



Universidad Autónoma
de Madrid

**EL ELIPSOIDE TÓRICO COMO CUERPO DE
REFERENCIA PARA LA TOMOGRAFÍA
CORNEAL**

Estudio retrospectivo, observacional, transversal sobre
la sensibilidad diagnóstica de los diferentes cuerpos de
referencia de la tomografía corneal frente al
queratocono.

Tesis Doctoral

Daniel Garcerant Congote

2020

Tesis doctoral:

“El elipsoide tórico como cuerpo de referencia para la tomografía corneal”

Estudio retrospectivo, observacional, transversal sobre la sensibilidad diagnóstica de los diferentes cuerpos de referencia de la tomografía corneal frente al queratocono.

Autor: Daniel Garcerant Congote

Directores: Ignacio Jiménez-Alfaro Morote

Nicolás Alejandro Alba

Facultad de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina y Cirugía

Universidad Autónoma de Madrid, 2020

A mis padres

A Ángela y Marco

A mis hermanos

A mis profesores

Agradecimientos

A mis profesores, quienes con generosidad me transmitieron su conocimiento y me convirtieron en quien ahora soy profesionalmente. Principalmente al Dr Jiménez-Alfaro y al Dr Alejandro quienes fueron los guías a través del duro camino que significa una tesis doctoral.

Quiero dar las gracias especialmente a mis padres, quienes con su trabajo duro se empeñaron en proporcionarme la mejor educación y darme la facilidad de que mi única preocupación fuera el estudio.

A mi esposa Ángela y mi hijo Marco, por ser el motor de mi vida, el apoyo emocional durante tantos momentos de estrés. Perdón por el tiempo que les robé.

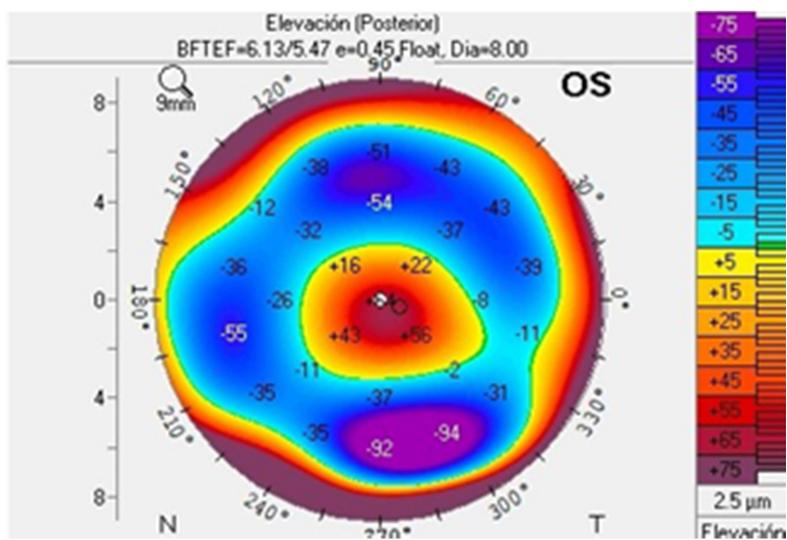
A todos mis compañeros de residencia, con particular mención a Cris y a Pedro, por ser la mano amiga y el apoyo incondicional durante esta etapa tan especial, la de convertirnos de médicos a oftalmólogos.

A todo el equipo de optometría y enfermería, resaltando a Julio Prieto quien resolvió todas mis dudas sobre la realización de una tomografía. A Pablo Landa de Oculus quien fue una ayuda invaluable para aprender todos los detalles del software y a Ignacio Mahillo, que me brindó el apoyo estadístico indispensable para llevar esta investigación a buen puerto.

Tabla de contenido

I.	JUSTIFICACIÓN.....	7
II.	INTRODUCCIÓN	10
	Concepto	11
	Historia	11
	Epidemiología.....	15
	Fisiopatología	17
	Estructura de la córnea	17
	Inflamación.....	18
	Genética	22
	Clínica	24
	Historia Natural	24
	Signos en la biomicroscopía	25
	Diagnóstico.....	27
	Queratómetro	27
	Queratoscopio.....	28
	Tecnologías Tomográficas.....	30
	Sistema Scheimpflug	32
	Mapas de Elevación.....	35
	La Elevación Anterior y Posterior	37
	Técnicas avanzadas de detección	38
	Proyección de Ectasia Mejorada de Belin-Ambrosio	38
	Curvatura.....	41
	Criterios paquimétricos.....	41
	Perfil espacial de grosor corneal / Porcentaje de incremento del grosor	42
	Biomecánica	43
	Índices de Asimetría	45
	Clasificación.....	46
	Tratamiento.....	50
III.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	54
	Hipótesis de Trabajo.....	55
	Objetivo Principal	55
	Objetivos Secundarios.....	55

IV.	PACIENTES Y MÉTODOS	57
	Diseño del Estudio.....	58
	Selección de Participantes	59
	Población Normal.....	59
	Población Queratocono	60
	Raciocinio para los Criterios de Inclusión Y Exclusión.....	61
	Variables Medidas.....	66
	Cuerpos de Referencia	74
	Esfera de Mejor Ajuste (EMA):.....	77
	Elipsoide Tórico de Mejor Ajuste (ETMA):	77
	Elipsoide Tórico con Excentricidad Fija de Mejor Ajuste (ETEFMA):.....	77
	Análisis Estadístico	79
V.	RESULTADOS	80
	Obtención y Agrupación de la Muestra	81
	Población Miope	82
	Curvas ROC en la población miope	84
	Población Hipermetrópe	91
	Curvas ROC para la población hipermetrópe.....	94
VI.	DISCUSIÓN.....	100
	Detección Temprana	101
	Cuerpos de Referencia y Puntos de Medición	102
	Comparación con Otros Estudios	107
	Es Cierto que el Elipsoide Tórico Puede Esconder El Cono?	112
	Queratocono Subclínico	116
	Escalas de Color.....	117
	Sesgos.....	119
	Investigaciones Futuras.....	120
VII.	CONCLUSIONES	122
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	125



I. JUSTIFICACIÓN

I. JUSTIFICACIÓN

El queratocono hace parte del grupo de ectasias corneales. Con una prevalencia entre el 0.055% y el 2.34% en la población general, es una de las patologías más frecuentes en una consulta especializada de córnea (1, 2). Ocasiona un deterioro progresivo de la visión afectando de forma importante la calidad de vida de quien la padece, especialmente porque la visión que se pierde es difícil de recuperar (3, 4). A lo anterior hay que sumarle la popularidad que ha adquirido la cirugía refractiva láser. Se calcula que para 2011 se habían realizado más de 11 millones de cirugías tipo LASIK en Estados Unidos (5). La relevancia de este dato se deriva del riesgo de realizar una cirugía refractiva en un paciente con queratocono, pues se ha demostrado que la cirugía puede transformar una forma incipiente o estable en una forma progresiva (6-9).

Por todo lo anterior el diagnóstico oportuno es la herramienta más importante para evitar la aparición de complicaciones. Actualmente el gold standard para el diagnóstico es la tomografía corneal, al permitir incluso la detección de alteraciones antes de que sean sintomáticas para el paciente o den signos clínicos en la exploración. Dentro de las mediciones que realiza la tomografía corneal, quizás la más importante es la de la elevación posterior por ser uno de los cambios más tempranos que se presentan (10-13) y una alteración indispensable para establecer el diagnóstico (14). La forma de realizar esta medición es comparando la córnea estudiada con un cuerpo de referencia y calculando las diferencias entre ambos. La tomografía actual ofrece varios tipos de cuerpos de referencia dentro de los que se encuentran, la esfera, el elipsoide tórico y el elipsoide tórico con excentricidad fija. Tradicionalmente ha sido la esfera el cuerpo de referencia sobre el que más información se cuenta y por ende el más usado (11, 15-18).

En la búsqueda por aumentar la sensibilidad diagnóstica de la tomografía, se han probado otros cuerpos de referencia dentro de los cuales están los cuerpos basados en el elipsoide tórico. Actualmente se cuenta solo con 3 estudios que han realizado estas comparaciones (19-21). A pesar de los resultados prometedores que han establecido estos estudios aún faltan preguntas por responder. De estos 3 estudios todos incluyen el elipsoide tórico pero solo 1 incluye el elipsoide tórico con excentricidad fija (21). Además ninguno realiza una diferenciación entre población miope y población hipermetrope y estudios previos han demostrado que los valores de normalidad son diferentes entre estas dos poblaciones, al menos para las mediciones realizadas con la esfera (22, 23), se desconoce si lo mismo sucede con el elipsoide tórico aunque es una hipótesis lógica, considerar que así sea.

Basado en todo lo anterior, este estudio responde a la necesidad de fortalecer la escasa evidencia sobre cuál es el cuerpo de referencia con mejor rendimiento diagnóstico entre la esfera, el elipsoide tórico y el elipsoide tórico con excentricidad fija. Busca llenar la ausencia de información sobre si los datos de normalidad son diferentes también entre la población miope e hipermetrope para los cuerpos basados en el elipsoide tórico y de ser diferentes establecer los rangos de normalidad en la población normal así como los puntos de corte con la población con queratocono . Esta información permitirá mejorar las técnicas diagnósticas y establecer valores de referencia para la población normal y con queratocono.



II. INTRODUCCIÓN

II. INTRODUCCIÓN

Concepto

El queratocono es una patología que hace parte de las ectasias corneales, dentro de las cuales se encuentran también la degeneración marginal pelucida y el queratoglobo. Este grupo de enfermedades se caracterizan por un adelgazamiento y deformación corneal con la consecuente pérdida de visión. El queratocono se considera una enfermedad degenerativa, bilateral y de afectación asimétrica.

Secundario a un debilitamiento y adelgazamiento de la córnea, se produce un cambio en su forma pasando de una configuración esférica a una forma cónica (24). De este hecho se deriva el nombre de la patología: Keratos (Képatoc) es el termino griego para “cuerno” o “córnea” y Konos (Konoc) significa cono. Esta deformación se traduce entonces desde el punto de vista refractivo en un astigmatismo irregular que provoca un deterioro en la agudeza visual del paciente.

Historia

Probablemente la primera descripción del queratocono, viene del cirujano y oculista inglés Benedict Duddell. En su tratado “Diseases of the Horny-coat and Cataract of the Eye and its Appendix” de 1736 describe un niño de 14 años con las *“córneas muy prominentes, como conos obtusos las cuales eran suficientemente conspicuas”* (25). A Burkard David Mauchart, quien de hecho se conocía con Dudell, se le atribuye en 1748 otra de las descripciones tempranas del queratocono al cual llamó “Estafiloma Diafano” refiriéndose a él de la siguiente manera: *“El estafiloma se puede diferenciar por el color: diáfano si la protrusión está formada por lamelas corneales preservando*

su transparencia natural” (25). A los 30 años de la primera descripción de Duddell, en 1766, John Taylor dio una descripción bastante acertada del queratocono al cual llamó “ochlodes”, esta palabra viene del Griego y quiere decir turbulento. Taylor se refiere a esta enfermedad en los siguientes términos: “En la segunda clase de enfermedades de la córnea, la primera enfermedad de esta clase es cuando toda la córnea conserva su transparencia y se eleva con la forma de un cono, la punta de este es obtusa (roma) y la base ocupa la circunferencia entera de la córnea. Hay otro tipo de enfermedad, en donde la córnea no solo esta elevada, conservando su transparencia, igual a la previa, y con una forma cónica similar, pero es tan puntiaguda y elevada, que uno teme que en cualquier momento se pueda quebrar” (25-27).

A pesar de estas descripciones tempranas, se le atribuye al médico inglés John Nottingham la primera descripción detallada y acertada sobre el queratocono al producir en 1854 un tratado de 270 páginas y sin ilustraciones llamado *“Observaciones Prácticas sobre la Córnea Cónica y sobre la Visión Cercana y Otros Defectos de la Visión Conectados con esta”* (ver Figura II-1) en donde recopilaba las observaciones hechas por otros. Nottingham describe la prevalencia situándola entre 100 y 300 casos por 100,000 personas, muy similar de lo que se sabe en la actualidad. También a pesar de que en ese entonces las observaciones se hacían a simple vista o como mucho con un rudimentario lente magnificador, describe varios aspectos de la enfermedad como la protrusión corneal, el ápex excéntrico y el adelgazamiento corneal que ocurre en el queratocono. Así mismo describe un *“brillo centelleante”* como si *“una gran y translúcida lágrima estuviera aferrada a su superficie anterior”* explicándolo debido a la *“peculiar curvatura de la córnea y su asociada reflexión y refracción luminosa”*. También describe el hydrops agudo, hablando de la pérdida de transparencia y correctamente atribuyéndolo a una acumulación de humor acuoso. Propone tratamiento médico mediante instrumentos ópticos para las formas tempranas de la enfermedad, menciona la efectividad de gafas con agujero estenopeico y sorprendentemente menciona la posibilidad de usar cascarones corneo-esclerales *“lentes con su superficie posterior correspondiendo al frente del ojo y en su parte*

anterior con una forma regular” lo que se traduciría hoy en día en las lentes de contacto que usamos en estos pacientes (28).

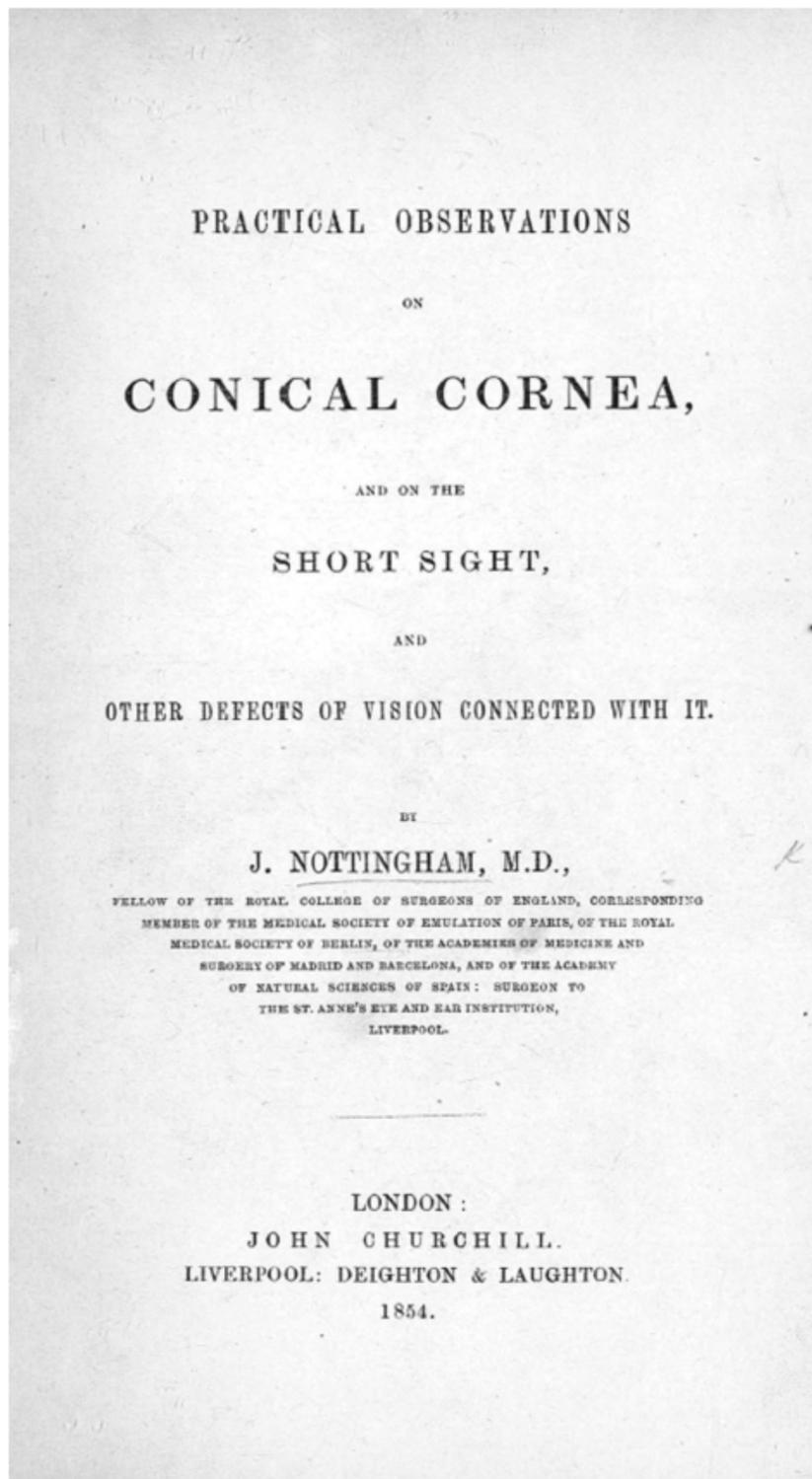


Figura II-1: Portada del tratado de John Nottingham: “Observaciones Prácticas sobre la Córnea Cónica y sobre la Visión Cercana y Otros Defectos de la Visión Conectados con esta”

En cuanto al tratamiento médico, Nottingham proponía una preparación oral compuesta por: Sulfato de Zinc, Sulfato de magnesio, arsénico, sesquicloruro de hierro con aloes y mirra. Para el tratamiento tópico sugería una pomada de óxido nítrico de mercurio. Desde el punto de vista quirúrgico también existían una gran variedad de opciones que sin embargo Nottingham no era muy partidario de promover y aseguraba que debían dejarse como última opción, en casos muy avanzados donde ninguno de los otros procedimientos hubiera dado resultados. A pesar de la precariedad de los instrumentos de la época, combinado con el aún escaso conocimiento anatómico del ojo, los procedimientos quirúrgicos mencionados en el tratado, demostraban un notable conocimiento de la enfermedad. Dentro de estas técnicas quirúrgicas se sugerían: Paracentesis de la cámara anterior para disminuir la presión intraocular y así aplanar la córnea, crear una pupila artificial y excéntrica para mejorar la función visual, excisión de la parte cónica de la córnea, remoción de parte de la córnea para producir cicatrización y aplanamiento. Desde luego el éxito de estos procedimientos era muy bajo, además hay que tener en cuenta que en esta época no se contaba con antibióticos y corticoides, necesarios para evitar las complicaciones postoperatorias. Llama la atención como también mencionó al trasplante de córnea como un potencialmente efectivo método de tratamiento (28).

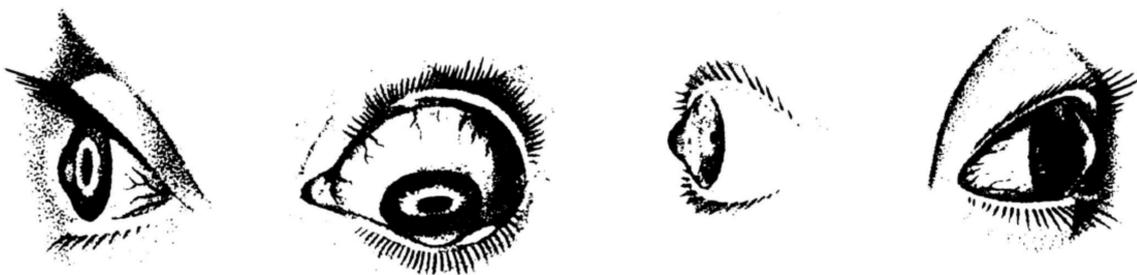


Figura II-2: Ilustraciones de “córnea cónica” publicadas en 1841 y realizadas por Friedrich August von Ammon.

Epidemiología

Diversos estudios muestran variabilidad regional y étnica en la prevalencia del queratocono. Hay regiones como los Urales en donde la prevalencia se ha reportado tan baja como el 0.0002% (29). Quizás el reporte más alto proviene de un estudio realizado en Iran en 2 poblaciones rurales escogidas aleatoriamente y encontrando un 4% de la población afectada (30). Con prevalencias un poco menores pero igualmente altas hay reportes de 2.3% en una población de India Central y 2.34% en Jerusalem (2, 31). En los países occidentales se cuenta con estudios como el de Finlandia en donde partiendo de una población de 212 casos de queratocono atendidos durante 40 años, el autor realiza una estimación de prevalencia del 0.03% (32). En Dinamarca la prevalencia estimada es de 0.086% (33). Quizás una de las prevalencias más mencionadas en la literatura científica es la obtenida por Kennedy et al, en un estudio realizado en un pueblo de Minnesota, quien con un seguimiento de 48 años estiman la prevalencia en 0.055% (1).

A pesar de las evidentes diferencias entre regiones, no es fácil comparar estos estudios ya que cada uno define el queratocono de forma diferente. Por ejemplo el estudio en India consideró queratocono a ojos con queratometrías mayores a 48D, Nielsen et al en Dinamarca se basaron en los registros nacionales, en Irán si se usó el Pentacam y en Jerusalén, Videoqueratografía (2, 30, 31, 33). Millodot et al, en Jerusalén afirman que no encontraron diferencias entre la población Arabe-Israelí y la Judío-Israelí pero 2 estudios diferentes de Reino Unido al comparar grupo étnicos con los mismos criterios si encontraron diferencia entre una población caucásica y otra asiática (34, 35).

Las anteriores prevalencias hablan de estudios realizados en población normal y permiten entender por qué el queratocono es una de las patologías más frecuentes en las consultas de córnea. Aunque la prevalencia en la población normal se puede considerar alta, si se analiza la prevalencia de queratocono en pacientes solicitando cirugía refractiva, los números suben todavía más. Las prevalencias más bajas

empiezan en 1.12% en un estudio realizado en el Delta Egipcio (36). Aparte de este estudio, las prevalencias de queratocono superan las esperadas en una población normal. Hori-Komai et al reportan un 6.4% de pacientes con queratocono en sus candidatos a cirugía refractiva en Japón (37). Althomali et al mencionan que 8.59% de los candidatos presentan queratocono manifiesto y 9.46% queratocono subclínico (38). Bamashmus et al, en Yemen suben a 17.9% los pacientes con queratocono y establecen en 10.4% aquellos con una forma frustrada (39). Por última Al Amri et al se encuentran con un 24% de pacientes con queratocono a los que hay que sumar un 17.5% de pacientes con sospecha. Independiente de las evidentes variaciones en las cifras, está claro que la prevalencia de pacientes con queratocono asistiendo a consultas de cirugías refractiva es más alta que la esperada en una población normal. Esto se explica posiblemente por el hecho de que al causar esta enfermedad un error refractivo, es más frecuente que quien la padece (posiblemente sin saberlo), busque activamente una solución mediante la cirugía refractiva para sus dificultades visuales.

La importancia de la detección de queratocono en los pacientes candidatos a cirugía refractiva se da por el riesgo que implica realizar una cirugía refractiva en estas personas. El debilitamiento corneal producido al cortar las capas superiores de la córnea puede ocasionar que una persona con un queratocono previamente estable o que tuviera una forma subclínica, pase a una forma progresiva empeorando la ectasia y consecuentemente su visión (6-9). A pesar de que la prevalencia reportada de ectasia post Laser in Situ Keratomileusis (LASIK) es en general baja, con rangos entre 0.2% y 0.66% (40-42), es muy posible que estas cifras subestimen el problema ya que no todos estos estudios realizan un seguimiento mayor a 2 años y la ectasia puede presentarse hasta con una media de 57 meses tras la cirugía (43). A todo esto hay que sumarle que para 2011, se estimaba que se habían realizado más de 11 millones de procedimientos de LASIK en Estados Unidos (5). Con los números tan elevados de cirugía refractiva, la ectasia post LASIK, termina siendo una patología que se observa con inaceptable frecuencia en las consultas de córnea, especialmente porque se trata en su mayoría de pacientes que inicialmente lograban visiones de 1.0 en la escala decimal con la graduación correcta.

Con respecto a su distribución por género, aunque algunos estudios no logran identificar diferencias significativas entre hombres y mujeres (44, 45), otros si han reportado una mayor prevalencia en hombres con cifras alrededor del 60% (46, 47). En cuanto a severidad de la enfermedad no parece haber diferencias según género en la agudeza visual, así como en los parámetros tomográficos (queratometrías, paquimetrías) y en la refracción (44, 46). Esto llama la atención pues en córneas normales si se han escrito diferencias en sus valores de curvatura según el género (48, 49).

En general se puede afirmar que el queratocono es una enfermedad de los jóvenes, en cuanto a diagnóstico y evolución se trata. El promedio de edad al momento de realizar el diagnóstico se sitúa entre la segunda y tercera década de vida con estudios reportando edades al momento del diagnóstico entre los 15 y los 28 años (47, 50-52). Su fase progresiva se suele detener alrededor de la tercera década de vida (51). Esto es posiblemente explicado porque la córnea con los años sufre un proceso de entrecruzamiento (crosslinking) de forma natural resultando en un endurecimiento que impide la progresión (53, 54).

Fisiopatología

Estructura de la córnea

La córnea está compuesta por 5 capas (o 6 si se acepta que la capa de Dua es otra capa corneal diferente) (55): La mayoría de las capas demuestran cambios a nivel histológico en los pacientes con queratocono. La primera capa, el epitelio, tiene una disposición plana, estratificada, no queratinizada y en pacientes normales un grosor de aproximadamente 50 μm (56). En los pacientes con queratocono hay un adelgazamiento que se hace más marcado en regiones con rupturas de la membrana de Bowman (57). La membrana de Bowman consiste en fibras de colágeno y

proteoglicanos. En córneas con queratocono, cómo se acaba de mencionar, presenta zonas de pérdida de continuidad en donde se puede observar una invaginación de células epiteliales o a la inversa, protrusión de fibras de colágeno estromal (24).

El estroma corneal está compuesto por queratinocitos, fibras de colágeno (en su mayoría tipo I) organizadas en lamelas y moléculas de proteoglicanos entre las lamelas. En las córneas con queratocono hay una disminución en el número de fibras así como un acortamiento de la distancia entre las lamelas (58, 59). Estas alteraciones se traducen en un reordenamiento y deslizamiento de las lamelas observándose además como algunas llegan a insertarse en la membrana de Bowman (60-62).

La membrana de Descemet es la membrana basal de la capa más interna de la córnea, el endotelio. Esta membrana está compuesta por fibras de colágeno, principalmente colágeno tipo IV y tipo VIII (63). En queratocono esta membrana se encuentra generalmente respetada, excepto en los casos de hydrops agudo en donde se presenta una ruptura en esta membrana ocasionando un severo edema corneal en la zona de la ruptura (64, 65).

El endotelio, compuesto por una sola capa de células es la más interna de todas las capas. No se afecta en pacientes con queratocono aunque existe una descripción de presencia de “estructuras oscuras” intracelulares, pleomorfismo y elongación de las células hacia el cono (24).

Inflamación

Aunque tradicionalmente se consideraba el queratocono como una patología no inflamatoria, cada vez más y más estudios encuentran evidencias de como procesos inflamatorios pueden jugar un rol (66).

A pesar de que el mecanismo completo no está aun completamente dilucidado, se han encontrado varios de los factores que entran en juego. Dentro de estos hallazgos se han descrito:

- Cambios en la configuración del estroma corneal
- Estrés oxidativo
- Hipersensibilidad celular
- Disbalance de moléculas pro y anti inflamatorias así como de las enzimas que degradan la matriz extracelular y las moléculas que las inhiben (66).

Cambios en la configuración del estroma corneal

En las córneas con queratocono hay una disminución de todos los tipos de colágeno presentes así como de proteoglicanos como el queratán sulfato y el lumican (58, 59). A raíz de esto hay más contacto entre las láminas de colágeno y los proteoglicanos produciendo deslizamientos y reordenamiento (60). Así como hay una disminución en estas moléculas también se presenta una sobreexpresión de otras como colágeno tipo IX, fibronectina, tenascina, el factor de crecimiento del fibroblasto tipo 2, factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento epidérmico (67-70). Esto se ha interpretado como el resultado de un deficiente mecanismo de reparación corneal (70).

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo parece también tener un papel en el desarrollo del queratocono. La córnea, debido a la permanente exposición a la luz, su contacto con el oxígeno atmosférico y su metabolismo, genera especies reactivas de oxígeno (radicales libres) los cuales ocasionan estrés oxidativo y daño en los sistemas biológicos (71, 72). Para contrarrestar estos radicales libres se encuentran moléculas antioxidantes como la superóxido dismutasa o el glutatión entre otras en las lágrimas, el humor acuoso y la misma córnea (73-76). Estos mecanismos de defensa contra el estrés oxidativo, se ven alterados en los pacientes con queratocono. Se han postulado alteraciones del gen que produce la enzima Cobre Zinc Superóxido Dismutasa lo cual se traduce en aumento de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que a su vez inducen las colagenasas y gelatinasas que causan el adelgazamiento del estroma corneal (77). Otra evidencia es el aumento de productos ocasionados por estos radicales libres como el malondialdehído y la nitrotirosina comparados con córneas normales (78).

Hipersensibilidad celular

La hipersensibilidad celular como mecanismo en el desarrollo de la enfermedad se ha propuesto debido a la alta sensibilidad a la Interleucina 1 (IL-1) que se observa en las córneas con queratocono pues los queratocitos de estas córneas tienen una sobreexpresión de los receptores para IL-1 de hasta 4 veces más que las córneas normales (79, 80). Teniendo en cuenta que la IL-1 es un citoquina proinflamatoria y que dentro de sus acciones está la de desencadenar la apoptosis, se ha postulado su posible rol en el incremento de apoptosis de los queratocitos que se observa en las córneas ectásicas de queratocono que termina incidiendo en el adelgazamiento corneal (81-84).

Disbalance de moléculas pro y anti inflamatorias

En pacientes con queratocono se ha demostrado mayor presencia en sus lágrimas de moléculas proinflamatorias como metaloproteinasas y por el contrario se encuentran disminuidas citoquinas anti inflamatorias como la Interleuquina 10 cuando se comparan con una población normal (69, 85-89). Se sabe desde hace mucho tiempo que el factor de riesgo más fuertemente relacionado con el desarrollo y progresión del queratocono es el frotamiento de los ojos. Balasubramanian et al encontraron en 2013 una posible explicación a la relación entre frotarse y progresión. Estudió un grupo de pacientes normales, tomó muestras de sus lágrimas (muestra basal) y tras pedirles que se frotaran los ojos durante 60 segundos, volvió a tomar una muestra de sus lágrimas. Encontró que los niveles de Metaloproteinasa 13 y Factor de Necrosis Tumoral – α estaban significativamente aumentados en las muestras recogidas tras frotarse (90).

Otros hallazgos a favor del rol de procesos inflamatorios en el desarrollo de la enfermedad tienen que ver con el análisis de botones corneales obtenidos de pacientes con queratocono tras trasplante. En las zonas donde se observaba afectación de la membrana de Bowman había agrupaciones de queratocitos con niveles de catepsina B y G más elevados en comparación con áreas normales (91).

Dentro de este disbalance enzimático, los pacientes con queratocono presentan mayor presencia de colagenasas que causan una alteración entre la cantidad de colágeno producido y la cantidad que se degrada. Esto termina ocasionando la disminución en las fibras de colágeno estromal con el consecuente adelgazamiento (92).

A pesar de estos hallazgos de inflamación a nivel molecular, desde el punto de vista clínico e histológico no se observa una clara respuesta inflamatoria. En los pacientes con queratocono no se observan los signos clásicos asociados a la inflamación como lo son: Calor, rubor, tumefacción y dolor. Desde este punto de vista aún no se puede

hablar del queratocono como una enfermedad inflamatoria, sin embargo considerando la evidencia, tampoco parece correcto catalogarla como no inflamatoria. Es por esto que McMonnies ha sugerido catalogarlo como una patología “cuasi-inflamatoria” o relacionado con inflamación (93). Muy posiblemente estamos frente a unos procesos inflamatorios crónicos, leves, de carácter subclínico que lentamente van lesionando la córnea sin llegar a desencadenar los signos típicos de los procesos inflamatorios agudos.

Genética

El queratocono es una enfermedad multifactorial en donde la genética juega también un papel. No parece ser la causa principal, si no probablemente un predisponente que al combinarse con factores ambientales pueden desencadenar una serie de eventos cuyo desenlace final es la ectasia corneal (94).

Evidencias a favor del rol genético se pueden ver reflejadas en la prevalencia de la enfermedad entre diferentes grupos étnicos. Aunque las comparaciones son difíciles debido a la diferencia con que cada estudio define que es queratocono, hay estudios que muestran que en Asiáticos (especialmente indios, paquistaníes, cercano oriente y polinesios) la prevalencia de queratocono es mayor que en caucásicos (31-35, 95). La prevalencia en diferentes grupos poblacionales es un indicio pero no una prueba del rol genético ya que factores ambientales o culturales podrían estar en una población y no en otra y se sabe que los factores ambientales juegan un papel esencial en el desarrollo de la enfermedad.

Más importante son los hallazgos de herencia de la enfermedad. Aunque es más frecuente que se presente de forma espontánea (96, 97) existen muchos reportes que demuestran afectación familiar cuando se examinan familiares asintomáticos de pacientes con queratocono encontrando afectación entre el 11% y el 14% de ellos (98,

99). En el estudio CLEK (por sus siglas en inglés Collaborative Longitudinal Evaluation for Keratoconus) un estudio observacional con 1209 pacientes con queratocono, se reportó que el 13.5% tenían algún familiar con la enfermedad (100). El patrón de herencia más comúnmente descrito es el autosómico dominante con hasta un 85% de los casos, presentando penetrancia incompleta y expresividad variable (32, 101). También se han descrito casos de herencia autosómica recesiva en niños con padres consanguíneos (102).

Diversos loci han sido identificados en familias con queratocono, por ejemplo está el locus 16q22.3–q23.1 en una familia Finlandesa, el 3p14–q13 en una familia Italiana, el 15q22.33–24.2 en una familia Norirlandesa o el 2p24 en una población heterogénea de 28 familias De Francia, España y Guadalupe entre otros loci encontrados (101, 103-105). Sin embargo, a pesar de contar con varios loci potenciales, no se ha podido encontrar evidencia contundente sobre un gen específico que se pueda relacionar con el queratocono (106).

Aunque aún no se ha encontrado un gen, los estudios en gemelos monocigóticos también están a favor del factor genético de la enfermedad al mostrar en su mayoría afectación de ambos hermanos aunque con expresividad variable (107-110). A pesar de los reportes de concordancia entre estos gemelos, también existen reportes donde se habla de discordancia lo cual podría resaltar la importancia de los factores ambientales para el desarrollo de la enfermedad incluso en personas con potencialmente el mismo riesgo genético de sufrir la enfermedad (111).

Por último se debe resaltar la asociación del queratocono con otras patologías de origen genético. En pacientes con síndrome de Down, la prevalencia de queratocono es mayor a la hallada en la población general pues se ha descrito que puede afectar hasta el 15% de estos pacientes (112-114). También se ha asociado a la amaurosis congénita de Leber encontrándose presente en 29% de niños con la enfermedad (115).

Clínica

Historia Natural

Generalmente el queratocono inicia su presentación como un defecto refractivo que lleva al paciente a buscar a un optometrista u oftalmólogo en búsqueda de corrección óptica. En esta primera exploración se puede observar miopía y astigmatismo irregular que sin embargo no son diagnósticos. Más sugestivo sería el reflejo en tijera observado en la retinoscopia o en caso de realizar un autorefractómetro, unos valores de queratometrías superiores a 47.5 Dioptrías o un incipiente anillo de Fleischer (23, 116, 117). El paciente puede tener dificultad para lograr una agudeza visual normal a pesar de contar con una corrección óptica correcta. También se puede quejar de presentar diplopía monocular usualmente refiriendo que las letras se les desdoblán. Los pacientes también presentan frecuentemente picor y conjuntivitis alérgica. Esto es debido a que las conjuntivitis alérgicas les generan el deseo de frotarse, lo cual a su vez es el principal factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad (118, 119).

A medida que la enfermedad avanza se va produciendo un adelgazamiento progresivo, por lo general inferotemporal, acompañado de protrusión corneal que ocasiona un incremento en el astigmatismo irregular. Con estos cambios empiezan a aparecer las estrías de Vogt, y otros signos como el de Charleux, Munson y Rizzuti. También se llega un punto en que el defecto refractivo ya no permite lograr buenas visiones mediante correcciones ópticas no invasivas como gafas o lentes de contacto. Los pacientes refieren mayor dificultad para las actividades de lectura o que requieran visión de precisión, también se suelen quejar de disfotopsias positivas especialmente en las noches ocasionándoles dificultad para manejar (120, 121). En este punto emergen opciones como los anillos intraestromales (122). Si la enfermedad no se detiene mediante técnicas quirúrgicas como el crosslinking o por el endurecimiento natural de la córnea producido por la edad, la córnea continuará adelgazándose, incrementando

el astigmatismo y deteriorando la agudeza visual a causa no solo del astigmatismo sino de las aberraciones de alto orden que van adquiriendo más relevancia a medida que la ectasia progresa (123).

En casos muy avanzados se empieza a formar una fibrosis subepitelial que se convierte en un factor más que influye en el deterioro visual (124, 125). Cuando el adelgazamiento es muy extremo se pueden formar rupturas en la membrana de Descemet que ocasionan un hydrops corneal, el cual a pesar de autoresolverse deja una cicatriz. Para estos estadios tan avanzados, prácticamente la única opción terapéutica es el trasplante de córnea (126).

Signos en la biomicroscopía

El queratocono presenta varios hallazgos clínicos que permiten orientar el diagnóstico, sin embargo ya que no necesariamente se encuentran en los estadios tempranos de la enfermedad, estos han ido perdiendo relevancia con la introducción y constantes mejorías de la tomografía corneal.

Las estrías de Vogt son bandas oscuras con una orientación vertical en la mayoría de los casos, aunque existen también descripciones de que pueden encontrarse con cualquier angulación. Están ubicadas en el estroma profundo y la membrana de Descemet y posiblemente su causa está relacionada con el estrés y reorganizamiento al que están sometidas las lamelas corneales en estas córnea ectásicas (127, 128). Su presencia se ha asociado a mayores defectos refractivos y topográficos, disminución en las fibras nerviosas y en la densidad de queratocitos de la córnea anterior así como alteración en las propiedades biomecánicas como la histéresis corneal o el Factor Corneal de Resistencia (129, 130).

El anillo de Fleischer es un depósito de ferritina localizado en los espacios intercelulares así como en vacuolas citoplásmicas del epitelio corneal. En la lámpara de hendidura se aprecia como la mitad inferior de un anillo café-amarillento en el epitelio. Estos depósitos no se observan en capas más profundas de la córnea (131). Su prevalencia se encuentra entre el 57% – 87% de pacientes con queratocono y puede incluso llegar a verse en alrededor de 1/3 de familiares de pacientes con queratocono asociándose en estas personas a formas frustre (100, 132, 133). Los pacientes con queratocono también presentan nervios corneales prominentes, sin embargo este hallazgo es menos frecuente, alrededor del 15% de los pacientes pueden tenerlos y no es muy específico, se pueden presentar asociados a otras patologías como por ejemplo la neoplasia endocrina múltiple (132, 134).

Otros signos clínicos incluyen el signo de Munson, en donde debido a la gran protrusión corneal, al mirar hacia abajo se distorsiona el párpado inferior adoptando una forma en "V". En la figura II-2, la segunda imagen de izquierda a derecha, se puede apreciar el signo de Munson. El signo de Rizzuti es la presencia de un punto de luz concentrado en el limbo nasal cuando se ilumina la córnea desde la zona temporal. El signo de Charleux, requiere que la pupila esté dilatada, tras esto se realiza una retroiluminación y el reflejo rojo hace que se vea alrededor del cono una imagen como de gota de aceite. La retinoscopía también ofrece un signo muy característico en el queratocono, el reflejo en tijera, llamado así porque en vez de aparecer una sombra vertical como se suele ver en pacientes normales, aquí se observan dos sombras oscuras que se entrecruzan con un movimiento similar al de una tijera (116, 117). Por último en el queratocono avanzado se pueden observar formación de cicatrices estromales (signo poco específico) y la formación de hydrops corneal agudo. Este último es bastante más específico pero no exclusivo del queratocono ya que se puede producir también en la degeneración marginal pelucida (135). La causa es una ruptura de la membrana de Descemet que permite la entrada de humor acuoso al estroma produciendo un severo edema corneal que autoresuelve (136, 137).

Diagnóstico

Queratómetro

Actualmente el diagnóstico del queratocono pasa por máquinas capaces de obtener todo tipo de cálculos de la forma de la córnea. Los primeros pasos en el estudio de la curvatura corneal se remontan a 1779. En ese año, Jesse Ramsden un óptico con experiencia en la construcción de telescopios junto con Everard Home diseñaron un aparato consistente en un telescopio que valoraba una imagen doble reflejada en la córnea con el fin de comprobar si la córnea se modificaba y por ende era la responsable de la acomodación (138).

Años después en 1853 Herman Von Helmholtz, basado en el mismo principio de Ramsden rediseña y crea un oftalmómetro pero que era más un instrumento de laboratorio. Louise Émile Javal y Hjalmar August Schiøtz convirtieron el oftalmómetro de Helmholtz en un instrumento con aplicación clínica realizándole modificaciones y cambiando la dirección de la proyección de la luz de las velas (Figura II-3). El principio básico consistía en tener dos imágenes con una separación ya conocida y comparar como cambiaba esa separación al reflejarse en la córnea. Esta diferencia permitía calcular la curvatura. Los queratómetros actuales se basan en el mismo principio pero continúan con las mismas limitaciones: la información está limitada a los 3mm centrales de la córnea y a los 2 puntos medidos, además presupone que la córnea es una córnea normal (138, 139).

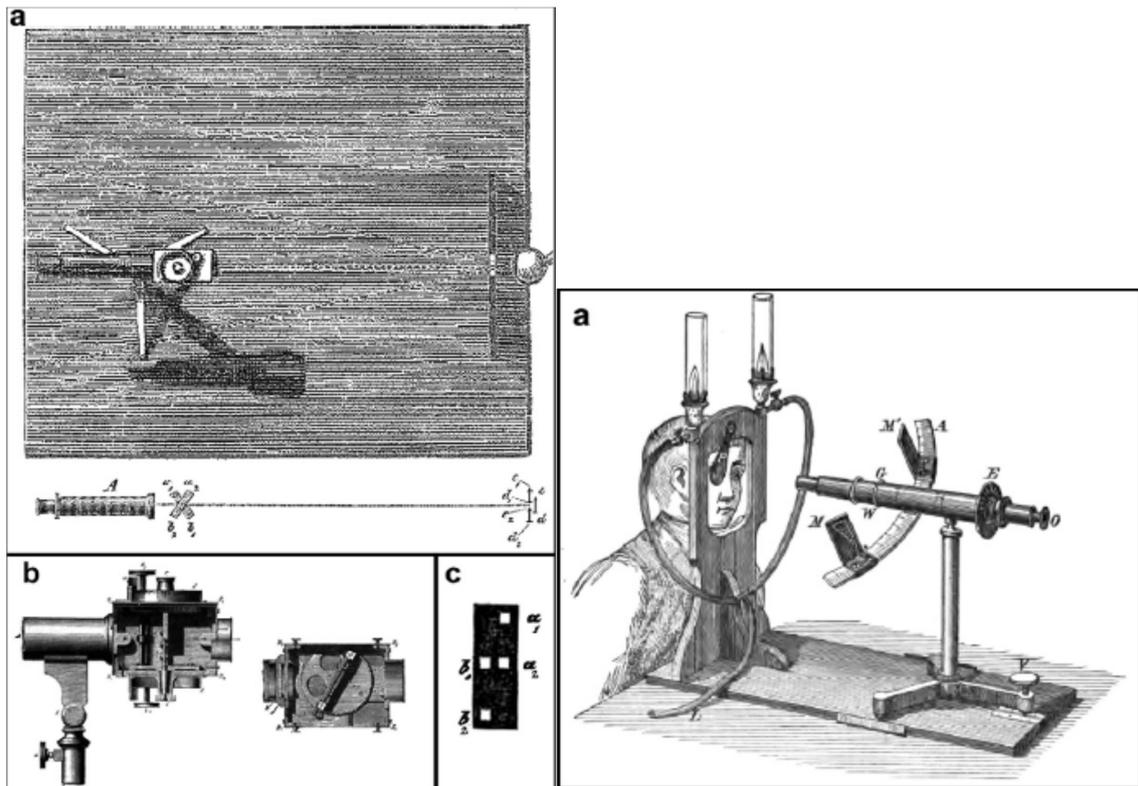


Figura II-3: A la izquierda oftalmómetro de Helmholtz. A la derecha oftalmómetro de Javal y Schiotz. Imágenes tomadas del artículo de Gutmark (138).

Queratoscopio

Tras los primeros avances para medir los radios de curvatura de la córnea con el queratómetro y teniendo en cuenta la limitada información que provee esta técnica, se hacía necesario un método que permitiera recolectar más información sobre la forma de la córnea.

Cuignet describe por primera vez en 1820 la técnica de queratoscopia en donde una superficie reflejada sobre la córnea era estudiada. Al no haber una magnificación de la imagen solo alteraciones muy burdas podían ser identificadas (140). Posteriormente en 1847, Henry Goode introduce el primer queratoscopio consistente en un cuadrado luminoso que se coloca cerca del ojo y el reflejo se observa desde el lado del queratoscopio (139, 141).

Quizás el mayor hito en el desarrollo del queratoscopio, es el invento en 1880 de Antonio Placido oftalmólogo portugués, consistente en un disco con anillos concéntricos y una mira estenopeica en el centro (Ver Figura II-4). El paciente debía ponerse en frente de una buena fuente de luz como por ejemplo una ventana. Los anillos se reflejaban sobre la córnea. En las zonas más curvas los anillos se ven más juntos mientras que en las planas, se ven más separados. El astigmatismo hace que los anillos tomen una forma elíptica. A partir de este invento, Alvar Gullstrand en 1896, realiza los primeras análisis cuantitativas a partir de fotos del reflejo del anillo de Placido sobre la córnea (139, 141, 142). Desde luego esta técnica sigue necesitando que las alteraciones en la córnea sean significativas para poder ser detectadas ya que se considera necesario un astigmatismo de mínimo de 3 dioptrías para apreciar una alteración en el reflejo de los discos (143).



Figura II-4: Disco de Placido. Queratoscopio manual con anillos concéntricos y mira central. Creado por Antonio Placido. Foto tomada de un artículo de Grzybowski (142).

El siguiente gran paso fue cuando las imágenes obtenidas mediante queratoscopia se empiezan a analizar de forma digital con computador. En 1984, Klyce introduce esta innovación con lo cual se puede realizar un análisis cuantitativo y objetivo (144). El análisis por computador también permite corregir mediante algoritmos, pequeños errores que se introducen cuando las córneas empiezan a ser más irregulares. Sin embargo si la irregularidad es muy alta y por ejemplo se entrecruzan los anillos, los datos se pierden. Otro defecto es que los cálculos realizados por computador con los anillos de Placido parten de una asunción de geometría esférica que se aplica bien a córneas normales pero que introduce errores a medida que las córneas se alejan de la normalidad. Además de lo anterior, los discos de placido solo permiten obtener información de la superficie anterior de la córnea y no permiten evaluar por ejemplo la superficie posterior (139).

Posteriormente al disco de Placido, se introduce una nueva forma de evaluar la forma de la córnea. En 1964, Bonnet publica un libro “La topografía Corneal” en el cual expone su método realizando estereofotografías de la córnea y calculando la elevación mediante la diferencia entre ellas. Este sistema se integra a la tecnología de análisis por computador con el Sistema de Topografía PAR (PAR Technology, New Hartford, NY) (139, 145). Aunque el PAR ya no existe, este método de mapas de elevación ha sido adaptado y está presente en los sistemas actuales como Pentacam (Oculus, Wetzlar, Alemania), Orbscan (Bausch and Lomb, Salt Lake City, EEUU), Sirius (CSO, Florencia, Italia), TMS-5 (Tomey, Nagoya Japon), Precisio (iVIS, Tarento, Italia) (146).

Tecnologías Tomográficas

Aunque inicialmente el diagnóstico del queratocono dependía de hallazgos clínicos, actualmente contamos con tecnologías de análisis corneal que permiten diagnósticos más certeros y tempranos. A este estudio de la forma de la córnea se le denomina tomografía y ya se han desarrollado diferentes sistemas para obtener la información

tomográfica. Existen dos grandes grupos: Las tecnologías basadas en el sistema Placido y en el sistema Scheimpflug. Recientemente se ha introducido una nueva tecnología basada en luces LED con el topógrafo Cassini (i-Optics, La Haya, Holanda). Sin embargo la evidencia sobre esta nueva tecnología es aun pobre como para permitir una conclusión sobre superioridad, igualdad o inferioridad sobre los otros sistemas por lo que no se discutirá en el momento.

La tecnología Placido está basada en los discos de Placido sobre los que ya se discutió en la introducción. Este sistema está presente en varios topógrafos como: Orbscan II, Sirius, TMS-5 y Precisio. El sistema Scheimpflug está presente en el Pentacam y en todos los anteriores excepto el Orbscan. Teniendo en cuenta que los discos de Placido solo permiten dar información de la superficie anterior de la córnea, el Orbscan introdujo el uso de una cámara de hendidura que hace un barrido horizontal de la córnea, permitiendo con esto obtener información paquimétrica así como de la superficie posterior de la córnea (146).

Se vuelve entonces importante analizar los estudios que comparan los dos sistemas más populares (Orbscan II y Pentacam) para ver cómo se comportan. Aunque en muchos parámetros no hay diferencias entre ambos, en general cuando se encuentran, estas diferencias suelen estar a favor del Pentacam. Estudios comparativos han encontrado diferencias estadísticamente significativa en las mediciones de elevación posterior entre el Pentacam y El Orbscan (147). Estas diferencias sobresalen especialmente si las mediciones se realizan tras cirugía láser (148). Cuál de los 2 aparatos está fallando en las mediciones de la superficie posterior lo responde un estudio que mide la elevación posterior con ambos topógrafos en pacientes sanos pre cirugía PRK y en el postoperatorio temprano (1 - 3 meses) y post operatorio tardío (3 – 12 meses). Los resultados con Pentacam son similares en las 3 mediciones mientras que el Orbscan II muestra un aumento en los valores de elevación posterior en las mediciones postoperatorias (149). Teniendo en cuenta que la superficie posterior no se modifica durante una PRK a menos que se desarrolle una

ectasia, lo que este estudio indica es que el Orbscan II es menos fiable que el Pentacam en la medición de la superficie posterior, especialmente en córneas que se alejan de la normalidad. Otro estudio evaluando solamente el Pentacam corrobora que sus mediciones pre y post cirugía refractiva de la superficie posterior no muestran diferencias (150).

Esta dificultad en fiabilidad en córneas “no normales” también se ve reflejada en las mediciones paquimétricas. Para la paquimetría el “Gold Standard” es el ultrasonido, cuando se compara el grosor central obtenido con el Pentacam, Orbscan II y Galilei con el ultrasonido en córneas normales, no hay diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo tras cirugía refractiva, mientras que el Pentacam o el Galilei siguen sin mostrar diferencias estadísticamente significativas con el ultrasonido, el Orbscan II si las presenta, mostrando un grosor menor que el obtenido con los otros instrumentos (151-154). En córneas delgadas, no patológicas, también se observan estos mismos resultados (155). En córneas normales se ha reportado que los valores tomados por el Pentacam son más cercanos a los obtenidos con ultrasonido y con menos variabilidad que las mediciones realizadas por el Orbscan (156).

Por último, cabe recalcar que en la literatura científica se suelen usar los términos topografía y tomografía de manera indistinta. Sin embargo topografía hace referencia al estudio de una “superficie”, es así como los sistemas Placido realizan topografías de la superficie anterior de la córnea. Sin embargo los análisis paquimétricos o de curvatura posterior ya no son solo de superficie por lo que el termino correcto es tomografía.

Sistema Scheimpflug

Teniendo en cuenta lo anterior, este estudio utiliza para el análisis corneal el sistema Scheimpflug. Esta técnica, a diferencia del sistema Placido, no nació en la oftalmología,

es un desarrollo prestado de la fotografía. El concepto lo describe por primera vez Jules Carpentier en 1901 a quien Theodor Scheimpflug le da el crédito en la patente que radica en 1904. Scheimpflug era un cartógrafo de la armada Austriaca con conocimientos e interés en la geometría. Desarrolló este principio buscando que fotografías aéreas pudieran tomarse con buena nitidez en todo el plano de la foto (146, 157). Si un fotógrafo se para frente a un edificio como el Empire State para tomarle una foto de manera que el plano del filme o sensor, el plano de la lente y el plano del objeto estén paralelos (ver figura II-5), la foto resultante mostrará todo el objeto de forma nítida.

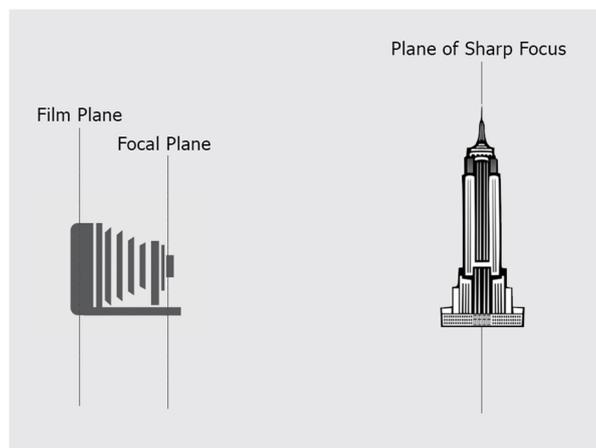


Figura II-5: Los 3 planos (filme, lente y objeto), están alineados de forma paralela obteniendo como resultado una imagen nítida. Imagen tomada de la web <https://www.raylarose.com/words/large-format-view-camera-movements>

Si el mismo fotógrafo se dirige en cambio al estadio Pascual Guerrero a ver un partido del América de Cali y sentado desde la tribuna sur decide hacer una foto del campo, solo una parte del césped saldrá nítida y el resto se verá borroso ya que el plano del campo no se encuentra paralelo a los planos de la lente y el filme (ver Figura II-6). Si se aplica el principio de Scheimpflug, se consigue ampliar la longitud de foco, traduciéndose en que una mayor parte de la foto se verá nítida. Esto se logra inclinando la lente para que la extensión imaginaria de su eje se intercepte con la

extensión imaginaria del eje del filme y del objeto que se busca captar. Esta interceptación se llama línea de Scheimpflug.

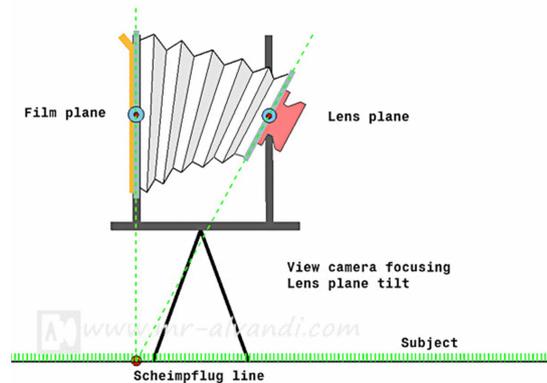
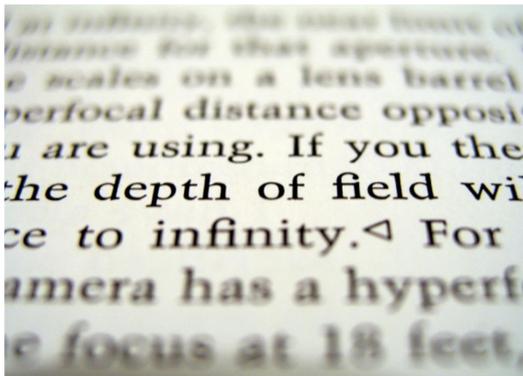


Figura II-6: En la imagen de la izquierda se observa como una foto tomada a un libro, al estar el plano del libro oblicuo con respecto al plano de la cámara solo se observa nítido una franja. Imagen tomada de la web: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/38/DOF-ShallowDepthofField.jpg>.

En la imagen de la derecha se observa cómo se inclina la lente para que su plano se intercepte con el plano del filme y del objeto (el césped del estadio) permitiendo obtener una mayor profundidad de foco. Imagen obtenida de la web: <http://www.mr-alvandi.com/technique/view-camera-focusing.html>

En la década de los 60 y a principios de la década de los 70 salen los primeros trabajos que introducen el principio Scheimpflug en la oftalmología (158-160). Basados en este principio y pensando además en la necesidad de tomar fotos de alta resolución de la córnea desde diferentes ángulos Dragomirescu y Hockwin crean entre las décadas 70 y 80 la primera cámara Scheimpflug sobre una base rotatoria (157, 161).

Mapas de Elevación

Este estudio gira sobre los cuerpos de referencia usados en los mapas de elevación. Es importante entender entonces el por qué los cuerpos de referencia son esenciales. Los mapas de elevación buscan encontrar anomalías en las dos superficies con las que cuenta la córnea: La superficie anterior y la superficie posterior. Para lograr esto hay que comparar la superficie estudiada contra algo “normal” y que permita resaltar aquello que se aleje de la normalidad.

Si se analizan los datos “crudos” de elevación, sin ser comparados con una superficie de referencia, cualquier alteración será tan mínima que hará muy difícil un diagnóstico, incluso en casos de ectasias avanzadas (Ver figura II-7).

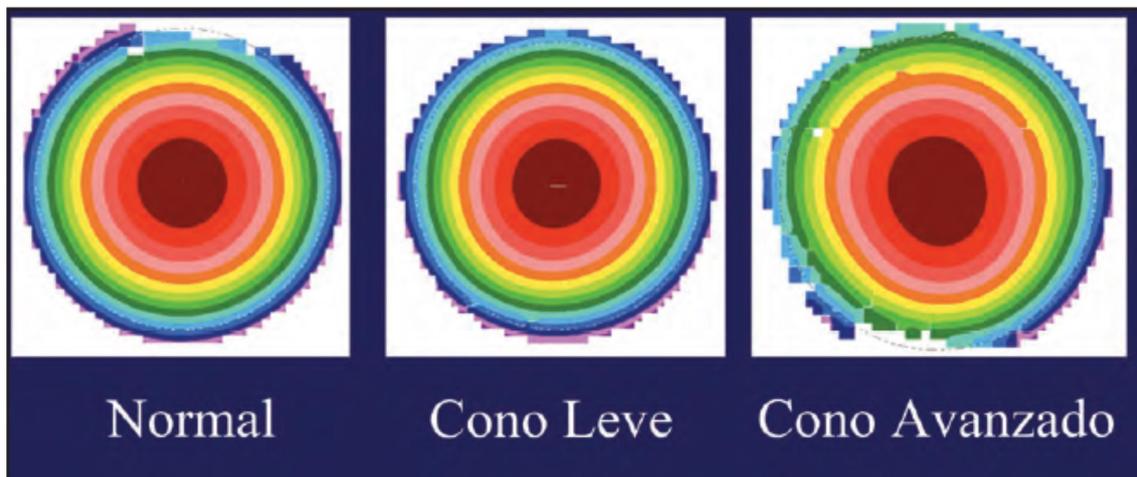


Figura II-7: Esta es una imagen elaborada por el sistema PAR CTS mostrando los datos crudos de 3 diferentes tipos de córnea. A la izquierda una normal, en el centro un cono leve y a la derecha un cono avanzado. Visto de forma independiente, es muy fácil que las alteraciones producidas por un cono leve se pasen por alto y tan solo el cono avanzado es identificable. Además este tipo de imagen no permite un análisis cuantitativo de los cambios. Imagen tomada del libro de Belin, capítulo 3 (139).

Tras ver lo necesario que es un cuerpo de referencia, viene el siguiente paso que es decidir qué cuerpo de referencia usar. Aquí también se puede ver como la escogencia puede marcar mucho la diferencia para el análisis. Por ejemplo si se quiere comparar la altura de dos puntos en la tierra como el monte Everest y el mar muerto y para esto se usa como cuerpo de referencia el centro de la tierra (ver figura II-8). Los datos obtenidos puede que permitan dar correctamente la información sobre la diferencia en la distancia en altura de ambos puntos, sin embargo el análisis gráfico no será en absoluto intuitivo y no mostrará prácticamente diferencias. Por el contrario, si se cambia el cuerpo de referencia y se usa ahora el nivel del mar, el análisis gráfico permitirá resaltar las diferencias y aportar información extra como que el mar Muerto se encuentra por debajo del nivel del mar (162).

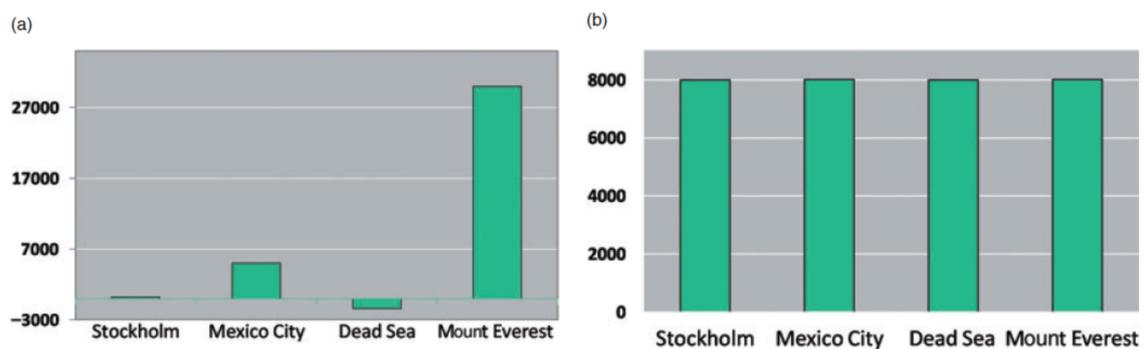


Figura II-8: En ambas gráficas se muestra la comparación de los mismos 4 sitios: Estocolmo, Ciudad de México, el mar Muerto y el monte Everest. La gráfica “a” muestra cuando el cuerpo de referencia es el nivel del mar. Permite ver claramente no solo las diferencias sino información extra como que Estocolmo está prácticamente a nivel del mar, que el mar Muerto está por debajo y el monte Everest es el más alto de todos los puntos. Por el contrario en la gráfica “b”, como usa de cuerpo de referencia el centro de la tierra, las diferencias entre los puntos aunque existen, no son perceptibles. Imagen tomada de un artículo de Belin (162).

La Elevación Anterior y Posterior

Teniendo en cuenta que los primeros topógrafos no eran capaces de realizar mediciones de la superficie posterior, todas las medidas obtenidas se limitaban a la superficie anterior. Al ser una enfermedad ectásica es evidente que la progresión del cono va a generar una elevación anterior anormal, es por esto que este parámetro tuvo una relevancia muy importante dentro de los primeros criterios diagnósticos del queratocono.

El grupo de Belin sugiere en la población miope, considerar sospechosa una elevación anterior medida en el punto más delgado de la córnea mayor a 5.7 μm . Por encima de 7.7 μm ya sería patológica. En la población hipermetrope, una elevación mayor a 4.3 sería sospechosa y mayor a 6.5 μm , patológica (139).

Con el desarrollo de tecnologías capaces de detectar la cara posterior de la córnea, la elevación anterior ha ido perdiendo relevancia en favor de la elevación posterior. Esto se debe a que el epitelio corneal ha demostrado una capacidad de reorganización que busca regularizar cualquier defecto de la superficie estromal mejorando las propiedades topográficas de la córnea (163). En el caso específico del queratocono esto se traduce en que a medida que se va formando la protrusión, el epitelio corneal se adelgaza sobre la zona que sobresale y se engrosa alrededor de ella (164, 165). Esto produce una regularización de la superficie que puede esconder el cono en los estadios tempranos, algo que no pasa con la superficie posterior.

La superficie posterior no solo ha mostrado ventajas sobre la superficie anterior sino que se ha erigido como uno de los parámetros que primero se ven alterados en los estadios tempranos de queratocono y por ende su análisis es indispensable en las labores de tamizaje (10-13, 166-169).

Basado en todo lo anterior, se consideró que para un estudio sobre sensibilidad diagnóstica usando los mapas de elevación, cabe esperar que los mejores resultados estén en la valoración de la superficie posterior y que por ende es mejor usar el sistema Scheimpflug sobre el Placido debido a su mayor fiabilidad en este aspecto. Este estudio hace uso entonces del Pentacam®, sistema basado en Scheimpflug y valora los mapas de elevación posteriores y anteriores.

Técnicas avanzadas de detección

Proyección de Ectasia Mejorada de Belin-Ambrosio

El grupo de Belin, para optimizar la capacidad diagnóstica de la esfera desarrolló una nueva herramienta denominada la Proyección de Ectasia Mejorada de Belin-Ambrosio (BAD Display por sus siglas en inglés). Esta parte de la base de que el cono, afecta los cálculos que elaboran la EMA. Esto se explica mejor visualmente como muestra la Figura VII-5.

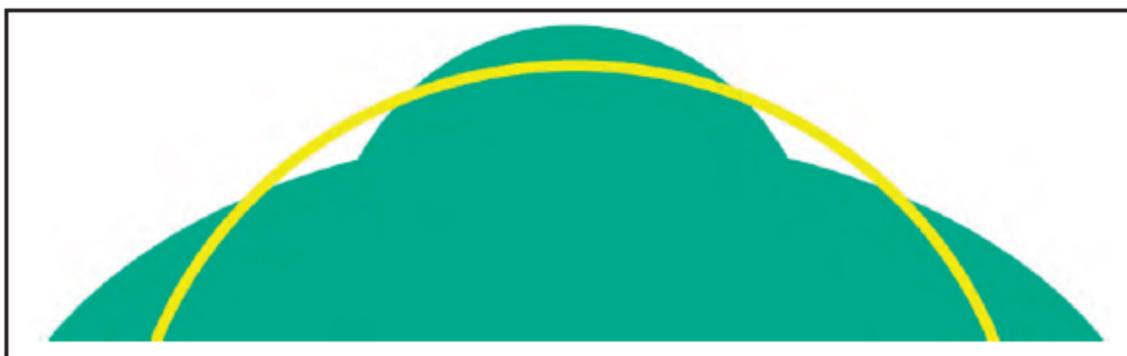


Figura II-9: Como el cálculo de la EMA toma todas las posiciones de la córnea incluida la zona del cono, la influencia del cono hará que la resultante EMA pueda subestimar la verdadera magnitud del cono. Figura tomada del libro del capítulo 8 del libro de Belin (139).

Para evitar esto, en el cálculo de la EMA, se excluyen los 4mm alrededor del punto más delgado de la córnea. Esta zona sería la región donde está localizado el cono y por ende, al excluirla se está excluyendo la influencia que pueda ejercer el cono sobre la EMA (ver Figura II-10). Al mapa resultante se le denomina mapa de exclusión y el resultado permite resaltar aún más el área patológica.

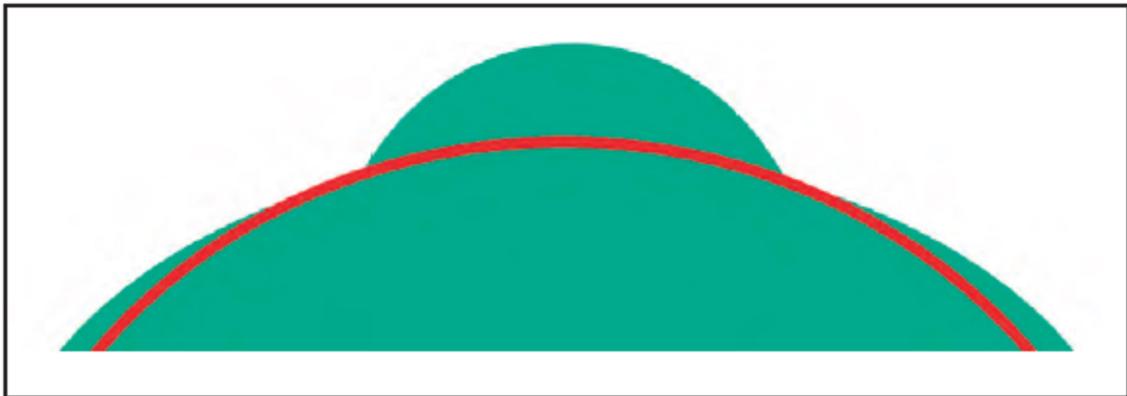


Figura II-10: Al excluir la zona del cono, de los cálculos para la EMA, la nueva superficie de referencia logra resaltar más el cono. Figura tomada del capítulo 8 del libro de Belin (139)

El siguiente paso en la herramienta del BAD, es comparar el mapa original calculado con la EMA y el mapa de exclusión. Se obtiene la diferencia entre ambos mapas lo cual da lugar a un tercer mapa que solo se representa con 3 colores. Este mapa no pretende dar información sobre la forma, solamente resaltar posibles alteraciones. Verde se consideraría normal, amarillo sería sospechoso y rojo patológico (ver Figura II-11).

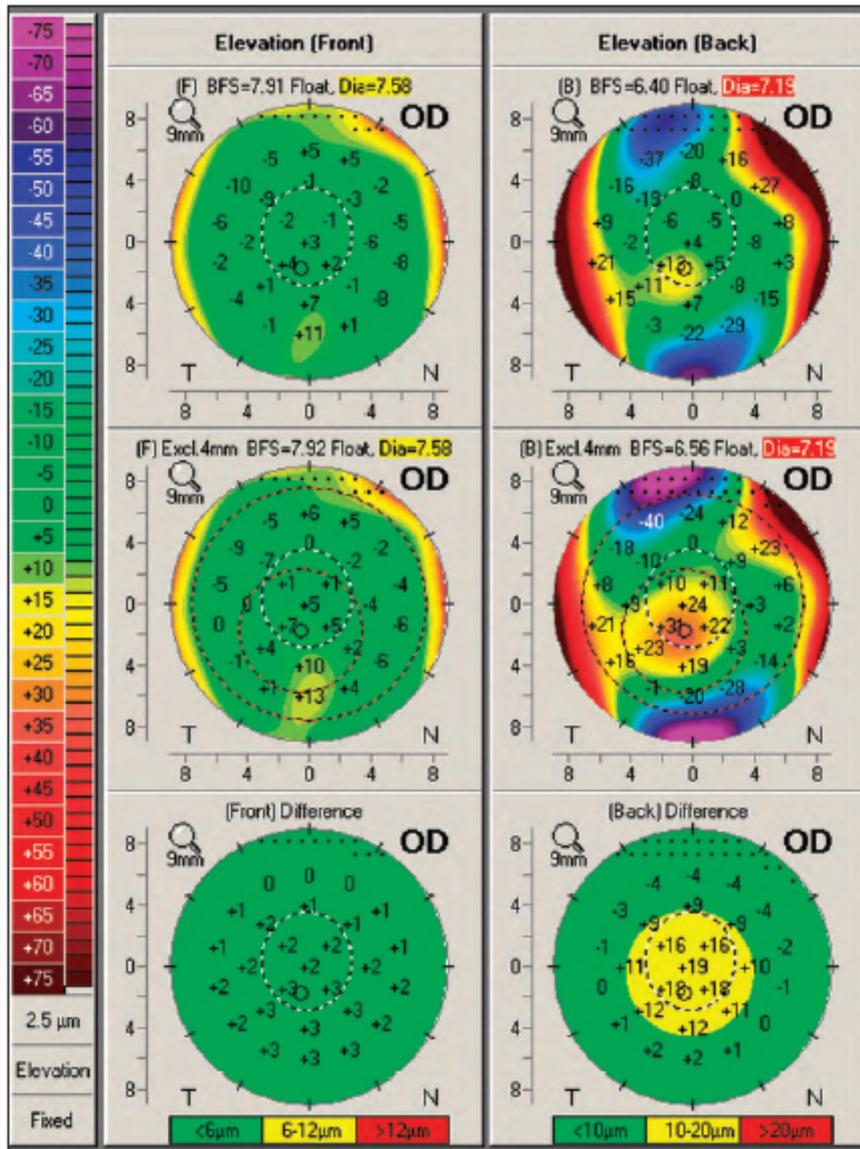


Figura II-11: La columna de la derecha es la superficie anterior. La columna de la izquierda, la superficie posterior. La fila de arriba muestra los mapas de elevación obtenidos con la EMA, los del medio son los mapas de exclusión y la fila inferior muestra la diferencia entre ambos. En este caso se muestra una elevación posterior sospechosa (amarillo) (139).

Curvatura

El cono en las córneas con queratocono es una zona que presenta una incurvación mayor, conocer por ende los valores de curvatura de una córnea normal permite definir en qué momento se puede empezar a sospechar de que una córnea puede ser más curva de lo habitual. Los tomógrafos nos ofrecen información sobre la curvatura de una forma relativamente indirecta puesto que lo hacen a través de la queratometría que es en realidad una medida sobre el poder dióptrico de esa córnea el cual a su vez depende de su grado de curvatura, por lo tanto entre más curva es una córnea más alto será su poder dióptrico. Además con un simple cálculo es posible, a partir de la queratometría realizar la conversión a su equivalente radio de curvatura.

En córneas normales un valor de queratometría por encima de 47.7 Dioptrias se encontraría solamente en el 5% de la población y por encima de 48.2 Dioptrias solamente estaría el 2.5% de la población (23). La ventaja de la queratometría está además en su fácil obtención a partir de los autorefractómetros, presentes en la gran mayoría de consultas oftalmológicas, lo cual permite un tamizaje rápido. En términos prácticos se puede considerar que entre 47.5 D y 48 D el paciente es sospechoso de queratocono haciendo necesario la realización de pruebas más avanzadas.

Criterios paquimétricos

El grosor promedio de una córnea en el ápex corneal se suele encontrar entre 440 y 445 μm . Desde luego los rangos de normalidad se extienden hacia arriba y hacia abajo de ese valor. Como en el queratocono lo que sucede es un adelgazamiento patológico, lo que interesa en esta enfermedad es conocer los rangos inferiores. En mediciones realizadas con el Pentacam sobre el punto más fino de la córnea, se ha visto que solo el 5% de la población normal estudiada tiene un grosor corneal por debajo de 487 μm y tan solo el 2.5% podría tener un grosor inferior a 479 μm (23). Con el Orbscan se han

obtenido resultados similares demostrando que solo el 2.5% de la población tendría un grosor inferior a 461 μm (170).

Perfil espacial de grosor corneal / Porcentaje de incremento del grosor

Teniendo en cuenta que el queratocono produce un adelgazamiento patológico en una zona de la córnea, se han desarrollado herramientas para el diagnóstico basadas en la paquimetría que van más allá de la simple medición del punto más fino de la córnea. Este sistema consiste en partir desde el punto más fino de la córnea y realizar mediciones de la paquimetría en 22 anillos concéntricos separados por 0.4mm entre sí (171). Con estas mediciones se realiza un gráfico que muestra cómo cambian los valores paquimétricos desde el punto más fino hacia la periferia (Perfil espacial de grosor corneal o CTSP por sus siglas en inglés) y de forma similar en que porcentaje se incrementa la paquimetría desde el punto más fino hacia la periferia (Porcentaje de incremento del grosor o PTI por sus siglas en inglés). Las gráficas que se generan son de similar interpretación a las curvas de crecimientos en pediatría y muestran una línea con el valor promedio y 2 otras líneas correspondientes a 2 desviaciones estándar por encima y por debajo de la media. En las corneas normales la evolución de su paquimetría se da de forma paralela a estas líneas mientras que en el queratocono no (171-173). Este análisis permite diferenciar entre córneas normales y con queratocono, incluso aunque las córneas normales sean delgadas como se muestra en la figura II-12.

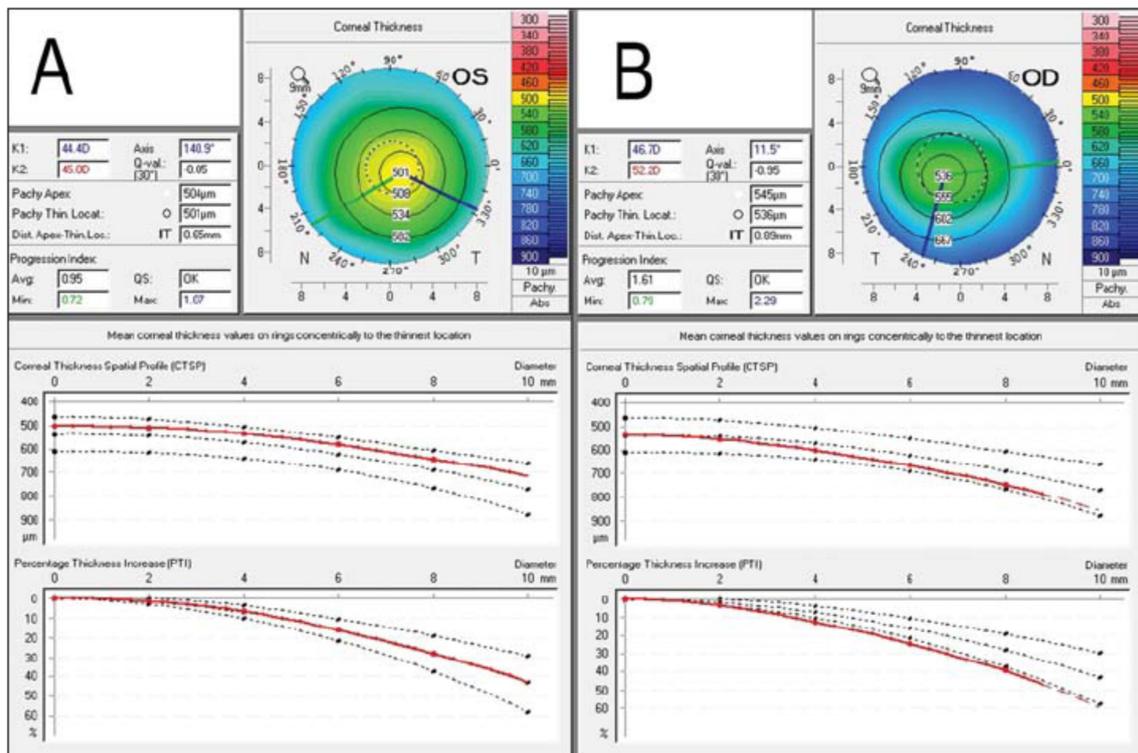


Figura II-12: Las 3 líneas punteadas de los gráficos muestran el valor promedio y 2 desviaciones estándar por encima y por debajo de la población normal. La línea roja muestra la progresión del paciente estudiado. Las gráficas de arriba son el CTSP y las de abajo el PTI. La gráfica A muestra una córnea normal delgada y se ve como su progresión avanza de forma paralela a los valores normales. En el gráfico B se muestra una córnea con queratocono por lo que la línea de progresión paquimétrica discurre de forma no paralela.

Biomecánica

Se sabe que la deformación del queratocono se produce como consecuencia de los cambios estructurales y el debilitamiento corneal. Por ende el debilitamiento corneal se produce antes de que haya una deformidad. Esta es la base para desarrollar las pruebas biomecánicas. Desde un punto de vista teórico hay que tener en cuenta que el tomógrafo corneal es capaz de solo de detectar los primeros cambios que ocurren en la córnea, sin embargo una prueba que logre detectar el debilitamiento corneal antes

de que suceda la ectasia podría detectar el queratocono de forma incluso más temprana que el tomógrafo.

Los primeros trabajos hechos en este campo han demostrado que el estudio de las propiedades biomecánicas de la córnea permite diferenciar entre una córnea con queratocono y una córnea normal (174). Dentro de los aparatos creados para este fin, conviene resaltar el Corvis ST (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany). Esta máquina emite un pulso de aire a alta presión (25 kiloPascales) y mediante una cámara Scheimpflug realiza mediciones de los cambios que se producen en la córnea. Vinciguerra et al en una investigación conjunta entre Milán y Rio de Janeiro midieron varios de los parámetros del Corvis como por ejemplo: La magnitud de la deformación del ápex, la velocidad con la que se deforma con los sucesivos “golpes de aire”, el radio de la concavidad, etc. Se realizó una regresión logística para determinar cuál era la mejora combinación de los diferentes índices para producir un nuevo índice. A este índice se le llamó el CBI (Corvis Biomechanical Index o Índice Biomecánico del Corvis). Estableciendo el punto de corte en 0.5 ellos prueban este índice en un grupo de validación obteniendo un 98.4% de especificidad con 100% de sensibilidad (175).

Este mismo grupo liderado esta vez por Ambrosio et al. Decidió dar un paso más y combinar la tomografía corneal del Pentacam con la biomecánica del Corvis para crear un nuevo índice, el Tomographic and Biomechanical Index (TBI) o Índice Tomográfico y Biomecánico. Este índice es una mezcla del CBI y el BAD – D (Belin/Ambrosio Deviation). Con un punto de corte entre 0.75 y 0.81 tiene una sensibilidad del 100% para detectar casos de franca ectasia con 0 falsos positivos. También lo estudiaron sobre el ojo menos afectado de casos de Ectasia muy asimétrica (VAE por sus siglas en inglés) logrando una sensibilidad del 90.4% y especificidad del 96% (176).

Índices de Asimetría

Entrando a la pestaña “Topometric / KC Staging” el Pentacam ofrece 7 índices que permiten sospechar queratocono, se presentan sus valores y se resaltan en amarillo si están en rango sospechoso o rojo si se considera patológico. A continuación se presenta un resumen de estos índices.

- **IVA:** Es la diferencia media (en mm) entre la curvatura superior e inferior. Es similar al índice superior/inferior. Un valor mayor 0.28 es sospechoso y por encima de 0.32 se considera patológico.
- **ISV:** Este índice da la desviación estándar del valor del radio sagital con respecto a la media de la curvatura corneal anterior. Puede estar alterado con cualquier irregularidad de la superficie. Mayor a 37 es anormal y mayor a 41 patológico.
- **KI:** Es la razón entre la media de los valores del radio superior e inferior. Un valor de KI por encima de 1.07 se considera anormal/patológico.
- **CKI:** Es la razón entre el valor medio de los radios de un anillo periférico dividido por un anillo central. Se eleva especialmente con queratoconos centrales. Mayor a 1.03 se considera anormal/patológico.
- **IHA:** Este índice es el resultado de la resta del promedio de los valores de elevación superiores menos los valores de elevación inferiores. Por encima de 19 se considera anormal y de 21 patológico.
- **IHD:** Es el valor del descentramiento de los datos de elevación en sentido vertical (medido en μm) según un análisis de Fourier. Mayor a 0.014 es anormal y mayor a 0.016 patológico.
- **Rmin:** Es una medida en mm del radio más pequeño de la curvatura corneal sagital (este estaría localizado en la zona del cono). Un radio menor a 6.71mm se considera patológico (177).

En la sección pacientes y métodos, se explican otros conceptos de la tomografía, de forma que permite entender la teoría detrás de cada una de las partes del protocolo.

Clasificación

Para el queratocono se han creado muchos sistemas de clasificación. Sin embargo aquí se mencionaran exclusivamente los más usados.

Dentro de los sistemas de clasificación, quizás el más famoso es uno de los más antiguos. La clasificación según Amsler Krumeich a pesar de su antigüedad sigue siendo la más conocida y probablemente la más usada en los estudios clínicos (15, 178, 179). Esta, por su antigüedad no utiliza criterios tomográficos, si no queratométricos, clínicos y refractivos y fue desarrollada mediante las observaciones del Dr Marc Amsler de las reflexiones en la córnea de un Disco de Placido (180, 181). En la tabla II-1, se observan los parámetros de esta clasificación.

Con la llegada de la topografía/tomografía nuevos sistemas se han ido creando buscando darle más precisión a la clasificación. Uno de los sistemas desarrollados esta pensado para el ámbito el diagnóstico, este es el índice KISA que busca clasificar a los pacientes en normales, sospechosos o con queratocono (182). El índice se calcula mediante la ecuación que se muestra a continuación:

$$\text{KISA}\% = \frac{(\text{K}) \times (\text{I-S}) \times (\text{AST}) \times (\text{SRAX}) \times 100}{300}$$

Este índice como se observa en la ecuación incluye otros índices previamente estudiados. “K” es el valor de la curvatura central. “I-S” es el índice que se obtiene al restar el valor de K en el meridiano inferior menos el valor de K en el meridiano superior. “AST” es el valor del astigmatismo (K1 simulada – K2 simulada) y “SRAX” derivado del inglés Skewed Radial Axis que traduciría algo así como: Desviación del eje radial y representa una medida de la irregularidad del astigmatismo producido por el

queratocono. Con el índice KISA se considera un paciente con sospecha de queratocono aquel que obtenga valores entre 60% y 100%. Los valores por encima de 100% catalogan al paciente como queratocono.

Tabla II-1. Clasificación del queratocono de Amsler - Krumeich

Estadio	Características
1	<p>Curvamiento excéntrico</p> <p>Miopía, astigmatismo inducido o ambos <5.00 D</p> <p>Medida promedio de las K centrales <48.00 D</p>
2	<p>Miopía, astigmatismo inducido o ambos entre 5.00 D y 8.00 D</p> <p>Medida promedio de las K centrales <53.00 D</p> <p>Ausencia de cicatriz</p> <p>Grosor corneal >400 micras</p>
3	<p>Miopía, astigmatismo inducido o ambos entre 8.00 D y 10.00 D</p> <p>Medida promedio de las K centrales >53.00 D</p> <p>Ausencia de cicatriz</p> <p>Grosor corneal entre 300 y 400 micras</p>
4	<p>Refracción no valorable</p> <p>Medida promedio de las K centrales >55.00 D</p> <p>Cicatrización corneal central</p> <p>Grosor corneal < 200 micras</p>

Uno de los sistemas de clasificación más recientes y que ha sido incluido en las nuevas versiones del software del Pentacam, es el sistema de clasificación ABCD creado por Belin et al (183-185). Este sistema se basa en criterios topográficos pero incluye también criterios funcionales (mejor agudeza visual corregida) y hallazgos clínicos

(cicatrización) que a criterio de los autores la clasificación de Amsler – Krumeich carece. Utiliza un nuevo cálculo, el arco de curvatura de los 3mm alrededor del punto más fino de la córnea. Este cálculo se hace para la superficie anterior y posterior (ARC y PRC por sus siglas en inglés). Cada uno de los criterios (A, B, C, D y la cicatrización) se clasifica de forma independiente. Esto significa que cada uno de los criterios puede estar en un diferente estadio. La tabla II-2, muestra este sistema de clasificación (183).

Tabla II-2. Sistema ABCD de clasificación del queratocono

Criterios ABCD	A	B	C	D	
	ARC (Zona de 3mm)	PRC (Zona de 3mm)	Paquimetría mínima	MAVC	Cicatrización
Estadio 0	> 7.25 mm (< 46.5 D)	> 5.90 mm	> 490 μ m	\geq 20/20 (\geq 1.0)	–
Estadio 1	> 7.05 mm (< 48.0 D)	> 5.70 mm	> 450 μ m	< 20/20 (< 1.0)	–, +, ++
Estadio 2	> 6.35 mm (< 53.0 D)	> 5.15 mm	> 400 μ m	< 20/40 (< 0.5)	–, +, ++
Estadio 3	> 6.15 mm (< 55.0 D)	> 4.95 mm	> 300 μ m	< 20/100 (< 0.2)	–, +, ++
Estadio 4	< 6.15 mm (> 55.0 D)	< 4.95 mm	\leq 300 μ m	< 20/400 (< 0.05)	–, +, ++

En la evolución de los sistemas de clasificación, que empiezan a basarse más en criterios topográficos está la clasificación de Alió et al. Esta clasificación introduce las aberraciones de alto orden como uno de los criterios de progresión, especialmente las aberraciones tipo coma. El estudio midió tanto la aberración esférica como la tipo coma. Entre estas dos, la aberración tipo coma lograba una mejor diferenciación entre la población normal y la población con queratocono. A partir de esto comparó sus

hallazgos en aberrometría con la clasificación de Amsler Krumeich, quitó los criterios de miopía de esta clasificación antigua y los reemplazó con los de aberrometría. El raciocinio detrás de esto, es que el aumento de miopía no es un signo muy específico de queratocono pues puede ser consecuencia de un aumento en la longitud axial y no de cambios corneales (123). El resultado es una clasificación muy similar a la de Amsler Krumeich, pero con la inclusión de las aberraciones tipo coma como se puede ver en la Tabla II-3.

Tabla II-3. Clasificación queratocono según aberraciones de alto orden

Estadío	Hallazgos
Estadío I	<ul style="list-style-type: none"> • Promedio de medidas de las K centrales ≤ 48.00 D • La RMS de las aberraciones tipo coma de $1.50\mu\text{m}$ a $2.50\mu\text{m}$ • Ausencia de cicatrices
Estadío II	<ul style="list-style-type: none"> • Promedio de medidas de las K centrales > 48.00 D ≤ 53.00 D • La RMS de las aberraciones tipo coma entre $>2.50 \mu\text{m}$ $\leq 3.50 \mu\text{m}$ • Ausencia de cicatrices • Paquimetría mínima $> 400 \mu\text{m}$
Estadío III	<ul style="list-style-type: none"> • Promedio de medidas de las K centrales > 53.00 D ≤ 55.00 D • La RMS de las aberraciones tipo coma entre $>3.50 \mu\text{m}$ $\leq 4.50 \mu\text{m}$ • Ausencia de cicatrices • Paquimetría mínima de $300 \mu\text{m}$ a $400 \mu\text{m}$
Estadío IV	<ul style="list-style-type: none"> • Promedio de medidas de las K centrales > 55.00 D • La RMS de las aberraciones tipo coma $> 4.50 \mu\text{m}$ • Ausencia de cicatrices • Paquimetría mínima $< 200 \mu\text{m}$

RMS; Raíz de la media cuadrática (Root Mean Square por sus siglas en inglés)

Tratamiento

Las opciones terapéuticas del queratocono están relacionadas al estadio de la enfermedad. Aunque es evidente que la corrección óptica es necesaria en todos los estadios del queratocono, puede ser el único tratamiento necesario para los estadios tempranos. La primera opción son unas gafas correctamente graduadas, sin embargo si estas no proveen buena calidad visual, existe la opción de lentes de contacto rígidas gas permeables. Las lentes de contacto fueron ideadas inicialmente en 1888 por el oftalmólogo francés Eugene Kalt (186). Estas primeras lentes no se toleraban más allá de cuatro horas por lo que la evolución de las lentes fue migrando hacia las lentes de contacto blandas. Sin embargo en los pacientes con queratocono debido a la deformación corneal que produce la córnea las lentes blandas no son la mejor opción y se prefieren las rígidas que aunque más costosos y de más difícil adaptación, proveen una mejor calidad visual. Dentro de este tipo de lentes han surgido una gran variedad de opciones que incluyen lentes de fijación escleral, lentes híbridas, lentes en piggy-back entre otras (187, 188).

Una vez realizado el diagnóstico y sabiendo que el primer paso es la corrección óptica mediante gafas o lentes de contacto, se procede a determinar si la enfermedad se encuentra en una fase estable o progresiva. En caso de demostrarse progresión, el único tratamiento actualmente aceptado para lograr detener el avance de la enfermedad es el entrecruzamiento corneal o crosslinking por su nombre en inglés. La irrupción del crosslinking ha sido quizás unos de los hitos más importantes en el tratamiento del queratocono. La inspiración para esta técnica nació en una cita odontológica, cuando el Dr Theo Seiler Profesor de Oftalmología de la Universidad de Dresden escuchó a su odontólogo hablar sobre como usaba la luz ultravioleta para endurecer los rellenos dentales. A finales de los 90 se trató al primer paciente con queratocono con esta técnica y en 2003 se publicó la primer serie con 23 ojos de 22 pacientes (189). Posteriormente el mismo grupo de la Universidad de Dresden publicó

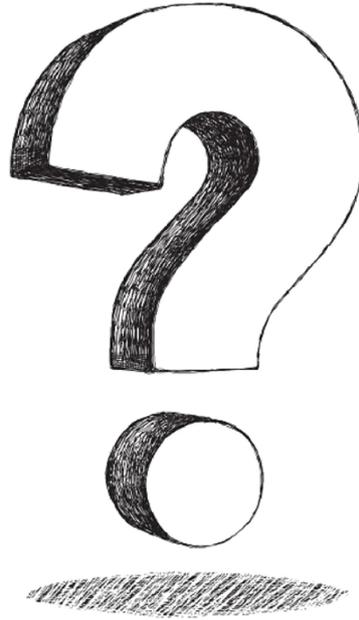
en 2008 una serie mucho más grande con 480 ojos de 272 pacientes (190). El endurecimiento de la córnea se produce gracias a la generación de nuevos enlaces entre las moléculas de colágeno produciendo una estructura más resistente a la deformación (53, 54). El crosslinking permite parar la progresión del cono e incluso en algunos casos genera un aplanamiento de la córnea con algo de regresión de la enfermedad y mejoría de la visión (190-192). El protocolo utilizado en los estudios iniciales, denominado protocolo de Dresden, aún es usado en muchas prácticas clínicas. Sin embargo han ido surgiendo diversas modificaciones que incluyen acortamiento de los tiempos, uso de pequeñas corrientes eléctricas para mejorar la penetración de la Riboflavina y dejar el epitelio corneal entre otras modificaciones (193-201).

A pesar de la efectividad del crosslinking, su uso no está indicado en cualquier paciente que presente progresión. El grupo de la universidad de Dresden se ha encargado de investigar las contraindicaciones. Mediante estudios en animales se ha determinado que la técnica es segura si se realiza en córneas con un grosor mayor a 400 micras. En caso de realizarse en córneas más finas, los niveles de radiación que llegan al endotelio, alcanzan niveles citotóxicos por lo que no se recomienda (202-204).

Para los casos de pacientes estables y que no logran buenas visiones porque no toleran las lentes de contacto rígidas, surgió la posibilidad de anillos intraestromales. En 1995 se publicó el primer estudio en donde se implantaron estos anillos en 10 pacientes con ojos no funcionales para valorar la tolerancia y cambios queratométricos (205). Estos anillos al implantarse en el estroma corneal modifican la forma de la córnea, regularizándola y logrando reducir el astigmatismo corneal. Posteriormente al implante en corneas “normales”, se realizaron estudios en pacientes con queratocono y se encontró que los pacientes que más se benefician de esta técnica son los pacientes con patología leve o moderada (206, 207).

Dentro del arsenal terapéutico se suele dejar como última opción el trasplante corneal. La razón de esto, es que a pesar de su efectividad, es la opción más invasiva y por ende con mayor posibilidad de complicaciones graves. Requiere además un paciente comprometido con un tratamiento y seguimiento de por vida así como un cuidado mayor para evitar traumatismos oculares. Su principal indicación es la rehabilitación visual en pacientes que ya han agotado todo el resto de opciones menos invasivas. Lo anterior se correlaciona usualmente (más no exclusivamente) con los casos más avanzados de queratocono. El trasplante corneal se convierte en una realidad con el primer trasplante exitoso realizado en 1936 por el oftalmólogo español Ramón Castroviejo. Castroviejo reporta más de 200 casos tratados mediante este método con un éxito de alrededor del 80% y en promedio una mejoría de la visión de 20/200 a 20/50. Curiosamente estos trasplantes eran cuadrados y no circulares como se usa actualmente (208). Del trasplante cuadrado realizado por Castroviejo se pasó a la técnica circular que actualmente se conoce como queratoplastia penetrante. Aquí se reemplaza la córnea del paciente por un trasplante de espesor total. Esta técnica es aún muy usada pero empieza a ser desplazada por las técnicas de trasplante lamelar profundo “DLK” o “DALK” por sus siglas en inglés. La técnica de trasplante lamelar sorprendentemente no es nueva, fue descrita por Arthur Von Hippel en 1888, sin embargo no se retomó hasta finales de los 70 por Gasset (126, 209). Inicialmente no tuvo mucha acogida por la dificultad de remover el estroma capa por capa, que era la técnica en ese momento. El auge surge cuando Melles et al describen en 1999 una forma de visualizar la interfase entre la parte posterior de la córnea y el humor acuoso, introduciendo aire en la cámara anterior (210). Pocos años después en 2002 Anwar et al. introducen otra mejora con su famosa “Big-Bubble”, en donde usando aire logra hacer una disección de la membrana de Descemet y el estroma corneal (211). Aunque aún se usan ambas técnicas (la queratoplastia penetrante y la lamelar profunda), la lamelar profunda cada vez se abre más espacio por las ventajas que ofrece al no presentar riesgo de rechazo endotelial y ofrecer mayor estabilidad estructural (126, 212).

Posiblemente la más reciente opción terapéutica en el grupo de los trasplantes corneales es el trasplante de la membrana de Bowman. Esta técnica aún necesita más consenso y evidencia sobre su efectividad, sin embargo ofrece un potencial interesante para casos seleccionados. Fue descrita por primera vez en 2010 por el grupo de Melles en Rotterdam para un caso de opacidad estromal anterior persistente secundaria a ablación con láser excimer (213). Fue unos años después en 2014 cuando por primera vez se introduce la técnica para casos de queratocono avanzado (214). Este tipo de trasplante encuentra su población objetivo en los queratoconos avanzados, que están progresando pero presentan ya córneas delgadas no susceptibles a realizar crosslinking. Si además son pacientes que logran buena visión con lentes de contacto, la inserción de la membrana de Bowman logra en teoría estabilizar la córnea e incluso inicialmente aplanarla logrando posponer la necesidad de un trasplante mayor como la queratoplastia lamelar profunda o una queratoplastia penetrante (215, 216).



III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis de Trabajo

Los cuerpos de referencia basados en el elipsoide tórico (Elipsoide Tórico de Mejor Ajuste y Elipsoide tórico con excentricidad fija de mejor ajuste) son más sensibles para el diagnóstico de queratocono que la Esfera de Mejor Ajuste.

Objetivo Principal

Establecer cuál es el cuerpo de referencia más sensible para diferenciar entre población normal y población con queratocono.

Indicador: Curvas ROC con los valores de sensibilidad y especificidad de sus umbrales para los diferentes puntos de medición, con los distintos cuerpos de referencia

Objetivos Secundarios

- A. Definir si los valores de elevación varían según la refracción de los pacientes y cuál es la forma correcta de agruparlos.

Indicador: División en subgrupos según refracción y análisis de la varianza de sus medias para determinar si hay o no diferencias estadísticamente significativas.

- B. Definir los valores de elevación de cada uno de los diferentes cuerpos de referencia en la población normal.

Indicador: Media, mediana, desviación estándar y percentiles 2.5, 5, 95 y 97.5 de las diferentes puntos corneales medidos con los distintos cuerpos de referencia.

C. Definir los valores de elevación de cada uno de los diferentes cuerpos de referencia en la población con queratocono.

Indicador: Media, mediana, desviación estándar y percentiles 2.5, 5, 95 y 97.5 de las diferentes puntos corneales medidos con los distintos cuerpos de referencia.



IV. PACIENTES Y MÉTODOS

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Este es un estudio observacional, retrospectivo, transversal con el fin de comparar dos grupos poblacionales.

- Grupo 1: Queratocono
 - Miopes
 - Hipermétropes
 - Astigmatas mixtos

- Grupo 2: Normal
 - Miopes (simples y compuestos)
 - Hipermétropes (simples y compuestos)
 - Astigmatas mixtos

Estudios previos han demostrado que los valores de normalidad son diferentes en la población miope y la hipermetrope (22, 23). Sin embargo estos estudios excluyeron a pacientes con astigmatismo mixto por lo que actualmente se desconoce si esta población debe tratarse como una población independiente o si se puede agrupar con la población miope o hipermetrope. El primer paso entonces será analizar si estos 3 subgrupos se deben manejar de manera completamente independiente o hay forma de agruparlos entre sí.

Selección de Participantes

Este estudio fue aprobado por el comité de ética de la Fundación Jiménez Díaz antes de iniciar la recopilación de los datos. Su protocolo adhiere a los principios establecidos por la declaración de Helsinki. La tomografía corneal es un procedimiento no invasivo y rutinario que no acarrea ningún riesgo para el paciente. Los participantes en el estudio salieron de la base de datos del tomógrafo corneal presente en la Fundación Jiménez Díaz. Se analizaron las pruebas realizadas desde Enero de 2009 hasta Marzo de 2016. Tanto la historia clínica como la tomografía corneal fueron verificadas para decidir que pacientes cumplían con los criterios de inclusión y exclusión.

Siendo un estudio retrospectivo no se obtuvo consentimiento informado de los participantes. El tipo de datos recolectados y divulgados no permiten inferir a los potenciales participantes. El Investigador principal era la única persona con acceso al listado de los pacientes seleccionados. Para el análisis estadístico a cada participante se le asignó un código numérico.

Población Normal

Criterios de inclusión:

- Exploración oftalmológica normal en la biomicroscopía (Ausencia de leucomas, distrofias, pterigion, signos conocidos de queratocono o cualquier otra patología capaz de deformar la córnea).
- Edad igual o mayor a 18 años

- Tomografía con una especificación de calidad (QS en inglés) “Ok” y con un cubrimiento corneal de 9mm sin datos extrapolados en los 8mm centrales.
- Mejor agudeza visual corregida de 1.0 en la escala decimal

Criterios de exclusión:

- Antecedente de cirugía ocular
- Historia personal/familiar de ectasia corneal
- Paquimetrías menores a 475 μm o mayores a 650 μm
- Haber usado lentes de contacto previo a la tomografía (Una semana para LDC blandas y dos semanas para LDC rígidas o semirrígidas)
- Alteraciones tomográficas sugerentes de ectasia.

Población Queratocono

Criterios de Inclusión:

- Elevación anormal de la superficie corneal posterior como fue establecido en el consenso global en queratocono y ectasias (14).
- Al menos 2 alteraciones tomográficas (además de la elevación posterior) compatibles con queratocono (Índice superior/inferior, perfil espacial de grosor

corneal “CTSP, porcentaje de incremento del grosor “PTI”, índice del espesor relacional de Ambrosio máximo, etc.) (171, 173, 217).

- De los pacientes con Dx tomográfico de queratocono aquellos con estadio 1 de la clasificación de Amsler-Krumeich son finalmente incluidos.
- Edad igual o mayor a 18 años
- Tomografía con una especificación de calidad (QS en inglés) “Ok” y con un cubrimiento corneal de 9mm sin datos extrapolados en los 8mm centrales.

Criterios de exclusión:

- Antecedente de cirugía ocular (Incluido anillos y crosslinking)
- Haber usado lentes de contacto previo a la tomografía (Una semana para LDC blandas y dos semanas para LDC rígidas o semirrígidas)

Raciocinio para los Criterios de Inclusión Y Exclusión

1. *“Tomografía con una especificación de calidad (QS en inglés) “Ok” y con un cubrimiento corneal de 9mm sin datos extrapolados en los 8mm centrales.”*
(Criterio de inclusión población normal y queratocono)

Una especificación de calidad de “Ok” es el mejor grado de calidad que se puede obtener al realizar una tomografía con el Pentacam®. Quiere decir que la medida es correcta y reproducible. Tras realizar una tomografía hay otras 3 opciones: La casilla de QS aparece con las letras “Ok” o resaltada en amarillo o en rojo. En amarillo quiere decir que la tomografía se considera aceptable y las recomendaciones del fabricante

son de solo repetir la toma si el examinador lo desea. La casilla de QS resaltada en rojo quiere decir que la toma se considera inaceptable y debe ser repetida. A pesar de que en la práctica clínica una especificación de calidad en amarillo se considera usualmente como válida, para los propósitos de establecer los valores normativos correctos y puntos de corte que pretende esta investigación, se decidió solo aceptar las tomografías con la mejor calidad que permitieran garantizar la veracidad de la información obtenida.

Como al realizar la toma, el Pentacam no logra capturar el 100% de la córnea, generalmente por el párpado u otros artefactos, el tomógrafo está diseñado para basado en la información recopilada, calcular cuales son los datos más probables que deberían estar en la zona no medida. Esta información se presenta como “datos extrapolados” los cuales no son reales sino una estimación del tomógrafo sobre el valor más probable a ocupar la zona que no se midió. Para que el examinador pueda diferenciar entre los datos reales y los datos calculados, el Pentacam cubre la zona de los datos calculados con puntos negros (ver Figura IV-1). Como el cuerpo de referencia no está predeterminado sino que se calcula con los datos obtenidos en cada toma específica. Si se desea usar la opción manual con 8 mm para el cuerpo de referencia, entonces se requiere que todos los datos en esos 8 mm centrales sean reales para poder garantizar igualmente que el cuerpo de referencia sea una representación fiable y lo más aproximada posible a la córnea que se desea estudiar.

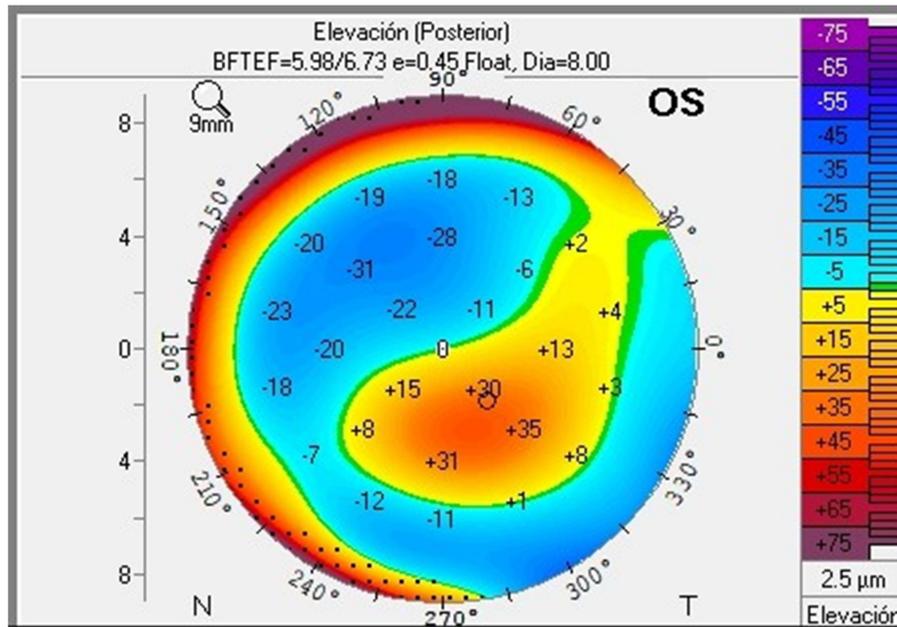


Figura IV-1: Imagen del mapa de elevación posterior que muestra en la región nasa (izquierda) puntos negros representando una zona con datos extrapolados. Estos datos extrapolados, no llegan a comprometer los 8 mm centrales.

Los parámetros que valora el tomógrafo para definir una adecuada calidad de la toma dependen de: una buena apertura ocular, ausencia de parpadeo al momento de las mediciones, buen oscurecimiento de la estancia donde se realiza el examen, que no se desalineé el aparato tras iniciar la captura de las mediciones y que el paciente no mueva el ojo durante la prueba.

El tomógrafo corneal de la Fundación Jiménez Díaz se calibra de forma periódica según las recomendaciones del proveedor. La prueba es realizada por personal experto y el protocolo rutinario incluye realizar la prueba en un salón aislado con la luz apagada.

2. *“De los pacientes con Dx tomográfico de queratocono aquellos con estadio 1 de la clasificación de Amsler-Krumeich son finalmente incluidos.”*

Teniendo en cuenta que la idea de este estudio es probar unas técnicas diagnósticas, la población ideal es aquella en los estadios más incipientes de la enfermedad en donde se hace más difícil diferenciar entre población normal y población con queratocono. Es por esta razón que se decidió incluir solamente a pacientes con estadio 1 de Amsler – Krumeich. Además en caso de que un paciente tuviera múltiples tomografías, siempre se escogía la más antigua sobre la cual ya tuviera un diagnóstico establecido de queratocono de forma que se incluyera el estadio más incipiente de la enfermedad.

3. *“Edad igual o mayor a 18 años”* (Criterio de inclusión Población normal y queratocono)

El estudio se realizó en población adulta, mayor de 18 años y se excluyeron niños por las diferencias topográficas que estos presentan. Al nacer, los bebés presentan córneas con queratometrías muy curvas y con más astigmatismo (218, 219). Estos parámetros van cambiando inicialmente de forma rápida y luego van lentamente adoptando unos valores más similares a los vistos en la población adulta (220-222).

4. *“Mejor agudeza visual corregida de 1.0 en la escala decimal”* (Criterio de inclusión Población normal)

El requerimiento de una mejor agudeza visual corregida de 1.0 (escala decimal) para la población normal se desprende de estudios que han demostrado que los ojos ambliopes presentan alteraciones tomográficas principalmente aberraciones de alto orden (223, 224). En este orden de ideas, la córnea de un ojo ambliope se consideraría desde el punto de vista tomográfico, como una córnea anormal.

5. *“Paquimetrías menores a 475 μm o mayores a 650 μm ”* (Criterio de exclusión Población Normal)

Los valores paquimétricos entre 475 μm y 650 μm ya han sido usados previamente en un estudio que buscaba establecer valores de referencia para una población normal (22). Dentro de estos rangos se considera que se encontraría la población normal (11, 15, 23, 173).

6. *“Antecedente de cirugía ocular”* (Criterio de exclusión población normal y queratocono)

Pacientes con cirugías oculares fueron excluidos por la potencial afectación que estas pudieran tener sobre la córnea. En el caso de cirugía corneal es bastante evidente que cualquier procedimiento sobre la córnea como cirugía láser, anillos intraestromales, remoción de pterigion, incluso la incisión en las cirugías de caratas van a generar cambios tomográficos (225-231). Sin embargo, incluso cirugías que no involucran directamente la córnea pueden producirle cambios como por ejemplo las cirugías de retina (232-234). La cirugía de glaucoma también puede causar cambios corneales, principalmente inducidos por la ampolla de filtración (235-237). En el mismo sentido la cirugía de estrabismo ocasiona alteraciones especialmente reflejadas en el astigmatismo (238-241). La cirugía oculoplástica tampoco es la excepción, sobre todo en casos en que la cirugía se realiza sobre el párpado superior (242-244). Aunque muchos de los cambios en las cirugías no corneales son descritos como transitorios, se consideró que personas con antecedentes quirúrgicos oculares podían alterar los resultados y agregar un factor de confusión.

Variables Medidas

Los siguientes datos y medidas fueron obtenidos de todos los participantes:

Datos Demográficos:

- Edad
- Ojo (Derecho / Izquierdo)
- Sexo

Datos tomográficos:

- Elevación de la superficie corneal anterior en el ápex corneal – Ápex Anterior (AA)
- Elevación de la superficie corneal anterior en el punto más delgado – Punto Anterior Más Delgado (PAMD)
- Elevación de la superficie corneal posterior en el ápex corneal – Ápex posterior (AP)
- Elevación de la superficie corneal posterior en el punto más delgado – Punto Posterior Más Delgado (PPMD)
- Raíz de la Media Cuadrática de las elevaciones de la superficie corneal posterior. (RMS-P)

Los datos recolectados no son exportados automáticamente a una hoja de Excel como se puede hacer con la mayoría de mediciones realizadas por el Pentacam. Como la extracción de la información se tiene que hacer de forma manual, todos los datos recolectados fueron chequeados dos veces para asegurarse que no hubiera errores de digitación o en la extracción de la información.

Como la idea de cualquier estudio es producir resultados que sean reproducibles, los puntos de medición seleccionados son todos fácilmente reconocibles en los mapas de elevación corneal para que cualquier investigador o clínico pueda repetir las mismas mediciones.

La córnea tiene dos superficies: La superficie corneal anterior conformada por el epitelio, el cual está en contacto con la capa lagrimal y el aire. En el interior del ojo está la superficie corneal posterior formada por el endotelio en contacto con el humor acuoso. La curvatura de ambas superficies no discurre de forma paralela, tienen diferente asfericidad, radio de curvatura y astigmatismo, por lo tanto el topógrafo corneal las analiza de forma independiente como se muestra en la Figura IV-2 (245-248).

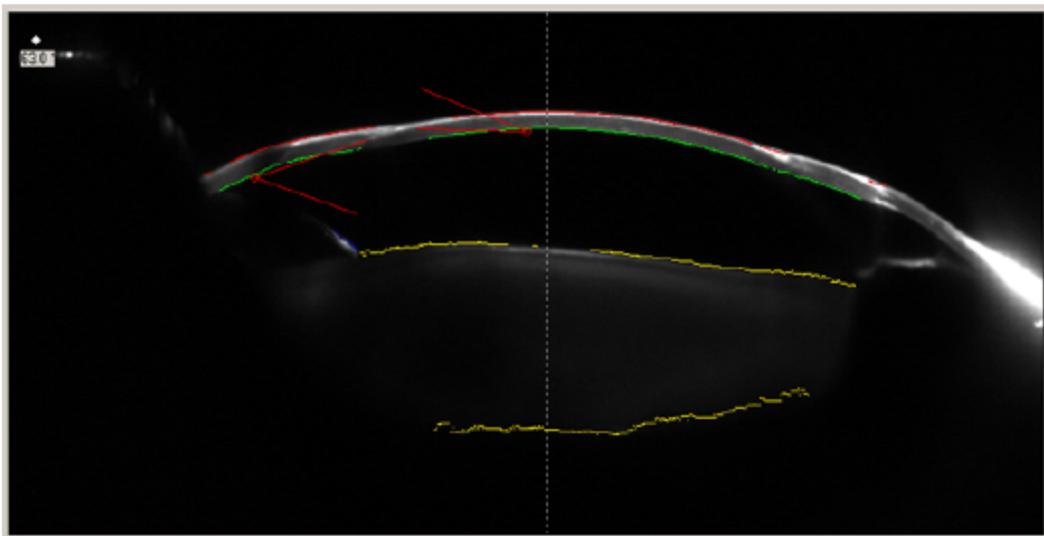


Figura IV-2: Fotografía de uno de los cortes corneales que realiza el Pentacam. La superficie corneal anterior está definida por una línea roja y la superficie corneal posterior por una línea verde. La línea amarilla corresponde al cristalino.

El ápex corneal que muestra el Pentacam, usualmente se considera que es el eje visual, sin embargo, aunque está muy cerca, realmente corresponde al primer reflejo de Purkinje – Sanson (249). Se observa en los mapas de elevación como un pequeño punto blanco en el centro del mapa. Sobre él hay un valor numérico que corresponde al valor de elevación en ese punto de la córnea (Ver Figura IV-3).

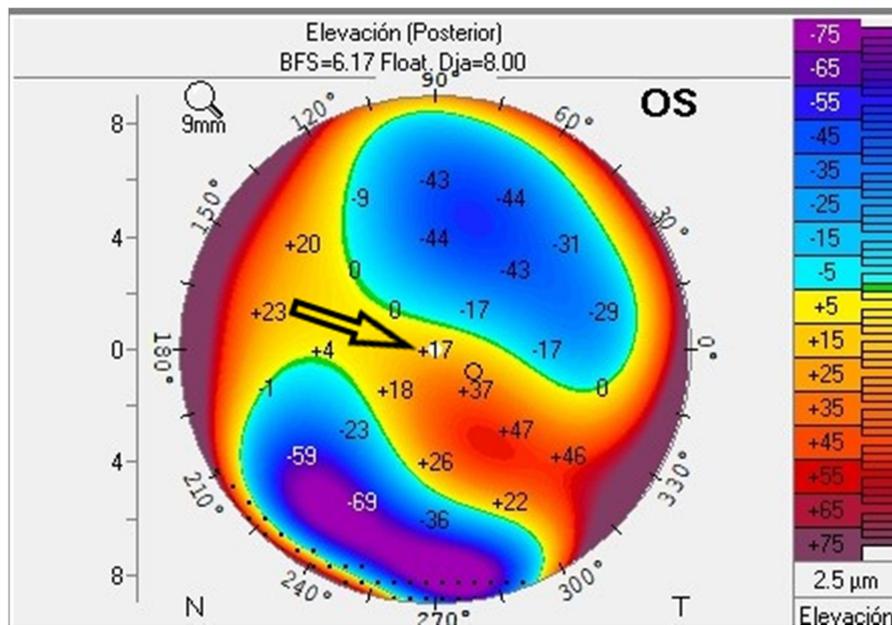


Figura IV-3: El ápex corneal es señalado por la flecha negra. Se puede observar el punto blanco central con un +17 encima indicando que hay una elevación de +17 μm en el ápex corneal de la superficie corneal posterior.

El punto más delgado de la córnea está representado por un pequeño círculo de borde negro y sin relleno. El Pentacam no da automáticamente el valor en este punto. Para obtenerlo hay que manualmente posicionar el puntero del ratón en el centro del círculo y oprimir el botón izquierdo del ratón (Figura IV-4).

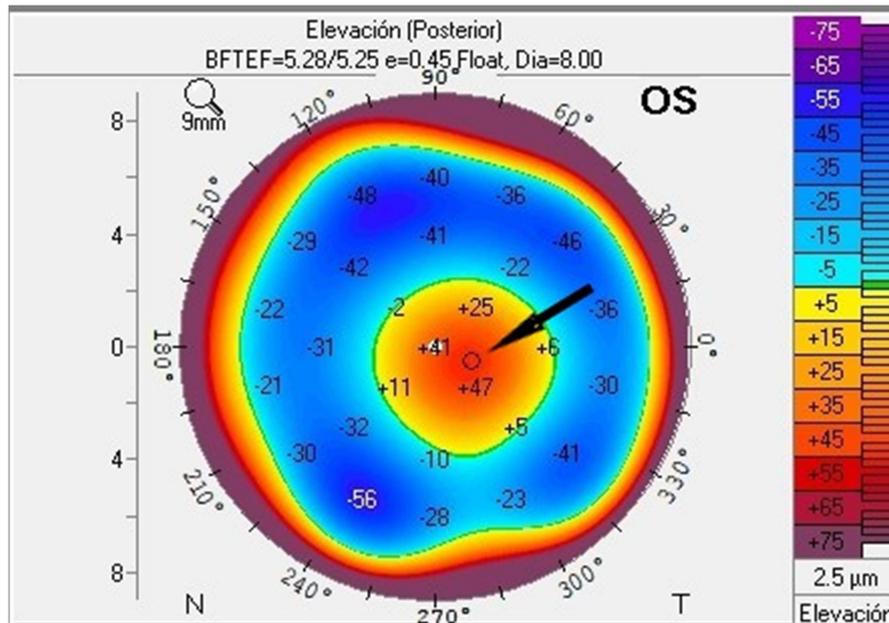


Figura IV-4: La flecha negra indica el punto más delgado de la córnea. Se puede observar como sobre este punto el Pentacam no muestra ningún valor.

La Raíz de la Media Cuadrática de las elevaciones de la superficie corneal posterior (RMS-P). Es una estrategia para obtener el promedio de los valores de elevación de la superficie corneal, en el caso de este estudio se midió solamente la RMS de las elevaciones de la superficie corneal posterior. La forma más familiar para obtener un promedio es mediante la media aritmética (ver Figura IV-5) en donde se suman todos los valores y luego se dividen por el número total de valores. Sin embargo para el cálculo del promedio de los valores de elevación se requiere una fórmula más compleja como es la raíz de la media cuadrática que se muestra en la Figura IV-6.

$$\bar{X} = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n}$$

$$= \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

$$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$$

Figura IV-5: Formula de la media aritmética. (Créditos de la imagen: <https://www.onlinemath4all.com/arithmetical-mean.html>)

Root Mean Square

$$x_{rms} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i^2} = \sqrt{\frac{x_1^2 + x_2^2 + \dots + x_n^2}{n}}$$

Figura IV-6: Fórmula de la raíz de la media cuadrática. (Créditos de la imagen: <http://lara.expolicenciaslatam.co/rms-formula/>)

La razón para usar la RMS en vez de la media aritmética está en que los mapas de elevación presentan valores tanto positivos como negativos. La Figura IV-7 presenta una demostración esquemática de cómo se obtienen los valores positivos y negativos. Las figuras IV-1, IV-3 y IV-4 muestran mapas de elevación reales con valores positivos y negativos. Si se utiliza la media aritmética para calcular el promedio de los valores de elevación, al sumar los valores positivos y negativos, estos se pueden terminar anulando entre sí como se ve en el ejemplo siguiente:

Se tiene un mapa de elevación con los siguientes valores: +5 μm , -6 μm , +7 μm , -5 μm .
El primer paso en la media aritmética sería sumar todos los valores:

$$5 + (-6) + 7 + (-5) = 1$$

Posteriormente el valor obtenido se divide entre el número de mediciones que en este caso son 4:

$$1 \div 4 = 0.25$$

Cómo se ve en este ejemplo, los valores positivos y negativos terminan anulándose entre sí. El promedio en este caso, calculado a través de la media aritmética es de 0.25 μm . La interpretación de estos cálculos es que esta córnea se diferencia en promedio 0.25 μm del cuerpo de referencia (+5 μm , -6 μm , +7 μm , -5 μm), lo cual al volver a revisar los valores iniciales queda claro que no es una representación fidedigna de la realidad.

La raíz de la media cuadrática o RMS por sus siglas en inglés permite solucionar el problema de tener valores negativos y positivos que se anulen entre sí. De esta forma da un resultado más acorde con la realidad. Permite establecer en promedio que tanta diferencia hay (expresada como elevación) entre el cuerpo de referencia y la córnea estudiada. La forma de lograr esto es volver a todos los valores del mismo signo, para que al sumarse no se anulen. El primer paso es elevar todos los números al cuadrado. El resultado de cualquier número elevado al cuadrado dará un número positivo, sin importar si el número inicial era positivo o negativo. Posteriormente se calcula la

media y a ese resultado se le saca la raíz cuadrada devolviendo el resultado al rango de magnitud inicial. A continuación un ejemplo que permite entender cómo funciona la RMS.

Se utilizarán los mismos valores del primer ejemplo: +5 μm , -6 μm , +7 μm , -5 μm .

El primer paso es elevar al cuadrado cada uno de los valores (Obsérvese como los valores negativos se convierten en positivos):

$$+5^2 = +25; \quad -6^2 = +36; \quad +7^2 = +49; \quad -5^2 = +25$$

Después se suman todos los números:

$$25 + 36 + 49 + 25 = 135$$

Ahora se divide el total por el número de valores iniciales (4) obteniendo así la media:

$$135 \div 4 = 33.75$$

Por último se obtiene la raíz cuadrada de la media calculada.

$$\sqrt{33.75} = 5.8$$

Mediante la RMS se obtiene que el promedio de las elevaciones es de $5.8 \mu\text{m}$. Esto quiere decir que en promedio hay una diferencia (separación) de $5.8 \mu\text{m}$ entre la córnea y el cuerpo de referencia. Este valor permite tener una idea más real de cuanta diferencia hay entre el cuerpo de referencia y la córnea cuando vemos los valores iniciales ($+5 \mu\text{m}$, $-6 \mu\text{m}$, $+7 \mu\text{m}$, $-5 \mu\text{m}$). Es importante notar que como todos los valores pasan a ser del mismo signo el resultado final solo permite decir la magnitud del promedio pero no en qué sentido se encuentra. Es decir que no se puede decir que este valor está por encima o por debajo del cuerpo de referencia, tan solo decir que esta córnea se encuentra alejada en promedio $5.8 \mu\text{m}$ del cuerpo de referencia. El RMS se obtiene colocando el cursor sobre la parte superior del mapa de elevación, pulsando el botón derecho del ratón y seleccionando el cuerpo de referencia sobre el que se quiere obtener el RMS.

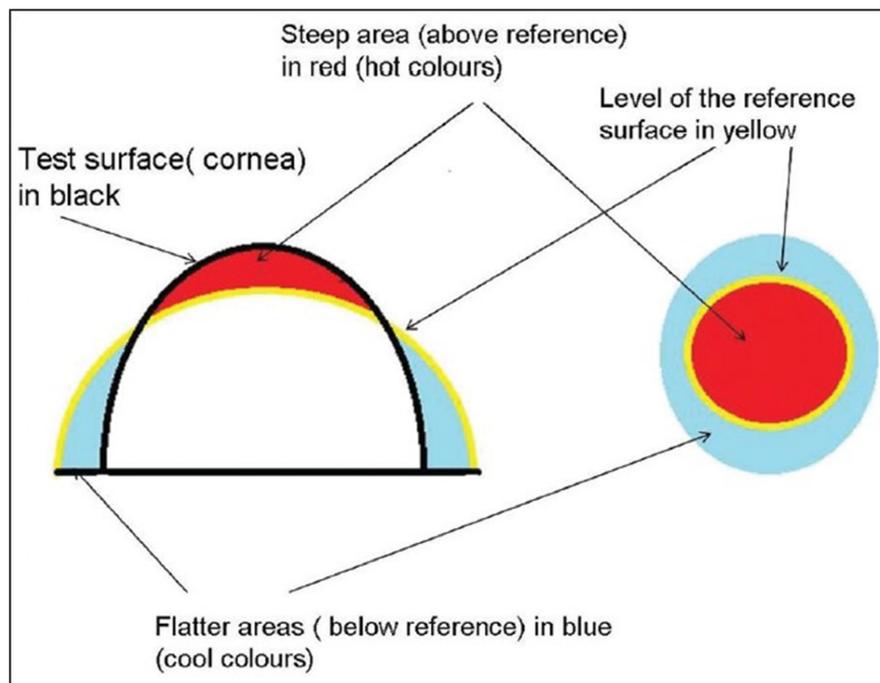


Figura IV-7: Dibujo esquemático sobre la forma en que el tomógrafo calcula los mapas de elevación. La superficie corneal representada en negro se compara con una superficie de referencia representada en amarillo. La zona de la córnea que está por encima del cuerpo de referencia se representa en rojo y tendrá valores de elevación

positivos. La zona de la córnea por debajo del cuerpo de referencia se representa en azul y tendrá valores negativos. Imagen obtenida de un artículo de Dharwadkar (250).

Cuerpos de Referencia

Todas las variables medidas fueron obtenidas en cada prueba con tres diferentes cuerpos de referencia:

- Esfera de Mejor Ajuste (EMA)
- Elipsoide Tórico con Excentricidad Fija de Mejor Ajuste (ETEFMA)
- Elipsoide Tórico de Mejor Ajuste (ETMA)

Todos los cuerpos de referencia fueron programados en “Float map” y en modo manual con un diámetro fijo de 8mm.

El Float map determina como se ajusta el cuerpo de referencia a la córnea (ver Figura IV-8). Sin la opción float map, el cuerpo de referencia realizará el ajuste partiendo del Ápex corneal. Con esta opción es más fácil que un cono incipiente, quede por debajo del cuerpo de referencia y no sea detectado. Con la opción Float map, el cuerpo de referencia está “Flotando” libremente para encontrar el mejor ajuste esto lo hace buscando la posición donde haya una menor cantidad de córnea tanto por encima como por debajo del cuerpo de referencia. Lo anterior se logra calculando la RMS de las elevaciones en diferentes posiciones y se coloca en la posición donde la RMS sea menor.

Para calcular el mejor ajuste del cuerpo de referencia el Pentacam ofrece dos opciones: Automática o Manual. La opción automática coge todos los datos válidos

obtenidos (no usa ningún dato extrapolado) y usa el 90% de estos para calcular la superficie de referencia. La ventaja de esta opción es que la superficie de referencia está basada solo en datos reales. Sin embargo hay que tener en cuenta que la forma de la córnea es prolata (más curva en el centro y se va aplanando hacia la periferia). Entre más grande sea el área con datos válidos, más córnea periférica (más plana) se incluirá y por ende el cuerpo de referencia será más plano. Al aplanarse la superficie de referencia, la zona central de una córnea normal, que es la más curva, puede llegar a marcar elevaciones positivas en rangos sospechosos o patológicos, no como una situación real, si no como un artefacto producido por un cuerpo de referencia muy plano (ver Figura IV-9). Además al ser variable el área sobre la que se calcula el cuerpo de referencia, los valores de elevación obtenidos sobre una misma córnea van a ser diferentes según el área con datos reales sea más o menos grandes. Por lo tanto esta variabilidad no permite estandarizar medidas y crear valores de referencia (139). Por todas estas razones se eligió modo manual con un diámetro fijo en 8 mm. Sabiendo que el cuerpo de referencia se calcularía siempre sobre un diámetro de 8mm entonces solo se aceptaron tomografías sin datos extrapolados en esos 8 mm, lo cual garantiza que todas las mediciones son basadas en datos reales como ya se explicó previamente.

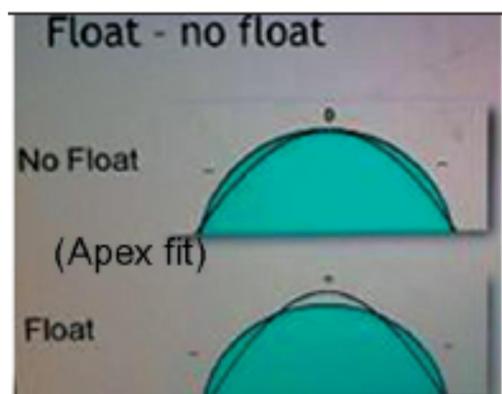


Figura IV-8: La imagen superior muestra cuando no está seleccionado la opción “Float map” el ajuste se realiza en el ápex corneal y por ende prácticamente toda la córnea queda por debajo de la esfera de referencia con elevación negativa. La imagen inferior muestra la opción “Float map”, el cuerpo de referencia se sitúa en la zona con la

mínima diferencia de elevación con respecto a la córnea. Imagen obtenida de un artículo de Dharwadkar (250).

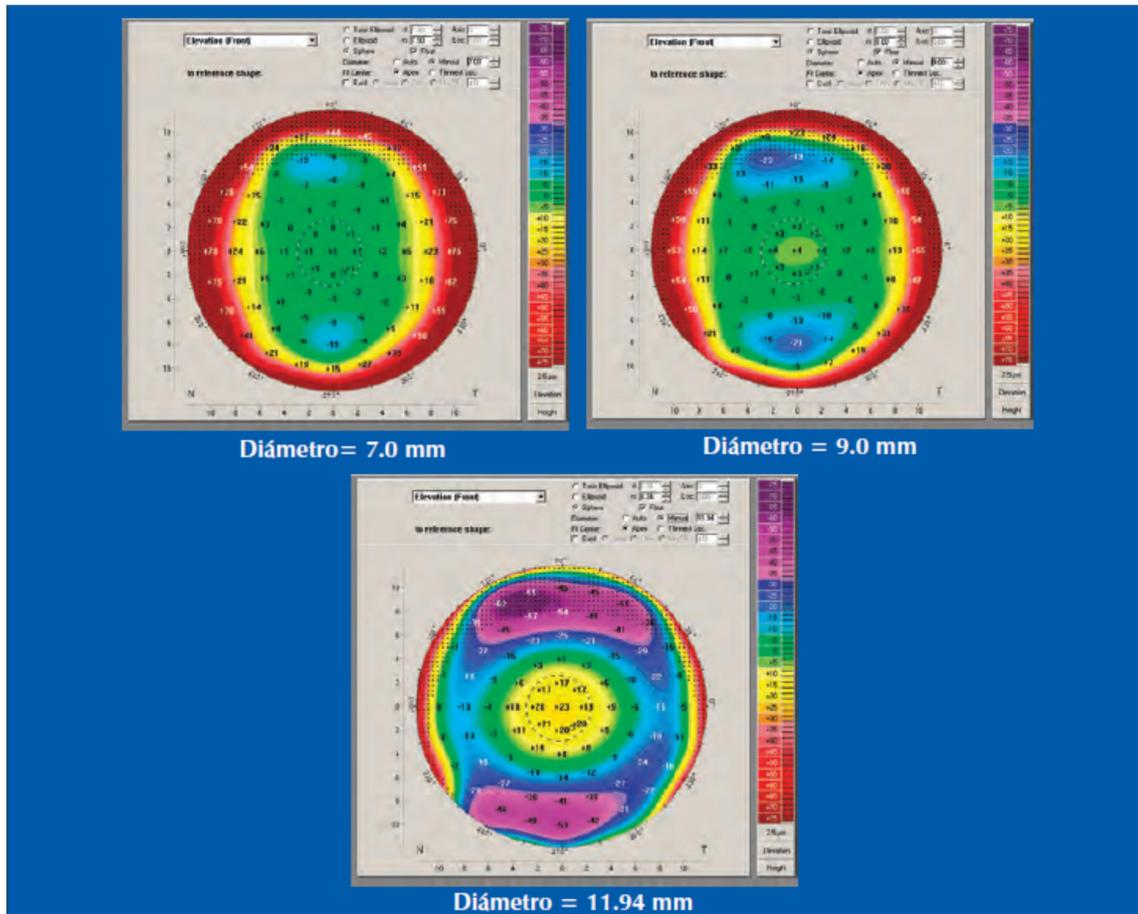


Figura IV-9: Mapas de elevación de una misma córnea que usa una EMA calculada con diferentes diámetros. Se puede observar como al ir incrementando el diámetro, el cuerpo de referencia se aplana y empieza a sobresalir una zona de elevación central. En la imagen de abajo la elevación central alcanza un valor de +23 μm (rango patológico) que sin embargo no se corresponde con un cono si no que es un artefacto ocasionado por la forma de calcular la superficie de referencia. Imagen tomada del libro de Belin (139).

Esfera de Mejor Ajuste (EMA):

La esfera de mejor ajuste ha sido tradicionalmente el cuerpo de referencia más usado en la práctica clínica. Es el cuerpo sobre el cual hay mayor cantidad de trabajos y por ende sobre el que más información se tiene de sus valores de referencia así como el que se usa en estudios comparativos (11, 15-18, 22, 23). También con este cuerpo de referencia se han desarrollado herramientas que buscan mejorar más su sensibilidad diagnóstica como la Proyección de Ectasia mejorada de Belin / Ambrosio (Belin / Ambrosio enhanced ectasia display) (139, 251-253). Esta superficie de referencia, usando los datos de los 8mm centrales calculará la forma que mejor se adapte a la córnea basándose en el cálculo de RMS de elevaciones que arroje el menor valor posible.

Elipsoide Tórico de Mejor Ajuste (ETMA):

Este cuerpo de referencia presenta una mejor adaptación a la forma real de la córnea. Las córneas son prolatas (más curvas en el centro y se aplana hacia la periferia), esta forma es la que describe un elipsoide (254). También suele tener una diferencia en la curvatura de sus meridianos, con un meridiano más curvo y otro más plano situado a 90° (en la gran mayoría de córneas normales), esto es lo que se conoce como toricidad o astigmatismo. Este cuerpo de referencia a diferencia de la esfera tiene en cuenta la asfericidad y toricidad específica de la córnea que se está examinando para calcular su forma y busca igualmente el mejor ajuste mediante la RMS de elevaciones con el menor valor.

Elipsoide Tórico con Excentricidad Fija de Mejor Ajuste (ETEFMA):

El ETEFMA es una opción similar al ETMA. Es un elipsoide que también se ajuste a la toricidad de la córnea a estudiar. Su diferencia radica en que su excentricidad es fija. La

excentricidad es una medida que establece que tanto difiere una elipse de un círculo. Una excentricidad de 0 sería un círculo. Entre 0 y 1 (sin incluirlos) la figura sería una elipse. Una excentricidad de 1 sería una parábola y por encima de 1 sería una hipérbola (ver Figura IV-10).

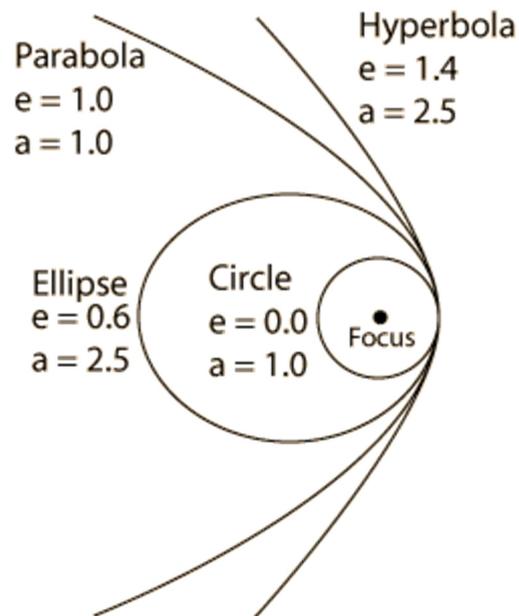


Figura IV-10: Los valores de excentricidad “e” entre más elevados, más se alejan del círculo (excentricidad de 0). Imagen tomada de <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbasees/Math/hyperbola.html>

Este cuerpo de referencia entonces no depende de la asfericidad de la córnea estudiada si no que establece un valor fijo de excentricidad que proviene del valor normal promedio que tiene la córnea. Excentricidad y asfericidad son dos formas matemáticas de expresar el mismo concepto. El ETEFMA establece una excentricidad fija de +0.47 para la superficie corneal anterior. Este valor es el equivalente a una asfericidad (valor Q) de -0.22. Para la superficie corneal posterior el ETEFMA fija la excentricidad en +0.45, equivalente a una asfericidad (valor Q) de -0.20. Estos valores son los valores promedio para un área de 8 mm en la población normal.

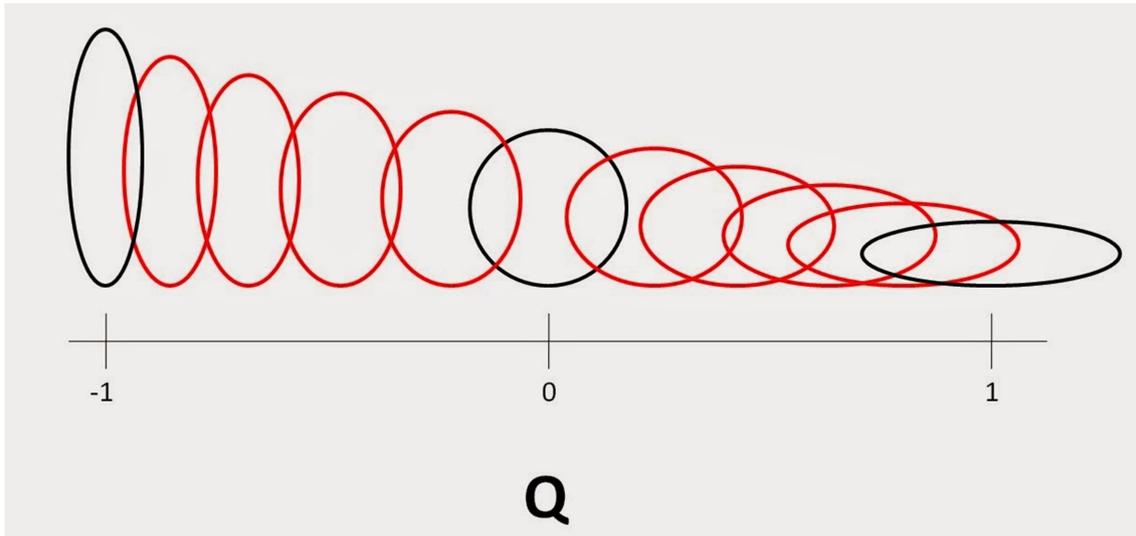


Figura IV-11: Demostración gráfica de la asfericidad. Un valor Q negativo significa una forma prolata (más curva en el centro y se aplana hacia la periferia). Un valor Q positivo significa una superficie oblata (más plana en el centro y se incurva hacia la periferia).

Análisis Estadístico

Para todas las variables cuantitativas se calculó la media, mediana, desviación estándar así como los percentiles 2.5, 5, 95 y 97.5. A la población normal dividida en subgrupos según refracción, se le realizó análisis de la varianza de las medias para definir si hay diferencias o había forma de agruparlos. La prueba de Shapiro Wilk se empleó para saber cuáles grupos seguían una distribución normal. La prueba t de student se utilizó para determinar si había diferencias estadísticamente significativas entre la población normal y la población con queratocono en cada una de las variables medidas. Se realizaron curvas ROC (por sus siglas en inglés Receiver Operator Characteristic) para establecer los puntos de corte / umbral para diferenciar entre población normal y población con queratocono, usando el índice de Youden que establece el punto con mejor rendimiento de las curvas ROC basado en la sensibilidad y especificidad.



V. RESULTADOS

V. RESULTADOS

Obtención y Agrupación de la Muestra

Se revisaron todas las pruebas realizadas por el tomógrafo corneal de la Fundación Jiménez Díaz en el periodo comprendido entre Enero del 2009 hasta Marzo del 2016 identificando 3638 pacientes. Sus tomografías corneales junto con las respectivas historias clínicas fueron revisadas para ver si cumplían con los criterios de inclusión y exclusión. Un total de 458 ojos (309 pacientes) fueron incluidos en el estudio. De estos, 331 eran ojos normales y 127 eran ojos con queratocono.

Dentro de las razones más comunes para no poder incluir pacientes se encontró: tomografías que no cumplían los criterios de calidad, uso de lentes de contacto, cirugías previas y tomografías realizadas a otro tipo de patologías (trasplantes, degeneración marginal pelucida, etc.)

El grupo normal fue dividido según su refracción en: miopes (miopía simple y compuesta), hipermétropes (hipermetropía simple y compuesta) y astigmatas mixtos. La tabla V-1 muestra la comparación de las mediciones de elevación posterior en el punto más delgado de la córnea con los 3 diferentes cuerpos de referencia para establecer si hay diferencias entre ellos y como se deben agrupar.

Basados en la tabla V-1 se consideró que la mayoría de cuerpos de referencia utilizados en el estudio los resultados de la población miope (tanto miopía simple como compuesta) presentan diferencia estadísticamente significativa con la población hipermetrope y astigmata mixta. De igual manera en la mayoría de cuerpos de referencia, la población hipermetrope y astigmata mixta, no presentan diferencias y se

decide entonces agruparlos juntos, llamándoles como hipermétropes de ahora en adelante.

Tabla V-1: Comparación en pacientes normales según la refracción, de las medidas de elevación posterior en el punto más delgado de la córnea con los 3 cuerpos de referencia.

Comparación	EMA	ETEFMA	ETMA
HPM - Miopes	<0.001	0.004	0.101
HPM - Ast. mixto	0.037	0.420	0.190
Miopes - Ast. Mixto	<0.001	<0.001	0.615

Ast. Mixto = astigmatismo mixto, HPM = Hipermétropes

Población Miope

De la población total incluida en el estudio 301 ojos eran miopes. De estos, 219 ojos correspondían a pacientes normales y 82 ojos a pacientes con queratocono. La información demográfica del grupo de miopes se muestra en la tabla V-2.

Tabla V-2. Información demográfica población miope

Parámetro	Grupo	
	QC Miope (n = 82)	Normal Miope (n = 219)
Edad	37 (RIQ 23 - 57)	33 (RIQ 22 - 55)
Sexo		
Masculino	64.6 %	46.1 %
Femenino	35.4 %	53.9 %
Ojo		
Derecho	52.4%	45.2 %
Izquierdo	47.6%	54.8 %

QC = queratocono; RIQ = rango intercuartil

Tabla V-3. Media, mediana, desviación estándar y percentiles para cada parámetro medido en la población normal y población con queratocono.

Parámetro	Grupo	Media	DS	Mediana	Percentiles				p
					2.5%	5%	95%	97.5%	
EMA RMS	QC Miope	29.0	8.34	27.1	15.3	17.5	42.0	44.5	<0.001
	Normal Miope	15.1	6.97	13.7	5.33	5.91	28.2	31.5	
EMA AA	QC Miope	5.02	4.68	4.00	-2.00	0.00	14.9	18.0	<0.001
	Normal Miope	1.80	1.11	2.00	0.00	0.00	4.00	4.00	
EMA AP	QC Miope	13.3	12.8	12.0	-10.9	-3.00	32.0	35.9	<0.001
	Normal Miope	1.96	3.06	2.00	-4.00	-3.00	8.0	8.0	
EMA	QC Miope	13.0	5.80	12.0	5.00	6.00	23.0	27.0	<0.001
PAMD	Normal Miope	2.21	1.71	2.00	-0.55	0.00	5.00	5.55	
EMA	QC Miope	34.7	12.7	32.0	18.0	19.0	53.0	70.8	<0.001
PPMD	Normal Miope	4.81	4.31	4.00	-2.55	-1.00	13.0	15.6	
ETEFMA	QC Miope	13.6	4.73	12.4	6.40	8.14	22.2	25.0	<0.001
RMS-P	Normal Miope	4.20	1.35	4.07	2.36	2.50	6.84	7.60	
ETEFMA	QC Miope	3.51	4.63	3.00	-2.98	-2.00	13.0	16.9	<0.001
AA	Normal Miope	-0.27	1.07	0.00	-2.00	-2.00	1.00	2.00	
ETEFMA	QC Miope	10.3	12.6	9.50	-12.9	-6.00	29.9	33.9	<0.001
AP	Normal Miope	-1.90	3.18	-2.00	-8.00	-7.00	4.00	4.55	
ETEFMA	QC Miope	7.96	5.48	6.00	1.02	2.00	20.0	21.0	<0.001
PAMD	Normal Miope	-0.21	0.93	0.00	-2.00	-2.00	1.00	1.00	
ETEFMA	QC Miope	24.4	12.0	22.5	9.00	10.0	45.8	57.8	<0.001
PPMD	Normal Miope	0.07	2.80	0.00	-5.00	-4.10	5.00	6.55	
ETMA	QC Miope	10.2	3.79	9.45	4.27	4.92	17.1	18.1	<0.001
RMS-P	Normal Miope	3.84	1.09	3.73	2.20	2.34	6.03	6.33	
ETMA AA	QC Miope	-0.79	2.23	-1.00	-4.97	-4.00	3.00	4.97	0.469
	Normal Miope	-0.35	0.67	0.00	-1.00	-1.00	1.00	1.00	
ETMA AP	QC Miope	-1.61	5.16	-1.00	-11.0	-9.00	5.95	6.00	0.068
	Normal Miope	-3.11	1.44	-3.00	-6.00	-6.00	-1.00	0.00	
ETMA	QC Miope	3.15	3.10	3.00	-1.98	0.00	8.90	11.0	<0.001
PAMD	Normal Miope	-0.29	0.69	0.00	-2.00	-1.00	1.00	1.00	
ETMA	QC Miope	10.5	7.41	9.00	-1.00	-0.95	21.0	24.0	<0.001
PPMD	Normal Miope	-1.05	2.40	-1.00	-5.00	-5.00	3.00	4.00	

AA = ápex anterior; AP = ápex posterior; DS = desviación estándar; EMA = esfera de mejor ajuste; ETEFMA = elipsoide tórico de mejor ajuste; ETMA = elipsoide tórico de mejor ajuste; PAMD = punto anterior más delgado; PPMD = punto posterior más delgado; QC = Queratocono; RMS = raíz de la media cuadrática

La información estadística sobre las mediciones con los distintos cuerpos de referencia en los diferentes parámetros medidos se muestra en la Tabla V-3. Todos los puntos medidos presentan una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) entre la población normal y la población con queratocono. La única excepción a esto se presenta con el ETMA cuando se mide la elevación en AA y en AP.

En los valores obtenidos sobresale también la cercanía a $0 \mu\text{m}$ de las medias y medianas que presenta la población normal con los cuerpos de referencia basados en el elipsoide tórico (ETEFMA y ETMA). En 3 de los 4 puntos medidos con el ETEFMA la mediana es de $0 \mu\text{m}$ (AA, PAMD y PPMD). En 2 de los 4 puntos medidos con el ETMA también se obtiene $0 \mu\text{m}$ (AA y PAMD). Por el contrario la EMA presenta medianas con valor de $2 \mu\text{m}$ en AA, AP y PAMD. En el PPMD la mediana es de $4 \mu\text{m}$. Igualmente con estos cuerpos se observan rangos de valores más estrechos que los que se ven con la EMA.

Curvas ROC en la población miope

De la Figura V-1 a la Figura V-5, se muestran las curvas ROC para población miope junto con el punto de corte para cada uno de los grupos en las diferentes variables. Así mismo se muestra el área bajo la curva y los valores de sensibilidad y especificidad que se obtienen al usar ese umbral.

Figura V-1. Curvas ROC para la medición de la elevación en ápex anterior (AA) con los 3 cuerpos de referencia: EMA, ETEFMA y ETMA. Threshold, Umbral; AUC, Área bajo la curva

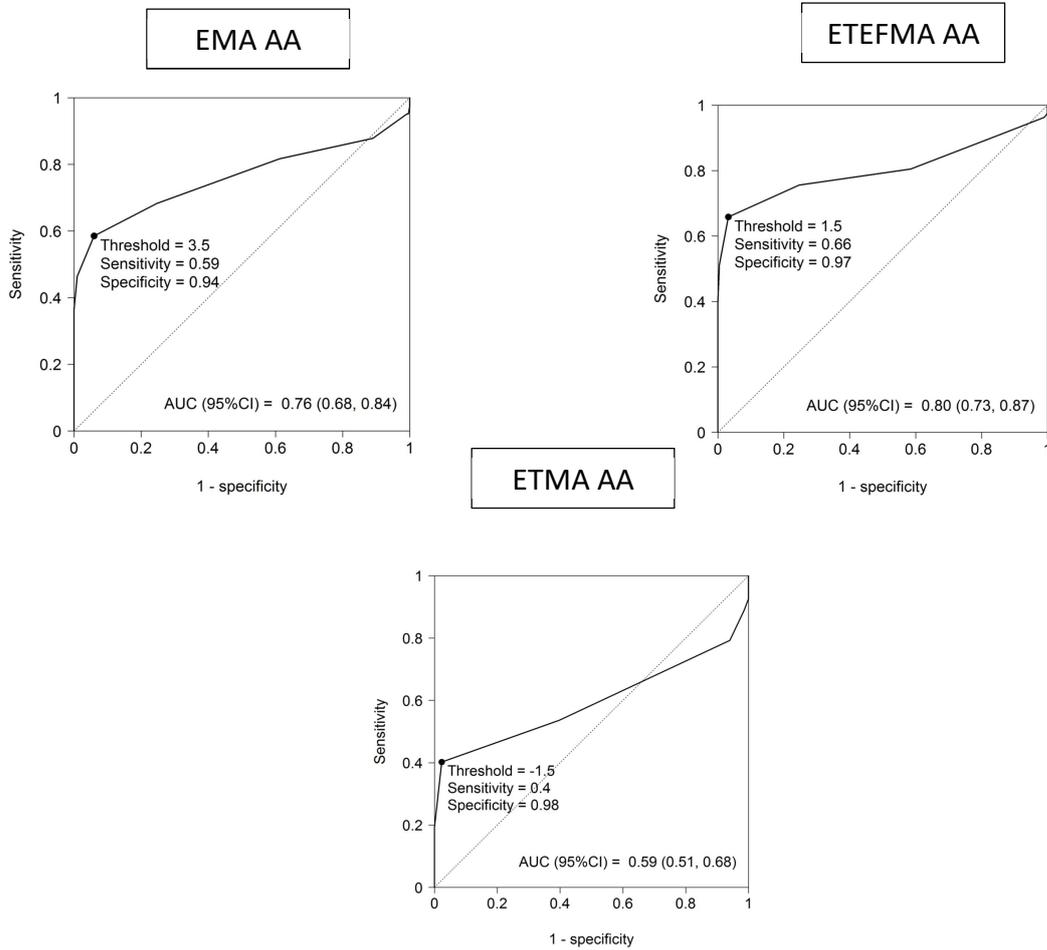
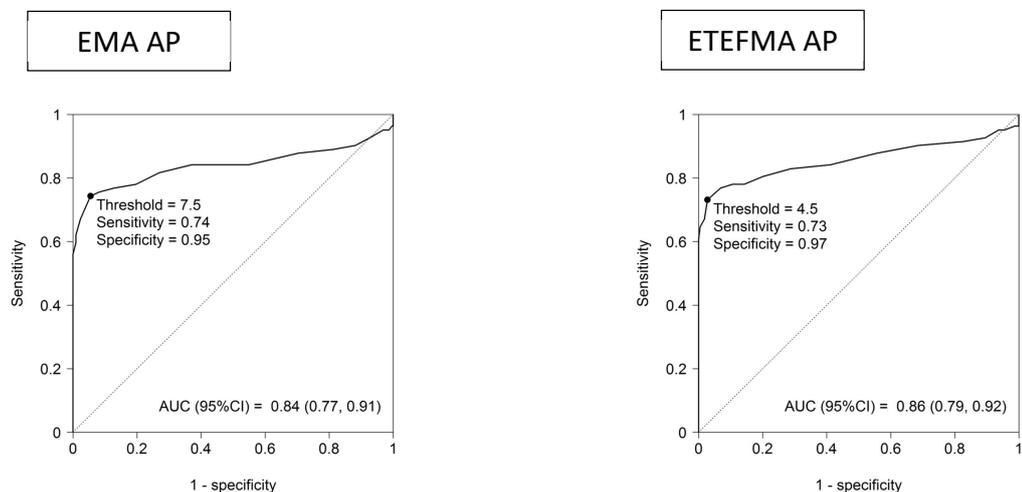


Figura V-2. Curvas ROC para la medición de la elevación en ápex posterior (AP) con los 3 cuerpos de referencia: EMA, ETEFMA y ETMA.



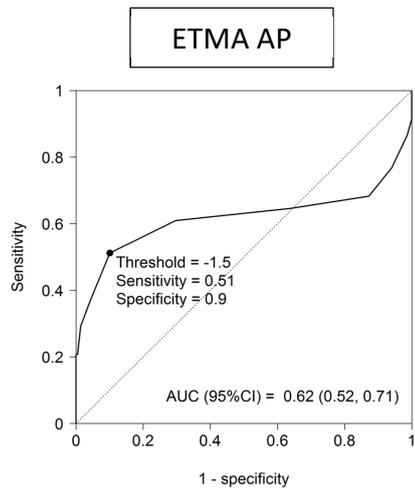


Figura V-3. Curvas ROC para la medición de la elevación en el punto anterior más delgado (PAMD) con los 3 cuerpos de referencia: EMA, ETEFMA y ETMA.

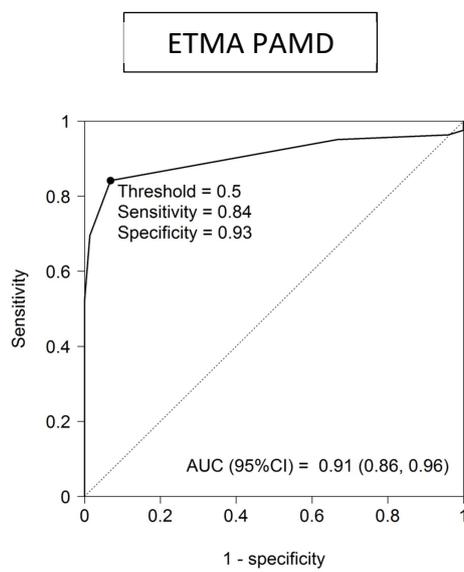
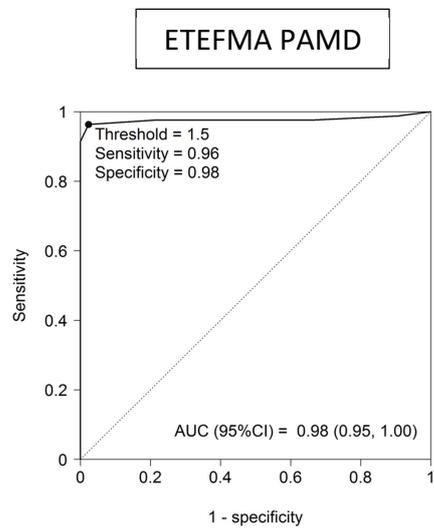
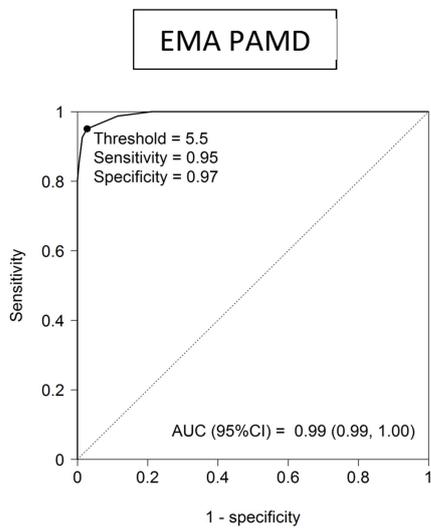


Figura V-4. Curvas ROC para la medición de la elevación en el punto posterior más delgado (PPMD) con los 3 cuerpos de referencia: EMA, ETEFMA y ETMA.

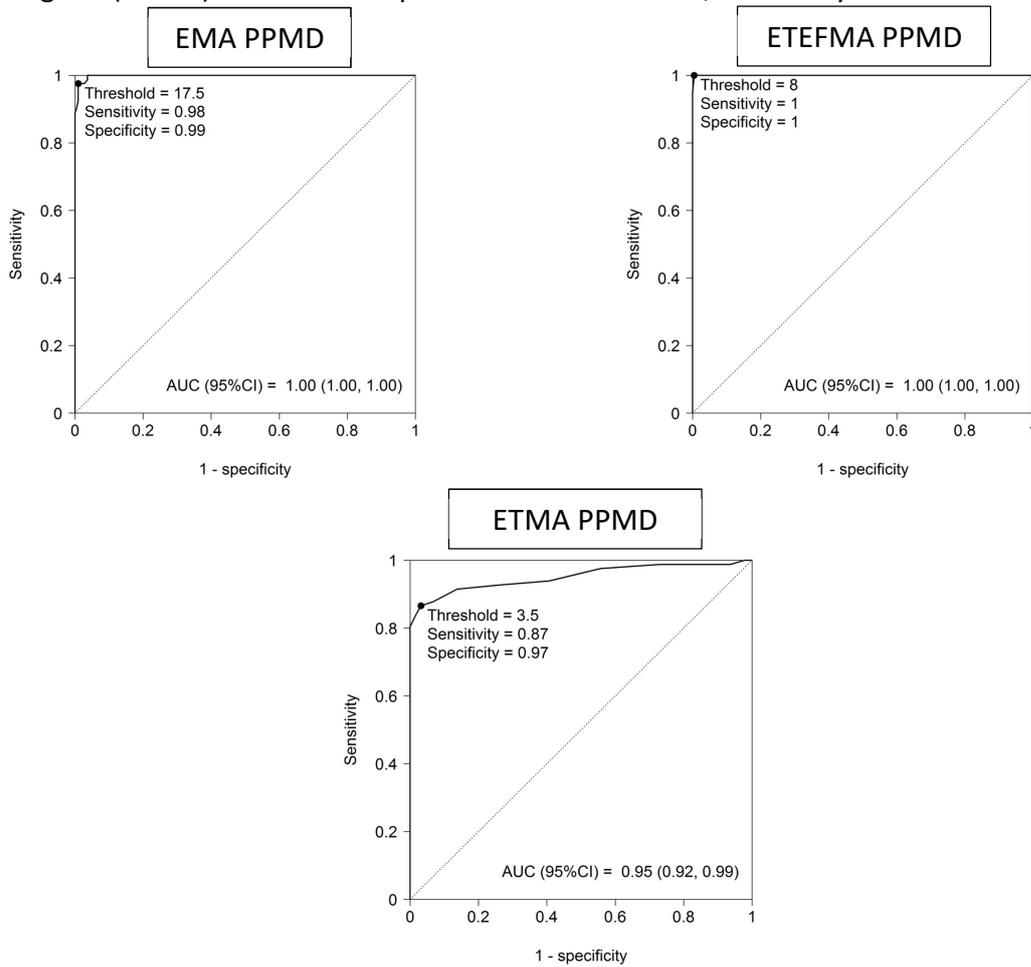
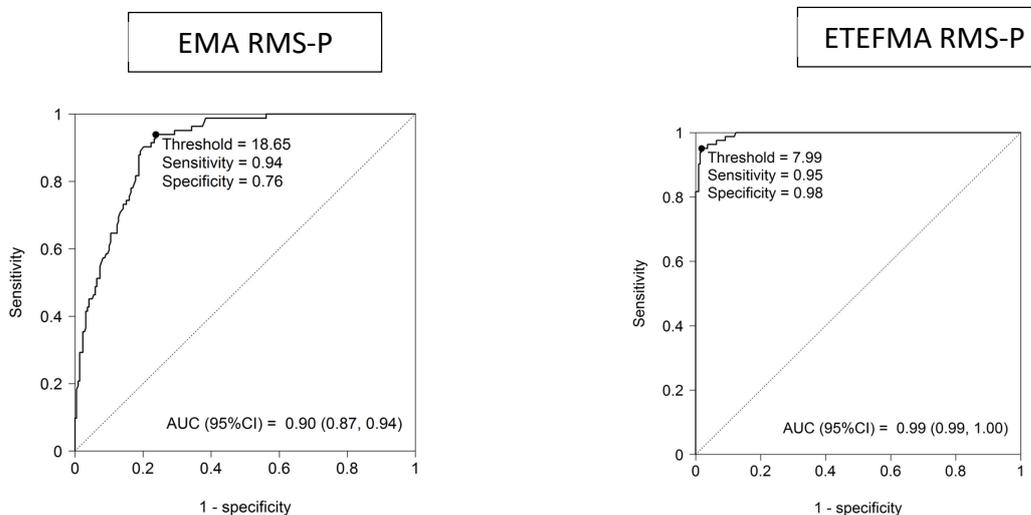
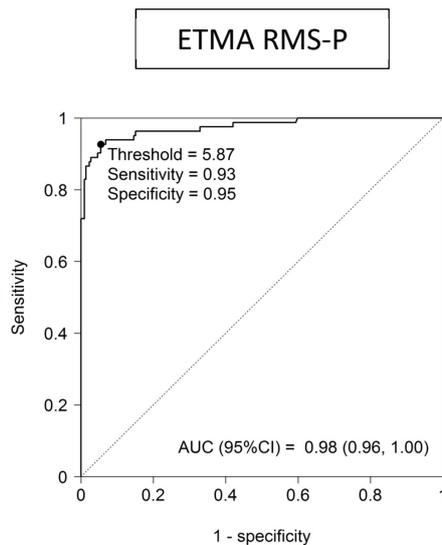


Figura V-5. Curvas ROC para la medición de la raíz de la media cuadrática de las elevaciones posteriores (RMS-P) con los 3 cuerpos de referencia: EMA, ETEFMA y ETMA.





Los valores de sensibilidad y área bajo la curva de las curvas ROC muestran su peor desempeño en los valores tomados del ápice corneal tanto en la elevación anterior y posterior para todos los cuerpos de referencia. De estos puntos la mejor sensibilidad es de apenas 74% obtenida por la EMA en AP cuando se establece 7.5 μm como punto de corte.

Los mejores valores de sensibilidad se obtienen cuando la medición se realiza sobre el punto más delgado de la córnea así como cuando se toman los valores de la RMS-P. La mejor sensibilidad si se usa la RMS-P es de 95% obtenida por el ETEFMA con un punto de corte de 7.99 μm .

En el punto más delgado, los resultados de las mediciones de elevación de la superficie anterior aunque buenos, se ven superados por los obtenidos en la elevación de la superficie posterior. Es en el punto más delgado de la elevación de la superficie posterior (PPMD) donde se obtiene la mejor sensibilidad de toda la muestra con un 100% cuando se mide con el ETEFMA y estableciendo el punto de corte en 8 μm . La EMA también obtiene su mejor sensibilidad en el PPMD con un 98% con un punto de

corte en 17.5 μm . Por su lado el ETMA tiene los mejores resultados en la medición de la RMS-P con un 93% cuando se usa el punto de corte en 5.87 μm .

La Tabla V-4 muestra los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) que se obtienen en cada uno de los puntos de corte (umbral) establecidos por las curvas ROC. Los mejores resultados se obtienen en las mediciones realizadas en el punto más delgado de la córnea para el ETEFMA y la EMA. El ETMA obtiene sus mejores resultados con la RMS-P.

Tabla V-4. Puntos de corte establecidos por las curvas ROC para diferenciar entre población normal miope y con queratocono.

Parámetro	Umbral (μm)	Sens	Espec	VPP	VPN	AUC (CI 95%)
EMA RMS-P	18.7	0.939	0.763	0.597	0.971	0.900 (0.870, 0.940)
EMA AA	3.50	0.585	0.941	0.787	0.858	0.760 (0.680, 0.840)
EMA AP	7.50	0.744	0.945	0.836	0.908	0.840 (0.770, 0.910)
EMA PAMD	5.50	0.951	0.973	0.929	0.982	0.990 (0.990, 1.000)
EMA PPMD	17.5	0.976	0.991	0.976	0.991	1.000 (1.000, 1.000)
ETEFMA RMS-P	7.99	0.951	0.982	0.951	0.982	0.990 (0.990, 1.000)
ETEFMA AA	1.50	0.659	0.968	0.885	0.883	0.800 (0.730, 0.870)
ETEFMA AP	4.50	0.732	0.973	0.909	0.906	0.860 (0.790, 0.920)
ETEFMA PAMD	1.50	0.963	0.977	0.940	0.986	0.980 (0.950, 1.000)
ETEFMA PPMD	8.00	1.000	0.995	0.988	1.000	1.000 (1.000, 1.000)
ETMA RMS-P	5.87	0.927	0.945	0.864	0.972	0.980 (0.960, 1.000)
ETMA AA	-1.50	0.402	0.977	0.868	0.814	0.590 (0.510, 0.680)
ETMA AP	-1.50	0.512	0.900	0.656	0.831	0.620 (0.520, 0.710)
ETMA PAMD	0.50	0.841	0.932	0.821	0.940	0.910 (0.860, 0.960)
ETMA PPMD	3.50	0.866	0.968	0.910	0.951	0.950 (0.920, 0.990)

AA = ápex anterior; AP = ápex posterior; AUC = área bajo la curva EMA = esfera de mejor ajuste; Espec = Especificidad; ETEFMA = elipsoide tórico de mejor ajuste; ETMA = elipsoide tórico de mejor ajuste; PAMD = punto anterior más delgado; PPMD = punto posterior más delgado; RMS = raíz de la media cuadrática; Sens = Sensibilidad VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo

Usando 8 μm como punto de corte para la elevación posterior en el punto más delgado con el ETEFMA se obtienen los mejores valores en especificidad (99.5%), VPP (98.8%) y en VPN (100%) de todos los grupos medidos y de todos los cuerpos de referencia. En segundo lugar viene la EMA usando 17.5 μm como umbral para elevación de la superficie posterior también en el PPMD muestra una especificidad de 99.1%, un VPP (97.6%) y un VPN (99.1%). La ETMA, usando la medición en RMS-P con el punto de corte en 5.87 μm tiene una especificidad de 94.5%, un VPP de 86.4% y un VPN de 97.2%. El peor desempeño con estos parámetros vuelve a repetirse cuando se realizan las mediciones en el ápex corneal. En este punto los mejores desempeños que se alcanzan son la EMA en AP con una sensibilidad de apenas 74.4% y especificidad de 94.5% seguido por la ETEFMA en AP con 73.2% de sensibilidad y 97.3% de especificidad. LA ETMA apenas alcanza un 51.2 % de sensibilidad en AP.

Este estudio no cuenta con una población de queratocono subclínico, los puntos de corte que se establecen con las curvas ROC son para queratocono. Sin embargo para hablar de casos sospechosos se puede usar los valores obtenidos en la población normal usando los percentiles altos (tabla V-3), por encima de los cuales solo cabría esperar un reducido número de la población normal. Sabiendo ya con las curvas ROC cuáles son los puntos con mejor sensibilidad y especificidad (tabla V-4) para los diferentes cuerpos de referencia conviene resaltar los valores en estos puntos. Utilizando las mediciones de elevación de la superficie posterior en el punto más delgado, con la EMA se obtiene que el percentil 95 (p95) da un punto de corte en 13 μm y el p97.5 da 15.6 μm . Con el ETMA sería más recomendable usar el RMS-P cuyo valor para el p95 sería de 6.03 μm y para el p97.5 está en 6.33 μm . Con el ETEFMA el p95 da 5 μm y el p97.5 sería 6.55 μm . Sabiendo que el ETEFMA en el PPMD es el parámetro con el mejor desempeño, se realizó un cálculo extra obteniendo que si se establece el punto de corte en 6 μm esto correspondería con el p97.

Población Hipermetrope

La población hipermetrope incluida en el estudio comprende un total de 157 ojos. De estos, 112 ojos pertenecen a población normal y 45 ojos a población con queratocono. La tabla 5 muestra la información demográfica de esta población. Tras el análisis realizado en la tabla VI-1 se decidió que la población hipermetrope incluiría a los ojos hipermetros simples, hipermetros compuestos así como al astigmatismo mixto. Esto debido a que la mayoría de cuerpos de referencia no muestran diferencias estadísticas entre estos subgrupos y por el contrario estos subgrupos si muestran una diferencia con la población miope. De ahora en adelante siempre que nos refiramos al grupo de hipermetros, se entenderá que está compuesta por los 3 subgrupos antes mencionados. La tabla V-5 muestra la información demográfica de esta población.

Parámetro	Grupo	
	QC Hipermetrope (n = 45)	Normal Hipermetrope (n = 112)
Edad - Mediana	33 (RIQ 21.2 - 49)	42 (RIQ 25 - 63.5)
Sexo		
Masculino	68.9 %	47.3 %
Femenino	31.1 %	52.7 %
Ojo		
Derecho	40 %	49.1 %
Izquierdo	60 %	50.9 %

QC = queratocono; RIQ = rango intercuartil

Tabla V-6. Media, mediana, desviación estándar y percentiles para cada parámetro medido en la población hipermétrope normal y con queratocono.

Variable	Grupo	Media	DS	Mediana	Percentiles				P
					P2.5%	P5%	P95%	P97.5%	
EMA RMS-P	QC HPM*	27.4	9.05	26.7	12.5	15.4	43.5	44.8	<0.001
	Normal HPM	18.9	10.6	16.1	6.40	7.56	41.0	47.4	
EMA AA	QC HPM*	3.96	3.48	4.00	-3.80	-1.80	8.80	9.00	0.001
	Normal HPM	1.78	1.26	2.00	-1.00	0.00	4.00	4.00	
EMA AP	QC HPM*	9.04	9.13	9.00	-5.70	-3.00	24.8	29.6	0.004
	Normal HPM*	3.97	3.15	4.00	-1.22	-1.00	9.00	10.2	
EMA PAMD	QC HPM	12.3	6.89	11.0	3.10	4.20	24.4	26.8	<0.001
	Normal HPM	2.55	2.19	2.00	-1.00	0.00	7.00	8.00	
EMA PPMD	QC HPM	29.7	12.2	27.0	13.1	14.2	53.8	54.9	<0.001
	Normal HPM	8.13	4.91	7.00	-1.00	-0.45	17.5	18.2	
EETFMA RMS-P	QC HPM	12.3	5.56	9.96	5.62	6.61	22.3	22.8	<0.001
	Normal HPM	4.99	1.87	4.58	2.40	2.54	8.74	10.3	
EETFMA AA	QC HPM*	2.36	3.32	3.00	-4.80	-2.80	6.80	7.90	<0.001
	Normal HPM	-0.47	1.19	0.00	-3.00	-2.45	1.45	2.00	
EETFMA AP	QC HPM*	6.09	8.79	6.00	-9.60	-5.80	20.8	25.6	<0.001
	Normal HPM*	0.18	3.41	0.00	-7.00	-5.00	6.00	7.00	
EETFMA PAMD	QC HPM	6.82	5.25	6.00	-0.80	1.00	14.8	16.8	<0.001
	Normal HPM	-0.33	1.05	0.00	-2.00	-2.00	1.00	2.00	
EETFMA PPMD	QC HPM	18.7	10.1	17.0	6.10	7.20	39.0	40.0	<0.001
	Normal HPM	1.47	3.28	1.00	-5.45	-4.00	6.45	8.00	
ETMA RMS-P	QC HPM	9.95	4.68	8.62	4.16	5.40	18.5	18.7	<0.001
	Normal HPM	4.48	1.61	4.18	2.34	2.53	7.69	9.34	
ETMA AA	QC HPM	-1.36	2.10	-1.00	-5.00	-4.80	1.80	2.00	0.027
	Normal HPM	-0.40	0.70	0.00	-1.22	-1.00	1.00	1.00	
ETMA AP	QC HPM*	-2.62	4.10	-3.00	-9.90	-9.00	4.00	4.00	3.017
	Normal HPM	-3.04	1.40	-3.00	-6.00	-5.00	-1.00	0.00	
ETMA PAMD	QC HPM	2.29	3.67	1.00	-1.00	-1.00	6.00	10.5	<0.001
	Normal HPM	-0.31	0.81	0.00	-2.00	-2.00	1.00	1.00	
ETMA PPMD	QC HPM	8.47	6.95	7.00	-1.70	1.20	17.8	25.2	<0.001
	Normal HPM*	-1.21	2.62	-1.00	-6.22	-6.00	2.45	3.22	

* El grupo sigue una distribución normal; AA = ápex anterior; AP = ápex posterior; DS = desviación estándar; EMA = esfera de mejor ajuste; Espec = especificidad; EETFMA = elipsoide tórico de mejor ajuste; ETMA = elipsoide tórico de mejor ajuste; HPM = Hipermétrope; PAMD = punto anterior más delgado; PPMD = punto posterior más delgado; RMS-P = raíz de la media cuadrática de las elevaciones posteriores; QC = Queratocono

La tabla V-6 muestra los parámetros de centralización y dispersión de cada uno de los puntos medidos en la población hipermetrope. No todos los grupos siguen una distribución normal, solamente aquellos marcados con “*”. Para analizar las medidas de dispersión, en los grupos con distribución normal, la media y desviación estándar son aplicables. Para el resto de grupos que no siguen una distribución normal, lo recomendable es hacer uso de los percentiles.

Similar a la población miope casi todas las mediciones muestran una diferencia estadísticamente significativa entre la población normal y la población con queratocono. La única excepción es la medición en AP con el ETMA, donde no hay diferencias. En la población miope eran ambas medidas en el ápex corneal con el mismo ETMA donde no había diferencias estadísticamente significativas.

Los parámetros de centralización en la población hipermetrope también muestran que los cuerpos de referencia basados en el elipsoide tórico tienen un acople más cercano a la córnea con medidas más cercanas a 0. Todas las medianas del ETEFMA son 0 excepto por la medición en el PPMD. El ETMA tiene 2 valores de mediana en 0 μm siendo estas el AA y el PAMD. La EMA por el contrario, no tiene ningún valor en 0 μm . Sus valores más cercanos son de 2 μm con la mediana en AA y PAMD. Llama la atención la mediana en PPMD siendo de 7 μm mientras que con el ETEFMA la mediana en PPMD es 1 μm y con el ETMA es -1 μm . Igualmente las medidas de dispersión muestran que los rangos de valores en los que se mueve la EMA son mayores a los que se ven con el ETEFMA y el ETMA. Esto refuerza el hecho de que el acople que realizan los cuerpos de referencia basados en el elipsoide tórico es más ajustado a la forma real de la córnea que el acople que logra la esfera.

Curvas ROC para la población hipermetrope

Figura V-6. Curvas ROC de la población HPM para la medición de elevación ápex anterior (AA) con los 3 cuerpos de referencia: EMA, ETEFMA y ETMA. Threshold = Punto de corte. AUC = área bajo la curva

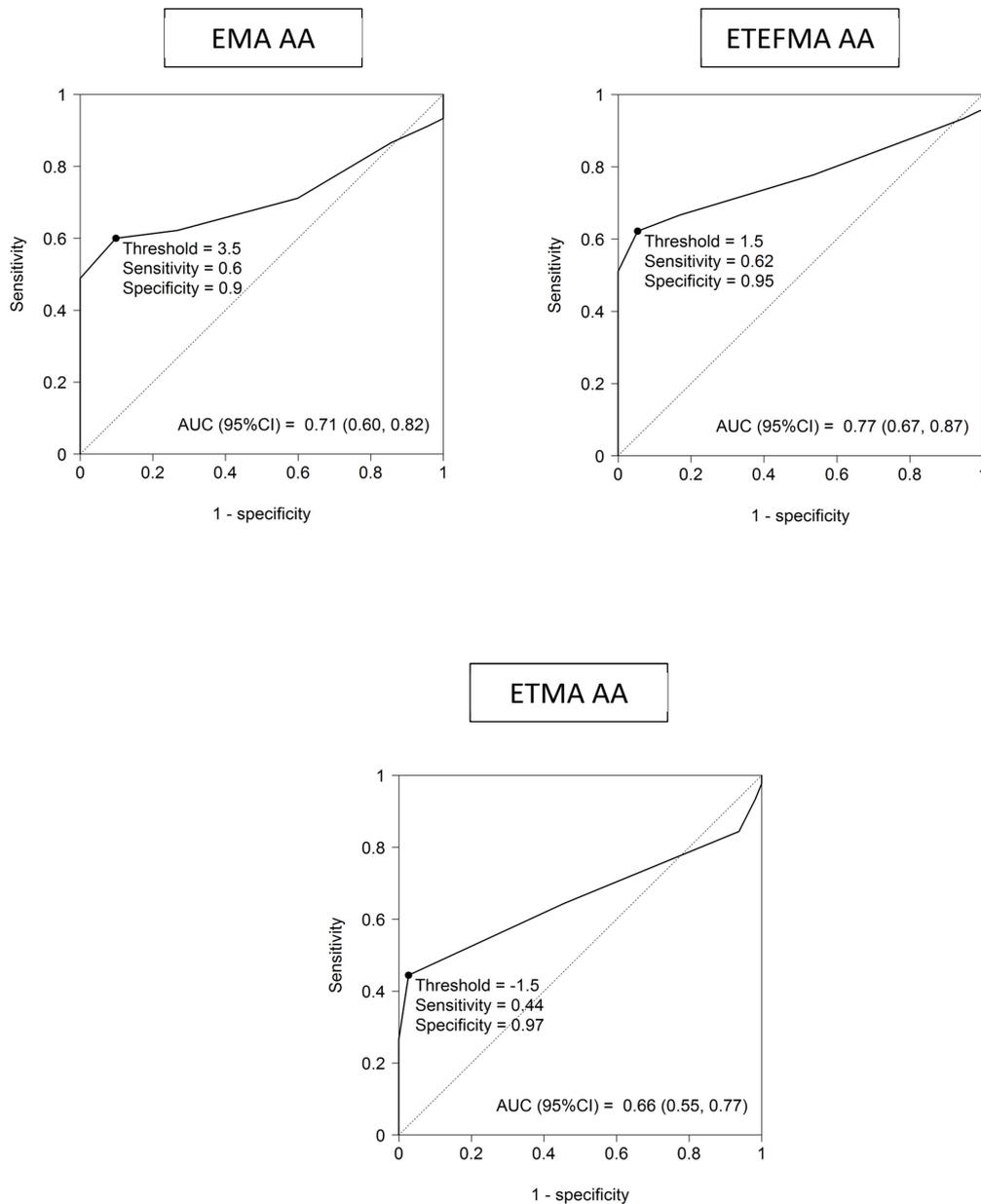


Figura V-7. Curvas ROC para la medición de elevación en ápex posterior (AP) con los 3 cuerpos de referencia: EMA, ETEFMA y ETMA.

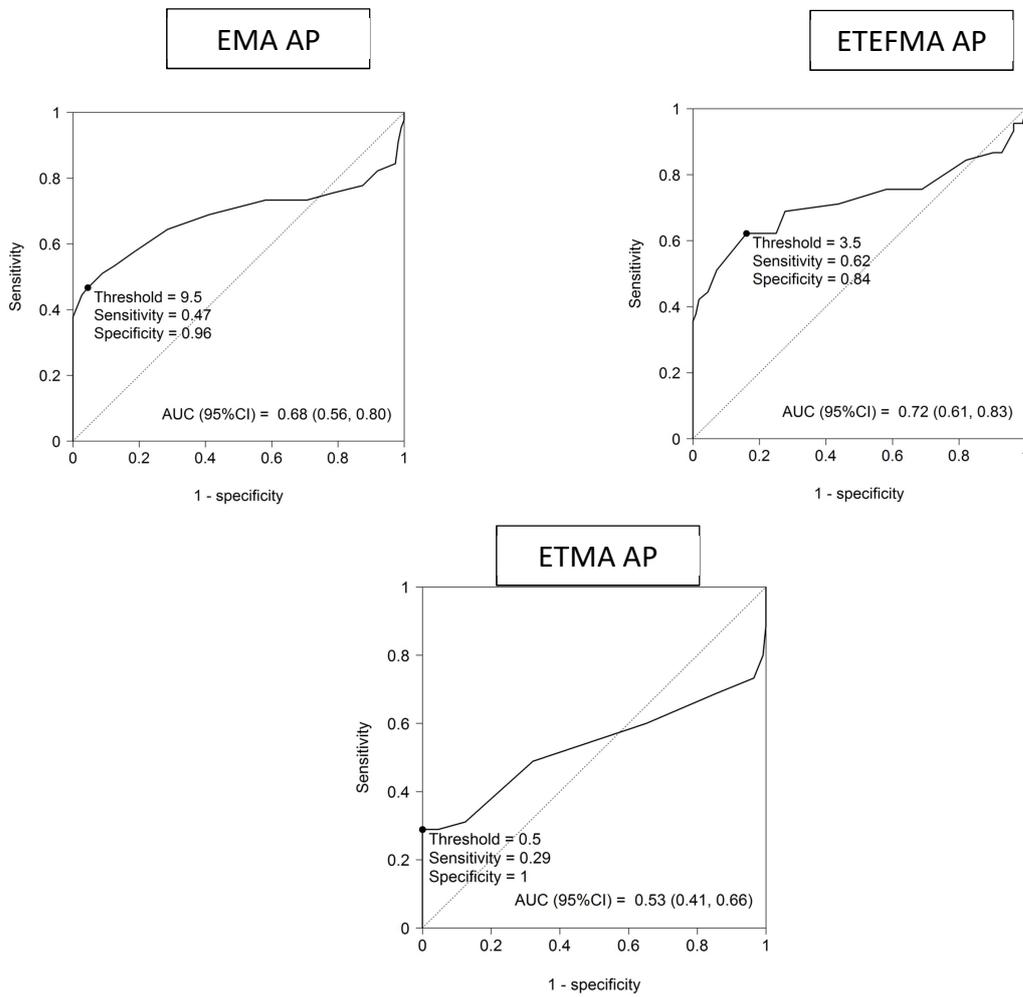
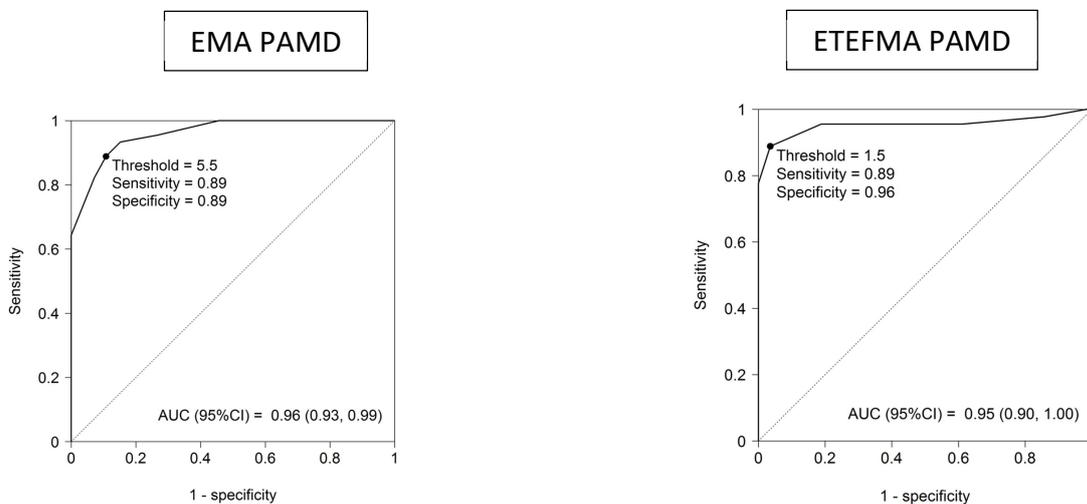


Figura V-8. Curvas ROC para la medición de elevación en el punto anterior más delgado (PAMD) con los 3 cuerpos de referencia: EMA, ETEFMA y ETMA.



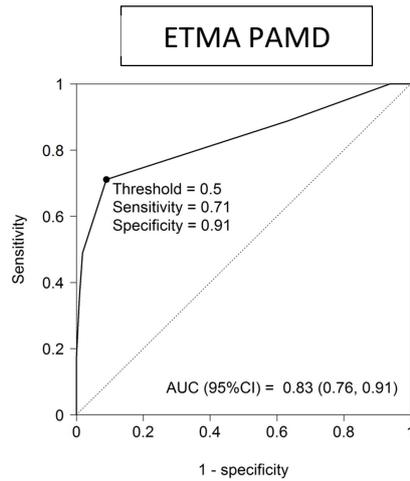


Figura V-9. Curvas ROC para la medición de elevación en el punto posterior más delgado (PPMD) con los 3 cuerpos de referencia: EMA, ETEFMA y ETMA.

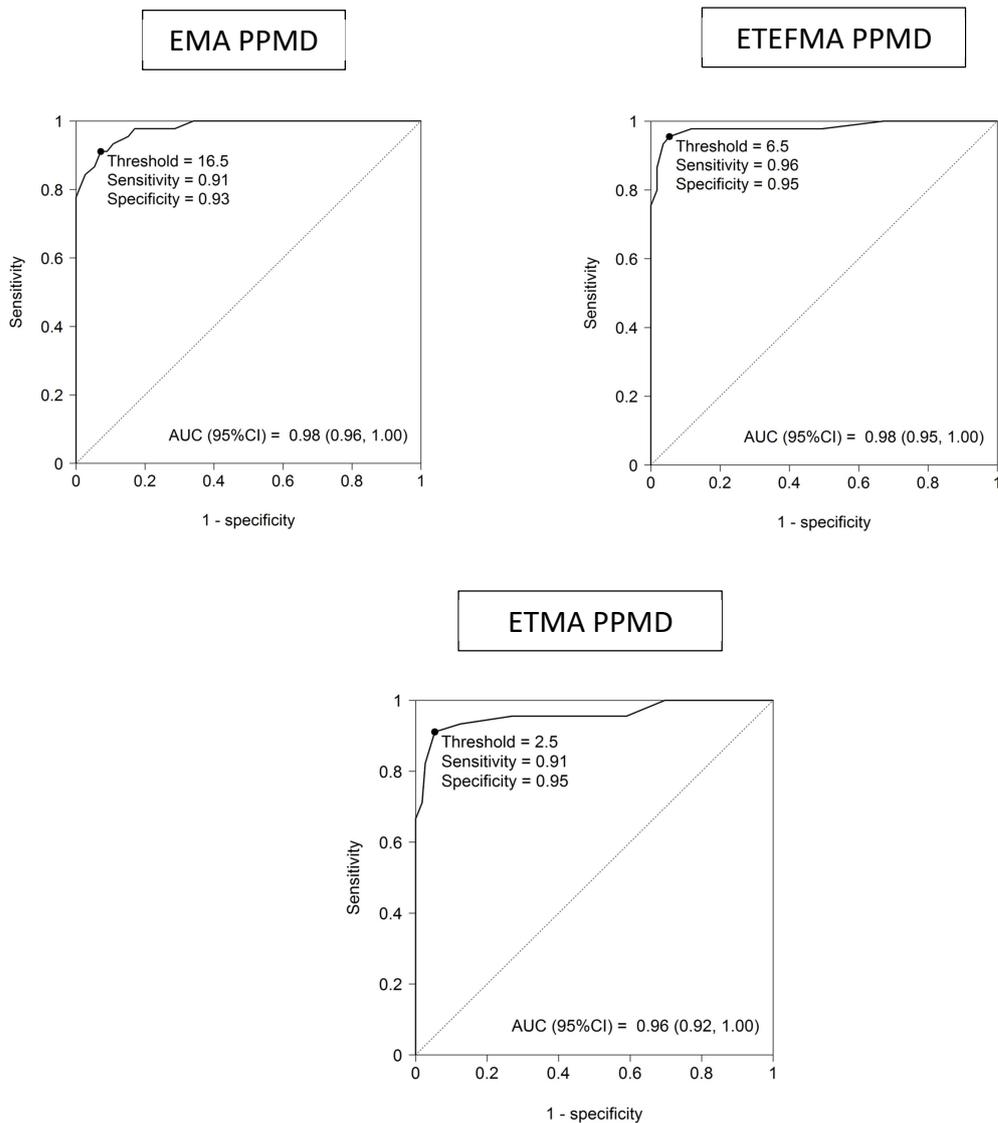
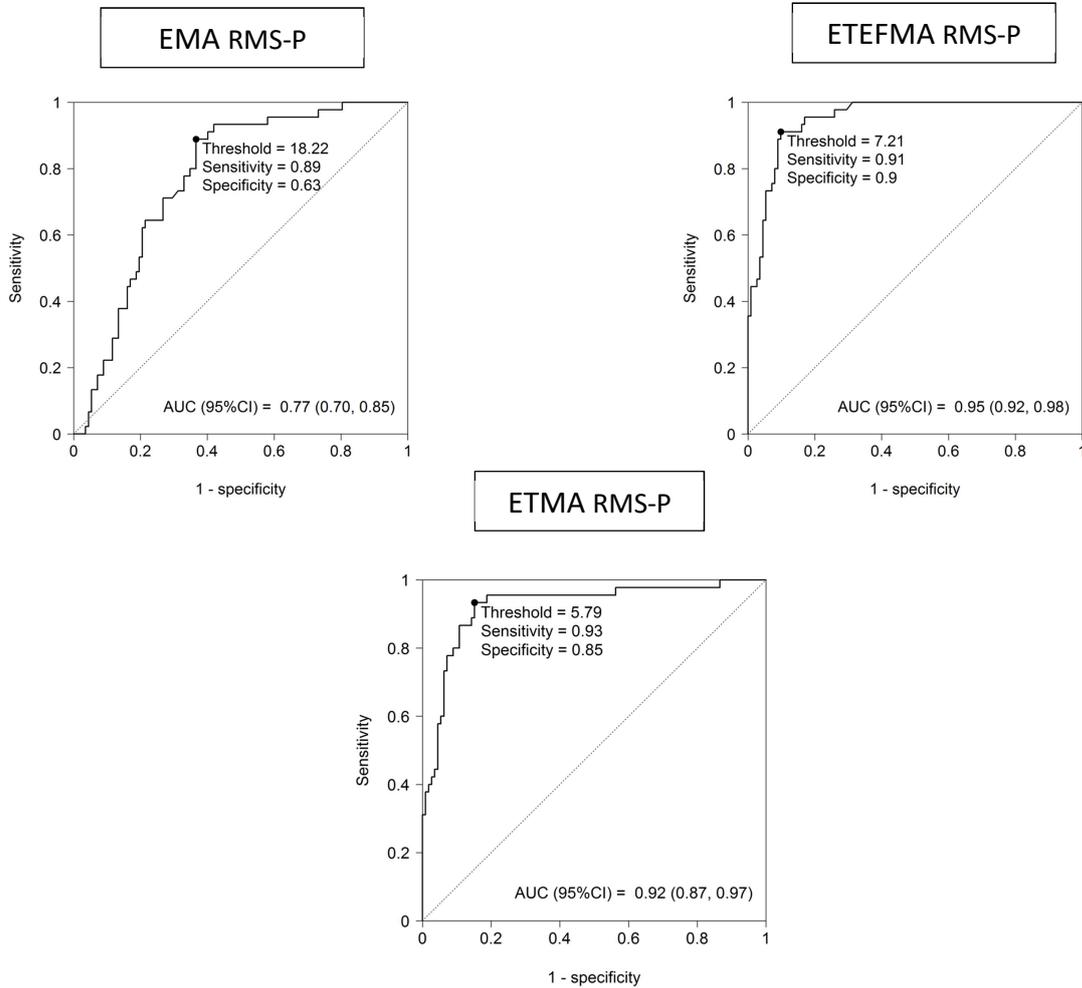


Figura V-10. Curvas ROC para la medición de la raíz de la media cuadrática de las elevaciones de la superficie corneal posterior (RMS-P) con los 3 cuerpos de referencia: EMA, ETEFMA y ETMA.



En las mediciones realizadas en el ápex corneal el ETMA demuestra muy poca capacidad discriminatoria con una sensibilidad de apenas 28.9% en AP y 44.4% en AA. La EMA y el ETEFMA tienen mejores resultados que el ETMA pero aun así, es en el ápex corneal donde también obtienen sus peores resultados pues la sensibilidad no es buena aunque la especificidad es mejor. Las mejores sensibilidades las obtiene el ETEFMA con un 62.2% tanto en AA como en AP.

Nuevamente los mejores resultados se obtienen en el punto más delgado de la córnea y con la RMS-P. En el PAMD tanto la EMA con un punto de corte en 5.5 μm como el ETEFMA con un punto de corte en 1.5 μm tienen una sensibilidad de 88.9%. Sin embargo el ETEFMA tiene mejor especificidad con 96.4% frente al 89.3% de la EMA. Con una sensibilidad de 71.1% en el punto de corte de 0.5 μm el ETMA en el PAMD no ofrece una aceptable capacidad diagnóstica. Las medidas de elevación posterior al igual que en los miopes, muestran los mejores resultados en términos de sensibilidad.

La tabla V-7 muestra la información de sensibilidad, especificidad y valores predictivos que se obtienen en cada uno de los puntos de corte dados por las curvas ROC. De todos los puntos de medición en la población hipermetrope, el punto con mejor sensibilidad es el PPMD usando el ETEFMA con un punto de corte en 6.5 μm obteniendo una sensibilidad de 95.6% con una especificidad de 94.6%, un VPP de 87.8% y un VPN de 98.1%. El siguiente punto con mejor sensibilidad es la RMS-P obtenida con el ETMA cuando el punto de corte está en 5.79 μm . Ahí la sensibilidad es de 93.3%, especificidad de 84.8%, VPP de 71.2% y VPN de 96.9%. El mismo ETMA pero con un corte en 2.5 μm en el PPMD tiene un poco menos de sensibilidad (91.1%) aunque mejora la especificidad a 94.6%. Por su lado la EMA obtiene los mejores resultados también con un 91.1% de sensibilidad y una especificidad de 94.6% estableciendo el umbral en 16.5 μm en el PPMD

El grupo de hipermetropes, extiende sus rangos de normalidad de forma más amplia que lo que lo hacen los miopes. Usando como ejemplo el percentil 95 se puede observar esto. El p95 de la EMA en el PPMD es 17.5 μm en hipermetropes y 13 μm en miopes. Con el ETEFMA, el p95 es 6.45 μm en hipermetropes y 5 μm en miopes. En general los valores o son más altos en hipermetropes o son iguales. De los 15 puntos medidos solo uno, el BFTE en PPMD tiene un valor más alto en la población miope. Sin embargo, los puntos de corte de la población hipermetrope son más bajos que en la población miope (contrario a lo que se podría esperar de unos rangos más amplios).

Con el ETEFMA en PPMD el umbral es de 6.5 μm en hipermétropes y 8 μm en población miope. Con la EMA en PPMD el punto de corte es de 16.5 μm en hipermétropes y 17.5 μm en miopes.

Tabla V-7. Puntos de corte establecidos por las curvas ROC para diferenciar entre población normal hipermetrope y con queratocono.						
Variable	Umbral (μm)	Sens	Espec	VPP	VPN	AUC (IC 95%)
EMA RMS-P	18.2	0.889	0.634	0.494	0.934	0.770 (0.700, 0.850)
EMA AA	3.50	0.600	0.902	0.711	0.849	0.710 (0.600, 0.820)
EMA AP	9.50	0.467	0.955	0.808	0.817	0.680 (0.560, 0.800)
EMA PAMD	5.50	0.889	0.893	0.769	0.952	0.960 (0.930, 0.990)
EMA PPMD	16.5	0.911	0.929	0.837	0.963	0.980 (0.960, 1.000)
ETEFMA RMS-P	7.21	0.911	0.902	0.788	0.962	0.950 (0.920, 0.980)
ETEFMA AA	1.50	0.622	0.946	0.824	0.862	0.770 (0.670, 0.870)
ETEFMA AP	3.50	0.622	0.839	0.609	0.847	0.720 (0.610, 0.830)
ETEFMA PAMD	1.50	0.889	0.964	0.909	0.956	0.950 (0.900, 1.000)
ETEFMA PPMD	6.50	0.956	0.946	0.878	0.981	0.980 (0.950, 1.000)
ETMA RMS-P	5.79	0.933	0.848	0.712	0.969	0.920 (0.870, 0.970)
ETMA AA	-1.50	0.444	0.973	0.870	0.813	0.660 (0.550, 0.770)
ETMA AP	0.50	0.289	1.000	1.000	0.778	0.530 (0.410, 0.660)
ETMA PAMD	0.50	0.711	0.911	0.762	0.887	0.830 (0.760, 0.910)
ETMA PPMD	2.50	0.911	0.946	0.872	0.964	0.960 (0.920, 1.000)

AA = ápex anterior; AP = ápex posterior; AUC = área bajo la curva EMA = esfera de mejor ajuste; Espec = especificidad; ETEFMA = elipsoide tórico de mejor ajuste; ETMA = elipsoide tórico de mejor ajuste; PAMD = punto anterior más delgado; PPMD = punto posterior más delgado; RMS-P = raíz de la media cuadrática de las elevaciones posteriores; Sens = sensibilidad; VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo



VI. DISCUSIÓN

VI. DISCUSIÓN

DetECCIÓN TEMPRANA

La necesidad de contar con las herramientas más sensibles posibles para detectar el queratocono, se vuelve un imperativo en cualquier consulta de cirugía refractiva. Igualmente por fuera del ámbito de la cirugía refractiva, aunque el queratocono sea una enfermedad de lenta progresión, la detección temprana es muy importante. La pérdida de visión que ocasiona esta enfermedad puede llegar a ser muy incapacitante y de difícil recuperación por lo que la detección temprana permitirá un correcto seguimiento que permita actuar rápido en caso de progresión (3, 4).

Para la detección temprana, uno de los parámetros más importantes es la detección de la elevación anormal de la córnea. La elevación de la superficie posterior se ha descrito como uno de las primeras alteraciones detectables en pacientes con queratocono (10-13, 166-169).

Los mapas de elevación permiten estudiar las superficies anterior y posterior. Como se explicó en el Marco Teórico, esto se hace comparando con un cuerpo de referencia. Tradicionalmente el cuerpo de referencia más usado ha sido la esfera y en consecuencia, aquel con el que la mayoría de oftalmólogos se sienten más familiarizados. Es el cuerpo de referencia sobre el que se han hecho más estudios y por ende sobre él que hay más información sobre sus valores de referencia y puntos de corte (11, 15, 22, 23). También basados en la esfera, se han desarrollado herramientas como la Proyección de Ectasia Mejorada de Belin/Ambrosio que busca mejorar la sensibilidad en la detección (11, 15, 139). El Pentacam ofrece otras opciones de cuerpos de referencia entre los que se cuentan el elipsoide tórico y el elipsoide tórico con excentricidad fija. Sobre estos cuerpos se cuenta con menos información. Incluso un experto en la materia como el Dr Belin, menciona en su libro “Tomografía corneal

basada en la elevación” que los cuerpos de referencia basados en el elipsoide tórico no son prácticos para el estudio del queratocono porque pueden enmascararlo (139). A pesar de esto, recientes estudios han puesto sobre la mesa, que estos cuerpos de referencia ofrecen ventajas diagnósticas con respecto a la esfera (19-21).

Cuerpos de Referencia y Puntos de Medición

Los cuerpos de referencia sirven como base para comparar la córnea que se está estudiando con algo que se supone “normal” de manera que si la córnea presenta una alteración, esta resalte. El cuerpo de referencia ideal es entonces una estructura geométrica tridimensional que se asemeje lo mayor posible a una córnea normal, logrando el mejor acople pero que sin embargo al encontrarse frente a una córnea ectásica no haga una acople tal que esconda la ectasia sino que por el contrario indique prontamente el momento en que la córnea empieza a alejarse de esa normalidad.

Este estudio permite aclarar cuál de los 3 cuerpos de referencia estudiados cumple mejor con estas características. Las dimensiones de los cuerpos de referencia se calculan de forma individual para lograr el mejor ajuste posible con la córnea que se está estudiando. Al ponerse juntos el cuerpo de referencia y la córnea, las zonas donde no hay diferencias tendrían un valor de 0, las zonas de la córnea que queden por encima del cuerpo de referencia (elevación) marcarán las micras de diferencia con un valor positivo “+” y con unas tonalidades de color que se mueven hacia el rojo (Ver figura VI-1). Las zonas de la córnea por debajo del cuerpo de referencia, mostrarán la diferencia en micras con un valor negativo “-” y tonalidades de color que se mueven hacia el azul.

Entendiendo lo anterior, queda fácil deducir que el cuerpo de referencia más cercano a la forma real de la córnea será aquel con valores de elevación de 0 μm , o lo más

cercano posible a 0 μm en la población normal. Este estudio midió los valores de elevación en 4 puntos y tomó la raíz media cuadrática de las elevaciones de la superficie posterior (RMS-P). Los puntos medidos fueron el ápex y el punto más delgado de la córnea de la superficie anterior y la superficie posterior de la córnea. Tanto en el grupo de miopes y de hipermétropes el ETEFMA en 3 de los 4 puntos presenta una mediana de 0 μm . El ETMA tiene por su lado una mediana de 0 μm en 2 de los 4 puntos medidos. Por el contrario la EMA, no presenta ninguna mediana con valor de 0 μm en ningún punto de ninguna de las poblaciones (miopes e hipermétropes) medidas.

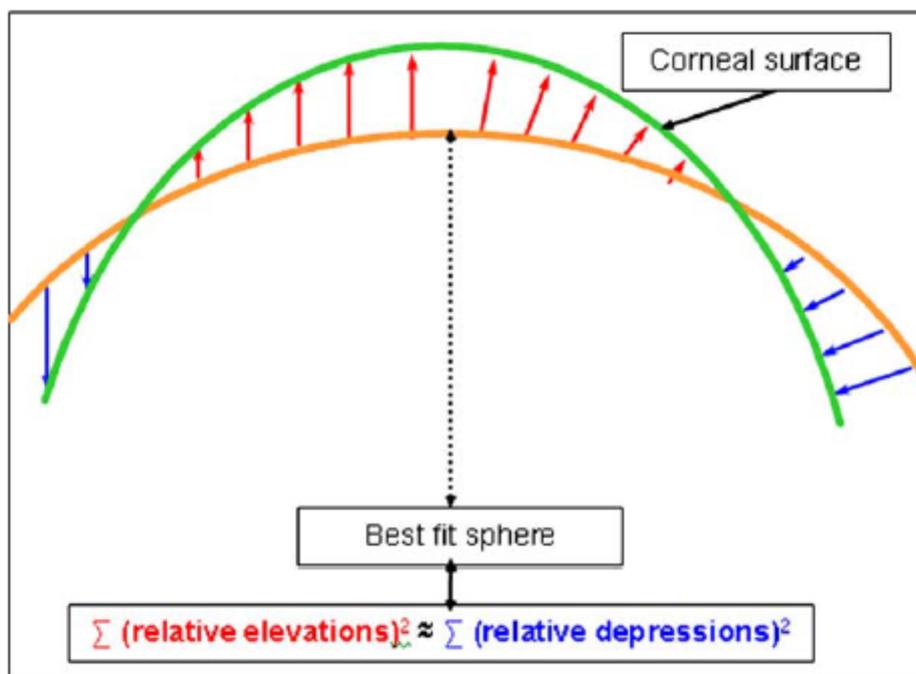


Figura VI-1: Se muestra la superficie corneal en verde y el cuerpo de referencia (en este caso una esfera de mejor ajuste) en naranja. Las flechas rojas marcan la zona en que la córnea se eleva por encima del cuerpo de referencia (valores positivos). Las flechas azules marcan las zonas donde la córnea está por debajo del cuerpo de referencia (valores negativos). Imagen tomada de un artículo de Fam (255).

Otra prueba de mayor similitud de los cuerpos basados en el elipsoide tórico (ETEFMA y ETMA) con una córnea normal se ve en los rangos de valores (percentil 2.5 al

percentil 97.5) en los que se mueve la población normal. Para simplificar, se tomarán como ejemplo los rangos de elevación en el punto más delgado de la superficie posterior. En la población miope el ETEFMA tiene un rango de $-5 \mu\text{m}$ a $6.55 \mu\text{m}$, el ETMA va de $-5 \mu\text{m}$ a $4 \mu\text{m}$ y la EMA va de $-2.55 \mu\text{m}$ a $15.6 \mu\text{m}$. En la población hipermetrope el ETEFMA tiene un rango de $-5.45 \mu\text{m}$ a $8 \mu\text{m}$, el ETMA va de $-6.22 \mu\text{m}$ a $3.22 \mu\text{m}$ y la EMA va de $-1 \mu\text{m}$ a $18.2 \mu\text{m}$. Es claro como los rangos de valores de los cuerpos elipsoidales son más cortos que los rangos que maneja la EMA y esta diferencia no es exclusiva del punto más delgado de la superficie posterior si no que es persistente en los otros 3 puntos medidos en ambas poblaciones (miopes e hipermetros).

Por último la mejor síntesis sobre qué tan cercano es el acople la da la RMS-P en la población normal. Teniendo en cuenta que este es un valor promedio de todos los valores de elevación tomados, permite ver un panorama más general de que tan cerca está todo el cuerpo de referencia (y no un solo punto) con la córnea estudiada. En la población hipermetrope la mediana de la RMS-P del ETEFMA es $4.58 \mu\text{m}$ (esto quiere decir que al promediar todos los valores de elevación obtenidos, las córneas se alejan $4.58 \mu\text{m}$ del cuerpo de referencia). Del ETMA es $4.18 \mu\text{m}$ y de la EMA es $16.1 \mu\text{m}$. Estos resultados muestran que en promedio la esfera se aleja de la córnea estudiada un poco más de 3.5 veces cuando se compara con los cuerpos basados en el elipsoide tórico. En la población miope las diferencias son un poco menores pero similares. La mediana de la RMS-P con el ETEFMA es $4.07 \mu\text{m}$, con el ETMA es $3.73 \mu\text{m}$ y con la EMA es $13.7 \mu\text{m}$. Aquí la diferencia es también de casi 3.5 veces.

Todos los datos anteriores corroboran que los cuerpos de referencia basados en el elipsoide tórico se acoplan de manera más exacta a una córnea normal. Esto se debe a que la córnea no es una esfera. Su superficie es prolata/elipsoide (siendo más curva en el centro y aplanándose hacia la periferia) y tórica (la curvatura es diferente en los meridianos) (254). Obviamente para la selección del cuerpo de referencia, no es

suficiente con escoger el más parecido a la forma real de la córnea. Esto se tiene que traducir en una mayor sensibilidad a la hora de detectar la enfermedad.

Analizando los valores obtenidos se puede apreciar como el ETEFMA supera a los otros cuerpos en la gran mayoría de los puntos medidos. En la población miope, El ETEFMA es más sensible que el ETMA y la EMA en todos los puntos analizados excepto en la elevación tomada en el ápex posterior en donde la EMA tiene 74.4% frente a 73.2% del ETEFMA, sin embargo este punto es de los que tienen peores sensibilidades con todos los cuerpos de referencia y no es recomendable su uso. Entre la EMA y el ETMA, la EMA presenta sensibilidades más altas en todos los puntos medidos. En la especificidad el ETEFMA no es superado por ninguno de los otros cuerpos de referencia en ningún punto, lo mismo pasa con el VPP, en donde el ETEFMA obtiene siempre mejores resultados. En el VPN, el ETEFMA vuelve a tener mejores resultados en la mayoría de puntos medidos excepto de nuevo en el ápex posterior que como ya se comentó tiene poca relevancia por su baja sensibilidad con cualquiera de los cuerpos.

En la población hipermétrope, se presentan hallazgos similares. La sensibilidad del ETEFMA vuelve a ser superior a los otros 2 cuerpos de referencia en todos los puntos excepto en el punto anterior más delgado en donde tiene la misma sensibilidad que la EMA con un 88.9% y sin embargo la especificidad en este mismo punto es mejor con el ETEFMA con 96.4% frente al 89.3% de la EMA. Comparando la EMA con la ETMA, la sensibilidad de la EMA es mejor en 3 puntos (AA, AP y PAMD), tienen la misma sensibilidad en el PPMD y en cambio la ETMA presenta mejor sensibilidad midiendo la RMS-P. En cuanto a especificidad y VPN el ETEFMA supera a los otros cuerpos en la mayoría de puntos medidos y solo se encuentra ligeramente superada en las elevaciones medidas en el ápex corneal.

Cuando analizamos los diferentes puntos medidos independiente de los cuerpos de referencia, nos encontramos que en general las mediciones realizadas en el ápex corneal, tanto en su superficie anterior como posterior, son las que peores resultados obtienen en términos de sensibilidad. Si se compara la superficie anterior con la superficie posterior, los resultados son persistentemente mejores con la superficie posterior. Entonces cuando se trata de puntos específicos en la córnea, los mejores resultados se obtienen midiendo la elevación posterior en el punto más delgado de la córnea. Los resultados de la RMS-P, son mejores que los obtenidos en el ápex y cuando se compara con el punto más delgado de la córnea tiene resultados similares aunque en general se ve superado por la elevación posterior. Este es el caso para el ETEFMA y la EMA que tienen sus mejores resultados midiendo la elevación posterior en el PPMD. La excepción se da con el ETMA en donde la RMS-P es la más sensible.

La razón por la que la elevación posterior en el punto más delgado es el punto de medición más sensible en la mayoría de cuerpos de referencia, se explicaría por diversos motivos. Alrededor del punto más delgado de la córnea es donde se están realizando los cambios patológicos y por ende donde más alteradas estarán todas las mediciones (24). Precisamente, los desarrollos más recientes han centrado su trabajo en esta área con tecnologías como la Proyección de Ectasia Mejorada de Belin/Ambrosio o las nuevas mediciones para detectar progresión “El ABCD grading system” (176, 183, 184). En cuanto a por qué la cara posterior tiene mejores resultados que la cara anterior se explica por la adaptación que realiza el epitelio corneal. Dentro de sus funciones, el epitelio busca regularizar la superficie corneal, engrosándose para cubrir zonas excavadas o adelgazándose para aplanar protrusiones (163, 256). Esto hace que los cambios tempranos sean “ocultados” en la superficie anterior mientras que la superficie posterior no cuenta con ningún mecanismo parecido.

Los datos del estudio dejan en claro entonces que el elipsoide toroidal con excentricidad fija de mejor ajuste es el mejor cuerpo de referencia. Sin embargo entre tantos datos obtenidos, lo que finalmente interesa en la práctica clínica es saber cuál

es el mejor punto de medición para usar. Si se escogen los mejores resultados en cada cuerpo de referencia (el punto de medición con mejor sensibilidad y especificidad) y se hace una comparación entre los mejores resultados de cada cuerpo de referencia, se obtiene el siguiente ranking ordenado de mayor a menor.

Población miope:

1. ETEFMA midiendo la elevación posterior en el punto más delgado con un punto de corte/umbral de 8 μm .
2. EMA midiendo la elevación posterior en el punto más delgado con un punto de corte/umbral de 17.5 μm .
3. ETMA midiendo la RMS-P con un punto de corte/umbral de 5.87 μm .

Población hipermetrope:

1. ETEFMA midiendo la elevación posterior en el punto más delgado con un punto de corte/umbral de 6.5 μm .
2. EMA midiendo la elevación posterior en el punto más delgado con un punto de corte/umbral de 16.5 μm .
3. ETMA midiendo la RMS-P con un punto de corte/umbral de 5.79 μm .

Comparación con Otros Estudios

Hasta el momento, tras búsquedas exhaustivas, solo se han logrado identificar tres estudios que realizan comparaciones entre los diferentes cuerpos de referencia sobre su capacidad diagnóstica para diferenciar población normal y población con queratocono (ver Tabla VI-1). De estos tres estudios, el de Kovacs et al y el de Smadja

et al, solo comparan la EMA con el ETMA. Solo Sideroudi et al han estudiado también el ETEFMA (entre otros cuerpos de referencia que incluyó en su estudio).

Este estudio presenta resultados muy similares a los encontrados por Sideroudi et al (21). El cuerpo de referencia con mayor sensibilidad y mejor rendimiento diagnóstico es el ETEFMA realizando la medición en el PPM. El punto de corte entre ambos estudios es ligeramente diferente. La diferencia radica posiblemente en la diferencia entre nuestras poblaciones. Mientras Sideroudi no diferenció la población de estudio entre miopes e hipermétropes, este estudio si lo hizo y como se ha demostrado en esta investigación así como en publicaciones previas, estas poblaciones tienen un comportamiento diferente (22, 23). Es así como sin diferenciar según refracción, Sideroudi establece un punto de corte 7 μm de elevación posterior. Aquí se establece que el punto de corte es 8 μm para miopes y 6.5 μm para hipermétropes. Si la población de este estudio se analizara como un todo, es muy posible que el punto de corte obtenido sería 7 μm o muy cercano a 7 μm . Sin embargo como el ETEFMA tiene mejor acople y sus rangos de normalidad son más cortos, una diferencia de una pocas micras en el punto de corte puede terminar incluyendo o excluyendo a una franja importante de la población. Si se quiere hacer un diagnóstico más exacto, se hace importante entonces diferenciar entre miopes e hipermétropes utilizando diferentes puntos de corte para estas dos poblaciones.

A pesar de las similitudes con el estudio de Sideroudi et al, hay una gran diferencia cuando se compara este estudio con los de Kovacs et al y Smadja et al. Ellos no usaron el ETEFMA pero si encontraron que el ETMA es mejor que la EMA y sin embargo en este estudio la EMA tiene mejor rendimiento diagnóstico que el ETMA. Cuando vemos los resultados de Sideroudi et al, en su estudio también la EMA tiene mejores resultados que el ETMA. (19, 21, 257)

Tabla VI – 1: Estudios comparativos de los cuerpos de referencia				
Autor	Parámetros			
	Topógrafo	Cuerpos Estudiados	Cuerpo más sensible y punto medido	Umbral
Kovacs et al (19)	Pentacam	EMA ETMA	ETMA en PPMD	9.5 μm
Sideroudi et al (21)	Pentacam	EMA ETMA EETFMA ELMA TMA	EETFMA en PPMD	7 μm
Smadja et al (20)	Galilei	EMA ETMA	ETMA en EMP	16 μm

ELMA = elipsoide de mejor ajuste; EMA = esfera de mejor ajuste; EMP = elevación máxima posterior; EETFMA = elipsoide tórico con excentricidad fija de mejor ajuste; ETMA = elipsoide toroidal de mejor ajuste; PPMD = punto posterior más delgado; TMA = toroide de mejor ajuste.

Siendo la EMA, el cuerpo de referencia que más se ha usado en la práctica clínica, es relevante comparar los resultados que el uso de la esfera obtuvo en este estudio con respecto a otros estudios. El grupo de Belin es quien describió que los valores de elevación difieren en la población miope e hipermetrope, el resto de estudios unifican sus poblaciones y por ende es con los estudios del grupo de Belin con quien mejor se puede comparar nuestra población. (22, 23, 139) sin embargo no todo es igual en el diseño de ambos estudios, el estudio de Belin clasifica a los pacientes como normales basado en criterios clínicos mientras que este estudio lo hace en criterios tomográficos. La otra diferencia radica en que Belin no compara con una población con queratocono y sugiere sus puntos de corte basados solamente en cuanto se alejan de la normalidad.

En la población miope, Belin publica en el capítulo 6 de su libro que el 95% de la población tiene una elevación en el punto posterior más delgado por debajo de 13 μm (139). Nuestro estudio encuentra exactamente el mismo resultado con 13.0 μm . Lo

mismo se aplica si se analiza el valor de 3 desviaciones estándar (DS) sobre la media (99.7% de la población). Belin describe este valor en 17.7 μm y este estudio lo sitúa en 17.74 μm . Ambos resultados son prácticamente iguales. Sin embargo quizás el dato más relevante en la comparación es el que aporta este estudio que si hizo la comparación con una población miope con queratocono, encontrando que el punto de corte ideal es 17.5 μm . Este valor es muy similar al resultado de 3 DS sobre la población normal que publica Belin y que sugiere como punto de corte.

En la población hipermétrope, aunque también se encuentran similitudes, hay diferencias relevantes. Kim, quien encabeza la publicación del grupo de Belin, muestra que los rangos de normalidad en esta población son más amplios. En este estudio también se observó lo mismo. Sin embargo los números son diferentes. Mientras que Kim establece que los valores de 2 DS por encima de la media en la elevación posterior en el punto más delgado de la córnea están en 22.1 μm , este estudio establece las 2 DS sobre la media en 17.95 μm . Por último 3 DS por encima de la media da un valor de 27.8 μm en el estudio de Kim y de 22.86 μm en este. El porqué de estas diferencias puede ser explicado por dos diferencias entre los estudios. La primera es que nuestras poblaciones no son exactamente iguales. Kim en su estudio excluyó a los astigmatas mixtos de su población hipermétrope (22). Los valores de normalidad de esta población, permanecían entonces como una incógnita. Este estudio realizó pruebas para determinar si esta población debía tratarse como una población diferente a la miope e hipermétrope pero encontró que su comportamiento en las mediciones en el punto posterior más delgado no se diferenció estadísticamente de la población hipermétrope y por eso terminaron agrupadas. De todas maneras aunque las poblaciones no son exactamente las mismas, al encontrar este estudio que no hay diferencias significativas entre los hipermétropes y los astigmatas mixtos, esta diferencia en la población no ha debido tener mucho peso en las diferencias. El posible factor más influyente es la diferencia en los criterios de inclusión. Mientras que Kim, al igual que en el estudio de la población miope considera normalidad basado en exploración clínica e historia familiar normal, nuestro estudio añadió a lo anterior normalidad tomográfica. Fue precisamente con el tomógrafo que se podía ver como

pacientes hipermétropes, con elevaciones posteriores altas pero con apariencia clínica normal (agudezas visuales de 1.0, sin alteraciones corneales ni historia familiar, etc), presentaban alteraciones en varios de los otros criterios tomográficos como el índice I/S (inferior/superior) o los datos de progresión paquimétrica. Basado en lo anterior, es posible que en el estudio de Kim hayan entrado pacientes con alteraciones subclínicas no detectables en un examen clínico.

Independiente de las diferencias en las cifras entre ambos estudios. Lo que si queda claro, es que los rangos de normalidad en la población hipermetrope son más amplios que en la población miope. Si nos basamos entonces solamente en la población normal para determinar los puntos de corte para lo que se debe considerar anormal, tendríamos que el umbral en la población hipermetrope es más alto que en la población miope. No obstante, los resultados de este estudio demuestran que a pesar de que la población hipermetrope se mueve en un rango de normalidad más amplio, sus puntos de corte para la población con queratocono son menores a lo esperable si se basarán solo en la población normal e incluso son también menores que en la población miope. Tomando el punto posterior más delgado con la EMA y usando solo los datos de población normal, el estudio de Kim tendría un punto de corte en 27.8 μm y este estudio un punto de corte en 22.86 μm . Al realizar una curva ROC del grupo hipermetrope comparando la población normal con la población con queratocono, se encuentra que el punto de corte con mejor rendimiento diagnóstico es 16.5 μm (con la EMA), menor que cuando se estable el punto de corte basado exclusivamente en la población normal según el estudio de Kim (27.8 μm) o este mismo estudio (22.86 μm). El umbral es incluso menor al de la población miope (17.5 μm) a pesar de que la población hipermetrope presenta rangos más amplios.

Con el ETEFMA pasa lo mismo, sus rangos de normalidad son más amplios en la población hipermetrope en comparación con la miope y sin embargo el punto de corte en el punto posterior más delgado es de 6.5 μm mientras que en la población miope es de 8 μm . Resaltar esta diferencia es importante ya que lo que sugerían los estudios

que demostraban diferencias entre las poblaciones miopes e hipermétropes es que los puntos de corte debían ser más altos para la población hipermetrope y sin embargo este estudio demuestra que aunque las diferencias efectivamente son ciertas, el punto de corte en la población hipermetrope es en realidad menor que en la población miope.

Es Cierto que el Elipsoide Tórico Puede Esconder El Cono?

Al iniciar este estudio, desde el punto de vista teórico se esperaba que los 2 cuerpos de referencia basados en elipsoide tórico (ETMA y ETEFMA) fueran superiores que la esfera (EMA). La superioridad del ETMA sobre la EMA había sido establecida en los estudios de Kovacs et al y Smadja et al (19, 20). Sin embargo los resultados de este estudio mostraron que el rendimiento diagnóstico del ETMA es menor que la EMA. Solo en la población hipermetrope el ETMA muestra mejor sensibilidad que la EMA, pero a costa de peor especificidad, por lo que su rendimiento diagnóstico (área bajo la curva) termina siendo menor.

Cuando se analizan los resultados de Sideroudi et al que al igual que este estudio incluye EMA, ETMA y ETEFMA (entre otros cuerpos), Sideroudi et al encuentran que el ETEFMA tiene la mejor sensibilidad. También al igual que este estudio pero a diferencia de lo publicado por Kovacs et al y Smadja et al, describen como la EMA (esfera) supera al otro cuerpo basado en el elipsoide tórico, el ETMA.

Durante la fase de recolección de datos se encontró lo que podría ser la explicación al menor rendimiento diagnóstico del ETMA. Aunque el Pentacam permite exportar de forma automática a excel una gran cantidad de datos, no toda la información es exportable. Los datos de elevación se cuentan entre la información que requiere una recopilación de forma manual. Esto implicaba que había que entrar en cada paciente, recolectar los datos de elevación con uno de los cuerpos de referencia y luego ir

cambiando a los otros cuerpos. Este proceso permitía ver como se comportaban los 3 cuerpos de referencia en un mismo paciente. Fue así como se notó que en algunos casos el ETMA escondía el cono, esto sin embargo no se observó en ningún caso con la EMA ni con el ETEFMA. Un ejemplo de lo anterior sucediendo en la población miope se puede ver en la Figura VI-2. Esto mismo se observa también en la población hipermetrope como se muestra en la figura VI-3.

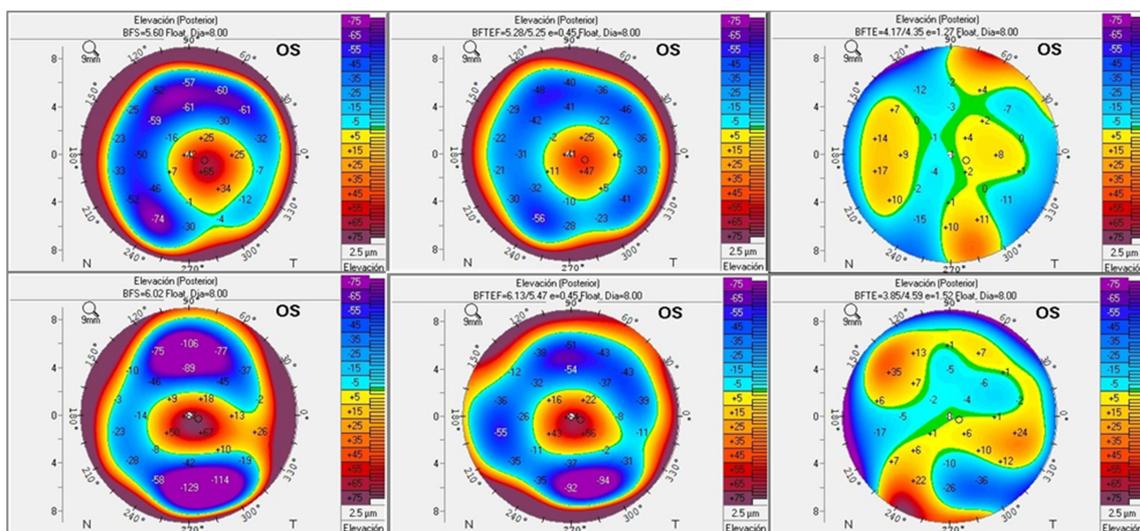


Figura VI-2: La línea de arriba muestra los datos de elevación posterior cuando se miden con la EMA (izquierda), ETEFMA (centro) y ETMA (derecha) en un mismo paciente de la población miope. Se puede ver claramente como el cono resalta en la EMA y el ETEFMA. Por el contrario no se observa ningún cono con el ETMA. Esta misma situación (del ETMA escondiendo el cono), se puede observar en otro paciente en las imágenes inferiores.

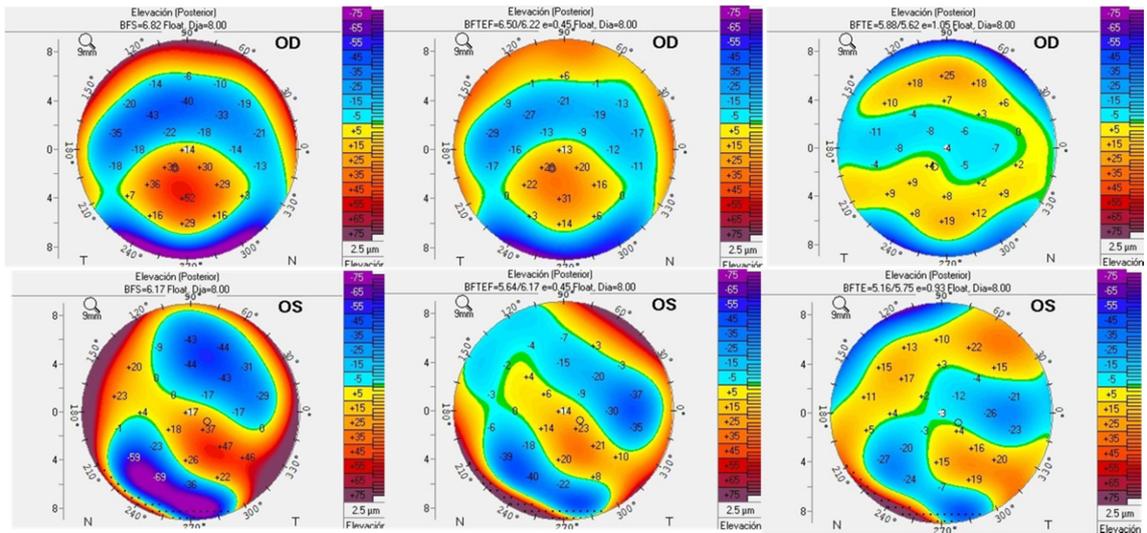


Figura VI-3: Al igual que en la figura VI-2 pero en la población hipermétrope, se muestra en las columnas de la izquierda la EMA, en el centro el ETEFMA y en la derecha el ETMA. Cada fila corresponde a un paciente diferente. Se puede observar como en el punto más delgado la EMA y el ETEFMA presentan elevaciones patológicas (conos) mientras que en el ETMA vuelve a esconder el cono.

Los hallazgos que muestran las Figuras VI-2 y VI-3 ayudan a entender los resultados clínicos del estudio y de donde provienen las diferencias en la capacidad diagnóstica de cada uno de los cuerpos de referencia. La clave desde luego reside en la forma de la córnea y la forma de los cuerpos de referencia. La córnea es prolata, esto quiere decir que es más curva en el centro y se va aplanando hacia la periferia (254). El elipsoide es una forma geométrica que expresa lo mismo. Quizás los oftalmólogos estamos más familiarizados con el término “asfericidad” que tiene el mismo significado y solo es una variación en la forma de expresión matemática. La córnea es además tórica o astigmática, lo que quiere decir que tiene una diferencia en su curvatura en sus meridianos, usualmente a 90°. Un elipsoide tórico tiene entonces la misma forma que una córnea normal, es más curvo en el centro, aplanándose hacia la periferia y también presenta diferentes curvaturas a medida que uno se mueve entre los meridianos. El ETMA es una opción en la que el elipsoide tórico tiene completa libertad para buscar el mejor ajuste con la córnea estudiada, al tener este cuerpo de referencia la capacidad de modificarse para acoplarse de la mejor manera y ser la forma

geométrica que mejor simula la córnea, puede suceder que el acople sea tan exacto que termine escondiendo el cono como efectivamente se aprecia gráficamente en las Figuras VI-2 y VI-3 perjudicando así su capacidad diagnóstica, algo que describe el Dr Belin en el capítulo 3 de su libro (139).

Al apreciar la forma en que el elipsoide tórico (ETMA) puede llegar a esconder el cono, surge la pregunta de por qué lo mismo no sucede con el elipsoide tórico con excentricidad fija (ETEFMA). La clave está en la excentricidad. Retomando lo explicado en pacientes y métodos, excentricidad es la medida de cuanto difiere una elipse de un círculo (en este caso un elipsoide de una esfera). Una excentricidad de "0" sería un círculo y a medida que aumenta la excentricidad va "alargándose" la elipse hasta el límite de una excentricidad de "1" en donde deja de ser elipse y se convierte en parábola. El elipsoide tórico (ETMA) puede variar su excentricidad para mejor adaptarse a la córnea estudiada, en cambio el ETEFMA tiene unos valores fijos de excentricidad basados en los valores esperados en la población normal (249). Este valor fijo de excentricidad basado en la población normal permite que este cuerpo de referencia se adapte muy bien a las córneas normales pero impide que adopte la forma patológica de las córneas ectásicas y por lo tanto no solo no esconde el cono sino que permite detectarlo de forma más temprana.

La esfera (EMA) se encuentra en un punto intermedio. Por un lado no tiene el problema de adoptar la misma forma de la córnea estudiada (ya que la córnea no es una esfera) y esconder el cono como lo hace el ETMA. Sin embargo, al no tener la misma forma de la córnea y realizar un acople más inexacto, presenta unos rangos de normalidad con mayor variabilidad que terminan disminuyendo su capacidad para detectar los cambios tempranos cuando se compara con el ETEFMA. Todo lo anterior, permite entender por qué el ETEFMA ocupa el primer lugar seguido de la EMA y por último el ETEFMA.

Queratocono Subclínico

Este estudio no incluyó un grupo de queratocono subclínico que permita comparar con el grupo normal para determinar los puntos de corte en esta población. Sin embargo los datos de la población normal podrían permitir una aproximación pues en la población miope los valores de normalidad casi no se sobrelapan con los de la población con queratocono. Es por esto que los valores extremos de la población normal (3 DS sobre la media) es muy similar al punto de corte que resulta de las curvas ROC entre población normal y población con queratocono.

Sabiendo que el ETEFMA es el cuerpo de referencia con mejor sensibilidad y que el punto más sensible es la elevación posterior en el punto más delgado de la córnea, sus valores en la población normal miope permiten definir rangos en los que una córnea se debería considerar sospechosa. Partiendo de esta base, tenemos que solamente el 5% de la población normal tiene una elevación posterior mayor a 5 μm y un 3% tiene una elevación mayor a 6 μm . Dependiendo de las necesidades en cuanto a mayor o menor sensibilidad estos dos valores pueden usarse como puntos de corte para considerar un paciente como sospechoso.

En cambio en el grupo de hipermétropes, los valores de la población normal y la población con queratocono se sobrelapan en mayor grado que en la población miope. Mientras que en la población miope, el punto de corte de los pacientes con queratocono se corresponde aproximadamente con 3 DS por encima de la media, en la población hipermetrope es de tan solo 2 DS por encima de la media. Esto hace más difícil estimar un punto de corte para el queratocono subclínico solamente basado en la población normal. Para la población hipermetrope lo más recomendable sería un estudio incluyendo ambas poblaciones (normal y subclínico), para mediante una comparación directa determinar el punto de corte.

Añadido a todo lo anterior, hay que tener en cuenta que en la población con queratocono subclínico, cualquier punto de corte incluirá a un porcentaje importante de población normal. Si para el diagnóstico del queratocono, es recomendable usar varios parámetros y no solo la elevación posterior, para el grupo de queratocono subclínico se vuelve aún más importante la valoración de la mayor cantidad de parámetros posibles ya que son pacientes que aun van a presentar varias de sus mediciones e índices en rango normal.

Escalas de Color

Aunque la correcta interpretación de los mapas de elevación exige conocer los valores normales y los valores patológicos, los tomógrafos presentan los mapas con una escala de colores asociados a un rango de valores. Con esto se logra una interpretación más intuitiva de los resultados. Estos colores permiten por ejemplo sin necesidad de ver los números identificar patrones como por ejemplo el “donut” que se ve tras cirugía refractiva (258, 259). En el caso de pacientes con queratocono, el cono se suele observar en los mapas de elevación como una zona circular inferotemporal con tonalidades que se mueven hacia el rojo a medida que se aproxima al centro del cono. Estos patrones permiten a los oftalmólogos identificar anomalías más fácilmente, especialmente en aquellos no especializados en córnea o cirugía refractiva.

La escala de colores es modificable. Ofrece varios estilos (American Style, Belin Intuitive, etc.), 3 opciones en cuanto al número de colores (61, 31 y 15 colores) y los escalones de micras que determinan cada cuantas micras de elevación cambia el color (2.5, 5.0, 10 y 25 μm). En términos generales se suele usar la opción de 61 colores con cambios cada 2.5 μm (ver Figura VI-4). Con esta opción, las tonalidades de color rojizo empiezan a aparecer de forma tenue alrededor de las 20 μm de elevación posterior, lo cual coincide con el rango de valores en el cual las elevaciones con la esfera de mejor ajuste (EMA) empiezan a considerarse patológicas. Visualmente esto facilita a cualquier oftalmólogo sospechar de un queratocono.

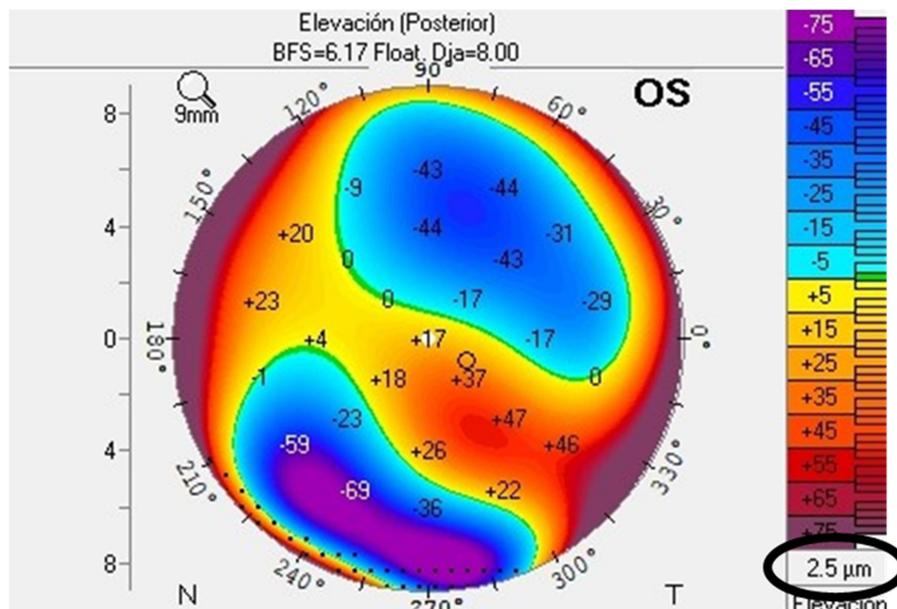


Figura VI-4: Se muestra la barra de colores a la derecha con la opción de 61 colores en una EMA. El ovalo negro muestra la selección de los escalones en micras según el cual cambian los colores. Las modificaciones de estos parámetros se pueden realizar parándose sobre la barra de colores y oprimiendo el click derecho del ratón.

Con el elipsoide tórico con excentricidad fija de mejor ajuste (EETFMA) como el rango de valores es más pequeño, estas escalas de colores se vuelven menos intuitivas para este cuerpo de referencia. Con elevaciones posteriores de alrededor de 8 o 10 μm , los colores serían de un tono de amarillo que tradicionalmente se ha considerado normal. Es por esta razón que sería conveniente crear un nuevo escalón cada 1.5 μm para el cambio de colores. Esta modificación haría que los tonos rojizos en vez de mostrarse a partir de las 20 μm de elevación posterior, lo hagan a partir de 9 μm . De esta forma los tonos rojizos comienzan a aparecer cuando las córneas empiezan a estar en rangos patológicos y el efecto visual sería muy similar con el EETFMA a lo que los oftalmólogos están acostumbrados a ver con la EMA.

Sesgos

Este estudio posee los sesgos inherentes a un estudio retrospectivo. Al utilizar información recopilada durante la práctica clínica sin que se siga un protocolo como se puede realizar en estudios prospectivos, fue muy frecuente encontrar lagunas en la información.

En muchos casos no se pudieron incluir pacientes por la falta de información, por ejemplo pacientes que cumplían todos los criterios excepto que no contaban con datos de refracción para poder definir si eran miopes o hipermétropes. También pacientes usuarios de lentes de contacto en quienes no constaba cuanto tiempo habían dejado usar las lentes de contacto antes de la tomografía, entre otras situaciones.

Por otro lado, la falta de información, también pudo ocasionar que se incluyeran pacientes que tuvieran algún criterio de exclusión pero dicha información no se encontraba en la historia. Por ejemplo es posible que hubiera historias que no especificaran que un paciente era usuario de lentes de contacto o contará con alguna otra alteración que pudiera alterar la tomografía y ese paciente terminaba incluido en el estudio. La ventaja con este tipo de sesgos es que como cada paciente era valorado con los 3 diferentes cuerpos de referencia, cualquier alteración que hubiera podido tener, hubiera afectado de igual forma a todos los cuerpos estudiados.

De entre todos los sesgos identificados, probablemente el más importante, es la falta de definición de queratocono en la comunidad científica. El queratocono carece de criterios unificados de diagnóstico. Cada estudio realizado sobre el tema, suele utilizar sus propios criterios, algunos basándose solo en criterios clínicos, otros tomográficos o una mezcla de ambos (19-22, 167, 173, 260, 261). De hecho la dificultad en crear un criterio unificado quedó patente en el consenso global sobre el queratocono y las enfermedades ectásicas. Esta fue una reunión de expertos en la materia que

básicamente en lo único que lograron ponerse de acuerdo con respecto a los criterios diagnósticos es que el queratocono exige la presencia de elevación posterior (14).

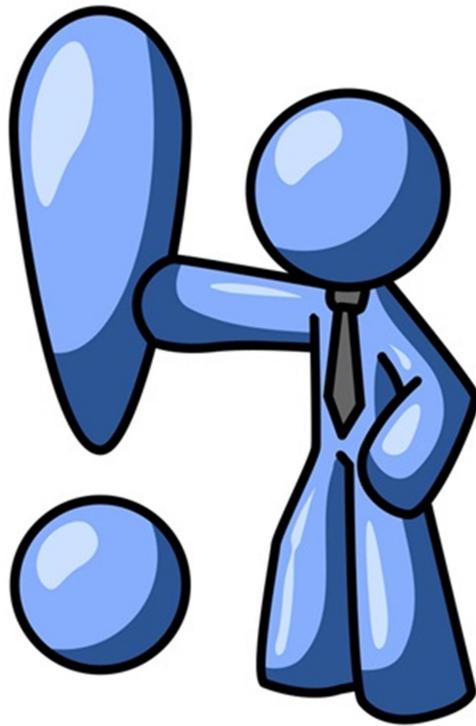
La opción de usar criterios clínicos para la inclusión de pacientes, no era adecuada puesto que las alteraciones clínicas no necesariamente están presentes en los estadios tempranos de la enfermedad, siendo esta nuestra población objetivo. Por esta razón se usaron parámetros tomográficos, sin embargo al incluir pacientes basándose en parte en los mismos criterios que el estudio iba a poner a prueba (los mapas de elevación), se corría el riesgo de sesgar el estudio a favor del cuerpo de referencia con el que más familiarizado se está en el servicio de oftalmología de nuestro hospital (la esfera). Para evitar este sesgo lo que se hizo fue no usar valores fijos de elevación posterior con ningún cuerpo de referencia durante la selección sino aceptar valores cercanos a los valores establecidos como patológicos más alteraciones patológicas en otros parámetros que no tuvieran que ver con la elevación como por ejemplo los índices de progresión paquimétrica, índice inferior/superior etc.

Investigaciones Futuras

Este estudio realiza una comparación entre los cuerpos de referencia que se usan en los mapas de elevación y que suelen ser en los que se basan la mayoría de oftalmólogos para realizar las labores de tamizaje. Tras establecer este estudio la ventaja del ETEFMA sobre la EMA, que es el cuerpo de referencia más usado en la práctica clínica el siguiente paso sería comparar contra técnicas más avanzadas de detección basadas en los mapas de elevación como la Proyección de Ectasia Mejorada de Belin Ambrosio (BAD Display por sus siglas en inglés) que ya fue explicada en la introducción.

Esta herramienta se considera más sensible que la EMA y varios estudios han explorado su uso. Incluso se desarrolló un nuevo índice buscando integrar la información tomográfica con la biomecánica corneal para aumentar la sensibilidad diagnóstica (176, 251, 253, 261-263). La idea del BAD es que si se observa algo sospechoso en los mapas de elevación tradicionales se pasaría a observar esta herramienta que permite resaltar los cambios patológicos con mayor sensibilidad. Su uso no está tan orientado hacia las labores de tamizaje, si no como el siguiente paso para corroborar una tomografía sospechosa.

El BAD y el ETEFMA comparten cierta similitud en sus principios. El BAD lo que hace es de forma activa excluir la zona del cono de los cálculos para la creación de la superficie de referencia. El ETEFMA, hace algo parecido, pues al tener una excentricidad fija impide que la superficie de referencia incluya la forma del cono dentro de sus cálculos. Sería interesante entonces comparar ambas superficies de referencia para saber si el comportamiento del ETEFMA es igual o mejor al del BAD. El ETEFMA sería más ventajoso que el BAD incluso si su capacidad diagnóstica es solamente igual y no mayor. Esto se debe a que permitiría una evaluación más rápida al obviar el paso de valorar con la EMA y luego pasar al BAD si se observa algo sospechoso. Esta línea de investigación debería ser el siguiente paso tras los resultados de este estudio. Posteriormente, sería también interesante evaluar cómo funciona la integración del ETEFMA con los parámetros biomecánicos.



VII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

- Los valores de normalidad y los puntos de corte entre población normal y población con queratocono obtenidos con los cuerpos basados en el elipsoide tórico, son diferentes entre la población miope e hipermetrope/astigmata mixta. Estas poblaciones deben manejarse por ende de forma separada, como ya se había demostrado cuando se usa la esfera.
- Las mediciones realizadas en el ápex córnea son las que presentan menor sensibilidad y especificidad. Los mejores resultados se obtienen midiendo la elevación posterior en el punto más fino de la córnea en el caso del elipsoide tórico con excentricidad fija y de la esfera. El elipsoide tórico logra su mejor sensibilidad con la RMS de las elevaciones posteriores.
- Entre los 3 cuerpos de referencia estudiados el cuerpo de referencia más sensible y específico es el **elipsoide tórico con excentricidad fija**, tanto para la población miope como la hipermetrope. Si se escogen los mejores resultados en cada cuerpo de referencia (el punto de medición con mejor sensibilidad y especificidad) y se hace una comparación entre los mejores resultados de cada cuerpo de referencia, se obtiene el siguiente ranking ordenado de mayor a menor.

Población miope:

1. ETEFMA midiendo la elevación posterior en el punto más delgado con un punto de corte/umbral de 8 μm .
2. EMA midiendo la elevación posterior en el punto más delgado con un punto de corte/umbral de 17.5 μm .
3. ETMA midiendo la RMS-P con un punto de corte/umbral de 5.87 μm .

Población hipermetrope:

1. ETEFMA midiendo la elevación posterior en el punto más delgado con un punto de corte/umbral de 6.5 μm .

2. EMA midiendo la elevación posterior en el punto más delgado con un punto de corte/umbral de $16.5 \mu\text{m}$.
 3. ETMA midiendo la RMS-P con un punto de corte/umbral de $5.79 \mu\text{m}$.
- Parte de la menor sensibilidad del elipsoide tórico frente al elipsoide tórico con excentricidad fija y la esfera se debe a que es capaz de acoplarse de forma tan similar a la córnea estudiada, incluso siendo patológica (involucra en sus cálculos los valores patológicos), que en ocasiones llega a esconder el cono.
 - El elipsoide tórico elude este problema al tener un valor de excentricidad fija basada en córneas normales que le impide tomar la forma de córneas patológicas.
 - La esfera también incluye los cálculos de la zona patológica pero al ser una figura geométrica diferente a la córnea (asférica/elipsoide) no llega a acoplarse de forma tan exacta por lo que tampoco oculta el cono.



VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986;101(3):267-73.
2. 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):91-7.
3. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Sterling J, Gordon MO, Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study G. Changes in the quality-of-life of people with keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(4):611-7.
4. Tan JCK, Nguyen V, Fenwick E, Ferdi A, Dinh A, Watson SL. Vision-Related Quality of Life in Keratoconus: A Save Sight Keratoconus Registry Study. *Cornea.* 2019;38(5):600-4.
5. Corcoran KJ. Macroeconomic landscape of refractive surgery in the United States. *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(4):249-54.
6. Schmitt-Bernard CF, Lesage C, Arnaud B. Keratectasia induced by laser in situ keratomileusis in keratoconus. *J Refract Surg.* 2000;16(3):368-70.
7. Seiler T, Quurke AW. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 1998;24(7):1007-9.
8. Chiang RK, Park AJ, Rapuano CJ, Cohen EJ. Bilateral keratoconus after LASIK in a keratoconus patient. *Eye Contact Lens.* 2003;29(2):90-2.
9. Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology.* 2008;115(1):37-50.
10. Huseynli S, Salgado-Borges J, Alio JL. Comparative evaluation of Scheimpflug tomography parameters between thin non-keratoconic, subclinical keratoconic, and mild keratoconic corneas. *Eur J Ophthalmol.* 2018;28(5):521-34.
11. Mihaltz K, Kovacs I, Takacs A, Nagy ZZ. Evaluation of keratometric, pachymetric, and elevation parameters of keratoconic corneas with pentacam. *Cornea.* 2009;28(9):976-80.
12. Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(5):789-95.
13. Ucakhan OO, Cetinkor V, Ozkan M, Kanpolat A. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(6):1116-24.
14. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R, Jr., Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015;34(4):359-69.
15. Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, Igarashi A. Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(4):459-63.
16. Salouti R, Nowroozadeh MH, Zamani M, Fard AH, Niknam S. Comparison of anterior and posterior elevation map measurements between 2 Scheimpflug imaging systems. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(5):856-62.
17. Nilforoushan MR, Speaker M, Marmor M, Abramson J, Tullo W, Morschauer D, et al. Comparative evaluation of refractive surgery candidates with Placido topography, Orbscan II, Pentacam, and wavefront analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(4):623-31.
18. Gupta N, Trindade BL, Hooshmand J, Chan E. Variation in the Best Fit Sphere Radius of Curvature as a Test to Detect Keratoconus Progression on a Scheimpflug-Based Corneal Tomographer. *J Refract Surg.* 2018;34(4):260-3.

19. Kovacs I, Mihaltz K, Ecsedy M, Nemeth 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.
20. Smadja D, Santhiago MR, Mello GR, Krueger RR, Colin J, Touboul D. Influence of the reference surface shape for discriminating between normal corneas, subclinical keratoconus, and keratoconus. *J Refract Surg.* 2013;29(4):274-81.
21. Sideroudi H, Labiris G, Giarmoukakis A, Bougatsou N, Kozobolis V. Contribution of reference bodies in diagnosis of keratoconus. *Optom Vis Sci.* 2014;91(6):676-81.
22. Kim J, Cortese M, W. Belin M, Ambrosio Jr R, Khachikian SS. Tomographic Normal Values for Corneal Elevation and Pachymetry in a Hyperopic Population. *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology.* 2011;2:130.
23. Gilani F, Cortese M, Ambrosio RR, Jr., Lopes B, Ramos I, Harvey EM, et al. Comprehensive anterior segment normal values generated by rotating Scheimpflug tomography. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(11):1707-12.
24. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297-319.
25. 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):140-5.
26. Imbornoni LM, McGhee CNJ, Belin MW. Evolution of Keratoconus: From Diagnosis to Therapeutics. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2018;235(6):680-8.
27. Wang M, T.S. S. Keratoconus and Keratoectasia. . Incorporated S, editor2009. 208 p.
28. Gokul A, Patel DV, McGhee CN. Dr John Nottingham's 1854 Landmark Treatise on Conical Cornea Considered in the Context of the Current Knowledge of Keratoconus. *Cornea.* 2016;35(5):673-8.
29. Gorskova EN, Sevost'ianov EN. [Epidemiology of keratoconus in the Urals]. *Vestn Oftalmol.* 1998;114(4):38-40.
30. Hashemi H, Heydarian S, Yekta A, Ostadimoghaddam H, Aghamirsalim M, Derakhshan A, et al. High prevalence and familial aggregation of keratoconus in an Iranian rural population: a population-based study. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2018;38(4):447-55.
31. 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):760-5.
32. Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol Suppl.* 1986;178:1-64.
33. Nielsen K, Hjortdal J, Aagaard Nohr E, Ehlers N. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85(8):890-2.
34. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond).* 2000;14 (Pt 4):625-8.
35. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Connor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye (Lond).* 2004;18(4):379-83.
36. Elbedewy HA, Wasfy TE, Soliman SS, Sabry MM, Awara AM, El Emam SY, et al. Prevalence and topographical characteristics of keratoconus in patients with refractive errors in the Egyptian delta. *Int Ophthalmol.* 2018.
37. Hori-Komai Y, Toda I, Asano-Kato N, Tsubota K. Reasons for not performing refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28(5):795-7.
38. Althomali TA, Al-Qurashi IM, Al-Thagafi SM, Mohammed A, Almalki M. Prevalence of keratoconus among patients seeking laser vision correction in Taif area of Saudi Arabia. *Saudi J Ophthalmol.* 2018;32(2):114-8.
39. Bamashmus MA, Saleh MF, Awadalla MA. Reasons for not performing keratorefractive surgery in patients seeking refractive surgery in a hospital-based cohort in "yemen". *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2010;17(4):349-53.

40. Rad AS, Jabbarvand M, Saifi N. Progressive keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 2004;20(5 Suppl):S718-22.
41. Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27(11):1796-802.
42. Spadea L, Cantera E, Cortes M, Conocchia NE, Stewart CW. Corneal ectasia after myopic laser in situ keratomileusis: a long-term study. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1801-13.
43. Said A, Hamade IH, Tabbara KF. Late onset corneal ectasia after LASIK surgery. *Saudi J Ophthalmol.* 2011;25(3):225-30.
44. Fink BA, Wagner H, Steger-May K, Rosenstiel C, Roediger T, McMahon TT, et al. Differences in keratoconus as a function of gender. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):459-68.
45. Hashemi H, Beiranvand A, Khabazkhoob M, Asgari S, Emamian MH, Shariati M, et al. Prevalence of keratoconus in a population-based study in Shahroud. *Cornea.* 2013;32(11):1441-5.
46. Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. *Cornea.* 2008;27(10):1109-13.
47. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am J Ophthalmol.* 2017;175:169-72.
48. Goto T, Klyce SD, Zheng X, Maeda N, Kuroda T, Ide C. Gender- and age-related differences in corneal topography. *Cornea.* 2001;20(3):270-6.
49. Ninn-Pedersen K. Relationships between preoperative astigmatism and corneal optical power, axial length, intraocular pressure, gender, and patient age. *J Refract Surg.* 1996;12(4):472-82.
50. Lim N, Vogt U. Characteristics and functional outcomes of 130 patients with keratoconus attending a specialist contact lens clinic. *Eye (Lond).* 2002;16(1):54-9.
51. Millodot M, Ortenberg I, Lahav-Yacouel K, Behrman S. Effect of ageing on keratoconic corneas. *J Optom.* 2016;9(2):72-7.
52. Olivares Jimenez JL, Guerrero Jurado JC, Bermudez Rodriguez FJ, Serrano Laborda D. Keratoconus: age of onset and natural history. *Optom Vis Sci.* 1997;74(3):147-51.
53. Malik NS, Moss SJ, Ahmed N, Furth AJ, Wall RS, Meek KM. Ageing of the human corneal stroma: structural and biochemical changes. *Biochim Biophys Acta.* 1992;1138(3):222-8.
54. Kotecha A, Elsheikh A, Roberts CR, Zhu H, Garway-Heath DF. Corneal thickness- and age-related biomechanical properties of the cornea measured with the ocular response analyzer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(12):5337-47.
55. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology.* 2013;120(9):1778-85.
56. DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(3):588-98.
57. Scroggs MW, Proia AD. Histopathological variation in keratoconus. *Cornea.* 1992;11(6):553-9.
58. Takahashi A, Nakayasu K, Okisaka S, Kanai A. [Quantitative analysis of collagen fiber in keratoconus]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1990;94(11):1068-73.
59. Chaerkady R, Shao H, Scott SG, Pandey A, Jun AS, Chakravarti S. The keratoconus corneal proteome: loss of epithelial integrity and stromal degeneration. *J Proteomics.* 2013;87:122-31.
60. Akhtar S, Bron AJ, Salvi SM, Hawksworth NR, Tuft SJ, Meek KM. Ultrastructural analysis of collagen fibrils and proteoglycans in keratoconus. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(7):764-72.
61. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(6):1948-56.

62. Morishige N, Wahlert AJ, Kenney MC, Brown DJ, Kawamoto K, Chikama T, et al. Second-harmonic imaging microscopy of normal human and keratoconus cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(3):1087-94.
63. Tamura Y, Konomi H, Sawada H, Takashima S, Nakajima A. Tissue distribution of type VIII collagen in human adult and fetal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32(9):2636-44.
64. Loh IP, Fan Gaskin JC, Sherwin T, McGhee CNJ. Extreme Descemet's membrane rupture with hydrops in keratoconus: Clinical and histological manifestations. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2018;10:271-5.
65. Tuft SJ, Gregory WM, Buckley RJ. Acute corneal hydrops in keratoconus. *Ophthalmology.* 1994;101(10):1738-44.
66. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (Lond).* 2015;29(7):843-59.
67. Tuori A, Virtanen I, Aine E, Uusitalo H. The expression of tenascin and fibronectin in keratoconus, scarred and normal human cornea. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235(4):222-9.
68. Maatta M, Heljasvaara R, Sormunen R, Pihlajaniemi T, Autio-Harmainen H, Tervo T. Differential expression of collagen types XVIII/endostatin and XV in normal, keratoconus, and scarred human corneas. *Cornea.* 2006;25(3):341-9.
69. Cheung IM, McGhee CN, Sherwin T. A new perspective on the pathobiology of keratoconus: interplay of stromal wound healing and reactive species-associated processes. *Clin Exp Optom.* 2013;96(2):188-96.
70. Cheung IM, McGhee C, Sherwin T. Deficient repair regulatory response to injury in keratoconic stromal cells. *Clin Exp Optom.* 2014;97(3):234-9.
71. Shoham A, Hadziahmetovic M, Dunaief JL, Mydlarski MB, Schipper HM. Oxidative stress in diseases of the human cornea. *Free Radic Biol Med.* 2008;45(8):1047-55.
72. Spector A, Garner WH. Hydrogen peroxide and human cataract. *Exp Eye Res.* 1981;33(6):673-81.
73. Gogia R, Richer SP, Rose RC. Tear fluid content of electrochemically active components including water soluble antioxidants. *Curr Eye Res.* 1998;17(3):257-63.
74. Crouch RK, Goletz P, Snyder A, Coles WH. Antioxidant enzymes in human tears. *J Ocul Pharmacol.* 1991;7(3):253-8.
75. Kuizenga A, van Haeringen NJ, Kijlstra A. Inhibition of hydroxyl radical formation by human tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28(2):305-13.
76. Richer SP, Rose RC. Water soluble antioxidants in mammalian aqueous humor: interaction with UV B and hydrogen peroxide. *Vision Res.* 1998;38(19):2881-8.
77. Kao WW, Vergnes JP, Ebert J, Sundar-Raj CV, Brown SI. Increased collagenase and gelatinase activities in keratoconus. *Biochem Biophys Res Commun.* 1982;107(3):929-36.
78. Buddi R, Lin B, Atilano SR, Zorapapel NC, Kenney MC, Brown DJ. Evidence of oxidative stress in human corneal diseases. *J Histochem Cytochem.* 2002;50(3):341-51.
79. Fabre EJ, Bureau J, Pouliquen Y, Lorans G. Binding sites for human interleukin 1 alpha, gamma interferon and tumor necrosis factor on cultured fibroblasts of normal cornea and keratoconus. *Curr Eye Res.* 1991;10(7):585-92.
80. 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):425-30.
81. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res.* 1999;69(5):475-81.
82. Wilson SE, He YG, Weng J, Li Q, McDowall AW, Vital M, 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):325-7.
83. Wilson SE, Kim WJ. Keratocyte apoptosis: implications on corneal wound healing, tissue organization, and disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(2):220-6.

84. Wojcik KA, Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP. Role of biochemical factors in the pathogenesis of keratoconus. *Acta Biochim Pol.* 2014;61(1):55-62.
85. Lema I, Duran JA, Ruiz C, Diez-Feijoo E, Acera A, Merayo J. Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea.* 2008;27(7):758-63.
86. Acera A, Vecino E, Rodriguez-Agirretxe I, Aloria K, Arizmendi JM, Morales C, et al. Changes in tear protein profile in keratoconus disease. *Eye (Lond).* 2011;25(9):1225-33.
87. Pannebaker C, Chandler HL, Nichols JJ. Tear proteomics in keratoconus. *Mol Vis.* 2010;16:1949-57.
88. Nishtala K, Pahuja N, Shetty R, Nuijts RM, Ghosh A. Tear biomarkers for keratoconus. *Eye Vis (Lond).* 2016;3:19.
89. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. Levels of lactoferrin, secretory IgA and serum albumin in the tear film of people with keratoconus. *Exp Eye Res.* 2012;96(1):132-7.
90. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom.* 2013;96(2):214-8.
91. Sherwin T, Brookes NH, Loh IP, Poole CA, Clover GM. Cellular incursion into Bowman's membrane in the peripheral cone of the keratoconic cornea. *Exp Eye Res.* 2002;74(4):473-82.
92. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. Are proteinases the reason for keratoconus? *Curr Eye Res.* 2010;35(3):185-91.
93. McMonnies CW. Inflammation and keratoconus. *Optom Vis Sci.* 2015;92(2):e35-41.
94. Loukovitis E, Sfakianakis K, Syrmakesi P, Tsotridou E, Orfanidou M, Bakaloudi DR, et al. Genetic Aspects of Keratoconus: A Literature Review Exploring Potential Genetic Contributions and Possible Genetic Relationships with Comorbidities. *Ophthalmol Ther.* 2018;7(2):263-92.
95. Kok YO, Tan GF, Loon SC. Review: keratoconus in Asia. *Cornea.* 2012;31(5):581-93.
96. Rabinowitz YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am.* 2003;16(4):607-20, vii.
97. Burdon KP, Vincent AL. Insights into keratoconus from a genetic perspective. *Clin Exp Optom.* 2013;96(2):146-54.
98. Karimian F, Aramesh S, Rabei HM, Javadi MA, Rafati N. Topographic evaluation of relatives of patients with keratoconus. *Cornea.* 2008;27(8):874-8.
99. 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):531-4.
100. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(13):2537-46.
101. 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):5063-6.
102. Kirby D, Jackson AP, Karbani G, Crow YJ. Mental retardation, keratoconus, febrile seizures and sinoatrial block: a previously undescribed autosomal recessive disorder. *Clin Genet.* 2005;67(5):448-9.
103. Brancati F, Valente EM, Sarkozy A, Feher J, Castori M, Del Duca P, et al. A locus for autosomal dominant keratoconus maps to human chromosome 3p14-q13. *J Med Genet.* 2004;41(3):188-92.
104. Hutchings H, Ginisty H, Le Gallo M, Levy D, Stoesser F, Rouland JF, et al. Identification of a new locus for isolated familial keratoconus at 2p24. *J Med Genet.* 2005;42(1):88-94.
105. Tynismaa H, Sistonen P, Tuupanen S, Tervo T, Dammert A, Latvala T, et al. A locus for autosomal dominant keratoconus: linkage to 16q22.3-q23.1 in Finnish families. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(10):3160-4.
106. Nowak DM, Gajecka M. The genetics of keratoconus. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2011;18(1):2-6.

107. Weed KH, MacEwen CJ, McGhee CN. The variable expression of keratoconus within monozygotic twins: dundee University Scottish Keratoconus Study (DUSKS). *Cont Lens Anterior Eye*. 2006;29(3):123-6.
108. Bechara SJ, Waring GO, 3rd, Insler MS. Keratoconus in two pairs of identical twins. *Cornea*. 1996;15(1):90-3.
109. Parker J, Ko WW, Pavlopoulos G, Wolfe PJ, Rabinowitz YS, Feldman ST. Videokeratography of keratoconus in monozygotic twins. *J Refract Surg*. 1996;12(1):180-3.
110. Akin C, Allart JF, Rouland JF. [Unilateral keratoconus and mirror image in a pair of monozygotic twins]. *J Fr Ophtalmol*. 2007;30(9):899-902.
111. McMahon TT, Shin JA, Newlin A, Edrington TB, Sugar J, Zadnik K. Discordance for keratoconus in two pairs of monozygotic twins. *Cornea*. 1999;18(4):444-51.
112. Shapiro MB, France TD. The ocular features of Down's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1985;99(6):659-63.
113. Hestnes A, Sand T, Fostad K. Ocular findings in Down's syndrome. *J Ment Defic Res*. 1991;35 (Pt 3):194-203.
114. van Splunder J, Stilma JS, Bernsen RM, Evenhuis HM. Prevalence of ocular diagnoses found on screening 1539 adults with intellectual disabilities. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1457-63.
115. Elder MJ. Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994;31(1):38-40.
116. Vazirani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:2019-30.
117. 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.
118. Sharma N, Rao K, Maharana PK, Vajpayee RB. Ocular allergy and keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):407-9.
119. Cingu AK, Cinar Y, Turkcü FM, Sahin A, Ari S, Yuksel H, et al. Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(3):370-4.
120. Lee S, Jung G, Lee HK. Comparison of Contact Lens Corrected Quality of Vision and Life of Keratoconus and Myopic Patients. *Korean J Ophthalmol*. 2017;31(6):489-96.
121. Karamichos D. Keratoconus: In Vitro and In Vivo. *Jacobs J Ophthalmol*. 2015;1(1).
122. Alio JL, Vega-Estrada A, Esperanza S, Barraquer RI, Teus MA, Murta J. Intrastromal corneal ring segments: how successful is the surgical treatment of keratoconus? *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2014;21(1):3-9.
123. Alio JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg*. 2006;22(6):539-45.
124. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Nichols JJ, Wilson BS, Siegmund K, et al. Corneal scarring and vision in keratoconus: a baseline report from the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea*. 2000;19(6):804-12.
125. Song P, Wang S, Zhang P, Sui W, Zhang Y, Liu T, et al. The Superficial Stromal Scar Formation Mechanism in Keratoconus: A Study Using Laser Scanning In Vivo Confocal Microscopy. *Biomed Res Int*. 2016;2016:7092938.
126. Arnalich-Montiel F, Alio Del Barrio JL, Alio JL. Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes? *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:2.
127. Gungor IU, Beden U, Sonmez B. Bilateral horizontal Vogt's striae in keratoconus. *Clin Ophthalmol*. 2008;2(3):653-5.
128. Efron N, Hollingsworth JG. New perspectives on keratoconus as revealed by corneal confocal microscopy. *Clin Exp Optom*. 2008;91(1):34-55.
129. Mocan MC, Yilmaz PT, Irkeç M, Orhan M. The significance of Vogt's striae in keratoconus as evaluated by in vivo confocal microscopy. *Clin Exp Ophthalmol*. 2008;36(4):329-34.

130. Askarizadeh F, Sedaghat MR, Ostadi-Moghaddam H, Narooie-Noori F, Rakhshandadi T, Rajabi S. A Contralateral Eye Study Comparing Corneal Biomechanics in Subjects with Bilateral Keratoconus with Unilateral Vogt's Striae. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2017;6(2):49-55.
131. Iwamoto T, DeVoe AG. Electron microscopical study of the Fleisher ring. *Arch Ophthalmol*. 1976;94(9):1579-84.
132. Kriszt A, Losonczy G, Berta A, Takacs L. Presence of Fleischer ring and prominent corneal nerves in keratoconus relatives and normal controls. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(5):922-7.
133. Edrington TB, Zadnik K, Barr JT. Keratoconus. *Optom Clin*. 1995;4(3):65-73.
134. Kinoshita S, Tanaka F, Ohashi Y, Ikeda M, Takai S. Incidence of prominent corneal nerves in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Am J Ophthalmol*. 1991;111(3):307-11.
135. Bhandari V, Ganesh S. Corneal Hydrops in Pellucid Marginal Degeneration: A Case Series. *Case Rep Ophthalmol*. 2015;6(2):191-9.
136. Sandali O, El Sanharawi M, Temstet C, Hamiche T, Galan A, Ghouali W, et al. Fourier-domain optical coherence tomography imaging in keratoconus: a corneal structural classification. *Ophthalmology*. 2013;120(12):2403-12.
137. Ueno H, Matuzawa A, Kumagai Y, Takagi H, Ueno S. Imaging of a severe case of acute hydrops in a patient with keratoconus using anterior segment optical coherence tomography. *Case Rep Ophthalmol*. 2012;3(3):304-10.
138. Gutmark R, Guyton DL. Origins of the keratometer and its evolving role in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(5):481-97.
139. Belin MW, Khachikian SS, Ambrosio R. *Elevation Based Corneal Tomography*: Jaypee Highlights; 2012.
140. Brody J, Waller S, Wagoner M. Corneal topography: history, technique, and clinical uses. *Int Ophthalmol Clin*. 1994;34(3):197-207.
141. Martin R. Cornea and anterior eye assessment with placido-disc keratoscopy, slit scanning evaluation topography and scheimpflug imaging tomography. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(3):360-6.
142. Grzybowski A, Kanclerz P. Beginnings of Astigmatism Understanding and Management in the 19th Century. *Eye Contact Lens*. 2018;44 Suppl 1:S22-S9.
143. Wilson SE, Klyce SD. Advances in the analysis of corneal topography. *Surv Ophthalmol*. 1991;35(4):269-77.
144. Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25(12):1426-35.
145. Belin MW, Litoff D, Strods SJ, Winn SS, Smith RS. The PAR Technology Corneal Topography System. *Refract Corneal Surg*. 1992;8(1):88-96.
146. Faria-Correia F, Ambrósio Jr R. Clinical applications of the Scheimpflug principle in Ophthalmology. *Revista Brasileira de Oftalmologia*. 2016;75(2):160-5.
147. Quisling S, Sjoberg S, Zimmerman B, Goins K, Sutphin J. Comparison of Pentacam and Orbscan II on posterior curvature topography measurements in keratoconus eyes. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1629-32.
148. Kim SW, Sun HJ, Chang JH, Kim EK. Anterior segment measurements using Pentacam and Orbscan II 1 to 5 years after refractive surgery. *J Refract Surg*. 2009;25(12):1091-7.
149. Ha BJ, Kim SW, Kim SW, Kim EK, Kim TI. Pentacam and Orbscan II measurements of posterior corneal elevation before and after photorefractive keratectomy. *J Refract Surg*. 2009;25(3):290-5.
150. Ciolino JB, Belin MW. Changes in the posterior cornea after laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(9):1426-31.
151. Park SH, Choi SK, Lee D, Jun EJ, Kim JH. Corneal thickness measurement using Orbscan, Pentacam, Galilei, and ultrasound in normal and post-femtosecond laser in situ keratomileusis eyes. *Cornea*. 2012;31(9):978-82.

152. Matsuda J, Hieda O, Kinoshita S. Comparison of central corneal thickness measurements by Orbscan II and Pentacam after corneal refractive surgery. *Jpn J Ophthalmol.* 2008;52(4):245-9.
153. Hashemi H, Mehravaran S. Central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan II, and ultrasound devices before and after laser refractive surgery for myopia. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(10):1701-7.
154. Jabbarvand M, Askarizadeh F, Sedaghat MR, Ghadimi H, Khosravi B, Amiri MA, et al. Comparison between Pentacam HR and Orbscan II after Hyperopic Photorefractive Keratectomy. *J Ophthalmic Vis Res.* 2017;12(4):374-9.
155. Mohammadpour M, Mohammad K, Karimi N. Central Corneal Thickness Measurement Using Ultrasonic Pachymetry, Rotating Scheimpflug Camera, and Scanning-slit Topography Exclusively in Thin Non-keratoconic Corneas. *J Ophthalmic Vis Res.* 2016;11(3):245-51.
156. Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optom Vis Sci.* 2005;82(10):892-9.
157. Wegener A, Laser-Junga H. Photography of the anterior eye segment according to Scheimpflug's principle: options and limitations - a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37(1):144-54.
158. Drews RC. Depth of Field in Slit Lamp Photography. An Optical Solution Using the Scheimpflug Principle. *Ophthalmologica.* 1964;148:143-50.
159. Niesel P. [Slit-lamp photography of lens for measurement purposes]. *Ophthalmologica.* 1966;152(5):387-95.
160. Brown N. Quantitative slit-image photography of the lens. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1972;92:303-7.
161. Dragomirescu V, Hockwin, Koch H, Sasaki K. Development of a New Equipment for Rotating Slit Image Photography According to Scheimpflug's Principle. *Interdiscip Top Gerontol.* 1978;13:118-30.
162. Belin MW, Khachikian SS. An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed - a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37(1):14-29.
163. Gatinel D, Racine L, Hoang-Xuan T. Contribution of the corneal epithelium to anterior corneal topography in patients having myopic photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(11):1860-5.
164. 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):259-71.
165. Rocha KM, Perez-Straziota CE, 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):173-9.
166. de Sanctis U, Aragno V, Dalmaso P, Brusasco L, Grignolo F. Diagnosis of subclinical keratoconus using posterior elevation measured with 2 different methods. *Cornea.* 2013;32(7):911-5.
167. de Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1534-9.
168. Muftuoglu O, Ayar O, Hurmeric V, Orucoglu F, Kilic I. Comparison of multimetric D index with keratometric, pachymetric, and posterior elevation parameters in diagnosing subclinical keratoconus in fellow eyes of asymmetric keratoconus patients. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(3):557-65.
169. Du XL, Chen M, Xie LX. Correlation of basic indicators with stages of keratoconus assessed by Pentacam tomography. *Int J Ophthalmol.* 2015;8(6):1136-40.

170. Prakash G, Agarwal A, Mazhari AI, Kumar G, Desai P, Kumar DA, et al. A new, pachymetry-based approach for diagnostic cutoffs for normal, suspect and keratoconic cornea. *Eye (Lond)*. 2012;26(5):650-7.
171. Ambrosio R, Jr., 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):1851-9.
172. Ambrosio R, Jr. Percentage thickness increase and absolute difference from thinnest to describe thickness profile. *J Refract Surg*. 2010;26(2):84-6; author reply 6-7.
173. Ambrosio R, Jr., Caiado AL, Guerra FP, Louzada R, Sinha RA, Luz A, et al. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *J Refract Surg*. 2011;27(10):753-8.
174. Scarcelli G, Besner S, Pineda R, Yun SH. Biomechanical characterization of keratoconus corneas ex vivo with Brillouin microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(7):4490-5.
175. Vinciguerra R, Ambrosio R, Jr., Elsheikh A, Roberts CJ, Lopes B, Morengi E, et al. Detection of Keratoconus With a New Biomechanical Index. *J Refract Surg*. 2016;32(12):803-10.
176. Ambrosio R, Jr., Lopes BT, Faria-Correia F, Salomao MQ, Bühren J, Roberts CJ, et al. Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *J Refract Surg*. 2017;33(7):434-43.
177. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1539-48.
178. Naderan M, Shoar S, Kamaledin MA, Rajabi MT, Naderan M, Khodadadi M. Keratoconus Clinical Findings According to Different Classifications. *Cornea*. 2015;34(9):1005-11.
179. Franco J, White CA, Kruh JN. Analysis of Compensatory Corneal Epithelial Thickness Changes in Keratoconus Using Corneal Tomography. *Cornea*. 2019.
180. Amsler M. Le k ratoc ne fruste au Javal. *Ophthalmologica*. 1938;96(2):77-83.
181. Amsler M. K ratoc ne classique et k ratoc ne fruste; arguments unitaires. *Ophthalmologica*. 1946;111(2-3):96-101.
182. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(10):1327-35.
183. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(6):701-7.
184. Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:6.
185. Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Belin MW, Zarei-Ghanavati S, Akbarzadeh R, Sabzi F, et al. Changes in the ABCD Keratoconus Grade After Intracorneal Ring Segment Implantation. *Cornea*. 2018;37(11):1431-7.
186. Pearson RM. K lt, keratoconus, and the contact lens. *Optom Vis Sci*. 1989;66(9):643-6.
187. Barnett M, Mannis MJ. Contact lenses in the management of keratoconus. *Cornea*. 2011;30(12):1510-6.
188. Rathi VM, Mandathara PS, Dumpati S. Contact lens in keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):410-5.
189. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-7.
190. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(5):796-801.

191. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg.* 2008;24(7):S720-5.
192. McGhee CN, Kim BZ, Wilson PJ. Contemporary Treatment Paradigms in Keratoconus. *Cornea.* 2015;34 Suppl 10:S16-23.
193. Spadea L, Mencucci R. Transepithelial corneal collagen cross-linking in ultrathin keratoconic corneas. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1785-92.
194. Khairy HA, Marey HM, Ellakwa AF. Epithelium-on corneal cross-linking treatment of progressive keratoconus: a prospective, consecutive study. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:819-23.
195. De Bernardo M, Capasso L, Tortori A, Lanza M, Caliendo L, Rosa N. Trans epithelial corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus: 6 months follow up. *Cont Lens Anterior Eye.* 2014;37(6):438-41.
196. Waszczykowska A, Jurowski P. Two-year accelerated corneal cross-linking outcome in patients with progressive keratoconus. *Biomed Res Int.* 2015;2015:325157.
197. Chan TC, Chow VW, Jhanji V, Wong VW. Different Topographic Response Between Mild to Moderate and Advanced Keratoconus After Accelerated Collagen Cross-linking. *Cornea.* 2015;34(8):922-7.
198. Ozgurhan EB, Akcay BI, Kurt T, Yildirim Y, Demirok A. Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking in Thin Keratoconic Corneas. *J Refract Surg.* 2015;31(6):386-90.
199. Mastropasqua L. Collagen cross-linking: when and how? A review of the state of the art of the technique and new perspectives. *Eye Vis (Lond).* 2015;2:19.
200. Vinciguerra P, Randleman JB, Romano V, Legrottaglie EF, Rosetta P, Camesasca FI, et al. Transepithelial iontophoresis corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: initial clinical outcomes. *J Refract Surg.* 2014;30(11):746-53.
201. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, Iarossi G, Ardia R, Petroni S. Iontophoretic transepithelial corneal cross-linking to halt keratoconus in pediatric cases: 15-month follow-up. *Cornea.* 2015;34(5):512-5.
202. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29(9):1786-90.
203. Wollensak G, Sporn E, Reber F, Pillunat L, Funk R. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res.* 2003;35(6):324-8.
204. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea.* 2007;26(4):385-9.
205. Assil KK, Barrett AM, Fouraker BD, Schanzlin DJ. One-year results of the intrastromal corneal ring in nonfunctional human eyes. *Intrastromal Corneal Ring Study Group. Arch Ophthalmol.* 1995;113(2):159-67.
206. Grabner G, Ruckhofer J, Tratter C, Alzner E. [The intrastromal corneal ring (KeraVision Ring, ICR, ICRS). A modern method for correcting minor myopia]. *Wien Med Wochenschr.* 1997;147(12-13):309-21.
207. 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):1067-78.
208. Castroviejo R. Keratoplasty for the Treatment of Keratoconus. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1948;46:127-53.
209. Gasset AR. Lamellar keratoplasty in the treatment of keratoconus: conectomy. *Ophthalmic Surg.* 1979;10(2):26-33.
210. Melles GR, Lander F, Rietveld FJ, Remeijer L, Beekhuis WH, Binder PS. A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(3):327-33.
211. 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.
212. Sarezky D, Orlin SE, Pan W, VanderBeek BL. Trends in Corneal Transplantation in Keratoconus. *Cornea.* 2017;36(2):131-7.

213. Lie J, Droutsas K, Ham L, Dapena I, Ververs B, Otten H, et al. Isolated Bowman layer transplantation to manage persistent subepithelial haze after excimer laser surface ablation. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(6):1036-41.
214. van Dijk K, Parker J, Tong CM, Ham L, Lie JT, Groeneveld-van Beek EA, et al. Midstromal isolated Bowman layer graft for reduction of advanced keratoconus: a technique to postpone penetrating or deep anterior lamellar keratoplasty. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(4):495-501.
215. van Dijk K, Parker JS, Baydoun L, Ilyas A, Dapena I, Groeneveld-van Beek EA, et al. Bowman layer transplantation: 5-year results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(6):1151-8.
216. Dragnea DC, Birbal RS, Ham L, Dapena I, Oellerich S, van Dijk K, et al. Bowman layer transplantation in the treatment of keratoconus. *Eye Vis (Lond).* 2018;5:24.
217. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg.* 1989;5(6):400-8.
218. Isenberg SJ, Del Signore M, Chen A, Wei J, Christenson PD. Corneal topography of neonates and infants. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(12):1767-71.
219. Friling R, Weinberger D, Kremer I, Avisar R, Sirota L, Snir M. Keratometry measurements in preterm and full term newborn infants. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(1):8-10.
220. Inagaki Y. The rapid change of corneal curvature in the neonatal period and infancy. *Arch Ophthalmol.* 1986;104(7):1026-7.
221. Cantera E, Cortes M, Sacco R, Vestri G, Micera A. Topographic indices and pachymetry in healthy adolescents obtained with Sirius topographer. *Int Ophthalmol.* 2018;38(6):2519-26.
222. Atkinson J, Braddick O, French J. Infant astigmatism: its disappearance with age. *Vision Res.* 1980;20(11):891-3.
223. Vincent SJ, Collins MJ, Read SA, Carney LG. Monocular amblyopia and higher order aberrations. *Vision Res.* 2012;66:39-48.
224. Prakash G, Sharma N, Chowdhary V, Titiyal JS. Association between amblyopia and higher-order aberrations. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(5):901-4.
225. Whang WJ, Yoo YS, Joo CK. Corneal power changes with Scheimpflug rotating camera after hyperopic LASIK. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(50):e13306.
226. Savini G, Hoffer KJ, Carbonelli M, Barboni P. Scheimpflug analysis of corneal power changes after myopic excimer laser surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(4):605-10.
227. Rho CR, Na KS, Yoo YS, Pandey C, Park CW, Joo CK. Changes in anterior and posterior corneal parameters in patients with keratoconus after intrastromal corneal-ring segment implantation. *Curr Eye Res.* 2013;38(8):843-50.
228. Pinero DP, Alio JL, El Kady B, Coskunseven E, Morbelli H, Uceda-Montanes A, et al. Refractive and aberrometric outcomes of intracorneal ring segments for keratoconus: mechanical versus femtosecond-assisted procedures. *Ophthalmology.* 2009;116(9):1675-87.
229. McQueen BR, Martinez CE, Klyce SD. Corneal topography in cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 1997;8(1):22-8.
230. Ozgurhan EB, Kara N, Cankaya KI, Sezgin Akcay BI, Kurt T, Yilmaz I, et al. Corneal Wavefront Aberrations After Primary and Recurrent Pterygium Surgery. *Eye Contact Lens.* 2015;41(6):378-81.
231. Nejima R, Masuda A, Minami K, Mori Y, Hasegawa Y, Miyata K. Topographic changes after excision surgery of primary pterygia and the effect of pterygium size on topographic restoration. *Eye Contact Lens.* 2015;41(1):58-63.
232. Ornek K, Yalcindag FN, Kanpolat A, Gunalp I. Corneal topographic changes after retinal detachment surgery. *Cornea.* 2002;21(8):803-6.
233. Domniz YY, Cahana M, Avni I. Corneal surface changes after pars plana vitrectomy and scleral buckling surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2001;27(6):868-72.
234. Grandinetti AA, Kniggenndorf V, Moreira LB, Moreira Junior CA, Moreira AT. A comparison study of corneal topographic changes following 20-, 23-, and 25-G pars plana vitrectomy. *Arq Bras Oftalmol.* 2015;78(5):283-5.

235. Rosen WJ, Mannis MJ, Brandt JD. The effect of trabeculectomy on corneal topography. *Ophthalmic Surg.* 1992;23(6):395-8.
236. Egrilmez S, Ates H, Nalcaci S, Andac K, Yagci A. Surgically induced corneal refractive change following glaucoma surgery: nonpenetrating trabecular surgeries versus trabeculectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30(6):1232-9.
237. Alvani A, Pakravan M, Esfandiari H, Safi S, Yaseri M, Pakravan P. Ocular Biometric Changes after Trabeculectomy. *J Ophthalmic Vis Res.* 2016;11(3):296-303.
238. Nardi M, Rizzo S, Pellegrini G, Lepri A. Effects of strabismus surgery on corneal topography. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1997;34(4):244-6.
239. Kwitko S, Feldon S, McDonnell PJ. Corneal topographic changes following strabismus surgery in Grave's disease. *Cornea.* 1992;11(1):36-40.
240. Betts C, Olitsky S. Corneal astigmatic effects of conventional recession vs suspension recession ("hang-back") strabismus surgery: a pilot study. *Binocul Vis Strabismus Q.* 2006;21(4):211-3.
241. Bae SH, Choi DG. Changes of corneal topographic measurements and higher-order aberrations after surgery for exotropia. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202864.
242. Kim YK, In JH, Jang SY. Changes in Corneal Curvature After Upper Eyelid Surgery Measured by Corneal Topography. *J Craniofac Surg.* 2016;27(3):e235-8.
243. Zinkernagel MS, Ebnetter A, Ammann-Rauch D. Effect of upper eyelid surgery on corneal topography. *Arch Ophthalmol.* 2007;125(12):1610-2.
244. Holck DE, Dutton JJ, Wehrly SR. Changes in astigmatism after ptosis surgery measured by corneal topography. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 1998;14(3):151-8.
245. Dubbelman M, Sicam VA, Van der Heijde GL. The shape of the anterior and posterior surface of the aging human cornea. *Vision Res.* 2006;46(6-7):993-1001.
246. Ho JD, Liou SW, Tsai RJ, Tsai CY. Effects of aging on anterior and posterior corneal astigmatism. *Cornea.* 2010;29(6):632-7.
247. Dubbelman M, Weeber HA, van der Heijde RG, Volker-Dieben HJ. Radius and asphericity of the posterior corneal surface determined by corrected Scheimpflug photography. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80(4):379-83.
248. Xiong Y, Li J, Wang N, Liu X, Wang Z, Tsai FF, et al. The analysis of corneal asphericity (Q value) and its related factors of 1,683 Chinese eyes older than 30 years. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176913.
249. Holladay JT. Holladay report interpretation guidelines 2018 2018 [Available from: <http://www.hicsoap.com/docs/HOLLADAY-Report-Interpretation-Guidelines-2018-1.1-MB-29mar18.pdf>].
250. Dharwadkar S, Nayak B. Corneal topography and tomography. *J Clin Ophthalmol Res.* 2015;3(1):45-62.
251. Steinberg J, Siebert M, Katz T, Frings A, Mehlan J, Druchkiv V, et al. Tomographic and Biomechanical Scheimpflug Imaging for Keratoconus Characterization: A Validation of Current Indices. *J Refract Surg.* 2018;34(12):840-7.
252. Kataria P, Padmanabhan P, Gopalakrishnan A, Padmanaban V, Mahadik S, Ambrosio R, Jr. Accuracy of Scheimpflug-derived corneal biomechanical and tomographic indices for detecting subclinical and mild keratectasia in a South Asian population. *J Cataract Refract Surg.* 2018.
253. Sedaghat MR, Momeni-Moghaddam H, Ambrosio R, Jr., Heidari HR, Maddah N, Danesh Z, et al. Diagnostic Ability of Corneal Shape and Biomechanical Parameters for Detecting Frank Keratoconus. *Cornea.* 2018;37(8):1025-34.
254. Benes P, Synek S, Petrova S. Corneal shape and eccentricity in population. *Coll Antropol.* 2013;37 Suppl 1:117-20.
255. Fam HB, Lim KL. Corneal elevation indices in normal and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(8):1281-7.

256. Tuft SJ, Gartry DS, Rawe IM, Meek KM. Photorefractive keratectomy: implications of corneal wound healing. *Br J Ophthalmol.* 1993;77(4):243-7.
257. Labiris G, Giarmoukakis A, Rampotas A, Symeou M, Bougatsou P, Sideroudi H, et al. Variability of different reference bodies in normal, keratoconus, and collagen crosslinked corneas. *Eur J Ophthalmol.* 2015;25(6):468-73.
258. Oshika T, Klyce SD. Corneal topography in LASIK. *Semin Ophthalmol.* 1998;13(2):64-70.
259. Hersh PS, Scher KS, Irani R. Corneal topography of photorefractive keratectomy versus laser in situ keratomileusis. Summit PRK-LASIK Study Group. *Ophthalmology.* 1998;105(4):612-9.
260. Al-Amri AM. Prevalence of Keratoconus in a Refractive Surgery Population. *J Ophthalmol.* 2018;2018:5983530.
261. Chan TCY, Wang YM, Yu M, Jhanji V. Comparison of Corneal Tomography and a New Combined Tomographic Biomechanical Index in Subclinical Keratoconus. *J Refract Surg.* 2018;34(9):616-21.
262. Wang YM, Chan TCY, Yu M, Jhanji V. Comparison of Corneal Dynamic and Tomographic Analysis in Normal, Forme Fruste Keratoconic, and Keratoconic Eyes. *J Refract Surg.* 2017;33(9):632-8.
263. Chan TC, Wang YM, Yu M, Jhanji V. Comparison of corneal dynamic parameters and tomographic measurements using Scheimpflug imaging in keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(1):42-7.