono tiene que ser el camino a seguir en los años venideros para mejorar

los resultados y la satisfacción de los pacientes tratados con implantes intracorneales.



10

CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

Tras la realización de este trabajo y analizando los resultados obtenidos en dos modelos teóricos de elementos finitos en 2D y en 3D y en un estudio clínico en pacientes con queratocono de baja asfericidad y ejes topográfico y comático no coincidentes, podemos concluir acerca de los segmentos progresivos de espesor y base variables que:

1. La combinación de dos parámetros variables como el espesor y la amplitud de la base en un segmento de anillo intracorneal reduce de manera efectiva la curvatura corneal facilitando la obtención de una superficie corneal más homogénea respecto a los SAIC simétricos.
2. El espesor del segmento se convierte en el parámetro aislado de mayor fuerza de aplanamiento tanto a nivel central como periférico, pero la combinación de la variación de la anchura de la base con el espesor variable ha sido la que ha demostrado mayor efecto en el mecanismo de remodelamiento corneal.
3. Los segmentos de anillo progresivos de base y espesor variable han demostrado ser los mejores correctores aberrométricos, especialmente del coma vertical y de las aberraciones de alto orden, lo que los hacen ser especialmente efectivos e indicados en fenotipos de queratocono asimétricos.
4. Los resultados refractivos, topográficos, aberrométricos y visuales tras el implante de segmentos de anillo asimétricos en fenotipos de baja asfericidad con ejes topográfico y comático no coincidentes han demostrados ser eficaces.

5. El implante de segmentos de anillo asimétricos con base y espesor variable se puede considerar como seguro tanto a nivel estructural como visual.
6. Los modelos de elementos finitos pueden ser de gran utilidad para estudiar el comportamiento de segmentos de anillos previamente a la cirugía y permiten obtener una predicción de los resultados aceptable.
7. La personalización terapéutica tanto en la estrategia de implantación como en el diseño del implante son el futuro del tratamiento del queratocono con segmentos de anillos intracorneales.

Estas conclusiones obtenidas tras el seguimiento del método científico permiten cumplir con todos los objetivos enumerados al inicio de esta Tesis y por lo tanto confirmar la hipótesis planteada. Aceptamos que la implantación de segmentos de anillo progresivos de base y espesor variables producen un efecto diferente a lo largo de su longitud de arco respecto a los segmentos de anillo constantes y que pueden ser utilizados de manera eficaz y segura en pacientes con fenotipos asimétricos con baja asfericidad y ejes topográfico y comático no coincidentes, mejorando así su rehabilitación visual.



11

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

11. ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A

ACP: Poder corneal medio. Acrónimo en inglés de *Average corneal power*

B

B: Longitud total de borrosidad de un defecto refractivo. Acrónimo en inglés de *Blur strength*

BAD: Belin Ambrosio *Display*

BFS: Esfera de referencia. Acrónimo en inglés de *Best fit sphere*

BFTE: Elipsoide tórica de referencia. Acrónimo en inglés de *Best fit toric ellipsoid*

C

CBI: Índice biomecánico corneal. Acrónimo en inglés de *Corneal Biomechanical Index*

CDVA: Agudeza visual lejana corregida. Acrónimo en inglés de *Corrected distance visual acuity*

CH: Histéresis corneal.

CLEK: *Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus*

CLMI: Índice de localización y magnitud del cono. Acrónimo en inglés de *Cone Location and Magnitude Index*

CRF: Factor de resistencia corneal. Acrónimo en inglés de *Corneal Resistance Factor*

CTSP: Perfil espacial del grosor corneal. Acrónimo en inglés de *Corneal Thickness Spatial Profile*

CXL: *Cross-linking* o entrecruzamiento de colágeno

D

D: Dioptría

DALK: Queratoplastia lamelar anterior profunda. Acrónimo en inglés de *Deep Anterior Lamellar Keratoplasty*

DE: Desviación estándar

2D: 2 dimensiones

3D: 3 dimensiones

E

EE: Equivalente esférico

G

GWAS: Estudios genómicos de asociación amplia. Acrónimo en inglés de *Genomic Wide Association Studies*

H

HOA: Aberraciones de alto orden. Acrónimo en inglés de *High order aberrations*

I

ICAM: Molécula de adhesión intercelular. Acrónimo en inglés de *Intercellular Adhesion Molecule*

ICL: Lente implantable de colámero. Acrónimo en inglés de *Implantable Collamer Lens*

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleuquina

IPP: Índice de progresión paquimétrica

I-S: índice de asimetría ínfero-superior

K

K: Queratometría

K1: Queratometría del meridiano más plano

K2: Queratometría del meridiano más curvo

Km: Queratometría media

KPI: Índice de predicción de queratocono. Acrónimo en inglés de *Keratoconus Prediction Index*

KSS: Índice de severidad del queratocono. Acrónimo en inglés de *Keratoconus Severity Scores*

L

LASIK: Queratomileusis in situ asistida por láser. Acrónimo en inglés de *Laser Assisted In Situ Keratomileusis*

LCRPG: Lentillas de contacto rígidas gas permeable

LIO: Lente intraocular

M

MEF: Modelo de elementos finitos

mg: Miligramos

mL: Mililitros

mm: Milímetros

mmHg: Milímetros de mercurio

MMP: Metaloproteinasas

N

NGF: Factor de crecimiento nervioso. Acrónimo en inglés de *Nerve Growth Factor*

O

OCT-SA: Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior

OR: *Odds ratio*

ORA: *Ocular Response Analyzer*

P

p: Probabilidad

PIO: Presión intraocular

pLIO: Lente intraocular fáquica o epicristaliniana

PMMA: Polimetil metacrilato

PRK: Queratectomía fotorrefractiva. Acrónimo en inglés de *Photorefractive Keratectomy*

PTI: Porcentaje de incremento de grosor corneal. Acrónimo en inglés de *Percentage Thickness Increase*

Q

Q: Valor de la asfericidad corneal

QC: Queratocono

R

RMS: Valor cuadrático medio. Acrónimo en inglés de *Root Mean Square*

RNA: Ácido ribonucleico. Acrónimo en inglés de *Ribonucleic Acid*

S

SAI: Índice de asimetría de superficie. Acrónimo en inglés de *Surface Asymmetry Index*

SAIC: Segmento de anillo intracorneal

SMILE: Extracción lenticular por pequeña incisión. Acrónimo en inglés de *Small Incision Lenticule Extraction*

SNP: Polimorfismo de nucleótidos simples. Acrónimo en inglés de *Simple Nucleotide Polymorphism*

SRAX: Angulación entre ejes radiales. Acrónimo en inglés de *Skewed Radial Axes*

SRI: Índice de regularidad de superficie. Acrónimo en inglés de *Surface Regularity Index*

T

TBI: Índice tomográfico y biomecánico. Acrónimo en inglés de *Tomographic and Biomechanical Index*

TGF: Factor de crecimiento transformador. Acrónimo en inglés de *Transforming Growth Factor*

TrkA: Tirosinquinasa A

U

UDVA: Agudeza visual lejana no corregida. Acrónimo en inglés de *Uncorrected*

Distance Visual Acuity

USA: Estados Unidos de América. Acrónimo en inglés de *United States of America*

UV: Ultravioleta

V

VCAM: Molécula de adhesión vascular. Acrónimo en inglés de *Vascular Adhesion Molecule*

vs: *Versus*

µ

µm: Micras



12

RELACIÓN DE TABLAS

12. RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1 – Entidades clínica oculares relacionadas con el queratocono. 49

Tabla 2 – Enfermedades sistémicas principales que ha sido relacionadas con el queratocono. 50

Tabla 3 – Tabla representativa de la clasificación evolutiva ABCD de Belin. 92

Tabla 4 – Constantes materiales utilizadas en el modelo de elementos finitos. que E_{rr} es la deformación radial, E_{cc} es la deformación circunferencial, G_{rc} es el módulo de cizallamiento, υ_{cr} es la ratio de Poisson, υ_{cc} es la ratio de Poisson, y ρ es la densidad.....171

Tabla 5 – Parámetros utilizados para el modelo en 3D. 183

Tabla 6 – Análisis geométrico de la deformación de la malla. Rx y Ry representan, respectivamente, el radio de curvatura horizontal y vertical. Los cambios en el radio de curvatura ΔR y los cambios en la longitud axial ΔAL se han medido partiendo de la geometría corneal previa a la implantación del segmento de anillo y posteriormente. QC: Queratocono. asim = anillo asimétrico con incremento de espesor y base entre un extremo y otro. sim = anillo simétrico con una sección transversal constante a lo largo de toda su longitud de arco. 187

Tabla 7 – Análisis de Zernike describiendo las aberraciones ópticas inducidas tanto en córnea sana como en queratocono. Los valores de los coeficientes de Zernicke se expresan en micras.....190

Tabla 8 – Cambios refractivos y visuales en la muestra estudiada. DE: desviación estándar. D: dioptría. J_0 y J_{45}: componentes vectoriales del astigmatismo. CDVA: agudeza visual lejana corregida. B: *Blur strength.* 212

Tabla 9 – Cambios topográficos de la muestra evaluada. DE: desviación estándar. K1: poder corneal en el meridiano más plano. K2: poder corneal en el meridiano más curvo. KM: poder corneal medio. D: dioptría. I-S: índice de asimetría superior – inferior. SRI: índice de regularidad superficial. SAI: índice de asimetría superficial. Q: asfericidad. 217

Tabla 10 – Cambios aberrométricos de la muestra evaluada. DE: desviación estándar. RMS: raíz cuadrática media. HOA: aberraciones de alto orden. 219



13

RELACIÓN DE FIGURAS

13. RELACIÓN DE FIGURAS

Figura 1 – Diferencias biomicroscópicas entre un ojo con una córnea normal (izquierda) y un ojo con queratocono (derecha). Nótese el aumento de curvatura corneal en la parte central. 22

Figura 2 – Distribución de la prevalencia mundial de queratocono asociada a valores de vitamina D. Los recuadros blancos representan la prevalencia de queratocono en cada zona. 24

Figura 3 – Diagrama explicativo de la etiología multifactorial del queratocono. 25

Figura 4 – Aspecto frontal y lateral de un queratocono agudo o *hydrops* corneal. Nótese la rotura de la membrana de Descemet en la zona central. 27

Figura 5 – Mapas de dispersión de intensidad de colágeno de un botón corneal normal (izquierda) y de un botón corneal con queratocono (derecha). Nótese que en la córnea normal existe una distribución homogénea del colágeno repartida de una forma circular simétrica desde el centro (donde hay menor intensidad de colágeno hasta la periferia). En el caso del queratocono, se pierden tanto la distribución homogénea como la circularidad. S: Superior; N: Nasal; T: Temporal; I: Nasal. (Imagen cedida por Meek et al.). 38

Figura 6 – Diagrama explicativo de la cascada inflamatoria que favorece la aparición del queratocono (imagen cedida por Galvis et al). 42

Figura 7 – Fotomicrografías de córneas queratocónicas teñidas con acetilcolinesterasa en la que se observan los cambios sufridos por los nervios corneales. A: estadio I en el que las terminaciones nerviosas se observan formando bucles (cabezas de flecha). B: estadio II donde se observan ramificaciones de diferente tamaño y forma a partir del tronco principal (flechas). C: estadio III en el que se observa un conglomerado de nervios heterogéneos y sin una distribución clara. 45

Figura 8 – Biocroscopia en la que se observa un aumento de la curvatura corneal junto a un adelgazamiento importante en la zona central en un queratocono avanzado. 52

Figura 9 – Imagen de lámpara de hendidura a gran aumento donde se aprecian estrías de Vogt. 53

Figura 10 – Aspecto de un leucoma corneal post queratocono agudo que afecta completamente el eje visual. 54

Figura 11 – Signo de Rizzuti. 54

Figura 12 – Oftalmómetro de Javal. 57

Figura 13 – Queratoscopio de Plácido. 57

Figura 14 – Sistema ORBSCAN II en el que se observa el aparato en la fotografía de la izquierda y la representación de los cuatro mapas principales a la derecha. Pentacam® (Oculus). 65

Figura 15 – Dispositivo Pentacam (izquierda) con el display de Belin Ambrósio en un paciente con queratocono a la derecha. 66

Figura 16 – Representación gráfica del perfil espacial del espesor corneal en un paciente con queratocono. Nótese como la línea roja (que representa al paciente) se encuentra por fuera del intervalo de confianza al 95% (líneas punteadas)..... 68

Figura 17 – Imagen obtenida mediante OCT-SA de una córnea con queratocono que presenta una cicatriz central subepitelial. 70

Figura 18 – Representación gráfica de los mapas topográficos epiteliales obtenidos en ojos normales (derecha) y en ojos con queratocono. Se aprecia un adelgazamiento en la zona del ápex que suele encontrarse en el sector ínfero-temporal. Nótese como el espesor del epitelio se ve engrosado en la zona más gruesa super-nasal con el fin de mantener lo más homogénea posible la superficie ocular. La escala de colores representa el espesor en micras. 72

Figura 19 – Representación gráfica del polinomio de Zernike mediante la pirámide de Thibos. 74

Figura 20 – Sistema aberrométrico de Hartmann-Shack KR-1W (Topcon) con el esquema explicativo de un sensor de frente de onda saliente de Hartmann-Shack. 75

Figura 21 – Representación gráfica obtenida por el ORA. 78

Figura 22 – Aspecto del aparato CORVIS ST (arriba) y disposición de los mapas e índices CBI, BAD Y TBI. 81

Figura 23 – Microfotografías transversales de cortes histológicos (iquierda) y de microscopía óptica (derecha) de varios casos con queratocono en las que se observan algunos de los cambios histológicos típicos: >: interrupción de la membrana de Bowman; *: tejido fibrótico; +: epitelio engrosado; #: ausencia de membrana de Bowman; Σ: cicatriz estromal; ←: desgarro de la membrana de Descemet. 84

Figura 24 – Diferentes patrones descritos por Rabinowitz en su clasificación topográfica. 94

Figura 25 – Representación de la clasificación basada en el meridiano de referencia de Ferrara. 96

Figura 26 – Portada original del libro “Conical Cornea” de Nottingham. A la derecha se observan dos dibujos originales de dicho libro. 98

Figura 27 – Fotografía del Dr. Ramón Castroviejo. Arriba a la derecha se ve la cuchilla de doble hoja diseñada por Castroviejo para la realización de queratoplastias cuadradas (abajo derecha). 101

Figura 28 – Imagen biomicroscópica de un ojo con una lentilla escleral adaptada 104

Figura 29 – Aplicación de la luz UV-A en un procedimiento de cross-linking epi-off. 106

Figura 30 – Diagrama resumen de las posibles opciones de terapias combinadas en función de la progresión del queratocono y de la agudeza visual. 114

Figura 31 – Pasos quirúrgicos del trasplante de Bowman asistido por femtosegundo desde la obtención del tejido de una córnea donante cadavérica (A-G) hasta su implantación en un bolsillo intraestromal (H-L). 116

Figura 32 – Pasos quirúrgicos de una DALK mediante la técnica de la gran burbuja. a: Inserción de la cánula de aire en el estroma previamente marcado con el trépano. b: Aspecto de la gran burbuja. c: Disección de planos. d: Resección por cuadrantes del estroma corneal. e: Aspecto de la córnea donde solamente queda la membrana de Descemet y el endotelio. f: Aspecto final del procedimiento. 118

Figura 33 – Aspecto final de un paciente operado de queratoplastia penetrante.119

Figura 34 – Aspecto biomicroscópico de un ojo con segmentos INTACS implantados. En la imagen inferior se observa en un corte transversal de OCT-SA la forma hexagonal de estos anillos. 127

Figura 35 – Corte transversal con OCT-SA de unos segmentos de anillo de sección transversal triangular de Ferrara. 129

Figura 36 – Momento intraoperatorio de la inserción un anillo completo Myoring en una córnea con queratocono. 132

Figura 37 – Aspecto macroscópico del anillo VISSUMRING junto a sus dimensiones específicas en el esquema de la derecha. Extraído de Vega-Estrada et al.[286]..... 133

Figura 38 – Corte histológico de una córnea con un anillo de sección transversal hexagonal en el que se aprecia la desviación de la las lamelas anteriores y posteriores. En este caso se observa bien como el epitelio que se localiza justo encima del segmento se encuentra muy adelgazado para compensar la deformidad estromal. 135

Figura 39 – Primer nomograma de Ferrara basado en el estadio del queratocono.138

Figura 40 – Nomograma de tratamiento en fenotipos bow-tie de Ferrara. 139

Figura 41 - Nomograma de la empresa brasileña Mediphacos basada en ejes de referencia, asimetría, refracción y agudeza visual. 141

Figura 42 – Nomograma de tratamiento del queratocono basado en fenotipos (extraído de la Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología: Astigmatismo métodos diagnósticos y terapéuticos). 145

Figura 43 – Aspecto del diseño de los segmentos de anillos AJL Pro + con sus correspondientes medidas en la versión horaria (arriba) y antihoraria (abajo). . 167

Figura 44 – Referencias de todos los modelos disponibles del segmento de anillo progresivo AJL Pro +..... 168

Figura 45 – Representación esquemática de los modelos empleados en el presente estudio. (A) Visión superior de la posición del segmento de anillo en la córnea mostrando la variación del espesor y la amplitud de la base. (B) Modelo axisimétrico en el que la córnea puede ser interpretada como una hemiesfera

simétrica a través del eje y. (C) Modelo de deformación plana en el que la córnea es considerada infinitamente extendida sobre el eje z y es interpretada como un hemicilindro. 170

Figura 46 – Geometría corneal deformada tras la implantación del segmento de anillo AJL Pro + observada en diferentes posiciones angulares; A: 0º; B: 80º; C: 160º. 174

Figura 47 – Geometría corneal deformada tras la implantación del segmento de anillo AJL Pro + observada en diferentes posiciones angulares; A y D: 0º; B y E: 80º; C y F: 160º en la simulación axisimétrica (A-C) y en la simulación de deformación plana (D-F). 176

Figura 48 – Cambios a nivel de la curvatura sagital en un modelo utilizando un segmento de anillo simétrico de base constante de 800 μm y de espesor constante de 250 μm. 178

Figura 49 - Cambios a nivel de la curvatura sagital en un modelo axisimétrico utilizando tres tipos de segmentos de anillo. A: anillo AJL Pro + con variación del espesor y de la anchura de la base. B: anillo con variación del espesor entre las 150 μm y las 300 μm manteniendo una anchura de base de 700 μm. C: anillo con variación de la anchura de base entre las 600 μm y las 800 μm manteniendo un espesor constante de 225 μm. Cambio en la curvatura sagital en el modelo de deformación plana con el anillo asimétrico AJL Pro +. 180

Figura 50 – Córnea sana. (A) Modelo geométrico en el que se incluye la posición del segmento de anillo. La zona blanca corresponde al extremo de mayor espesor y mayor anchura de base en el anillo asimétrico. (B) Mapa de curvatura sagital de la córnea preoperatoria. (C) Mapa de curvatura sagital post-operatorio con un segmento de anillo asimétrico y con uno (D) simétrico. Cambios en la curvatura sagital post-op menos pre-op con un segmento de anillo (E) asimétrico y uno (F) simétrico. Cambios en la longitud axial con un anillo (G) asimétrico y uno (H) simétrico. 188

Figura 51 – Queratocono. (A) Modelo geométrico en el que se incluye la posición del segmento de anillo. La zona blanca corresponde al extremo de mayor espesor y mayor anchura de base en el anillo asimétrico. El área roja corresponde al material de queratocono tipo I y la zona naranja al material de queratocono tipo II. (B) Mapa de curvatura sagital de la córnea preoperatoria. (C) Mapa de curvatura sagital post-operatorio con un segmento de anillo asimétrico y con uno (D) simétrico. Cambios en la curvatura sagital post-op menos pre-op con un segmento de anillo (E) asimétrico y uno (F) simétrico. Cambios en la longitud axial con un anillo (G) asimétrico y uno (H) simétrico. 189

Figura 52 – Fenotipo de lóbulos asimétricos, baja asfericidad y ejes comático y topográfico no coincidentes. 196

Figura 53 – Dos imágenes de microscopía especular de dos pacientes con criterios de exclusión. A la izquierda se presenta un endotelio con un contaje de 1500 células/mm^2. A la derecha un paciente con *guttas* endoteliales. 197

Figura 54 – A la izquierda, fotografía del momento de la creación del túnel con el láser de femtosegundo. A la derecha, aspecto de los túneles previamente a la implantación del segmento. Nótense, las marchas orientativas sobre la córnea... 200

Figura 55 – Fotografía del momento de la implantación del segmento de anillo en el interior del túnel con la ayuda de las pinzas McPherson. 201

Figura 56 – Aspecto biomicroscópico de un paciente al día siguiente de la cirugía de implante de segmento de anillo progresivo. 202

Figura 57 – Distribución porcentual de la CDVA en el momento preoperatorio y tras tres meses de la implantación del segmento de anillo progresivo. 206

Figura 58 – Histograma representando la distribución del cambio de líneas de CDVA a los seis meses de la implantación del segmento de anillo progresivo. 207

Figura 59 – Distribución del astigmatismo refractivo de la muestra en el momento preoperatorio y a los seis meses tras la implantación del segmento de anillo progresivo. 208

Figura 60 – Diagrama polar de doble ángulo en el que se representa el análisis vectorial del astigmatismo refractivo en el momento preoperatorio. Cada anillo representa 1,5 D. Valor del anillo externo: 9 D. ■: Centroide. Elipse roja: área de desviación estándar del centroide. Elipse azul: área del 95% de confianza de la muestra. 209

Figura 61 – Diagrama polar de doble ángulo en el que se representa el análisis vectorial del astigmatismo refractivo a los seis meses de la implantación del segmento de anillo progresivo. Cada anillo representa 1,5 D. Valor del anillo externo: 9 D. ■: Centroide. Elipse roja: área de desviación estándar del centroide. Elipse azul: área del 95% de confianza de la muestra. 210

Figura 62 – Distribución del equivalente esférico postoperatorio. 211

Figura 63 – Diagrama polar de doble ángulo en el que se representa el análisis vectorial del astigmatismo topográfico en el momento preoperatorio. Cada anillo representa 1,5 D. Valor del anillo externo: 9 D. ■: Centroide. Elipse roja: área de desviación estándar del centroide. Elipse azul: área del 95% de confianza de la muestra. 214

Figura 64 – Diagrama polar de doble ángulo en el que se representa el análisis vectorial del astigmatismo topográfico a los seis meses de la implantación del segmento de anillo progresivo. Cada anillo representa 1,5 D. Valor del anillo externo: 9 D. ■: Centroide. Elipse roja: área de desviación estándar del centroide. Elipse azul: área del 95% de confianza de la muestra. 215

Figura 65 – Cambios en el espesor corneal central y en el mínimo espesor corneal en la muestra estudiada. 218

Figura 66 – Gráfico de dispersión mostrando la relación entre el cambio del RMS del coma primario con la cirugía y la magnitud preoperatoria del coma primario.220

Figura 67 – Representación de la topografía preoperatoria del caso 7 con los cuatro mapas principales y los valores topográficos. 222

Figura 68 – Valores preoperatorios del coma y mapa paquimétrico del caso número 7 del estudio. 223

Figura 69 – Diagrama de implantación del anillo AJL Pro + en el caso número 7.223

Figura 70 - Representación de la topografía postoperatoria a los seis meses de la implantación del segmento de anillo progresivo del caso 7 con los cuatro mapas principales y los valores topográficos. 224

Figura 71 – Valores postoperatorios a los seis meses de la implantación del segmento de anillo progresivo del coma y mapa paquimétrico del caso número 7 del estudio. 225



14

REFERENCIAS

14. REFERENCIAS

1. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: An inflammatory disorder? *Eye*. 2015;29(7):843-859. doi:10.1038/eye.2015.63
2. McMonnies CW. Inflammation and Keratoconus. *Optom Vis Sci*. 2015;92(2):e35-e41. doi:10.1097/OPX.0000000000000455
3. Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease. *Ocul Surf*. 2017;15(1):15-47. doi:10.1016/j.jtos.2016.09.004
4. Chung ES, Lee KH, Kim M, et al. Expression of neurotrophic factors and their receptors in keratoconic cornea. *Curr Eye Res*. 2013;38(7):743-750. doi:10.3109/02713683.2013.774421
5. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(3):267-273. doi:10.1016/0002-9394(86)90817-2
6. Gorskova EN, Sevost'ianov EN. Epidemiology of keratoconus in the Urals. *Vestn Oftalmol*. 114(4):38-40.
7. Jonas JB, Nangia V, Matin A, Kulkarni M, Bhojwani K. Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(5):760-765. doi:10.1016/j.ajo.2009.06.024
8. Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A, Plana-Ripoll O, Hjortdal J. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark – an update. *Acta Ophthalmol*. 2019:1-4. doi:10.1111/aos.14082
9. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Conor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye*. 2004;18(4):379-383. doi:10.1038/sj.eye.6700652
10. Millodot M, Shneor E, Albou S, Atlani E, Gordon-Shaag A. Prevalence and associated factors of keratoconus in jerusalem: A cross-sectional study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2011;18(2):91-97. doi:10.3109/09286586.2011.560747

11. MalekZadeh M, Alahyari S, Sandoughdaran S, Zham H. Epidemiology of keratoconus in an Iranian population. *Arch Iran Med*. 2017;20(10):652-654.
12. Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol Suppl (Oxf)*. 1986;178:1-64.
13. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sanford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye*. 2000;14(4):625-628. doi:10.1038/eye.2000.154
14. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(13):2537-2546.
15. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology*. 2004;111(3):440-446. doi:10.1016/j.ophtha.2003.06.020
16. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984;28(4):293-322.
17. Lee LR, Readshaw G, Hirst LW. Keratoconus: the clinical experience of a Brisbane ophthalmologist. *Ophthalmic Epidemiol*. 1996;3(3):119-125.
18. Chopra I, Jain AK. Between eye asymmetry in keratoconus in an Indian population. *Clin Exp Optom*. 2005;88(3):146-152.
19. Burns DM, Johnston FM, Frazer DG, Patterson C, Jackson AJ. Keratoconus: an analysis of corneal asymmetry. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(10):1252-1255. doi:10.1136/bjo.2003.033670
20. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(8):834-836. doi:10.1136/bjo.84.8.834
21. McMonnies CW. Mechanisms of Rubbing-Related Corneal Trauma in Keratoconus. *Cornea*. 2009;28(6):607-615. doi:10.1097/ICO.0b013e318198384f
22. McMonnies CW. Abnormal Rubbing and Keratectasia. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract*. 2007;33(6):265-271. doi:10.1097/ICL.0b013e31814fb64b

23. Gunes A, Tok L, Tok Ö, Seyrek L. The Youngest Patient with Bilateral Keratoconus Secondary to Chronic Persistent Eye Rubbing. *Semin Ophthalmol*. 2015;30(5-6):454-456. doi:10.3109/08820538.2013.874480
24. Bral N, Termote K. Unilateral Keratoconus after Chronic Eye Rubbing by the Nondominant Hand. *Case Rep Ophthalmol*. 2017;8(3):558-561. doi:10.1159/000484712
25. Panahi-Bazaz M-R, Sharifipour F, Moghaddasi A. Bilateral Keratoconus and Corneal Hydrops Associated with Eye Rubbing in a 7-year-old Girl. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(1):101-105.
26. McMonnies CW. Behaviour modification in the management of chronic habits of abnormal eye rubbing. *Contact Lens Anterior Eye*. 2009;32(2):55-63. doi:10.1016/j.clae.2008.11.001
27. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 42(4):297-319.
28. Karolak JA, Kulinska K, Nowak DM, et al. Sequence variants in COL4A1 and COL4A2 genes in Ecuadorian families with keratoconus. *Mol Vis*. 2011;17:827-843.
29. Droitcourt C, Touboul D, Ged C, et al. A Prospective Study of Filaggrin Null Mutations in Keratoconus Patients with or without Atopic Disorders. *Dermatology*. 2011;222(4):336-341. doi:10.1159/000328408
30. Pathak D, Nayak B, Singh M, et al. Mitochondrial complex 1 gene analysis in keratoconus. *Mol Vis*. 2011;17:1514-1525.
31. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*. 2000;93(5):403-409.
32. Kaya V, Utine CA, Altunsoy M, Oral D, Yilmaz OF. Evaluation of corneal topography with Orbscan II in first-degree relatives of patients with keratoconus. *Cornea*. 2008;27(5):531-534. doi:10.1097/ICO.0b013e318165d110
33. Kriszt A, Losonczy G, Berta A, Vereb G, Takács L. Segregation analysis suggests that keratoconus is a complex non-mendelian disease. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(7):e562-8. doi:10.1111/aos.12389

34. Steele TM, Fabinyi DC, Couper TA, Loughnan MS. Prevalence of Orbscan II corneal abnormalities in relatives of patients with keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2008;36(9):824-830. doi:10.1111/j.1442-9071.2009.01908.x

35. Tuft SJ, Hassan H, George S, Frazer DG, Willoughby CE, Liskova P. Keratoconus in 18 pairs of twins. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(6):e482-e486. doi:10.1111/j.1755-3768.2012.02448.x

36. Sevel D. Keratoconus--a family demonstrating the condition and a discussion of the treatment. *S Afr Med J*. 1962;36:231-232.

37. Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer-Assisted Corneal Topography in Family Members of Patients With Keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(3):365. doi:10.1001/archopht.1990.01070050063032

38. Gordon-Shaag A, Millodot M, Essa M, Garth J, Ghara M, Shneor E. Is Consanguinity a Risk Factor for Keratoconus? *Optom Vis Sci*. 2013;90(5):448-454. doi:10.1097/OPX.0b013e31828da95c

39. Bisceglia L, Ciaschetti M, De Bonis P, et al. VSX1 mutational analysis in a series of Italian patients affected by keratoconus: detection of a novel mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(1):39-45. doi:10.1167/iovs.04-0533

40. Paliwal P, Singh A, Tandon R, Titiyal JS, Sharma A. A novel VSX1 mutation identified in an individual with keratoconus in India. *Mol Vis*. 2009;15:2475-2479.

41. De Bonis P, Laborante A, Pizzicoli C, et al. Mutational screening of VSX1, SPARC, SOD1, LOX, and TIMP3 in keratoconus. *Mol Vis*. 2011;17:2482-2494.

42. Mok J-W, Baek S-J, Joo C-K. VSX1 gene variants are associated with keratoconus in unrelated Korean patients. *J Hum Genet*. 2008;53(9):842-849. doi:10.1007/s10038-008-0319-6

43. Moussa S, Grabner G, Ruckhofer J, Dietrich M, Reitsamer H. Genetics in Keratoconus – What is New? *Open Ophthalmol J*. 2017;11(1):201-210. doi:10.2174/1874364101711010201

44. Czugala M, Karolak JA, Nowak DM, et al. Novel mutation and three other sequence variants segregating with phenotype at keratoconus 13q32 susceptibility locus. *Eur J Hum Genet*. 2012;20(4):389-397. doi:10.1038/ejhg.2011.203

45. Behndig A, Karlsson K, Johansson BO, Brännström T, Marklund SL. Superoxide dismutase isoenzymes in the normal and diseased human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(10):2293-2296.

46. Udar N, Atilano SR, Brown DJ, et al. SOD1 : A Candidate Gene for Keratoconus. *Investig Opthalmology Vis Sci*. 2006;47(8):3345. doi:10.1167/iovs.05-1500

47. Lechner J, Porter LF, Rice A, et al. Enrichment of pathogenic alleles in the brittle cornea gene, ZNF469, in keratoconus. *Hum Mol Genet*. 2014;23(20):5527-5535. doi:10.1093/hmg/ddu253

48. Vincent AL, Jordan CA, Cadzow MJ, Merriman TR, McGhee CN. Mutations in the zinc finger protein gene, ZNF469, contribute to the pathogenesis of keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(9):5629-5635. doi:10.1167/iovs.14-14532

49. Rohrbach M, Spencer HL, Porter LF, et al. ZNF469 frequently mutated in the brittle cornea syndrome (BCS) is a single exon gene possibly regulating the expression of several extracellular matrix components. *Mol Genet Metab*. 2013;109(3):289-295. doi:10.1016/j.ymgme.2013.04.014

50. Lu Y, Vitart V, Burdon KP, et al. Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus. *Nat Genet*. 2013;45(2):155-163. doi:10.1038/ng.2506

51. Davidson AE, Borasio E, Liskova P, et al. Brittle cornea syndrome ZNF469 mutation carrier phenotype and segregation analysis of rare ZNF469 variants in familial keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(1):578-586. doi:10.1167/iovs.14-15792

52. Karolak JA, Gambin T, Rydzanicz M, et al. Evidence against ZNF469 being causative for keratoconus in Polish patients. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(3):289-294. doi:10.1111/aos.12968

53. Takács L, Csutak A, Balázs E, Módis L, Berta A. Expression of betaig-h3 is lower than normal in keratoconus corneas but increases with scarring. *Cornea*. 1999;18(5):599-605.

54. Loukovitis E, Sfakianakis K, Syrmakesi P, et al. Genetic Aspects of Keratoconus: A Literature Review Exploring Potential Genetic Contributions and Possible Genetic Relationships with Comorbidities. *Ophthalmol Ther*. 2018;7(2):263-292. doi:10.1007/s40123-018-0144-8

55. Hughes AE, Bradley DT, Campbell M, et al. Mutation altering the miR-184 seed region causes familial keratoconus with cataract. *Am J Hum Genet*. 2011;89(5):628-633. doi:10.1016/j.ajhg.2011.09.014

56. Dash DP, Silvestri G, Hughes AE. Fine mapping of the keratoconus with cataract locus on chromosome 15q and candidate gene analysis. *Mol Vis*. 2006;12:499-505.

57. Li X, Bykhovskaya Y, Haritunians T, et al. A genome-wide association study identifies a potential novel gene locus for keratoconus, one of the commonest causes for corneal transplantation in developed countries. *Hum Mol Genet*. 2012;21(2):421-429. doi:10.1093/hmg/ddr460

58. Valgaeren H, Koppen C, Van Camp G. A new perspective on the genetics of keratoconus: why have we not been more successful? *Ophthalmic Genet*. 2018;39(2):158-174. doi:10.1080/13816810.2017.1393831

59. Wisse RPL, Kuiper JJW, Gans R, Imhof S, Radstake TRDJ, Van Der Lelij A. Cytokine Expression in Keratoconus and its Corneal Microenvironment: A Systematic Review. *Ocul Surf*. 2015;13(4):272-283. doi:10.1016/j.jtos.2015.04.006

60. Girard MT, Matsubara M, Fini ME. Transforming growth factor-beta and interleukin-1 modulate metalloproteinase expression by corneal stromal cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991;32(9):2441-2454.

61. Bureau J, Fabre EJ, Hecquet C, Pouliquen Y, Lorans G. Modification of prostaglandin E2 and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts, associated with an increase of interleukin 1 alpha receptor number. *C R Acad Sci III*. 1993;316(4):425-430.

62. Pouliquen Y, Bureau J, Mirshahi M, Mirshahi SS, Assouline M, Lorens G. Keratoconus and inflammatory processes. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 1996;262:25-28.

63. Wilson SE, He YG, Weng J, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res*. 1996;62(4):325-327. doi:10.1006/exer.1996.0038

64. Collier SA. Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases? *Clin Experiment Ophthalmol*. 2001;29(6):340-344.

65. Sriram S, Robinson P, Pi L, Lewin AS, Schultz G. Triple combination of siRNAs targeting TGFβ1, TGFβR2, and CTGF enhances reduction of collagen I and smooth muscle actin in corneal fibroblasts. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(13):8214-8223. doi:10.1167/iovs.13-12758

66. Kim H-S, Shang T, Chen Z, Pflugfelder SC, Li D-Q. TGF-beta1 stimulates production of gelatinase (MMP-9), collagenases (MMP-1, -13) and stromelysins (MMP-3, -10, -11) by human corneal epithelial cells. *Exp Eye Res*. 2004;79(2):263-274. doi:10.1016/j.exer.2004.05.003

67. Wilson SE. Corneal myofibroblast biology and pathobiology: generation, persistence, and transparency. *Exp Eye Res*. 2012;99:78-88. doi:10.1016/j.exer.2012.03.018

68. Saika S. TGFβ pathobiology in the eye. *Lab Investig*. 2006;86(2):106-115. doi:10.1038/labinvest.3700375

69. Saghizadeh M, Chwa M, Aoki A, et al. Altered expression of growth factors and cytokines in keratoconus, bullous keratopathy and diabetic human corneas. *Exp Eye Res*. 2001;73(2):179-189. doi:10.1006/exer.2001.1028

70. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MDP. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(4):e303-9. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02369.x

71. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom*. 2013;96(2):214-218. doi:10.1111/cxo.12038

72. Lema I, Brea D, Rodríguez-González R, Díez-Feijoo E, Sobrino T. Proteomic analysis of the tear film in patients with keratoconus. *Mol Vis*. 2010;16:2055-2061.
73. Vellara HR, Patel D V. Biomechanical properties of the keratoconic cornea: A review. *Clin Exp Optom*. 2015;98(1):31-38. doi:10.1111/cxo.12211
74. Edmund C. Corneal elasticity and ocular rigidity in normal and keratoconic eyes. *Acta Ophthalmol*. 1988;66(2):134-140.
75. Elsheikh A, Alhasso D, Rama P. Assessment of the epithelium's contribution to corneal biomechanics. *Exp Eye Res*. 2008;86(2):445-451. doi:10.1016/j.exer.2007.12.002
76. Danielsen CC. Tensile mechanical and creep properties of Descemet's membrane and lens capsule. *Exp Eye Res*. 2004;79(3):343-350. doi:10.1016/j.exer.2004.05.014
77. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(6):1948-1956. doi:10.1167/iovs.04-1253
78. Daxer A, Fratzl P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(1):121-129.
79. Ambrósio R, Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(11):1851-1859. doi:10.1016/j.jcrs.2006.06.025
80. McMonnies CW, Schief WK. Biomechanically coupled curvature transfer in normal and keratoconus corneal collagen. *Eye Contact Lens*. 2006;32(1):51-62.
81. Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res*. 1980;31(4):435-441.
82. Nash IS, Greene PR, Foster CS. Comparison of mechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res*. 1982;35(5):413-424.
83. Meek KM, Boote C. The use of X-ray scattering techniques to quantify the orientation and distribution of collagen in the corneal stroma. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28(5):369-392. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.06.005

84. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(7):1117-1124.

85. Weng J, Mohan RR, Li Q, Wilson SE. IL-1 upregulates keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor mRNA and protein production by cultured stromal fibroblast cells: interleukin-1 beta expression in the cornea. *Cornea*. 1997;16(4):465-471.

86. Lema I, Duran J. Inflammatory Molecules in the Tears of Patients with Keratoconus. *Ophthalmology*. 2005;112(4):654-659. doi:10.1016/j.ophtha.2004.11.050

87. Lema I, Sobrino T, Duran JA, Brea D, Diez-Feijoo E. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(6):820-824. doi:10.1136/bjo.2008.144253

88. Lema I, Durán JA, Ruiz C, Díez-Feijoo E, Acera A, Merayo J. Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea*. 2008;27(7):758-763. doi:10.1097/ICO.0b013e31816a3591

89. Pannebaker C, Chandler HL, Nichols JJ. Tear proteomics in keratoconus. *Mol Vis*. 2010;16:1949-1957.

90. Acera A, Vecino E, Rodríguez-Agirretxe I, et al. Changes in tear protein profile in keratoconus disease. *Eye*. 2011;25(9):1225-1233. doi:10.1038/eye.2011.105

91. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Levels of lactoferrin, secretory IgA and serum albumin in the tear film of people with keratoconus. *Exp Eye Res*. 2012;96(1):132-137. doi:10.1016/j.exer.2011.12.010

92. Patel D V, Ku JYF, Johnson R, McGhee CNJ. Laser scanning in vivo confocal microscopy and quantitative aesthesiometry reveal decreased corneal innervation and sensation in keratoconus. *Eye (Lond)*. 2009;23(3):586-592. doi:10.1038/eye.2008.52

93. Mocan MC, Yilmaz PT, Irkec M, Orhan M. In vivo Confocal Microscopy for the Evaluation of Corneal Microstructure in Keratoconus. *Curr Eye Res*. 2008;33(11-12):933-939. doi:10.1080/02713680802439219

94. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CNJ. Laser scanning in vivo confocal microscopy reveals reduced innervation and reduction in cell density in all layers of the keratoconic cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):2964-2970. doi:10.1167/iovs.07-0968

95. Simo Mannion L, Tromans C, O'Donnell C. An evaluation of corneal nerve morphology and function in moderate keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*. 2005;28(4):185-192. doi:10.1016/j.clae.2005.10.005

96. Al-Aqaba MA, Faraj L, Fares U, Otri AM, Dua HS. The morphologic characteristics of corneal nerves in advanced keratoconus as evaluated by acetylcholinesterase technique. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(3):364-376.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.03.006

97. Cho KJ, Mok JW, Choi MY, Kim J, Joo C-K. Changes in corneal sensation and ocular surface in patients with asymmetrical keratoconus. *Cornea*. 2013;32(2):205-210. doi:10.1097/ICO.0b013e3182632c07

98. Millodot M, Owens H. Sensitivity and fragility in keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 1983;61(5):908-917.

99. Chao M V., Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci*. 2006;110(2):167-173. doi:10.1042/CS20050163

100. Nikoletopoulou V, Lickert H, Frade JM, et al. Neurotrophin receptors TrkA and TrkC cause neuronal death whereas TrkB does not. *Nature*. 2010;467(7311):59-63. doi:10.1038/nature09336

101. Lambiase A, Merlo D, Mollinari C, et al. Molecular basis for keratoconus: Lack of TrkA expression and its transcriptional repression by Sp3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(46):16795-16800. doi:10.1073/pnas.0508516102

102. Patel D V, McGhee CNJ. Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in keratoconus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(4):1348-1351. doi:10.1167/iovs.05-1217

103. Barraquer RI DTMTE. *Distrofias y Degeneraciones de La Cornea; Atlas y Texto. Barcelona: Editorial Espaxs; 2004*.

104. Yoshida H, Funabashi M, Kanai A. Histological study of the corneal granular dystrophy complicated by keratoconus. *Folia Ophthalmol Jpn*. 1980;31:218-223.

105. Sassani JW, Smith SG, Rabinowitz YS. Keratoconus and bilateral lattice-granular corneal dystrophies. *Cornea*. 1992;11(4):343-350.
106. Hoang-Xuan T, Elmaleh C, Dhermy P et al. Association of a lattice dystrophy and keratoconus: anatomo-clinical study apropos of a case. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 1989;(89):35-38.
107. Klinthworth G. Degenerations, Depositions and Miscellaneous Reactions of the Ocular Anterior Segment. In: Garner A, Klinthworth G, eds. *Pathobiology of Ocular Disease: A Dynamic Approach*. 2nd ed. New York: Marcel Decker; 1994:743-794. doi:10.3109/9781420020977-31
108. Maeder G, Danis P. Sur une nouvelle forme de dystrophie cornéenne (dystrophia filiformis profunda corneae) associée à un kératocône. *Ophthalmologica*. 1947:114-246. doi:10.1159/000300475
109. Lipman RM, Rubenstein JB, Torczynski E. Keratoconus and Fuchs' corneal endothelial dystrophy in a patient and her family. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1990;108(7):993-994. doi:10.1001/archopht.1990.01070090095047
110. Gasset AR, Zimmerman TJ. Posterior Polymorphous Dystrophy Associated with Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1974;78(3):535-537. doi:10.1016/0002-9394(74)90249-9
111. Blair SD, Seabrooks D, Shields WJ, Pillai S, Cavanagh HD. Bilateral progressive essential iris atrophy and keratoconus with coincident features of posterior polymorphous dystrophy: a case report and proposed pathogenesis. *Cornea*. 1992;11(3):255-261.
112. Gasset AR, Worthen DM. Keratoconus and Chandler's syndrome. *Ann Ophthalmol*. 1974;6(8):819-820.
113. Lisch K. Torische Vorwolbung der Hornhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1970;157:523-528.
114. Stokes DW, Parrish CM. Axenfeld's anomaly associated with Down's syndrome. *Cornea*. 1992;11(2):163-164.
115. Kremer I, Martini AM, Cohen EJ. Keratoconus associated with ectodermal and mesodermal anomalies. *CLAO J*. 1992;18(3):141.
116. Archer DB, Sharma NK. Irido-corneal dysgenesis. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1978;98(4):510.

117. Badtke P. Über einen eigenartigen Fall von Keratoconus und blauen Skleren bei Geschwisern. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1941;106:585-592.
118. Sander P. A family affected with keratoconus and anterior polar cataract F. *Br J Ophthalmol*. 1931;15(1):23-25. doi:10.1136/bjo.15.1.23
119. Hughes AE, Dash DP, Jackson AJ, Frazer DG, Silvestri G. Familial keratoconus with cataract: linkage to the long arm of chromosome 15 and exclusion of candidate genes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(12):5063-5066. doi:10.1167/iovs.03-0399
120. Brenner S, Nemet P, Legum C. Jadassohn-type anetoderma in association with keratoconus and cataract. *Ophthalmologica*. 1977;174(4):181-184. doi:10.1159/000308600
121. Buiuc S Beschea G, Jaobleceastai L DG. A case of bilateral posterior lenticonus associated with keratoconus. *Rev Chir Oftalmol*. 1978;22:299-300.
122. Brown IA. Ankyloblepharon associated with keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 1967;51(2):138-139. doi:10.1136/bjo.51.2.138
123. Donnenfeld ED, Perry HD, Gibralter RP, Ingraham HJ, Udell IJ. Keratoconus associated with floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology*. 1991;98(11):1674-1678. doi:10.1016/s0161-6420(91)32070-0
124. Copeman PW. Eczema and keratoconus. *BMJ*. 1965;2(5468):977-979. doi:10.1136/bmj.2.5468.977
125. Spencer W, Fisher J. The association of keratoconus with atopic dermatitis. *Am J Ophthalmol*. 1959;47:332.
126. Eiferman RA, Law M, Lane L. Iridoschisis and keratoconus. *Cornea*. 1994;13(1):78-79.
127. Bisaria K. Bilateral keratoconus with ocular hypertension and the natural cure of one eye. *J All India Ophthalmol Soc*. 1967;15:197-199.
128. Stoiber J, Muss WH, Ruckhofer J, Thaller-Antlanger H, Alzner E, Grabner G. Recurrent keratoconus in a patient with Leber congenital amaurosis. *Cornea*. 2000;19(3):395-398.
129. Freedman J, Gombos G. Bilateral macular coloboma, keratoconus and retinitis pigmentosa. *Ann Ophthalmol*. 1971;3:664-665.
130. Lorfel R, Sugar H. Keratoconus associated with retrolental fibroplasia. *Ann Ophthalmol*. 1976;8:449-450.

131. Peduzzi M, Torlai F, Delvecchio G. Bilateral pigmented retinopathy following measles: long-term follow-up and possible association with keratoconus. *Eur J Ophthalmol*. 1(3):148-150.
132. Streiff E. Kératocône et rétinite pigmentaire. *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol*. 1952;65:323.
133. Shammas HJ, McGaughey AS. Retinal disinsertion syndrome: report of a case. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 16(5):284-286.
134. Zolog N. Observations sur la cécité congenitale (Syndrome de Kurtz). *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol*. 1969;82:113-116.
135. Cullen JF, Butler HG. Mongolism (Down's Syndrome) and keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 1963;47(6):321-330. doi:10.1136/bjo.47.6.321
136. Nucci P, Trabucchi G, Brancato R. Keratoconus and Turner's syndrome: a case report. *Optom Vis Sci*. 1991;68(5):407-408.
137. Schwartz DE. Noonan's Syndrome Associated with Ocular Abnormalities. *Am J Ophthalmol*. 1972;73(6):955-960. doi:10.1016/0002-9394(72)90466-7
138. Frasca G, Belmonte M. Neurocutaneous angiomatosis and keratoconus. A new syndrome entity? *Riv Otoneurooftalmol*. 1966;41:119-130.
139. Vivian A, Taylor D. The Phakomatose. In: Tasman W, Jaeger E, eds. *Duane's Ophthalomlogy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
140. Enoch JM, Itzhaki A, Lakshminarayanan V, Comerford JP, Lieberman M. Visual field defects detected in patients with Gilles de la Tourette syndrome: preliminary report. *Int Ophthalmol*. 1989;13(5):331-344.
141. Zala L, Ettlin C, Krebs A. Focal dermal hypoplasia with keratoconus, papillomatosis of esophagus and hidrocystomas. *Dermatologica*. 1975;150(3):176-185.
142. Kirkham T, Werner E. The ophthalmic manifestations of Rothmund's syndrome. *Can J Ophthalmol*. 1975;10:1-14.
143. Blanksma LJ, Donders PC, van Voorst Vader PC. Xeroderma pigmentosum and keratoconus. *Doc Ophthalmol*. 1986;64(1):97-103.
144. Nucci P, Brancato R. Keratoconus and congenital hip dysplasia. *Am J Ophthalmol*. 1991;111:775-776.
145. Robertson I. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med J Aust*. 1975;1(18):571-573.

146. Zeri F, Swann PG, Naroo S. Osteogenesis imperfecta and keratoconus in an Italian family. *Clin Exp Optom*. 2018;101(3):400-403. doi:10.1111/cxo.12617
147. Filip O, Golu T, Filip I, Scaueru N, Ciuchi V. Keratoconus in Albers-Schönberg disease. *Oftalmologia*. 38(3):247-251.
148. Lichter H, Loya N, Sagie A, et al. Keratoconus and mitral valve prolapse. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(5):667-668. doi:10.1016/s0002-9394(00)00371-8
149. Perlman JM, Zaidman GW. Bilateral keratoconus in Crouzon's syndrome. *Cornea*. 1994;13(1):80-81.
150. Rose D. Marfan's Syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1959;43(4):252-252. doi:10.1136/bjo.43.4.252
151. Greenfield G, Stein R, Romano A, Goodman RM. Blue sclerae and keratoconus: key features of a distinct heritable disorder of connective tissue. *Clin Genet*. 1973;4(1):8-16.
152. Ricci B, Lepore D, Iossa M, Santo A, Chiaretti A. Ocular anomalies in Alagille's syndrome. *J Fr Ophtalmol*. 1991;14(8-9):481-485.
153. Lund AM. The Angelman syndrome. Does the phenotype depend on maternal inheritance?. *Ugeskr Laeger*. 1991;153(28):1993-1998.
154. Salgado-Borges J, Silva-Araújo A, Lemos MM, Sá-Miranda MC, Abreu-Dias P, Tavares MA. Morphological and biochemical assessment of the cornea in a Gaucher disease carrier with keratoconus. *Eur J Ophthalmol*. 5(2):69-74.
155. François J, Neetens A, Smets RM. Bardet-Biedl syndrome and keratoconus. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 1982;203:117-121.
156. Rau S, Duncker G. Keratokonus bei Mulvihill-Smith-Syndrom. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1994;205(07):44-46. doi:10.1055/s-2008-1045490
157. Nelson ME, Talbot JF. Keratoglobus in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(5):385-387. doi:10.1136/bjo.73.5.385
158. Thalasselis A, Selim AA. Keratoconus-tetany-menopause: the new association. *Optom Vis Sci*. 1991;68(5):357-363.
159. Haugen OH. Keratoconus in the mentally retarded. *Acta Ophthalmol*. 1992;70(1):111-114.

160. Al-Mahrouqi H, Oraba SB, Al-Habsi S, et al. Retinoscopy as a Screening Tool for Keratoconus. *Cornea*. 2019;38(4):442-445. doi:10.1097/ICO.0000000000001843

161. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. *Cornea*. 1996;15(2):139-146.

162. Bouheraoua N, Sandali O, Temstet C, Labbé A, Borderie V, Laroche L. Imagerie des stries de Vogt. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(3):272-273. doi:10.1016/j.jfo.2014.09.010

163. Iwamoto T, DeVoe AG. Electron Microscopical Study of the Fleischer Ring. *Arch Ophthalmol*. 1976;94(9):1579-1584. doi:10.1001/archopht.1976.03910040409017

164. Naderan M, Jahanrad A, Farjadnia M. Clinical biomicroscopy and retinoscopy findings of keratoconus in a Middle Eastern population. *Clin Exp Optom*. 2018;101(1):46-51. doi:10.1111/cxo.12579

165. Fiol-Bigas J. Hydrops corneae from keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1956;41(6):1076-1077.

166. Fan Gaskin JC, Patel D V., McGhee CNJ. Acute Corneal Hydrops in Keratoconus—New Perspectives. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(5):921-928.e1. doi:10.1016/j.ajo.2014.01.017

167. Gutmark R, Guyton DL. Origins of the keratometer and its evolving role in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(5):481-497. doi:10.1016/j.survophthal.2010.03.001

168. Javal L, Schiotz H. Un ophthalmomètre pratique. *Ann Ocul (Paris)*. 1881;86:5-21.

169. Placido A. Novo instrumento per analyse immediate das irregularitades de curvatura da cornea. *Period Oftalmol Pract*. 1880;6:44-49.

170. Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25(12):1426-1435.

171. Rio-Cristobal A, Martin R. Corneal assessment technologies: Current status. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(6):599-614. doi:10.1016/j.survophthal.2014.05.001

172. Sedghipour MR, Sadigh AL, Motlagh BF. Revisiting corneal topography for the diagnosis of keratoconus: use of Rabinowitz's KISA% index. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:181-184. doi:10.2147/OPTH.S24219
173. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg*. 1989;5(6):400-408.
174. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK. Comparison of Methods for Detecting Keratoconus Using Videokeratography. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(7):870. doi:10.1001/archopht.1995.01100070044023
175. Rabinowitz YS. Corneal topography. *Curr Opin Ophthalmol*. 1995;6(4):57-62.
176. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(10):1327-1335.
177. Mahmoud AM, Roberts CJ, Lembach RG, et al. CLMI: the cone location and magnitude index. *Cornea*. 2008;27(4):480-487. doi:10.1097/ICO.0b013e31816485d3
178. Kovács I, Miháltz K, Ecsedy M, Németh J, Nagy ZZ. The role of reference body selection in calculating posterior corneal elevation and prediction of keratoconus using rotating Scheimpflug camera. *Acta Ophthalmol*. 2011;89(3):e251-6. doi:10.1111/j.1755-3768.2010.02053.x
179. Miháltz K, Kovács I, Takács A, Nagy ZZ. Evaluation of keratometric, pachymetric, and elevation parameters of keratoconic corneas with pentacam. *Cornea*. 2009;28(9):976-980. doi:10.1097/ICO.0b013e31819e34de
180. Ambrósio R, Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: Tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(11):1851-1859. doi:10.1016/j.jcrs.2006.06.025
181. Lopes BT, Ramos IC, Dawson DG, Belin MW, Ambrósio R. Detection of ectatic corneal diseases based on pentacam. *Z Med Phys*. 2016;26(2):136-142. doi:10.1016/j.zemedi.2015.11.001

182. López de la Fuente C, Sánchez-Cano A, Segura F, Hospital EO, Pinilla I. Evaluation of Total Corneal Thickness and Corneal Layers With Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *J Refract Surg*. 2016;32(1):27-32. doi:10.3928/1081597X-20151207-03

183. Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial, stromal, and total corneal thickness in keratoconus: three-dimensional display with artemis very-high frequency digital ultrasound. *J Refract Surg*. 2010;26(4):259-271. doi:10.3928/1081597X-20100218-01

184. Reinstein DZ, Srivannaboon S, Holland SP. Epithelial and stromal changes induced by intacs examined by three-dimensional very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg*. 2001;17(3):310-318.

185. Reinstein DZ, Srivannaboon S, Gobbe M, et al. Epithelial thickness profile changes induced by myopic LASIK as measured by Artemis very high-frequency digital ultrasound. *J Refract Surg*. 2009;25(5):444-450.

186. Rocha KM, Perez-Straziota CE, Perez-Straziota E, Stulting RD, Randleman JB. SD-OCT analysis of regional epithelial thickness profiles in keratoconus, postoperative corneal ectasia, and normal eyes. *J Refract Surg*. 2013;29(3):173-179. doi:10.3928/1081597X-20130129-08

187. Xu Z, Jiang J, Yang C, et al. Value of corneal epithelial and Bowman's layer vertical thickness profiles generated by UHR-OCT for sub-clinical keratoconus diagnosis. *Sci Rep*. 2016;6:31550. doi:10.1038/srep31550

188. Zhou W, Stojanovic A. Comparison of corneal epithelial and stromal thickness distributions between eyes with keratoconus and healthy eyes with corneal astigmatism ≥ 2.0 D. *PLoS One*. 2014;9(1):e85994. doi:10.1371/journal.pone.0085994

189. Pantanelli S, MacRae S, Jeong TM, Yoon G. Characterizing the wave aberration in eyes with keratoconus or penetrating keratoplasty using a high-dynamic range wavefront sensor. *Ophthalmology*. 2007;114(11):2013-2021. doi:10.1016/j.ophtha.2007.01.008

190. Naderan M, Jahanrad A, Farjadnia M. Ocular, corneal, and internal aberrations in eyes with keratoconus, forme fruste keratoconus, and healthy eyes. *Int Ophthalmol*. 2018;38(4):1565-1573. doi:10.1007/s10792-017-0620-5

191. Gordon-Shaag A, Millodot M, Ifrah R, Shneor E. Aberrations and topography in normal, keratoconus-suspect, and keratoconic eyes. *Optom Vis Sci*. 2012;89(4):411-418. doi:10.1097/OPX.0b013e318249d727

192. Twa MD, Parthasarathy S, Roberts C, Mahmoud AM, Raasch TW, Bullimore MA. Automated decision tree classification of corneal shape. *Optom Vis Sci*. 2005;82(12):1038-1046.

193. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(1):156-162. doi:10.1016/j.jcrs.2004.10.044

194. Huseynova T, Waring GO, Roberts C, Krueger RR, Tomita M. Corneal Biomechanics as a Function of Intraocular Pressure and Pachymetry by Dynamic Infrared Signal and Scheimpflug Imaging Analysis in Normal Eyes. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(4):885-893. doi:10.1016/j.ajo.2013.12.024

195. Piñero DP, Alio JL, Barraquer RI, Michael R, Jiménez R. Corneal Biomechanics, Refraction, and Corneal Aberrometry in Keratoconus: An Integrated Study. *Investig Opthalmology Vis Sci*. 2010;51(4):1948. doi:10.1167/iovs.09-4177

196. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, Mantry S, Cunliffe I. Assessment of the Biomechanical Properties of the Cornea with the Ocular Response Analyzer in Normal and Keratoconic Eyes. *Investig Opthalmology Vis Sci*. 2007;48(7):3026. doi:10.1167/iovs.04-0694

197. Kirwan C, O'Malley D, O'Keefe M. Corneal Hysteresis and Corneal Resistance Factor in Keratoectasia: Findings Using the Reichert Ocular Response Analyzer. *Ophthalmologica*. 2008;222(5):334-337. doi:10.1159/000145333

198. Saad A, Lteif Y, Azan E, Gatinel D. Biomechanical Properties of Keratoconus Suspect Eyes. *Investig Opthalmology Vis Sci*. 2010;51(6):2912. doi:10.1167/iovs.09-4304

199. Ambrósio R, Nogueira LP, Caldas DL, et al. Evaluation of Corneal Shape and Biomechanics Before LASIK. *Int Ophthalmol Clin*. 2011;51(2):11-38. doi:10.1097/IIO.0b013e31820f1d2d

200. Fontes BM, Ambrósio R, Jardim D, Velarde GC, Nosé W. Corneal Biomechanical Metrics and Anterior Segment Parameters in Mild Keratoconus. *Ophthalmology*. 2010;117(4):673-679. doi:10.1016/j.ophtha.2009.09.023

201. Vinciguerra R, Ambrósio R, Elsheikh A, et al. Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index. *J Refract Surg*. 2016;32(12):803-810. doi:10.3928/1081597X-20160629-01

202. Kataria P, Padmanabhan P, Gopalakrishnan A, Padmanaban V, Mahadik S, Ambrósio R. Accuracy of Scheimpflug-derived corneal biomechanical and tomographic indices for detecting subclinical and mild keratectasia in a South Asian population. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(3):328-336. doi:10.1016/j.jcrs.2018.10.030

203. Ambrósio R, Lopes BT, Faria-Correia F, et al. Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *J Refract Surg*. 2017;33(7):434-443. doi:10.3928/1081597X-20170426-02

204. Sykakis E, Carley F, Irion L, Denton J, Hillarby MC. An in depth analysis of histopathological characteristics found in keratoconus. *Pathology*. 2012;44(3):234-239. doi:10.1097/PAT.0b013e3283511b42

205. Grieve K, Georgeon C, Andreiuolo F, et al. Imaging Microscopic Features of Keratoconic Corneal Morphology. *Cornea*. 2016;35(12):1621-1630. doi:10.1097/ICO.0000000000000979

206. Naderan M, Jahanrad A, Balali S. Histopathologic findings of keratoconus corneas underwent penetrating keratoplasty according to topographic measurements and keratoconus severity. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(11):1640-1646. doi:10.18240/ijo.2017.11.02

207. de la Paz MF, Sibila GR, Montenegro G, et al. Wedge Resection for High Astigmatism After Penetrating Keratoplasty for Keratoconus: Refractive and Histopathologic Changes. *Cornea*. 2010;29(6):595-600. doi:10.1097/ICO.0b013e3181ba0abf

208. Kim W-J, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE. Keratocyte Apoptosis Associated with Keratoconus. *Exp Eye Res*. 1999;69(5):475-481. doi:10.1006/exer.1999.0719

209. Fernandes BF, Logan P, Zajdenweber ME, Santos LN, Cheema DP, Burnier MN. Histopathological study of 49 cases of keratoconus. *Pathology*. 2008;40(6):623-626. doi:10.1080/00313020802320648

210. Buxton J, Buxton D, Dias A, Scorsetti D. The CLAO Guide to Basic Science and Clinical Practice. In: Kendall/Hurt, ed. *Keratoconus Basic and Clinical Features*. 3rd ed. Iowa; 1995.

211. Avitabile T, Marano F, Uva MG, Reibaldi A. Evaluation of central and peripheral corneal thickness with ultrasound biomicroscopy in normal and keratoconic eyes. *Cornea*. 1997;16(6):639-644.

212. Hom M, Bruce A. *Manual of Contact Lens Prescribing and Fitting*. (Butterworth-Heineman., ed.). London; 2006.

213. Krumeich JH, Daniel J. Live epikeratophakia and deep lamellar keratoplasty for I-III stage-specific surgical treatment of keratoconus. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1997;211(2):94-100. doi:10.1055/s-2008-1035103

214. Ferrara P, Peris C, Merayo J, Menezo J. Anillos Ferrara. In: Peris C, Menezo J, eds. *Tratamiento de La Ectasia Corneal*. Madrid; 2007:143-154.

215. McMahon TT, Szczotka-Flynn L, Barr JT, et al. A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea*. 2006;25(7):794-800. doi:10.1097/01.ico.0000226359.26678.d1

216. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, et al. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):552-568. doi:10.1016/j.jcrs.2010.10.046

217. Belin M, Duncan J. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(06):701-707. doi:10.1055/s-0042-100626

218. Perry HD, Buxton JN, Fine BS. Round and oval cones in keratoconus. *Ophthalmology*. 1980;87(9):905-909. doi:10.1016/s0161-6420(80)35145-2

219. Bogan SJ, Waring GO, Ibrahim O, Drews C, Curtis L. Classification of Normal Corneal Topography Based on Computer-Assisted Videokeratography. *Arch Ophthalmol*.1990;108(7):945.doi:10.1001/archopht.1990.01070090047037

220. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, et al. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(7):610-616. doi:10.1136/bjo.80.7.610

221. Grzybowski A, McGhee CN. The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review. *Clin Exp Optom*. 2013;96(2):140-145. doi:10.1111/cxo.12035

222. Nottingham J. *Practical Observations on Conical Cornea: And on the Short Sight, and Other Defects of Vision Connected with It.* (Churchill J, ed.). London; 1854.

223. Pearson RM. Kalt, keratoconus, and the contact lens. *Optom Vis Sci*. 1989;66(9):643-646.

224. Gokul A, Patel D V., McGhee CNJ. Dr John Nottingham's 1854 Landmark Treatise on Conical Cornea Considered in the Context of the Current Knowledge of Keratoconus. *Cornea*. 2016;35(5):673-678. doi:10.1097/ICO.0000000000000801

225. Ware. Quoted by Oliver in Wood's "A system of ophthalmic operations." *Chicago, Cleveland Press*. 1935:2:962.

226. Middlemore. A treatise on the diseases of the eye and its appendages. 1835.

227. Tyrell. *A Practical Work on the Diseases of the Eye*. (Churchill, ed.). London; 1840.

228. Critchett. Quoted by Nance in Wood's " A system of ophthalmic operations." *Chicago, Cleveland Press*. 1858:2:1009.

229. Bowman W. On conical cornea and its treatment by operation. *Opht Hosp Rep*.:2:154.

230. Graefe A von. No Title. *Arch.f.ophth*. 1858;(4):271.

231. Bader. Quoted by Oliver in Wood's " A system of ophthalmic operations." *Chicago, Cleveland Press*. 1872:2:963.

232. Badal. No Title. *Arch.d'opht*. 1901;(21):433-440.

233. Sekundo W, Stevens JD. Surgical treatment of keratoconus at the turn of the 20th century. *J Refract Surg*. 2001;17(1):69-73.

234. Castroviejo R. Keratoplasty-Microscopic Study of the Corneal Grafts. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1937;35:355-385.

235. Castroviejo R. Keratoplasty for the Treatment of Keratoconus. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1948;46:127-153.

236. Jinabhai A, Radhakrishnan H, Tromans C, O'Donnell C. Visual performance and optical quality with soft lenses in keratoconus patients. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2012;32(2):100-116. doi:10.1111/j.1475-1313.2011.00889.x

237. Griffiths M, Zahner K, Collins M, Carney L. Masking of irregular corneal topography with contact lenses. *CLAO J*. 1998;24(2):76-81.

238. Downie LE, Lindsay RG. Contact lens management of keratoconus. *Clin Exp Optom*. 2015;98(4):299-311. doi:10.1111/cxo.12300

239. Kumar P, Mohamed A, Bhombal F, Dumpati S, Vaddavalli PK. Prosthetic replacement of the ocular surface ecosystem for corneal irregularity: Visual improvement and optical device characteristics. *Contact Lens Anterior Eye*. 2019;42(5):526-532. doi:10.1016/j.clae.2019.05.001

240. Wollensak G, Spörl E, Seiler T. Behandlung von Keratokonus durch Kollagenvernetzung. *Der Ophthalmol*. 2003;100(1):44-49. doi:10.1007/s00347-002-0700-3

241. Theuring A, Spoerl E, Pillunat LE, Raiskup F. Hornhautkollagenvernetzung mit Riboflavin und UVA-Licht bei Patienten mit progressivem Keratokonus. *Der Ophthalmol*. 2015;112(2):140-147. doi:10.1007/s00347-014-3114-0

242. Poli M, Lefevre A, Auxenfans C, Burillon C. Corneal Collagen Cross-linking for the Treatment of Progressive Corneal Ectasia: 6-Year Prospective Outcome in a French Population. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(4):654-662.e1. doi:10.1016/j.ajo.2015.06.027

243. Evangelista CB, Hatch KM. Corneal Collagen Cross-Linking Complications. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(1):29-35. doi:10.1080/08820538.2017.1353809

244. O'Brart DPS. Corneal Collagen Crosslinking for Corneal Ectasias: A Review. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(3):253-269. doi:10.5301/ejo.5000916

245. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(1):e30-e34. doi:10.1111/aos.12235

246. Ormonde S. Refractive surgery for keratoconus. *Clin Exp Optom*. 2013;96(2):173-182.

247. Bahar I, Levinger S, Kremer I. Wavefront-supported photorefractive keratectomy with the Bausch & Lomb Zyoptix in patients with myopic astigmatism and suspected keratoconus. *J Refract Surg*. 2006;22(6):533-538.
248. Cennamo G, Intravaja A, Boccuzzi D, Marotta G, Cennamo G. Treatment of keratoconus by topography-guided customized photorefractive keratectomy: two-year follow-up study. *J Refract Surg*. 2008;24(2):145-149.
249. Buzard KA, Tuengler A, Febbraro JL. Treatment of mild to moderate keratoconus with laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(12):1600-1609.
250. Sharma IP, Bakshi R, Chaudhry M. Corneal collagen cross-linking with and without simultaneous intrastromal corneal ring segment implantation: One-year pilot study. *Eur J Ophthalmol*. 2019:112067211988787. doi:10.1177/1120672119887874
251. Nicula C, Pop RN, Nicula D V. Comparative Results in a Combined Procedure of Intrastromal Corneal Rings Implantation and Cross-linking in Patients with Keratoconus: A Retrospective Study. *Ophthalmol Ther*. 2017;6(2):313-321.
252. Hashemi H, Alvani A, Seyedian MA, Yaseri M, Khabazkhoob M, Esfandiari H. Appropriate Sequence of Combined Intracorneal Ring Implantation and Corneal Collagen Cross-Linking in Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2018;37(12):1601-1607.
253. Kanellopoulos AJ. Comparison of Sequential vs Same-Day Simultaneous Collagen Cross-Linking and Topography-Guided PRK for Treatment of Keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25(9):S812-S818.
254. Fernández-Vega-Cueto L, Romano V, Zaldivar R, et al. Surgical Options for the Refractive Correction of Keratoconus: Myth or Reality. *J Ophthalmol*. 2017;2017:1-18.
255. Kymionis GD, Grentzelos MA, Karavitaki AE, Zotta P, Yoo SH, Pallikaris IG. Combined corneal collagen cross-linking and posterior chamber toric implantable collamer lens implantation for keratoconus. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging*. 2011;42 Online:e22-5.

256. Fadlallah A, Dirani A, El Rami H, Cherfane G, Jarade E. Safety and Visual Outcome of Visian Toric ICL Implantation After Corneal Collagen Cross-linking in Keratoconus. *J Refract Surg*. 2013;29(2):84-89.

257. Güell JL, Morral M, Malecaze F, Gris O, Elies D, Manero F. Collagen crosslinking and toric iris-claw phakic intraocular lens for myopic astigmatism in progressive mild to moderate keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(3):475-484.

258. Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(10):1768-1773.

259. Torquetti L, Ferrara G, Almeida F, et al. Intrastromal Corneal Ring Segments Implantation in Patients With Keratoconus: 10-Year Follow-Up. *J Refract Surg*. 2014;30(1):22-26.

260. Cueto LF-V, Lisa C, Madrid-Costa D, Merayo-Lloves J, Alfonso JF. Long-Term Follow-Up of Intrastromal Corneal Ring Segments in Paracentral Keratoconus with Coincident Corneal Keratometric, Comatic, and Refractive Axes: Stability of the Procedure. *J Ophthalmol*. 2017;2017:1-9.

261. Alfonso JF, Lisa C, Fernández-Vega L, Madrid-Costa D, Poo-López A, Montés-Micó R. Intrastromal corneal ring segments and posterior chamber phakic intraocular lens implantation for keratoconus correction. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(4):706-713.

262. van Dijk K, Parker J, Tong CM, et al. Midstromal Isolated Bowman Layer Graft for Reduction of Advanced Keratoconus. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(4):495.

263. García de Oteyza G, González Dibildox LA, Vázquez-Romo KA, et al. Bowman layer transplantation using a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(3):261-266.

264. van Dijk K, Parker JS, Baydoun L, et al. Bowman layer transplantation: 5-year results. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(6):1151-1158.

265. Melles GRJ, Lander F, Rietveld FJR, Remeijer L, Beekhuis WH, Binder PS. A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(3):327-333.

266. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(3):398-403.

267. Henein C, Nanavaty MA. Systematic review comparing penetrating keratoplasty and deep anterior lamellar keratoplasty for management of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*. 2017;40(1):3-14.

268. Arnalich-Montiel F, Alió del Barrio JL, Alió JL. Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes? *Eye Vis*. 2016;3(1):2.

269. Fukuoka S, Honda N, Ono K, Mimura T, Usui T, Amano S. Extended Long-Term Results of Penetrating Keratoplasty for Keratoconus. *Cornea*. 2010;29(5):528-530.

270. Stone W, Herbert E. Experimental study of plastic material as replacement for the cornea; a preliminary report. *Am J Ophthalmol*. 1953;36(6 2):168-173.

271. Belau PG, Dyer JA, Ogle KN, Henderson JW. Correction of ametropia with intracorneal lenses. An experimental study. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1964;72(4):541-547.

272. Barraquer JI. Modification of refraction by means of intracorneal inclusions. *Int Ophthalmol Clin*. 1966;6(1):53-78.

273. Blavatskaia ED, Viazovskiĭ IA, Barsegian LG. Change in corneal curvature in intralamellar homotransplantation of discs of various diameter and thickness. *Oftalmol Zh*. 1967;22(2):123-128.

274. Fleming JF, Wan WL, Schanzlin DJ. The theory of corneal curvature change with the Intrastromal Corneal Ring. *CLAO J*. 1989;15(2):146-150.

275. Nosé W, Neves RA, Schanzlin DJ, Belfort Júnior R. Intrastromal corneal ring: one-year results of first implants in humans: a preliminary nonfunctional eye study. *Refract Corneal Surg*. 9(6):452-458.

276. Nosé W, Neves RA, Burris TE, Schanzlin DJ, Belfort Júnior R. Intrastromal corneal ring: 12-month sighted myopic eyes. *J Refract Surg*. 12(1):20-28.

277. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg*. 2000;26(8):1117-1122.

278. Lyra JM, Lyra D, Ribeiro G, Torquetti L, Ferrara P, Machado A. Tomographic Findings After Implantation of Ferrara Intrastromal Corneal Ring Segments in Keratoconus. *J Refract Surg*. 2017;33(2):110-115. doi:10.3928/1081597X-20161027-02

279. Rabinowitz YS. INTACS for Keratoconus and Ectasia After LASIK. *Int Ophthalmol Clin*. 2013;53(1):27-39.

280. Bedi R, Touboul D, Pinsard L, Colin J. Refractive and Topographic Stability of Intacs in Eyes With Progressive Keratoconus: Five-year Follow-up. *J Refract Surg*. 2012;28(6):392-396.

281. Torquetti L, Ferrara G, Almeida F, et al. Intrastromal corneal ring segments implantation in patients with keratoconus: 10-year follow-up. *J Refract Surg*. 2014;30(1):22-26.

282. Ertan A, Colin J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(7):1303-1314.

283. Mularoni A, Torreggiani A, di Biase A, Laffi GL, Tassinari G. Conservative treatment of early and moderate pellucid marginal degeneration: a new refractive approach with intracorneal rings. *Ophthalmology*. 2005;112(4):660-666.

284. Piñero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010;38(2):154-167. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02197.x

285. Giacomin NT, Mello GR, Medeiros CS, et al. Intracorneal Ring Segments Implantation for Corneal Ectasia. *J Refract Surg*. 2016;32(12):829-839.

286. Vega-Estrada A, Chorro E, Sewelam A, Alio JL. Clinical Outcomes of a New Asymmetric Intracorneal Ring Segment for the Treatment of Keratoconus. *Cornea*. 2019;38(10):1228-1232.

287. Prisant O, Pottier E, Guedj T, Hoang Xuan T. Clinical Outcomes of an Asymmetric Model of Intrastromal Corneal Ring Segments for the Correction of Keratoconus. *Cornea*. 2020;39(2):155-160.

288. Kling S, Marcos S. Finite-element modeling of intrastromal ring segment implantation into a hyperelastic cornea. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):881-889. doi:10.1167/iovs.12-10852

289. Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(10):1768-1773.

290. Ferrara P, Torquetti L. Clinical outcomes after implantation of a new intrastromal corneal ring with a 210-degree arc length. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(9):1604-1608.

291. Ziaei M, Barsam A, Shamie N, et al. Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(4):842-872.

292. Ferrara P, Torquetti L. The New Ferrara ring nomogram: the importance of corneal asphericity in ring selection. *Vis Pan-America*. 2010;92(5).

293. Benoist d'Azy C, Pereira B, Chiambaretta F, Dutheil F. Efficacy of Different Procedures of Intra-Corneal Ring Segment Implantation in Keratoconus: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8(3). doi:10.1167/TVST.8.3.38

294. Kang MJ, Byun YS, Yoo YS, Whang WJ, Joo CK. Long-term outcome of intrastromal corneal ring segments in keratoconus: Five-year follow up. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-7. doi:10.1038/s41598-018-36668-7

295. Park S, Tseng M, Lee J. Effectiveness of intracorneal ring segments for keratoconus. *Curr Opin Ophthalmol*. 2019;30(4). doi:10.1097/ICU.0000000000000582

296. Bautista-Llamas M, Sánchez-González M, López-Izquierdo I, et al. Complications and Explantation Reasons in Intracorneal Ring Segments (ICRS) Implantation: A Systematic Review. *J Refract Surg*. 2019;35(11). doi:10.3928/1081597X-20191010-02

297. Monteiro T, Mendes J, Faria-Correia F, Franqueira N, Madrid-Costa D, Alfonso J. Adjustment of Intrastromal Corneal Ring Segments After Unsuccessful Implantation in Keratoconic Eyes. *Cornea*. 2018;37(2). doi:10.1097/ICO.0000000000001449

298. Chan K, Hersh P. Removal and Repositioning of Intracorneal Ring Segments: Improving Corneal Topography and Clinical Outcomes in Keratoconus and Ectasia. *Cornea*. 2017;36(2). doi:10.1097/ICO.0000000000001075

299. Vega-Estrada A, Alio JL, Brenner LF, et al. Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(3):575-584.e1. doi:10.1016/j.ajo.2012.08.020

300. Glass D, Roberts C, Litsky A, Weber P. A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(9). doi:10.1167/IOVS.07-1321

301. Pinsky P, Datye D. A microstructurally-based finite element model of the incised human cornea. *J Biomech*. 1991;24(10). doi:10.1016/0021-9290(91)90169-N

302. Roy A, Dupps W. Patient-specific computational modeling of keratoconus progression and differential responses to collagen cross-linking. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12). doi:10.1167/IOVS.11-7395

303. Lombardo G, Serrao S, Rosati M, Lombardo M. Analysis of the Viscoelastic Properties of the Human Cornea Using Scheimpflug Imaging in Inflation Experiment of Eye Globes. Mohan RR, ed. *PLoS One*. 2014;9(11):e112169. doi:10.1371/journal.pone.0112169

304. Kling S, Torres-Netto EA, Spiru B, Sekundo W, Hafezi F. Quasi-Static Optical Coherence Elastography to Characterize Human Corneal Biomechanical Properties. *Investig Opthalmology Vis Sci*. 2020;61(6):29. doi:10.1167/iovs.61.6.29

305. Thibos L, Horner D. Power vector analysis of the optical outcome of refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(1). doi:10.1016/S0886-3350(00)00797-5

306. Pandolfi A, Manganiello F. A model for the human cornea: constitutive formulation and numerical analysis. *Biomech Model Mechanobiol*. 2006;5(4):237-246. doi:10.1007/s10237-005-0014-x

307. Anderson K, El-Sheikh A, Newson T. Application of structural analysis to the mechanical behaviour of the cornea. *J R Soc Interface*. 2004;1(1):3-15. doi:10.1098/rsif.2004.0002

308. Ariza-Gracia MÁ, Flecha-Lescún J, Büchler P, Calvo B. Corneal Biomechanics After Intrastromal Ring Surgery: Optomechanical In Silico Assessment. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(11):26. doi:10.1167/tvst.9.11.26

309. Lago MA, Rupérez MJ, Monserrat C, et al. Patient-specific simulation of the intrastromal ring segment implantation in corneas with keratoconus. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2015;51:260-268. doi:10.1016/j.jmbbm.2015.07.023

310. Kubaloglu A, Cinar Y, Sari ES, Koytak A, Ozdemir B, Ozertürk Y. Comparison of 2 intrastromal corneal ring segment models in the management of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(6):978-985. doi:10.1016/j.jcrs.2009.12.031

311. Djotyan GP, Kurtz RM, Fernández DC, Juhasz T. An analytically solvable model for biomechanical response of the cornea to refractive surgery. *J Biomech Eng*. 2001;123(5):440-445. doi:10.1115/1.1388293

312. Schanzlin DJ, Asbell PA, Burris TE, Durrie DS. The intrastromal corneal ring segments. Phase II results for the correction of myopia. *Ophthalmology*. 1997;104(7):1067-1078. doi:10.1016/s0161-6420(97)30183-3

313. Cochener B, Savary-LeFloch G, Colin J. Effect of intrastromal corneal ring segment shift on clinical outcome: one year results for low myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2000;26(7):978-986. doi:10.1016/s0886-3350(00)00537-x

314. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, et al. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):552-568. doi:10.1016/j.jcrs.2010.10.046

315. Piñero DP, Nieto JC, Lopez-Miguel A. Characterization of corneal structure in keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(12):2167-2183. doi:10.1016/j.jcrs.2012.10.022

316. Alfonso JF, Fernández-Vega Cueto L, Baamonde B, Merayo-Lloves J, Madrid-Costa D, Montés-Micó R. Inferior intrastromal corneal ring segments in paracentral keratoconus with no coincident topographic and coma axis. *J Refract Surg*. 2013;29(4):266-272. doi:10.3928/1081597X-20130318-06

317. Al-Tuwairqi WS, Osuagwu UL, Razzouk H, AlHarbi A, Ogbuehi KC. Clinical evaluation of two types of intracorneal ring segments (ICRS) for keratoconus. *Int Ophthalmol*. 2017;37(5):1185-1198. doi:10.1007/s10792-016-0385-2

318. Cuiña Sardiña R, Arango A, Alfonso JF, Álvarez de Toledo J, Piñero DP. Clinical evaluation of the effectiveness of asymmetric intracorneal ring with variable thickness and width for the management of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2021;47(6):722-730. doi:10.1097/j.jcrs.0000000000000525

319. Piñero DP, Alio JL, Teus MA, Barraquer RI, Uceda-Montañés A. Modeling the intracorneal ring segment effect in keratoconus using refractive, keratometric, and corneal aberrometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5583-5591. doi:10.1167/iovs.09-5017

320. Piccinini AL, Ghanem VC, Ghanem RC. Late-onset corneal haze after intrastromal corneal ring implantation in an eye with previous topography-guided PRK. *Am J Ophthalmol case reports*. 2020;19:100820. doi:10.1016/j.ajoc.2020.100820

321. Utine CA, Ayhan Z, Durmaz Engin C. Effect of intracorneal ring segment implantation on corneal asphericity. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(8):1303-1307. doi:10.18240/ijo.2018.08.09

322. Pérez-Merino P, Ortiz S, Alejandre N, Jiménez-Alfaro I, Marcos S. Quantitative OCT-based longitudinal evaluation of intracorneal ring segment implantation in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(9):6040-6051. doi:10.1167/iovs.13-12401

323. Wilde CL, Naylor SG, Varga Z, Morrell A, Ball JL. Keraring implantation using the Zeiss Visumax femtosecond laser in the management of patients with keratoconus. *Eye (Lond)*. 2017;31(6):916-923. doi:10.1038/eye.2017.13