

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Estudio sobre las diferencias por sexos en prevalencia, fenotipo clínico y resultados postquirúrgicos en pacientes con queratocono.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Marina Martín Blázquez

Directores

David Díaz Valle

Pedro Arriola Villalobos

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA EN CIENCIAS DE LA VISIÓN



TESIS DOCTORAL

Estudio sobre las diferencias por sexos en prevalencia, fenotipo clínico y resultados postquirúrgicos en pacientes con queratocono.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Marina Martín Blázquez

Directores

David Díaz Valle

Pedro Arriola Villalobos

Madrid, 2025

“¿Qué es un científico después de todo? Es un hombre curioso mirando a través de un ojo de una cerradura, la cerradura de la naturaleza, tratando de saber lo que está sucediendo”.

Jacques Yves Cousteau.

“Diligencia y perseverancia son los factores más importantes del progreso”.

Robert Schumann

“El aprendizaje no tiene fin”.

Robert Schumann

Agradecimientos

Al inicio de este doctorado, tomé la decisión de estudiar el Preludio en do sostenido menor, Op. 3 n°2 de Rachmaninoff, una pieza conocida por su complejidad técnica y emocional. En muchos sentidos, esta obra ha representado el camino recorrido en la realización de esta tesis. Comenzando con cautela y temores iniciales, atravesando momentos de dificultad y superación, hasta llegar al final, que es el pináculo de un esfuerzo sostenido. Ambas experiencias han requerido dedicación, perseverancia y pasión, y en numerosas ocasiones pensé en rendirme. Sin embargo, el esfuerzo ha culminado en un logro significativo que refleja el compromiso y la entrega a lo largo de estos años.

Este proceso no habría sido posible sin el apoyo de todas las personas que me han acompañado en este camino.

En primer lugar, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis directores, Pedro y David. Sin vuestro esfuerzo y dedicación, la presentación de esta tesis no habría sido posible. Gracias por vuestra paciencia y compromiso, por hacerme un hueco incluso en las agendas más apretadas, por acompañarme en todo tipo de trámites y, sobre todo, por vuestras palabras de aliento en cada correo y reunión. Gracias por recibirme siempre con una sonrisa y una solución, por guiarme en estos años en la investigación. Porque si no hubieseis aceptado dirigirme esta tesis en aquella conversación en la sala 150 del USIO tras la entrega del TFM este logro no habría sido posible.

A mis compañeras de investigación, Elsa, Guisela y Ana, gracias por ser un apoyo emocional inquebrantable. Por las incontables publicaciones que hemos compartido sintiéndonos identificadas, por escucharme en los momentos de mayor incertidumbre y por recordarme las razones que nos llevaron a la investigación. Gracias por vuestra compañía, por las sonrisas en los momentos más difíciles y por abrirme las puertas de vuestras ciudades para alejarnos, aunque sea por un instante, de la tesis.

A mis compañeros de 2EyesVision, por su disposición y ayuda en cada aspecto científico. En especial, a Petros por su invaluable colaboración en el análisis estadístico, por su claridad y paciencia al explicarme cada detalle, y por estar siempre dispuesto a ayudarme. Petros, I can't thank you enough for your kindness and support. I truly appreciate your kind words, your wonderful and clear explanations, and your constant willingness to help me.

A mi familia, porque sin vosotros este recorrido no habría sido posible. Gracias por la educación y los valores que me habéis inculcado, por vuestro esfuerzo y sacrificio a lo largo de los años. A mis hermanas, abuelas, tíos y a todos aquellos que han estado a mi lado, gracias por vuestro apoyo incondicional.

Y, por supuesto, a Quino. Gracias por creer en mí desde el principio, por tu paciencia infinita, por encontrar siempre el lado positivo de las cosas y por calmar el ruido de mi mente. Gracias por escucharme con entusiasmo incluso cuando hablaba incansablemente sobre la tesis, aunque muchas veces no entendieras nada de lo que decía. Por ayudarme y entenderme hasta los límites de lo imposible. Gracias por confiar en mí incluso en aquellos momentos en los que yo misma dudaba.

A todas las personas que, de una forma u otra, han sido parte de este proceso: gracias. Sin vosotros, no habría llegado hasta aquí.

Y así, finalmente, llegamos al compás final.

Tabla de contenido

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID	3
Agradecimientos	9
I. ABREVIATURAS	17
II.I Resumen	23
II.II Abstract	27
1. Introducción	33
1.1 Concepto	33
1.2 Aspectos fisiopatológicos	34
1.3 Aspectos epidemiológicos	38
1.4 Factores de riesgo	39
1.5 Historia Natural	43
1.6 Calidad de vida	43
1.7 Clasificación	45
1.7.1 Amsler-Krumeich	45
1.7.2 KSS	46
1.7.3 RETICS	48
1.7.4 ABCD	49
1.7.5 DUCK	50
1.7.6 SCORE	51
1.7.7 Basada en fenotipos clínico-morfológicos	52
1.8 Métodos diagnósticos y detección	54
1.9 Diagnóstico diferencial	57
1.9.1 Degeneración marginal pelúcida	57
1.9.2 Queratoglobo	58
1.9.3 Degeneración marginal de Terrien	58
1.9.4 Corneal Warpage	58
1.9.5 Ectasia post-LASIK	58
1.10 Opciones terapéuticas	59
1.10.1 Correcciones ópticas	59
1.10.2 Correcciones quirúrgicas	61
1.11 Inteligencia artificial	69
.....	71
2. Justificación	73
3. Hipótesis	73

4. Objetivos	73
4.1 Objetivo principal	73
4.2 Objetivo secundario	73
5. Material y Método	77
5.1 Recogida de datos	78
5.1.1 Historia clínica	78
5.2 Agudeza visual	83
5.2 PENTACAM	84
5.3 Análisis estadístico	87
6. Resultados	91
6.1 Características descriptivas generales de la población del estudio	91
6.1.1 Resultados visuales en la población total del estudio	95
6.1.2 Resultados topográficos en la población total del estudio	97
6.2 Resultados de los queratoconos no tratados	101
6.3 Resultados de los queratoconos tratados con ICRS	105
6.4 Resultados de los queratoconos tratados con CXL	113
7. Discusión	121
8. Limitaciones	135
9. Conclusiones	139
10. Aportaciones del estudio	143
11. Actividad científica durante la tesis	147
12. Bibliografía	151
13. Anexo	175
13.1 Aprobación Comité Ética	175
13.2 Diagrama de la tesis	177

I. ABREVIATURAS

KSS	Clasificación severidad del queratocono
TBI	Índice tomográfico y biomecánico
NEI-FVQ 25	Calidad de la función visual
KORQ	Cuestionario de investigación de resultados en queratocono
KEPAQ	Cuestionario de asesoramiento de queratoconos extremos
RETICS	Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud
CLEK	Evaluación longitudinal colaborativa del queratocono
CXL	Cross-linking
ICRS	Anillos intraestromales
DMP	Degeneración marginal pelúcida
DMT	Degeneración marginal de Terrien
USIO	Unidad de Superficie Ocular
AV	Agudeza visual
DHIV	Diámetro horizontal de iris visible
RPG	Lente de contacto rígida o permeable al gas
IA	Inteligencia artificial
AIME	Inteligencia artificial en medicina
CAIRS	Anillos intraestromales corneales alogénicos
mm	Milímetros
Epi-OFF	Epitelio retirado
Epi-ON	Epitelio respetado (transepitelial)
OCT	Tomografía de coherencia óptica
AS-OCT	Tomografía de coherencia óptica de segmento anterior

ICL	Lentes implantables de colámero (lentes intraoculares fáquicas)
MAX BFS	Raíz cuadrática media máxima
D	Dioptrías
μm	Micras
mm	Milímetros
K1	Queratometría más plana
K2	Queratometría más curva
KM	Queratometría media
KMAX	Queratometría máxima
CCT	Grosor central de la córnea
TCT	Grosor más fino de la córnea
CYL TOP	Cilindro topográfico
RMS LOA	Raíz cuadrada de las aberraciones de bajo orden
RMS HOA	Raíz cuadrada de las aberraciones de alto orden
Peak to valley	Pico al valle
Spherical aberration	Aberración esférica
ARC	Curvatura anterior media del radio
PRC	Curvatura posterior media del radio
AVsc	Agudeza visual sin corrección
AVsc AE	Agudeza visual sin corrección con agujero estenopeico
ISV	Índice de variación de la superficie
IVA	Índice de asimetría vertical
KI	Índice de queratocono
CKI	Índice de queratocono central

IHA	Índice de asimetría de altura
IHD	Índice de descentramiento de altura
Rmin	Radio de mínima curvatura
RMS	Root mean square
TKC	Clasificación topográfica de queratocono
Vol VA	Volumen de Cámara anterior
Prof CA	Profundidad de Cámara anterior
Q	Asfericidad corneal
ARC	Radio de curvatura anterior
PRC	Radio de curvatura posterior
BSF	Mejor ajuste de esfera
MAX BSF	Máximo valor de ajuste de esfera

Resumen

II.I Resumen

Introducción: El queratocono es una enfermedad corneal que afecta en la mayoría de los casos a personas jóvenes de ambos sexos y cuenta con diversas alternativas de tratamiento, aunque no existe un consenso claro en cuanto a qué sexo presenta una prevalencia mayor y si existen diferencias por sexos en los resultados quirúrgicos y/o en la observación clínica sin cirugía.

Objetivos: Determinar si existen diferencias epidemiológicas, clínicas y evolutivas del queratocono según el sexo. Como objetivos secundarios, analizar los resultados de la evolución determinando si hay diferencias por sexo en el grupo que no recibió tratamiento quirúrgico y en los grupos tratados con procedimientos quirúrgicos: cross-linking e implante de ICRS.

Métodos Se realizó una revisión retrospectiva de pacientes con queratocono atendidos en la Unidad de Superficie e Inflamación Ocular (USIO) del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid entre 2016 y 2021. Se analizaron historias clínicas y datos obtenidos con Pentacam, incluyendo medidas preoperatorias y seguimientos a uno, tres, seis y doce meses. También se evaluaron las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias de los diferentes procedimientos quirúrgicos.

Resultados: Se analizaron 319 ojos de 188 pacientes, de los cuales el 61,4% fueron hombres (edad media: $38,6 \pm 12,5$ años) y 38,6% mujeres (edad media: $44 \pm 12,9$ años), mostrando una diferencia significativa ($p < 0,001$). El queratocono progresó en 9,4% sin diferencias significativas por sexos ($p = 0,820$). En un 29,4% se reflejó en las historias clínicas que el paciente era frotador sin existir diferencias estadísticamente significativas al comparar por sexos ($p = 0,754$).

El 57,4% de los pacientes no requirió tratamiento quirúrgico, el 22,9% fue tratado con ICRS y el 17,2% mediante CXL. Un 15,7% de los pacientes no empleaba ningún tipo de corrección, mientras que el 49,7% de los pacientes tenían el defecto refractivo corregido con lentes oftálmicas y el 6,4% hacía uso exclusivo de lentes de contacto. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las correcciones finales por sexos ($p = 0,651$).

La complicación más frecuente tras la cirugía fue la extrusión del anillo intraestromal (n=4) suponiendo un 66,6% del total casos con complicaciones (n=6). De ellos, un 25% (n=1) fueron hombres y un 75% (n=3) fueron mujeres.

El tipo de queratocono más frecuente según la clasificación morfo-clínica fue el de tipo *Duck* siendo un 46,1% de los casos, seguidos por el tipo *Croissant* con un 24,7% y el *Snowman* con un 19,4%. Al estudiar cada fenotipo por sexos se observó que un mayor número de mujeres presentaba el tipo *Duck* (46,3%), mientras que los hombres tuvieron una mayor frecuencia que las mujeres en el tipo *Snowman* (19,9%) al comparar por sexos los resultados.

Se produjo una mejora significativa de la AVsc ($p=0,023$) pasando de $0,45\pm0,34$ en la visita basal a $0,56\pm0,33$ al año. La AVcc también registró una mejora significativa con un $p<0,001$ comparando los valores iniciales con las tomas al año, siendo $0,59\pm0,31$ y $0,66\pm0,29$, respectivamente. Los varones presentaron valores de AVsc preoperatoria de $0,49\pm0,33$ y las mujeres de $0,35\pm0,35$. Al estudiar la AVcc preoperatoria los hombres obtuvieron valores de $0,64\pm0,32$ y las mujeres de $0,54\pm0,50$. Ambos casos registraron diferencias estadísticamente significativas por sexos en la visita basal en la AVsc ($p=0,032$) y en la AVcc ($p=0,026$).

En el grupo que no recibió tratamiento la edad media fue de $41,68\pm13,15$ años. El porcentaje de ojos de hombres que no fueron tratados fue del 57,4% frente al 42,6% de mujeres, mostrando una diferencia significativa de $p=0,045$. La KM media inicial fue de $46,29\pm3,33D$ y al año de $46,34\pm3,43D$, sin apreciarse diferencias significativas ($p=0,471$). Al comparar por sexos no se encontraron diferencias significativas en los valores de la queratométricos basales ($p=0,365$) ni a los 12 meses ($p=0,394$). El cilindro topográfico inicial fue de $2,90\pm1,79D$ y al año de $2,85\pm1,79D$, sin registrarse diferencias estadísticamente significativas por sexos en la visita basal ($p=0,934$) ni al año de seguimiento ($p=0,983$).

En el grupo de los tratados con ICRS (edad media: $38,92\pm12,67$ años), el 60,3% fueron hombres y el 39,6% mujeres, esta diferencia no fue significativa siendo $p=0,079$. El 79,5% de los pacientes tratados con ICRS no mostró progresión. Un 82,5% de los casos fueron operados con un segmento

intraestromal y el 17,5% fueron intervenidos con dos segmentos intraestromales, sin diferencias por sexos ($p=0,848$).

En el grupo tratado con CXL (edad media: $28,91\pm6,67$), el 74,5% fueron hombres y un 25,5% mujeres, mostrando una diferencia significativa entre grupos ($p<0,001$). El 92,7% de los pacientes tratados con CXL no tuvo progresión del queratocono. K2 no manifestó cambios significativos ($p=0,662$) pasando de un valor inicial de $49,06\pm3,43D$ a $48,98\pm3,33D$ al año. No se encontraron diferencias por sexos en ninguno de los valores de K2 y KM.

Conclusiones: Se ha observado que el queratocono es más prevalente en varones que en mujeres. No se observaron diferencias por sexo en cuanto a la indicación de segmentos intracorneales. Los varones han obtenido valores de agudeza visual mejores que las mujeres. No se han encontrado diferencias en frotamiento ocular ni en la progresión relacionadas al sexo. Se ha observado valores topográficos similares por sexo en los distintos grupos: no tratados, tratados con segmentos intraestromales y tratados con anillos intraestromales.

Palabras clave: queratocono, ICRS, segmentos intraestromales, cross-linking, CXL, sexo, topografía corneal.

II.II Abstract

Introduction: Keratoconus is a corneal disease that affects in most cases young people of both sexes and has various treatment alternatives, although there is no clear consensus as to which sex has a higher prevalence and whether there are sex differences in surgical outcomes and/or clinical observation without surgery

Objectives: To determine if there are epidemiological, clinical and evolutionary differences in keratoconus according to sex. As secondary objectives, to analyze the results of the evolution determining if there are differences by sex in the group that did not receive surgical treatment and in the groups treated with surgical procedures: cross-linking and ICRS implantation.

Methods A retrospective review of patients with keratoconus seen at the Ocular Surface and Inflammation Unit (USIO) of the Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid between 2016 and 2021 was performed. Medical records and data obtained with Pentacam were analyzed, including preoperative measurements and follow-ups at one, three, six and twelve months. Intraoperative and postoperative complications were also evaluated of the different surgical procedures .

Results: 319 eyes were analyzed of 188 patients, of which 61.4% were men (mean age: 38.6 ± 12.5 years) and 38.6% women (mean age: 44 ± 12.9 years) , showing a significant difference ($p < 0.001$). Keratoconus progressed in 9.4% with no difference significant by sex ($p = 0.820$) . In 29.4% of the medical records it was reflected that the patient was a rubbing patient with no statistically significant differences when comparing by sex ($p = 0.754$)

Of the patients, 57.4% did not require surgical treatment, 22.9% were treated with ICRS and 17.2% with CXL. Some 15.7% of the patients did not use any type of correction, while 49.7% of the patients had their refractive defect corrected with ophthalmic lenses and 6.4% used lenses exclusively. contact No statistically significant differences were observed in the final corrections by sex ($p = 0.651$).

The most frequent complication after surgery was intrastromal ring extrusion (n=4), with accounting for 66.6% of the total cases with complications (n=6). Of these, 25% (n=1) were men and 75% (n=3) were women.

The most frequent type of keratoconus according to morphoclinical classification was the *Duck* type with 46.1% of cases, followed by *Croissant* type with 24.7% and *Snowman* with 19.4%. When studying each phenotype by sex, it was observed that a greater number of females presented the *Duck* type (46.3%), while males had a greater frequency than females in the *Snowman* type (19.9%) when comparing the results by sex.

There was a significant improvement in UCVA ($p=0.023$) from 0.45 ± 0.34 at the baseline visit to 0.56 ± 0.33 at one year. The DCVA also showed a significant improvement with a $p<0.001$ comparing the initial values with the measurements at one year, being 0.59 ± 0.31 and 0.66 ± 0.29 , respectively. Males presented preoperative UCVA values of 0.49 ± 0.33 and females of 0.35 ± 0.35 . When studying the preoperative UCVA, men obtained values of 0.64 ± 0.32 and women 0.54 ± 0.50 . Both cases showed statistically significant differences by sex at the baseline visit in the UCVA ($p=0.032$) and in the QoL ($p=0.026$).

In the group that did not receive treatment the mean age was 41.68 ± 13.15 years. The percentage of male eyes that were not treated was 57.4% compared to 42.6% of women, showing a significant difference of $p=0.045$. The mean initial was KM $46.29\pm3.33D$ and at one year was $46.34\pm3.43D$, with no significant differences ($p=0.471$). Also comparing by sex, no significant differences were found in the baseline keratometric values ($p=0.365$) or at 12 months ($p=0.394$). The topographic cylinder initial was $2.90\pm1.79D$ and $2.85\pm1.79D$ at one year, with no statistically significant differences between sexes at baseline ($p=0.934$) or at one year follow-up ($p=0.983$).

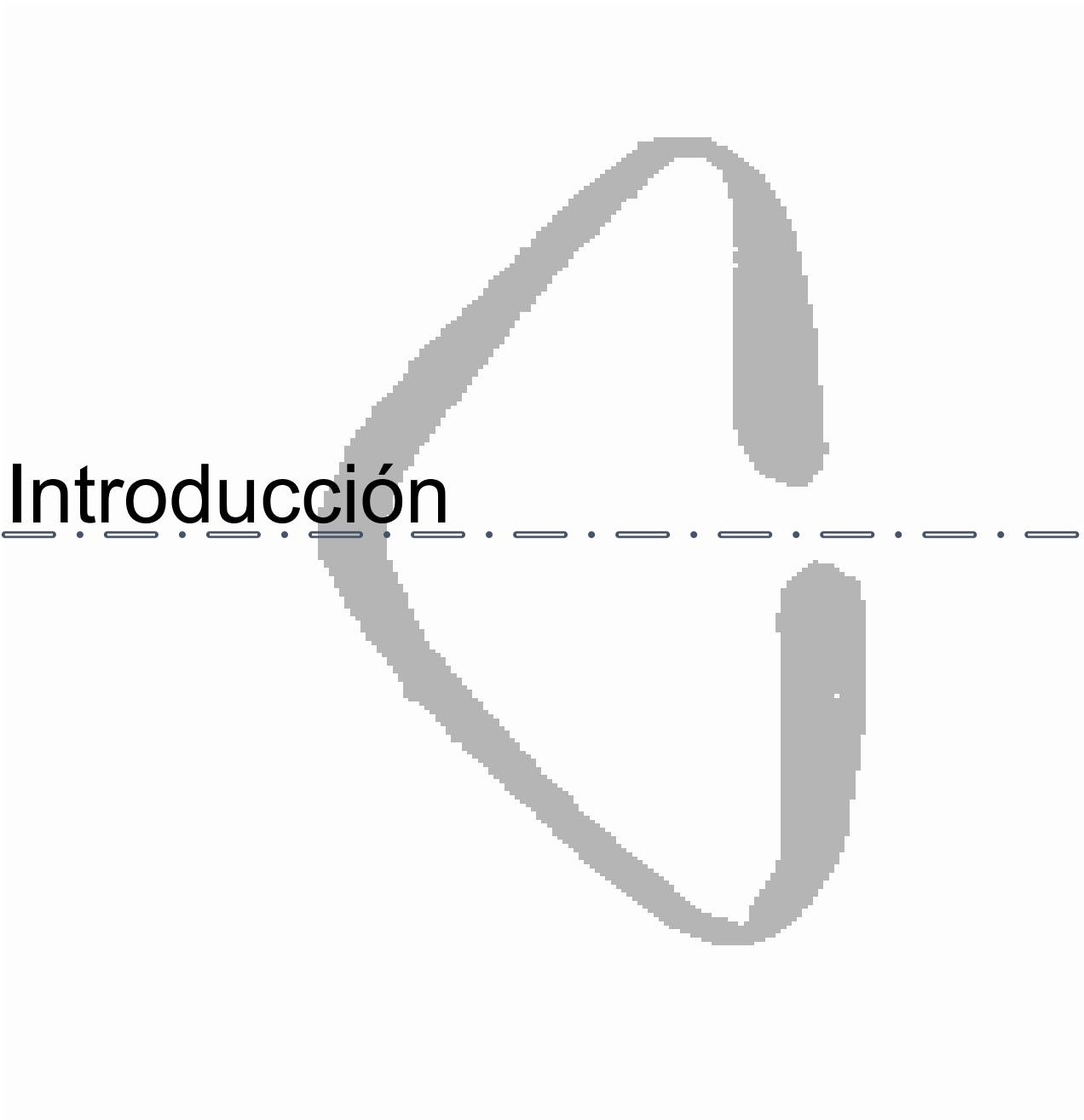
In the group of those treated with ICRS (mean age 38.92 ± 12.67 years), 60.3% were men and 39.6% women, this difference was not significant being $p=0.079$. 79.5% of patients treated with ICRS no showed progression. 82.5% of the cases were operated with one intrastromal segment and 17.5% were operated with two intrastromal segments, with no differences by sex ($p=0.848$).

In the group treated with CXL (mean age: 28.91 ± 6.67), 74.5% were men and a 25.5% women, showing a significant difference between groups ($p < 0.001$). 92.7% of patients treated with CXL had no progression of keratoconus. K2 did not show significant changes ($p = 0.662$) from an initial value of $49.06 \pm 3.43D$ to $48.98 \pm 3.33D$ at one year. No gender differences were found in any of the K2 values and KM.

Conclusions: Keratoconus was found to be more prevalent in males than in females. No sex differences were observed in the indication of intracorneal segments. Males obtained better visual acuity values than females. No sex-related differences in ocular rubbing or progression were found. Similar topographic values by sex were observed in the different groups: untreated, treated with intrastromal segments and treated with intrastromal rings.

Keywords: keratoconus, ICRS, intrastromal segments, cross-linking, CXL, sex, corneal topography.

Introducción



1. Introducción

1.1 Concepto

El queratocono es la ectasia más frecuente que se presenta en la patología corneal. La palabra queratocono deriva de la palabra griega “*kerato*” que significa córnea y “*konos*” que significa cono. Es una enfermedad degenerativa bilateral asimétrica no inflamatoria, que se caracteriza por un adelgazamiento y una protrusión de la córnea, que produce una disminución de la calidad visual (1). Suele comenzar en la pubertad (2,3) y avanza de forma progresiva, evolucionando habitualmente hasta los 30-35 años, en grado variable.

Benedict Duddell reportó el primer queratocono en 1736 (4). No fue hasta casi un siglo después que el Dr. John Nottingham describió en 1854 de forma clara y extensa el queratocono (5) pero existen tratados anteriores que ya describían la enfermedad (4). Tras casi 170 años el queratocono sigue siendo una enfermedad de la cual desconocemos ciertos aspectos fisiopatológicos.

No existe un consenso en cuanto a la incidencia de la enfermedad en la población pero se ha observado una mayor prevalencia en la población asiática que en la caucásica (6). En el estudio Raine se estimó que la prevalencia en la población en Australia era de 1/84 siendo una de las incidencias más elevadas presentadas (7).

El queratocono se clasifica como una enfermedad rara, pero se está observando que es relativamente frecuente en la práctica clínica. Esta consideración podría deberse a la falta de consenso a la hora de establecer un método diagnóstico estándar.

1.2 Aspectos fisiopatológicos

El grosor medio de una córnea normal tiene un valor de 550 micras de espesor en la zona central y se va engrosando a medida que se extiende a la periferia. Tiene un poder refractivo medio de 42 dioptrías, lo que supone aproximadamente un 70% del poder dióptrico ocular. Es una estructura avascular y transparente.

La córnea se divide en 6 capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, capa de Dua, membrana de Descemet y endotelio.

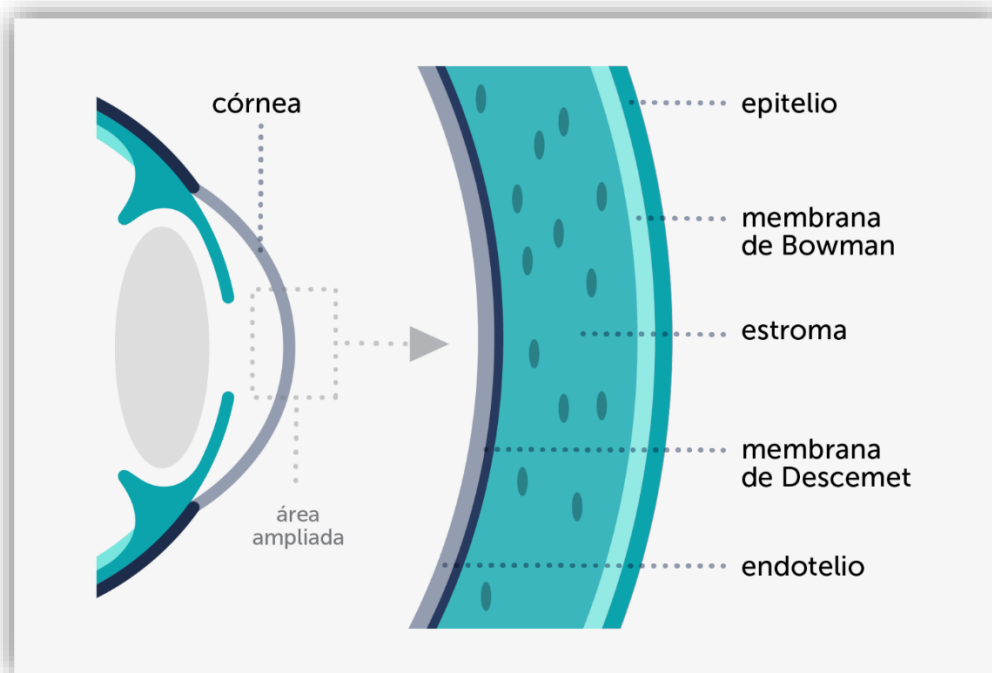


Figura 1. Diagrama de las capas corneales.

El epitelio corneal es la capa más superficial de la córnea, está formada por entre 5 y 7 capas de células escamosas estratificadas no queratinizado (8). Mide un promedio de 50µm y tiene una alta capacidad de regeneración pudiendo regenerarse de forma completa en 7 días. Su estructura está formada por microvellosidades que permiten la retención de la película lagrimal que se encuentra en toda la superficie ocular. La membrana de Bowman tiene un espesor de entre 8 y 12 micras, siendo una capa acelular constituida por fibras de colágeno, del tipo I, III, V y VI, sin distribución definida (9). Su principal función es actuar contra la diseminación de infecciones asociadas a erosiones corneales

recidivantes. El estroma ocupa un 90% del grosor corneal total y está formado por capas de fibras de colágeno de tipo I distribuidas de forma regular formando entre unas 200 y 500 lamelas (10). Entre las fibras de colágeno y la matriz extracelular se encuentran los queratocitos, que ayudan a mantener la transparencia y la homeostasis corneal (11,12). En 2013 se redefinieron las capas de la córnea con el descubrimiento de la capa Dua. Esta capa acelular todavía no se encuentra del todo reconocida, si bien se acepta por numerosos autores que constituye un plano quirúrgico de gran interés en queratoplastias laminares anteriores profundas (13). La membrana de Descemet es la lámina basal del endotelio y tiene un espesor de 7 micras. Está formada por fibras de colágeno del tipo IV y lamininas. El endotelio es una monocapa de células hexagonales metabólicamente activas de 5 micras de espesor. Dichas células no tienen capacidad regenerativa, de manera que cuando una célula adyacente muere se produce una expansión y migración de las células cercanas, lo cual se traduce en un polimegatismo y pleomorfismo de las células cercanas perdiendo su forma hexagonal. Su función es la de mantener la córnea en un estado de semideshidratación para evitar la concentración de agua y la opacidad que se

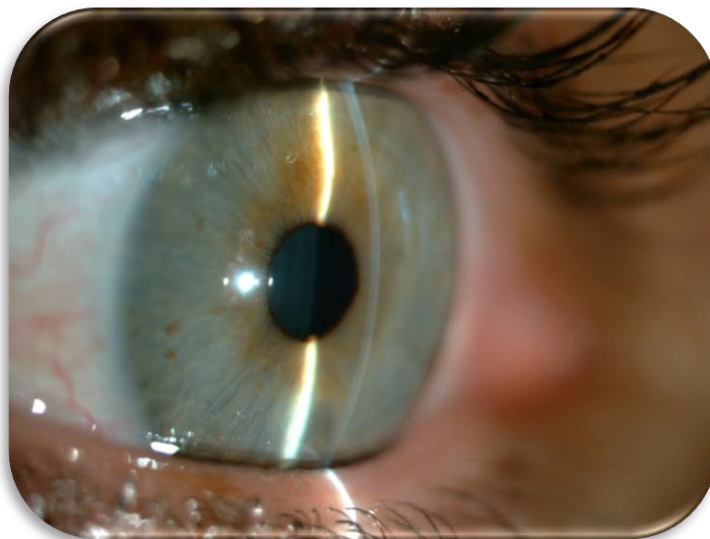


Figura 2. Fotografía de una imagen en lámpara de hendidura de una córnea

produciría por un exceso de la misma (14). En el limbo esclero-corneal podemos encontrar la presencia de células madre.

Se ha observado que el estrés oxidativo, caracterizado por un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de

oxígeno y la capacidad antioxidante, puede estar relacionado con la patogénesis del queratocono (15,16). El estrés oxidativo puede contribuir a la degradación de la matriz extracelular y al daño celular. Se debe tener en cuenta a la hora de

manejar el tratamiento. El incremento de especies reactivas de oxígeno en los fibroblastos hace que sean más susceptibles a los cambios bajo un estrés elevado (17).

El adelgazamiento del estroma corneal puede deberse al estrés oxidativo, que puede estar relacionado con la exposición a la luz UV (18). La capacidad antioxidante total de las córneas que presentan queratocono se ve disminuida con respecto a córneas sanas por lo que el uso de suplementos antioxidantes puede ayudar a prevenir, tratar o retrasar la enfermedad (18).

1.2.1 Biomecánica

El queratocono afecta a las seis capas corneales, pero existe evidencia científica que relaciona las capas de epitelio, la capa de Bowman y el estroma con la patogenia del queratocono (19).

La córnea se encuentra sometida a dos presiones, la intrínseca del ojo, por la presión intraocular y los músculos ciliares, que tiene un valor variable y la extrínseca, en la que se incluyen la presión atmosférica, la tensión palpebral y los músculos extraoculares (20). La geometría y las propiedades materiales de la córnea están relacionadas con su comportamiento mecánico (21), teniendo una naturaleza viscoelástica. Es un tema de creciente interés y estudio en los últimos años ya que el correcto entendimiento de la biomecánica de la córnea puede contribuir a una detección precoz del queratocono y a un mejor manejo del tratamiento (22–24).

Existen distintos tipos de dispositivos de diagnóstico clínico que permiten medir la biomecánica del queratocono como el ORA (analizador de respuesta ocular), Corvis-ST, imágenes de cizalladura supersónica y OCT anterior (25,26). También se puede medir la biomecánica corneal con AFM (microscopía de fuerza atómica) y métodos ultrasónicos (26,27). El ORA y el Corvis-ST son los dos únicos instrumentos disponibles a nivel comercial para poder medir valores de histéresis corneal ya que se ha observado una relación entre un grosor corneal disminuido con un compromiso de la histéresis corneal (26).

Se considera que el epitelio corneal tiene un papel casi nulo en cuanto a la biomecánica corneal se refiere, ya que representa un 10% del grosor corneal. No obstante, podría llegar a afectar de forma indirecta ya que controla la inflamación estromal (27). En la capa de Bowman las fibras de colágenos continúan con las del estroma y esto se cree que estabiliza la curvatura corneal. La membrana de Bowman y la de Descemet son responsables de un 20% de la rigidez de flexión de la córnea (27). La cantidad de fibras de colágeno y su organización se encuentra relacionada con la biomecánica, incluyendo fuerza física, forma y la transparencia. La ramificación es más extensa en la parte anterior que en la posterior y también cuenta con mayores módulos elásticos con la misma distribución. La densidad de las láminas de colágeno es mayor y tiene una formación más compleja. El estroma corneal también cuenta con uniones más fuertes y con ángulos más inclinados entre las fibras de colágeno. La capa Dua se cree que contribuye a la rigidez corneal, pero se necesitan más estudios (27).

La organización de las fibras de colágeno de la córnea se encuentra alterada en el queratocono, presentando una distribución desigual tanto en dirección como en simetría, existiendo una distorsión de la matriz ortogonal (25). También se produce un adelgazamiento de la capa estromal, una rotura en la membrana de Bowman y un descenso en las fibras de colágeno (28).

Ambrósio et al. (29) en 2017 presentaron el parámetro TBI (tomographic and Biomechanical index) que combina tomografía corneal basada en Scheimpflug y la biomecánica para mejorar la detección de ectasias de forma altamente certera.

Alvani et al. (30) observaron que los parámetros de deformación biomecánica del endotelio eran un factor a tener en cuenta a pesar de que encontraron que los cambios celulares causados por el queratocono eran mayores en las capas anteriores.

El correcto entendimiento de la biomecánica corneal puede ser una herramienta con un gran potencial para el diagnóstico precoz del queratocono y para mejorar su manejo clínico.

1.3 Aspectos epidemiológicos

La proporción de individuos de un grupo que presenta una determinada característica y que se expresa en forma de fracción o porcentaje es conocido como el término prevalencia. La prevalencia del queratocono es variable, esto se cree que se debe a la diferencia en la toma de medidas y en las diferentes formas de diagnóstico de éste. La incidencia de una enfermedad se describe como la cantidad de nuevos casos que se presentan durante un periodo de tiempo específico.

Ha sido demostrado que la prevalencia en los familiares de primer grado con queratocono es más del 3% siendo mayor que en la población general debido al factor genético (31). El estudio Raine ha estimado una de las prevalencias más altas a nivel mundial siendo 1 por cada 84 personas (7).

Se ha estimado que la prevalencia del queratocono a nivel global es de 4.790 por cada 100.000 personas y la incidencia se ha estimado de 25 casos al año por cada 100.000 personas (32). En Dinamarca se ha estimado que la prevalencia es de 3,6 por cada 100.000 habitantes (33). En cambio, en Noruega la prevalencia en la población general era de 192,1 por cada 100.000 habitantes.

En Ghana se ha estimado que la prevalencia es de 53 por cada 100.000 habitantes pero la elección de tratamiento fue queratoplastia debido a la severidad del queratocono que presentaban los pacientes, haciendo pensar que seguramente la prevalencia sea mayor (34).

La estimación de la incidencia en la población de Arabia Saudí de 20 casos por cada 100.000 habitantes, presentando más de la mitad de los pacientes una enfermedad atópica ocular (35).

En un estudio llevado a cabo en Asturias se estimaba que la incidencia acumulada era de 2,78 casos por cada 100.000 habitantes (36).

La prevalencia estimada usando datos del estudio Yamagata, llevado a cabo en Japón, fue del 0,85% de pacientes que presentaban queratocono y un 1,46% de pacientes con sospecha de queratocono (37).

Estas diferencias epidemiológicas entre estudios se cree que son debidas a la localización geográfica, el diseño del estudio, la etnia y la toma de medidas.

No existe un consenso claro con respecto a una mayor prevalencia en relación al sexo de los individuos. En algunos estudios se ha observado una mayor prevalencia en hombres (34,36,38–40) y en otros se ha visto en mujeres (7,41).

El queratocono suele aparecer durante la pubertad, pero puede llegar a darse el queratocono en edad pediátrica pudiendo aparecer en niños menores de 18 años. En edades jóvenes de la vida, suele presentar una progresión más rápida y un deterioro visual mayor afectando de forma grave a la calidad de vida (42).

En cuanto a la asociación con otras comorbilidades, Seiler et al. (43) en el año 2000, llegaron a la conclusión de que la diabetes tenía un “efecto protector” en cuanto al desarrollo del queratocono siendo mayor este efecto en los pacientes con diabetes tipo II. Se cree que los individuos que presentan diabetes mellitus debido a los prolongados estados de hiperglicemia sufren un *cross-linking* (CXL) del colágeno de forma natural (44).

Por otra parte, se ha observado que los pacientes masculinos que presentan queratocono tienen un riesgo mayor de presentar o desarrollar enfermedad crónica de riñón (45).

Aunque el queratocono se ha descrito como una enfermedad no inflamatoria, se ha estudiado que se encuentra asociado positivamente con varias enfermedades inmunomediadas como la tiroiditis de Hashimoto, rinitis alérgica, diabetes mellitus entre otras (46).

La epidemiología del queratocono sigue siendo desconocida y futuros estudios podrán profundizar en la prevalencia, factores de riesgo y progresión de esta enfermedad.

1.4 Factores de riesgo

Existen distintos factores de riesgo etiológicos que afectan a los pacientes que padecen queratocono.

1.4.1 Factor genético

La genética se encuentra estrechamente relacionada con el queratocono a pesar de no tener una etiología definida es un factor importante para tener en consideración. La consanguinidad ha mostrado ser un factor de riesgo para el queratocono (47).

Las enfermedades del tejido conectivo se describen con una alta relación con el queratocono, como pueden ser el síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta o un prolapso de la válvula mitral (48).

El síndrome de Marfan es una condición autosómica dominante que se encuentra relacionada con la edad y con variabilidad intrafamiliar (49). Este síndrome suele encontrarse citado en relación con el queratocono aunque en este estudio ninguno de los pacientes presentó queratocono durante la exploración y presentaron un aplanamiento corneal (50). Faltan estudios para demostrar la asociación entre el queratocono y el síndrome de Marfan a pesar de que se presenta como uno de los factores más comunes.

El síndrome de Ehlers-Danlos se caracteriza por ser una enfermedad del tejido conectivo hereditaria donde los pacientes tienen hipermovilidad de las articulaciones, hiperextensibilidad de la piel y fragilidad de la misma (51). Al igual que en el síndrome de Marfan, el síndrome de Ehlers-Danlos suele estar asociado con el queratocono pero no se presenta de una manera común (52). Faltan estudios que demuestren la relación entre estos síndromes y el queratocono.

Los individuos que padecen un Síndrome de Tortuosidad Arterial tienen un mayor riesgo de presentar queratocono ya que es una enfermedad que afecta al tejido conectivo y deben realizarse una exploración oftalmológica completa (53,54).

Las personas con síndrome de Down tienen predisposición a desarrollar queratocono ya que incluso en individuos que no llegan a desarrollar la enfermedad, se ha observado un adelgazamiento e incurvamiento anterior y posterior de la córnea (55). Se ha relacionado al queratocono con los genes localizados en el cromosoma 21, esto sugiere que hay un vínculo potencial entre

el queratocono y el Síndrome de Down (56). Estos pacientes tienden a presentar un frotamiento ocular elevado (48,55,56).

La amaurosis Congénita de Leber del tipo AIPL1 y CRB1 están asociadas con el queratocono presentando también frotamiento ocular además de ser una enfermedad que presenta distrofia retiniana (57).

En una revisión de la literatura se observó que de 49 enfermedades y síndromes estaban asociados entre 1 y 23 genes identificados con el queratocono, haciendo clara la necesidad de derivar a los pacientes que los presentan a revisiones oftalmológicas rutinarias (58).

Se ha encontrado también una asociación entre los individuos que presentan un prolapso de la válvula mitral teniendo más prevalencia el queratocono en estos sujetos (59). El prolapso de válvula mitral se encuentra estrechamente relacionada con el síndrome de Marfan, Ehlers-Danlos y el síndrome de Down.

1.4.2 Factor medioambiental y social

Factores medioambientales, tales como frotamiento ocular, atopía y exposición UV, en individuos con predisposición genética podrían favorecer el desarrollo de queratocono (60).

Se ha relacionado la apnea obstructiva del sueño con el queratocono debido a la disminución de la histéresis corneal y al frotamiento ocular, pero debido a la falta de evidencia e inconsistencia de resultados parece que no es un factor de riesgo (61).

La atopía se encuentra estrechamente relacionada con el queratocono y en su forma más común de presentación clínica como eccema (35,62) ya que se asocia a la producción de un exceso de IgE. La atopía es un factor de riesgo que puede hacer que se desencadene el desarrollo del queratocono antes que en individuos que no la presenten (63).

Se ha relacionado el queratocono con la depresión, pero Jonas et al. (64) no asociaron de forma significativa formas graves de depresión con el queratocono. En cambio, en un estudio llevado a cabo en Arabia Saudí si se

observó una elevada prevalencia de depresión en pacientes con queratocono sin depender de la situación sociodemográfica o el estadio de la enfermedad (65). Moschos et al. (66) también encontraron que los pacientes con queratocono eran más propensos a presentar síntomas de depresión y que los cuestionarios PHQ-9 y el Xung SDS son herramientas de screening útiles para la detección de la depresión en estos pacientes.

Los factores socioeconómicos son un factor que afecta al tratamiento del queratocono. Los individuos con menos recursos pueden sufrir un riesgo mayor de padecer un grado de queratocono más severo debido a la falta de recursos (67,68).

La asociación entre el tabaco y el queratocono no es clara. En algunos estudios si se ha encontrado una relación entre ambos (69,70). El consumo de tabaco también está relacionado con la biomecánica corneal donde se ha observado que fumar puede llegar a tener un efecto beneficioso en la biomecánica corneal (71). En otro estudio no se observaron diferencias en la biomecánica corneal entre el grupo fumador y el control pero sí que la disminución de la histéresis corneal fue menor en fumadores (72). Esto podría deberse a que las sustancias que contiene el tabaco podrían tener un efecto de cross-linking del colágeno corneal previniendo el avance del queratocono (70). La relación entre el tabaco y el queratocono necesita ser estudiada en el futuro.

1.4.3 Frotamiento ocular

El frotamiento ocular es un factor de riesgo asociado al queratocono. Este comportamiento suele verse inducido por irritación ocular, ojo seco o como respuesta al estrés emocional. El frotamiento ocular induce un cambio mecánico en la córnea debido a un factor ambiental externo (73). La córnea sufre una pérdida de queratocitos tras el frotamiento ocular, el grado de afectación depende de la fuerza y el periodo de duración del mismo (74). El frotamiento ocular vigoroso puede producir un hydrops corneal produciendo un edema con la consecuente pérdida de transparencia de la córnea (75,76).

Debido al microtrauma que produce el frotamiento ocular en el epitelio se secretan citoquinas proinflamatorias como MMP-1, IL-1, IL-6 y TNF alfa, que

producen una apoptosis de los queratocitos. Esto se traduce en una pérdida de volumen de la matriz extracelular y un debilitamiento corneal que puede favorecer el desarrollo de queratocono (42).

A pesar de que existe una asociación positiva entre el frotamiento ocular y el queratocono todavía faltan estudios. Tampoco existe un consenso en la forma de recoger datos clínicos (77).

Se puede concluir que el queratocono es una patología de etiopatogenia multifactorial, con influencia genérica y ambiental. Se deben llevar a cabo investigaciones adicionales para permitir desarrollar enfoques terapéuticos para tratarlo de forma más eficaz.

1.5 Historia Natural

La progresión del queratocono se ve afectada por los valores queratométricos, el astigmatismo, la etnia, la agudeza visual y la edad. Los pacientes que presentan la enfermedad a edades más tempranas sufren una progresión más agresiva. Las poblaciones de Oriente Medio tienen una mayor incidencia de la patología y una mayor severidad de la misma. En estos casos se ha observado un incremento significativo de los valores medios de la queratometría máxima, la queratometría más plana y la más curva a los 12 meses (78).

Con la edad, la córnea tiende a aumentar la curvatura anterior y posterior, mientras que el astigmatismo y grosor corneales disminuyen con la edad (79). El cross-linking es el único tratamiento que podría alterar la historia natural de la enfermedad (80).

La historia natural de queratocono no se conoce con exactitud debido a los escasos estudios que hay sobre la materia.

1.6 Calidad de vida

La calidad de vida de los pacientes con queratocono puede verse afectada debido a su cronicidad y progresión desde etapas tempranas. Los cambios

refractivos continuos o el tipo de corrección también pueden afectar. La estabilidad emocional y el desarrollo de actividades cotidianas puede verse afectado.

Existen dos cuestionarios específicos para queratocono: *Keratoconus Outcomes Research Questionnaire (KORQ)* y *Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ)*. El cuestionario más utilizado y validado para conocer la calidad de vida del paciente es el NEI-VFQ (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) pero no es específico para esta patología. (81)

El cuestionario NEI-VFQ está dividido en 12 dominios dependientes de la función visual que exploran salud general, visión general, dolor ocular, actividades en visión próxima, actividades en visión lejana, actividades sociales, salud mental, dificultades, dependencias, conducción, visión del color y visión periférica. A pesar de no ser un cuestionario específico para la patología corneal es lo suficientemente sensible para detectar pérdidas en la calidad de vida de los pacientes en los estadios iniciales de la patología. (82,83)

El cuestionario KORQ se encuentra validado y tiene una alta puntuación en propiedades psicométricas. Este cuestionario cuenta con dos escalas: la escala de limitación de actividad que cuenta con 18 apartados y la escala de síntomas que cuenta con 11 apartado. Cada apartado cuenta con una clasificación de puntuación de 4 puntos con una opción adicional de no aplicable. Los resultados son analizados con una tabla de puntos del Microsoft Excel. Se desarrollo usando el análisis de Rasch. (84)

El cuestionario KEPAQ mide de forma segura el estado emocional y funcional de la calidad de vida en los pacientes con queratocono. Se puede calcular y clasificar de forma sencilla de una manera similar a la clasificación ABCD de queratocono añadiendo las letras E para emocional y F para compromiso funcional. (85)

Los cuestionarios NEI-VFQ 25 (86) y el KORQ (87) se encuentran validados en español, mientras que el cuestionario KEPAQ solo se encuentra validado en inglés. (88)

En 2023 se ha desarrollado un nuevo cuestionario HRQoL que busca investigar el impacto del queratocono y sus tratamientos en la vida de los pacientes. Se tenían en cuenta los tratamientos con lentes de contacto RPG, CXL, ICRS y queratoplastia. Se puede realizar en cualquier estadio de la enfermedad y puede ayudar a realizar un seguimiento de los cambios. Actualmente todavía no tienen la validación psicométrica por lo que no es apto para uso clínico o de investigación por el momento. (89)

1.7 Clasificación

Para poder hacer un mejor diagnóstico del queratocono se han desarrollado a lo largo de los años distintas clasificaciones para determinar el grado de severidad.

En 2015 se llevó a cabo un proyecto que reunió a un panel de expertos a nivel mundial para crear un consenso a la hora de diagnosticar y tratar el queratocono. En ella se discutió la limitación de los sistemas de clasificación Amsler-Krumeich y CLEK. (90)

Existen distintas clasificaciones que se han ido desarrollando para intentar mejorar la detección de la enfermedad y poder realizar seguimientos y tratar de forma más precoz. Todavía hoy no hay ninguna escala que combine los datos morfológicos con los relacionados con función visual tampoco existiendo un gold standard (estándar de oro) para la detección y clasificación del queratocono.

1.7.1 Amsler-Krumeich

La clasificación Amsler-Krumeich es la más utilizada y aceptada a nivel mundial en el ámbito clínico. Esta escala se divide en cuatro grados en los que se debe tener en cuenta la refracción del paciente, el valor queratométrico medio, la paquimetría y la presencia de cicatrices corneales. (91)

- Estadio 1
 - Elevamiento excéntrico
 - Miopía y astigmatismo < 5.00 D
 - Queratometría media central < 48.00 D

- Estadio 2
 - Miopía y astigmatismo entre 5.00-8.00 D
 - Queratometría media central < 53.00 D
 - Sin cicatrices corneales
 - Mínimo grosor corneal > 400 micras
- Estadio 3
 - Miopía y astigmatismo de entre 8.00-10 D
 - Queratometría media central > 53.00 D
 - Ausencia de cicatrices corneales
 - Mínimo grosor central de entre 300-400 micras
- Estadio 4
 - No es posible hacer refracción
 - Queratometría media central > 55.00 D
 - Cicatrices corneales
 - Espesor central de 200 micras

1.7.2 KSS

En el año 2006 aparece una nueva clasificación, la *Keratoconus Severity Score* (KSS). Esta clasificación utiliza dos marcadores clínicos (signos en lámpara de hendidura y patrones corneales) y dos índices topográficos corneales (las aberraciones de alto orden y la queratometría central). Se clasifica en una escala del 0, que sería sospecha de queratocono, al 5, que sería un grado severo. (92)

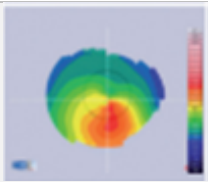
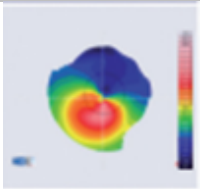
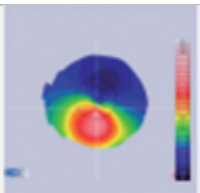
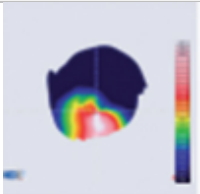
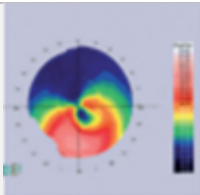
- Estadio 0
 - Topografía normal, no se aprecia alteración
 - No hay daño corneal
 - No hay signos visibles en lámpara de hendidura
 - Patrón axial típico
 - $ACP \leq 47.75$ D
 - $RMS \leq 0.65$
- Estadio 1
 - Sin afectación, pero con una topografía atípica

- No presenta cicatriz corneal
- NO se aprecian signos en lámpara de hendidura
- Patrón axial atípico: irregular, asimétrico superior o inferior en pajarita
- Incurvamiento superior o inferior de no más de 3.00 D más curva que el ACP
- $ACP \leq 48.00$ D
- $RMS \leq 1.00$
- Estadio 2
 - Presenta topografía sospechosa
 - No hay presencia de cicatrices corneales
 - No aparecen signos de queratocono en lámpara de hendidura
 - Patrón axial con un área aislada de incurvamiento: patrón más curvo en superior, inferior o central.
 - $ACP \leq 49.00$ D
 - $RMS > 1.00 \leq 1.50$
- Estadio 3
 - Presenta una topografía afectada de forma leve
 - Patrón axial compatible con queratocono
 - Es posible apreciar signos en la lámpara de hendidura
 - No presenta cicatriz corneal
 - $ACP \leq 52.00$ D
 - $RMS > 1.50 \leq 3.50$
- Estadio 4
 - Topografía afectada de forma moderada
 - Presenta un patrón axial compatible con queratocono
 - Debe tener signos en lámpara de hendidura
 - Presenta una cicatriz corneal
 - $ACP > 52.00 \leq 56.00$ D
 - $RMS > 3.50 \leq 5.75$
- Estadio 5
 - La topografía corneal se encuentra afectada de forma severa
 - Presenta un patrón axial compatible con queratocono
 - Debe presentar signos en lámpara de hendidura

- Presenta cicatriz corneal
- ACP > 56.00 D
- RMS > 5.75

1.7.3 RETICS

La clasificación RETICS fue desarrollada por Oftared, que es una red temática del Instituto de Salud Carlos III. Es el máximo exponente de la investigación aplicada en Oftalmología en España. Esta clasificación nace de la realización de diversos estudios cooperativos multicéntricos de esta red temática. En esta escala se prioriza la función visual del paciente frente a los cambios morfológicos de la córnea. (93)

GRADO	TOPOGRAFÍA	CDVA	K	ASTIGMATISMO INTERNO	RMS COMA	Q 8 mm	PAQUI
I		>0.9	44.75 a 45.40 D	1.59 a 2.14 D	1.16 a 1.52 μm	- 0.22 a - 0.05	495 a 510 μm
II		0.9 a 0.6	46.03 a 46.93D	2.18 a 2.79 D	1.82 a 2.31 μm	- 0.48 a - 0.22	475 a 493 μm
III		0.6 a 0.4	48.21 a 49.27 D	3.04 a 4.17 D	3.45 a 4.42 μm	- 0.95 a - 0.58	451 a 470 μm
IV		0.4 a 0.2	51.42 a 53.12 D	3.68 a 4.58 D	3.45 a 4.42 μm	- 1.21 a - 0.83	433 a 454 μm
IV-Plus		<0.2	>57 D	>5.50 D	>5.50 μm	> - 1.50	360 a 420 μm

EMKLAS y KERATOSCORE son dos aplicaciones informáticas novedosas para la detección del queratocono que permiten clasificar el grado de severidad en la escala RETICS. EMKLAS sin embargo, pretende crear un modelo predictivo basado en la demografía, óptica y variables geométricas con dos objetivos: la clasificación del queratocono y establecer la probabilidad de tener una correcta clasificación para cada caso. (94)

1.7.4 ABCD

La clasificación ABCD tiene como objetivo mostrar de forma precisa los cambios que se producen en la córnea. Los equipos de imagen de los últimos años ofrecen información adicional que se puede utilizar en esta clasificación. Esta clasificación se centra en la curvatura anterior y posterior de la córnea, en la paquimetría más fina y en la mejor agudeza visual con corrección. Las siglas corresponden a los siguientes parámetros en inglés:

- **A:** *Anterior radius of curvature*: radio de curvatura anterior en los 3 mm de zona central en la zona más fina de la córnea.
- **B:** *Back surface*: radio de curvatura posterior en los 3 mm de la zona central en la zona más fina de la córnea.
- **C:** *Corneal pachymetry at thinnest*: paquimetría corneal en su punto más fino en micras.
- **D:** *Distance best corrected vision*: mejor agudeza visual con corrección que el clínico deberá introducir de manera manual.

Es un sistema que permite clasificar cada componente de forma independiente. Se divide en 5 grados que van del estadio 0 al estadio 4, esto permite que se pueda clasificar como posible o como ausente de queratocono. (95)(96) Esta clasificación es apta para la evaluación del queratocono en población pediátrica. (97)

	A	B	C	D	Cicatrices*
Estadio 0	>7.25 mm (<46.5 D)	>5.90 mm	> 490 micas	≥ 20/20 (≥ 1.0)	-
Estadio I	>7.05 mm (<48.0 D)	>5.70 mm	>450 micras	<20/20 (<1.0)	-,+,++
Estadio II	>6.35 mm (<53.0 D)	5.15 mm	>400 micras	<20/40 (<0.5)	-,+,++
Estadio III	>6.15 mm (>55.0 D)	>4.95 mm	>300 micas	<20/100 (<0.2)	-,+,++
Estadio IV	<6.15 mm (>55.0 D)	< 4.95 mm	≤ 300 micas	<20/400 (<0.05)	-,+,++

Cicatrices* (-): Sin cicatrices. (+): Aparición de cicatrices que no ocultan detalles en el iris. de (+): Aparición de cicatrices que ocultan detalles en el iris.

En los últimos años se propuesto sumar las letras E y F a esta clasificación para hacerla más completa donde E hace referencia a la parte emocional y la F al compromiso funcional. (85)

1.7.5 DUCK

La clasificación DUCK, cuyas siglas provienen de *Dutch Crosslinking for Keratoconus*, está basada en 5 parámetros clínicos: la edad, la agudeza visual, el error refractivo, la queratometría y la calidad de visión subjetiva del paciente. Esta clasificación fue creada con la intención de seleccionar los mejores candidatos para realizar un cross-linking. (98) Con esta clasificación se pueden reducir el número de CXL realizados sin el aumento de la progresión del queratocono. (99)

Variables	Estadio 0	Estadio 1	Estadio 2
<i>Edad</i>	>35	18-35	<18
<i>Calidad de visión</i>	No hay impacto en la vida cotidiana	Impacto leve en la vida cotidiana	Impacto severo en la vida cotidiana
<i>AVsc (líneas en Snellen)</i>	< 1	1-2	>2
<i>Diferencia de refracción Máxima</i>	<0.5D	0.5-1.0D	> 1.0D
<i>diferencia de queratometría</i>	<1.0 D	1-2 D	>2.0 D

1.7.6 SCORE

Debido al avance que se está produciendo en estos años con la inteligencia artificial se ha creado un software diseñado para ayudar en la toma de decisiones clínicas y clasificar el queratocono. Esta nueva herramienta se conoce como SCORE cuyas siglas en inglés provienen de *Screening Corneal Objective Risk of Ectasia*. Fue diseñado por el Dr. Gatinel y Dr Saad. Este software está disponible en el ANTERION de Heidelberg Engineering que es una OCT de segmento anterior con tomografía y utiliza 12 índices discriminatorios para clasificar las córneas en base al grado de similitud con aquellas que tienen a progresar a ectasia. (100)

- **Ant. Kmax:** el valor máximo del k valor en la superficie anterior de la córnea.
- **Ant Kmax – opposite K (AntK_oppoK):** la diferencia entre el valor K máximo de la superficie anterior corneal y el valor K medido en la posición Kmax opuesta.
- **Ant. Inf – Sup. K mean (Ant_inf_supK):** la diferencia entre la curvatura axial anterior media y la curvatura axial anterior media.
- **Ant. Irregularity (Ant_irre_3mm):** La irregularidad de la curvatura axial de la superficie corneal anterior a 3 mm.

- **Posterior elevation of thinnest point (post_ele_thin):** La elevación de la cara posterior de la córnea en su punto más fino con la mejor esfera de referencia.
- **Thinnest point (A_Cor_thin):** la posición más fina de la córnea.

Los valores de la clasificación SCORE que van de 0 a valores más elevados se identifican con una escala de color que va del amarillo al rojo. La escala visual va de los valores -4 a 20 y no es ajustable (101).

1.7.7 Basada en fenotipos clínico-morfológicos

La clasificación morfológica del queratocono fue propuesta por los doctores Fernández-Vega y Dr. Alfonso. En esta clasificación se divide la enfermedad en cinco subtipos. La aberración comática se tiene en cuenta en esta clasificación. (102,103)

- **Fenotipo 1**
 - Definición: “Queratocono con localización paracentral o pericentral con eje topográfico más plano, eje comático y eje refractivo coincidentes.”
 - Mapa paquimétrico: Ectasia localizada a más de 0.6 mm del centro pupilar.
 - Mapa de curvatura axial o tangencial: patrón en pajarita con lóbulos simétricos y angulados entre sí; imagen en Cruasán (Croissant).
 - Relación eje topográfico/eje comático: coincidente (menos de 30°).
 - Asfericidad: valor no determinante.
- **Fenotipo 2**
 - Definición: “Queratocono de localización paracentral (>0.6 mm) con eje topográfico más plano y eje comático no coincidentes.”
 - Mapa paquimétrico: ectasia localizada a más de 0.6 mm del centro pupilar.
 - Mapa de curvatura axial o tangencial: patrón en pajarita con lóbulos asimétricos y angulados entre sí; imagen en Pato (Duck).

- Relación eje topográfico/eje comático: no coincidente (entre 30° y 59°).
- Relación eje comático/eje refractivo coincidente (menos de 30°).
- Asfericidad: valor no determinante.

- **Fenotipo 3**

- Definición: “Queratocono de localización paracentral (>0.6 mm) con eje topográfico más plano y eje comático perpendiculares.”
- Subtipo I: eje refractivo paralelo al eje topográfico.
- Subtipo II: eje refractivo paralelo al eje comático.
- Mapa paquimétrico: ectasia localizada a más de 0.6 mm del centro pupilar.
- Mapas de curvatura axial o tangencial: patrón en pajarita con lóbulos asimétricos y no angulados entre sí; imagen en Muñeco de nieve (Snowman).
- Relación eje topográfico/eje comático: perpendicular (entre 60° y 120°).
- Asfericidad: Valor no determinante.

- **Fenotipo 4**

- Definición: “Queratocono de localización central (>0.6 mm) y con alta Asfericidad ($Q < -1.25$).”
- Mapa paquimétrico: ectasia localizada a menos de 0.6 mm del centro pupilar.
- Mapas de curvatura axial o tangencial: patrón en Ojo de buey (Nipple).
- Asfericidad: $Q < -1.25$.
- Relación entre ejes principales: no determinante.

- **Fenotipo 5**

- Definición: “Queratocono central (<0.6 mm), con baja asfericidad ($Q > -1.25$), con astigmatismo topográfico regular y ejes topográfico y refractivo coincidente.”
- Mapa paquimétrico corneal: ectasia localizada inferior a 0.6 mm del centro pupilar.
- Mapas de curvatura axial o tangencial: patrón en pajarita con lóbulos simétricos y no angulados entre sí; imagen en Pajarita (Bowtie).
- Relación eje topográfico/eje comático: no determinante.
- Asfericidad: $Q > -1.25$

1.8 Métodos diagnósticos y detección

En los estadios iniciales el queratocono puede no ser detectado ya que con corrección óptica el paciente puede alcanzar una agudeza visual de la unidad. La visión borrosa y la distorsión de las imágenes aun con corrección son síntomas del progreso de la ectasia pudiendo llegar a inducir una diplopía.

Cuando el queratocono ya es apreciable mediante lámpara de hendidura es debido a que la protusión y el adelgazamiento corneal son evidentes. Dentro

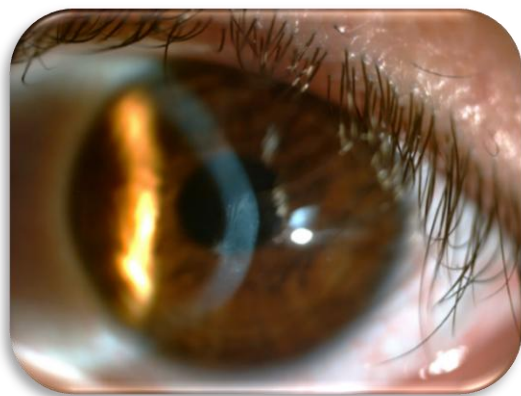


Figura 4. Estrías de Vogt vistas en biomicroscopía.

de los hallazgos que podemos encontrar en biomicroscopía están las estrías de Vogt (Figura 4) que se manifiestan como finas líneas verticales en la parte posterior del estroma o en la membrana de Descemet. No deben confundirse con los nervios corneales, estos no desaparecen al presionar la córnea. Otro hallazgo biomicroscópico es el anillo de Fleischer, que se desarrolla en la mayoría de los casos. (104) En casos

evolucionados, puede producirse una ruptura de la membrana de Descemet y el humor acuoso entra en el estroma de forma súbita produciendo un edema lo que se conoce como hydrops corneal (Figura 5). Esta complicación está asociada

con una disminución de la agudeza visual del paciente, fotofobia, irritación y/o dolor ocular. (105,106)

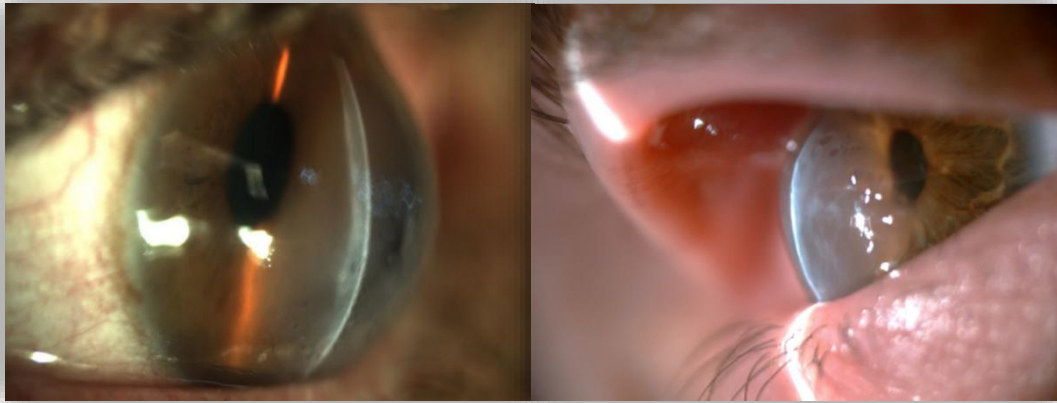


Figura 5. Fotografías tomadas con lámpara de hendidura mostrando hydrops corneales. Imágenes tomadas y cedidas por el Dr Díaz-Valle.

Dos signos clásicos característicos que podemos observar en los pacientes que presentan una ectasia corneal son el signo de Munson y el signo de Rizzuti. Al realizar una oftalmoscopia directa se puede observar el signo de la gota de aceite. (107)

Al realizar la retinoscopia se puede apreciar el reflejo en tijera que distorsiona las sombras debido al elevado astigmatismo. La retinoscopia ha demostrado ser un método fiable para la detección del queratocono incluso en estadios iniciales de la ectasia. (108)

En cualquier caso, el uso de la topografía corneal es de especial importancia en la detección del queratocono. Existen distintos tipos de topógrafos los de reflexión especular y los de elevación.

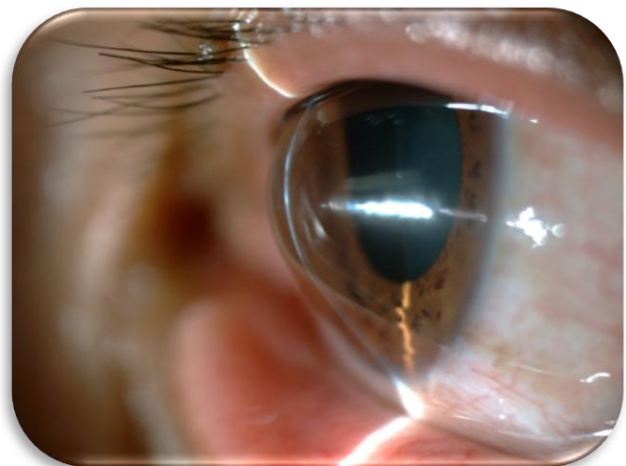


Figura 6. Fotografías tomadas con lámpara de hendidura mostrando una cámara anterior amplia. Imágenes tomadas y cedidas por el Dr Díaz-Valle.

La topografía de reflexión se basa en los anillos de Plácido. Esta técnica consiste en proyectar sobre la córnea anillos concéntricos de color blanco y negro para capturar su reflejo por una cámara dentro del dispositivo. Gracias a estos se consigue hacer un análisis de la cara anterior de la córnea.

Los topógrafos de elevación permiten medir la cara anterior y posterior de la córnea, el grosor y la elevación corneal respecto a una esfera de referencia, lo que ofrece un mejor diagnóstico. Estos topógrafos utilizan la tecnología de escáner mediante lámpara de hendidura (Orbscan) o de imágenes rotacionales de Scheimpflug (Pentacam).

La tecnología de escáner de lámpara de hendidura se basa en medir las dimensiones del haz de la lámpara proyectado en la córnea. Esta tecnología está disponible en el Orbscan.

La tecnología de imágenes de Scheimpflug utiliza una cámara rotatoria que obtiene capturas del reflejo de un haz de luz intensa que realiza un barrido corneal. A través de esta captura de imágenes se realiza una reconstrucción de la elevación anterior y posterior ofreciendo imágenes tomográficas tridimensionales. Esta tecnología la podemos encontrar en el Pentacam.

Otros topógrafos del mercado (Sirius, Galilei o TMS 5) aúnan ambas tecnologías en el mismo dispositivo.

Los índices topográficos que se utilizan de forma más habitual son la queratometría simulada (SimK), cilindro (Cyl), el eje más plano (MinK), índice de asimetría (SAI), el índice de regularidad de superficie (SRI), valor superior e inferior (I-SV), índice de uniformidad (CUI), la agudeza visual aproximada (PCA) y la función de dispersión del punto (PSF) (109).

La tomografía de coherencia óptica (OCT) se basa en el principio de interferometría de baja coherencia y existen dos tipos; la de dominio de tiempo y la de Fourier. Dentro de la OCT de Fourier podemos encontrar la de fuente de barrido y la de dominio espectral, que permiten tomar imágenes in vivo del ojo de forma no invasiva.

La OCT de segmento anterior (AS-OCT) permite realizar un mejor diagnóstico de las enfermedades que afectan al segmento anterior del ojo.

Garcia Marin et al. (110) observaron que las tres categorías en donde se solía utilizar la AS-OCT fueron en la detección de glaucoma de ángulo cerrado, en segmentación corneal y en biometría del segmento anterior, representando un 70% de los artículos. Durante las primeras semanas después de un cross-linking, gracias a la OCT, se puede observar hiperreflectividad en el estroma anterior (109).

Todos los dispositivos disponibles ayudan a un mejor diagnóstico y seguimiento de la progresión del queratocono. Gracias a los avances en los últimos años es posible una mejor comprensión de la patogenia de la enfermedad ayudando a ofrecer un mejor tratamiento.

1.9 Diagnóstico diferencial

Es fundamental realizar una completa evaluación de la historia clínica y una exploración oftalmológica completa, así como pruebas de imagen para poder establecer un diagnóstico preciso y descartar patologías con síntomas similares. Las principales entidades clínicas con las que debe realizarse un diagnóstico diferencial son las siguientes:

1.9.1 Degeneración marginal pelúcida

La degeneración marginal pelúcida (DMP) es una rara degeneración corneal bilateral no inflamatoria. Se caracteriza por una banda de adelgazamiento entre 1 y 2 milímetros del limbo corneal en zona inferior que presentan un elevado astigmatismo contra la regla. La DMP aparece entre la segunda y la quinta década de vida. Se ha observado una prevalencia mayor en hombres que en mujeres (111,112). El diagnóstico diferencial con el queratocono puede ser un complejo debido a la similitud en estadios iniciales de ambas patologías. Se ha observado que el uso de paquimetría puede ser una herramienta clave para poder hacer un buen diagnóstico diferencial (113). La topografía corneal muestra un fenotipo característico con imagen en “pinza de langosta”.

1.9.2 Queratoglobo

El queratoglobo es una ectasia esclerocorneal infrecuente, generalmente bilateral y no inflamatoria. No presenta una etiología bien definida, pudiendo darse casos de origen congénito o adquirido (114). Se caracteriza por un adelgazamiento y protusión de la córnea de limbo a limbo. El queratoglobo es más frecuente en hombres que en mujeres (115,116).

1.9.3 Degeneración marginal de Terrien

La DMT es una enfermedad rara que produce un adelgazamiento corneal, así como, un surco corneal periférico de forma bilateral. Esta ectasia produce un aumento del astigmatismo corneal y suele aparecer en varones de mediana edad. En las fases iniciales se presenta en la parte superior o supranasal de la córnea (117).

1.9.4 Corneal Warpage

El uso de lentes de contacto, tanto hidrofílicas como rígidas, puede producir un moldeamiento de la córnea que se conoce como *corneal warpage*. Para hacer el diagnóstico diferencial hay que interrumpir el uso de las lentes de contacto y realizar un seguimiento topográfico durante varios meses. El *corneal warpage* no produce un progresivo adelgazamiento corneal (118).

1.9.5 Ectasia post-LASIK

La ectasia post-LASIK es una de las complicaciones más serias tras la cirugía refractiva. Es una enfermedad progresiva que produce adelgazamiento y protrusión corneal. La ectasia post-LASIK siempre ha sido considerada como una enfermedad iatrogénica pero hay dos mecanismos que se cree que pueden desencadenarla: la predisposición genética (por demografía o por susceptibilidad) y por factores externos (cirugía refractiva corneal o presión intraocular)(119).

1.10 Opciones terapéuticas

El queratocono puede ser tratado tanto de forma conservadora mediante corrección óptica, como mediante procedimientos quirúrgicos que pretenden mejorar las irregularidades corneales, mejorando los parámetros y la biomecánica de la córnea. Las opciones de corrección óptica incluyen gafas y lentes de contacto mientras las técnicas quirúrgicas consisten en CXL, ICRS, queratoplastias y cirugía refractiva corneal (láser excimer combinado con CXL) o intraocular (implante de ICL). La terapia celular es un tratamiento menos común pero efectivo. (Figura 7)

Deben individualizarse los tratamientos, de forma que estas opciones quirúrgicas pueden emplearse de forma aislada o en combinación en función de las características de cada caso.

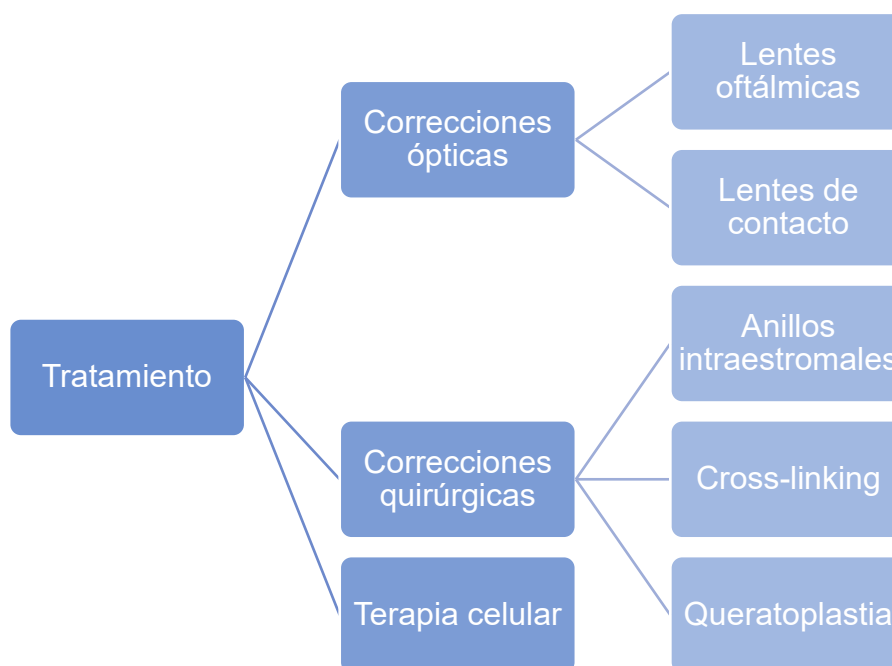


Figura 7. Diagrama de los distintos tratamientos para queratocono

1. 10.1 Correcciones ópticas

Como primer escalón terapéutico para los estadios iniciales se debe recurrir a las lentes oftálmicas. Las gafas ofrecen al paciente una buena visión en los primeros estadios de la enfermedad, pero según avanza los pacientes requieren

cambios frecuentes en la graduación. En fases más moderadas y avanzadas la AV con gafa se ve reducida.

El siguiente escalón terapéutico serían las lentes de contacto que podrían ser hidrofílicas, híbridas o permeables al gas.

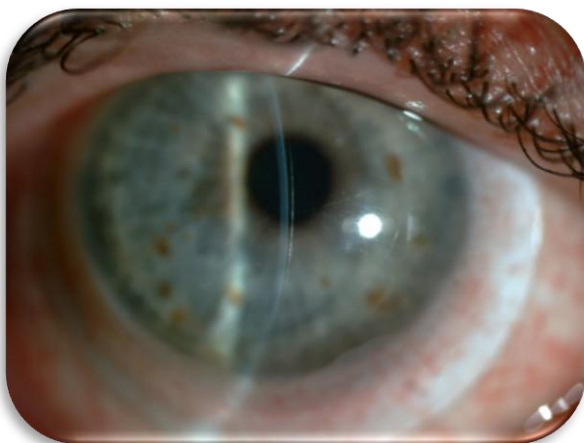


Figura 8. Fotografía de una lente escleral en un paciente con queratocono a través de biomicroscopía.

Las lentes hidrofílicas pueden adaptarse en las fases iniciales del queratocono, pero deben tener un diseño especial que consta de un espesor elevado en la zona central de la lente.

Las lentes de contacto permeables al gas pueden ser de varios tipos dependiendo del apoyo que ofrecen: las de diseño corneal, las corneoesclerales y las esclerales.

Las lentes RPG corneales permiten una corrección óptima para los estadios iniciales y moderados del queratocono. Son la opción más común. Estas lentes suelen producir incomodidad o producir erosiones corneales que pueden llevar al desuso o disminución de tiempo de porte de éstas (120). Las lentes de contacto tienen a desplazarse al vértice del cono. Las RPG adaptadas suelen tener un diseño esférico.

Las lentes esclerales ofrecen al paciente una buena calidad visual y comodidad. Son lentes que debido al diseño que tienen no permiten un movimiento de lágrima y pueden sufrir cierto grado de enturbiamiento, lo que no permite que los pacientes puedan usarlas durante largos periodos de tiempo sin tener que retirárselas.

En algunos casos, el uso combinado de una RPG corneal sobre una lente hidrofílica podría evitar alteraciones corneales. La potencia de la lente hidrofílica que se use no afecta a la AV de los sujetos con queratocono (121).

1.10.2 Correcciones quirúrgicas

Cuando el queratocono se encuentra en un estadio moderado y no tolera las lentes de contacto o no alcanza una agudeza visual satisfactoria con ellas, la indicación más aconsejada son las correcciones quirúrgicas, dentro de las que encontramos los anillos intraestromales, el cross-linking y la queratoplastia.

1.10.2.1 Anillos intraestromales

J. Barraquer investigó en 1949 la aplicación de implantes sintéticos basándose en la “ley de espesores” para modelar refractivamente la córnea (122). La primera propuesta de concepto de anillos intraestromales (ICRS) aparece en el año 1978 por Alvin E. Reynolds (123) y Colin et al (124) en el año 2000 reportan los primeros resultados de la tecnología ICRS en queratoconos. Los anillos intraestromales nacieron como una solución para la corrección del defecto miópico. En la mayoría de los casos están fabricados en polimetilmetacrilato, también conocido como PMMA, debido a su biocompatibilidad y duración. Han salido al mercado unos ICRS que usan tejido alogénico, teniendo una buena biocompatibilidad e integración. (125) Se implantan en el estroma corneal a través de un túnel que puede ser creado de forma mecánica o con láser de femtosegundos, siendo este último un método más rápido, sencillo y seguro para el cirujano y el paciente. (126)

El principal objetivo de los ICRS es inducir un cambio geométrico en la parte central de la córnea para reducir la queratometría, mejorar la calidad óptica y disminuir las aberraciones (127). Esto se consigue gracias al llamado “*arc-shortening effect*” que produce una incurvación en la zona central del segmento y un aplanamiento en los extremos, induciendo un cambio geométrico en la curvatura central de la córnea, pero conservando la forma prolata de la misma (Figura 9). Esto hace que el ápex corneal se desplace hacia el centro de la pupila. El efecto es muy eficaz en los ojos con queratocono ya que las córneas son finas y deformables. (128)

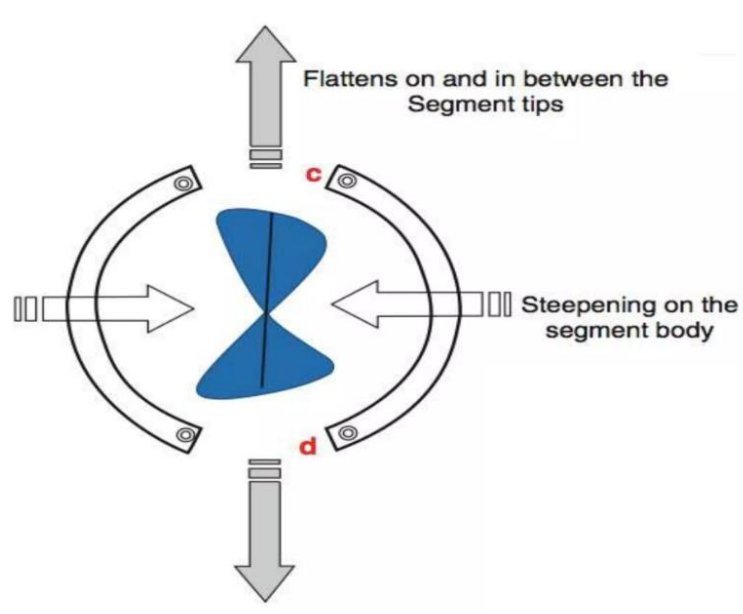


Figura 9. Mecanismo de acción de los anillos intraestromales.

Existen distintos modelos de anillos intraestromales en el mercado, siendo los más importantes los Intacs y los Ferrara.

Los Intacs (AJL Ophthalmic) son anillos semicirculares que tienen una forma hexagonal transversal. Están aprobados por la FDA. Tienen un diámetro externo de 8.10 mm y un diámetro interno de 6.77 mm con un grosor variable. Tienen una circunferencia de arco de 150°. Ofrecen una zona óptica de 7 mm. Están disponibles en distintos grosores que van de 0.210 mm a 0.450 mm.

Los Intacs SK (AJL Ophthalmic), por las siglas de “*Severe keratoconus*”, (AJL Ophthalmic) tienen un corte transversal elíptico y están diseñados para ser colocados en una zona óptica de 6 mm. Tienen una forma de la sección transversal oval con bordes redondeados para reducir los halos y otros efectos visuales indeseados. Los grosores disponibles van de 0.210 mm a los 0.500 mm, dependiendo de las longitudes de arco que está disponible en 90°, 130° y 150°.

Los anillos de Ferrara (AJL Ophthalmic) permiten seleccionar entre zonas ópticas de 5 mm y 6 mm que presentan una sección triangular de 0.60 mm o 0.80 mm de anchura de base dependiendo de la zona óptica. Es un segmento individual. Los grosores varían de 0.15 mm a 0.35 mm en pasos de 0.05 mm y con longitudes de arco que abarcan desde 90° a 320°. En el extremo del segmento existe un orificio para facilitar la implantación.

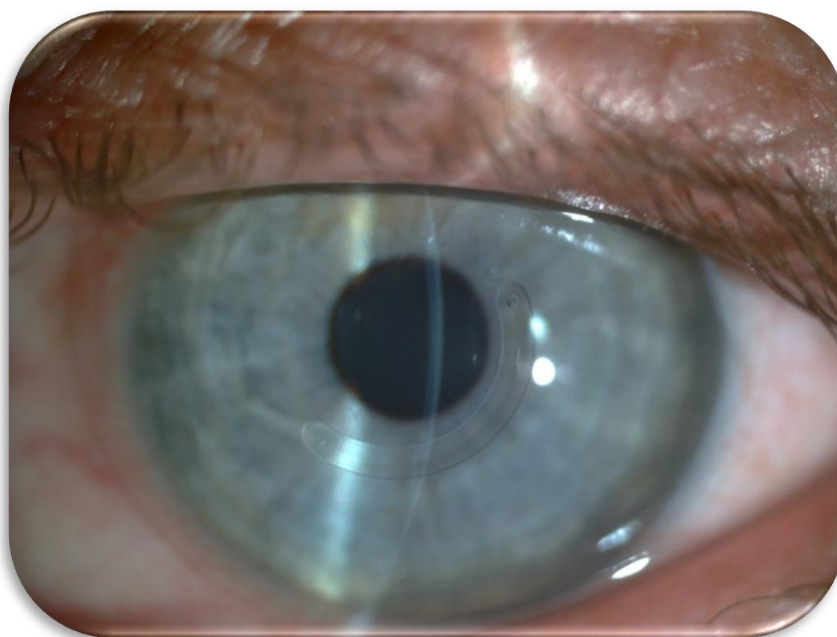


Figura 10. Segmento intracorneal tipo Keraring en queratocono. Imagen cedida y tomada por el Dr Díaz Valle

Los Keraring (Mediphacos) son unos anillos intraestromales que ofrecen además la opción de grosor progresivo. Tienen una zona óptica de 5 mm o 6 mm. Los anillos de 160° pueden ser implantados de forma horaria o antihoraria. Existen de longitud de arco de 90° a 325° y con un grosor que varía de 0.150 a 0.400 mm.

Los MyoRing (Dioptex GmbH) son implantes de arco completo (360°) con un diámetro disponible de 5 mm a 6 mm y unos grosores de 0.200 mm a 0.400 mm en pasos de 20 micras.

Los AJL-Ring (AJL Ophthalmic) presentan una sección triangular fija y están indicados para los pacientes que tienen una AV reducida. Tienen disponibilidad de nueve longitudes de arco que van de los 90° a los 320° y con un grosor que varía de los 0.150 mm a 0.350 mm. Están disponibles con zonas ópticas de 5 y 6 mm.

Los AJL PRO + (AJL Ophthalmic) están indicados para queratoconos asimétricos y cuentan con un diseño en sentido horario como en sentido antihorario permitiendo la elección en función de los valores queratométricos y la zona de implantación. Están disponibles para zonas ópticas de 5 mm y 6 mm.

En el 2015 se desarrolló una simulación de la implantación de los segmentos intraestromales usando un modelo de la córnea del paciente para predecir los resultados postquirúrgicos de la implantación (129). En 2018 se planteó una nueva simulación semiautomática para simular en 3D la implantación de anillos (130). El desarrollo de simuladores para la implantación de los segmentos intraestromales puede ayudar a simular los efectos ópticos y mecánicos de la intervención (130) y facilitar la indicación.

Los anillos intraestromales corneales alogénicos, también conocidos por las siglas *CAIRS*, pueden proceder de tejido alogénico de cualquier tipo, tales como, cortes de segmento fresco, no procesado, procesado, preservado o segmentos empaquetados, pudiendo ser personalizados en relación con las necesidades del paciente (125). La primera vez que se realizó la técnica fue en el año 2016 siendo una alternativa a los segmentos de materiales sintéticos (131). Este nuevo tipo de anillos intraestromales evita usar material sintético pero sigue manteniendo los beneficios reportados (131). Han demostrado ser un método eficaz a la hora de mejorar la calidad visual, refractiva, topográfica y tomográfica (132).

1.10.2.2 Cross-linking

El cross-linking se considera el tratamiento gold standard para el tratamiento del queratocono progresivo permitiendo frenar o ralentizar la progresión de este (133). Esto permite minimizar la necesidad de realizar queratoplastias.

Consiste en un tratamiento quirúrgico, aprobado por la FDA, que de manera no invasiva realiza una modificación en la estructura de las fibras de colágeno del estroma corneal. Este procedimiento consiste en generar una reacción entre la luz ultravioleta y la riboflavina creando nuevas uniones covalentes entre las fibras de colágeno haciendo que la córnea se vuelva más rígida a través de una reacción que genera especies de oxígeno reactivo. (Figura 11).

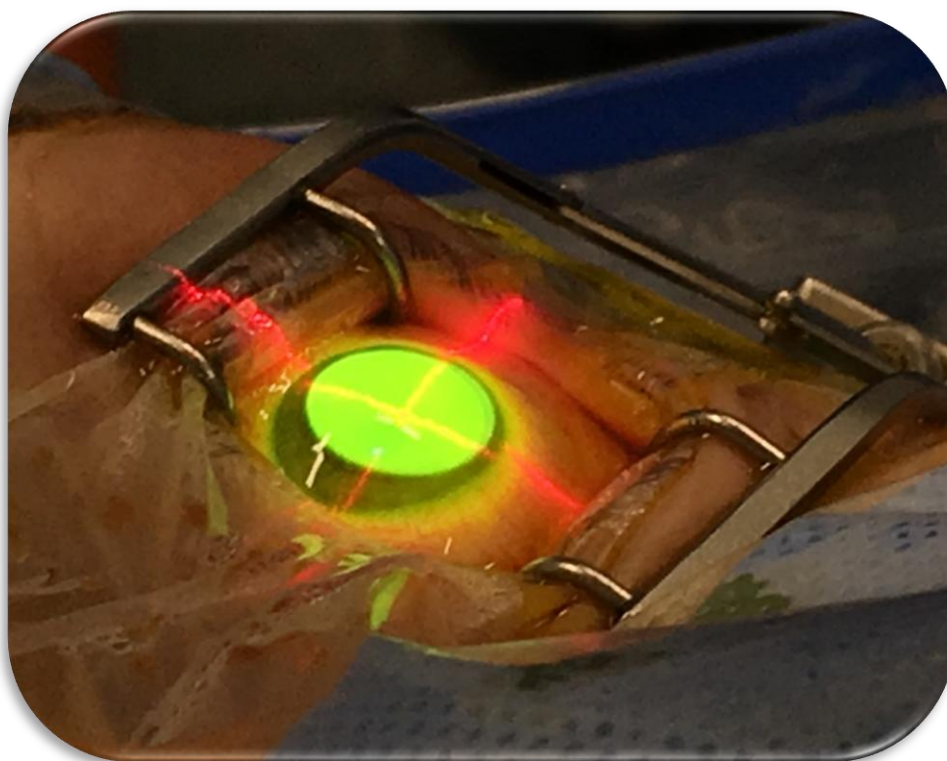


Figura 11. CXL del colágeno corneal. Se ha retirado el epitelio corneal y después de realizar una impregnación de la córnea con riboflavina se aplica la luz ultravioleta para aumentar la rigidez corneal. Imagen cedida y tomada por el Dr Díaz Valle.

Existen distintos tipos de CXL: el estándar, también conocido como protocolo de Dresden, el acelerado, el transepitelial, asistido por lentes de contacto, y el protocolo sub400 entre otros.

G. Wollensak introdujo el protocolo de Dresden en 2003 como un tratamiento efectivo para detener la progresión del queratocono. En este protocolo se retira el epitelio corneal en los 8 mm centrales y se emplea una solución de riboflavina al 0.1% instilada 5 minutos antes de la irradiación y cada 5 minutos durante los 30 minutos de exposición a la luz UV-A (370 nm) con una irradiación de 3mW/cm^2 (134).

El protocolo de CXL acelerado reduce el tiempo de tratamiento ya que aumenta el tiempo de irradiación. Están basados en la ley de reciprocidad de Bunsen-Roscoe que dice que el efecto fotoquímico se puede conseguir con un tiempo de irradiación menor combinado con un aumento correspondiente de la energía, esto significa que 3 minutos de irradiación a 30 mW/cm^2 , 5 minutos de

irradiación a 18 mW/cm² y 10 minutos de irradiación a 9 mW/cm² pueden producir un efecto similar sobre el tejido corneal (135,136).

También existe un protocolo de CXL asociado con la asistencia de lentes de contacto. Se utiliza una lente de contacto hidrofílica permeable al UVA y se mantiene durante 30 minutos en riboflavina al 0.1%. La lente de contacto se mantiene en la córnea durante la irradiación de UVA (137). Se pueden usar lentes de Hilafilcon B, filcon IV, nelfilcon A, enfilcon A, lotrafilcon A y lotrafilcon B (138).

Para intentar aumentar la seguridad y reducir las complicaciones asociadas a la retirada del epitelio, se han desarrollado procedimientos epitelio-on (no se retira el epitelio) así como procedimientos de CXL transepitelial. Este último se considera un método “epitelio-ON” o “epi-ON”, en el que se emplea la iontoforesis para favorecer la penetración de la molécula de riboflavina a través de la barrera epitelial (135,139).

El protocolo Sub400 utiliza un algoritmo que permite adaptar el CXL al grosor estromal de cada sujeto individualizando el proceso después de emparar la córnea de riboflavina, pero antes de administrar la irradiación de UV-A y así proteger el endotelio corneal de la irradiación. (140) Se utiliza edatato sódico y fosfato de riboflavina enriquecido con trometamol en forma de solución hipotónica al 0,1% durante 20 minutos y tomando las medidas paquimétricas mientras se deja reposar la riboflavina en la córnea. Se realiza a 365 nm con una intensidad de 3mW/cm² (140).

Se ha observado que el tratamiento mediante CXL epi-ON no es eficaz en niños, pero si es efectivo en pacientes más mayores. El retratamiento usando epi-OFF CXL fue efectivo para parar la progresión del queratocono (141).

El CXL acelerado puede influenciar de forma negativa en la aparición y profundidad de la línea de demarcación pudiendo afectar a los resultados topográficos (142). El CXL acelerado ha mostrado tener menos aplanamiento topográfico que el CXL convencional (142,143).

Se ha observado que el CXL transepitelial comparado con un CXL epi-OFF es menos efectivo aunque ambas técnicas detienen y estabilizan la progresión del queratocono (144,145).

El tratamiento de CXL está indicado para todas las formas de queratocono en las que se observa progresión con el objetivo de detener el avance de la enfermedad.

1.10.2.3 Queratoplastia

El primer trasplante completo de córnea exitoso fue realizado por Eduard Zirm en 1905 (146) y en 1936 el oftalmólogo Ramón Castroviejo realizó el primer trasplante para el tratamiento del queratocono (147). El queratocono es una de las principales indicaciones para trasplante de córnea a nivel global (148). La queratoplastia es un tratamiento que se reserva para queratoconos que se encuentran en un estadio muy evolucionados y que no es posible recurrir a otras técnicas más conservadoras y menos invasivas. Para tratar el queratocono se puede realizar dos tipos de queratoplastias: la penetrante (PK) y la lamelar anterior profunda (DALK).

La queratoplastia penetrante es una técnica quirúrgica en la que todas las capas de la córnea son sustituidas por un injerto circular de espesor completo. (Figura 12).

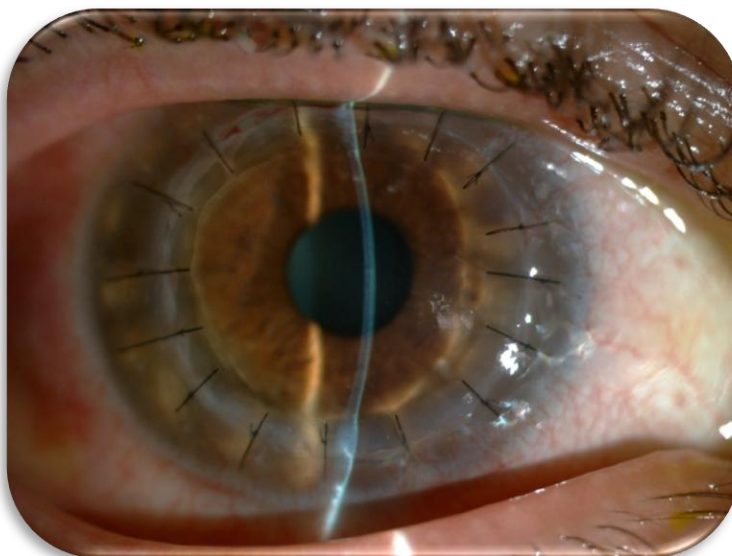


Figura 12. Queratoplastia penetrante en paciente con queratocono. Imagen tomada y cedida por el Dr. Díaz Valle

La técnica DALK permite respetar la capa endotelial del paciente realizando la sustitución del estroma corneal afectado por el de un donante. La técnica de la gran burbuja descrita por M. Amwar es la más realizada. Consiste en la inyección de aire en las capas profundas del estroma corneal para intentar conseguir un plano de separación entre el estroma posterior y la membrana de Descemet, que facilite la exposición de ésta. En función del plano de disección obtenido, la DALK se clasifica como descemética (dDALK) en la que la disección ocurre entre la membrana de descemet y la capa predescemética de Dua, o DALK predescemética (pdDALK), en la que la disección ocurre entre la capa predescemética y el estroma posterior (149). El uso de cánulas romas que contienen orificios para la salida del aire ha demostrado ser más seguro que con aguja ya que se reduce el riesgo de perforar la membrana de Descemet (150).

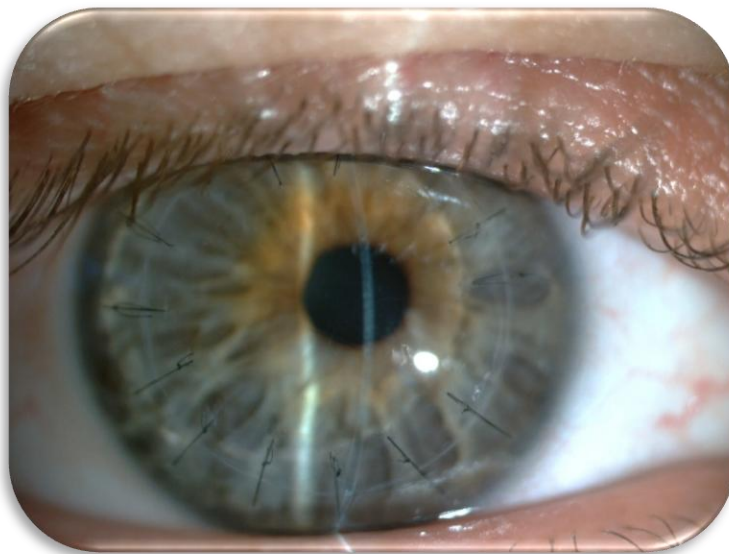


Figura 13. DALK en paciente con queratocono.
Imagen tomada y cedida por el Dr. Díaz Valle.

Ambas técnicas (DALK y PK) permiten una mejora de la agudeza visual y de los parámetros refractivos (151,152). La técnica DALK requiere una curva de aprendizaje mayor y puede llevar más tiempo de quirófano que la PK (153), pero, al preservar el endotelio del receptor, tiene un riesgo mucho menor de rechazo y una menor pérdida de células endoteliales a largo plazo, además de presentar

una mayor integridad tectónica del globo ocular y una menor tasa de complicaciones intraoperatorias graves. (151,154). (Figura 13)

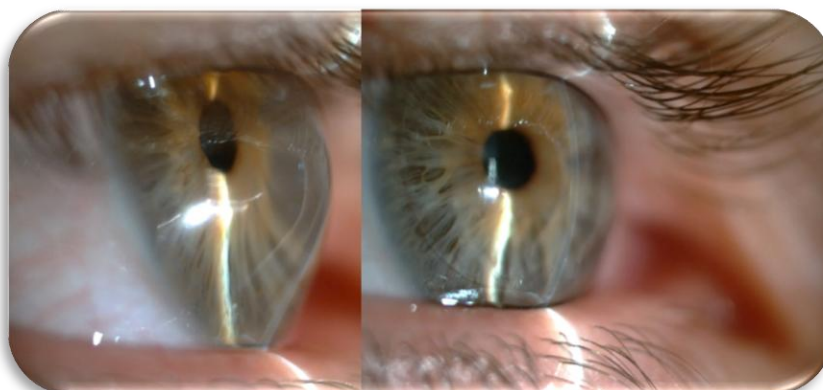


Figura 14. Queratocono estadio IV. Imagen antes y después de la cirugía DALK con las suturas ya retiradas. Obsérvese el aplanamiento y la regularidad corneal obtenida tras el trasplante lamelar profundo.

1.10.2.4 Terapia celular

La terapia celular es considerada una técnica novedosa para tratar el queratocono. Esta técnica consiste en reemplazar e incrementar el número de queratocitos y mejorar la función de los mismos mejorando la visión y parámetros corneales (155). El primer estudio en humanos fue llevado a cabo por Jorge Alió et al. en 2017, observándose la supervivencia in vivo de las células madre con formación de colágeno intraestromal (156).

La terapia celular parece una técnica segura y efectiva para el tratamiento del queratocono, pero todavía falta avanzar en la investigación en relación con esta nueva técnica.

1.11 Inteligencia artificial

La inteligencia artificial (IA) se ha vuelto en los últimos años una herramienta útil para el área de la salud, incluyendo el campo de la oftalmología y el queratocono. La IA está teniendo una rápida evolución y adaptación. A pesar de ser la ectasia corneal más común todavía existe debate sobre la detección de

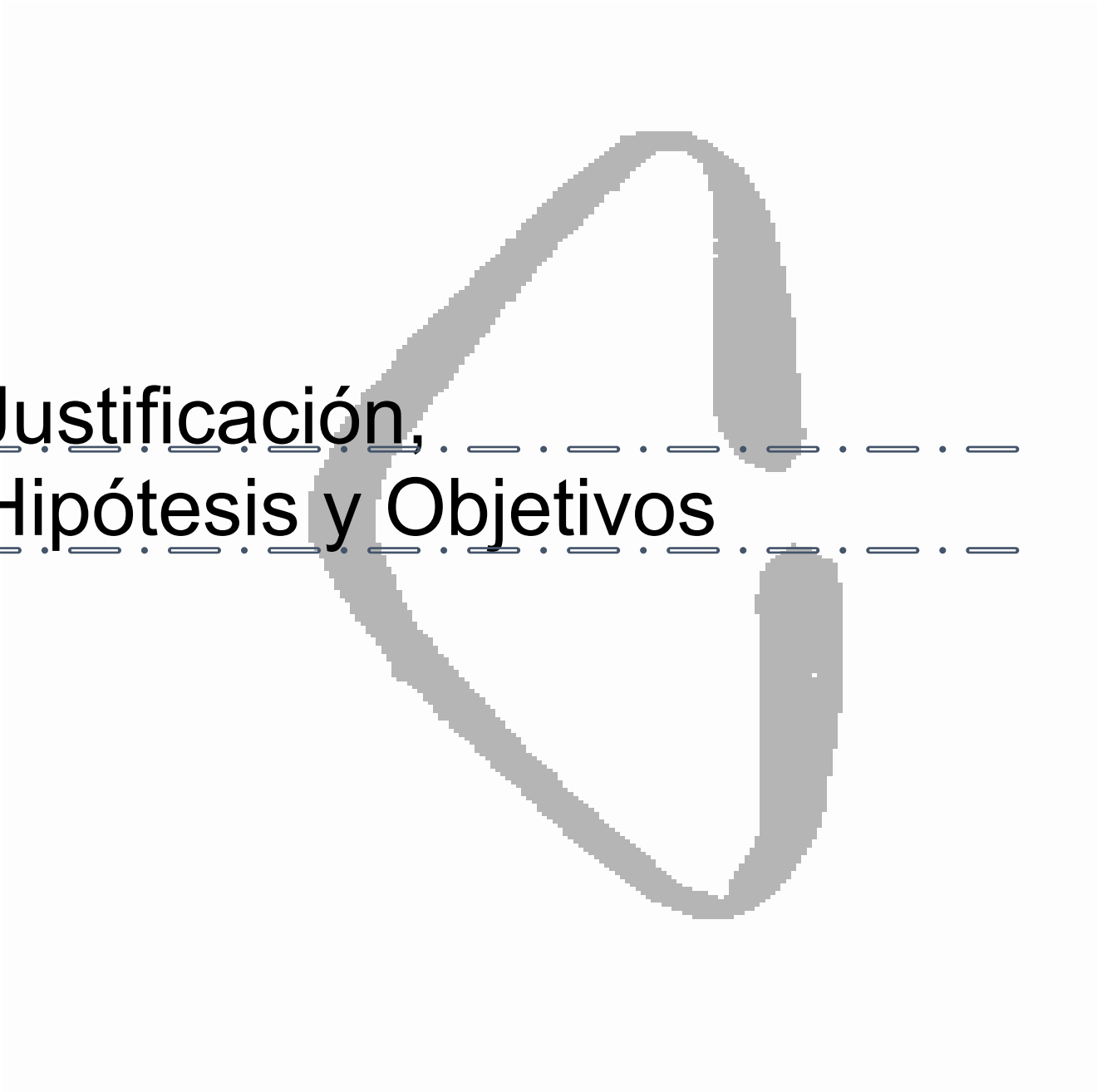
los casos más leves ya que hay una falta de consenso a la hora de clasificarlo (157,158).

Estudios de asistencia al diagnóstico mediante IA en la interpretación de la topografía corneal han concluido que es necesario combinarlo con imágenes y/o datos biomecánicos para mejorar la detección del queratocono (159). La IA va a permitir realizar un pronóstico y una predicción más acertada del queratocono, además de poder medir y clasificar de manera más precisa (160).

En 1987 se constituyó la Sociedad AIME (*Artificial Intelligence in Medicine*) que pretende mostrar la aplicación y los fundamentos de las tecnologías de inteligencia artificial en el campo de la salud y la biomedicina a nivel práctico y de investigación. Se realizan ciclos de conferencias de forma bienal. Se tratan temas sobre el desarrollo de teorías, métodos, sistemas y aplicación de la inteligencia artificial en biomedicina (161,162).

Niazi et al (157) llevaron a cabo una revisión de la literatura acerca de la inteligencia artificial y el queratocono, donde concluyeron que para una detección precisa del queratocono se debe utilizar tanto el juicio clínico como la calidad del algoritmo del aprendizaje automatizado. La predicción de la progresión de la enfermedad podría hacerse con la ayuda de la IA en el campo de la genética y en la evaluación de la información corneal. Los queratoconos en estadios iniciales podrían verse beneficiados de una intervención precoz (157).

La integración del uso de la IA en el ámbito clínico puede ofrecer un mejor manejo del diagnóstico y del tratamiento. A pesar del avance y la ayuda que esta herramienta puede ofrecer, es el profesional clínico quien debe realizar la interpretación clínica y la toma de decisiones.



Justificación, Hipótesis y Objetivos

2. Justificación

El queratocono es una enfermedad corneal que afecta en la mayoría de los casos a personas jóvenes de ambos sexos y cuenta con diversas alternativas de tratamiento, aunque no existe un consenso claro en cuanto a qué género presenta una prevalencia mayor y si existen diferencias por sexos en los resultados quirúrgicos y/o en la observación clínica sin cirugía.

3. Hipótesis

La hipótesis general de esta investigación es que existen diferencias por sexos tanto en la prevalencia del queratocono como en los resultados tras los distintos tratamientos en el queratocono.

4. Objetivos

4.1 Objetivo principal

El objetivo principal de esta investigación será determinar si existen diferencias epidemiológicas, clínicas y evolutivas atribuidas al sexo en el queratocono.

4.2 Objetivo secundario

Los objetivos secundarios de esta investigación serán analizar los resultados de la evolución determinando si hay diferencias por sexo en el grupo que no recibió tratamiento quirúrgico y en los grupos tratados con procedimientos quirúrgicos: cross-linking e implante de ICRS.

Material y Métodos



5. Material y Método

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, unicéntrico y no aleatorizado.

En la muestra se incluyeron todos los pacientes con queratocono atendidos en la consulta monográfica de queratocono y ectasias corneales de la Unidad de Superficie e Inflamación Ocular (USIO) del Hospital Clínico Universitario San Carlos de Madrid, desde el año 2016 hasta el año 2021. Se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes en las que se recogieron datos pretratamiento y seguimiento a uno, tres, seis meses y un año. También se recogieron datos del tomógrafo Pentacam, siguiendo las pautas anteriores. Las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias también fueron recogidas para el estudio.

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos aprobó la realización del estudio con identificador C.I. 21/271 – E (Anexo 1). El estudio se acogió a las recomendaciones de buenas prácticas clínicas y normativa legal al respecto, y contó con la conformidad del jefe del Servicio de Oftalmología.

Se incluyeron en el estudio pacientes atendidos en el hospital con diagnóstico de queratocono durante el periodo de 2016 al 2021. Algunos pacientes seleccionados para este estudio habían sido operados del ojo contralateral con anterioridad o a la espera de la intervención. Si se encontraban fuera del periodo de inclusión fueron rechazados. Se consideraron únicamente aquellos casos con un seguimiento con el tomógrafo Pentacam mínimo de un año. Si se consideraron a los sujetos, aunque no hubiese registro de agudeza visual en la anamnesis en la fecha de la tomografía Pentacam. Los sujetos del estudio debían tener una historia clínica documentada y completa en la Unidad de Archivo y Documentación Clínica del Hospital Universitario Clínico San Carlos.

Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes cuyo tiempo de seguimiento o recogida de datos fue insuficiente o la indicación del tratamiento fue en otras patologías.

La muestra analizada en la presente tesis quedó formada por 319 ojos de 188 pacientes.

5.1 Recogida de datos

5.1.1 Historia clínica

Se obtuvieron los datos de las historias clínicas de los pacientes de forma retrospectiva, a través de la Unidad de Archivo y Documentación Clínica del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, durante un periodo de recogida de datos estimado de dos años. Se realizó una revisión exhaustiva de cada historia clínica individual y de los partes de quirófano correspondientes.

Se desarrolló una base de datos en Microsoft Excel para Microsoft 365 MSO (versión 2403, compilación 16.0.17425.20124). Se dividió en tres hojas. En la primera se recogieron todos los datos de la historia clínica, de los partes de quirófano y del topógrafo PENTACAM. En la segunda se recogieron los datos codificados de los pacientes, mientras que en la tercera se incluyó la leyenda de las variables.

5.1.1.1 Base principal: Hoja de recogida de datos

Para la presente tesis se recogieron en la base principal del documento Excel los siguientes datos:

Primera sección:

- Número de la posición de la recogida de datos.
- Número de historia.
- Fecha de nacimiento.
- Año de nacimiento.
- Edad.

- Fecha de cirugía si el paciente había sido intervenido. En caso de haber sido intervenido en dos ocasiones se anotó en una columna aparte.
- Sexo del paciente.
- Ojo al que correspondía el seguimiento.
- Tipo de tratamiento que el paciente había tenido
- Frotador, este dato se anotaba si en la historia clínica se hacía alusión a que el paciente se frotaba los ojos.
- Cantidad de anillos que se habían implantado en el ojo.
- Zona óptica del anillo implantado.
- Grosor y arco del anillo implantado.
- Grosor y arco del segundo anillo implantado si el cirujano realizaba la implantación de dos ICRS.
- Ángulo de la incisión por la que se implanta el ICRS.
- Si el paciente había recibido tratamiento con CXL.
- Si el paciente había sido intervenido de queratoplastia.
- Complicaciones asociadas a las intervenciones.
- Cirugía de complicaciones si tuvieron que ser reintervenidos.
- Tipo de queratocono por la clasificación morfológica por fenotipo clínico.
- Paciente frotador: Información recogida de la anamnesis de los sujetos.

Segunda sección:

- Agudezas visuales. Estos valores fueron anotados con y sin corrección o si fueron tomadas con agujero estenopeico pretratamiento, al mes, a los tres meses, a los seis meses y al año.
- Esfera, cilindro y eje de la corrección del paciente en la primera consulta y al año.
- Corrección final utilizada por el paciente.

Tercera sección:

- Valor del eje coma.
- Valor del eje plano.
- Relación del eje plano con el eje coma.
- Relación del eje plano con el eje coma en valor absoluto.
- Relación de los valores de MAX BFS pretratamiento o primera recogida de datos y al año.
- Relación de los valores de MAX BFS pretratamiento o primera recogida de datos y al año en valor absoluto.

Cuarta sección:

- Valores topográficos de primera recogida de datos pretratamiento.
- Valores topográficos al mes.
- Valores topográficos a los 3 meses.
- Valores topográficos a los 6 meses.
- Valores topográficos al año.

Los valores topográficos recogidos en los anteriores apartados fueron:

- Valor queratométrico en dioptrías (K2, K1, KM).
- Cilindro topográfico (Cyl TOP).
- Valor queratométrico curvo máximo (K MAX).
- Volumen de la córnea (Vol Cornea).
- Volumen cámara anterior (Vol CA).
- Profundidad de la cámara anterior (Prof CA).
- Grosor en la zona central de la córnea (CCT).
- Grosor más fino de la córnea (TCT).
- Radio de curvatura anterior (ARC).
- Radio de curvatura posterior (PRC).
- Asfericidad: Q (30°): solo se tomó en la primera recogida de datos.
- Mejor ajuste de esfera (BSF).
- Máximo valor de mejor ajuste de esfera (MAX BFS).
- Valor cuadrático medio de las aberraciones de bajo orden (RMS LOA).
- Valor cuadrático medio de las aberraciones de alto orden (RMS HOA).
- Pico al valle (Peak to valley).

- Root mean square, valor cuadrático medio (RMS).
- Aberración esférica.
- Aberración esférica en valor absoluto.
- Índices para analizar la superficie anterior del ojo (ISV, IVA, KI, CKI, IHA, IHD, Rmin).
- TKC, índices topográficos de queratocono.

4.1.1.2 Codificación de los pacientes

Para la protección de la privacidad de los pacientes incluidos en esta tesis doctoral se recogió en una segunda hoja de Excel los datos de

- Número de la posición de recogida de datos.
- Número de historia clínica.
- Nombre y apellidos completos del paciente.
- Ojo al que corresponde el seguimiento, derecho o izquierdo.
- Fecha de la primera recogida de datos.
- Fecha de la recogida de datos al mes.
- Fecha de la recogida de datos a los tres meses.
- Fecha de la recogida de datos a los seis meses.
- Fecha de la recogida de datos al año.
- Columna de observaciones durante la recogida.

4.1.1.3 Leyenda de las variables

Para recoger los datos en la base principal se asignaron distintos números a algunas variables.

- Sexo, dividido en hombre o mujer.
- Ojo al que corresponde el seguimiento, derecho o izquierdo.
- Si se produjo progresión o no.
- El tipo de tratamiento al que se sometió el paciente:
 - o No tratado.
 - o Tratados con ICRS.
 - o Tratados con CXL

- Tratados con ICRS y CXL.
 - Tratados con queratoplastia.
- Cantidad de anillos implantados en el ojo operado.
 - Un anillo implantado.
 - Dos anillos implantados.
- Si el paciente fue tratado con CXL.
- El tipo de queratoplastia al que se operó el paciente:
 - No tratado con queratoplastia.
 - DALK.
 - Queratoplastia penetrante.
- Las complicaciones que se podían producir después de la intervención:
 - Sin complicaciones.
 - Infección.
 - Extrusión.
 - Depósitos blanquecinos en los canales.
 - Efectos refractivos paradójicos o insuficientes.
 - Extrusión más efecto refractivo paradójico o insuficiente.
 - Desplazamiento.
 - Haze estromal.
 - Infiltrados estériles.
 - Rechazo del injerto.
 - Aumento de la PIO.
 - Recurrencia del queratocono.
 - Recambio de sutura.
- Las cirugías de complicaciones tras el implante de un anillo intraestromal siendo:
 - No hubo
 - Retirada del anillo.
 - Recambio del anillo.
 - Recolocación del anillo.
 - Nuevo trasplante.
- Tipo de queratocono por la clasificación por fenotipo clínico:
 - Croissant.

- Duck.
- Snowman.
- Bowtie.
- El tipo de corrección final tras el año de seguimiento.
 - Sin corrección.
 - Corrección con lentes oftálmicas.
 - Corrección con lentes de contacto.
 - Corrección mixta (con gafas y lentes de contacto).
- Tipo de queratocono por la clasificación ABCD dado por el PENTACAM:
 - Grado 1: k1.
 - Grado 2: k1-2, k2.
 - Grado 3: K2-3, K3.
 - Grado 4: k3-4, k4.
 - Posible.
 - Anormal.
 - Posterior.
- Si en la historia clínica se hacía alusión a que el paciente frotaba los ojos.
- Para el análisis estadístico si los valores de agudeza visual del paciente fueron cuenta dedos o movimiento de manos se les asignó una equivalencia de un valor de 0.

5.2 Agudeza visual

Se realizó un examen oftalmológico completo a los pacientes que incluía la toma de agudeza visual, biomicroscopía, fundoscopia y exploración topográfica. Se llevó a cabo una anamnesis detallada donde se registraron los tratamientos previos que los pacientes habían recibido. Las agudezas visuales inferiores a 0,05, siendo movimiento de manos o cuenta dedos, se anotaron con un valor cero al realizar el análisis estadístico. Todas las agudezas visuales fueron anotadas en escala decimal.

5.2 PENTACAM

El topógrafo elegido para la recogida de datos fue PENTACAM (Oculus, Alemania) (Figura 15). Fue introducida en el mercado en el año 2002 y desde entonces se ha convertido en el Gold Standard a nivel mundial en realizar el análisis del segmento anterior.



Figura 15. Topógrafo PENTACAM

Es un dispositivo topográfico de no contacto basado en una cámara rotatoria de Scheimpflug que utiliza una luz azul monocromática de 475 nanómetros. Esta luz permite hacer visibles las opacidades de la córnea, del cristalino y de las lentes intraoculares para poder hacer una detección fiable de

las distintas enfermedades corneales. Permite realizar el análisis de la cara anterior y posterior de la córnea independientemente de la película lagrimal. Esto permite que se obtenga un mapa paquimétrico completo de la córnea como un modelo 3D de alta resolución con corrección del movimiento. Saca de 25 a 50 imágenes en 2 segundos en cada examen y además cuenta con una cámara que permite la monitorización de la fijación del sujeto. Realiza el análisis en forma de anillos concéntricos que van de los 3 mm a los 5 mm.

El PENTACAM nos proporciona una gran cantidad de datos queratométricos de la cara anterior y posterior corneal, mapas de elevación anterior y posterior, así como de espesor corneal.

Este topógrafo tiene incluida la clasificación de Belin/Ambrósio que permite la detección temprana de ectasias corneales. Permite evaluar la evolución paquimétrica estructural y la superficie corneal anterior y posterior. También permite obtener la siguiente serie de índices para analizar los datos de la superficie anterior del ojo.

- **Índice de variación de la superficie (ISV):** nos permite expresar las irregularidades de la superficie corneal.
- **Índice de asimetría vertical (IVA):** representa el valor de la simetría de la curvatura teniendo en cuenta que el meridiano horizontal es el eje de reflexión.
- **Índice de queratocono (KI):** la proporción entre la media del valor de la ratio en las zonas del segmento superior e inferior.
- **Índice del queratocono central (CKI):** la ratio entre la media del valor del radio en un anillo periférico dividido por el anillo central.
- **Índice de asimetría de altura (IHA):** valor similar al IVA, pero se basa en la elevación corneal.
- **Índice de descentramiento de altura (IHD):** este índice se calcula mediante el análisis de Fourier y proporciona el grado de descentramiento en la vertical. Se calcula para un anillo de 3 mm de radio.
- **Radio de mínima curvatura (Rmin):** nos indica el punto de mayor curvatura en la cara anterior.

Las medidas de asfericidad corneal y las aberraciones pueden ser medidas por el dispositivo. Las medidas de aberración son muy útiles en el diagnóstico del queratocono(3,163,164). El PENTACAM realiza el análisis de los polinomios de Zernike basados en los datos de elevación y comparándolos con datos de la población general.

Las aberraciones de 3^{er} orden son aberraciones en coma en vertical Z_3^{-1} y aberración en coma horizontal Z_3^1 fueron las seleccionadas para el estudio. La aberración comática de 3^{er} orden vertical ha demostrado ser un buen criterio para el diagnóstico de queratoconos definidos (163).

Se recogieron todos los datos para el estudio para la primera toma de medidas como a año para todos los pacientes. Solo se recogieron datos del mes, tres meses y seis meses si se encontraban disponibles las pruebas en el dispositivo. Si durante la recolección de datos se encontraban varias tomas del ojo estudiado en el mismo día, se evaluaba cuál tenía la mejor calidad. Si todas las imágenes eran de calidad similar, se optaba por la última prueba disponible.

5.3 Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra general usando la media y la desviación estándar de las variables cuantitativas. Para el estudio de la prevalencia tanto en la muestra global como por grupos se usó la prueba de chi cuadrado con bondad de ajuste. También se describió el valor máximo y mínimo de valores de edad y MAX BFS. Para analizar los resultados de los valores topográficos se usó la t de Student de muestras emparejadas y de forma apareada. Para el análisis del frotamiento ocular y tipo de queratocono por sexos se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra que no recibió tratamiento donde se analizó con la t de Student de muestras emparejadas de la evolución de los valores queratométricos medios, del cilindro topográfico y de la parte más fina de la córnea. También se realizó una prueba de rangos con signo de Wilcoxon para la RMS HOA. Para el análisis por sexos se realizó la prueba de U de Mann-Whitney no paramétrica para la comparación de KM, CYL TOP, TCT, RMS HOA y RMin. Para analizar las diferencias por sexos en el CCT se usó la prueba de t de Student.

Para el tratamiento con anillos intraestromales se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Se analizó usando la t de Student de las muestras emparejadas de valores queratométricos del eje plano y el eje curvo, de la media y del valor del cilindro topográfico. También se realizó una prueba de rangos con signo de Wilcoxon para ver la evolución de la aberración esférica, RMS HOA y RMS con los valores de media y desviación estándar. Para el análisis por sexos se realizó la prueba de U de Mann-Whitney no paramétrica para la comparación de K1 y K2 preoperatorios, CYL TOP a los 12 meses, aberración esférica, RMS HOA y RMS. También se usó la prueba de t de Student para analizar las diferencias por sexos en los valores con distribución normal de K1 y K2 postoperatorio, CYL TOP preoperatorio y KM.

Por último, para el tratamiento de cross-linking corneal se realizó un análisis descriptivo de la muestra de los valores queratométricos y corneales, así como el análisis con la t de Student de los mismos. Para el análisis por sexos se realizó la prueba de U de Mann-Whitney no paramétrica para la comparación de K2, KM

y CYL TOP. También se usó la prueba de t de Student para analizar las diferencias por sexos en los valores con distribución normal de CCT y TCT.

El intervalo de confianza para el presente estudio es del 95% en todas las pruebas estadísticas. Todos los valores con un p valor de 0,05 o menor fueron considerados significativos. Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS versión 26 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Resultados

6. Resultados

6.1 Características descriptivas generales de la población del estudio

Se analizaron 319 ojos de 188 pacientes con diagnóstico de queratocono seguidos en la USIO del Hospital Clínico San Carlos de Madrid en el periodo de tiempo comprendido entre 2016 y 2021.

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de $38,7 \pm 12,9$ años (rango 11-77 años). El porcentaje de hombres fue del 61,4%, con una edad media de $38,6 \pm 12,5$ mientras que el 38,6% fueron mujeres, con una edad media de $44 \pm 12,9$ años. La diferencia en el porcentaje de hombres y mujeres fue estadísticamente significativa con un p valor de $<0,001$.

El frotamiento ocular es uno de los factores de riesgo más relacionados con el queratocono. En un 29,4% se reflejó en las historias clínicas que el paciente era frotador. No se observó una diferencia significativa entre hombres y mujeres ($p=0,754$) obteniendo valores similares en ambos grupos (Tabla 1).

Sexo	Frotador	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	SI	57	30
	NO	133	70
Mujer	SI	34	28,3
	NO	86	71,7

Tabla 1. Frecuencia de frotamiento ocular por sexos

El 57,4% de los pacientes no requirió tratamiento quirúrgico durante el año de seguimiento, mientras que el 22,9% fue tratado con ICRS y el 17,2% con CXL. El tratamiento combinado de ICRS y CXL se realizó en 4 pacientes (1,3%). Las queratoplastias supusieron un 1,3% total de los casos. En el Gráfico 1, se representan los distintos tratamientos por sexos. El sexo masculino tuvo un número más elevado de casos comparado con las mujeres.

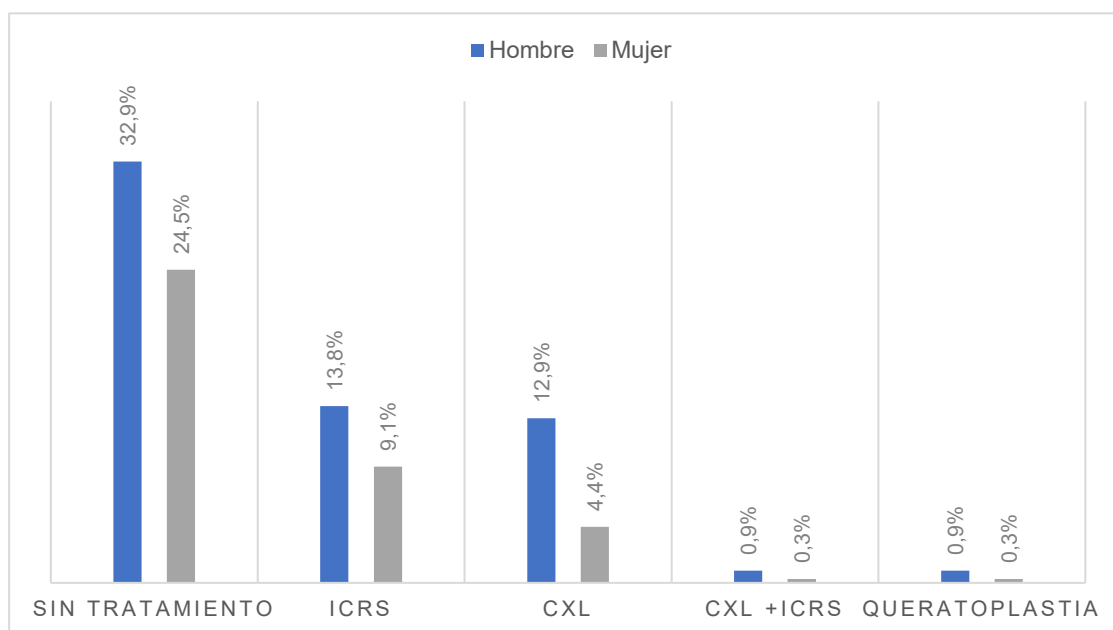


Gráfico 1. Distribución de la muestra general en los distintos tratamientos por sexos.

En cuanto al uso de corrección óptica, un 15,3% de los pacientes no empleaba ningún tipo de corrección, mientras que el 48,6% de los pacientes usaban lentes oftálmicas y el 6,3% hizo uso exclusivo de lentes de contacto para la corrección de la ametropía. El 29,8% alternaba el uso de lentes oftálmicas con lentes de contacto. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la corrección óptica por sexos ($p=0,651$). (Gráfico 2)

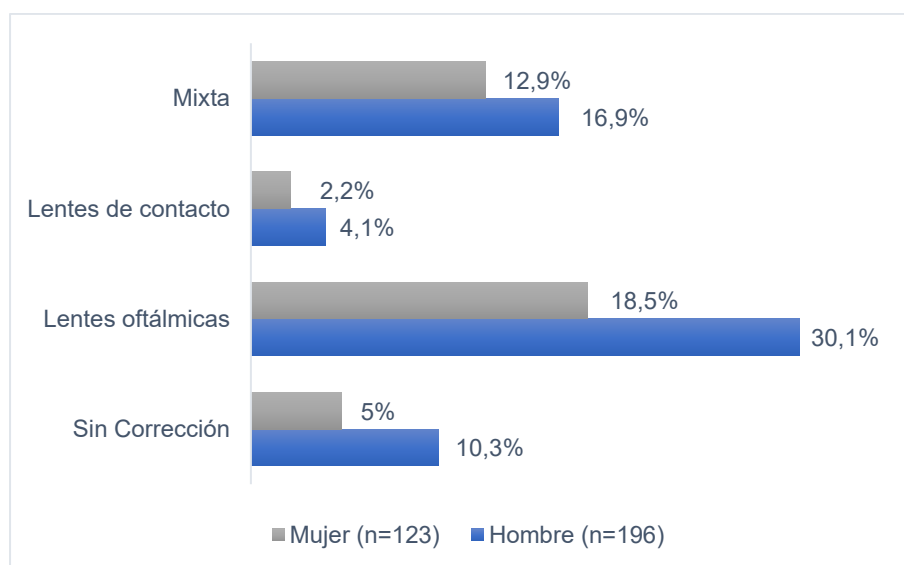


Gráfico 2. Correcciones finales en porcentaje por sexos.

En cuanto a la realización de alguna intervención quirúrgica para el manejo del queratocono, un total de 123 pacientes (38.6%) fueron intervenidos en el periodo de seguimiento. El año en el que más intervenciones se realizaron fue el 2018 representando un 34,1% del total de pacientes intervenidos. En el 2020 el porcentaje de operados es del 0,8% y en el 2021 del 2,4%. (Gráfico 3)

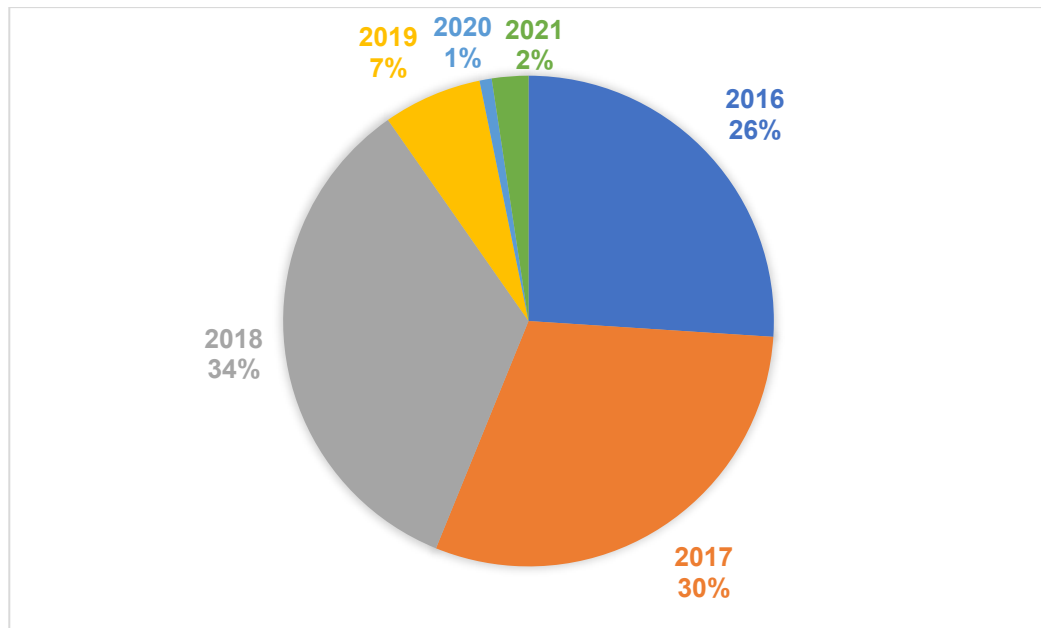


Gráfico 3. Porcentaje de pacientes intervenidos por año.

Tras la cirugía, un 97,3% de los casos no presentaron complicaciones. La complicación más frecuente tras la cirugía fue la extrusión del anillo intraestromal suponiendo un 1,8% de la muestra global (n=319) y un 66,6% de los casos con complicaciones (n=6).

Respecto a la infección tras la cirugía hubo un caso, al igual que en la complicación por haz estromal (n=1), siendo ambas del sexo masculino. Ambos sexos presentaron complicaciones, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Así, en la muestra global (n=319) se registró que un 0,7% de los casos de extrusión se produjeron en hombres y 1,2% en mujeres. Al analizar los casos que presentaron extrusión del anillo intraestromal un 25% fueron hombres (n=1) y un 75% fueron mujeres (n=3), no hubo diferencias significativas entre grupos (p=0,317).

Las mujeres fueron las únicas que presentaron infección con un único caso de la muestra global (n=1/319).

De forma global el tipo de queratocono más frecuente utilizando la clasificación de fenotipos clínicos fue el de tipo *Duck* con un 46,1% de los casos seguido por el tipo coincidente o *Croissant* que presentó un 24,7% de los casos. El de tipo *Snowman* representó un 19,43% de los casos. No hubo una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de fenotipos por sexos (p=0,820) (Gráfico 4). Al analizar por grupos la diferencia entre hombres y mujeres no fue significativa en el tipo de queratocono *Croissant*, *Snowman* y *Bowtie*, pero si en el tipo *Duck*. (Tabla 2)

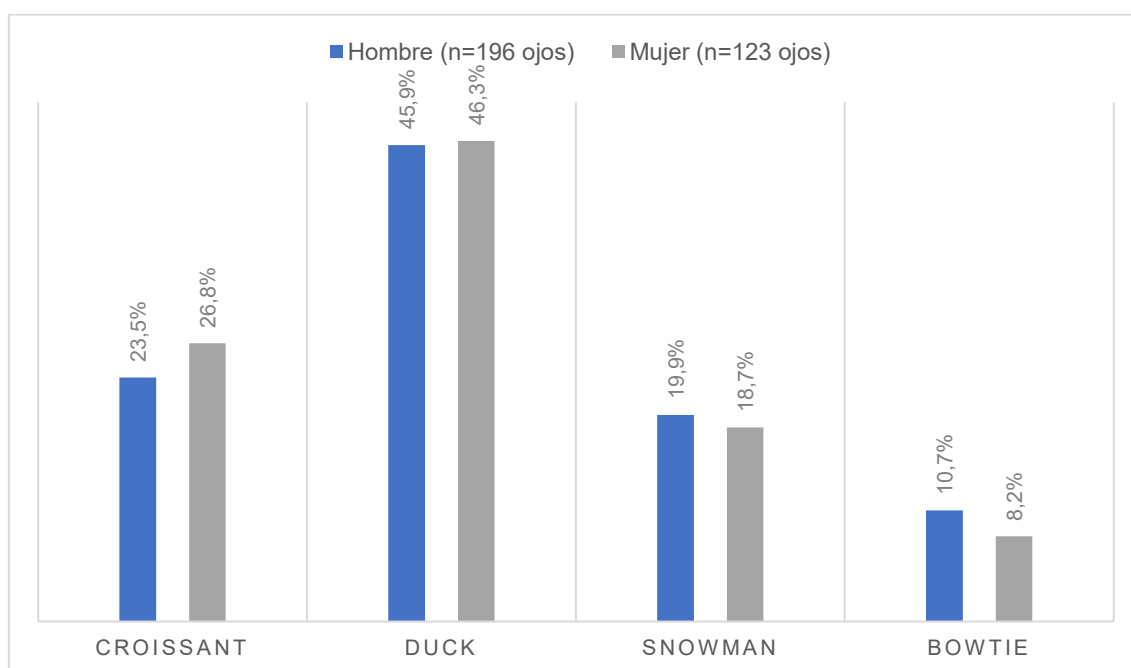


Gráfico 4. Frecuencia de aparición en porcentaje de los distintos tipos de queratocono según la clasificación morfo-clínica por sexos en cada grupo.

	Croissant	Duck	Snowman	Bowtie
Hombre	46	90	39	21
Mujer	33	57	23	10
P valor	0,177	0,008	0,056	0,071

Tabla 2. Diferencias entre hombres y mujeres en cada tipo de queratocono según la clasificación morfo-clínica.

6.1.1 Resultados visuales en la población total del estudio

La AVsc media en la primera recogida de datos fue de $0,45 \pm 0,34$, mientras que la AVsc al año de media tuvo un valor de $0,56 \pm 0,33$. Eso supone una mejora significativa de la AVsc de 0,11 ($p=0,023$). La AVcc también tuvo una mejora significativa con un $p<0,001$ comparando los valores iniciales con las tomas al año, siendo $0,59 \pm 0,31$ y $0,66 \pm 0,29$, respectivamente. Las agudezas visuales tomadas con agujero estenopeico con y sin corrección no tuvieron una mejora estadísticamente significativa obteniendo valores de $p=0,574$ y $p=0,166$ respectivamente (Gráfico 5).

Tanto los hombres como las mujeres obtuvieron una mejora significativa de la agudeza visual media con corrección al comparar la primera recogida de datos con las tomas del año. La agudeza visual media tuvo una diferencia estadísticamente significativa al comprar los resultados en hombres y en mujeres. (Tabla 3 y 4).

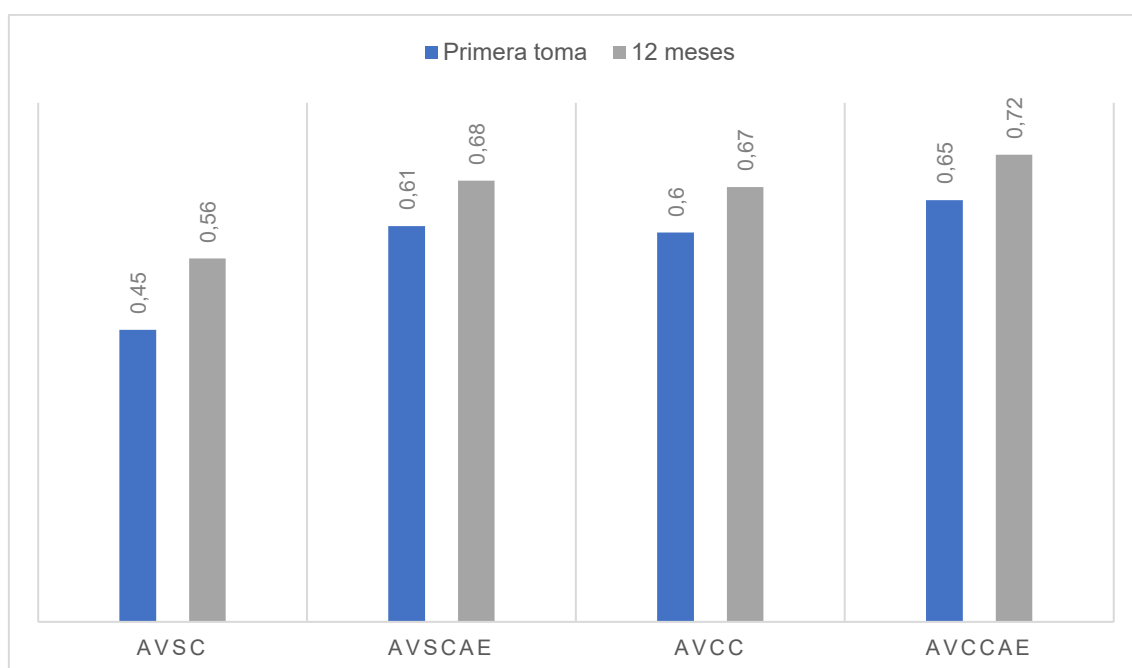


Gráfico 5. Medias de las agudezas visuales totales en la primera toma de

	AVsc PRE	AVsc 1 Año	AVcc PRE	AVcc 1 Año
Hombre	0,49±0,33	0,59±0,32	0,64±0,32	0,70±0,29
Mujer	0,35±0,35	0,49±0,35	0,54±0,50	0,62±0,29
P valor	0,032	0,200	0,026	0,058

Tabla 3. Resultados de agudeza visual decimal media por sexos y el nivel de significancia por sexos (intersexo).

Sexo	AV	Media	Significancia (bilateral)
Hombre	AVsc PRE – 1 Año	-0,05829	0,134
	AVcc PRE – 1 Año	-0,05699	0,012
Mujer	AVsc PRE – 1 Año	-0,08550	0,052
	AVcc PRE – 1 Año	-0,08714	0,004

Tabla 4. Comparativa de los distintos valores de agudeza visual decimal intrasexo.

6.1.2 Resultados topográficos en la población total del estudio

El valor queratométrico más curvo (K2) basal medio fue de $49,25 \pm 4,97$ dioptrías. Tanto hombres como mujeres obtuvieron valores medios basales similares. (Tabla 5)

El valor queratométrico más plano (K1) basal medio fue de $45,82 \pm 4,03$ dioptrías. Las mujeres obtuvieron un valor medio de K1 de 0,45 dioptrías mayor que los hombres. (Tabla 5)

La queratometría máxima media basal fue de $54,74 \pm 7,68D$ teniendo el valor máximo en 108,6D y el valor mínimo en 43,3D. En la tabla 5, se muestran los valores medios de KMAX por sexos.

	<i>K2 Primera recogida (D)</i>	<i>K1 primera recogida (D)</i>	<i>KMAX primera toma (D)</i>
<i>Hombres</i>	49,23 $\pm$ 5,09	45,65 $\pm$ 4,48	55,16 $\pm$ 8,12
<i>Mujeres</i>	49,29 $\pm$ 4,81	46,10 $\pm$ 4,00	54,07 $\pm$ 6,90

Tabla 5. Estadísticos descriptivos por sexos.

El valor de la queratometría media en la primera toma de datos fue de media $47,46 \pm 4,50$ dioptrías. La queratometría media obtuvo valores mínimos de 39,6D y valores máximos de 77,9D.

El valor del cilindro topográfico basal fue similar en ambos sexos, siendo de $3,58 \pm 2,11D$ en hombres y de $3,34 \pm 2,12D$ en mujeres. El valor medio total del cilindro topográfico de la muestra total fue de $3,49 \pm 2,12D$. Esta diferencia no fue significativa ($p=0,226$).

La asfericidad corneal (Q) se midió de forma preoperatoria y obtuvo un valor de $-0,67 \pm 0,43$. Debido al alto valor de asfericidad nos indica que las córneas son hiperprolatas. Los hombres ($-0,70 \pm 0,46$) obtuvieron valores más negativos de asfericidad corneal que las mujeres ($-0,63 \pm 0,37$).

El valor medio del eje comático fue de $271,89 \pm 22,95$ grados y el eje plano fue de $92,91 \pm 58,03$ grados. En cuanto a la relación entre el eje plano y el eje comático en valor absoluto el valor obtenido era de $49,04 \pm 27,37$ grados.

El volumen de la cámara anterior no sufrió una modificación significativa en el periodo de estudio con un valor medio de $192,88 \pm 38,33 \text{ mm}^3$. Al analizar los valores por sexo si se encontraron diferencias significativas en los valores basales, siendo de $p < 0,001$. (Tabla 6)

La profundidad de la cámara anterior presentó un valor basal de $3,25 \pm 0,36 \text{ mm}$. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas por sexos ($p < 0,001$) (Tabla 6).

	<i>Profundidad de la cámara anterior basal</i>	<i>Volumen de la cámara anterior basal</i>
<i>Hombres</i>	$3,30 \pm 0,34$	$198,45 \pm 34,87$
<i>Mujeres</i>	$3,16 \pm 0,36$	$184,00 \pm 41,91$

Tabla 6. Estadísticos descriptivos por sexos en el volumen y profundidad de la cámara anterior en milímetros y milímetros cúbicos respectivamente.

El valor de CCT tuvo un valor de $492,92 \pm 40,637 \mu\text{m}$ en la medida basal. El valor medio basal de CCT en hombres fue de $494,73 \pm 40,90 \mu\text{m}$. Las mujeres obtuvieron valores basales medios de $490,02 \pm 40,19 \mu\text{m}$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres ($p = 0,314$).

El valor del grosor más fino de la córnea (TCT) tuvo un valor medio de $470,58 \pm 45,34 \mu\text{m}$ basal. Al comprar por sexos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la medida basal ($p = 0,345$). Al comparar los valores por sexos se observaron valores ligeramente superiores en hombres, con un valor medio de $471,92 \pm 48,01 \mu\text{m}$, que, en mujeres, que tuvieron valores de $468,44 \pm 40,81 \mu\text{m}$.

El valor basal de ARC fue de $6,67 \pm 0,64$ mm y PRC tuvo un valor basal de $5,14 \pm 0,66$ mm, ambos obtuvieron valores similares a los obtenidos por sexos. (Tabla 7)

	ARC BASAL	PRC BASAL
<i>Hombres</i>	$6,76 \pm 0,65$	$5,13 \pm 0,65$
<i>Mujeres</i>	$6,76 \pm 0,64$	$5,17 \pm 0,67$

Tabla 7. Estadísticos descriptivos por sexos de ARC y PRC en milímetros

Los valores de RMS basales medios de muestra global fueron de $2,06 \pm 6,02 \mu\text{m}$. Mientras que los hombres obtuvieron un valor de $2,17 \pm 1,74 \mu\text{m}$, las mujeres obtuvieron valores basales de RMS de $1,89 \pm 1,34 \mu\text{m}$. Esta diferencia no resultó significativa con un p valor de 0,402. El valor basal medio de RMS LOA fue de $5,59 \pm 6,02 \mu\text{m}$ y el de RMS HOA de $2,34 \pm 1,70 \mu\text{m}$. El valor basal del Pico al Valle fue de $11,52 \pm 8,98 \mu\text{m}$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres ($p=0,381$). A pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas las mujeres presentaron valores basales más bajos en todos los parámetros comparados con los hombres. En la tabla 8 se exponen los valores obtenidos por sexos.

	RMS	RMS LOA	RMS HOA	Pico al Valle	Aberración esférica (valor absoluto)
<i>Hombres</i>	$6,76 \pm 0,65$	$8,99 \pm 6,43$	$2,45 \pm 1,86$	$12,13 \pm 9,77$	$0,53 \pm 0,59$
<i>Mujeres</i>	$6,76 \pm 0,64$	$7,93 \pm 5,25$	$2,17 \pm 1,41$	$10,56 \pm 7,50$	$0,44 \pm 0,053$
<i>P Valor</i>	0,402	0,339	0,434	0,381	0,172

Tabla 8. Valores de las aberraciones medias en la muestra global en micras.

Al analizar los índices topográficos basales de la muestra global se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas por sexos en los valores de ISV, IVA, KI, CKI, IHA, IHD y Rmin. (Tabla 9)

	<i>ISV</i>	<i>IVA</i>	<i>KI</i>	<i>CKI</i>	<i>IHA</i>	<i>IHD</i>	<i>RMin</i>
<i>Hombres</i>	83,79±	0,89±	1,22±	1,05±	34,65±	0,12±	6,23±
	43,88	0,49	0,16	0,06	26,42	0,07	0,79
<i>Mujeres</i>	74,09±	0,79±	1,20±	1,05±	27,24±	0,11±	6,33±
	38,22	0,41	0,14	0,05	22,15	0,07	0,70
<i>Muestra global</i>	80,05±	0,85±	1,21±	1,05±	31,79±	0,12±	6,26±
	41,99	0,46	0,15	0,06	25,08	0,07	0,76

Tabla 9. Valores medios de los índices topográficos en la muestra global en micras.

6.2 Resultados de los queratoconos no tratados

La edad media de los pacientes con queratocono no tratados fue de $41,68 \pm 13,15$, siendo la edad mínima de 11 años y la máxima de 77 años. El porcentaje de ojos de hombres que no fueron tratados fue del 57,4% frente al 42,6% de mujeres, mostrando una diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje por sexos ($p=0,045$). La muestra total de queratoconos no tratados fue de 183 ojos.

El 93,5% de los pacientes no tratados no experimentó progresión del queratocono considerando los datos de KMAX al año. El 98,4% de los sujetos no presentó un cambio de elevación posterior. Los valores de elevación posterior fueron estadísticamente significativos con la prueba de valor Z ($p=0,014$) al compararlo con la muestra global. Los valores de KMAX no fueron estadísticamente significativos al compararlos entre el grupo de no tratados con la muestra global ($p=0,187$).

El valor del volumen corneal basal fue de $187,78 \pm 37,64 \text{mm}^3$ en el grupo de queratoconos no tratados. Los hombres obtuvieron un valor del volumen corneal basal medio de $196,10 \pm 28,53 \text{mm}^3$, mientras que los valores medios de las mujeres fueron de $176,56 \pm 33,49 \text{mm}^3$. Esto supone una diferencia de $19,54 \text{mm}^3$, que resultó significativa ($p<0,001$). La profundidad de la cámara anterior basal en el grupo de no tratados fue de $3,17 \pm 0,36 \text{mm}$. Los valores medios de la profundidad de cámara anterior basal de las mujeres fueron de $3,07 \pm 0,33 \text{mm}$ y los de los hombres fueron $3,24 \pm 0,37 \text{mm}$. Se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexos ($p<0,001$) en relación con la profundidad de cámara.

El valor de KM en la primera toma fue de $46,29 \pm 3,33 \text{D}$ y al año de seguimiento fue de $46,34 \pm 3,43 \text{D}$ habiendo una diferencia de $0,047 \text{D}$ entre ambas tomas de datos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al realizar el estudio del valor queratométrico medio con un valor p de 0,471. La media de KM en los valores preoperatorios en hombres fue de $46,25 \pm 3,59 \text{D}$ mientras que las mujeres obtuvieron un valor inicial de KM de $46,36 \pm 2,98 \text{D}$. La media de KM en los valores finales en hombres fue de $46,27 \pm 3,62 \text{D}$ mientras que las mujeres obtuvieron un valor final de KM de

46,44±3,17D. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar por sexos los valores de KM en la primera medida ($p=0,365$) y a los 12 meses ($p=0,394$).

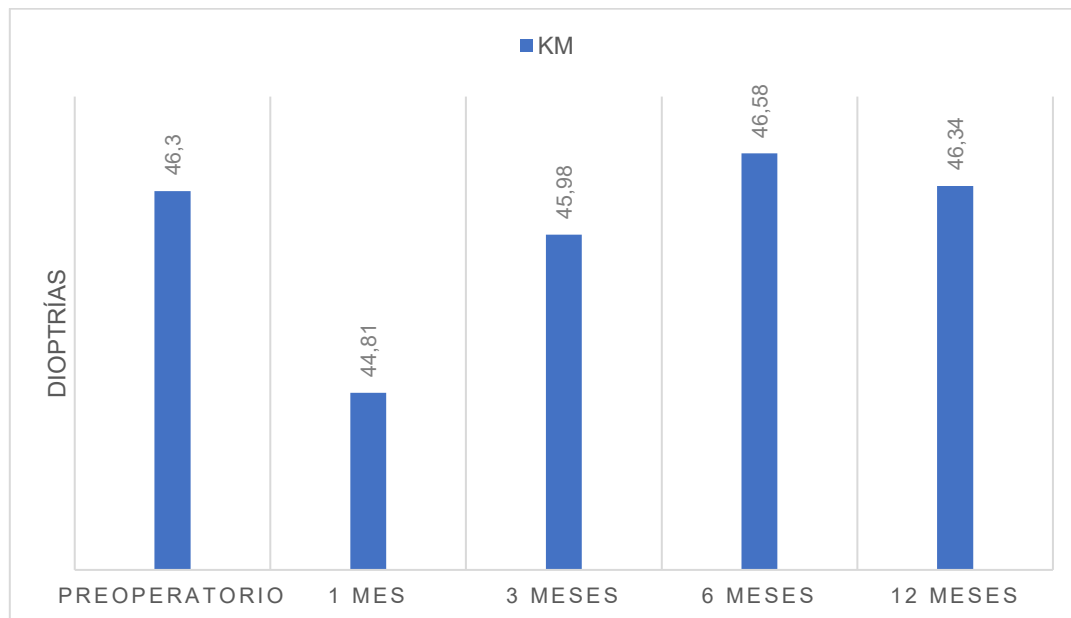


Gráfico 6. Medias de las queratometrías medias en los queratoconos no tratados.

El cilindro topográfico medio en la primera toma tuvo un valor de $2,90 \pm 1,79D$ mientras que el valor medio a los tres meses fue de $3,10 \pm 1,96D$ y al año de $2,85 \pm 1,79D$. Se encontraron valores estadísticamente significativos entre la primera recogida de datos y los tres meses ($p=0,028$) como se muestra en la Tabla 9. Los hombres obtuvieron valores de iniciales de $2,87 \pm 1,72D$ y al año de $2,86 \pm 1,61D$, mientras que las mujeres obtuvieron valores de $2,93 \pm 1,87D$ y $2,92 \pm 1,98D$ en el mismo periodo. Al comparar los resultados en la primera recogida y a los 12 meses de seguimiento por sexos tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas siendo $p=0,934$ y $p=0,983$ respectivamente.

	Cyl top PRE	Cyl top 1 mes	Cyl top 3 meses	Cyl top 6 meses	Cyl top 12 meses
<i>Media</i>	2,90	2,57	3,10	2,98	2,85
<i>Desviación</i>	1,79	1,65	1,96	1,84	1,80

Tabla 10. Valores medios de cilindro topográfico en los queratoconos no tratados

De los índices topográficos únicamente el valor de Rmin tuvo un valor $p=0,036$, siendo este el único significativo al comparar los resultados de la primera recogida con el año. Tuvo un valor medio en la primera toma de $6,57\pm 0,64\text{mm}$ y de $6,55\pm 0,64\text{mm}$ al cabo de un año. Los hombres presentaron unos valores iniciales de $6,48\pm 0,69\text{mm}$ mientras que las mujeres obtuvieron valores de $6,61\pm 0,55\text{mm}$ en el mismo periodo. Al analizar los valores al año los hombres obtuvieron un valor de Rmin de $6,51\pm 0,69$ y las mujeres de $6,60\pm 0,57\text{mm}$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar por sexos los resultados preoperatorios y postoperatorios con valores de $p=0,636$ y $p=0,502$, respectivamente. (Tabla 11)

	ISV	IVA	KI	IHA	IHD	RMin
<i>PRE</i>	$63,52\pm$	$0,69\pm$	$1,16\pm$	$25,85\pm$	$0,09\pm$	$6,57\pm$
	31,83	0,39	0,10	21,24	0,06	0,64
<i>12</i>	$64,50\pm$	$0,71\pm$	$1,17\pm$	$25,88\pm$	$0,09\pm$	$6,55\pm$
<i>meses</i>	31,77	0,39	0,10	20,75	0,06	0,64

Tabla 11. Valores medios de los índices topográficos de los queratoconos no tratados con media y desviación estándar.

El grosor corneal central se mantuvo estable teniendo una variación de 0,04 micras con respecto al valor de la primera recogida de datos que tenía un valor de $480,44\text{ }\mu\text{m}$. Los hombres obtuvieron unos valores iniciales medios de $502,07\pm 40,85\text{ }\mu\text{m}$ y las mujeres de $498,76\pm 38,15\text{ }\mu\text{m}$, no siendo significativas las diferencias por sexos ($p=0,578$). Al comparar por sexos los resultados al año

tampoco fueron estadísticamente significativos ($p=0,760$). Los hombres obtuvieron valores de $500,00\pm40,39\text{ }\mu\text{m}$ y las mujeres de $498,26\pm35,58\text{ }\mu\text{m}$.

Las aberraciones de alto orden no tuvieron un cambio significativo cuando se compararon entre las distintas tomas de datos menos en la comparativa del año y los seis meses que obtuvo un valor $p=0,002$, pasando de $1,685\pm1,00$ a los seis meses a $1,824\pm1,04$ al año. La RMS HOA inicial en hombres fue de $2,17\pm1,49$ y en mujeres de $1,82\pm1,09$, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores iniciales ($p=0,239$). Los valores a los 12 meses en hombres fueron de $2,25\pm1,66$ y en mujeres de $1,80\pm1,07$. No se encontraron diferencias significativas al comparar los al año de seguimiento ($p=0,141$).

Las aberraciones no sufrieron diferencias significativas al comparar los resultados de la primera medida con los del año menos en el caso que se compararon las aberraciones de bajo orden a los doce meses con la de los 6 meses ($p=0,002$). Tabla 12.

	RMS LOA			RMS HOA			Pico al valle		
	PRE	12 meses	P valor	PRE	12 meses	P valor	PRE	12 meses	P valor
<i>No tratados</i>	$7,28\pm$	$7,43\pm$	0,190	$2,02\pm$	$2,04\pm$	0,480	$9,76\pm$	$9,87\pm$	0,429
	4,89	5,18		1,35	1,39		7,04	7,16	

	RMS			Aberración esférica			Aberración esférica valor absoluto		
	PRE	12 meses	P valor	PRE	12 meses	P valor	PRE	12 meses	P valor
<i>No tratados</i>	$1,75\pm$	$1,77\pm$	0,415	-0,10	$-0,10\pm$	0,654	$0,40\pm$	$0,41\pm$	0,632
	1,25	1,28		$\pm 0,59$	0,60		0,44	0,45	

Tabla 12. Valores de las aberraciones medias en queratoconos no tratados.

6.3 Resultados de los queratoconos tratados con ICRS

La edad media de los pacientes con queratoconos con cirugía de ICRS fue de $38,92 \pm 12,67$, siendo la edad mínima de 19 años y la máxima de 70 años. El 60,3% de los casos tratados con ICRS fueron hombres, un 39,6% fueron mujeres, la muestra total de ojos tratados con ICRS fue de 73 ojos. Esta muestra no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de hombres y mujeres en la muestra, siendo $p=0,079$.

El 80,8% de los pacientes tratados con ICRS no tuvo un cambio de KMAX al año y un 86,3% al estudiar el aumento de elevación posterior. Un 19,2% tuvieron un cambio de KMAX al año y un 13,7% en la elevación posterior de más de 15 micras en el año, siendo estos cambios significativos al compararlos con la muestra global siendo $p=0,004$ y $p=0,005$, respectivamente.

Un 82,5% de los casos fueron operados con un segmento intraestromal mientras que el 17,5% fueron intervenidos con dos anillos intraestromales. Al comparar los valores por sexos no salieron significativos ($p=0,848$) (Tabla 13). El grosor más frecuentemente implantado durante las intervenciones de ICRS fue de $250\mu\text{m}$, el arco más común implantado tenía un arco de 150° y la zona óptica de 6 mm.

Sexo	ICRS	Porcentaje (%)
Hombres	1 segmento	84,6
	2 segmento	15,4
Mujeres	1 segmento	79,2
	2 segmento	20,8

Tabla 13. Porcentaje por sexos de ICRS implantados.

En el total de los pacientes tratados mediante implante de ICRS se registró una reducción media global de 2,58 D en la K2 ($p<0.001$) (Gráfico 7). El valor de K2 medio más bajo se alcanzó en la revisión de los tres meses tras la cirugía. Los hombres presentaron unos valores K2 preoperatorios de $51,46 \pm 4,31\text{D}$, mientras que las mujeres de $51,76 \pm 4,17\text{D}$. En los valores al año del tratamiento

en hombres los valores de K2 fueron de $48,97 \pm 3,52D$ y las mujeres obtuvieron valores de $49,06 \pm 3,26D$. Al comparar valores por sexos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en las medidas preoperatorias ($p=0,932$) ni en la revisión de los 12 meses ($p=0,913$).

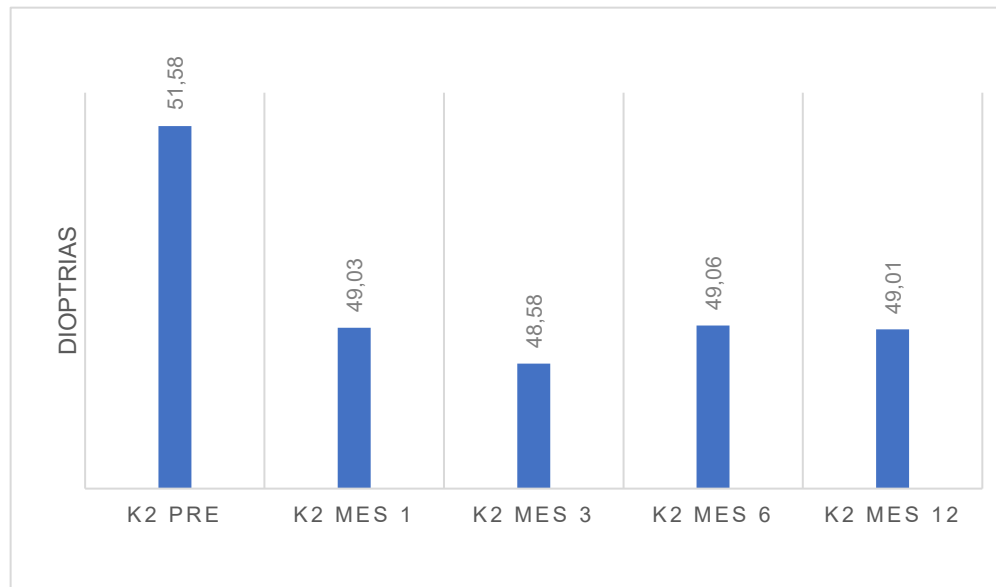


Gráfico 7. Medias de las queratometrías más curvas en pacientes tratados con ICRS en dioptrías.

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando se compararon los resultados preoperatorios con los resultados al mes, a los tres y a los seis meses ($p<0,001$) pero no cuando se comparó de forma emparejada entre las revisiones (Tabla 14). Pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al realizar la comparación por sexos.

Muestras emparejadas	Media (D)	Desviación	Significancia
K2 PRE – K2 1 mes	2,81	2,64	0,000
K2 PRE – K2 3 meses	3,05	2,45	0,000
K2 1 mes – K2 3 meses	0,23	1,98	0,477
K2 PRE – K2 6 meses	3,09	2,28	0,000
K2 3 meses – K2 6 meses	-0,02	0,85	0,882
K2 PRE – K2 12 meses	2,57	2,31	0,000
K2 6 meses – K2 12 meses	-0,36	1,21	0,062

Tabla 14. Análisis de muestras emparejadas de la queratometría más curva.

El valor de la queratometría más plana también tuvo un valor medio inferior al año que antes de la cirugía en 1,25D. El valor de K1 medio más bajo se alcanzó en la revisión de los doce meses tras la cirugía con un valor de 33,8D y el valor más elevado fue de 55,7D (Gráfico 8). Al comparar por sexos los hombres obtuvieron valores preoperatorios medios de K1 de $46,76 \pm 3,63$ D y las mujeres de $47,83 \pm 4,21$ D no siendo significativa la diferencia ($p=0,413$). Al comparar los valores postoperatorios de K1 tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa por sexos ($p=0,496$) teniendo valores medios de $45,71 \pm 3,55$ D en hombres y de $46,29 \pm 3,55$ D en mujeres.

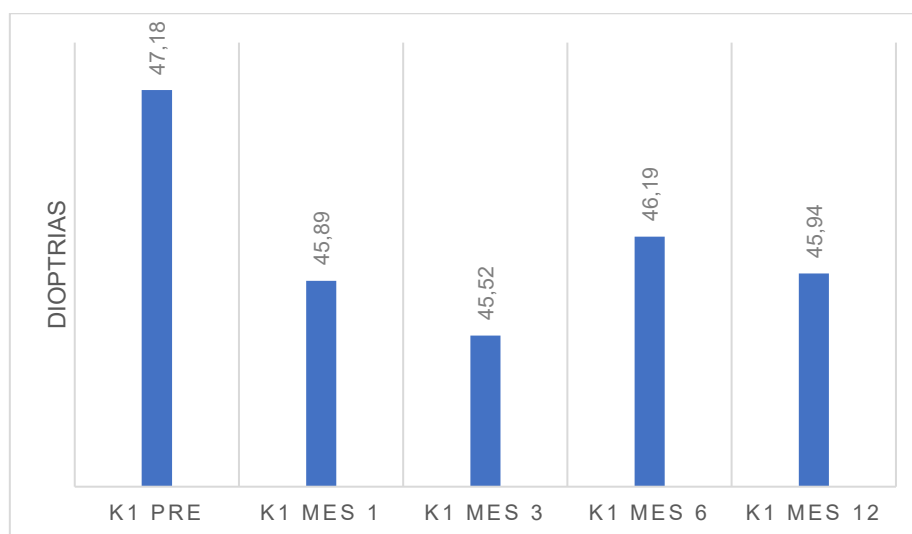


Gráfico 8. Evolución de los valores de la queratometría más curva antes y después de la cirugía de ICRS.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados preoperatorios con los resultados al mes, a los tres y a los seis meses ($p < 0,001$) pero no cuando se comparó de forma emparejada entre las revisiones (Tabla 15). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores preoperatorios y al año de la implantación de los segmentos por sexos con valores $p = 0,413$ y $p = 0,496$, respectivamente.

Muestras emparejadas	Media (D)	Desviación	Significancia
K1 PRE- K1 1 mes	1,53	2,59	0,000
K1 PRE – K1 3 meses	1,87	2,32	0,000
K1 1 mes – K1 3 meses	-0,07	2,27	0,844
K1 PRE – K1 6 meses	1,52	2,25	0,000
K1 3 meses – K1 6 meses	-0,08	1,45	0,775
K1 PRE – K1 12 meses	1,25	2,27	0,000
K1 6 meses – K1 12 meses	0,06	1,98	0,849

Tabla 15. Análisis de muestras emparejadas de la queratometría más plana.

El valor de la queratometría media paso de ser $49,27 \pm 3,93D$ en la visita preoperatoria a $47,41 \pm 3,37D$ en la revisión del año, dando como consecuencia un cambio de $1,86D$ siendo este significativo ($p < 0,001$). La queratometría media más baja se midió en la revisión de los tres meses con un valor de $36,5D$ y el valor máximo de KM se obtuvo en la consulta preoperatoria con un valor de $59,3D$. A pesar de la diferencia no se observaron diferencias significativas entre revisiones consecutiva en KM de forma global. Al analizar por sexos, los hombres tuvieron valores preoperatorios medios de KM de $48,98 \pm 3,84D$ y al año de $47,27 \pm 3,41D$. Las mujeres tuvieron valores preoperatorios medios de KM $49,70 \pm 4,09D$ y al año de $47,62 \pm 3,34D$. No se encontraron diferencias por sexos en los valores preoperatorios o postoperatorios siendo $p=0,452$ y $p=0,663$, respectivamente.

El cilindro topográfico pasó de un valor preoperatorio de $4,40 \pm 1,91D$ a $3,07 \pm 1,76$, suponiendo un aplanamiento corneal $1,33D$ con una significancia de $p < 0,001$. A pesar de la diferencia no se observaron diferencias significativas entre revisiones consecutivas del cilindro topográfico. Los hombres obtuvieron unos valores medios preoperatorios de cilindro topográfico de $4,70 \pm 1,87D$, mientras que en las mujeres fue de $3,93 \pm 1,92D$. En los valores postoperatorios de cilindro topográfico los hombres pasaron a valores de $3,26 \pm 1,91D$ y las mujeres a $2,77 \pm 1,51D$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores preoperatorios ($p = 0,094$) y a los 12 meses ($p = 0,340$) por sexos en el cilindro topográfico.

El valor del volumen corneal basal fue de $196 \pm 33,83mm^3$ en el grupo de queratoconos tratados con ICRS. Los hombres obtuvieron un valor del volumen corneal basal medio de $202,68 \pm 31,79mm^3$, mientras que los valores medios de las mujeres fueron de $188,27 \pm 35,51mm^3$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas por sexos ($p = 0,149$).

La profundidad de la cámara anterior basal en el grupo de ICRS fue de $3,35 \pm 0,31mm$. Los valores medios de la profundidad de cámara anterior basal de las mujeres fueron de $3,28 \pm 0,27mm$ y los de los hombres fueron $3,39 \pm 0,33mm$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexos ($p = 0,111$) en relación con la profundidad de cámara.

Todas las aberraciones obtuvieron una reducción significativa en su valor cuando se estudiaron en ICRS cuando se compararon los valores preoperatorios a los del año. (Tabla 16)

	PREOPERATORIO	POSTOPERATORIO 12 MESES	VALOR P
RMS LOA	12,84±6,17	11,68±6,11	0,024
RMS HOA	3,49±1,88	2,80±1,59	0,000
PICO AL VALLE	17,38±10,31	11,52±8,29	0,000
RMS TIPO COMA	3,11±1,85	2,33±2,81	0,019
ABERRACIÓN ESFÉRICA	-0,73±0,81	-0,93±0,73	0,010
ABERRACIÓN ESF. ABSOLUTO	0,83±069	0,965±068	0,046

Tabla 16. Estadísticos descriptivos de las aberraciones en pacientes tratados con ICRS.

Todos los índices topográficos obtuvieron valores significativos al compararse pretratamiento y al año de ser tratado. Tabla 17.

	ISV			IVA			KI		
	Pre	12 meses	P valor	Pre	12 meses	P valor	Pre	12 meses	P valor
<i>Media y Desviación estándar</i>	106,14± 37,79	91,97± 35,9	0,036	1,13± 0,45	0,97± 0,51	0,000	1.29± 0,15	1,20± 0,16	0,000

	IHA			IHD			Rmin		
	Pre	12 meses	P Valor	Pre	12 meses	P Valor	Pre	12 meses	P Valor
<i>Media y Desviación estándar</i>	39,45± 28,93	27,62± 21,04	0,001	0,16± 0,07	0,12± 0,06	0,000	5,82± 0,59	5,96± 0,57	0,002

Tabla 17. Valores medios y de desviación estándar de los índices topográficos en queratoconos tratados con ICRS.

Tras la implantación de los anillos intraestromales todos los valores de aberraciones obtuvieron una reducción significativa. Fue el único de los grupos que obtuvo diferencias significativas en los valores pretratamiento y posteriores a la cirugía. A pesar de las diferencias entre los valores preoperatorios y a los 12 meses, no se observaron diferencias significativas por sexo en la aberración esférica, en RMS HOA y en RMS. (Tabla 18)

		Hombres	Mujeres	p valor
ABERRACIÓN ESFÉRICA	Preoperatoria	0,82±0,68	0,84±0,72	0,986
	12 meses	1,01±0,72	0,89±0,61	0,600
RMS HOA	Preoperatoria	3,54±2,03	3,40±1,66	0,928
	12 meses	2,89±1,84	2,66±1,08	0,905
RMS	Preoperatoria	3,15±2,01	3,05±1,61	0,839
	12 meses	2,12±1,75	1,96±0,94	0,739

Tabla 18. Valores de las aberraciones por sexos

6.4 Resultados de los queratoconos tratados con CXL

La edad media de los pacientes con queratoconos con cirugía de cross-linking fue de $28,91 \pm 6,67$, siendo la edad mínima de 19 años y la máxima de 46 años. El número de casos tratados con CXL fue de 55 ojos. El 74,5% de los casos tratados con CXL fueron hombres, el 25,5% fueron mujeres, siendo la diferencia de la distribución de sexos significativa ($p < 0,001$).

El 94,5% de los pacientes tratados con CXL no tuvo progresión del queratocono al año de seguimiento al evaluar el aumento de KMAX al año. El 96,3% tampoco presentaron cambios de elevación posterior al año. Al comparar los valores de KMAX y la elevación posterior con los resultados obtenidos en los mismos grupos en la muestra global no se observaron cambios significativos siendo $p=0,316$ y $p=0,470$, respectivamente.

El valor de K2 no tuvo una variación significativa cuando se comparan las medias basales y al año de la intervención, registrándose una variación de 0,66D. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar por sexos los valores de K2 preoperatorios y a los 12 meses siendo $p=0,250$ y $p=0,517$, respectivamente.

El valor de KM se mantuvo estable en un valor medio de 47,00D antes y al año del tratamiento. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar por sexos los valores preoperatorios y a los 12 meses siendo $p=0,09$ y $p=0,250$, respectivamente. En la tabla 32, se puede observar los distintos valores en todos los periodos de tiempo que se hizo el seguimiento.

El valor del cilindro topográfico no tuvo cambios significativos al comparar resultados preoperatorios y postoperatorios al año de seguimiento ($p=0,504$) pero entre la revisión preoperatoria y la revisión de los tres meses si hubo un cambio ($p=0,008$) aumentando de 3,90D a 4,31D. También se observó un cambio entre la revisión de los tres meses y la de los seis ($p=0,029$). (Tabla 19) En cambio, no se observaron cambios estadísticamente significativos al comparar por sexos los valores preoperatorios ($p=0,581$) y a los 12 meses ($p=0,368$). (Tabla 20)

	<i>Preoperatorio</i>	<i>Mes 1</i>	<i>Mes 3</i>	<i>Mes 6</i>	<i>Mes 12</i>
K2	49,07±3,43	49,17±3,17	49,23±3,63	48,76±2,90	48,98±3,33
KM	47,01±2,94	46,95±3,11	46,95±3,22	46,38±2,09	47,05±3,07
CyITOP	3,89±2,44	4,19±2,44	4,31±2,66	4,47±2,77	3,83±2,56

Tabla 19. Variables descriptivas en dioptrías de la queratometría más curva, la queratometría media y el cilindro topográfico de los casos intervenidos con CXL durante el periodo de seguimiento. Todos los valores son en dioptrías (D).

	<i>Preoperatorio</i>		<i>P</i>	<i>12 meses</i>		<i>P</i>
	Hombres	Mujeres	<i>valor</i>	Hombres	Mujeres	<i>Valor</i>
K2	48,77±3,34	48,57±3,20	0,250	48,78±3,20	49,57±3,76	0,517
KM	46,62±2,74	48,13±3,31	0,092	46,69±2,95	47,91±3,32	0,250
CyITOP	4,07±2,58	3,37±1,99	0,581	4,05±2,75	3,18±1,85	0,368

Tabla 20. Variables descriptivas por sexos en dioptrías de la queratometría más curva, la queratometría media y el cilindro topográfico de los casos intervenidos con CXL.

Todos los índices topográficos presentaron valores similares al compararse en el preoperatorio y al año de realizarse el CXL. Tabla 21.

	<i>ISV</i>	<i>IVA</i>	<i>KI</i>	<i>IHA</i>	<i>IHD</i>	<i>RMin</i>
<i>PRE</i>	84,42±	0,92±	1,22±	37,24±	0,13±	6,11±
	29,65	0,40	0,10	25,36	0,06	0,56
12 <i>meses</i>	83,38±	0,89±	1,21±	34,03±	0,12±	6,17±
	29,74	0,38	0,10	24,63	0,06	0,56

Tabla 21. Estadísticos descriptivos de los índices topográficos corneales en pacientes tratados con CXL.

Todas las aberraciones presentaron valores similares en preoperatorio y a los 12 meses tras el tratamiento. Tabla 22.

	<i>RMS LOA</i>			<i>RMS HOA</i>			<i>Pico al valle</i>		
	PRE	12 meses	P valor	PRE	12 meses	P valor	PRE	12 meses	P valor
<i>CXL</i>	6,37±	6,07±	0,371	1,62±	1,55±	0,290	8,26±	7,76±	0,116
	5,02	5,38		1,24	1,29		6,40	6,43	

	<i>RMS</i>			<i>Aberración esférica</i>			<i>Aberración esférica valor absoluto</i>		
	PRE	12 meses	P valor	PRE	12 meses	P valor	PRE	12 meses	P valor
<i>CXL</i>	1,48±	1,39±	0,105	-0,17	-0,19±	0,580	0,26±	0,27±	0,710
	1,15	1,15		±0,41	0,56		0,37	0,52	

Tabla 22. Estadísticos descriptivos de las aberraciones en pacientes tratados con CXL.

El valor del volumen corneal basal fue de $204,51 \pm 44,44 \text{ mm}^3$ en el grupo de queratoconos tratados con CXL. Los hombres obtuvieron un valor del volumen corneal basal medio de $199,12 \pm 29,31 \text{ mm}^3$, mientras que los valores medios de las mujeres fueron de $220,28 \pm 72,11 \text{ mm}^3$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas por sexos ($p=0,125$).

La profundidad de la cámara anterior basal fue de $3,36 \pm 0,36 \text{ mm}$. Los valores medios de la profundidad de cámara anterior basal de los hombres fueron de $3,33 \pm 0,28 \text{ mm}$ y los de las mujeres fueron $3,41 \pm 0,54 \text{ mm}$. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la profundidad de cámara por sexos ($p=0,479$).

El grosor en la zona central de la córnea mostró cambios significativos al comparar los resultados preoperatorios con los recogidos a los tres ($p=0,005$) y doce meses ($p=0,021$) tras la intervención. Pasando de un valor preoperatorio medio de $492,04 \pm 44,44 \text{ }\mu\text{m}$ a $486,44 \pm 44,51 \text{ }\mu\text{m}$, suponiendo una diferencia de $6 \text{ }\mu\text{m}$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores preoperatorios ($p=0,09$) y a los 12 meses ($p=0,116$) por sexos.

El punto más fino de la córnea antes de empezar el tratamiento $473,65 \pm 42,78 \text{ }\mu\text{m}$ y al año el valor disminuyó $5 \text{ }\mu\text{m}$, a un valor de $468,67 \text{ }\mu\text{m}$. Hubo una diferencia significativa entre los valores del preoperatorio con los tres meses ($p=0,009$); entre los tres meses y los seis meses ($p=0,024$); y del preoperatorio y los doce meses ($p=0,019$) (Gráfico 8). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados por sexos entre hombres y mujeres en los valores preoperatorios y postoperatorios siendo $p=0,082$ y $p=0,132$, respectivamente. (Tabla 23)

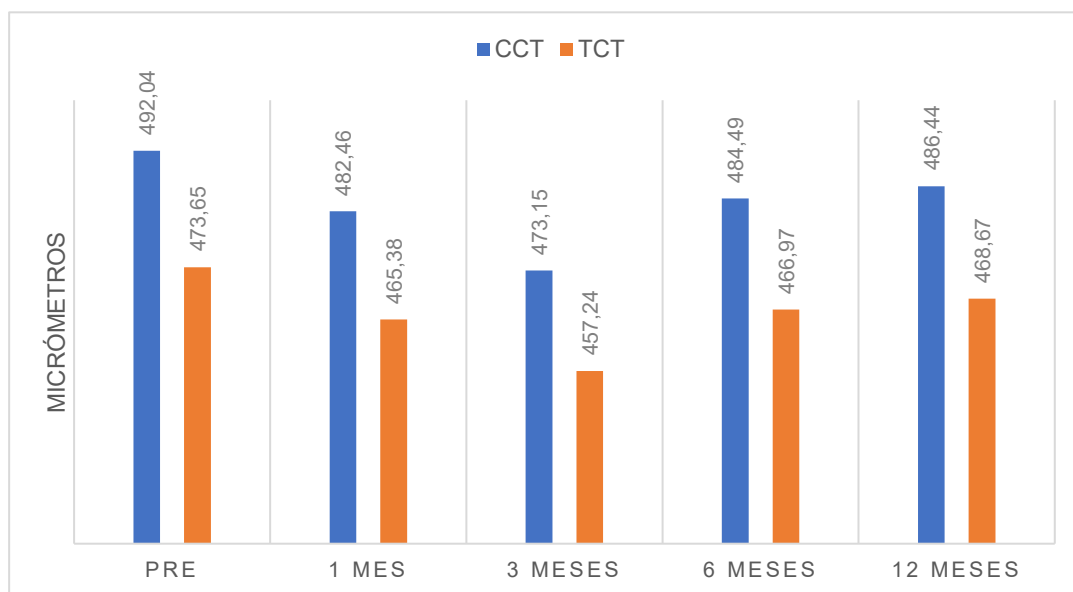


Gráfico 8. Evolución de los valores de grosor central y punto más fino de la córnea en pacientes tratados con CXL.

	PREOPERATORIO		P VALOR	12 MESES		P VALOR
	Hombres	Mujeres		Hombres	Mujeres	
CCT	497,97±41,40	474,64±49,91	0,090	491,95±43,56	470,28±44,87	0,116
TCT	479,51±40,43	456,50±46,32	0,082	473,83±43,03	453,57±42,01	0,132

Tabla 23. Diferencias por sexos en los valores de CCT y TCT.

Discusión

7. Discusión

En nuestro estudio hemos observado que existen diferencias entre los resultados entre hombres y mujeres en la muestra global.

La muestra analizada incluyó 319 ojos de 188 pacientes con una media de edad de 38,71 años. La mayor parte de la muestra fueron hombres (61,4%) en comparación con las mujeres (38,6%), habiendo una mayor prevalencia en la población masculina. Al analizar los resultados por tratamiento se observó que tanto en queratoconos no tratados como los tratados con CXL y ICRS hubo un mayor número de hombres que de mujeres. Esto se encuentra en línea con estudios previos que apuntan a una mayor frecuencia de esta enfermedad en hombres (34,36,38–40). En el estudio de Fink et al. (40) se observó que las mujeres tendían a ser más mayores, esto concuerda con los resultados encontrados en el presente análisis. En cambio, en el estudio de Gutenberg Health Study (GHS) no se han encontrado asociaciones entre el sexo y el queratocono teniendo una distribución similar por sexos. Fueron tratados con CXL los pacientes con edad media de $28,9 \pm 6,67$; seguidos de los tratados con ICRS, siendo $38,92 \pm 12,67$. En su estudio, Vega-Estrada et al. (165) implantaron ICRS en 18 ojos y a pacientes cuya media de edad fue de $25,75 \pm 3,59$ años. Esto podría deberse a que la técnica de CXL fue aprobada por la agencia regulatoria en el año 2010, haciéndola un tratamiento novedoso en los siguientes años. Una edad media mayor en tratamiento mediante ICRS podría también estar asociado a que los niños que padecen de queratocono suelen tener un grado más severo cuando se les diagnostica (166) haciendo que requieran un tratamiento que frene la enfermedad como el CXL. El cross-linking es el único tratamiento que ha demostrado hasta la fecha detener la progresión del queratocono (167), pero sin embargo los ICRS permiten una rehabilitación refractiva mejorando la calidad de visión de los pacientes implantados (168,169).

Se ha analizado la progresión del queratocono con el aumento de KMAX en más de 1,5D al año y del cambio de elevación posterior, con un criterio de progresión mayor de 15 micras en el periodo de un año. En este estudio, el 9,4% de los pacientes tuvo un aumento de la KMAX y un 5,9% un cambio en la elevación que cumplía con este criterio de seguimiento. Al analizar los resultados

por grupos se observó que en los queratoconos no tratados el 1,6% presentó un aumento de la elevación posterior y un 6,5% una variación de KMAX. En cambio, los pacientes tratados con ICRS presentaron una tasa de estabilización ligeramente menor que con CXL, siendo el porcentaje de progresión de KMAX del 19,1% y del 5,5% el cambio en elevación posterior. En un estudio publicado por De Araujo et al. (170) se concluyó que los ICRS no estabilizan la enfermedad. Esto se encuentra en línea con otras investigaciones como la de Benito-Pascual et al. (171) donde se observó que los anillos intraestromales no tienen un impacto significativo en la progresión del queratocono. El bajo porcentaje general de progresión podría indicar un avance muy lento del queratocono en la mayoría de los pacientes o que la enfermedad puede permanecer estable. El valor de KMAX es un indicador usado de forma frecuente para evaluar la progresión del queratocono (172–174). Algunos estudios han reportado progresión de la ectasia corneal, pero valores estables de KMAX (175). El cambio en la elevación ha demostrado ser un indicador sensible de la progresión del queratocono (176). Ribeiro et al. (177) observaron que al ajustar la BSF posterior a las mediciones por tiempo presentaban una mayor especificidad. Li et al. (178) observaron que los cambios en la elevación corneal posterior era clínicamente significativa en áreas circulares tras recibir un tratamiento de CXL. En el presente estudio, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en la elevación posterior ($p=0,870$) ni en KMAX ($p=0,820$). Esto puede indicar que la progresión del queratocono no se encuentra influenciada por el sexo. El valor de la elevación posterior ha demostrado ser un indicador sensible para evaluar la progresión del queratocono. Esto se encuentra en línea con la literatura existente (179–181). La elevación posterior también ha demostrado ser un parámetro muy efectivo para diferenciar córneas sanas de las que padecen queratocono (182). Se ha reportado una mejor detección de la progresión del queratocono al evaluar varios parámetros corneales conjuntamente (172,183,184).

El frotamiento ocular ha demostrado ser uno de los factores de riesgo para el desarrollo y progresión del queratocono. En este estudio se registró que en el 29,4% de los pacientes se hacía alusión a este factor de riesgo en la historia clínica. No se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres en

cuanto a esta rutina ($p=0,754$). Weed et al. (185) observaron en su estudio que un 48% de los pacientes con queratocono realizaban frotamiento ocular. Se encontró un odds ratio de 3,09 en un meta-análisis donde se analizaron 3996 artículos científicos de 4 bases de datos electrónicas (39). Este bajo porcentaje podría deberse a un subregistro en las historias clínicas. A pesar de ello, los resultados refuerzan la evidencia de que el frotamiento ocular se encuentra relacionado con la aparición y la progresión del queratocono, independientemente del sexo del paciente. Se debe enfatizar durante la consulta en la educación del paciente para evitar esta práctica.

Durante el periodo de seguimiento, el 22,9% de los intervenidos fueron tratados con ICRS, el 17,2% de los casos fue tratado con CXL y un 1,3% de los casos requirió una queratoplastia. Esta baja tasa de queratoplastias refleja el avance de las técnicas para el manejo del queratocono de una forma menos invasiva. El CXL es el único tratamiento que ha demostrado ser eficaz en la ralentización de la progresión del queratocono y además ofrece efectos positivos en la calidad visual (186). Los ICRS no han demostrado tener un impacto significativo en la progresión del queratocono (171). 4 pacientes fueron tratados con una combinación de los tratamientos (CXL + ICRS), para combinar el efecto de estabilización de la progresión realizado por el CXL con la mejoría refractiva del ICRS. El 57,4% de los pacientes no requirió tratamiento quirúrgico, solo seguimiento preventivo.

El 34,1% de estos casos fueron intervenidos durante el año 2018 destacando como el año en el que más intervenciones se realizaron. Este incremento podría deberse al aumento de la disponibilidad de las distintas opciones quirúrgicas y un mayor número de casos de diagnóstico precoz. En los años 2020 y 2021 se observó un descenso de la tasa de intervenciones quirúrgicas con apenas un 0,8% y un 2,4%, respectivamente. Este descenso coincide con la pandemia de COVID-19 en el que se implantaron una serie de restricciones de movilidad, aplazamiento de cirugías y se priorizaron los recursos hospitalarios para poder detenerla. La disminución general de procedimientos en estos años se sufrió a nivel global, pero se observó que el CXL debía ser considerado una intervención prioritaria debido al empeoramiento de la visión y a la progresión de la enfermedad (187). Tras la pandemia también ha habido

cambios en las tendencias a la hora de hacer trasplantes de córnea (188). En cambio, Syed et al. (189) sí observaron en su estudio un incremento significativo en el uso de CXL como tratamiento para el queratocono desde el 2015 al 2020 pasando de un 0,05% al 29,5% ($p=0,009$). La diferencia en resultados con el presente estudio podría deberse a que contaron con una muestra formada por el Registro IRIS que es uno de los registros con datos clínicos más grandes de los Estados Unidos.

En el presente estudio el 48,6% de los pacientes fueron corregidos con lentes oftálmicas representando la forma más común de corrección para queratocono. Un 6,3% de los pacientes llevaba una corrección exclusiva de lentes de contacto. Las correcciones mixtas entre gafas y lentes de contacto fueron el 29,8% de los casos, esto puede estar relacionado con la mejor visión que ofrecen las lentes de contacto (32,120,190,191). Las lentes esclerales pueden llegar a producir incomodidad tras largos periodos de porte a pesar de ofrecer a los pacientes una mejor calidad de vida (192). El 15,3% de los pacientes no empleaba ningún tipo de corrección óptica. Esto puede deberse a que el estadio de la enfermedad sea inicial por lo que la visión no vea afectada de forma significativa o que los tratamientos hayan mejorado su calidad visual. No se observaron diferencias por sexos en cuanto a correcciones de la ametropía de los pacientes ($p=0,651$), lo que indica que el grado de afectación visual parece ser independiente al sexo de la persona.

Estos datos apuntan a que la opción más común de corrección del queratocono en nuestro grupo eran las lentes oftálmicas. Las lentes de contacto han demostrado ser una corrección que ofrece buena calidad de visión y una mejor calidad de vida a los pacientes pudiendo hacerse de forma personalizada para cada paciente. Podría ser beneficioso para los pacientes explicar la existencia de estas lentes y sus beneficios en cuanto a calidad visual sobre las lentes oftálmicas.

La baja tasa de complicaciones postquirúrgicas (2,7%) sugiere que los procedimientos realizados de ICRS y CXL son en general seguros y bien tolerados en la población afectada por queratocono. Este resultado coincide con otros estudios que han demostrado la seguridad de estos tratamientos en el

manejo del queratocono (136,193,194). Dentro de esta baja tasa de complicaciones, la más frecuente fue la extrusión del anillo intraestromal, representando un 1,8% de los casos. Su principal causa es la migración del segmento siendo un factor clave para el éxito de la intervención la profundidad de implantación (195). Esto concuerda con estudios previos publicados, donde también obtuvieron bajas tasas de extrusión (196,197). Todos los casos del presente estudio fueron realizados con disección manual, en ningún caso se realizaron los canales con láser de femtosegundo, tecnología incorporada en el Hospital en el año 2021. Mounir et al. (198) reportaron una tasa similar de extrusión (2.1%) a pesar de que se realizaron los canales con láser de femtosegundos. Hubo un único caso de infección y otro de haze corneal tras la cirugía. Ambos pacientes fueron hombres.

En cuanto a la clasificación por fenotipos clínicos el más frecuente fue el de tipo Duck siendo un 46,1% de los casos, seguidos por el tipo Croissant con un 24,7%. Al estudiar cada fenotipo por sexos se observó que un mayor número de mujeres presentaba el tipo Duck (46,3%), mientras que los hombres tuvieron una mayor frecuencia de tipo Snowman (19,9%) al comparar por sexos los resultados. En su tesis doctoral, Luis Fernández-Vega Cueto, obtuvo que el fenotipo más común fue el tipo Croissant representando un 35,18% de los casos estudiados (103). En el estudio de Rojas-Álvarez et al. (199) se encontró que el fenotipo morfo-clínico más común fue el tipo 2 (Duck) representando un 25.5% de los casos seguidos del fenotipo 3 (Snowman) con un 23,4%.

La agudeza visual sin corrección evidenció una mejora significativa ($p=0,023$) tras un año de seguimiento pasando de $0,45\pm0,34$ a $0,56\pm0,33$. Esto equivale a un incremento promedio de 0,11 de agudeza visual. Este cambio sugiere que el tratamiento recibido tuvo un impacto positivo en la calidad visual de los pacientes. También experimentó una mejora significativa la agudeza visual con corrección, obteniendo un valor $p<0,001$ al comparar los primeros valores con las medidas al cabo de un año. Araujo et al. (170) reportaron que tras el implante de ICRS la AVsc también puso de manifiesto una mejora tras un año de seguimiento, $0,18\pm0,25$ y $0,38\pm0,29$ respectivamente. En este estudio vieron que la agudeza visual tenía un cambio significativo a los cinco años de seguimiento demostrando ser una técnica excelente para reducir la curvatura

corneal y mejorar la agudeza visual. La calidad visual de los pacientes se vio afectada de forma positiva tras la optimización de las correcciones ópticas. Los resultados en hombres han mostrado mejores valores de AVsc y AVcc que los de mujeres tanto preoperatoriamente como al año del tratamiento. La AVcc en hombres pasó de $0,49 \pm 0,33$ a $0,70 \pm 0,29$ suponiendo un incremento medio de 0,21. En cambio, las mujeres han pasado de $0,35 \pm 0,35$ a $0,62 \pm 0,29$ lo que supone una mejora de 0,27. Esto supone que a pesar de que las mujeres han tenido un cambio ligeramente mayor los hombres han alcanzado superiores valores de AVcc. Fink et al. (40) registró diferencias estadísticamente significativas en la medida de agudeza visual entre hombres y mujeres. Los hombres obtuvieron valores superiores de agudeza visual comparado con las mujeres. En este estudio se compararon las medidas de agudeza visual con los resultados del test NEI-VFQ, observándose una congruencia entre ambos. Este estudio destaca la relevancia de considerar el género del paciente en el manejo del queratocono debido a las diferencias biológicas, anatómicas o fisiológicas. Esto podría significar que la calidad de vida de las mujeres podría verse limitada a pesar de tener una incidencia ligeramente menor que los hombres. Estos hallazgos refuerzan la importancia ofrecer a los pacientes un manejo personalizado y un buen seguimiento para poder ofrecer la mejor calidad visual a los pacientes con queratocono.

En la presente tesis se observa evidencia significativa sobre la reducción de los valores queratométricos más curvos tras un año de seguimiento en la muestra total de pacientes afectados de queratocono. En la muestra global, el valor queratométrico K2 medio en la primera recogida fue de $49,25 \pm 4,97D$ que tuvo una disminución promedio de 0,88D ($p < 0,001$). Tanto los hombres como las mujeres obtuvieron unos valores en la primera recogida como a la del año muy similares siendo en ambos casos significativos al compararlas por tiempo, $p < 0,001$ y $p = 0,009$ respectivamente. Al estudiar el cambio de la curvatura según el tratamiento de elección podemos observar que los pacientes tratados con ICRS obtuvieron una reducción significativa de los valores de K2 preoperatorios con una disminución de 2,58D. En cambio, al estudiar los valores de la queratometría más curva en los pacientes tratados con CXL se observó que al comparar las medidas preoperatorias y las del año posterior a la intervención

hubo una variación de 0,66D. El valor de K2 ha demostrado ser un indicador muy fiable de la progresión del queratocono (200). Araujo et al. (170) también reportaron unos valores de K2 inferiores en la toma al año pasando de $52,8 \pm 1,6D$ a $47,8 \pm 4,0D$. Observaron que en los pacientes jóvenes, menores de 21 años, tendían a manifestar una progresión del queratocono. Males et al. (201) reportaron en su estudio que había producido una reducción significativa del valor de K2 tanto en el grupo tratado de CXL acelerado ($p=0,02$) como en el tratado con CXL convencional ($p=0,04$). Esto podría deberse a que se ha observado en investigaciones que el CXL tiene un efecto aplanante de la córnea (202) aunque en nuestra investigación los valores corneales se han mantenido estables tras el tratamiento. Esto podría deberse a que los protocolos seguidos no sean exactamente iguales, dando unos resultados ligeramente diferentes, por ser menor la muestra del referido estudio ($n=21$).

Los resultados obtenidos en este estudio evidencian una mejora significativa ($p=0,002$) en el valor queratométrico más plano tras un año de seguimiento en la muestra total. Esto sugiere que los procedimientos quirúrgicos, como los anillos intraestromales, tienen un efecto en la regularización de la curvatura corneal. Aunque los hombres no presentaron un cambio estadísticamente significativo en los valores de K1 al comparar las medidas preoperatorias con las obtenidas al año de seguimiento ($p=0,051$), las mujeres sí mostraron una mejora significativa en el mismo periodo de tiempo ($p=0,009$). Este hallazgo sugiere que podrían existir diferencias en la respuesta corneal por sexos, pudiendo estar relacionadas con factores biológicos o genéticos. Es relevante destacar que ambos grupos alcanzaron valores de K1 similares al año de seguimiento, pudiendo indicar la convergencia de los resultados a largo plazo. Estas diferencias por sexo podrían ser estudiadas en futuras investigaciones con muestras más amplias y un análisis más detallado de factores moduladores como la edad, la biomecánica corneal y las condiciones preexistentes. Al analizar los resultados de K1 tras la implantación de segmentos intraestromales, se puede apreciar una reducción significativa del valor medio de K1 con una disminución promedio de 1,25D. La gran variabilidad de la respuesta al tratamiento puede apreciarse en los valores tan extremos que se han registrado durante la investigación. Las diferencias estadísticamente significativas

encontradas al comparar los valores preoperatorios con los obtenidos en las revisiones de seguimiento refuerzan la eficacia temprana de los ICRS en la modificación de la curvatura corneal. En cambio, Struckmeier et al. (203) en su investigación concluyeron que no hubo diferencias significativas en los valores de la queratometría más plana en los pacientes intervenidos con tunelación manual pero esto lo atribuyen a un número muestral bajo.

Los resultados evidencian una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en los valores de la queratometría media al cabo de un año de seguimiento. Los valores iniciales promedio eran de $47,46 \pm 4,50D$, los cuales disminuyeron de valor en $0,66D$, hasta alcanzar un valor promedio de $46,80 \pm 3,54D$. El análisis por sexos evidenció que tanto hombres como mujeres experimentaron una reducción significativa, $p = 0,004$ y $p = 0,014$ respectivamente, en la queratometría media. Los queratoconos no tratados se encontraron en una fase estable ya que hubo una variación mínima de $0,047D$, no llegando a ser significativa. La progresión del queratocono en este grupo fue limitado o inexistente. Los resultados de este estudio podrían reforzar la idea de que no todos los pacientes experimentan progresión activa en un periodo de seguimiento de un año necesitando un periodo de seguimiento mayor. En el grupo de los tratados con CXL no sufrió cambios en el valor promedio de KM permaneciendo constante en $47D$. En cambio, el único tratamiento que produjo una reducción significativa y sostenida de los valores de queratometría media fueron los anillos intraestromales. Los valores promedio anteriores al tratamiento fueron de $49,27 \pm 3,93D$ a $47,41 \pm 3,37D$ en el seguimiento al año. Esto representa un cambio promedio de $1,86D$, siendo este significativo ($p < 0,001$). Esto es consistente con el efecto biomecánico de los anillos intraestromales, que actúan redistribuyendo los parámetros corneales reduciendo la protusión central. El cambio más pronunciado de KM se ha producido en los primeros tres meses tras la implantación.

Los resultados obtenidos evidencian un cambio estadísticamente significativo en los valores de cilindro topográfico a lo largo del tiempo. Esto se evidencia tanto a nivel global como al comparar por sexos. En los valores de la primera recogida no se observaron diferencias entre hombres y mujeres, con valores promedio de $10,1D$ y $10,8D$, respectivamente. Sin embargo, al cabo de

un año, se observaron variaciones significativas entre los grupos. Los hombres mostraron un incremento en los valores del cilindro topográfico de 0,8D, mientras que en las mujeres se redujo 0,9D. Los cambios observados y recogidos de la primera consulta a el año de seguimiento fueron significativos con valores de $p < 0,001$ en hombres y $p = 0,001$ en mujeres.

Nuestros resultados evidencian que al analizar por sexos los valores de queratometría máxima los hombres presentan unos valores mayores que las mujeres, en promedio de 1,46D. Al comparar los grupos de sexos entre ellos se observó que los valores de KMAX fueron significativos en los hombres con un valor $p = 0,039$, mientras que las mujeres obtuvieron un valor de $p = 0,122$. Aunque Hashemi et al. (204) encontraron más fiables los puntos Z-Kmax3 (zona de KMAX en los 3mm alrededor de KMAX) o Csport-Axi (círculo de 2 mm de área) que los de un solo punto en KMAX. Esto coincide con Cunha et al. (175) que vieron que la sensibilidad de la prueba de KMAX es baja (49%) comprado con KCE (ensanchamiento del queratocono). En cambio, hay estudios que consideran el valor de KMAX un índice importante, ya que cuanto mayor era este valor más eficacia ofrecía el tratamiento CXL (173,205). La mayor curvatura corneal en los hombres podría implicar una mayor predisposición a ciertas patologías o una respuesta diferencial al tratamiento o a la poca sensibilidad de la prueba. Sería oportuno profundizar en este estudio en conjunto considerando otros valores.

Al analizar los datos de los índices topográficos se observaron cambios significativos en todos los valores menos en CKI ($p = 0,957$). Esto sugiere que el valor CKI se mantiene relativamente estable a pesar de los cambios que se producen a nivel corneal. Cuando se comparan los índices por sexos, se observan diferencias estadísticamente significativas en todos los valores, excepto en el índice IHA en mujeres ($p = 0,161$). Este resultado resalta posibles diferencias fisiológicas aunque, Neuhaus et al. (206) reportaron que el valor de IHA no ha mostrado una buena fiabilidad. A diferencia de la presente investigación, Mofti et al. (207), tras tratar a los pacientes con CXL obtuvieron una reducción significativa de los valores de IHA y Rmin a los 9 meses de tratamiento y de ISV y KI a los 3 meses, llegando a la conclusión de que la córnea había sido aplanada tras el tratamiento. Toprak et al. (208) también reportaron

que los índices corneales se aplanaban tras el tratamiento de CXL. Futuras investigaciones deberían llevarse a cabo para apoyar que hay un aplanamiento mantenido en el tiempo.

Se han observado evidencias en el presente estudio sobre los cambios en las aberraciones entre hombres y mujeres. Las aberraciones de bajo orden no mostraron una reducción significativa en los hombres, mientras que en las mujeres sí se observó una reducción estadísticamente significativa ($p=0,022$). Esto podría deberse a que las mujeres ya presentaban unos valores preoperatorios más bajos en la primera medida siendo este un punto de partida más favorable en relación a un menor cambio. Por otro lado, los hombres obtuvieron valores estadísticamente significativos en RMS y en la aberración esférica. Ambos grupos obtuvieron diferencias significativas en los valores de aberraciones de alto orden y en el Pico al Valle. En conjunto, estos datos destacan la importancia de considerar el sexo como un factor diferenciador en la evaluación de tratamientos para el queratocono. En cambio, El-Massary et al. (209) en su estudio sí observaron una reducción de las aberraciones de alto orden, del coma y de la aberración esférica. El único grupo cuyos valores cambiaron de manera estadísticamente significativa fue el grupo de anillos intraestromales. Esto se encuentra en línea con la literatura existente (210).

Los resultados obtenidos en este estudio proporcionan información valiosa sobre las características corneales preoperatorias y su evolución durante el periodo de un año. En cuanto a la asfericidad corneal, los valores preoperatorios de $-0,67 \pm 0,43$ indican unas córneas con hiperprolatas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estos valores por sexos, los hombres obtuvieron valores ligeramente más negativos ($-0,70 \pm 0,46$) que las mujeres ($-0,63 \pm 0,37$).

El análisis del volumen de la cámara anterior (Vol CA) y la profundidad de la cámara anterior (Prof CA) mostró resultados interesantes. Al analizar las diferencias por sexos de Vol CA y de Prof CA se encontraron diferencias por sexos al comparar las medidas basales ($p < 0,001$). Al estudiar estos parámetros por grupos se reparó en que solo el grupo de queratoconos no tratados hubo una diferencia estadísticamente significativa por sexos.

Estos resultados podrían indicar que las estructuras que tanto el Vol CA y la Prof CA tienen una diferencia mayor por sexos. Wang et al. concluyeron en su estudio que Prof CA era mayor en pacientes con ectasia corneal (211). Esto concuerda con otras investigaciones que han estudiado como afectan los parámetros del volumen de la cámara anterior en pacientes con ectasia corneal (212,213). Edmonds et al. (214) además de observar diferencias en ojos sanos y con queratocono, también llegaron a la conclusión de que el sexo y la edad eran variables significativas para la profundidad de cámara anterior. Piñero et al. (215) no encontraron que las diferencias en el volumen de la cámara anterior fuesen significativas llegando a la conclusión de que podía deberse a una redistribución del volumen corneal sin pérdida de tejido.

El grosor corneal más fino basal en la muestra total (CCT) fue de $492,92 \pm 40,63 \mu\text{m}$. Las mujeres presentaron valores basales de $490,02 \pm 40,19 \mu\text{m}$ y los hombres de $494,73 \pm 40,91 \mu\text{m}$, no siendo diferencias estadísticamente significativas. El CCT es un valor al que hay que prestar atención durante la evaluación del paciente en consulta ya que está asociado al desarrollo del queratocono por genes (216). Al analizar el grosor central en los pacientes por grupos tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas por sexos. En un estudio que realizó una revisión de la literatura publicada reportaron valores similares de TCT que en nuestro estudio en pacientes tratados con CXL siendo esta disminución de $5,4 \mu\text{m}$ a los 12 meses de seguimiento (217). Otras investigaciones tampoco encontraron diferencias en el CCT al año de tratamiento como en la presente investigación (218,219)

Futuras investigaciones con periodos de seguimiento más largos y estratificaciones por estadio y tratamiento serían necesarias para poder entender mejor el queratocono.

Limitaciones

8. Limitaciones

El presente estudio presenta las siguientes limitaciones, debidas, entre otros motivos, a su naturaleza retrospectiva.

- No se han evaluado los síntomas oculares con ningún cuestionario.
- No se ha contabilizado el número de visitas al oftalmólogo.
- No se han realizado cuestionarios de calidad de vida a los pacientes.
- No se ha estudiado la posible asociación del queratocono con enfermedades sistémicas.
- No se ha diferenciado a los pacientes por etnia.
- No se ha incluido información sobre hábitos (tabaco, bebida, actividad física, etc.)
- Los grupos de edad no son homogéneos.
- Los pacientes podían haber sido operados del ojo contralateral con anterioridad.
- Las agudezas visuales fueron tomadas en escala decimal, en diferentes salas y con condiciones lumínicas no estables.
- No se encontraban registradas todas las medidas de agudeza visual para las revisiones topográficas establecidas.
- No se ha estudiado la asociación del tratamiento con calidad de visión o mejora de calidad de vida,
- Falta de refracción subjetiva o medida de autorefractómetro para conocer la ametropía del paciente en las distintas revisiones.
- No se tuvo en cuenta la presión intraocular anterior o posterior a las distintas intervenciones quirúrgicas.

- No se tomaron medidas de la sensibilidad al contraste, que permitiría conocer la calidad de la visión de los pacientes.
- No se ha tenido en consideración el CXL natural que se produce con la edad en pacientes de mayor edad.

Conclusiones

A large, stylized, light gray graphic resembling a stylized 'S' or a calligraphic flourish is positioned in the background, centered vertically and horizontally. It has a thick, brush-like texture.

9. Conclusiones

La presente tesis fue dividida en 4 secciones. En la primera sección (sección 5.1) se ha analizado la muestra global de todos los sujetos por sexos y el tipo mofo-clínico de queratocono. En la segunda sección (sección 5.2) se han analizado las variables más comunes en los queratoconos no tratados y se ha evaluado las diferencias por sexos. En la tercera sección (sección 5.3) se describen las diferencias por sexos en las variables más comunes en sujetos tratados con segmentos intraestromales. En la cuarta sección (sección 5.4) se analizan en sujetos tratados con CXL las variables más comúnmente estudiadas.

Las conclusiones de esta tesis son:

1. Se han encontrado diferencias epidemiológicas en algunas variables.
 - a. El frotamiento ocular ha presentado valores similares en ambos sexos, indicando que no existen diferencias por sexos en este factor de riesgo.
 - b. Se han encontrado diferencias en la prevalencia. Ha habido una mayor proporción de hombres que de mujeres en la muestra del estudio indicando una mayor prevalencia del sexo masculino en el queratocono. En todos los grupos de queratoconos no tratados como tratados, tanto con ICRS como con CXL, se ha observado una tendencia a un mayor porcentaje de hombres que de mujeres tratados, habiendo encontrado diferencias estadísticamente significativas.
2. Se han encontrado diferencias clínicas relacionadas con el sexo.
 - a. La agudeza visual obtenida al año de seguimiento demuestra una mejora del tratamiento en ambos sexos y mejores resultados en hombres que en mujeres. También se han encontrado diferencias intrasexo en los valores de K2, K1, KM y KMAX.
3. No se han encontrado diferencias evolutivas relacionadas con el sexo o al tratamiento.
 - a. Tanto hombres como mujeres presentan una progresión similar del queratocono tomando como valor de progresión el aumento de

más de 1,5D en el valor de KMAX y el cambio queratométrico de 15 micras al año en elevación posterior.

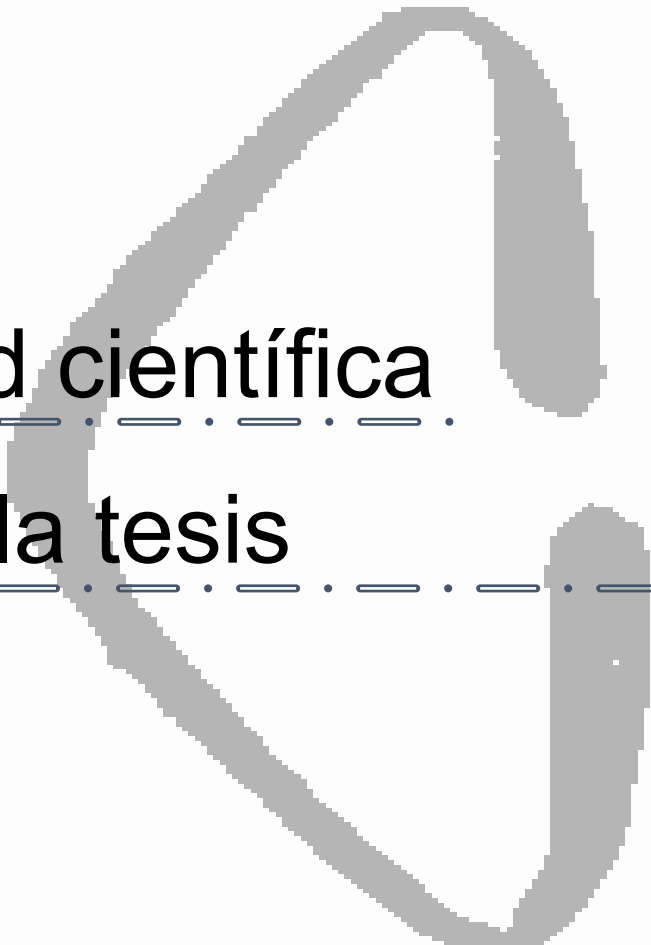
- b. La progresión tanto en el grupo de no tratados como en los grupos intervenidos quirúrgicamente ha demostrado la eficacia de los tratamientos y la correcta selección de candidatos por el personal clínico.
4. Se ha registrado un bajo número de complicaciones tras la cirugía que pueden deberse a una buena intervención quirúrgica y a un buen seguimiento de las recomendaciones postoperatorias de los sujetos.
 5. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los valores estudiados (KM, CYL TOP, TCT, RMS HOA, Rmin y CCT) por sexo en los queratoconos no tratados.
 6. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los valores estudiados (K1, K2, KM, CYL TOP, aberración esférica, RMS HOA y RMS) por sexo en los queratoconos tratados con ICRS.
 7. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los valores estudiados (K2, KM, CYL TOP, CCT y TCT) por sexo en los queratoconos tratados con CXL.

Aportaciones

10. Aportaciones del estudio

Este estudio aporta a la investigación actual sobre queratocono:

- Estudio de las distintas variables más comúnmente estudiadas en el queratocono para cada tratamiento por sexo ofreciendo una visión más completa de que no existen diferencias por sexos.
- La utilización de la clasificación clínica-morfológica del queratocono.



Actividad científica

durante la tesis

11. Actividad científica durante la tesis

1. Publicaciones científicas:

- Rodriguez-Lopez V, Martin-Blazquez M, Rodriguez-Pomar C, Papadiogiannis P, de Castro A, Dorronsoro, C. Ocular dominance strength is maintained over time. ARVO Annual Meeting 2025 Salt Lake City (USA, 2025) Aceptado.

2. Ponencias:

- Ponencia Oral Acreditada tipo “Mesa redonda: controlar la miopía, ¿es posible?” titulada “Tratamientos actuales y futuros: lentes oftálmicas y farmacológicas” en el II Congreso de Investigación Clínica y Sanitaria Organizado por la Sociedad Científica Española de Formación Sanitaria. 2022
- Ponencia titulada “Futuro del Ojo Seco” en el I Congreso de Investigación Clínica y Sanitaria Organizado por la Sociedad Científica Española de Formación Sanitaria. 2021

Bibliografía

12. Bibliografía

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297–319.
2. Bykhovskaya Y, Rabinowitz YS. Update on the genetics of keratoconus. *Exp Eye Res*. 2021;202(October):108398.
3. Castro-Luna G, Pérez-Rueda A. A predictive model for early diagnosis of keratoconus. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):1–9.
4. Grzybowski A, McGhee CNJ. 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.
5. Gokul A, Patel D V., McGhee CNJ. Dr John Nottingham's 1854 Landmark Treatise on Conical Cornea Considered in the Context of the Current Knowledge of Keratoconus. *Cornea*. 2016;35(5):673–8.
6. Ferrari G, Rama P. The keratoconus enigma: A review with emphasis on pathogenesis. *Ocul Surf*. 2020;18(3):363–73.
7. Chan E, Chong EW, Lingham G, Stevenson LJ, Sanfilippo PG, Hewitt AW, et al. Prevalence of Keratoconus Based on Scheimpflug Imaging: The Raine Study. *Ophthalmology*. 2021;128(4):515–21.
8. Masterton S, Ahearne M. Mechanobiology of the corneal epithelium. *Exp Eye Res*. 2018;177:122–9.
9. Wilson SE. Bowman's layer in the cornea– structure and function and regeneration. *Exp Eye Res*. 2020;195(April):108033.
10. Espana EM, Birk DE. Composition, structure and function of the corneal stroma. *Exp Eye Res*. 2020;198:1–47.
11. Petroll WM, Varner VD, Schmidtke DW. Keratocyte mechanobiology. *Exp Eye Res*. 2020;200(108228).
12. Yam GHF, Riau AK, Funderburgh ML, Mehta JS, Jhanji V. Keratocyte biology. *Exp Eye Res*. 2020;196:108062.
13. 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.
14. Sridhar M. Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophtalmol*. 2018;66(2):190–4.
 15. Arnal E, Peris-Martínez C, Menezo JL, Johnsen-Soriano S, Romero FJ. Oxidative stress in keratoconus? *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(12):8592–7.
 16. Wojcik KA, Kaminska A, Blasiak J, Szaflik J, Szaflik JP. Oxidative stress in the pathogenesis of keratoconus and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Int J Mol Sci*. 2013;14(9):19294–308.
 17. Chwa M, Atilano SR, Reddy V, Jordan N, Kim DW, Kenney MC. Increased stress-induced generation of reactive oxygen species and apoptosis in human keratoconus fibroblasts. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(5):1902–10.
 18. Hsueh YJ, Chen YN, Tsao YT, Cheng CM, Wu WC, Chen HC. The Pathomechanism, Antioxidant Biomarkers, and Treatment of Oxidative Stress-Related Eye Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3).
 19. Soiberman U, Foster JW, Jun AS, Chakravarti S. Pathophysiology of Keratoconus: What Do We Know Today. *Open Ophthalmol J*. 2017;11(Suppl-1, M9):252–61.
 20. Torres RM, Merayo-Llodes J, Jaramillo MA, Galvis V. Corneal biomechanics. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80(4):215–23.
 21. Rahmati SM, Razaghi R, Karimi A. Biomechanics of the keratoconic cornea: Theory, segmentation, pressure distribution, and coupled FE-optimization algorithm. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2021;Jan(113):104155.
 22. Esporcatte LPG, Salomão MQ, Lopes BT, Vinciguerra P, Vinciguerra R, Roberts C, et al. Biomechanical diagnostics of the cornea. *Eye Vis*. 2020;7(1):1–12.
 23. Piñero DP, Alcón N. Corneal biomechanics: A review. *Clin Exp Optom*.

2015;98(2):107–16.

24. Rafael E, Rates D, Almeida CD, Paula E De, Costa F, Jansen R, et al. Layer-by-Layer Investigation of Ultrastructures and Biomechanics of Human Cornea. *Int J Mol Sci.* 2022;23.
25. Roy AS, Shetty R, Kummelil MK. Keratoconus: A biomechanical perspective on loss of corneal stiffness. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):392–3.
26. Masiwa LE, Moodley V. A review of corneal imaging methods for the early diagnosis of pre-clinical Keratoconus. *J Optom.* 2020;13(4):269–75.
27. Ma J, Wang Y, Wei P, Jhanji V. Biomechanics and structure of the cornea: implications and association with corneal disorders. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(6):851–61.
28. Wong YZ, Lam AKC. Influence of corneal astigmatism, corneal curvature and meridional differences on corneal hysteresis and corneal resistance factor. *Clin Exp Optom.* 2011;94(5):418–24.
29. Ambrósio R, Lopes BT, Faria-Correia F, Salomão 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.
30. Alvani A, Hashemi H, Pakravan M, Mahbod M, Amanzadeh K, Seyedian MA, et al. Dynamic corneal biomechanics in different cell layers: in keratoconus and normal eyes. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2021;41(2):414–23.
31. Mirshahi A, Hewitt AW, Koehn D, Hysi PG, Ramdas WD, Zeller T, et al. Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus. *Nat Genet.* 2013;45(2):155–63.
32. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzaki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Contact Lens Anterior Eye.* 2022;45(3):101559.
33. Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A, Plana-Ripoll O, Hjortdal J.

- Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark – an update. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(8):752–5.
34. Kobia-Acquah E, Nutifafa Senanu E, Antwi-Adjei EK, Appiah DP, Kumah D Ben, Abdul-Kabir M, et al. Prevalence of Keratoconus in Ghana: A hospital-based study of tertiary eye care facilities. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(2):3185–94.
 35. Assiri AA, Yousuf BI, Quantock AJ, Murphy PJ, Assiri AA. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(11):1403–6.
 36. Fernández Berdasco K, Alfaya Muñoz LB, Corzo Fernández CR, Señaris González A, Baamonde Arbaiza B. Clinical-epidemiological characteristics of keratoconus in Asturias. *Arch la Soc Española Oftalmol (English Ed.* 2023;98(2):65–71.
 37. Namba H, Maeda N, Utsunomiya H, Kaneko Y, Ishizawa K, Ueno Y, et al. Prevalence of keratoconus and keratoconus suspect, and their characteristics on corneal tomography in a population-based study. *PLoS One.* 2025;20(1 January):1–17.
 38. Kristianslund O, Hagem AM, Thorsrud A, Drolsum L. Prevalence and incidence of keratoconus in Norway: a nationwide register study. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(5):e694–9.
 39. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2020;39(2):263.
 40. 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.
 41. Valdez-García JE, Sepúlveda R, Salazar-Martínez JJ, Lozano-Ramírez JF. Prevalence of keratoconus in an adolescent population. *Rev Mex Oftalmol.* 2014;88(3):95–8.
 42. Anitha V, Vanathi M, Raghavan A, Rajaraman R, Ravindran M, Tandon R.

- Pediatric keratoconus - Current perspectives and clinical challenges. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:214–25.
43. Seiler T, Huhle S, Spoerl E, Kunath H. Manifest diabetes and keratoconus: A retrospective case-control study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238(10):822–5.
 44. Whelchel AE, McKay TB, Priyadarsini S, Rowsey T, Karamichos D. Association between Diabetes and Keratoconus: A Retrospective Analysis. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–7.
 45. Jan R, Weng S, Wang J, Chang Y. Association between chronic kidney disease and the most common corneal ectasia disease (keratoconus): a nationwide cohort study. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):109.
 46. Claessens JLJ, Godefrooij DA, Vink G, Frank LE, Wisse RPL. Nationwide epidemiological approach to identify associations between keratoconus and immune-mediated diseases. *Br J Ophthalmol*. 2022;106(10):1350–4.
 47. Gordon-Shaag A, Millodot M, Essa M, Garth J, Ghara M, Shneor E. Is consanguinity a risk factor for keratoconus? *Optom Vis Sci*. 2013;90(5):448–54.
 48. Unni P, Lee HJ. Systemic Associations with Keratoconus. *Life*. 2023;13(6):1–16.
 49. Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, Morris SA, Boileau C, Maumenee IH, et al. Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Prim*. 2021;7(September):64.
 50. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1981;79:684–733.
 51. Bowen JM, Sobey GJ, Burrows NP, Colombi M, Lavalley ME, Malfait F, et al. Ehlers–Danlos syndrome, classical type. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2017;175(1):27–39.
 52. Moshirfar M, Barke MR, Huynh R, Waite AJ, Ply B, Ronquillo YC, et al. Controversy and consideration of refractive surgery in patients with heritable disorders of connective tissue. *J Clin Med*. 2021;10(17).

53. Ritelli M, Chiarelli N, Dordoni C, Reffo E, Venturini M, Quinzani S, et al. Arterial Tortuosity Syndrome: homozygosity for two novel and one recurrent SLC2A10 missense mutations in three families with severe cardiopulmonary complications in infancy and a literature review. *BMC Med Genet.* 2014;15:122.
54. Ekhtator C, Devi M, Barker C, Safdar S, Irfan R, Malineni J, et al. Arterial Tortuosity Syndrome: Unraveling a Rare Vascular Disorder. *Cureus.* 2023;15(9).
55. Mathan JJ, Gokul A, Simkin SK, Meyer JJ, McGhee CNJ. Keratoconus in Down syndrome: Prevalence, risk factors, severity and corneal tomographic characteristics. *Clin Exp Ophthalmol.* 2024;52(1):22–30.
56. Akoto T, Li JJ, Estes AJ, Karamichos D, Liu Y. The Underlying Relationship between Keratoconus and Down Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18).
57. Tsang SH, Sharma T. Leber congenital amaurosis. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1085:131–7.
58. 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.
59. Siordia JA, Franco JC. The Association Between Keratoconus and Mitral Valve Prolapse: A Meta-Analysis. *Curr Cardiol Rev.* 2020;16:147–52.
60. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int.* 2015;2015:24–32.
61. Lee SSY, Nilagiri VK, Mackey DA. Sleep and eye disease: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2022;50(3):334–44.
62. Copeman PWM. Eczema and Keratoconus. *Br Med J.* 1965;2(5468):977–9.
63. Shajari M, Eberhardt E, Müller M, Al Khateeb G, Friderich S, Remy M, et al. Effects of Atopic Syndrome on Keratoconus. *Cornea.* 2016;35(11):1416–20.

64. Jonas JB, Wei W Bin, Xu L, Rietschel M, Streit F, Wang X. Self-rated depression and eye diseases: The Beijing Eye Study. *PLoS One*. 2018;13(8).
65. Al-dairi W, Sowayigh OMAL, Saeed AA Al, Alsaad A. Depression Among Keratoconus Patients in Saudi Arabia. *Cureus*. 2020;12(12):e11932.
66. Moschos MM, Gouliopoulos NS, Kalogeropoulos C, Androudi S, Kitsos G, Ladas D, et al. Psychological Aspects and Depression in Patients with Symptomatic Keratoconus. *J Ophthalmol*. 2018;May 29:7314308.
67. Ahmad TR, Kong AW, Turner ML, Barnett J, Kaur G, O' Brien KS, et al. Socioeconomic Correlates of Keratoconus Severity and Progression. *Cornea*. 2023;42(1):60–5.
68. Ahmad TR, Turner ML, Hoppe C, Kong AW, Barnett JS, Kaur G, et al. Parental Keratoconus Literacy: A Socioeconomic Perspective. *Clin Ophthalmol*. 2022;16(August):2505–11.
69. Debourdeau E, Planells G, Chamard C, Touboul D, Villain M, Demoly P, et al. New Keratoconus Risk Factors: A Cross-Sectional Case - Control Study. *J Ophthalmol*. 2022;September(28).
70. Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Kuhlisch E, Pillunat LE. Cigarette Smoking is Negatively Associated With Keratoconus. *J Refract Surg*. 2008;24(September):737–40.
71. Hafezi F. Smoking and Corneal Biomechanics. *Ophthalmology*. 2009;116(11):4–5.
72. Kilavuzoglu AE, Celebi ARC, Altiparmak UE, Cosar CB. The Effect of Smoking on Corneal Biomechanics. *Curr Eye Res*. 2017;42(1):16–20.
73. Moran S, Gomez L, Zuber K, Gatinel D. A Case-Control Study of Keratoconus Risk Factors. *Cornea*. 2020;39(6):697–701.
74. Najmi H, Mobarki Y, Mania K, Altowairqi B, Basehi M, Mahfouz MS, et al. The correlation between keratoconus and eye rubbing: A review. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(11):1775–81.

75. Maharana PK, Sharma N, Vajpayee RB. Acute corneal hydrops in keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):461–4.
76. Fan Gaskin JC, Patel D V., McGhee CNJ. Acute corneal hydrops in keratoconus - New perspectives. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(5).
77. Sahebjada S, Al-Mahrouqi HH, Moshegov S, Panchatcharam SM, Chan E, Daniell M, et al. Eye rubbing in the aetiology of keratoconus : a systematic review and meta-analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(5):2057–67.
78. Ferdi AC, Nguyen V, Gore DM, Allan BD, Rozema JJ, Watson SL. Keratoconus Natural Progression: A Systematic Review and Meta-analysis of 11 529 Eyes. *Ophthalmology*. 2019;126(7):935–45.
79. Ma R, Liu Y, Zhang L, Ma J, Cui T, Lei Y, et al. Changes in Corneal Morphology with Age in Asian Population: A Multicenter Study of 30,618 Cases. *Adv Ther*. 2021;38(12):5763–76.
80. Vazarani J, Basu S. Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:2019–30.
81. Kandel H, Pesudovs K, Watson SL. Measurement of Quality of Life in Keratoconus. *Cornea*. 2020;39(3):386–93.
82. Panthier C, Moran S, Bourges JL. Evaluation of vision-related quality of life in keratoconus patients, and associated impact of keratoconus severity indicators. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(7):1459–68.
83. Steinberg J, Bußmann N, Frings A, Katz T, Druchkiv V, Linke SJ. Quality of life in stable and progressive 'early-stage' keratoconus patients. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(2):e196–201.
84. Pinto RDP, Abe RY, Gomes FC, Barbisan PRT, Martini AF, de Almeida Borges D, et al. Quality of life in keratoconus: evaluation with Keratoconus Outcomes Research Questionnaire (KORQ). *Sci Rep*. 2021;11(1):1–9.
85. Balparda K, Herrera-Chalarca T, Cano-Bustamante M. Standardizing the measurement and classification of quality of life using the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ): the ABCDEF

keratoconus classification. *Eye Vis.* 2022;9(1):1–11.

86. Alvarez-Peregrina C, Sánchez-Tena MA, Caballé-Fontanet D, Thuissard-Vasallo IJ, Gacimartín-García MB, Orduna-Magán C. Crosscultural adaptation and validation into Spanish of the questionnaire National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25. *Arch la Soc Española Oftalmol* (English Ed. 2018;93(12):586–91.
87. Balparda K, Galarreta-Mira D, Vanegas-Ramírez CM. Translation and validation of the “Questionnaire for research on keratoconus results” (KORQ) in the Colombian population. *Arch la Soc Española Oftalmol* (English Ed. 2020;95(12):579–85.
88. Balparda K, Herrera-Chalarca T, Silva-Quintero LA, Torres-Soto SA, Vanegas-Ramírez CM. Development and validation of the “Keratoconus end-points assessment questionnaire” (KEPAQ), a disease-specific instrument for evaluating subjective emotional distress and visual function through rasch analysis. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:1287–96.
89. Fournié P, Acquadro M, Touboul D, Cochener B, Chiambaretta F, Muraine M, et al. Keratoconus and the Impact of Treatment on Patients’ Quality of Life: A Qualitative Study. *Ophthalmol Ther.* 2023;12(4):1939–56.
90. Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R, Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea.* 2015;34(4):359–69.
91. Krumeich JH, Daniel J, Knalle A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 1998;24(4):456–63.
92. McMahon TT, Szczotka-flynn L, Barr JT, Anderson RJ, Slaughter ME, Lass JH. A New Method for Grading the Severity of Keratoconus. *Cornea.* 2006;25:794–800.
93. Alió JL, Vega-Estrada A, Peña García P, Durán García ML, Sanz-Díez P, Maldonado M, et al. Guía de actuación en el queratocono. 2015. 25–27 p.
94. Velázquez-Blázquez JS, Bolarín JM, Cavas-Martínez F, Alió JL. Emklas: A new automatic scoring system for early and mild keratoconus detection.

Transl Vis Sci Technol. 2020;9(2):1–18.

95. Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(6):701–7.
96. Belin MW, Kundu G, Shetty N, Gupta K, Mullick R, Thakur P. ABCD: A new classification for keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(12):2831–4.
97. Dubinsky-Pertsov B, Reinhardt O, Gazit I, Or L, Hecht I, Pras E, et al. The ABCD Keratoconus Grading System-A Useful Tool to Estimate Keratoconus Progression in the Pediatric Population. *Cornea*. 2021;40(10):1322–9.
98. Kreps EO, Claerhout I, Koppen C. Diagnostic patterns in keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye*. 2021;44(3):101333.
99. Wisse RPL, Simons RWP, Van Der Vossen MJB, Muijzer MB, Soeters N, Nuijts RMMA, et al. Clinical Evaluation and Validation of the Dutch Crosslinking for Keratoconus Score. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(6):610–6.
100. Saad A, Debellemanni G, Zeboulon P, Rizk M, Rouger H, Mazharian A, et al. Discrimination between Keratoconus, Forme Fruste Keratoconus and Normal Eyes using a Novel OCT-based Tomographer. *J Cataract Refract Surg*. 2023;
101. Kim K, Koh K, Lee S, Lee Y. Diagnostic Validation of the Screening Corneal Objective Risk of Ectasia Analyzer Evaluated by Swept Source Optical Coherence Tomography for Keratoconus in an Asian Population. *Bioengineering*. 2023;10(11).
102. Alfonso J, Lisa C, Fernández-Vega Cueto L, Poo A, Madrid D. Clasificación del queratocono basada en fenotipos clínicos. In: *Influencia del astigmatismo congénito en la morfología del queratocono Biomecánica y arquitectura corneal Elsevier: Vol Monografías SECOIR España, Barcelona*. 2014. p. 165–84.
103. Fernández-Vega Cueto L. Clasificación del queratocono para su corrección quirúrgica con segmentos de anillo intracorneales tipo Ferrara.

2016.

104. Kriszt Á, Losonczy G, Berta A, Takács L. Presence of Fleischer ring and prominent corneal nerves in keratoconus relatives and normal controls. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(5):922–7.
105. Barsam A, Brennan N, Petrushkin H, Xing W, Quartilho A, Bunce C, et al. Case-control study of risk factors for acute corneal hydrops in keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(4):499–502.
106. Fuentes E, Sandali O, El Sanharawi M, Basli E, Hamiche T, Goemaere I, et al. Anatomic Predictive Factors of Acute Corneal Hydrops in Keratoconus An Optical Coherence Tomography Study. *Ophthalmology*. 2015;122(8):1653–9.
107. Gideon Abou Said A, Piñero DP, Shneor E. Revisiting the oil droplet sign in keratoconus: Utility for early keratoconus diagnosis and screening. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2023;43(1):83–92.
108. Al-Mahrouqi H, Oraba SB, Al-Habsi S, Mundemkattil N, Babu J, Panchatcharam SM, et al. Retinoscopy as a screening tool for keratoconus. *Cornea*. 2019;38(4):442–5.
109. Matalia H, Swarup R. Imaging modalities in keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):394–400.
110. Garcia Marin YF, Alonso-Caneiro D, Vicent SJ, Collins MJ. Anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT) image analysis methods and applications: A systematic review. *Comput Biol Med*. 2022;146(105471).
111. Sridhar MS, Mahesh S, Bansal AK, Nutheti R, Rao GN. Pellucid marginal corneal degeneration. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1102–7.
112. Mohr N, Shajari M, Krause D, Kassemeh S, Siedlecki J, Priglinger SG, et al. Pellucid marginal degeneration versus keratoconus: Distinction with wide-field SD-OCT corneal sublayer pachymetry. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(12):1638–44.
113. Martínez-Abad A, Piñero DP. Pellucid marginal degeneration: Detection,

discrimination from other corneal ectatic disorders and progression. *Contact Lens Anterior Eye*. 2019;42(4):341–9.

114. Wallang BS, Das S. Keratoglobus. *Eye*. 2013;27(9):1004–12.
115. Rathi VM, Murthy SI, Bagga B, Taneja M, Chaurasia S, Sangwan VS. Keratoglobus: An experience at a tertiary eye care center in India. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(3):233–8.
116. Cameron JA. Keratoglobus. *Cornea*. 1993;12(2):124–30.
117. Ding Y, Murri MS, Birdsong OC, Ronquillo Y, Moshirfar M. Terrien marginal degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(2):162–74.
118. Stein R, Salim G. False corneal ectasia in patients referred for corneal crosslinking, topography-guided photorefractive keratectomy, and intrastromal corneal rings. *Can J Ophthalmol*. 2019;54(3):374–81.
119. Zhao L, Yin Y, Hu T, Du K, Lu Y, Fu Q, et al. Comprehensive management of post-LASIK ectasia: From prevention to treatment. *Acta Ophthalmol*. 2023;101(5):485–503.
120. Lim L, Lim EWL. Current perspectives in the management of keratoconus with contact lenses. *Eye*. 2020;34(12):2175–96.
121. Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, González-Meijóme JM, Flores-Rodríguez P, Villa-Collar C. Which soft lens power is better for piggyback in keratoconus? Part II. *Contact Lens Anterior Eye*. 2015;38(1):48–53.
122. Barraquer JI. Modification of refraction by means of intracorneal inclusions. *Int Ophthalmol Clin*. 1966;6(1):53–78.
123. 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.
124. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg*. 2000;26(8):1117–22.
125. Jacob S, Agarwal A, Awwad ST, Mazzotta C, Parashar P, Jambulingam S.

- Customized corneal allogenic intrastromal ring segments (CAIRS) for keratoconus with decentered asymmetric cone. *Indian J Ophtalmol.* 2023;71(12):3723–9.
126. Kubaloglu A, Sari ES, Cinar Y, Cingu K, Koytak A, Coşkun E, et al. Comparison of mechanical and femtosecond laser tunnel creation for intrastromal corneal ring segment implantation in keratoconus: Prospective randomized clinical trial. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(9):1556–61.
 127. 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.
 128. Park J, Gritz DC. Evolution in the use of intrastromal corneal ring segments for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24(4):296–301.
 129. Lago MA, Rupérez MJ, Monserrat C, Martínez-Martínez F, Martínez-Sanchís S, Larra E, et al. Patient-specific simulation of the intrastromal ring segment implantation in corneas with keratoconus. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2015;November(51):260–8.
 130. Flecha-Lescún J, Calvo B, Zurita J, Ariza-Gracia MÁ. Template-based methodology for the simulation of intracorneal segment ring implantation in human corneas. *Biomech Model Mechanobiol.* 2018;17(4):923–38.
 131. Jacob S, Patel SR, Agarwal A, Ramalingam A, Saijmol AI, Michael Raj J. Corneal Allogenic Intrastromal Ring Segments (CAIRS) combined with corneal cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg.* 2018;34(5):296–303.
 132. Bteich Y, Assaf JF, Mrad AA, Jacob S, Hafezi F, Awwad ST. Corneal Allogenic Intrastromal Ring Segments (CAIRS) for Corneal Ectasia: A Comprehensive Segmental Tomography Evaluation. *J Refract Surg.* 2023;39(11):767–76.
 133. Al-Mohaimeed MM. Combined corneal CXL and photorefractive keratectomy for treatment of keratoconus: A review. *Int J Ophthalmol.* 2019;12(12):1929–38.
 134. 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.
135. Polido J, dos Xavier Santos Araújo ME, Alexander JG, Cabral T, Ambrósio R, Freitas D. Pediatric Crosslinking: Current Protocols and Approach. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(3):983–99.
 136. Medeiros CS, Giacomini NT, Bueno RL, Ghanem RC, Moraes H V., Santhiago MR. Accelerated corneal collagen crosslinking: Technique, efficacy, safety, and applications. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(12):1826–35.
 137. Jacob S, Kumar DA, Agarwal A, Basu S, Sinha P, Agarwal A. Contact lens-assisted collagen cross-linking (CACXL): A new technique for cross-linking thin corneas. *J Refract Surg*. 2014;30(6):366–72.
 138. Srivatsa S, Jacob S, Agarwal A. Contact lens assisted corneal cross linking in thin ectatic corneas - A review. *Indian J Ophtalmol*. 2020;68(12):2773–8.
 139. Hersh PS, Lai MJ, Gelles JD, Lesniak SP. Transepithelial corneal crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2018;44(3):313–22.
 140. Hafezi F, Kling S, Gilardoni F, Hafezi N, Hillen M, Abrishamchi R, et al. Individualized Corneal Cross-linking With Riboflavin and UV-A in Ultrathin Corneas: The Sub400 Protocol. *Am J Ophthalmol*. 2021;224:133–42.
 141. Oliverio GW, Vagge A, Gargano R, Aragona P, Roszkowska AM. Clinical Results of Accelerated Iontophoresis-Assisted Epithelium-on Corneal Cross-linking for Progressive Keratoconus in Children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2023;1–7.
 142. Brittingham S, Tappeiner C, Frueh BE. Corneal cross-linking in keratoconus using the standard and rapid treatment protocol: Differences in demarcation line and 12-month outcomes. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(12):8371–6.
 143. Choi M, Kim J, Kim EK, Seo KY, Kim TI. Comparison of the conventional dresden protocol and accelerated protocol with higher ultraviolet intensity

- in corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Cornea*. 2017;36(5):523–9.
144. Kobashi H, Rong SS, Ciolino JB. Transepithelial versus epithelium-off corneal crosslinking for corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2018;44(12):1507–16.
 145. Arance-Gil Á, Villa-Collar C, Pérez-Sanchez B, Carracedo G, Gutiérrez-Ortega R. Epithelium-Off vs. transepithelial corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: 3 years of follow-up. *J Optom*. 2021;14(2):189–98.
 146. Moffatt SL, Cartwright AV, Stumpf TH. Centennial review of corneal transplantation. *Clin Exp Ophthalmol*. 2005;33(6):642–57.
 147. Murube J. Ramon Castroviejo Centenary: A Life Dedicated To Corneal Transplantation. *Surv Ophthalmol*. 2005;50(2):51–3.
 148. Dou S, Liu X, Shi W, Gao H. New dawn for keratoconus treatment: potential strategies for corneal stromal regeneration. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):1–9.
 149. Fogla R, Indumathy TR, Fontana L. Modified big-bubble for deep anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2021;47(11):E6–9.
 150. Sarnicola E, Sarnicola C, Sabatino F, Tosi GM, Perri P, Sarnicola V. Cannula DALK versus needle DALK for keratoconus. *Cornea*. 2016;35(12):1508–11.
 151. Feizi S, Javadi MA, Karimian F, Bayat K, Bineshfar N, Esfandiari H. Penetrating Keratoplasty Versus Deep Anterior Lamellar Keratoplasty for Advance Stage of Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2023;248:107–15.
 152. Henein C, Nanavaty MA. Systematic review comparing penetrating keratoplasty and deep anterior lamellar keratoplasty for management of keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye*. 2017;40(1):3–14.
 153. Bui AD, Truong A, Pasricha ND, Indaram M. Keratoconus Diagnosis and Treatment: Recent Advances and Future Directions. *Clin Ophthalmol*. 2023;17(September):2705–18.

154. Luengo-Gimeno F, Tan DT, Mehta JS. Evolution of deep anterior lamellar keratoplasty (DALK). *Ocul Surf*. 2011;9(2):98–110.
155. Ahadi M, Ramin S, Abbasi A, Tahmouri H, Hosseini SB. Mini review: human clinical studies of stem cell therapy in keratoconus. *BMC Ophthalmol*. 2024;24(1):35.
156. Alió Del Barrio JL, El Zafir M, De Miguel MP, Azaar A, Makdissy N, Harb W, et al. Cellular Therapy with Human Autologous Adipose-Derived Adult Stem Cells for Advanced Keratoconus. *Cornea*. 2017;36(8):952–60.
157. Niazi S, Jiménez-García M, Findl O, Gatzoufas Z, Doroodgar F, Shahriari MH, et al. Keratoconus Diagnosis: From Fundamentals to Artificial Intelligence: A Systematic Narrative Review. *Diagnostics*. 2023;13(16).
158. Henriquez MA, Hadid M, Izquierdo L. A systematic review of subclinical keratoconus and forme fruste keratoconus. *J Refract Surg*. 2020;36(4):270–9.
159. Klyce SD. The Future of Keratoconus Screening with Artificial Intelligence. *Ophthalmology*. 2018;125(12):1872–3.
160. Kang L, Ballouz D, Woodward MA. Artificial intelligence and corneal diseases. *Curr Opin Ophthalmol*. 2022;33(5):407–17.
161. Holmes JH, Sacchi L, Bellazzi R, Peek N. Artificial Intelligence in Medicine AIME 2015. *Artif Intell Med*. 2017;81:1–2.
162. Riaño D, Wilk S, Teije A ten. Preface: AIME 2019. *Artif Intell Med*. 2021;115.
163. Hashemi H, Beiranvand A, Yekta A, Maleki A, Yazdani N, Khabazkhoob M. Pentacam top indices for diagnosing subclinical and definite keratoconus. *J Curr Ophthalmol*. 2016;28(1):21–6.
164. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, et al. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):552–68.

165. Vega-Estrada A, Alió JL, Plaza-Puche AB. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation in young patients: Five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(6):1145–52.
166. Naderan M, Rajabi MT, Zarrinbakhsh P, Farjadnia M. Is keratoconus more severe in pediatric population? *Int Ophthalmol*. 2017;37(5):1169–73.
167. Larkin DFP, Chowdhury K, Burr JM, Raynor M, Edwards M, Tuft SJ, et al. Effect of Corneal Cross-linking versus Standard Care on Keratoconus Progression in Young Patients: The KERALINK Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*. 2021;128(11):1516–26.
168. Sakellaris D, Balidis M, Gorou O, Szentmary N, Alexoudis A, Grieshaber MC, et al. Intracorneal Ring Segment Implantation in the Management of Keratoconus: An Evidence-Based Approach. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(s1):5–14.
169. Piñero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(2):154–67.
170. de Araujo BS, Kubo L, Marinho DR, Kwitko S. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation according to age: 5-year follow-up cohort study. *Int Ophthalmol*. 2020;40(11):2847–54.
171. Benito-Pascual B, Arriola-Villalobos P, Rodríguez-Quet O, Termine V, Cuiña-Sardiña R, Díaz-Valle D. Intrastromal Corneal Ring Segments and Keratoconus Progression: A Case Series Study. *Eye Contact Lens*. 2024;00(00).
172. Toprak I, Yaylali V, Yildirim C. A combination of topographic and pachymetric parameters in keratoconus diagnosis. *Contact Lens Anterior Eye*. 2015;38(5):357–62.
173. Greenstein SA, Hersh PS. Corneal Crosslinking for Progressive Keratoconus and Corneal Ectasia: Summary of US Multicenter and Subgroup Clinical Trials. *Transl Vis Sci Technol*. 2021;10(5):1–11.
174. Meyer JJ, Gokul A, Vellara HR, McGhee CNJ. Progression of keratoconus in children and adolescents. *Br J Ophthalmol*. 2023;107(2):176–80.

175. Cunha AM, Correia PJ, Alves H, Torrão L, Moreira R, Falcão-Reis F, et al. Keratoconus enlargement as a predictor of keratoconus progression. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–9.
176. Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Eye Vis*. 2016;3(1):1–9.
177. Ribeiro M, Barbosa C, Correia P, Torrão L, Cardoso PN, Moreira R, et al. Best Fit Sphere Back and Adjusted Maximum Elevation of Corneal Back Surface as Novel Predictors of Keratoconus Progression. *Clin Ophthalmol*. 2022;16(December):4239–48.
178. Li J, Wei S, Zhang Y, Yang D, Tian Z, Du J, et al. Posterior corneal elevation changes and characteristic analysis 1 year after corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Int Ophthalmol*. 2022;42(5):1457–68.
179. Han X, Shen Y, Gu D, Zhang X, Sun L, Chen Z, et al. Prediction of posterior elevation stability in keratoconus. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11(November).
180. 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.
181. Moghaddam RS, Doostdar A, Nabovati P, Yekta A, Sadoughi MM, Mirzajani A, et al. Evaluation and Comparison of Posterior Corneal Elevation Parameters in Different Grades of Keratoconus by Pentacam. *Acta Med Iran*. 2022;60(3):165–70.
182. De Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo F. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology*. 2008;Sep 115(9):1534–9.
183. Shajari M, Steinwender G, Herrmann K, Kubiak KB, Pavlovic I, Plawetzki E, et al. Evaluation of keratoconus progression. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(4):551–7.
184. De Luis Eguileor B, Arriola-Villalobos P, Pijoan Zubizarreta JI, Feijoo Lera

- R, Santamaria Carro A, Diaz-Valle D, et al. Multicentre study: Reliability and repeatability of Scheimpflug system measurement in keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(1):22–6.
185. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CNJ. The Dundee University Scottish Keratoconus study: Demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye*. 2008;22(4):534–41.
 186. Hovakimyan M, Guthoff RF, Stachs O. Collagen cross-linking: Current status and future directions. *J Ophthalmol*. 2012;2012(406850).
 187. Shah H, Pagano L, Vakharia A, Coco G, Gadhvi KA, Kaye SB, et al. Impact of COVID-19 on keratoconus patients waiting for corneal cross linking. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(6):3490–3.
 188. Tanyildiz B, Oklar M, Günaydin NT, Kandemir B. Changing trends in the corneal transplantation and the impact of the COVID-19 pandemic on corneal transplant recipient selection. *Saudi J Ophthalmol*. 2022;36(1):95–101.
 189. Syed ZA, Tomaiuolo M, Zhang Q, Prajna V, Hyman L, Rapuano CJ, et al. Trends and Sociodemographic Patterns in Keratoconus Management 2015–2020: An American Academy of Ophthalmology IRIS® Registry Analysis. *Ophthalmology*. 2024;131(8):892–901.
 190. Rathi VM, Mandathara PS, Dumpati S. Contact lens in keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):410–5.
 191. Barba–Gallardo LF, Jaramillo-Trejos LM, Agudelo-Guevara AM, Galicia-Durán AP, Casillas–Casillas E. Binocular vision parameters and visual performance in bilateral keratoconus corrected with spectacles versus rigid gas-permeable contact lenses. *J Optom*. 2024;17(3):0–6.
 192. Wu Y, Tan Q, Zhang W, Wang J, Yang B, Ma W, et al. Rigid gas-permeable contact lens related life quality in keratoconic patients with different grades of severity. *Clin Exp Optom*. 2015;98(2):150–4.
 193. Giacomini NT, Mello GR, Medeiros CS, Kiliç A, Serpe CC, Almeida HG, et al. Intracorneal ring segments implantation for corneal ectasia. *J Refract*

Surg. 2016;32(12):829–39.

194. Yeung SN, Ku JYF, Lichtinger A, Low SAW, Kim P, Rootman DS. Efficacy of single or paired intrastromal corneal ring segment implantation combined with collagen crosslinking in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(8):1146–51.
195. Bautista-Llamas MJ, Sánchez-González MC, López-Izquierdo I, López-Muñoz A, Gargallo-Martínez B, De-Hita-Cantalejo C, et al. Complications and explantation reasons in intracorneal ring segments (ICRs) implantation: A systematic review. *J Refract Surg.* 2019;35(11):740–51.
196. D’Oria F, Abdelghany AA, Ledo N, Barraquer RI, Alio JL. Incidence and Reasons for Intrastromal Corneal Ring Segment Explantation. *Am J Ophthalmol.* 2021;222:351–8.
197. Nguyen N, Gelles JD, Greenstein SA, Hersh PS. Incidence and associations of intracorneal ring segment explantation. *J Cataract Refract Surg.* 2019;45(2):153–8.
198. Mounir A, Farouk MM, Abdellah MM, Mohamed Mostafa E. Extrusion of Femtosecond Laser-Implanted Intrastromal Corneal Ring Segments in Keratoconic Eyes: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Outcomes. *J Ophthalmol.* 2020;2020.
199. Rojas-Álvarez E. Queratocono en edad pediátrica: características clínico-refractivas y evolución. Centro de Especialidades Médicas Fundación Donum, Cuenca, Ecuador, 2015-2018. *Rev Mex Oftalmol* [Internet]. 2019;93(5S):221–32. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2604-12272019000500221&lng=es&nrm=iso&tlng=es
200. Price LD, Larkin DFP. Diagnosis and management of keratoconus in the paediatric age group: a review of current evidence. *Eye.* 2023;37(18):3718–24.
201. Males JJ, Viswanathan D. Comparative study of long-term outcomes of accelerated and conventional collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Eye.* 2018;32(1):32–8.

202. Cummings AB, McQuaid R, Naughton S, Brennan E, Mrochen M. Optimizing corneal cross-linking in the treatment of keratoconus: A comparison of outcomes after standard-and high-intensity protocols. *Cornea*. 2016;35(6):814–22.
203. Struckmeier AK, Hamon L, Flockerzi E, Munteanu C, Seitz B, Daas L. Femtosecond Laser and Mechanical Dissection for ICRS and MyoRing Implantation: A Meta-Analysis. *Cornea*. 2022;41(4):518–37.
204. Hashemi H, Asgari S, Mahmoud AM, Mehravaran S, Roberts CJ. Variability of CLMI-X parameters, zonal Kmax, and single-point Kmax in keratoconus progression. *Eye*. 37(15):3197–202.
205. Wajnsztajn D, Shmueli O, Zur K, Frucht-Pery J, Solomon A. Predicting factors for the efficacy of crosslinking for keratoconus. *PLoS One*. 2022;17(2 February):1–19.
206. Neuhaus S, Schuh A, Krause D, Liegl R, Schmelter V, Kreutzer T, et al. Comparison of variables measured with a Scheimpflug device for evaluation of progression and detection of keratoconus. *Sci Rep*. 2020;10(1):1–6.
207. Moftly H, Alzahrani K, Carley F, Harper S, Brahma A, Au L, et al. Evaluation of corneal symmetry after UV corneal crosslinking for keratoconus. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:2043–9.
208. Toprak I, Yildirim C. Effects of corneal collagen crosslinking on corneal topographic indices in patients with keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2013;39(6):385–7.
209. El-Massry AAK, Dowidar AM, Massoud TH, Daoud Tadros BG. Evaluation of the effect of corneal collagen cross-linking for keratoconus on the ocular higher-order aberrations. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1461–9.
210. Alfonso JF, Cueto LFV, Baamonde B, Merayo-Llodes J, Madrid-Costa D, Montés-Micó R. Inferior intrastromal corneal ring segments in paracentral keratoconus with no coincident topographic and coma axis. *J Refract Surg*. 2013;29(4):266–72.

211. Wang Z, Ma H, Zhang Y, Yuan Y, Liu Y, Chen Y. Differences in anterior chamber depth in keratoconus patients with binocular very asymmetry ectasia. *BMC Ophthalmol.* 2024;24(1):1–8.
212. Hashemi H, Yekta AA, Yazdani N, Ostadimoghaddam H, Khabazkhoob M. Comparison of anterior chamber depth between normal and keratoconic eyes: A systematic review and meta-analysis. *J Curr Ophthalmol.* 2020;32(1):94–8.
213. Mas-Aixala E, Gispets J, Lupón N, Cardona G. Anterior chamber parameters in early and advanced keratoconus. A meridian by meridian analysis. *Contact Lens Anterior Eye.* 2018;41(6):538–41.
214. Edmonds CR, Wung SF, Pemberton B, Surrect S. Comparison of anterior chamber depth of normal and keratoconus eyes using scheimpflug photography. *Eye Contact Lens.* 2009;35(3):120–2.
215. Piñero DP, Alió JL, Alesón A, Vergara ME, Miranda M. Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(5):814–25.
216. Valgaeren H, Koppen C, Van Camp G. A new perspective on the genetics of keratoconus: why have we not been more successful? *Ophthalmic Genet.* 2018;39(2):158–74.
217. Sykakis E, Karim R, Jennifer R E, Catey B, N Kwesi A-A, Showrob P, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(3):CD010621.
218. Grewal DS, Brar GS, Jain R, Sood V, Singla M, Grewal SPS. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus. One-year analysis using Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2009;35(3):425–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.11.046>
219. Coskunseven E, li MRJ, Hafezi F. Contralateral Eye Study of Corneal Collagen Cross-linking With Riboflavin and UVA Irradiation in Patients With Keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(April):371–6.

Anexos



13. Anexo

13.1 Aprobación Comité Ética



Dictamen Protocolo Favorable

C.P. KCONO 2021 - C.I. 21/271-E

08 de abril de 2021

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIm Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS en su reunión del día 07/04/2021, acta 4.1/21, ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

Título: **"Estudio sobre las diferencias entre sexos en prevalencia, fenotipos clínicos y resultados postquirúrgicos en pacientes con queratocono."**

Código Interno: 21/271-E
Código promotor: KCONO 2021
Promotor: DAVID DÍAZ VALLE

Tipo documento	Fecha - Versión
Protocolo	Febrero 2021

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por **DAVID DÍAZ VALLE** como investigador principal en el Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor/investigador.

Lo que firmo en Madrid, a 08 de abril de 2021

GARCIA ARENILLAS
MARIA DEL MAR -
05250249Q

Firmado digitalmente por GARCIA
ARENILLAS MARIA DEL MAR -
05250249Q
Fecha: 2021.04.08 14:17:22 +02'00'

Fdo.: Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIm Hospital Clínico San Carlos

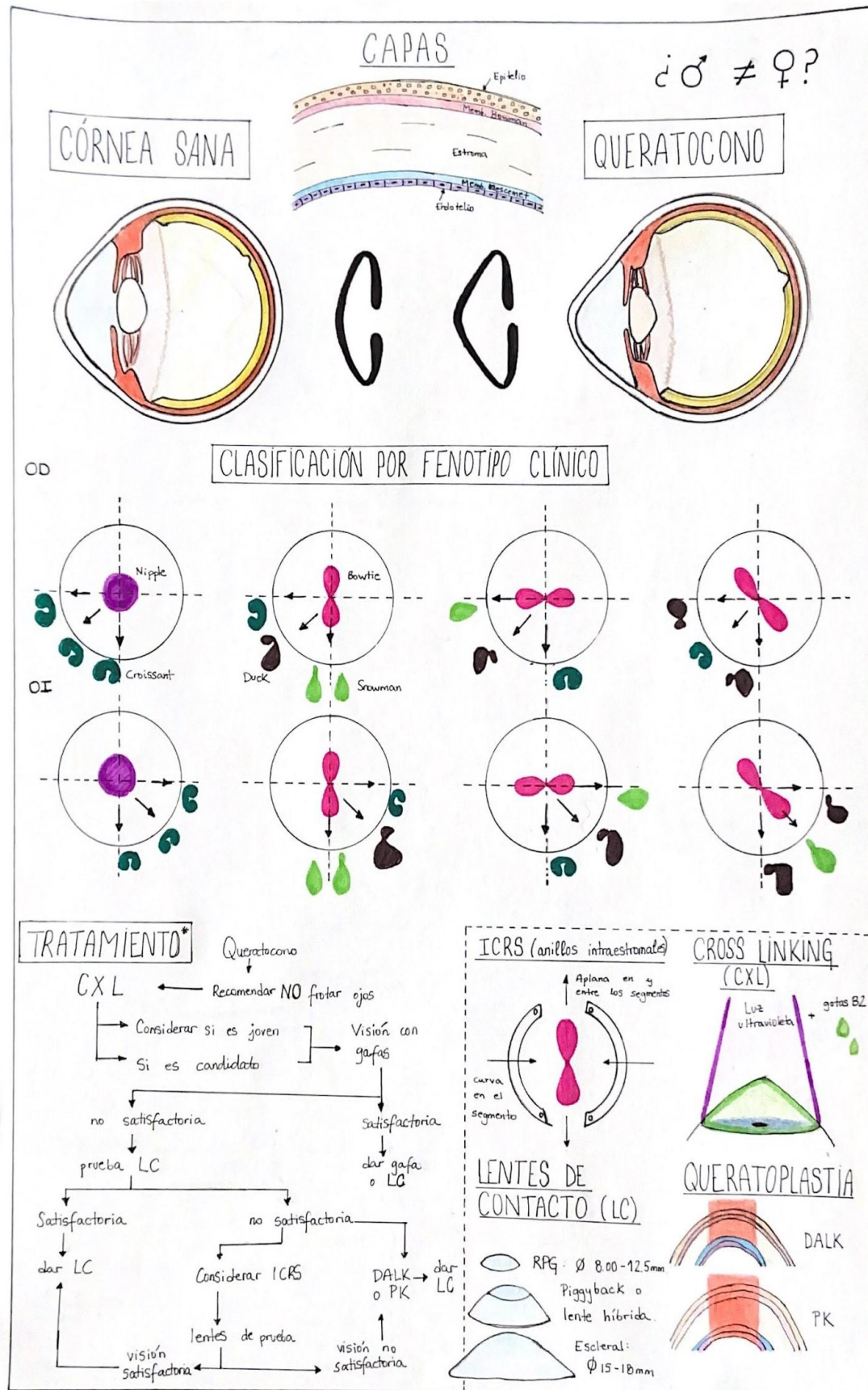
ANEXO I

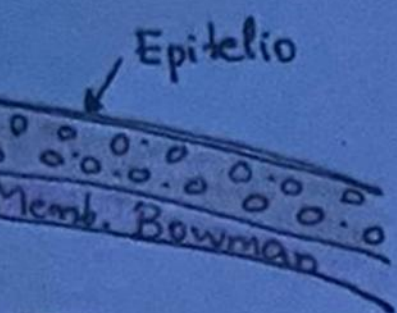
Composición del CEIm

El CEIm Hospital Clínico San Carlos actualmente está compuesto por:

Presidenta	Dra. M. García Arenillas	Esp. Farmacología Clínica
Vicepresidente	Dr. A. Marcos Dolado	Esp. Neurología
Secretaria	Dra. L. Cabrera García	Esp. Farmacología Clínica
Vocales	Dr. F.J. Martín Sánchez	Esp. Urgencias
	D. A. Cerón Sánchez	Otras No Sanitarias
	D^a. M. Sáenz de Tejada López	Farmacia
	D. I. Pinedo García	Ldo. Derecho
	Dr. L. Nombela Franco	Esp. Cirugía Cardiovascular
	D^a S. Gil Useros	Enfermería
	Dr. M.E. Fuentes Ferrer	Esp. Medicina Preventiva y Salud Pública
	Dr. J.A. García Sáenz	Esp. Oncología Médica
	D^a J.M. Ramón García	Atención Primaria
	Dr. A.M. Molino González	Esp. Medicina Interna
	Dr. C. Verdejo Bravo	Esp. Geriatría

13.2 Diagrama de la tesis



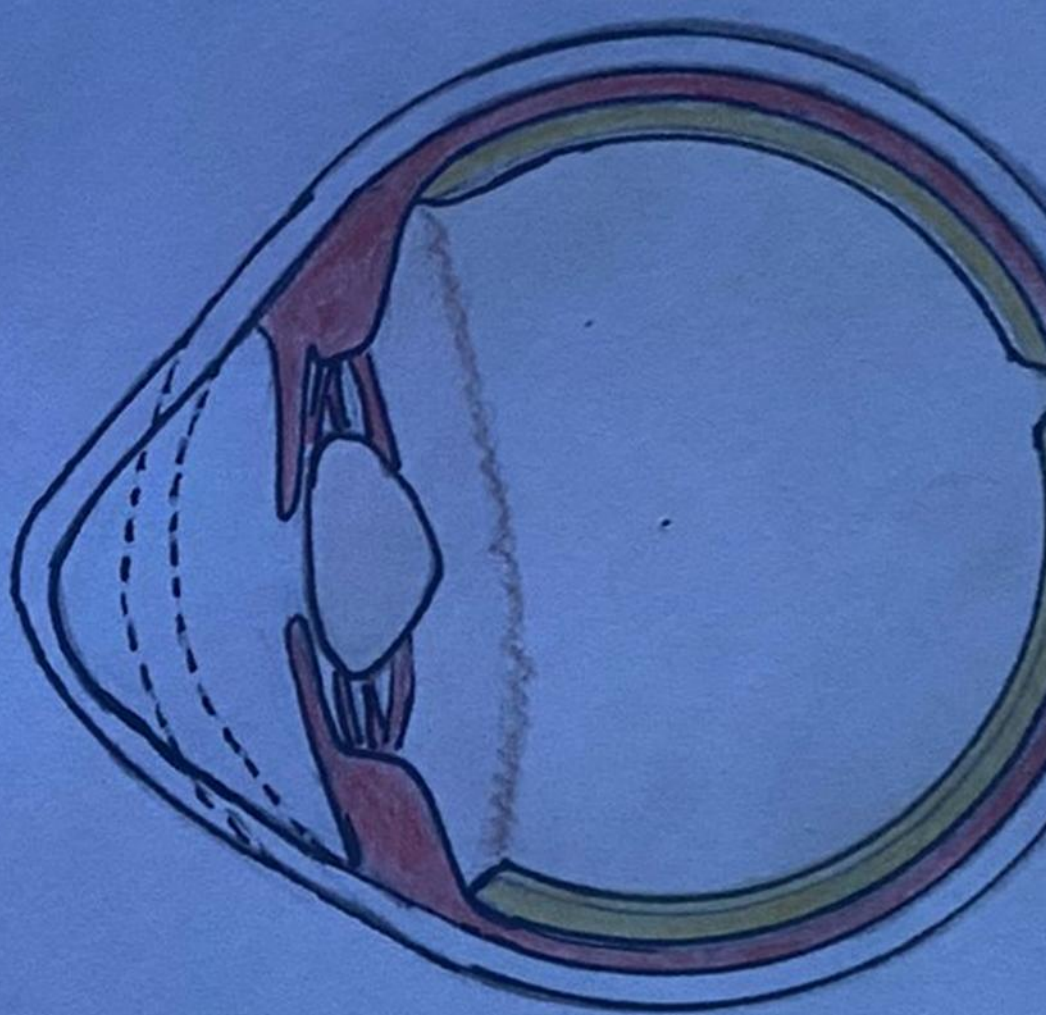


stroma



♂ ≠ ♀

QUERATOCONO



NOTIPO CLÍNICO