

UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

Facultad de Ciencias de la Salud

Departamento de Enfermería, Fisioterapia y Medicina



TESIS DOCTORAL

**MODELOS PREDICTIVOS PARA EL
DIAGNÓSTICO PRECOZ Y LA LIMITACIÓN
VISUAL DEL QUERATOCONO BASADOS EN LA
TOPOGRAFÍA CORNEAL.**

Doctorando:

Antonio Pérez Rueda

Directora:

Dra. Dña. Gracia María Castro de Luna

Octubre, 2020

TESIS DOCTORAL

Doctorado en Ciencias Médicas

MODELOS PREDICTIVOS PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ Y LA LIMITACIÓN VISUAL DEL QUERATOCONO BASADOS EN LA TOPOGRAFÍA CORNEAL.

DOCTORAL THESIS

Doctorate in Medical Sciences

PREDICTIVE MODELS FOR EARLY DIAGNOSIS AND VISUAL LIMITATION OF KERATOCONUS BASED ON CORNEAL TOPOGRAPHY.

Doctorando:

Antonio Pérez Rueda

Directora:

Dra. Dña. Gracia María Castro de Luna

Octubre, 2020



UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

El Doctorando Antonio Pérez Rueda y la directora de la tesis: Prof^a. Dra Gracia Castro de Luna.

Garantizan al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de la directora de la tesis, que, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados ó publicaciones, que, tras la redacción, la presente memoria ha sido revisada por nosotros y la encuentro conforme para ser presentada y aspirar al grado de Doctor ante el Tribunal propuesto.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, firmamos la presente en

Almería a 20 de octubre de 2020.

Doctorando

Antonio Pérez Rueda

Directora de la tesis

Dra. Gracia Castro de Luna

“A mi familia y mi directora”

ÍNDICE

RESUMEN/ABSTRACT.....	19
1. INTRODUCCIÓN.....	21
1.1. ASPECTOS BÁSICOS DEL QUERATOCONO	21
1.1.1. Definición	21
1.1.2. Antecedentes históricos	21
1.1.3. Epidemiología.....	22
1.1.4. Histopatología.....	23
1.1.5. Etiopatogenia	23
1.1.6. Factores de riesgo	26
1.2. FUNCIÓN VISUAL EN EL QUERATOCONO	29
1.3. CLASIFICACIÓN DEL QUERATOCONO.....	32
1.4. DIAGNÓSTICO DEL QUERATOCONO.....	41
1.4.1. Diagnóstico clínico	41
1.4.2. Pruebas complementarias	46
1.4.2.1. Queratometría y queratoscopia.....	46
1.4.2.2. Topografía corneal.....	48
1.4.2.3. Tomografía corneal.....	56
1.4.2.4. Aberrometría corneal.....	69
1.4.2.5. Biomecánica corneal.....	75
1.4.2.6. Inteligencia artificial.....	78
1.5. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	80
1.6. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO	83
1.6.1. Prevención	83
1.6.2. Tratamiento médico	84
1.6.2.1. Corrección óptica: gafas y lentes de contacto	84
1.6.2.2. Entrecruzamiento del colágeno o <i>crosslinking</i>	85

1.6.2.3. Anillos y segmentos de anillo intracorneales	88
1.6.2.4. Trasplante de córnea	89
2. JUSTIFICACIÓN	91
3. HIPÓTESIS	93
4. OBJETIVOS PRINCIPALES	94
5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	95
6. PACIENTES Y MÉTODOS	96
6.1. DISEÑO	96
6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y TAMAÑO MUESTRAL	96
6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	97
6.4. VARIABLES DE ESTUDIO	99
6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	103
7. RESULTADOS	105
7.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	105
7.1.1. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL QUERATOCONO	105
7.1.1.1. Características demográficas	105
7.1.1.2. Características topográficas	109
7.1.2. LIMITACIÓN VISUAL DEL QUERATOCONO	113
7.1.2.1. Características demográficas	113
7.1.2.2. Características topográficas	117
7.2. ANÁLISIS BIVARIANTE	120
7.2.1. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL QUERATOCONO	120
7.2.1.1. Análisis de correlación	123
7.2.2. LIMITACIÓN VISUAL DEL QUERATOCONO	127
7.2.2.1. Análisis de correlación	128
7.3. ANÁLISIS DE REGRESIÓN	129
7.3.1. DISEÑO DEL MODELO PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL QUERATOCONO	129

7.3.1.1. Interpretación del efecto de cada variable seleccionada del modelo	132
7.3.1.2. Correlación entre las variables seleccionadas en el modelo	133
7.3.1.3. Evaluación del modelo de clasificación	134
7.3.2. DISEÑO DEL MODELO DE LIMITACIÓN VISUAL EN QUERATOCONO.....	141
7.3.2.2. Interpretación del efecto de cada variable seleccionada del modelo	144
7.3.2.2. Correlación entre las variables seleccionadas en el modelo	144
7.3.2.3. Evaluación del modelo de clasificación	144
8. DISCUSIÓN.....	147
8.1. MODELO PREDICTIVO PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL QUERATOCONO.....	152
8.2. MODELO PREDICTIVO PARA LA LIMITACIÓN VISUAL EN QUERATOCONO.....	166
8.3. LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....	169
9. CONCLUSIONES.....	170
10. FUTUROS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN	172
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	173
12. DIVULGACIÓN CIENTÍFICA	194
13. ANEXOS	204
13.1. ANEXO 1: Hoja de información al paciente	205
13.2. ANEXO 2: Consentimiento Informado por escrito del paciente	207
13.3. ANEXO 3: Dictamen Comité de Ética de la Investigación de Almería.....	209
13.3. ANEXO 4: Atlas	211

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tipos de queratocono según la clasificación de Ferrara.....	39
Figura 2. Fenotipos del queratocono.....	40
Figura 3. Sombras en tijera de la retinoscopia-esquiascopia.....	41
Figura 4. Reflejo en gota de cera de Charleux	42
Figura 5. Tipos de cono	42
Figura 6. Anillo de Fleischer	43
Figura 7. Estrías de Vogt.....	43
Figura 8. Signo de Munson.....	44
Figura 9. Signo de Rizzuti	44
Figura 10. Hydrops corneal	45
Figura 11. Anillos del disco de Plácido	49
Figura 12. Patrón morfológico corneal normal	51
Figura 13. Patrón morfológico corneal en pajarita.....	52
Figura 14. Patrón morfológico corneal asimétrico.....	52
Figura 15. Patrón morfológico corneal alterado.....	52
Figura 16. Sistema Orbscan	57
Figura 17. Mapas diagnósticos por el sistema Orbscan	58
Figura 18. Sistema Pentacam.....	59
Figura 19. Vista preliminar en Pentacam	60
Figura 20. Desplegable de “Mostrar” en Pentacam	60
Figura 21. Mapas diagnósticos por el sistema Pentacam	61
Figura 22. Mapa tomográfico/estadiaje del queratocono por el sistema Pentacam	62
Figura 23. Mapa de progresión paquimétrica por el sistema Pentacam	62
Figura 24. Índices diagnósticos corneales por el sistema Pentacam.....	63

Figura 25. Mapa de <i>Berlin / Ambrósio Enhanced Ectasia</i> por el sistema Pentacam	64
Figura 26. Sistema Galilei	65
Figura 27. Mapas diagnósticos por el sistema Galilei	65
Figura 28. Sistema Siruis	66
Figura 29. Mapas diagnósticos por el sistema Siruis	67
Figura 30. Sistema óptico ocular ideal y aberrado	69
Figura 31. Pirámide con los polinomios de Zernike	71
Figura 32. Representación gráfica de la aberración Pistón	72
Figura 33. Representación gráfica de la aberración Tilt.....	72
Figura 34. Representación gráfica de las aberraciones de 2º orden.....	72
Figura 35. Representación gráfica de las aberraciones de 3º orden.....	73
Figura 36. Mapa aberrométrico con la aberración coma	73
Figura 37. Representación gráfica de las aberraciones de 4º orden.....	74
Figura 38. Polinomios de Zernike en Pentacam.....	75
Figura 39. Sistema Corvis-ST.....	77
Figura 40. Mapa diagnóstico en el sistema Covis-ST	77
Figura 41. Degeneración marginal pelúcida	80
Figura 42. Queratoglobos.....	81
Figura 43. Degeneración marginal de Terrien	81
Figura 44. Entrecruzamiento de colágeno o <i>corneal collagen crosslinking</i>	86
Figura 45. Segmentos de anillo intracorneales.....	88
Figura 46. Queratoplastia penetrante	89
Figura 47. Tomografía de coherencia óptica en una queratoplastia lamelar anterior profunda	90
Figura 48. Análisis topométrico por topógrafo Pentacam.....	101
Figura 49. Análisis de Zernike por topógrafo Pentacam	102

Figura 50. Análisis <i>Berlin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display</i> por topógrafo Pentacam	102
Figura 51. Distribución porcentual de pacientes por grupos	105
Figura 52. Distribución de la edad media por grupos	106
Figura 53. Distribución de la esfera, el cilindro y el equivalente esférico medios por grupos	107
Figura 54. Distribución de la agudeza visual con corrección media por grupos.	108
Figura 55. Diagrama de cajas y bigotes del coma anterior a 90° (μm) por grados	112
Figura 56. Diagrama de cajas y bigotes del coma posterior a 90° (μm) por grados	112
Figura 57. Distribución porcentual de queratoconos según LV	115
Figura 58. Distribución de la edad media de los queratoconos según LV	116
Figura 59. Distribución de la esfera, el cilindro y el equivalente esférico medios de los queratoconos según LV	117
Figura 60. Diagrama de cajas y bigotes del coma anterior a 90° (μm) según LV en queratocono.	119
Figura 61. Diagrama de cajas y bigotes del coma posterior a 90° (μm) según LV en queratocono	119
Figura 62. Curva COR para el modelo de regresión logística binaria en el diagnóstico de queratocono subclínico frente a normales.	135
Figura 63. Curva COR para el modelo de regresión logística binaria en el diagnóstico de queratocono frente a normales.	138
Figura 64. Curva COR para el modelo de regresión logística binaria para la limitación visual en queratocono.	145

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Escalas de medida de la agudeza visual	30
Tabla 2. Clasificación clínica de queratocono Amsler-Krumeich	33
Tabla 3. Clasificación RETICS	36
Tabla 4. Clasificación ABCD	37
Tabla 5. Resumen de los sistemas de tomografía corneal	67
Tabla 6. Características de alto riesgo para progresión del queratocono ...	86
Tabla 7. Protocolos de <i>crosslinking</i>	87
Tabla 8. Características demográficas por grupos	109
Tabla 9. Características demográficas de los queratoconos según LV ...	114
Tabla 10. Principales parámetros topográficos de Pentacam y análisis bivalente	121
Tabla 11. Principales índices diagnósticos de queratocono y análisis bivalente	122
Tabla 12. Correlación entre las variables topográficas para pacientes normales	124
Tabla 13. Correlación entre las variables topográficas para QCS	125
Tabla 14. Correlación entre las variables topográficas para QC manifiesto	126
Tabla 15. Análisis bivalente según LV del queratocono	127
Tabla 16. Correlación de los parámetros refractivos y topográficos con la LV	128
Tabla 17. Análisis bivalente para normales Vs QCS	129
Tabla 18. Modelo de regresión logística binaria para el diagnóstico precoz de queratocono con todas las variables.	131
Tabla 19. Coeficientes del modelo de regresión logística binaria para el diagnóstico precoz de queratocono..	132

Tabla 20. Matriz de correlación entre las variables del modelo de regresión logístico para el diagnóstico precoz del queratocono	133
Tabla 21. Matriz de confusión normales vs. QCS.....	137
Tabla 22. Matriz de confusión normales vs. queratocono	140
Tabla 23. Análisis bivariante en función de la LV en queratocono	141
Tabla 24. Modelo de regresión logística binaria para la LV en queratocono con todas las variables	142
Tabla 25. Puntos de corte para las variables del modelo para la LV en queratocono.	142
Tabla 26. Coeficientes del modelo de regresión logística binaria para la LV en queratocono.....	143
Tabla 27. Matriz de correlación entre las variables del modelo de regresión logístico para la LV de queratacono.....	144
Tabla 28. Tabla de clasificación para el modelo de regresión logística binaria para la LV de queratocono.....	145
Tabla 29. Tabla comparativa de los estudios que evalúan la capacidad diagnóstica de los parámetros topográficos, paquimétricos y aberrométricos de Pentacam para la detección del queratocono subclínico.....	153
Tabla 30. Tabla comparativa con estudios de inteligencia artificial en el diagnóstico precoz de queratocono.	164

ABREVIATURAS

Astigmatismo secundario corneal a 0°	Z2 ²
Astigmatismo secundario corneal a 45°	Z2 ⁻²
Aberración esférica.....	Z4 ⁰
Ácido etilendiaminotetraacético	EDTA
Agudeza visual con corrección	AVCC
Agudeza visual sin corrección	AVSC
Análisis de la varianza	ANOVA
Área Bajo la Curva o <i>Area Under the Curve</i>	AUC
Asamblea Médica Mundial	AMM
Asfericidad	Q
<i>Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display</i>	BAD-D
<i>Best Fit Sphere</i> o mejor esfera de referencia.....	BFS
Biomicroscopía ultrasónica.....	UBM
Calidad de vida	CdV
Característica Operativa del Receptor o <i>Receiver Operating Characteristic</i>	COR o ROC
Ceguera estatutaria	CE
Clasificación topográfica del queratocono	TKC
Coefficiente de correlación	r
Coefficiente de determinación	R ²
Colágeno tipo IV cadena alfa 3.....	COL4A3
Colágeno tipo IV cadena alfa 4.....	COL4A4
<i>Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus</i>	CLMI
Coma horizontal o a 0°.....	Z3 ¹
Coma vertical o a 90°.....	Z3 ⁻¹

<i>Cone Location and Magnitud Index</i>	CLEK
<i>Corneal collagen crosslinking</i> o entrecruzamiento de colágeno	CXL
<i>Corneal Modeling System</i>	CMS
<i>Corneal Thickness Index</i>	CTI
Criterio de información de Akaike	AIC
<i>Crosslinking</i> acelerado	ACXL
<i>Crosslinking</i> transepitelial	TECXL
Curvatura máxima	Kmax
Curvatura mayor	K2
Curvatura media	Km
Curvatura menor	K1
Curvatura mínima sagital.....	Rmin
Degeneración marginal pelúcida.....	DMP
Desplazamiento del punto más delgado en el eje vertical	Dy
Desviación de la normalidad de la elevación frontal.....	Df
Desviación de la normalidad de la elevación posterior	Db
Desviación de la normalidad del espesor corneal mínimo	Dt
Desviación de la normalidad en la progresión media paquimétrica	Da
Desviación estándar.....	DE
Dioptría.....	D
Discapacidad visual	DV
<i>Discrimination Function 1</i>	DF1
<i>Early-stage keratoconus</i>	ESKC
Especificidad	E
Espesor corneal central	ECC
Espesor corneal mínimo	ECMin
Factor de crecimiento neural.....	NGF

Factores de influencia de la varianza	VIF
<i>Feedforward combined with mathematical model</i>	CMM-FFN
Función visual	FV
Grados de libertad.....	gl
<i>High-order aberrations</i> o aberraciones de alto orden	HOA
Hidroxipropil metilcelulosa	HPMC
Índice Biomecánico Corvis.....	CBI
Índice central queratocono.....	CKI
Índice de asimetría de la superficie.....	SAI
Índice de asimetría de altura	IHA
Índice de asimetría vertical o <i>index of vertical asymmetry</i>	IVA
Índice de astigmatismo irregular.....	IAI
Índice de contro-alrededor	CSI
Índice de descentramiento de la altura o <i>Index of Height Decentration</i> ..	IHD
Índice de progresión paquimétrica media o <i>Average Pachymetry Progression Index</i>	PPI-Avg
Índice de regularidad de la superficie	SRI
Índice de sector diferente.....	DSI
Índice de sector opuesto.....	OSI
Índice de simetría de la curvatura anterior	SIf
Índice de simetría de la curvatura posterior	S Ib
Índice de variación de la superficie.....	ISV
Índice queratocono	KI
Índice Tomográfico Biomecánico.....	TBI
Inferior-Superior.....	I-S
Inteligencia Artificial.....	IA
Interleucina 1	IL-1

Intervalo de confianza.....	IC
<i>Intrastromal corneal ring segment</i>	ICRS
<i>Keratoconus</i>	KC
<i>Keratoconus Classification Index</i>	KCI%
<i>Keratoconus Percentage Index</i>	KISA%
<i>Keratoconus Prediction Index</i>	KPI
<i>Keratoconus Severity Index</i>	KSI
<i>Keratoconus Severity Score</i>	KSS
<i>Laser-assisted in situ keratomileusis</i>	LASIK
Lentes de contacto	LC
<i>Low-order aberrations</i> o aberraciones de bajo orden	LC
<i>Light-emitting diode</i>	LED
Limitación visual	LV
Logaritmo del mínimo ángulo de resolución	logMAR
<i>Machine Learning</i> o aprendizaje automático	ML
Máquinas de vectores de soporte	SVM
Máximo espesor relacional de Ambrósio o <i>Ambrósio relational thickness maximum</i>	ARTmax
Medida de irregularidad corneal	CIM
Mínimo ángulo de resolución	MAR
Odds Ratio	OR o $\text{Exp}(\beta)$
Potencia corneal media	ACP
<i>Pentacam InceptionResNetV2 Screening System</i>	PIRSS
<i>Quality Specification</i>	QS
Queratectomía foto refractiva guiada por topografía	T-PTK
Queratocono	QC
Queratocono Forma Frustró	QFF

Queratocono Subclínico.....	QCS
Queratometría simulada.....	SimK
Queratometría tórica media	MTK
Queratoplastia lamelar anterior profunda.....	DALK
Radio de curvatura anterior.....	ARC
Radio de curvatura posterior.....	PRC
Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud	RETICS
Redes neuronales convolucionales.....	CNN
Rígidas permeables al gas.....	RGP
<i>Root mean square</i> o raíz media cuadrática.....	RMS
<i>Root mean square</i> de la elevación corneal	RMSE
Sensibilidad	S
<i>Skewed Radial Axes</i>	SRAX
<i>Subclinical keratoconus</i>	SKC
Superóxido dismutasa 1	SOD1
Ultravioleta A	UVA
Tetrafoil a 0°	Z4 ⁴
Tetrafoil a 22,5°	Z4 ⁴
<i>Topographical Keratoconus Classification</i>	TKC
Trefoil a 0°	Z3 ³
Trefoil a 30°	Z3 ³
<i>Visual limitation</i>	VL
<i>Wavefront</i> o frente de onda.....	WF

RESUMEN

Objetivo: Describir las características topográficas, paquimétricas y aberrométricas en pacientes con queratocono (QC), queratocono subclínico (QCS) y córneas normales y del QC según la limitación visual (LV). Elaborar un modelo diagnóstico de QCS y otro modelo de LV para el QC.

Métodos: Estudio transversal en el que se han analizado las variables topográficas, paquimétricas y aberrométricas obtenidas por cámara de Scheimpflug rotatoria (tipo Pentacam). Se incluyeron 205 ojos repartidos en 82 córneas normales, 40 QCS y 83 QC establecidos. Además, los 123 QCS y QC se distribuyeron según la presencia o no de LV (agudeza visual con corrección $> 0,05$ unidades logMAR o $< 0,9$ en escala decimal). Se realizó un análisis descriptivo y bivalente de los datos registrados. Se elaboró un modelo diagnóstico de QCS y otro para la LV del QC con las variables obtenidas con el topógrafo corneal.

Resultados: Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar córneas normales con QC en casi todas las variables recogidas, pero al comparar los controles con QCS, solo se vieron diferencias estadísticamente significativas en variables de asimetría vertical y espesor corneal. El modelo para el diagnóstico de QCS propuesto incluiría el espesor corneal mínimo, el coma anterior a 90° y el coma posterior a 90° . El modelo de LV en QC incluiría el equivalente esférico, la queratometría más curva de la cara posterior y el coma posterior a 90° .

Conclusiones: El diagnóstico de QCS vendrá dado por los parámetros paquimétricos de adelgazamiento corneal y aberrométricos como el coma anterior a 90° y coma posterior a 90° . El modelo de LV en QC vendrá dado por parámetros refractivos (equivalente esférico) y por las características de la superficie corneal posterior (queratometría más curva y coma a 90°).

Palabras clave: queratocono, topografía corneal, aberraciones de alto orden, coma

ABSTRACT

Propose: To describe the topographic, pachymetric and aberrometric characteristics in patients with keratoconus (KC), subclinical keratoconus (SKC) and normal corneas and KC according to visual limitation (VL). To elaborate a diagnostic model of SKC and another model of keratoconus VL

Methods: Cross-sectional study in which topographic, pachymetric and aberrometric variables obtained by rotating Scheimpflug camera (Pentacam type) have been studied. It included 205 eyes distributed in 82 normal corneas, 40 SKC and 83 established KC. Moreover, the 123 SKC and KC were distributed according to the presence or not of VL (visual acuity with correction > 0.05 logMAR units or < 0.9 in decimal scale). A descriptive and bivariate analysis of the recorded data was performed. A diagnostic model of SKC and another one for the KC VL with the variables obtained with the corneal topographer was elaborated.

Results: Statistically significant differences were obtained when comparing normal corneas with KC in almost all variables collected, but when comparing controls with SKC, statistically significant differences were only seen in variables of vertical asymmetry and corneal thickness. The model for the diagnosis of SKC proposed would include minimum corneal thickness, anterior coma to 90° and posterior coma to 90° . The KC VL model would include spherical equivalent, posterior steepest keratometry and posterior coma to 90° .

Conclusions: The diagnosis of SKC will be given by the pachymetric parameters of corneal thinning and aberrometry parameters like anterior coma to 90° and posterior coma to 90° . The KC VL model will be given by refractive parameters (spherical equivalent) and by the characteristics of the posterior corneal surface (steepest keratometry and coma to 90°).

Keywords: keratoconus, corneal topography, high-order aberrations, coma

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ASPECTOS BÁSICOS DEL QUERATOCONO

1.1.1. Definición

El queratocono, derivado del griego “kerato” (córnea) y “konos” (cono), es el término utilizado para describir la enfermedad corneal crónica no inflamatoria en la que se produce un adelgazamiento y protrusión de la córnea en forma de cono, siendo la ectasia primaria más frecuente¹. Habitualmente, de presentación bilateral^{2,3}, asimétrico^{4,5} y con una disposición temporal inferior, aunque se han descrito otras localizaciones⁶. Generalmente aparece en la adolescencia y progresa hasta la tercera o cuarta década de vida¹. Esta condición desencadena alta miopía y astigmatismo irregular que provocan una disminución de la calidad visual.

1.1.2. Antecedentes históricos

Históricamente, el queratocono ha recibido varios términos como hiperqueratosis, “ochlodes” (que significa molesto), córnea cónica formada, córnea de pan de azúcar, estafiloma pelúcido, estafiloma transparente de la córnea, córnea prolapsa y “keratconus”. Fue John Nottingham⁷, en 1.854, el autor que primero describió el queratocono de forma precisa en su tratado titulado “*Practical observations on conical cornea and on the short sight, and other defects of vision connected with it*”. Sin embargo, Duddell⁸, Mauchart⁹ y Taylor¹⁰ ya hacían referencias de esta patología hasta 150 años antes. Fue Duddell¹¹, en 1.736, en su tercer tratado, el que probablemente primero describió un paciente albino de catorce años con nistagmos y las “*córneas muy prominentes, como conos obtusos, claramente visibles*”. Fue Adams¹², en 1.817, el primero en realizar una técnica quirúrgica en queratocono. Realizó la extracción del cristalino que, según su intuición, ayudaría a ver mejor por el gran poder refractivo de la suma de éste y la córnea cónica. En 1859, William Bowman¹³ empleó un oftalmoscopio para diagnosticar la enfermedad. Durante los siglos XIX y XX, se han hecho referencias

constantes a la enfermedad, pero han sido en los últimos 50 años en los que ha habido un auge en el conocimiento de la patología.

1.1.3. Epidemiología

La incidencia y la prevalencia del queratocono son muy variables. Según algunos estudios, la incidencia global estaría entre 50 y 230 por 100.000 personas/año y la prevalencia media en 54 por 100.000. Sin embargo, estos valores cambiarán según la zona geográfica a la que nos refiramos.

Si bien, en Estados Unidos tendríamos una incidencia aproximada de 1:2.000 personas/año y una prevalencia de 54,4 casos por 100.000 habitantes según el estudio epidemiológico realizado por Kennedy et al.³ desde 1.935 hasta 1.982. La prevalencia de queratocono oscilaría desde 0,2 por 100.000 en Rusia¹⁴ hasta 3.300 por 100.000 en Irán (0,0003-3,3%)¹⁵. En la población pediátrica se presenta una prevalencia mayor (4.790:100.000 en Arabia Saudí)¹⁶.

En Europa, la prevalencia oscila entre 6,8 (Macedonia) y 1.190:100.000 (Francia). En Dinamarca¹⁷, un estudio reportó una prevalencia de 44/100.000 personas, entre 1.977 y 2.015, con una incidencia anual de 3,60 por 100.000 personas/año, entre 1.995 y 2.015. En los Países Bajos¹⁸, un gran estudio epidemiológico realizado con 4,4 millones de pacientes, en los que hubo 1,6 millones de pacientes jóvenes entre 10 y 40 años, reportó una incidencia anual en jóvenes de 10 a 40 años de 1:7.500 personas/año o 13,3:100.000 personas/año (IC 95%: 11,6:100.000-15,2:100.000) y una prevalencia global de 1:375 o 265 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 260:100.000-270:100.000). La edad media de los pacientes con queratocono fue de 28,3 años.

Clásicamente, la prevalencia de queratocono en España ha sido de 181:100.000 habitantes¹⁹. En un reciente estudio²⁰, se observó que la prevalencia de queratocono en el sur de España era de 30 por 100.000. Según el libro titulado “*Distrofias y degeneraciones corneales*” de Barraquer et al.²¹, la incidencia de queratocono en España sería de 1:2.000 habitantes/año. Un estudio realizado en Granada reportó una edad media de aparición del queratocono en España de $15,39 \pm 3,95$ años²².

1.1.4. Histopatología

En el queratocono se han descrito alteraciones histológicas en todas las capas de la córnea, entre las que se encuentran las siguientes:

- Epitelio corneal y membrana de Bowman: en el queratocono se produce un adelgazamiento de la capa epitelial, con una disminución y cambio de la forma de las células superficiales y sobre todo de las basales. Es frecuente la movilización focal de los queratinocitos, con depósitos de colágeno hacia el epitelio y la rotura de la membrana de Bowman²³. Se ha demostrado una disminución del número de queratinocitos mediado por apoptosis²⁴. En las células epiteliales y en los espacios intercelulares se ha descrito un depósito de hierro característico llamado anillo de Fleischer²⁵.
- Estroma: existe una disminución de las láminas estromales sin cambios en el volumen de colágeno y una disminución de los proteoglicanos²⁶. En el estroma profundo podemos encontrar unas bandas verticales, oscuras y claras que corresponden clínicamente con las estrías de Vogt (50%) y en el estroma anterior veremos bandas oblicuas y horizontales en estadios avanzados de la enfermedad (80%). Se ha descrito una disminución del número de queratocitos con alteración de la forma y brillo (haze).
- Membrana de Descemet: no presenta alteraciones excepto en el caso de la rotura aguda de la membrana de Descemet (hydrops corneal)²⁷.
- Endotelio corneal: se han encontrado modificaciones en tamaño y forma (pleomorfismo (35%) y polimegatismo (55-60%) celular) similar al existente en los pacientes usuarios de lentes de contacto, pero no en el número de células endoteliales.

1.1.5. Etiopatogenia

La etiopatogenia del queratocono no está clara y la mayor parte de los estudios refieren que probablemente sea multifactorial²⁸. Entre los factores etiopatogénicos encontramos los genéticos, la mecánica, la inflamación y la inervación corneal.

- **Factores genéticos:**

A pesar de que su forma de presentación más habitual es la esporádica²⁹, existe una historia familiar positiva en un 5-20% de los casos³. El estudio de “*Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus*” (CLEK) reportó una media de herencia familiar del 13,5% de los casos³⁰. Se ha estimado que el riesgo relativo de sufrir queratocono es de 15 a 67 veces mayor en los familiares de primer grado si se comparasen con la población general²⁹.

En cuanto al tipo de herencia, se han descrito herencia autosómica dominante³¹, recesiva³² y ligada al sexo³³. Se han realizado estudios en gemelos monocigóticos que demostrarían la relación familiar³⁴.

Se ha encontrado relación con varios genes codificadores del colágeno, entre los que destaca el gen del colágeno tipo IV cadena alfa 3 y 4 (COL4A3 y A4) y con el gen superóxido dismutasa 1 (SOD1) localizado en el cromosoma 21, que afecta al síndrome de Down. Los cromosomas de mayor riesgo serían el 9, el 5q, el 15q y el 21.

En recientes estudios, se han identificado loci³⁵ y genes³⁶ asociados al grosor corneal central con riesgo alto de queratocono.

- **Mecánica corneal:**

Las propiedades biomecánicas de la córnea dependen de la capa estromal. El estroma está compuesto en su mayor parte por agua, pero su estructura es dependiente del colágeno y la matriz extracelular.

En el estroma anterior tenemos unas lamelas que se distribuyen oblicua y aleatoriamente desde limbo hasta la membrana de Bowman. La disposición del colágeno estromal posterior es de limbo a limbo de forma más ordenada y con una orientación horizontal y vertical. Su adecuada disposición es la responsable de la fuerza, flexibilidad y transparencia de la córnea y su alteración provocaría las ectasias. En la matriz extracelular tenemos los proteoglicanos y los queratocitos. Los primeros son los encargados de arrastrar el agua desde el endotelio hacia el epitelio³⁷.

Los cambios en la biomecánica corneal se producen con la edad, la patología corneal, el nivel de hidratación y tras una cirugía corneal. Esto vendría dado por la pérdida de

componentes estromales o la alteración de su distribución, pudiendo estar asociado al adelgazamiento corneal típico que acontece en el queratocono³⁸.

Además, el frotamiento ocular y el uso de lentes de contacto podría provocar un daño mecánico en la córnea que desencadenaría o aceleraría la enfermedad³⁹.

- **Inflamación:**

Si bien, inicialmente se concebía como una patología no inflamatoria⁴⁰, se ha demostrado que la progresión del queratocono estaría mediada por citoquinas proinflamatorias, moléculas de adhesión tisular y metaloproteasas⁴¹. Hay un aumento del estrés oxidativo⁴² y de la apoptosis celular, mediado por el aumento de los receptores para la interleucina 1 (IL-1)⁴³.

- **Inervación:**

Es bien conocido que la córnea es el tejido del cuerpo humano con mayor inervación. Una alteración de ésta podría propiciar el origen o progresión del queratocono. Existen estudios que han demostrado una disminución de la expresión del receptor factor de crecimiento neural (NGF), que vendría acompañado de un aumento de la apoptosis celular⁴⁴. Además, unos nervios corneales prominentes serían un signo clínico precoz de la enfermedad, que podría objetivarse mediante microscopía confocal e inmunohistoquímica⁴⁵. En los pacientes con queratocono se ha objetivado una disminución de la sensibilidad corneal^{46,47}, que sería mayor cuanto más avanzada sea la patología. La densidad de las fibras del plexo subbasal se encuentra disminuida con una mayor ramificación.

En resumen, se podría decir que el queratocono es una patología neuro inflamatoria, desencadenada por el frotamiento ocular en córneas predisuestas. Este propiciaría la liberación de metaloproteasas que degradarían el colágeno estromal y provocarían la apoptosis celular. Todo ello alteraría la biomecánica corneal, que vendría acompañado de un adelgazamiento y un cambio de forma de la córnea, con la consiguiente progresión de la enfermedad y la pérdida de visión del paciente.

1.1.6. Factores de riesgo

- **Edad:**

La aparición del queratocono se da en la edad temprana, alrededor de la segunda década²². Sin embargo, hay casos descritos de comienzo en pacientes ancianos⁴⁸ y antes de los cuatro años⁴⁹. La aparición más temprana generalmente se ha asociado a una enfermedad más agresiva⁵⁰, de progresión más rápida y un incremento del riesgo de terminar en trasplante de córnea⁵¹. La edad de aparición más habitual es la pubertad progresando hasta la cuarta década de vida⁵². Según Naderan et al.⁵³, la edad media de presentación del queratocono sería 21 años, siendo diagnosticados en las tres cuartas partes de casos antes de los 24 años⁵⁴.

- **Género:**

El queratocono afecta a ambos sexos. La mayoría de los estudios sugieren que no existen diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres^{3,32}. Sin embargo, hay autores que refieren mayor prevalencia en mujeres⁵² y otros en hombres⁵⁵. Otros trabajos describen una aparición más precoz en hombres que en mujeres⁵⁶. La aparición más tardía en mujeres (89,9%) podría estar asociada a estar o haber estado embarazadas⁵⁷.

- **Frotamiento ocular y uso de lentes de contacto:**

El frotamiento ocular se considera como un factor de riesgo bien establecido en la aparición del queratocono y en su progresión⁵⁸. Sin embargo, es difícil establecerlo como el factor primario causal de la enfermedad o bien afirmar que es secundario a la atopia. Su prevalencia se estima entre un 66-73% de los pacientes con queratocono.

El uso de lentes de contacto en pacientes con queratocono se ha descrito como factor inductor de la enfermedad por el roce con la superficie corneal⁵⁹.

- **Atopia e inflamación:**

La atopia es una condición clínica que engloba el eczema, el asma y la alergia. Se ha descrito que el 35% de los pacientes con atopia podrían padecer queratocono. Sin embargo, una gran cantidad de estos pacientes tenderían a frotarse fuertemente los ojos pudiendo afectar este como factor de confusión⁶⁰.

- **Exposición solar:**

Los climas cálidos y la luz solar aumentarían la prevalencia de queratocono⁶¹ y los climas húmedos la disminuirían⁶². Se ha descrito una mayor prevalencia en países cerca del ecuador, por lo que la irradiación ultravioleta podría ser un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la enfermedad. Esto podría ser explicado por la relación causal con la apoptosis de los queratocitos y el adelgazamiento estromal. Sin embargo, el *crosslinking* con radiación ultravioleta es un tratamiento ampliamente utilizado para el tratamiento del queratocono.

- **Raza:**

Dos estudios británicos han reportado que la prevalencia en asiáticos sería 4,4-7,7 veces mayor que en caucásicos^{63,64}.

- **Índice de masa corporal:**

Los pacientes con queratocono presentan una mayor incidencia de obesidad; los cuales pueden presentar síndrome de apnea del sueño y síndrome del párpado laxo⁶⁵.

- **Hormonas:**

Las alteraciones tiroideas se han asociado con el desarrollo y la progresión del queratocono, especialmente el hipotiroidismo⁶⁶. Sin embargo, no se encontró correlación entre la enfermedad tiroidea autoinmune y el queratocono⁶⁷. La alteración de las hormonas sexuales también se ha estudiado en la patología, encontrando una relación con altos niveles de los receptores de andrógenos y de estrógenos en el epitelio corneal pero no así con respecto a los niveles de las proteínas⁶⁸.

- **Embarazo:**

Hay casos descritos de progresión del queratocono con el embarazo⁶⁹ y de recurrencia tras queratoplastia durante la gestación⁷⁰.

- **Tóxicos:**

El tabaquismo no se ha descrito como un factor de riesgo del queratocono; es más, se ha visto que podría actuar beneficiosamente⁷¹. Un estudio reportó una mayor incidencia de queratocono en ambientes urbanos, siendo la polución un posible factor de riesgo¹⁴.

- **Educación y nivel sociocultural:**

El nivel sociocultural bajo se ha visto asociado con un incremento de riesgo de queratocono⁷².

- **Personalidad:**

El trauma corneal secundario a problemas psiquiátricos se ha relacionado con el queratocono, entre ellos la esquizofrenia⁷³ y la personalidad compulsiva, lo cual estaría asociado con el frotamiento ocular impulsivo^{74,75}.

- **Enfermedades asociadas:**

Existen asociaciones sólidas del queratocono con problemas del tejido conectivo (síndrome de Ehlers-Danlos (50%)⁷⁶, osteogénesis imperfecta⁷⁷, pseudoxantoma elástico¹, prolapso de la válvula mitral (38-58%)⁷⁸, síndrome de párpado laxo⁷⁹, displasia congénita de cadera, síndrome oculodentodigital, síndrome de Marfan, síndrome de Rieger, síndrome de Apert y síndrome de Crouzon. Además, se ha relacionado con enfermedades psiquiátricas, como el síndrome de Tourette⁸⁰, con enfermedades metabólicas, como la obesidad y el síndrome de apnea obstructiva del sueño⁸¹, con síndromes genéticos (síndrome de Down) (5-15%)⁸² y con otras patologías oculares (albinismo, amaurosis congénita de Leber¹, retinitis pigmentosa⁸³, queratoconjuntivitis vernal⁸⁴, catarata⁸⁵, retinopatía de la prematuridad y distrofias de conos).

1.2. FUNCIÓN VISUAL EN EL QUERATOCONO

Cuando hablamos de Función Visual (FV) hacemos referencia a lo bien que funciona el sistema visual⁸⁶. La ceguera estatutaria (CE) es definida como una agudeza visual central de 20/200 o peor en el mejor ojo o un campo visual extendido menor de 10° desde el punto de fijación o con un diámetro mayor de menos de 20°. La prevalencia de ceguera estatutaria en Estados Unidos es de 0,3% en mayores de 40 años⁸⁶. En un estudio transversal realizado en la población española⁸⁷, se determinó que la prevalencia de ceguera en España era de 0,17%. Existirían desigualdades regionales y por sexo, con un gradiente norte – sur no explicado por la edad ni por el nivel educacional; pero si correlacionado con factores económicos. La discapacidad visual (DV) es definida como una agudeza visual menor de 20/40 en la mayoría de los estudios.

De forma más específica, Alió et al.⁸⁸, basándose en la clasificación RETICS (Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud), definieron la Limitación Visual (LV) en pacientes con queratocono como una agudeza visual mejor corregida $> 0,05$ unidades logMAR o $< 0,9$ en escala decimal.

La FV se puede medir mediante las diferentes pruebas, las cuales se presentan a continuación:

- **Agudeza Visual**

La agudeza visual es la capacidad del sistema visual para diferenciar dos puntos próximos entre sí separados por un ángulo determinado (α). Los objetos a determinar los llamamos como optotipos y pueden ser letras, anillos de Landolt o “Es giratorias”. La agudeza visual se determina midiendo el ángulo de resolución más pequeño del objeto que puede reconocerse. La agudeza visual se puede expresar en fracción de Snellen, en notación decimal o en notación logMAR (logaritmo del mínimo ángulo de resolución (MAR)).

Matemáticamente, la agudeza visual en escala decimal es la inversa del ángulo α expresado en minutos de arco. Se considera que una agudeza visual normal es 20/20 o la unidad, es decir, el ángulo α es de 1 minuto de arco.

El LogMAR (logaritmo del ángulo mínimo de resolución) es la forma más utilizada de cuantificar la agudeza visual en investigación. En este caso, la agudeza visual se cuantifica en función al logaritmo del ángulo mínimo de resolución, donde un paciente

que es capaz de ver detalles tan pequeños como un minuto de ángulo visual tiene una agudeza visual de 20/20, de 1 o de LogMAR 0 ($\log_{10} 1 = 0$).

En la tabla 1 se presentan las diferentes escalas de agudeza visual y su equivalencia:

Tabla 1. Escalas de medida de la agudeza visual.

Snellen (20 pies)	Snellen (6 m)	Decimal	LogMAR
20/200	6/60	0,10	1,0
20/160	6/48	0,12	0,9
20/125	6/37,5	0,16	0,8
20/100	6/30	0,20	0,7
20/80	6/24	0,25	0,6
20/63	6/19	0,32	0,5
20/50	6/15	0,40	0,4
20/40	6/12	0,50	0,3
20/32	6/9,5	0,63	0,2
20/25	6/7,5	0,80	0,1
20/20	6/6	1,00	0,0
20/16	6/4,8	1,25	-0,1

LogMAR = logaritmo del ángulo mínimo de resolución; m = metros.

- **Campo visual**

El campo visual hace referencia a la extensión espacial que el sistema visual es sensible a la luz. El tamaño del campo visual se expresa en términos de ángulo visual, donde el campo visual monocular suele ser de 160° horizontalmente y 100° verticalmente; mientras que el campo visual binocular es de 180°-200°. El campo visual se mide con la perimetría, que implica la detección de un punto de luz proyectado en un fondo uniforme a lo largo de los 30° centrales del campo visual.

- **Sensibilidad al contraste**

La sensibilidad al contraste es la capacidad que tiene el sistema visual de diferenciar un objeto del fondo en el que se encuentra. La prueba de medida de la sensibilidad al contraste más utilizada es la cartilla de Pelli-Robson, la cual presenta letras de un mismo tamaño, pero con grado de contraste cada vez menor.

- **Visión del color**

El color de una superficie viene determinado por el grado de reflexión de la luz de la misma. Existen una gran variedad de pruebas para evaluar la discriminación del color. La cartilla de Ishihara o el panel de Farnsworth son los más utilizados.

- **Visión binocular**

La visión binocular es la capacidad de ver con ambos ojos a la vez y ayuda a la detección de objetos difíciles de ver, amplía el campo visual total y aporta sensación de profundidad. La capacidad de visión binocular se denomina como estereopsis y se puede evaluar mediante pruebas como la cartilla de Randot, TNO o Lang.

- **Búsqueda visual**

La búsqueda visual es la habilidad del sistema visual para localizar o encontrar un objeto de interés entre otros distractores.

- **Deslumbramiento (*glare*) y la adaptación a la luz/oscuridad**

El deslumbramiento o *glare* es la dificultad de ver en presencia de luz brillante. Este puede ser experimentado con luz solar directa o luz artificial (faros de los coches). Se mide típicamente con cámaras de luminancia.

La adaptación a la luz ocurre cuando se pasa de la oscuridad a la luz brillante. La adaptación a la oscuridad ocurre en la situación opuesta a la adaptación a la luz. Esto se mide con el tiempo de intercepción de los bastones del paciente (tiempo que necesita el ojo para adaptarse a la luz o a la oscuridad).

- **Eficiencia visual**

La eficiencia visual se define como la medida compuesta de la eficiencia visual central (agudeza visual) y la eficiencia de campo visual del mejor de los ojos.

1.3. CLASIFICACIÓN DEL QUERATOCONO

Existen varias clasificaciones del queratocono, pudiendo clasificarlo de dos formas: según el grado evolutivo o según la morfología corneal. Se utilizan diferentes datos para ello: la agudeza visual, la refracción objetiva, los signos biomicroscópicos, la queratometría, paquimetría y aberrometría.

Antes de abordar las diferentes clasificaciones, es importante conocer el concepto de estadio precoz de queratocono (*early-stage keratoconus* (ESKC)) o queratocono subclínico (QCS). Este concepto fue abordado recientemente en la revisión sistemática de Henríquez et al.⁸⁹ donde lo definía como “*un ojo con signos topográficos de queratocono y/o hallazgos topográficos sospechosos bajo un examen con lámpara de hendidura normal y queratocono en el ojo contralateral*”. En estos pacientes, la agudeza visual con su corrección suele ser de la unidad, por lo que el diagnóstico habitualmente es topográfico. Es de suma importancia la detección de estos estadios precoces de la enfermedad con el objetivo de realizar un cribado para la cirugía refractiva y evitar la progresión de la enfermedad.

- **Clasificaciones evolutivas:**

- **Clasificación queratométrica (clasificación de Buxton):**

Se establece la clasificación del queratocono según la queratometría corneal más curva, llamada como K2:

- Queratocono leve: K2 menor o igual a 45 D.
- Queratocono moderado: K2 entre 46 D y 52 D.
- Queratocono avanzado: K2 entre 53 D y 59 D.
- Queratocono grave: K2 igual o mayor a 60 D.

- **Clasificación paquimétrica:**

Se basa en un índice que relaciona la paquimetría central y periférica medida por biomicroscopia ultrasónica (UBM). No es una clasificación que se utilice habitualmente.

- **Clasificación de Hom:**

Se basa en la exploración clínica y la corrección con la que se alcanza la mejor visión:

- Queratocono incipiente: retinoscopía con sombras en tijera y buena agudeza visual con gafas. Adelgazamiento corneal incipiente pero no cicatrices.
- Queratocono moderado: buena agudeza visual con lentes de contacto rígidas. Adelgazamiento corneal más evidente pero no cicatrices.
- Queratocono severo: mala visión con cualquier método de corrección. Adelgazamiento corneal importante y cicatrices corneales.

- **Clasificación de Amsler-Krumeich:**

Clásica clasificación por excelencia del queratocono, muy utilizada en numerosos estudios. Establece cuatro grados de queratocono al combinar valores refractivos, queratométricos, paquimétricos y exploración clínica:

Tabla 2. Clasificación clínica de queratocono Amsler-Krumeich.

Estadio	Características
I	Protrusión excéntrica de la córnea Miopía y/o astigmatismo inducido < 5D Queratometría central media < 48 D
II	Miopía y/o astigmatismo inducido de 5D a 8 D Queratometría central media < 53D Ausencia de cicatrices centrales Paquimetría en el punto más fino > 400 µm
III	Miopía y/o astigmatismo inducido de 8D a 10D Queratometría central media >53D Ausencia de cicatrices centrales Paquimetría en el punto más fino 300-400 µm
IV	Refracción inviable Queratometría central media >55D Cicatrices corneales centrales Paquimetría en el punto más fino 200-300 µm

D = dioptrías.

- **Clasificación de Alió-Shabayek**

En el año 2.006, se realizó una revisión de la clásica clasificación de Amsler-Krumeich, añadiéndole valores de la aberrometría corneal, en especial el valor de la raíz cuadrática media del coma (*root mean square* o RMS coma)⁹⁰:

- Grado I: queratometría media central ≥ 48 D, RMS para el coma corneal entre 1,5 y 2,0 μm y ausencia de cicatrices.
- Grado II: queratometría media central entre 48 D y 53 D, paquimetría en el punto más fino > 400 μm , RMS para el coma corneal entre 2,5 y 3,5 μm y ausencia de cicatrices.
- Grado III: queratometría media central entre 53 D y 55 D, paquimetría en el punto más fino entre 300 μm y 400 μm , RMS para el coma corneal entre 3,5 y 4,5 μm y ausencia de cicatrices.
- Grado IV: queratometría media central > 55 D, paquimetría en el punto más fino ≤ 200 μm , RMS para el coma corneal $> 4,5$ μm y cicatrices corneales centrales.

- **Clasificación de Ferrara-Amsler**

Es una modificación de la clasificación de Amsler-Krumeich, donde se considera la agudeza visual con corrección (AVCC) en vez del error refractivo:

- Grado I: AVCC $> 0,67$, disconfort visual, no signos en la biomicroscopía, queratometría central media < 48 D con ligera distorsión topográfica.
- Grado II: AVCC $< 0,3$, intenso disconfort visual, anillo de Fleischer, queratometría central media entre 48 D y 52 D con alteraciones topográficas.
- Grado III: AVCC $< 0,2$, estrías de Vogt, adelgazamiento del ápex corneal, queratometría media central entre 52 D y 58 D.
- Grado IV: AVCC $< 0,05$, opacidad estromal anterior, cicatrices y ruptura de la membrana de Bowman, queratometría central media > 59 D. Intolerancia a las lentes de contacto.

- **Clasificación CLEK**

Esta clasificación fue propuesta por el grupo CLEK (2.006) el cual definió el índice KSS (*Keratoconus Severity Score*) el cual estratifica al queratocono según su severidad.

Para calcular el índice, se deben utilizar los hallazgos de la biomicroscopía, topográficos, el poder corneal medio (*Average Corneal Power*, ACP), y el RMS de las aberraciones de alto orden (RMS HOA) en los 6 mm centrales. Podemos diferenciar cinco grados de queratocono en función de este índice:

- KSS = 0 (normal): patrón topográfico axial típico, no signos biomicroscópicos de queratocono, $ACP \leq 47,5$ D y $RMS\ HOA \leq 0,65$ μm .
- KSS = 1 (atípico): patrón axial atípico (astigmatismo irregular con pajarita asimétrica o aumento de la curvatura menor de 3,00 D respecto a la ACP), no signos biomicroscópicos de queratocono, $ACP \leq 48,00$ D y $RMS\ HOA \leq 1,00$ μm .
- KSS = 2 (sospechoso): patrón topográfico axial con un área de incremento de la curvatura inferior o central, no signos biomicroscópicos de queratocono, $ACP \leq 49,00$ D y RMS HOA entre 1,00 y 1,50 μm .
- KSS = 3 (queratocono leve): hallazgos con lámpara de hendidura sugestivos de queratocono, no cicatrices corneales, mapa topográfico axial alterado, $ACP \leq 52,00$ D y RMS HOA entre 1,50 y 3,50 μm .
- KSS = 4 (queratocono moderado): hallazgos con lámpara de hendidura sugestivos de queratocono, cicatrices corneales, mapa topográfico axial alterado, ACP entre 52,00 D y 56,00 D y RMS HOA entre 3,50 y 5,75 μm .
- KSS = 5 (queratocono avanzado): hallazgos con lámpara de hendidura sugestivos de queratocono, cicatrices corneales, mapa topográfico axial alterado, ACP entre $> 56,00$ D y $RMS\ HOA > 5,75$ μm .

- **Clasificación de RETICS**

Es la clasificación del queratocono que utiliza la agudeza visual con corrección como parámetro clasificatorio, además de la curvatura corneal, el astigmatismo de la cara posterior, RMS coma-like (coma de tercer, quinto y séptimo orden) y la asfericidad en los 8 mm centrales. Se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 3. Clasificación RETICS.

Grado	AVCC	K (D)	Astigmatismo corneal de la cara posterior (D)	RMS Coma-like (μm)	Asfericidad 8 mm centrales
Grado I	> 0,9	< 46,5	< 2,50	< 2,50	< -0,35
Grado II	0,9 a 0,6	46,5 a 49	2,50 a 3,50	2,50 a 3,50	-0,35 a -0,75
Grado III	0,6 a 0,4	49 a 53	3,50 a 4,50	3,50 a 4,50	-0,75 a -1,10
Grado IV	0,4 a 0,2	53 a 57	4,50 a 5,50	4,50 a 5,50	-1,10 a -1,50
Grado IV- plus	< 0,2	> 57	> 5,50	> 5,50	> -1,50

AVCC = agudeza visual con corrección; K = queratometría; RMS = raíz media cuadrática; D = dioptrías.

- **Clasificación ABCD (Belin y Duncan, 2016)**

De especial utilidad es la reciente clasificación de Belin y Duncan⁹¹ que clasifica el queratocono en función de la superficie anterior (A), posterior (B), grosor corneal (C), agudeza visual mejor corregida (D) y la presencia de cicatrices. Esta clasificación va integrada en el sistema OCULUS Pentacam y permite realizar comparaciones de forma retrospectiva con exámenes realizados previamente.

Tabla 4. Clasificación ABCD.

ABCD	A	B	C	D	
Criterio	ARC (3 mm zona)	PRC (3 mm zona)	Paquimetría más delgada (μm)	AVCC	Cicatrices
Estadio 0	> 7,25 mm (< 46,5 D)	> 5,90 mm (< 57,25 D)	> 490	$\geq 20/20$ ($\geq 1,0$)	-
Estadio I	> 7,05 mm (< 48,0 D)	> 5,70 mm (< 59,25 D)	> 450	< 20/20 (< 1,0)	-,+,++
Estadio II	> 6,35 mm (< 53,0 D)	> 5,15 mm (< 65,5 D)	> 400	< 20/40 (< 0,5)	-,+,++
Estadio III	> 6,15 mm (< 55,0 D)	> 4,95 mm (< 68,5 D)	> 300	< 20/100 (< 0,2)	-,+,++
Estadio IV	< 6,15 mm (> 55,0 D)	< 4,95 mm (< 68,5 D)	≤ 300	< 20/400 (0,05)	-,+,++

AVCC = agudeza visual con corrección; ARC = Radio de curvatura anterior; PRC = Radio de curvatura posterior; D = dioptrías.

- **Clasificaciones morfológicas:**

- **Clasificación morfológica básica:**

La clasificación morfológica más sencilla divide a los queratoconos en cuatro patrones:

- Patrón oval: el cono afecta a uno o los dos cuadrantes inferiores de la córnea.
- Patrón en globo: el cono afecta a toda la córnea.
- Patrón en pezón: el cono afecta a la córnea central y no a la periférica.
- Patrón astigmático: imagen en pajarita asimétrica.

- **Clasificación topográfica:**

Según los mapas de curvatura corneal, podemos diferenciar los siguientes patrones de presentación:

- Patrón en ojo de buey: córnea central con alta curvatura y asfericidad. Son córneas con poco espesor corneal y bajo astigmatismo.
- Patrón en pajarita simétrica con lóbulos no angulados entre sí.
- Patrón en pajarita simétrica con lóbulos angulados entre sí (pinza de cangrejo)
- Patrón en pajarita asimétrica con lóbulos no angulados entre sí. Presenta una asimetría inferior-superior (I-S) sin desviación de los ejes astigmáticos.
- Patrón en pajarita asimétrica con lóbulos angulados entre sí. Presenta una asimetría I-S con desviación de los ejes astigmáticos.
- Patrón mixto como combinación de los previos.

- **Clasificación de Ferrara:**

Esta clasificación novedosa se utiliza en la actualidad como estrategia de tratamiento de los anillos intraestromales. Aporta como novedad la valoración de la agudeza visual y la selección del meridiano de referencia. Es la primera clasificación que relaciona los tres ejes: refractivo, topográfico y comático.

En pacientes con agudeza visual con corrección igual o superior a 0,5, tomaremos como meridiano de referencia el eje refractivo. En pacientes con agudeza visual con corrección por debajo de 0,5, se toma el eje comático o el eje topográfico más curvo. Posteriormente, se determina la asimetría corneal. Para ello, se toma el meridiano de referencia correspondiente y el mapa de curvatura axial y se determina el área de desnivel que se localiza a un lado del meridiano de referencia con respecto al otro lado.

Según esta clasificación, se pueden diferenciar cuatro tipos de queratoconos:

- Tipo 1: toda el área de desnivel está a un lado del meridiano de referencia.
- Tipo 2: el 80% del área de desnivel está a un lado del meridiano de referencia.
- Tipo 3: el 60% del área de desnivel está a un lado del meridiano de referencia.
- Tipo 4: la mitad del área de desnivel está situado a un lado del meridiano de referencia y la otra mitad al otro. Este tipo se puede dividir en a y b en función del grado de asfericidad y astigmatismo.

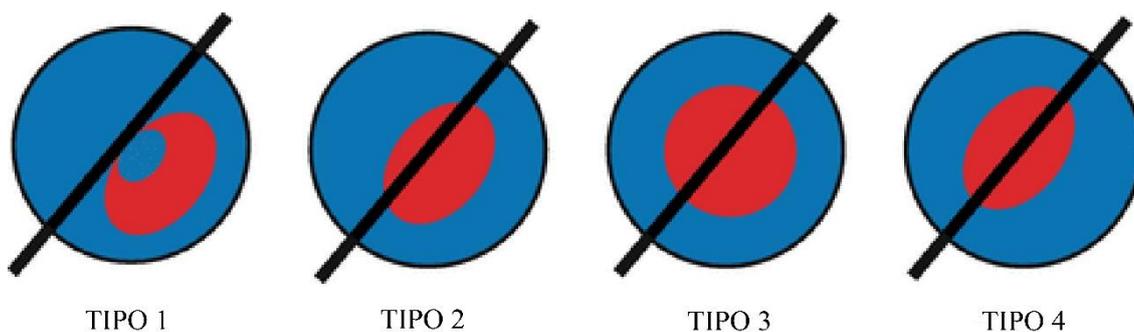


Figura 1. Tipos de queratocono según la clasificación de Ferrara. Fuente: Kılıç A., L. Alió del Barrio J., Vega Estrada A. (2017) *Intracorneal Ring Segments: Types, Indications and Outcomes*. In: Alió J. (eds) *Keratoconus. Essentials in Ophthalmology*. Springer, Cham.

En 2014, se realizó una reunión de expertos en queratocono en Londres, donde se establecieron que existirían cinco tipos de fenotipos en el queratocono y se definirían según su asfericidad y la coincidencia de sus ejes topográfico y comático⁹².

- **Fenotipos del queratocono:**

Fenotipos de asfericidad alta:

Se considera asfericidad alta cuando se cumplen dos o tres de los siguientes:

- $Q < -1,25$ (4,5 mm).
- $Q < -1$ (8mm).
- $K \text{ media} \geq 48$ D.

El fenotipo pezón o “nipple” sería aquel en el que se presenta un cono central con alta asfericidad.

Fenotipos de asfericidad baja:

- Pajarita o “*bow-tie*”: cono central con astigmatismo regular.
- Cruasán o “*croissant*”: cono paracentral con ejes topográfico y comático coincidentes ($<30^\circ$).
- Pato o “*duck*”: cono paracentral con ejes topográfico y comático no coincidentes ($30^\circ - 60^\circ$).
- Muñeco de nieve o “*snowman*”: cono paracentral con ejes topográfico y comático perpendiculares ($>60^\circ$).

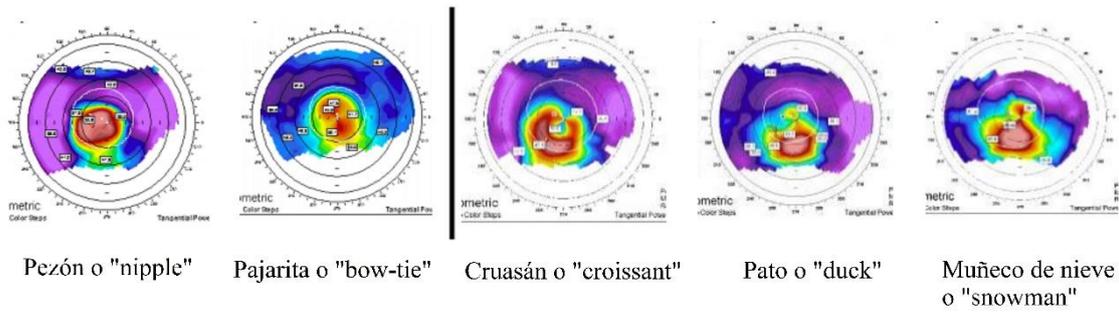


Figura 2. Fenotipos del queratocono. Fuente: Alonso JF, Lisa C, Fernández-Vega L. Sirius. Nuevo *software* para queratocono. [Internet]. 2015.

1.4. DIAGNÓSTICO DEL QUEARATOCONO

1.4.1. Diagnóstico clínico

- **Síntomas:**

Los síntomas del queratocono dependerán del grado de severidad de la enfermedad. En los estadios precoces de queratocono normalmente no se presentan síntomas y el diagnóstico suele venir dado con la topografía corneal⁹³. Sin embargo, en fases avanzadas de la enfermedad, el paciente suele presentar una pérdida de agudeza visual y una distorsión de las imágenes que no puede ser corregida con gafas, pero sí con lentes de contacto y con agujero estenopeico. Esto suele ser causa del desarrollo de un astigmatismo miópico elevado, irregular y en contra de la regla¹. La sensibilidad al contraste puede verse afectada antes que la pérdida de agudeza visual⁹⁴. En fases avanzadas de la enfermedad, este compromiso visual puede afectar de forma importante a la calidad de vida de los pacientes^{95,96}. Otros síntomas precoces de queratocono son la fotofobia, deslumbramiento, diplopía monocular, visión de halos en las luces, problemas de visión nocturna e irritación ocular.

- **Signos:**

- **Signos con retroiluminación:**

El signo clínico más precoz en el queratocono es la “sombra en tijera” de la retinoscopia-esquiascopia. Este viene dado por una aberración esférica elevada, potenciada por la midriasis, que da un movimiento inverso de las sombras en el centro y en la periferia de la córnea.



Figura 3. Sombras en tijera de la retinoscopia-esquiascopia. Fuente: Minzuoptica. Retinoscopia con queratocono (sombras en tijera). [Video File]. 2017.

Otro de los signos incipientes es el reflejo “en gota de cera” de Charleux, secundario a la reflexión interna de la luz provocada por el cono. Este se explora con el oftalmoscopio viendo una sombra anular oscura rodeada por un reflejo luminoso correspondiente al ápex del cono.

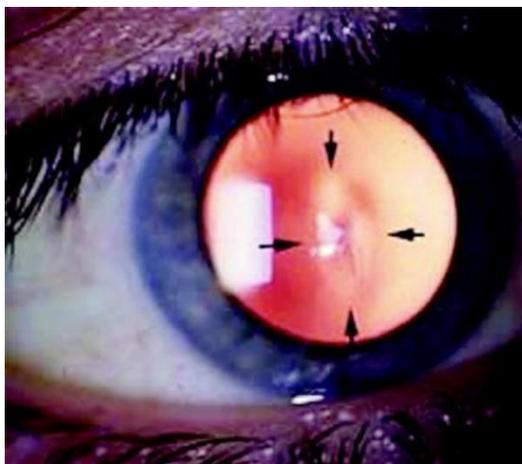


Figura 4. Reflejo en gota de cera de Charleux. Fuente: Sinjab MM. (2012) *Diagnosis of Keratoconus*. En: *Quick Guide to the Management of Keratoconus*. Springer, Berlin, Heidelberg.

- **Signos con lámpara de hendidura:**

Protrusión cónica. Se han descrito dos tipos de conos, el redondo o en forma de pezón (“*nipple*”) es de menor diámetro mientras que el cono oval es más grande y se extiende hasta limbo, pudiendo dar más problemas de adaptación a las lentes de contacto²³.

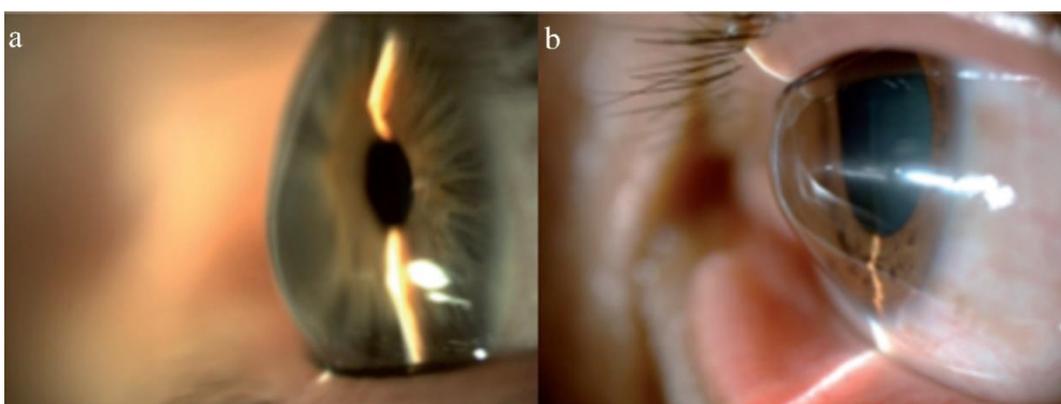


Figura 5. Tipos de cono. Cono redondo (a) y oval (b). Fuente: Pérez-Trigo S. Evaluación de la eficacia y seguridad del *crosslinking* corneal en el tratamiento del queratocono [tesis doctoral] Universidad Complutense de Madrid; 2014.

El anillo de Fleischer tiene forma de una línea circular y marrón por el depósito de hemosiderina que frecuentemente se puede ver en la base del cono, objetivándose mejor con la luz azul cobalto. La hemosiderina procede del hierro de la película lagrimal y se deposita en el epitelio corneal. No es patognomónico del queratocono⁹⁷.

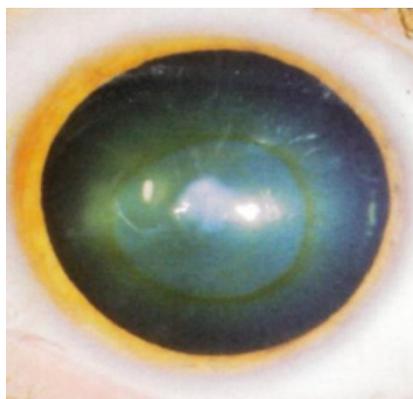


Figura 6. Anillo de Fleischer. Fuente: Miguel-Gutiérrez AJ. Evaluación de un método diagnóstico para la detección del queratocono mediante refractometría [tesis doctoral] Universidad de Valladolid; 2012.

Las estrías de Vogt son líneas finas verticales u oblicuas localizadas en el estroma profundo y que se producen por la compresión sobre la membrana de Descemet. Estas suelen desaparecer con la digito presión o con las lentes de contacto permeables al gas⁹⁸. Estas deben diferenciarse de las cicatrices estromales anteriores, que pueden aparecer en el ápex y que son resultado de la rotura de la membrana de Bowman y de las opacidades profundas que aparecen en estadios avanzados de la enfermedad secundarias a la rotura de la membrana de Descemet.

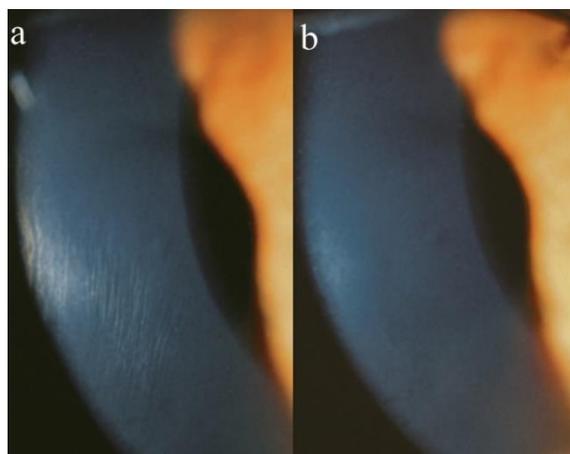


Figura 7. Estrías de Vogt. Sin (a) y con digito presión (b). Fuente: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (2011). *Cornea*. Mosby/Elsevier.

El adelgazamiento estromal visible con el haz de luz, el incremento de la visibilidad de los nervios corneales y las opacidades corneales superficiales y profundas son otros signos de queratocono visibles con lámpara de hendidura. El estudio CLEK encontró que las opacidades corneales estarían asociadas con una disminución de la agudeza visual y la sensibilidad al contraste e incrementarían el deslumbramiento (“glare”)⁹⁹. Factores que incrementarían el riesgo de desarrollar cicatrices corneales serían curvatura corneal mayor de 52 dioptrías (D), uso de lentes de contacto (LC), tinción corneal y edad menor de 20 años¹⁰⁰.

- **Signos externos:**

El signo de Munson es la impronta del párpado inferior en la mirada hacia abajo en forma de V secundaria al empuje del cono. El diagnóstico de la enfermedad, generalmente se realiza antes de que aparezca este signo.



Figura 8. Signo de Munson. Fuente: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (2011). *Cornea*. Mosby/Elsevier.

El signo de Rizzuti se caracteriza por un reflejo cónico en la córnea nasal cuando se emite una luz desde el limbo temporal.



Figura 9. Signo de Rizzuti. Fuente: Root T. *Rizzuti's corneal light reflex seen in keratoconus* [video file]. 2013.

El síndrome de párpados flácidos suele caracterizarse por un párpado superior débil y flexible. Puede verse acompañado con conjuntivitis papilar.

El *hydrops* o queratocono agudo se caracteriza por una rotura de la membrana de Descemet y una imbibición secundaria del estroma por el humor acuoso. Se acompaña de dolor, edema corneal y disminución de la visión que se resuelve gradualmente en tres o seis meses dejando leucomas profundos que, en la mayoría de los casos, que pueden aplanar la curvatura del cono¹⁰¹. Inicialmente, hay que hacer un tratamiento conservador con fármacos hipertónicos, lentes de contacto o inyección de aire/gas en cámara anterior. La existencia de hendiduras intraestromales (pseudoquistes) podría explicar la perforación que puede ocurrir tras traumas leves en córneas con *hydrops*.

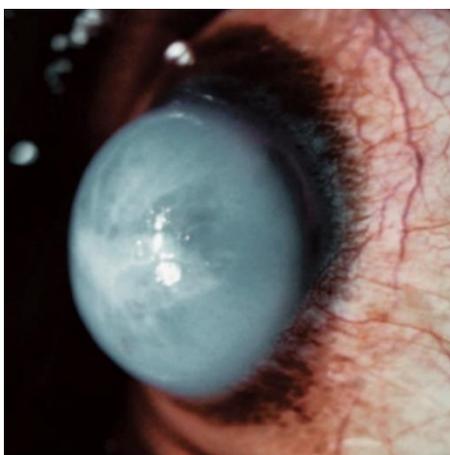


Figura 10. Hydrops corneal. Fuente: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (2011). *Cornea*. Mosby/Elsevier.

El momento de aparición de los signos clínicos de queratocono es bien establecido y seguiría el siguiente orden:

Muy precoces:

- Astigmatismo irregular y en contra de la regla.
- Protrusión inferior en topografía y queratometría.
- Sombras en tijera.

Precoces:

- Adelgazamiento corneal.
- Protrusión corneal leve.
- Anillo de Fleischer.
- Estrías de Vogt.

Signos tardíos:

- Signo de Munson.
- Leucomas corneales.
- Engrosamiento de nervios corneales.
- Nódulo en el ápex del cono por abuso de lentillas.

Signos muy tardíos:

- Cicatrización corneal.
- Adelgazamiento apical severo.
- *Hydrops* agudo.

El diagnóstico clínico del queratocono manifiesto es simple gracias a los signos establecidos, sin embargo, el diagnóstico precoz de la enfermedad tiene una gran importancia que radica en los dos motivos siguientes: la contraindicación de cirugía refractiva en córneas predispuestas que pudiera desencadenar una ectasia y la posibilidad de aplicar terapias en fases tempranas de la enfermedad que pudieran retrasar la aparición y progresión de la enfermedad.

1.4.2. Pruebas complementarias

Scheiner, en 1.619, fue el primero en analizar la curvatura corneal al comparar la imagen de reflexión sobre una córnea con varias esferas calibradas. Desde entonces, se han ido desarrollando instrumentos cada vez más sofisticados hasta llegar a lo que tenemos actualmente.

1.4.2.1. Queratometría y queratoscopia

- **Queratometría:**

El queratómetro es un instrumento que permite medir la curvatura corneal. Fue diseñado por Helmholtz en el año 1.854, al que denominó oftalmómetro. Se basa en las propiedades de la córnea de reflejar la luz y de formar imágenes. Fue desarrollado por Javal y Scholtz en 1.880 y 1.881 respectivamente.

El queratómetro determina la curvatura corneal al proyectar dos figuras, separadas por una distancia conocida, sobre la superficie de la córnea. Las imágenes las observaremos a una distancia diferente según el radio de curvatura de la superficie anterior corneal. Primero se realiza la medida en uno de los meridianos principales y posteriormente se gira 90° para medir la distancia en el otro meridiano principal. Al realizar la segunda medida puede ocurrir:

1. Que las imágenes se mantengan unidas, entonces no tendremos astigmatismo corneal.
2. Que estas se superpongan o que se separen, existiendo astigmatismo corneal directo e inverso respectivamente.
3. Que las imágenes no se puedan alinear por su deformación, existiendo un astigmatismo irregular.

Las ventajas de este instrumento son la exactitud y la reproducibilidad para curvaturas entre el intervalo de 40 y 46 D. Los inconvenientes son que solo se centra en los 3 mm centrales sin dar datos de la curvatura de la periferia corneal. La curvatura de la zona óptica central la expresa como el radio de curvatura de los meridianos principales o su equivalente refractivo en dioptrías. Además, el queratómetro asume que la córnea es una superficie esfero cilíndrica perfecta. Por ello, su utilidad en el estudio del queratocono y en cirugía refractiva es reducida.

- **Queratoscopia:**

El queratocoscopio es un instrumento que permite estudiar la forma de la superficie de la córnea. Se dice que el inventor del queratocoscopio fue Henry Goode (1.847), sin embargo, el primer dispositivo fue diseñado por el oftalmólogo portugués Antonio Plácido da Costa en 1.880 y consistía en una placa circular sostenida por un mango, compuesta por varios anillos blancos y negros concéntricos y un agujero en su centro, a través del cual podría verse la imagen de los círculos reflejada en la superficie de la córnea. Es el conocido como disco de Plácido, precursor de la topografía corneal moderna. En el caso de córneas normales esféricas, los anillos serían redondos y concéntricos, mientras que, en córneas patológicas, estos serían ovales, donde el eje más corto de los anillos correspondería al eje más curvo de la córnea. Cuando los anillos son finos y están más juntos, existe mayor curvatura corneal, mientras que si son anchos y están más separados tendremos una curvatura menor.

En el queratocono moderado y severo, los anillos están distorsionados y agrupados en la zona del cono. Sin embargo, estos cambios son difícilmente objetivables en queratoconos leves y subclínicos.

El foto-queratoscopio fue diseñado por Plácido y Javal en 1.882, los cuales incorporaron un dispositivo para fotografía al queratoscopio. En 1.896, Gullstrand mejoró el foto-queratoscopio aplicándole un sistema matemático. En este caso, el disco de Plácido está retroiluminado y la cámara sustituye al ojo del examinador, pudiéndose realizar un análisis cuantitativo. El primer fotoqueratoscopio comercializado fue diseñado por Amsler y Hartinger en 1.930 (*Zeiss*) mientras que el último fue diseñado por Rowsey, Reynolds y Brown en 1.981 (*CorneaScope*).

El video-queratoscopio sustituyó la cámara fotográfica por una cámara de vídeo e incorporó un sistema informático para analizar las imágenes obtenidas. El primer video-queratoscopio fue diseñado por Klyce (*Corneal Modeling System (CMS)*) en la Universidad de Louisiana (Estados Unidos). En la década de los 80, se creó el videoqueratoscopio computarizado con ordenador, el cual presenta un procesamiento informático de la información creando mapas de color e índices numéricos, siendo esta la topografía corneal moderna.

1.4.2.2. Topografía corneal

Es un método de medida de la curvatura y de la forma de la superficie anterior corneal mediante el análisis computarizado de las imágenes obtenidas por video-queratoscopía.

Existen dos tipos de topógrafos corneales en función del principio por el que obtienen información:

- Topógrafos de reflexión: basados en el principio de reflexión corneal (disco de Plácido).
- Topógrafos de elevación: basados en el principio de proyección.

- **Topografía corneal de reflexión (disco de Plácido):**

La topografía corneal de reflexión (disco de Plácido) aporta información sobre la curvatura anterior corneal pero no de la cara posterior ni de la córnea periférica. El video-queratoscopio proyecta un disco de Plácido con 24 – 32 anillos concéntricos sobre la

córnea y analiza la imagen reflejada obteniendo los mapas topográficos de curvatura como unidad básica de medida. El topógrafo mide la distancia de cada anillo hasta el centro de la imagen en grados y a partir de esta, calcula el radio de curvatura. Los mapas bidimensionales obtenidos se expresan según un código de colores.

La técnica de obtención de la imagen dependerá de la fijación del paciente, del enfoque y alineamiento correcto del disco de Plácido sobre la córnea, de la posición de los párpados y las pestañas y de la distribución de la película lagrimal.

El análisis topográfico incluye los siguientes puntos:

- **Forma de los anillos:**

Una córnea normal muestra el reflejo de los anillos del disco de Plácido de forma circular y simétrica. Una córnea con astigmatismo, presenta anillos ovales.

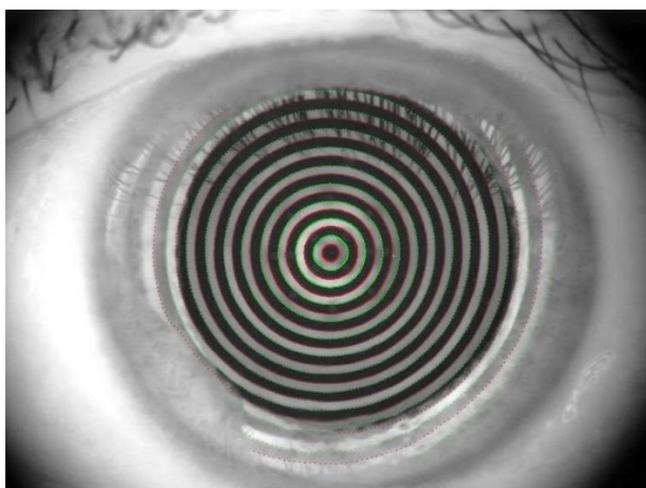


Figura 11. Anillos del disco de Plácido. Fuente: Detección de bordes en oftalmología. 2012.
En: Opinión y divulgación [Internet Blog].

- **Separación de los anillos:**

En el caso de que el poder refractivo corneal sea elevado, los anillos estarán próximos unos de los otros. En córneas con poder refractivo bajo, los anillos estarán más separados. En córneas con ectasia corneal, los anillos serán más próximos unos a los otros en el vértice del cono.

- **Espesor de los anillos:**

Cuanto más delgado es el anillo, mayor será la curvatura corneal. Al contrario, anillos gruesos indican curvaturas bajas.

- **Localización:**

En una córnea normal, la distribución de poder refractivo por hemisferios suele ser simétrica. Hay que tener en cuenta que la zona palpebral y nasal aparecerán en blanco.

- **Escalas de color:**

Fue Klyce¹⁰², en 1.988, el que transformó los valores numéricos de separación entre los anillos en códigos de colores que expresarían diferentes curvaturas.

- Los colores fríos (violeta y azul) representan curvaturas planas y elevaciones por debajo de la esfera de referencia.
- Los colores templados (verdes y amarillos) serían curvaturas medias y elevaciones iguales a la esfera de referencia.
- Los colores calientes (naranjas y rojos) expresarían curvaturas altas y valores de elevación por encima de la esfera de referencia.

- **Mapas de curvatura:**

Los mapas de curvatura se expresan en dioptrías y se calculan a partir de los radios de curvatura, asumiendo un índice de refracción constante. Podemos diferenciar los siguientes:

1. Mapa axial o sagital: mide la curvatura en dirección axial / sagital de un punto de la superficie corneal en relación con el centro de la córnea, siendo útil para córneas normales no ectásicas.
2. Mapa tangencial, meridional o instantáneo: mide la curvatura en dirección tangencial de un punto de la superficie corneal en relación con la periferia de la córnea, siendo útil en queratocono.

- **Mapa refractivo:**

Resulta de la transformación del mapa axial (radio de curvatura corneal) en dioptrías mediante la regla de Snell, si tenemos en cuenta un índice de refracción de 1,3375.

- **Mapas de elevación anterior:**

Se construyen a partir de las alturas de los diferentes puntos de la superficie corneal con respecto a la mejor esfera de referencia (BFS: *Best Fit Sphere*), siendo esta la esfera que mejor se adapta a la superficie corneal estudiada.

- **Escalas de medida topográfica:**

Se basan en la asignación de colores a los diferentes valores de radio de curvatura corneal. Los datos de los puntos analizados se codifican en colores cálidos para radios menores/mayor potencia y en colores fríos para radios mayores/menor potencia.

1. Escala absoluta: atribuye la misma escala de colores a valores dióptricos opuestos.
2. Escala relativa: el *software* del topógrafo atribuye el valor máximo de curvatura al área más curva de la topografía y el valor mínimo de curvatura el área más plana.
3. Escala ajustable: se pueden seleccionar los límites máximos y mínimos.
4. Escala uniforme: se escogen automáticamente los límites superior e inferior con independencia del rango de la córnea examinada y realiza una sección del mismo con intervalos de 0,25 dioptrías.

- **Patrones morfológicos de queratocono:**

Existen una serie de patrones morfológicos (cualitativos) de queratocono obtenidos a partir de los mapas de curvatura. Para ello, Rasheed et al.¹⁰³ identificaron diez patrones morfológicos para identificar córneas patológicas.

- Consideramos una córnea normal aquella con una forma prolata, sin irregularidades y con valores queratométricos en torno a 42 D.

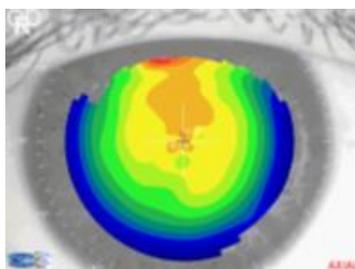


Figura 12. Patrón morfológico corneal normal. Fuente: Bautista Llamas MJ. Estudio de la evolución queratométrica del tratamiento quirúrgico con anillos intracorneales en pacientes con queratocono bilateral. [tesis doctoral] Universidad de Sevilla; 2017.

- Un patrón topográfico en pajarita se caracteriza porque las zonas elevadas están distribuidas de forma asimétrica en ambos hemisferios.

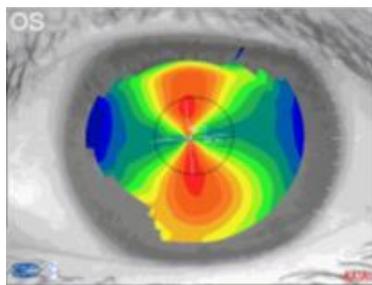


Figura 13. Patrón morfológico corneal en pajarita. Fuente: Bautista Llamas MJ. Estudio de la evolución queratométrica del tratamiento quirúrgico con anillos intracorneales en pacientes con queratocono bilateral. [tesis doctoral] Universidad de Sevilla; 2017.

- Asimétrico: en estos casos habrá que estudiar si se trata de una asimetría superior o inferior y la causa que la provoca (queratocono, uso de lentes de contacto, leucomas...).

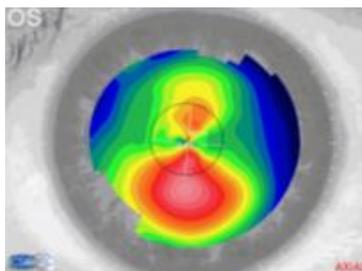


Figura 14. Patrón morfológico corneal asimétrico. Fuente: Bautista Llamas MJ. Estudio de la evolución queratométrica del tratamiento quirúrgico con anillos intracorneales en pacientes con queratocono bilateral. [tesis doctoral] Universidad de Sevilla; 2017.

En queratocono, encontraremos un astigmatismo irregular y un patrón morfológico en pajarita o en ojo de buey en la mayor parte de los casos.

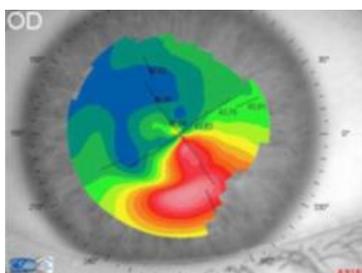


Figura 15. Patrón morfológico corneal alterado. Fuente: Bautista Llamas MJ. Estudio de la evolución queratométrica del tratamiento quirúrgico con anillos intracorneales en pacientes con queratocono bilateral. [tesis doctoral] Universidad de Sevilla; 2017.

- **Índices diagnósticos de queratocono:**

Además, podemos diferenciar una serie de índices diagnósticos (cuantitativos) de queratocono que nos permiten diferenciar de forma objetiva córneas normales de patológicas. Estos índices son útiles para el diagnóstico precoz y seguimiento del queratocono. Entre los índices diagnósticos podemos diferenciar índices individuales e índices multivariantes que combinan varios índices individuales.

Los índices diagnósticos individuales de queratocono de mayor importancia son:

- **Índice de queratometría central (K central)**^{104,105}
Grado de curvatura de la córnea central. Valor normal menor de 47,20 dioptrías (D), es decir, menor de 7,15 mm de radio de curvatura.
- **Queratometría simulada (SimK)**¹⁰⁶
Media de las potencias corneales de los meridianos principales (el más plano y más curvo) en una zona de 3 a 9 mm de radio de curvatura.
- **Índice de queratometría tórica media (MTK)**^{106,107}
Elevación anterior corneal calculada por medio de la mejor superficie tórica de referencia, estando entre 43,10 y 45,90 D.
- **Índice de asfericidad (Asphericity, Q)**
Variación de la curvatura corneal desde el centro a la periferia. El valor normal de Q es -0,27.
La asfericidad de una superficie totalmente esférica sería de 0,00. Las superficies que se aplanan en la periferia tendrían valores de asfericidad negativos. Por tanto, los pacientes con queratocono y los pacientes con cirugía refractiva hipermetrópica presentarán valores de Q muy negativos (córneas hiperprolatas). Sin embargo, las córneas que se incurvan hacia la periferia tienen valores menos negativos o positivos de asfericidad, siendo normales en córneas tratadas con láser miópico (córneas oblatas).
- **Índice de asimetría Inferior-Superior (I-S) de Rabinowitz-McDonnell**^{104,105}
Diferencia en la potencia de cinco puntos del hemihemisferio inferior y de cinco puntos del superior separados 30° (anillo de 3 mm). Valor normal <1,4 D.
- **Índice de angulación entre ejes radiales (Skewed Radial Axes, SRAX) de Rabinowitz**¹⁰⁸

Angulación de los ejes radiales más curvos de los hemimeridianos corneales. Su valor debe ser menor de 20° para córneas normales. Se encarga de cuantificar el grado de astigmatismo irregular de córneas con queratocono.

- **Índice de asimetría de la superficie (SAI)**^{109,110}
Mide la diferencia de potencia entre puntos de una misma circunferencia separados por 180° en 128 meridianos equidistantes. Si la superficie es totalmente simétrica, su valor es de 0. Se considera valor dentro de la normalidad entre 0,10 y 0,42 D.
- **Índice de regularidad de la superficie (SRI)**^{109,111}
Mide la variación de potencia en 256 semimeridianos regularmente separados en una zona central de 4,5 mm de diámetro. Su valor normal es menor de 1,55 D.
- **Medida de irregularidad corneal (CIM)**^{106,109}
Desviación estándar entre la superficie de la córnea y la superficie de referencia de mejor ajuste. Valor normal entre 0,03 y 0,68 μm.
- **Índice de magnitud y localización del cono (*Cone Location and Magnitud Index, CLMI*) de Mahmoud**¹¹²
Detecta la presencia de queratocono y la ubicación y magnitud de su cono. El valor normal es menor de 2,67 D o < 45%.
- **Potencia corneal media (ACP)**^{106,113}
Valor de potencia promedio de varios puntos en la región central corneal. Valor normal entre 40,5 y 46,7 D.
- **Índice de centro-alrededor (CSI)**^{106,113}
Diferencia entre la potencia media del área central (3 mm) y del área anular 3 mm fuera del área central (3 a 6 mm). Valor normal de -0,28 y 0,80 D.
- **Índice de sector diferente (DSI)**^{106,113}
Diferencia de potencia corneal entre los 8 sectores que subdividen un ángulo de 45°. Valor normal de 0,21 y 3,51 D.
- **Índice de sector opuesto (OSI)**^{106,113}
Diferencia de potencia corneal entre dos sectores opuestos que subdividen un ángulo de 45°. Valor normal de -0,55 y 2,09 D.
- **Índice de astigmatismo irregular (IAI)**^{106,113}
Diferencia de potencia entre cada anillo si tenemos en cuenta el mismo meridiano. Valor normal de 0,19 y 0,49 D.

- **Índice de variación de la superficie (ISV)**^{114,109}
Irregularidad de la curvatura corneal anterior. Valor normal < 37.
- **Índice de asimetría vertical (IVA)**^{114,109}
Asimetría entre la curvatura de la córnea superior e inferior. Valor normal < 0,28 D.
- **Índice de asimetría de altura (IHA)**^{114,109}
Diferencia entre la elevación media de la hemicórnea superior con la inferior. Valor normal < 19.
- **Índice de descentración de altura (IHD)**^{114,109}
Descentración vertical de los datos de elevación corneal. Valor normal < 0,01.

Los índices diagnósticos de queratocono que combinan diversos índices individuales topográficos (multivariantes) serían algunos de los siguientes:

- **Índice KISA % de Rabinowitz**¹⁰⁸
Combina cuatro índices topográficos: potencia corneal paracentral, asimetría inferior-superior, astigmatismo regular y valor de SRAX (astigmatismo irregular) mediante una fórmula matemática. Un valor por encima de 60% es sospechoso de queratocono.
- **Índice de predicción de queratocono (*Keratoconus Prediction Index, KPI*) de Maeda**¹¹⁵
Se calcula a partir de ocho índices queratométricos (SimK1, SimK2, OSI, CSI, DSI, SAI, IAI y área analizada), clasificando el queratocono como central o periférico. Un valor menor de 0,23 se considera como córnea normal.
- **Índice de clasificación de queratocono (*Keratoconus Classification Index, KCI%*) de Klyce/Maeda**¹¹³
Derivado de KPI y otros cuatro índices, proporcionando la probabilidad de tener queratocono en tanto por ciento. Valor normal > 0%.
- **Índice de severidad del queratocono (*Keratoconus Severity Index, KSI*) de Smolek/Klyce**¹¹⁵
Se obtiene a partir de diez índices topográficos. Sirve para clasificar el queratocono en función de su severidad. El valor normal es < 30%.
- **Índice de Rabinowitz & McDonell**¹⁰⁵
Combina los índices topográficos I-S, K central y diferencia de K central entre ambos ojos. Los valores de corte serían: K central superior a 47,20 D, índice I-S

igual o superior a 1,40 D y diferencia de la curvatura central entre ambos ojos de más de 1,00 D.

- ***Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display III (BAD III)***¹¹⁶

Índice multivariante del topógrafo Pentacam (Oculus) que combina nueve índices distintos y administra una evaluación final global a partir de un análisis de regresión sobre cada índice analizado.

En numerosos estudios se han calculado las medidas de validez de estos índices diagnósticos (sensibilidad y especificidad). La sensibilidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un enfermo, es decir, la probabilidad del test para detectar la enfermedad. La especificidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un sano, es decir, la capacidad del test para detectar la normalidad.

1.4.2.3. Tomografía corneal

La tomografía corneal es la técnica diagnóstica que aporta información tridimensional de la córnea, dando información de la cara anterior, posterior y la relación entre las dos. Generalmente, el tomógrafo corneal va asociado a un disco de Plácido en los equipos comercializados. Entre los tomógrafos más utilizados tenemos los siguientes:

- **Sistema ORBSCAN**

En 1.995, apareció el sistema Orbscan (Bausch & Lomb, Rochester, Estados Unidos), el cual utiliza el principio de proyección de una hendidura de luz, haciendo un barrido vertical de limbo a limbo, asociado a una topografía. Durante la sección óptica transversal, se capturan 40 imágenes de la córnea y se combina con la imagen especular de un disco de Plácido proyectado simultáneamente. El sistema aporta mapas de la superficie anterior, posterior y paquimétrico. Además, valora el diámetro pupilar y la profundidad de la cámara anterior. Sin embargo, las limitaciones de este dispositivo son que no estudia la periferia y que los valores de la cara posterior corneal se hacen por cálculos geométricos por lo que puede llevar a error.

El sistema Orbscan aporta los siguientes mapas diagnósticos:

- Mapas de curvatura axial y tangencial: similar a la topografía de reflexión.
- Mapa de elevación anterior: establece la forma de la superficie anterior corneal en función de una esfera de referencia. Consideramos anómalo un punto distanciado

de la esfera de referencia 20-25 μm . Un desplazamiento inferotemporal también se definirá como anormal.

- Mapa de elevación posterior: establece la forma de la superficie posterior corneal, donde se producen cambios precoces en el queratocono. Valores distanciados por encima de 40-45 μm sobre la esfera de referencia se consideran patológicos. Un desplazamiento inferotemporal también se considerará anómalo. La relación entre ambas esferas de referencia (anterior y posterior) debe ser menor de 1,23, considerando la cara posterior más curva que la anterior.
- Mapa paquimétrico: un espesor central menor de 475 μm se considera anómalo. Además, un espesor corneal más delgado distanciado del espesor central al menos 30 μm o desplazado 0,7 mm del centro corneal e inferotemporal, es típico del queratocono.
- Mapa aberrométrico: no es aportado directamente por el sistema.



Figura 16. Sistema Orbscan. Fuente: *Vision equipment*. [Internet] Bausch & Lomb's Orbscan IIz Topographer.

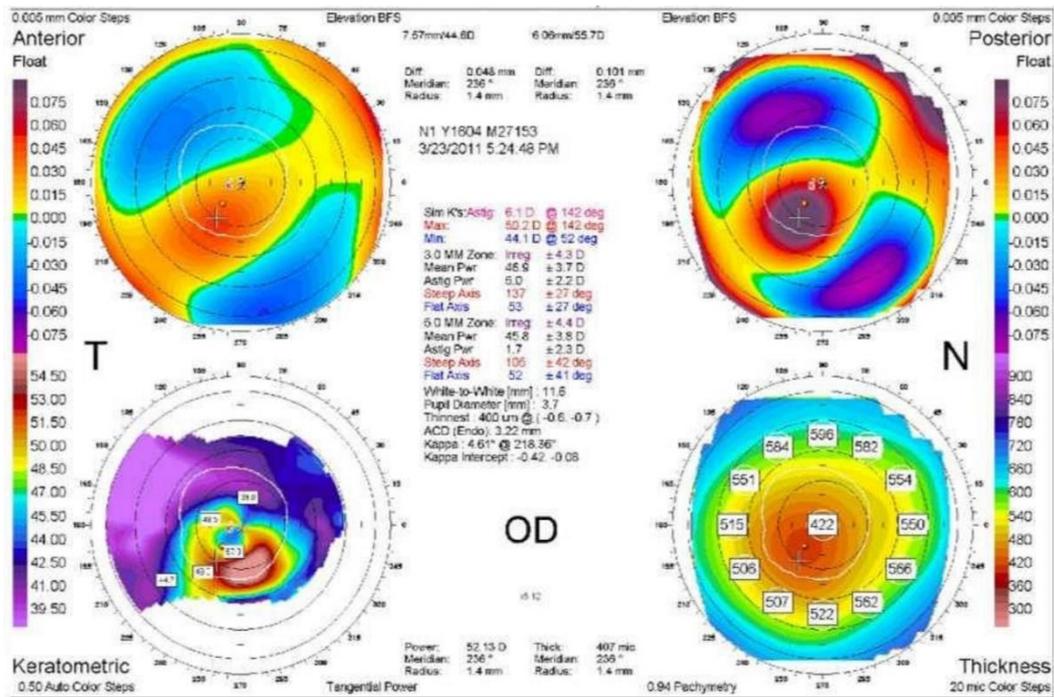


Figura 17. Mapas diagnósticos por el sistema Orbiscan. Fuente: Alfonso JF. Valoración del Queratocono. Comparativa de los diferentes equipos diagnósticos. 2014.

- **Sistema PENTACAM**

Posteriormente, se desarrollaron sistemas basados en la captura de imágenes por proyección de una hendidura mediante cámara de Scheimpflug. El primer sistema de elevación comercializado fue Pentacam (*OCULUS* Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania), el cual utiliza el principio de Scheimpflug para obtener imágenes de la sección transversal sin utilizar el disco de Plácido. Según el principio de Scheimpflug, una cámara consigue la máxima profundidad de campo en el plano del objeto cuando las prolongaciones imaginarias de éste y de la imagen coinciden en un mismo punto.

Este sistema está constituido por una cámara fija que controla la fijación y tamaño pupilar y una cámara rotatoria de Scheimpflug con una hendidura de luz monocromática compuesta por una luz LED (*light-emitting diode*) azul libre de ultravioleta con una longitud de onda de 475 nm y que obtiene las imágenes en tres dimensiones. La cámara rotatoria obtiene 50 cortes meridionales de la córnea en dos segundos, aportando información de la superficie anterior y posterior. Además, aporta datos sobre la profundidad y extensión de la cámara anterior. La información aportada es una información real de curvatura (anterior y posterior), de elevación (anterior y posterior) y

de paquimetría. Además, se realiza un cálculo a partir de los valores de elevación, aportando la aberrometría de Zernike (anterior y posterior).

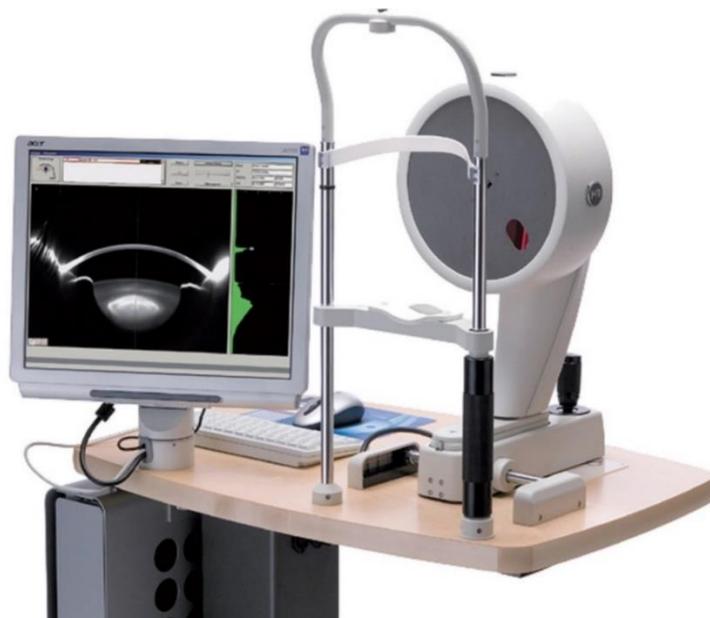


Figura 18. Sistema Pentacam. Fuente: Oculus. [Internet]. Productos. Análisis del segmento anterior. Pentacam.

Información aportada por el sistema Pentacam:

Las medidas tomadas serán digitalizadas, transmitidas y ordenadas para obtener una imagen tridimensional del segmento anterior del ojo, de la cual deriva toda la información adicional.

1. La primera pantalla que se obtiene se denomina “Vista preliminar”, la cual representa un resumen inicial con los datos del paciente, la posición de la cámara/hendidura y las imágenes de Scheimpflug. Además, en esta pantalla se pueden obtener los valores de la densitometría, la queratometría anterior (radio central de la córnea, astigmatismo, eje y asfericidad), espesor de la córnea, profundidad, volumen y ángulo de la cámara anterior, diámetro de la pupila, diferentes mapas centrados en el ápex y una barra de colores que representa la escala utilizada en los mapas. También se representa un ojo móvil virtual, aportando imágenes de la superficie anterior y posterior de la córnea, del iris y del cristalino. Por último, nos permitirá evaluar la calidad del examen mediante el campo “*Quality Specification*” (QS), que deberá aparecer como “OK”.

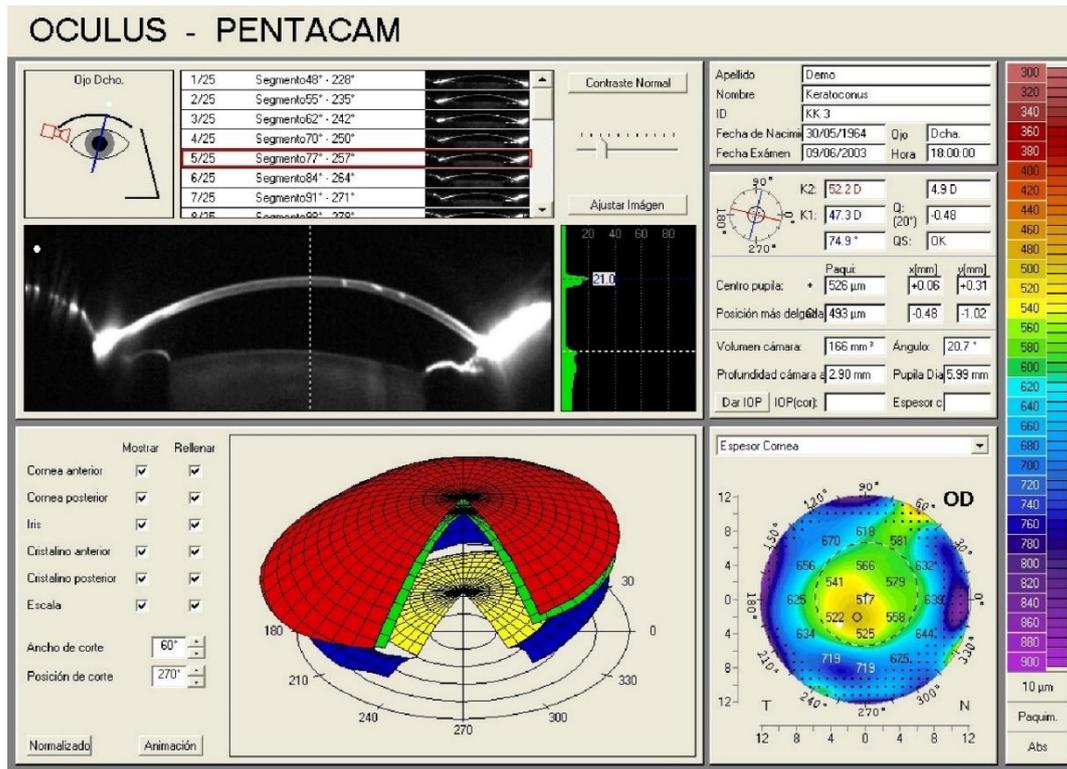


Figura 19. Vista preliminar en Pentacam. Fuente: Instituto Oftalmológico Hoyos. [Internet] Que es el Pentacam.

2. En la pestaña “Mostrar” aparecerá un desplegable que permitirá seleccionar el mapa requerido en cada ocasión.

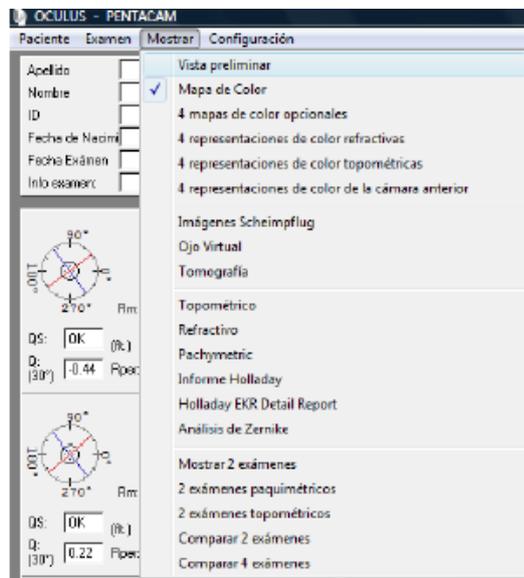


Figura 20. Desplegable de “Mostrar” en Pentacam. Fuente: López-Izquierdo I. Análisis de la evolución del queratocono tratado con *Crosslinking*. [tesis doctoral]. Universidad de Murcia. 2014.

3. Se podrá obtener la información de los siguientes mapas diagnósticos:
 - Mapas de curvatura axial/sagital y tangencial: el mapa axial es similar al obtenido por el disco de Plácido, al contrario que el mapa tangencial. Aporta información de la protrusión de la córnea, del astigmatismo irregular, la diferencia superior – inferior, la ubicación del punto más curvo y del punto más delgado.
 - Mapa de elevación anterior: se considera un índice diagnóstico de queratocono una elevación anterior mayor de 12 μm en los 4 mm centrales.
 - Mapa de elevación posterior: se considera un índice diagnóstico de queratocono una elevación posterior mayor de 20 μm en los 4 mm centrales.
 - Mapa paquimétrico: representa la distribución del espesor corneal, teniendo importancia la localización y espesor del punto más adelgazado. La distribución paquimétrica es un indicador sensible de ectasia corneal y podría alterarse en pacientes que aún no presentan superficies anteriores anormales.

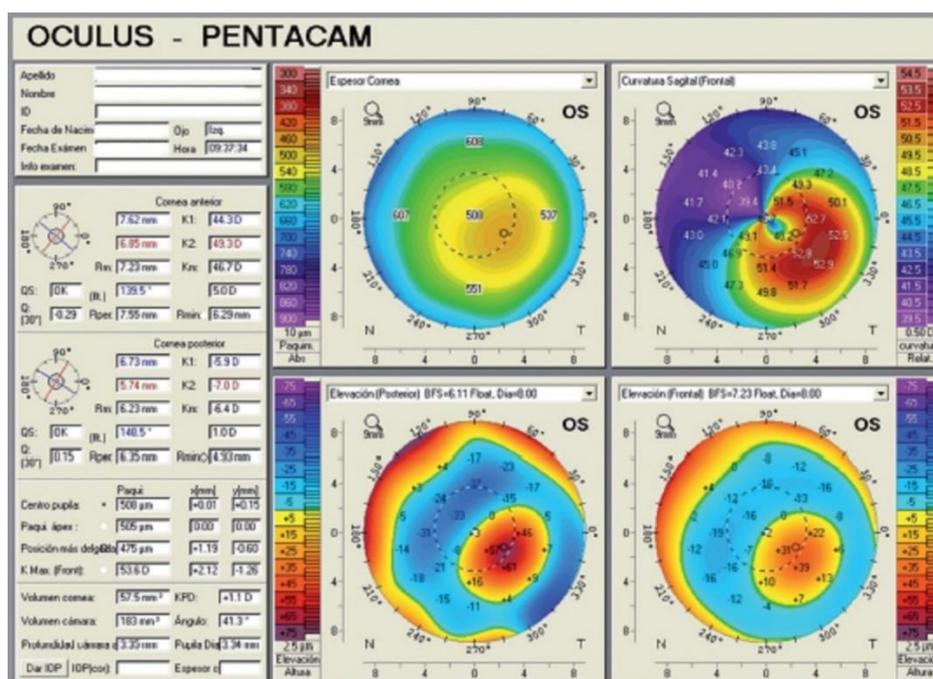


Figura 21. Mapas diagnósticos por el sistema Pentacam. Fuente: López-Izquierdo I. Análisis de la evolución del queratocono tratado con *Crosslinking*. [tesis doctoral].

Universidad de Murcia. 2014.

En el mapa topométrico, se aporta información sobre la estadificación del queratocono mediante la clasificación ABCD de Belin. Además, se informa de la asfericidad/excentricidad, del mapa topográfico de la cara anterior y posterior y de la planificación preoperatoria de la cirugía refractiva.

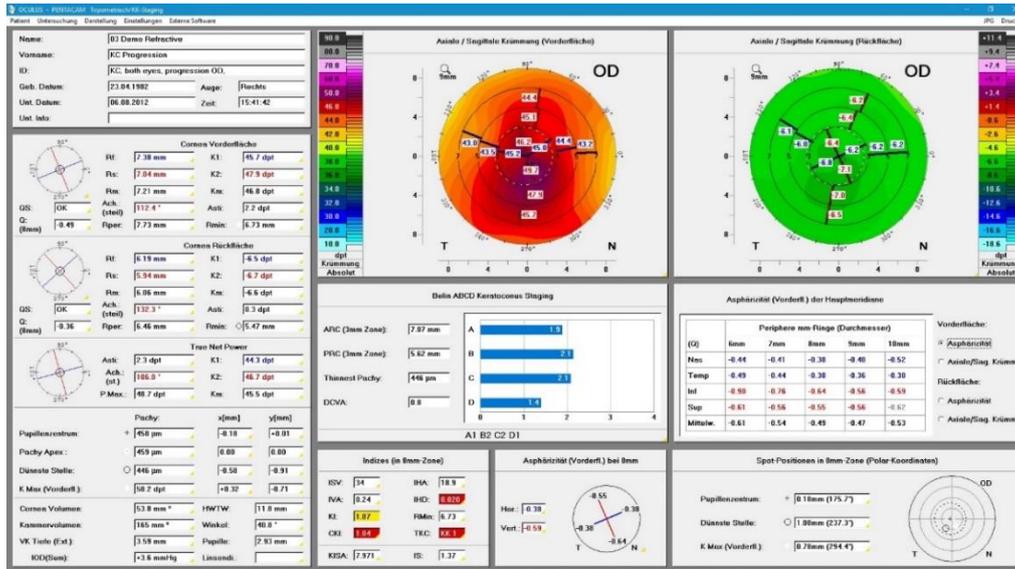


Figura 22. Mapa tomográfico/estadiaje del queratocono por el sistema Pentacam. Fuente: Oculus. [Internet]. Pentacam HR Basissoftware.

Además, Pentacam aporta información sobre el índice de progresión paquimétrica con respecto al punto más delgado. El índice medio normal será menor de 1,0. Además, se representa un diagrama con valores absolutos de grosor corneal y otro diagrama con porcentajes de progresión. Las líneas discontinuas muestran los valores de la distribución normal y las líneas superior e inferior, dos desviaciones estándar de la media (95%).

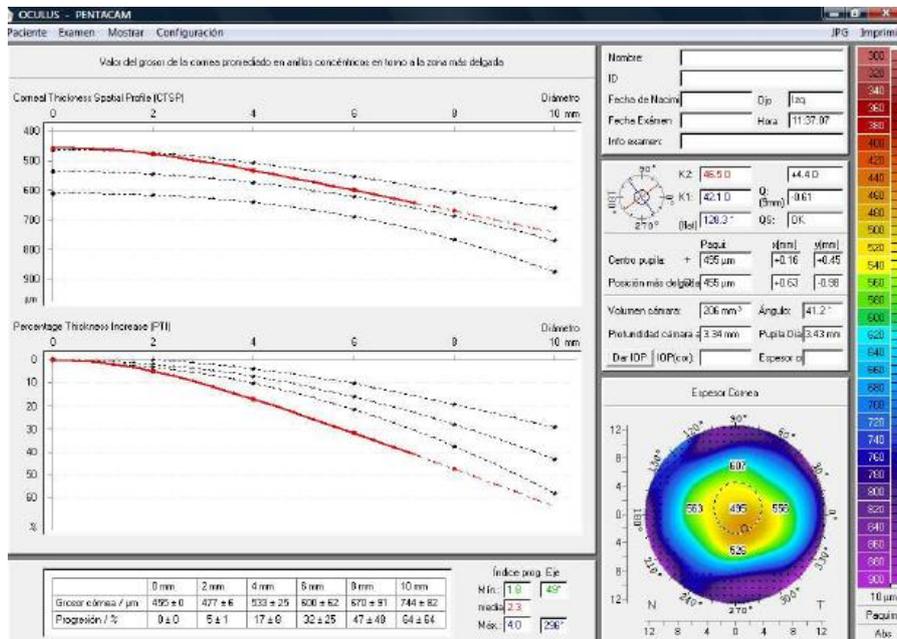


Figura 23. Mapa de progresión paquimétrica por el sistema Pentacam. Fuente: López-Izquierdo I. Análisis de la evolución del queratocono tratado con *Crosslinking*. [tesis doctoral]. Universidad de Murcia. 2014.

A parte de los cuatro mapas diagnósticos reflejados, en este sistema se puede obtener información del mapa aberrométrico, que se obtiene a partir de un análisis de Zernike de la elevación de la cara anterior y posterior corneal.

El sistema Pentacam aporta información sobre 8 índices diagnósticos corneales, los cuales son obtenidos a partir de valores de la superficie corneal (curvatura, elevación y análisis de Fourier y Zernike). Estos índices son los siguientes:

- Índice de variación de superficie (ISV): desviación de los radios respecto al valor medio.
- Índice de asimetría vertical (IVA): medida de simetría de los radios relativos en la mitad superior e inferior.
- Índice queratocono (KI): mayor con la severidad del queratocono.
- Índice central queratocono (CKI): mayor con la severidad del queratocono central.
- Índice de asimetría de elevación (IHA): medida de simetría de la elevación relativa en la mitad superior e inferior.
- Índice de descentramiento por elevación (IHD): medida de descentramiento de los valores de elevación en el eje vertical.
- Curvatura mínima sagital (Rmin): radio de curvatura sagital mínimo.
- Clasificación topográfica del queratocono (TKC): basada en la forma de la superficie anterior.

Índices (en la zona de 8 mm)			
ISV:	106	IHA:	62.5
IVA:	1.43	IHD:	0.109
KI:	1.31	Rmin:	6.44
CKI:	1.02	TKC:	KK 3

Figura 24. Índices diagnósticos corneales por el sistema Pentacam. Fuente: López-Izquierdo I. Análisis de la evolución del queratocono tratado con *Crosslinking*. [tesis doctoral]. Universidad de Murcia. 2014.

Por último, aporta un índice de detección precoz de queratocono llamado BAD (*Belin / Ambrosio Enhanced Ectasia Display*) al combinar los mapas de elevación con los paquimétricos.

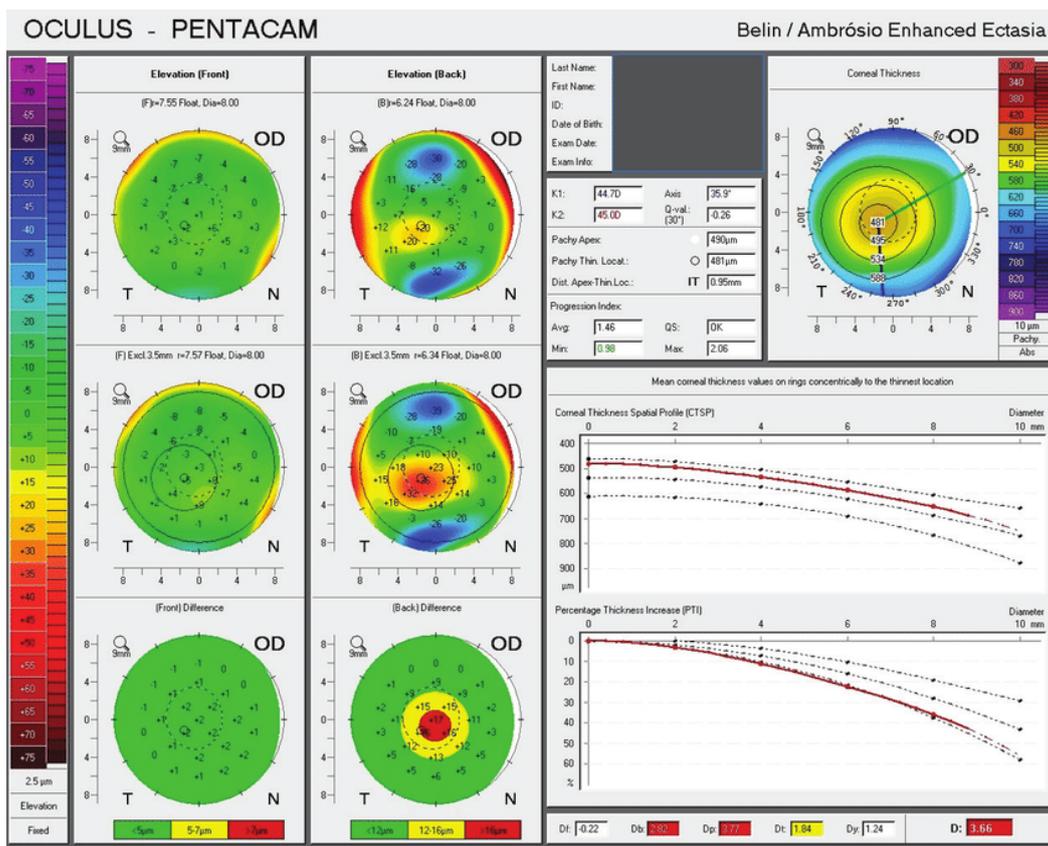


Figura 25. Mapa de *Berlin / Ambrósio Enhanced Ectasia* por el sistema Pentacam. Fuente: Fuente: Oculus. [Internet]. Pentacam HR Basissoftware.

Las ventajas del dispositivo Pentacam son:

- Medida no invasiva.
- Alta resolución en el análisis de la córnea central, al contrario que el disco de Plácido, donde la información de la córnea central es estimada por extrapolación.
- Permite la medida en córneas con irregularidades de la superficie, como en queratocono.
- Alta repetitividad y reproducibilidad en las medidas de la superficie anterior y posterior. Además, permite medir el espesor corneal de limbo a limbo.

• **Sistema GALILEI**

El topógrafo que combina los anillos de Plácido y la fotografía de dos cámaras de Scheimpflug es el analizador de doble cámara de Scheimpflug Galilei (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Suiza), permitiendo hacer estudios de córnea, iris y cristalino. Aporta los mapas de curvatura y elevación anterior y posterior, paquimétrico y aberrométrico. El sistema Galilei, al utilizar dos cámaras de Scheimpflug, evita el

desalineamiento en periferia corneal, reduciendo la pérdida de precisión de medida de espesor corneal en la periferia.



Figura 26. Sistema Galilei. Fuente: Imex. [Internet]. Galilei G4. Analizador de segmento anterior 3D.

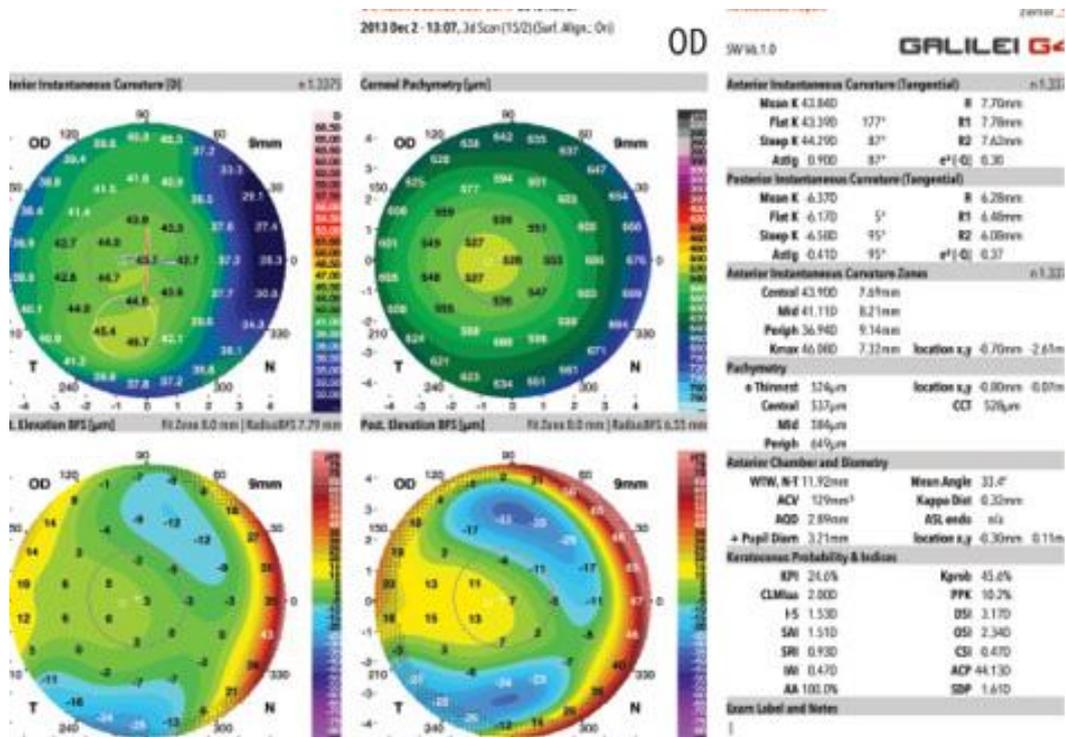


Figura 27. Mapas diagnósticos por el sistema Galilei. Fuente: Desai NR. [Internet] *Advanced Planning Devices*.

- **Sistema SIRIUS**

Los topógrafos de última generación, como es el caso de Sirius Scheimpflug Analyzer (*SCHWIND eye-tech-solutions GmbH & Co, Alemania*) (*Costruzione Strumenti Oftalmici, CSO*), permiten combinar anillos de Plácido con cámara de Scheimpflug además de realizar un análisis del segmento anterior en un único paso. Permite el estudio de la dinámica pupilar en diferentes condiciones de luz. Este sistema obtiene 25 imágenes, pudiendo obtener más de 35.000 puntos en la cara anterior y 30.000 en la cara posterior.

El sistema Sirius aporta los siguientes mapas diagnósticos:

- Mapa de curvatura axial (o sagital) anterior.
- Mapa de curvatura tangencial (o instantáneo) anterior.
- Mapa de refracción equivalente.
- Mapa de refracción anterior.
- Mapa de refracción posterior.
- Mapa de elevación anterior.
- Mapa de elevación posterior.
- Mapa paquimétrico.
- Mapa aberrométrico.



Figura 28. Sistema Siruis. Fuente: CSO Italia [Internet] Sirius. *Tomograph and corneal topographer.*

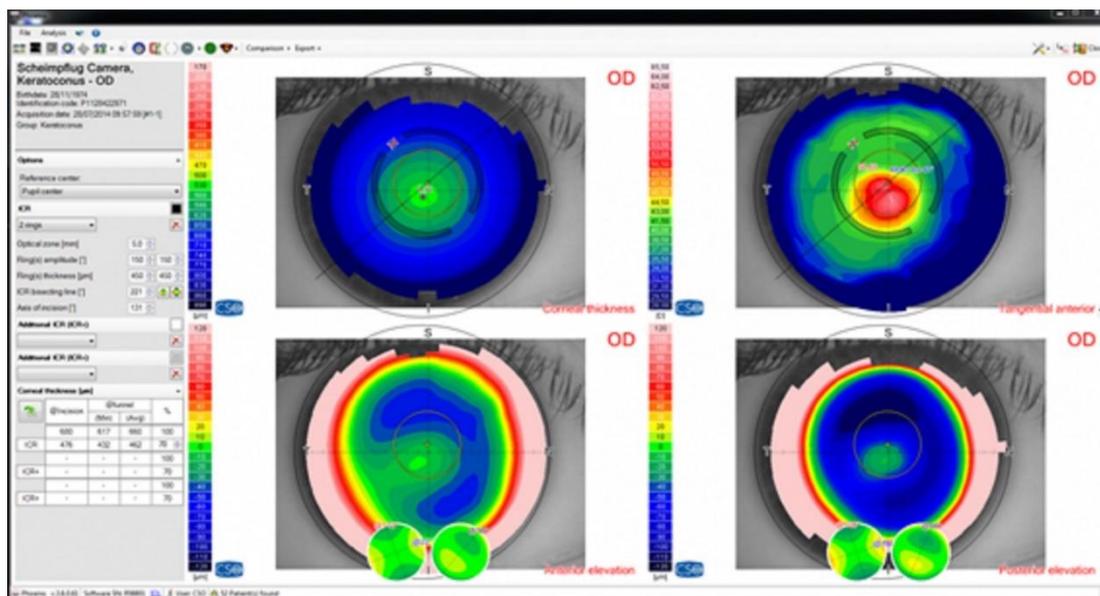


Figura 29. Mapas diagnósticos por el sistema Sirius. Fuente: CSO Italia [Internet] *Sirius. Tomograph and corneal topographer.*

- **Sistema OMNI**

El sistema OMNI (Zeiss) está compuesto por dos equipos distintos, un topógrafo (Atlas) basado en disco de Plácido y un tomógrafo (Visante) basado en tomografía de coherencia óptica, que aporta información más detallada sobre la paquimetría corneal.

El cuadro resumen de los diferentes sistemas de tomografía corneal sería:

Tabla 5. Resumen de los sistemas de tomografía corneal.

	Disco de Plácido	Tomografía			Aberrometría
		Lámpara de hendidura	Cámara de Scheimpflug	de Tomografía de coherencia óptica	
Orbiscan	Sí	Sí	No	No	No
Pentacam	No	No	Sí (una)	No	Sí
Galilei	Sí	No	Sí (dos)	No	Sí
Sirius	Sí	No	Sí (dos)	No	Sí
Omni	Sí	No	No	Sí	Sí

- **Índices diagnósticos en queratocono**

Son valores numéricos sistema-dependientes que se obtienen al integrar diferentes parámetros obtenidos por la tomografía (elevaciones anteriores, posteriores y paquimetría). Entre los más importantes, tendríamos los siguientes:

1. **Índices de elevación:**

En Orbscan:

- Elevación anterior mayor de 20-25 μm .
- Elevación posterior mayor de 40-45 μm .

En Pentacam:

- Elevación anterior mayor de 12 μm (4 mm centrales).
- Elevación posterior mayor de 24 μm (4 mm centrales).

2. **Índices de irregularidad de superficie (CIM):** valores superiores a 0,36 μm .

3. **Índices paquimétricos:**

- Espesor corneal central menor de 475 μm .
- Espesor corneal mínimo menor de 30 μm con respecto al espesor corneal central.
- Desplazamiento del punto de espesor corneal mínimo a 0,7 mm del centro corneal.
- Desplazamiento del punto de espesor corneal mínimo en dirección temporal inferior.
- Diferencia de espesor corneal central de 20-25 μm entre ambos ojos.

4. **Índice de Pflugfelder**

Índice de espesor corneal incorporado en Orbscan (*Corneal Thickness Index*, CTI), alterado por encima de 1,16. Además, presenta un parámetro de relación entre CTI y la curvatura máxima (*Discrimination Function 1*, DF1) que estará alterado con valores mayores de -0,6.

5. **Índice de Belin/Ambrosio**

Es un parámetro muy útil en el diagnóstico de queratocono que está incorporado en el sistema Pentacam. Se obtiene al relacionar los parámetros de elevación anterior y posterior con los paquimétricos.

6. Índices de simetrías de la curvatura anterior y posterior (Sif y Sib)

Parámetros incorporados en Sirius y que se obtienen con la diferencia de curvatura tangencial de dos zonas circulares centradas en el eje vertical en los hemisferios inferior y superior. Al medir asimetría vertical, un valor de Sif positivo indica que el hemisferio inferior es más curvo que el superior y viceversa.

1.4.2.4. Aberrometría corneal

El término aberración viene del latín *aberratio*: *ab* (distanciarse de un límite) y *errare* (caminar o vagar), es decir, desviación con respecto a la regla. En un sistema óptico ideal, todos los rayos de luz que parten de un punto objeto convergen en un solo punto formando una imagen clara. Las alteraciones ópticas del ojo humano hacen que la luz no converja en un mismo punto, que la imagen que se forma en la retina no sea nítida y se forme una imagen desenfocada. Los fenómenos que hacen que rayos diferentes converjan en diferentes puntos se llaman aberraciones.

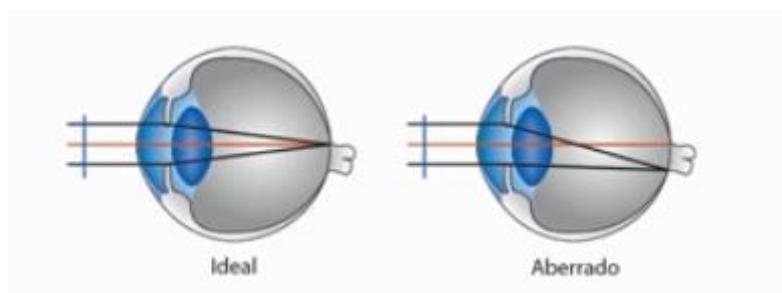


Figura 30. Sistema óptico ocular ideal y aberrado. Fuente: Piñero D. Qué son las aberraciones corneales. [Video file]. 2017.

Los factores que afectan a la calidad de la imagen retiniana son la difracción, el *scattering* y las aberraciones.

Para empezar a entender este concepto, debemos saber que la luz es una onda electromagnética y que las ondas se caracterizan por un parámetro denominado “frente de onda” (*wavefront*, WF). Este parámetro es la superficie geométrica que une todos los puntos de luz que han recorrido el mismo camino óptico, es decir, la línea perpendicular que une los puntos que se han desplazado la misma distancia al atravesar un sistema óptico concreto. En el caso de que el frente de onda atraviese un sistema óptico ideal, éste no sufrirá alteraciones en su configuración, pero si atraviesa un sistema óptico como el del ojo humano, el frente de onda perdería su homogeneidad. El mapa de aberraciones

real se representará como la desviación del mapa de “frente de onda ideal” generado por un sistema perfecto.

El mapa de elevación aberrométrico deriva del mapa de elevación topográfico. Este último, se compara con respecto a una esfera de referencia (BFS), mientras que el mapa aberrométrico se compara con respecto a un frente de onda ideal. Por tanto, tendremos una escala de colores, donde los colores cálidos presentarán una elevación con respecto al frente de onda ideal y los colores fríos, una depresión respecto al frente de onda ideal y el color verde es la igualdad con el frente de onda plano. Los valores aberrométricos siempre deben ir asignados a un tamaño pupilar.

La cuantificación del frente de onda se puede realizar mediante fórmulas matemáticas, que se consigue con los polinomios de Zernike. El frente de onda total se puede descomponer en polinomios que serán coeficientes cuantificables y que se engloban en órdenes.

Las aberraciones ópticas se pueden clasificar en puntuales o monocromáticas, que son las que forman el frente de onda, y en cromáticas, que son las que se producen cuando las diferentes longitudes de onda de la luz son desviadas o separadas en todo el espectro de colores.

El 90% de las aberraciones monocromáticas se deben a la superficie corneal (más la anterior que la posterior)^{117,118}. Cuando hablamos de un ojo normal, podemos hacer referencia a las aberraciones corneales (superficie anterior de la córnea), aberraciones internas (cara posterior de la córnea y cristalino) y aberraciones oculares totales. La magnitud de las aberraciones corneales e internas suele ser similar y de signo opuesto, lo que compensa y neutraliza las aberraciones oculares totales. Según Artal et al.¹¹⁹, las aberraciones de la superficie corneal anterior y las aberraciones internas son mucho mayores que las aberraciones totales de un ojo normal y esto se puede explicar por dicha compensación. Sin embargo, en el caso del queratocono, las aberraciones corneales superan a las aberraciones internas del cristalino y hace que tengamos un ojo muy aberrado.

Las aberrometría se encarga de medir de forma cualitativa y cuantitativa las aberraciones. Esta medida se puede realizar por medio del mapa aberrométrico por la escala de colores o por el error cuadrático medio (*root mean square*, RMS) que es la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de los coeficientes de Zernike. Éste último nos

permite cuantificar las aberraciones y calcular el error cuadrático medio de los diferentes órdenes y coeficientes.

- **Polinomios de Zernike:**

Las aberraciones ópticas se pueden expresar mediante polinomios de Zernike. Éstos se representan habitualmente en una pirámide (de Thibos) que ayuda a clasificarlas y cuantificarlas.

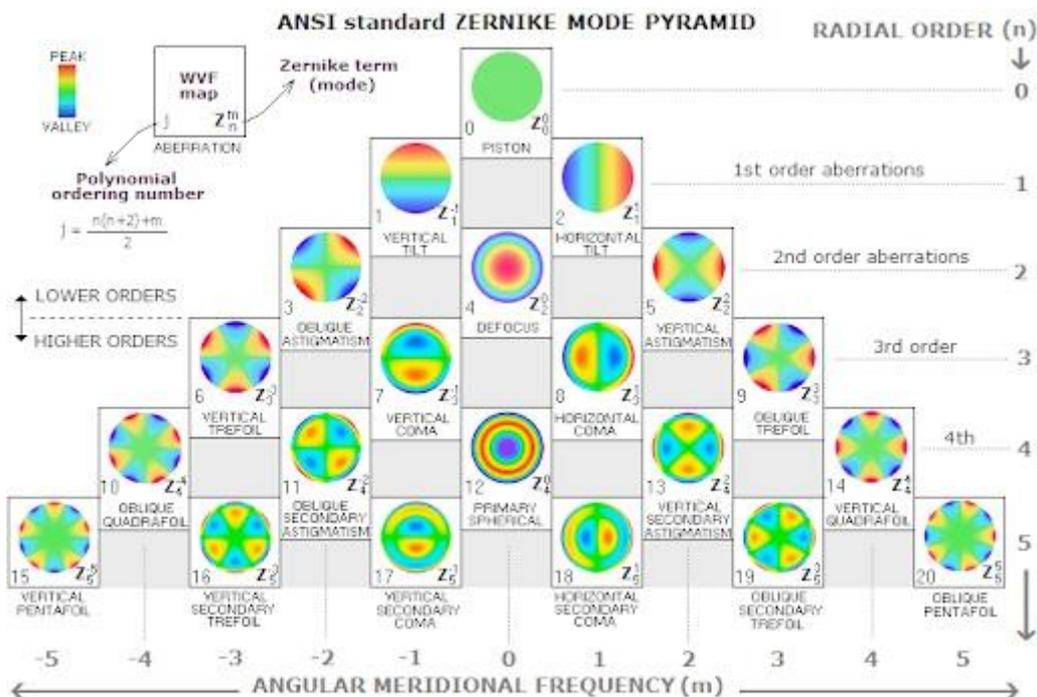


Figura 31. Pirámide con los polinomios de Zernike. Fuente: *Telescope optics. Monochromatic eye aberrations*. [Internet Blog]

En la pirámide, los órdenes se representarán por filas mientras que las frecuencias angulares se representarán por columnas. Las aberraciones de mayor importancia en cuanto a calidad visual se encontrarán en el centro meridional, perdiendo impacto las más periféricas. Habitualmente, las aberraciones se expresan en coordenadas polares cuyo peso viene determinado por coeficientes expresados en μm (C_{mn} o Z_{fn}) donde n representa el orden y m (o f) representa la frecuencia angular.

En cuanto a los órdenes, la pirámide de Zernike tendrá seis, considerándose el primero como cero.

Las aberraciones de orden cero y uno son las llamadas aberraciones constantes. Son el pistón (ausencia de aberración), la inclinación vertical (y) o top y la inclinación horizontal (x) o tilt. Las tres son constantes en todos los sistemas ópticos.



Figura 32. Representación gráfica de la aberración Pistón. Fuente: Soldevilla-Foj E. Estudio de la relación entre Aberraciones Oculares y Acomodación. [Trabajo Fin de Grado] Universidad de Zaragoza; 2014.



Figura 33. Representación gráfica de la aberración Tilt. Fuente: Soldevilla-Foj E. Estudio de la relación entre Aberraciones Oculares y Acomodación. [Trabajo Fin de Grado] Universidad de Zaragoza; 2014.

Las aberraciones de segundo orden son el desenfoque esférico (miopía e hipermetropía) y astigmatismo (vertical y oblicuo). Estas son las que habitualmente podemos corregir en la práctica clínica mediante métodos ópticos o quirúrgicos. Las aberraciones hasta ahora mencionadas son las que se denominan *low-order aberrations* o aberraciones de bajo orden (LOA).



Figura 34. Representación gráfica de las aberraciones de 2º orden. Fuente: Soldevilla-Foj E. Estudio de la relación entre Aberraciones Oculares y Acomodación. [Trabajo Fin de Grado] Universidad de Zaragoza; 2014.

A partir del tercer orden, se habla de aberraciones de alto orden o *high-order aberrations* (HOA). Las más conocidas e importantes son el coma, la aberración esférica y el trefoil. Si bien, en un paciente normal suelen ser insignificantes, en pacientes con ectasia corneal pueden llegar a ser un 16% de sus aberraciones¹²⁰. Estas aberraciones no son compensadas con gafas, pero sí con lentes de contacto.

- **Tercer orden:**

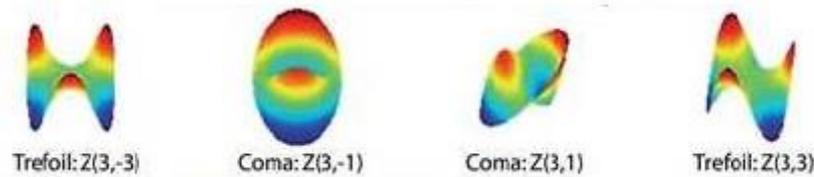


Figura 35. Representación gráfica de las aberraciones de 3º orden. Fuente: Soldevilla-Foj E. Estudio de la relación entre Aberraciones Oculares y Acomodación. [Trabajo Fin de Grado] Universidad de Zaragoza; 2014.

Coma

El coma hace referencia al descentramiento de los elementos de un sistema óptico, generando una asimetría que contribuye al deterioro de la calidad visual. Esta aberración genera que los rayos de luz fuera del plano de un objeto determinen una imagen borrosa y no nítida, “parecida a un cometa”.

El coma vertical ($Z3^{-1}$) es la aberración individual que tiene mayor capacidad de discriminación entre córneas normales y queratoconos, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 94%).

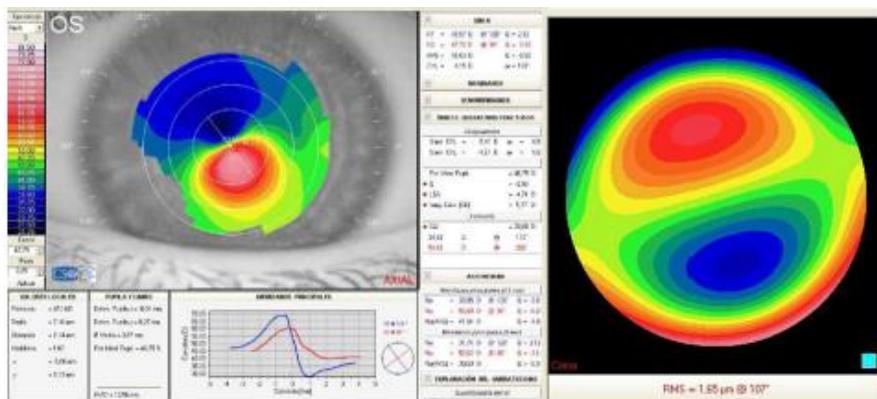


Figura 36. Mapa aberrométrico con la aberración coma. Fuente: Piñero D. Qué son las aberraciones corneales. [Video file]. 2017.

Trefoil

El trefoil es el llamado astigmatismo triangular y se provoca por un encorvamiento del plano del sistema óptico a expensas de la periferia en tres puntos fijos en forma de triángulo. Puede ser entendido como un astigmatismo con tres ejes.

Este valor suele ser alto en degeneración marginal pelúcida por su localización periférica.

- Cuarto orden:

Aberración esférica (Z_4^0)

Se define como la distancia focal entre los puntos del centro y la periferia de un frente de onda. Los halos, destellos, imágenes fantasma y pérdida de la sensibilidad al contraste en condiciones de poca luz son típicos de la aberración esférica. Es característica de conos centrales.



Figura 37. Representación gráfica de las aberraciones de 4º orden. Fuente: Soldevilla-Foj E. Estudio de la relación entre Aberraciones Oculares y Acomodación. [Trabajo Fin de Grado] Universidad de Zaragoza; 2014.

Las aberraciones del quinto orden en adelante pierden interés en la clínica habitual puesto que son de valor insignificante en ojos normales, teniendo una difícil interpretación y solución.

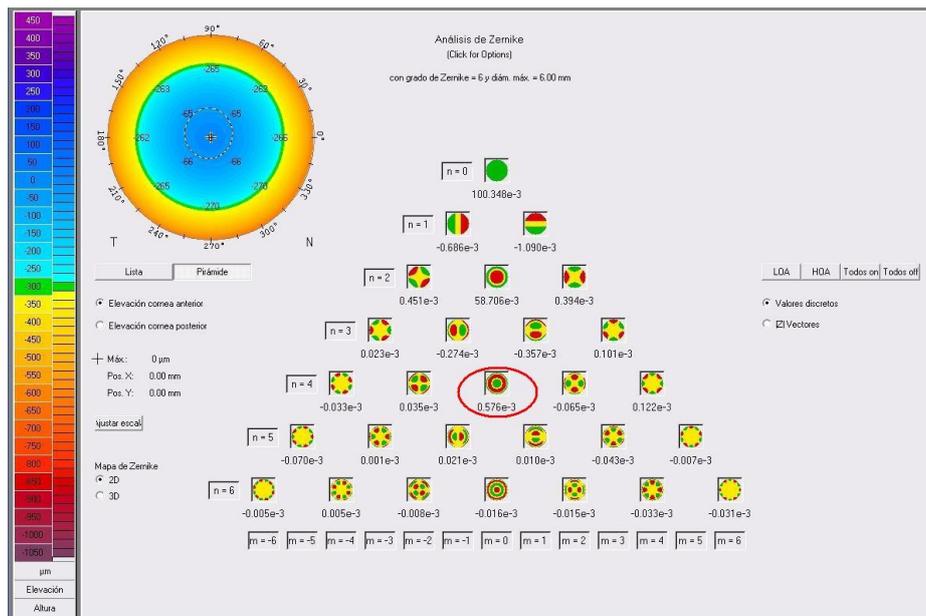


Figura 38. Polinomios de Zernike en Pentacam. Fuente: Opinión y divulgación [Internet Blog] Aberración esférica y mapas aberrométricos. 2013.

1.4.2.5. Biomecánica corneal

La biomecánica corneal es la ciencia que se encarga de estudiar la deformación del tejido corneal o el movimiento del mismo al aplicarle una fuerza. Su objetivo será estudiar el comportamiento del tejido corneal en situaciones normales, patológicas y en córneas sometidas a intervenciones quirúrgicas. Esta ciencia surge de la unión de conocimientos y conceptos físicomatemáticos, arquitectónicos, mecánicos y biológicos.

En los años 50, David Maurice¹²¹ utilizó sus conocimientos de histología y fisiología corneal para desarrollar modelos de estudio de la tonometría y lo aplicó sobre ciertas patologías corneales. Fabio Guarneri y Pinsky¹²² describieron modelos biomecánicos en la cirugía incisional, con láser excimer y con anillos intraestromales.

Para entender la biomecánica del tejido corneal hay que tener en cuenta las bases biológicas y físicas de la córnea. La córnea es un tejido transparente que constituye 2/3 del poder dióptrico del ojo. Éste presenta una forma de cúpula esférica y está influenciado por el equilibrio dinámico de factores oculares intracorneales (espesor corneal, densidad y entrecruzamiento, composición y grado de hidratación de las fibras de colágeno) y extracorneales (presión intraocular, atmosférica, tensión palpebral, musculatura extraocular y ciliar). Además, sobre el tejido corneal influyen factores extraoculares

(diabetes y metabopatías), distrofias corneales y factores medioambientales (cirugía o traumatismos).

Además, la córnea presenta unas propiedades físicas intrínsecas que hacen que se comporte como un material viscoelástico, no lineal y anisótropo.

- Elasticidad: capacidad de un material para recuperar su forma inicial tras sufrir una deformación.
- Viscosidad: oposición de un material a la deformación tangencial.
- No lineal: las tensiones y deformaciones a las que se somete un material no están relacionadas linealmente.
- Anisótropo: el material presenta diferentes propiedades físicas en las diferentes direcciones, teniendo una dirección preferencial.

Es de gran importancia remarcar el concepto de histéresis: tendencia de un material a conservar una de sus propiedades cuando desaparece el estímulo que la ha causado, es decir, la capacidad de amortiguación de la córnea o la habilidad de absorber y disipar energía.

En el queratocono, nos encontraremos con una rigidez corneal y una resistencia mecánica disminuidas permitiendo la protrusión del tejido. Esto se produce por una disminución de las lamelas transversales de colágeno que se insertan en la membrana de Bowman y una alteración de ésta última. Además, existe una densidad de queratocitos disminuida en el estroma anterior y un espesor estromal total adelgazado.

Los valores de histéresis corneal normal y en córneas con queratocono son diferentes por lo que su valor podría ayudar al diagnóstico.

Para medir la biomecánica corneal se utiliza el sistema *Ocular Response Analyzer* (ORA, Depew, Nueva York, Estados Unidos) que utiliza un impulso de aire para aplanar la córnea y un sistema electro-óptico que analiza la deformidad corneal en los 3 mm centrales cuando el estímulo va y viene.

Otro instrumento es el tonómetro Corvis-ST (*Corneal Visualisation Scheimpflug Technology*, Oculus, Wetzlar, Alemania) que va asociado a una cámara de Scheimpflug de alta velocidad que obtiene más de 4.000 imágenes por segundo. Éste aporta información sobre la presión intraocular corregida, espesor corneal central y propiedades biomecánicas de la córnea (tiempo de aplanamiento, longitud de aplanamiento, velocidad

de aplanamiento y detalles de alta concavidad). Este instrumento se ha visto que tendría con altos valores de sensibilidad y especificidad en el diagnóstico del queratocono. Aporta información sobre dos índices (Índice Biomecánico Corvis (CBI) que se utiliza en el cribado de queratocono e Índice Tomográfico Biomecánico (TBI) que integra los datos de Pentacam para un análisis tomográfico y biomecánico combinado).



Figura 39. Sistema Corvis-ST. Fuente: Oculus. [Internet] Productos. Tonómetro. Corvis-st.

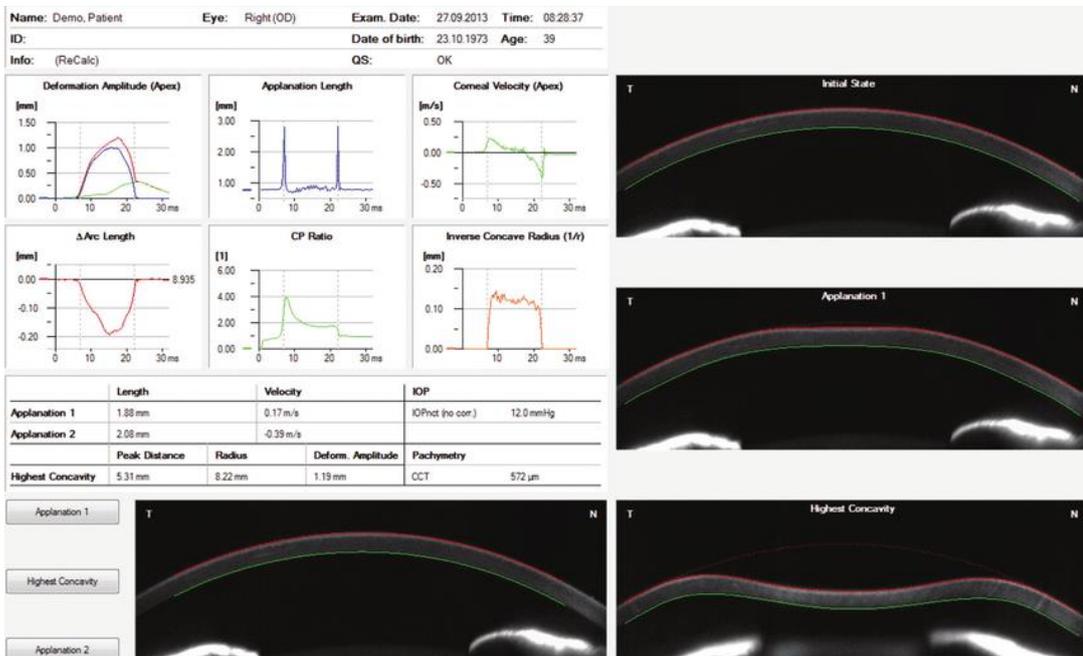


Figura 40. Mapa diagnóstico en el sistema Covis-ST: Fuente: Oculus. [Internet] Productos.

Tonómetro. Corvis-st.

1.4.2.6. Inteligencia artificial

La Inteligencia Artificial (IA) es un área de la ingeniería con aplicaciones actuales en la medicina y que permite la detección precoz de enfermedades progresivas y crónicas mediante la creación de algoritmos diagnósticos por medio de la combinación de varios índices diagnósticos de la enfermedad. En la oftalmología, la IA se aplica en el diagnóstico, clasificación y tratamiento de enfermedades como el glaucoma, la degeneración macular asociada a la edad, la retinopatía diabética y el queratocono.

La IA es un campo de la informática relacionada con programas informáticos que funcionan sin órdenes directas de humanos y siendo capaz de resolver problemas por medio de computadoras. El aprendizaje automático o *Machine Learning* (ML) es un subtipo de IA y se define como la detección de patrones en los datos que incorporados a una computadora serían capaces de predecir datos futuros en condiciones inciertas. Estos datos pueden estar supervisados o no.

En la oftalmología, los programas trabajan con la recolección de miles de fotografías, patrones complejos y datos de diferentes situaciones para llegar a un diagnóstico, clasificación o tratamiento correcto por medio de reconocimiento de nuestro sistema. En ectasias corneales, la información aportada a estos sistemas debe ser de la superficie anterior y posterior, espesor corneal, aberrometría, biomecánica corneal y poder refractivo.

Estos sistemas son topógrafo dependiente y utilizan diferentes formas de aprendizaje automático:

- **Árbol de decisión:** clasificación de instancias organizadas según los valores de sus características. Los nodos del árbol de decisión corresponden a características a clasificar y las ramas son valores que asumen los nodos. El nodo raíz del árbol de decisión sería la característica que mejor divide los datos de entrenamiento.
- **Bosque aleatorio:** conjunto de árboles de decisión a partir de los que se realiza un muestreo de pegado (*stacking*) o empaquetado. La predicción final se realiza a través de una función de agregación a partir de todos los árboles de decisión.
- **Máquinas de vectores de soporte (SVM):** elementos del conjunto de datos que tienen un número “n” de características trazadas como puntos en un espacio n-dimensional segregado en clases por el margen claro más amplio posible conocido

como hiperplano, del que se obtiene la predicción de la categoría a la que pertenecen.

- **Clasificadores bayesianos:** modelo gráfico para las relaciones de probabilidad entre un conjunto de variables (características). Este método designa una nueva muestra a la categoría con la máxima probabilidad en función de la probabilidad previa, la función de costo y la densidad condicional de la categoría.
- **Los K-vecinos más cercanos:** según la probabilidad de similitud de los vecinos más cercanos se predice la clase de nuevas instancias.
- **Naïve Bayes:** predice el resultado de mayor probabilidad según las probabilidades para cada caso y asumiendo que la clasificación de cada par de características es independiente entre sí.
- **Análisis discriminante lineal:** maximiza la discriminación entre categorías a partir de funciones predictivas.
- **Red neuronal artificial:** combinación paralela masiva de unidades de aprendizaje muy simples que adquieren y almacenan conocimiento durante el entrenamiento y establecen conexiones con otras unidades simples.
- **Redes neuronales convolucionales (CNN):** compuesto por múltiples capas convolucionales que extraen características y transforman imágenes de entrada en mapas de características jerárquicas simples (bordes y líneas) o complejas (formas y colores).

Existen varios estudios a cerca de la eficacia de la IA en el diagnóstico, clasificación y tratamiento del queratocono. Gran interés sustenta en la actualidad la detección de queratoconos subclínicos mediante modelos de aprendizaje automático.

del buftalmos porque el diámetro corneal suele ser normal. Si bien se trata de un trastorno congénito, hay referencias sobre casos adquiridos¹²⁵.

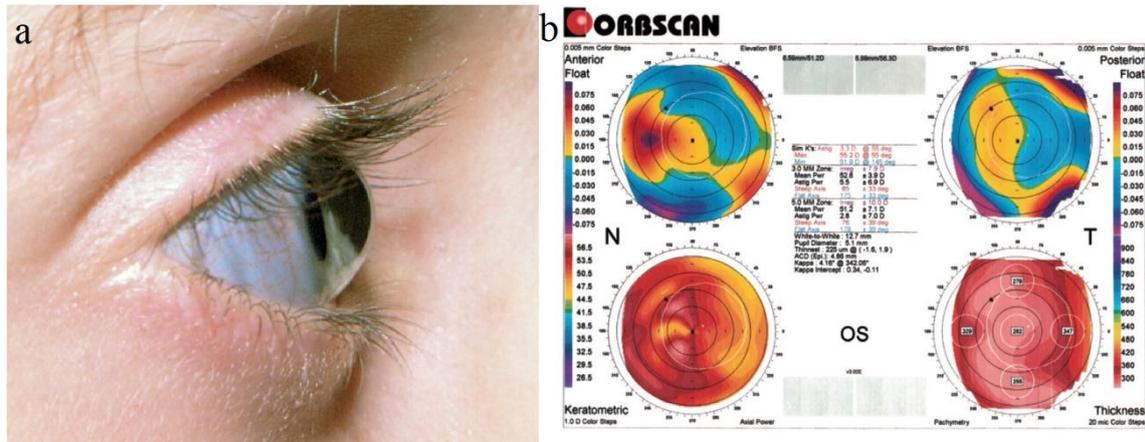


Figura 42. Queratoglobos. (a) Exploración física (b) Topografía. Fuente: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (2011). *Cornea*. Mosby/Elsevier.

- **Degeneración marginal de Terrien**

Se trata de un adelgazamiento corneal que afecta a adultos jóvenes y va acompañado de astigmatismo alto. Su localización suele ser superior y progresiva circunferencialmente. Puede acompañarse de depósitos lipídicos e invasión vascular de la córnea.

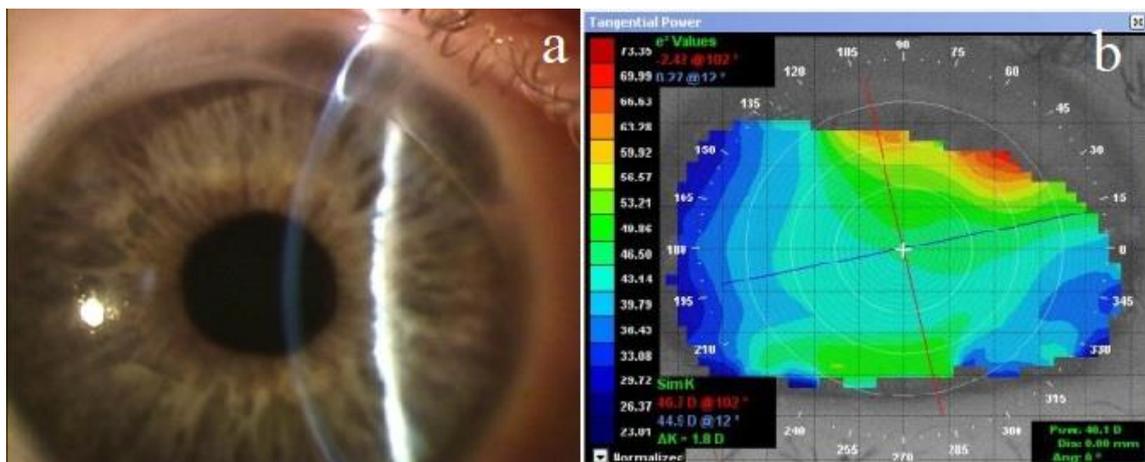


Figura 43. Degeneración marginal de Terrien. (a) Biomicroscopía. (b) Topografía. Fuente: Peabody T, Boucher K, Cheney K. *Terrien's Marginal Degeneration: A Teaching Case Report*. J. Optometric Ed. 2015; 41:1.

- **Otros diagnósticos diferenciales**

Pseudoqueratocono

También, pueden existir pseudoqueratoconos o falsos queratoconos por uso de lentes de contacto¹²⁶, cirugía corneal^{127,128} o traumatismos/frotamiento¹²⁹. En los casos en los que exista duda topográfica en paciente usuario de lentes de contacto rígidas, la suspensión de su uso varias semanas permitirá ver que es un fenómeno reversible¹³⁰. También podemos tener duda diagnóstica si existe una mala colaboración del paciente con una incorrecta fijación.

Ectasia post-cirugía refractiva:

La ectasia post-cirugía refractiva (ectasia post-LASIK (*laser-assisted in situ keratomileusis*)) es una entidad infrecuente, bilateral y suele aparecer seis meses tras la cirugía. Esta se ha convertido en una complicación importante de la cirugía refractiva corneal. Se produce por una descompensación biomecánica del estroma corneal. El espesor corneal menor de 500 μm y la geometría del *flap* en forma de menisco serían factores desencadenantes. Las nuevas técnicas diagnósticas de topografía corneal, tomografía y biomecánica han ayudado a la detección precoz de córneas predispuestas a desarrollar la enfermedad. La incidencia de esta complicación ha disminuido de 0,66% según Pallikaris et al.¹³¹ en 2.001 hasta 0,03% según Bohac et al.¹³² en la actualidad. La mejor forma de evitarla es un correcto diagnóstico previo, donde se deben evitar pacientes con altas miopías, córneas delgadas y queratoconos forma frustró¹³³.

A lo largo de la historia han sido muchas las definiciones que ha recibido el Queratocono Forma Frustró (QCFF). Actualmente, la definición más precisa de QCFF fue aportada por una revisión sistemática realizada al respecto donde Henríquez et al.⁸⁹ lo definieron como “*un ojo con topografía normal, examen con lámpara de hendidura normal y queratocono en el ojo contralateral*”.

Otros diagnósticos diferenciales:

Se ha descrito casos de queratocono posterior, presentación congénita bilateral y muy poco frecuente. En estos casos, solamente tendremos elevación en la cara posterior. Además, existen otras ectasias periféricas como la queratitis ulcerativa periférica y la úlcera de Mooren que pueden acompañarse con astigmatismos irregulares altos.

1.6. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Recientemente, el estudio del queratocono como patología oftalmológica sustenta gran interés por la aparición de nuevos instrumentos diagnósticos y tratamientos innovadores. Así pues, son el diagnóstico precoz de la enfermedad y las nuevas terapias que se aplican los campos de principal estudio.

Hace unas décadas, solo existían terapias con lentes de contacto y trasplantes de córnea penetrantes en casos avanzados. Sin embargo, en los últimos años han aparecido nuevas técnicas terapéuticas con buenos resultados como el *crosslinking*, los anillos intracorneales y las queratoplastias lamelares. Además, la terapia rehabilitadora con lentes de contacto rígidas de apoyo corneal y escleral, gafas y lentes intraoculares ayudan a mejorar la calidad de vida del paciente.

1.6.1. Prevención:

Es de gran importancia realizar una buena historia clínica en los pacientes, con el objetivo de recopilar los posibles factores de riesgo, enfermedades concomitantes y factores genéticos. El factor de riesgo de mayor trascendencia en queratocono es el frotamiento o rascado ocular, por lo que es de consenso universal evitar el frotamiento ocular en estos pacientes y prescribir tratamiento tópico si asocian conjuntivitis alérgica. Es controvertido aconsejar el uso de lentes de contacto para evitar la progresión de la enfermedad ya que se ha visto que en portadores de lentes de contacto existe un aumento de mediadores de la inflamación en la superficie ocular, que no podría evitarla si no propiciarla.

Otro factor de riesgo claro de la enfermedad es la exposición a radiación ultravioleta, por lo que se debe evitar estar expuesto al sol durante largos periodos y utilizar los filtros solares pertinentes.

Por último, hay que recordar que los pacientes con queratocono pueden asociar una alteración del epitelio corneal que se empeora con el ojo seco. Por ello, hay que evitar ambientes que lo agraven (aire acondicionado o calefacción, agentes externos como sol y viento, tóxicos y alérgenos) y administrar lágrimas artificiales sin conservantes a demanda.

1.6.2. Tratamiento médico:

Para disminuir el prurito ocular se suele hacer un tratamiento de la alergia ocular con lágrimas artificiales frías sin conservantes, colirios antialérgicos (antihistamínicos, de doble o triple acción) e inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrólimus) con el objetivo de bajar la inflamación de la superficie ocular y su efecto en la inervación corneal. En el caso de que haya un frotamiento ocular patológico, se puede realizar tratamiento con antihistamínicos vía oral y ansiolíticos. Podrían tener cabida los nuevos fármacos regenerativos como el suero autólogo, el plasma rico en plaquetas y los agentes regenerativos de la matriz extracelular.

1.6.2.1. Corrección óptica: gafas y lentes de contacto:

En fases iniciales de la enfermedad, los pacientes con queratocono suelen presentar pérdida de agudeza visual por miopía o astigmatismo. En estos pacientes, se puede plantear la compensación de la corrección óptica con gafas e incluso con lentes de contacto hidrofílicas (lentes de contacto blandas o tóricas). Sin embargo, en fases más avanzadas, la corrección óptica es difícil por el aumento de las aberraciones ópticas de alto orden. En estos casos, es necesario el uso de lentes de contacto rígidas permeables al gas (RGP)¹³⁴ o incluso lentes de apoyo escleral¹³⁵. Existen diversos tipos de lentes de contacto RGP como *Super Cone*, *Rose K*, lentes híbridas o *piggyback*. El objetivo de estas lentes va a ser la corrección de las aberraciones corneales de la cara anterior, regularizando la superficie corneal. Sin embargo, en fases muy avanzadas del queratocono, la adaptación de las lentes de contacto rígidas permeables al gas no es fácil, pues llega un momento en el que se pierde la estabilidad de la lente sobre el cono.

No podemos olvidar los últimos estudios que hacen referencia al aumento de la inflamación ocular asociado al uso de lentes de contacto¹³⁶. En un trabajo reciente, se observó que existía un aumento de las moléculas inflamatorias en pacientes con queratocono y usuarios de lentes de contacto rígidas permeables al gas con respecto a los que no las utilizaban¹³⁷. Además, se ha visto que el micro trauma que provocan las lentes de contacto aumentaría la apoptosis de los queratocitos corneales¹³⁸.

Por último, existen algunas contraindicaciones en el uso de lentes de contacto como son los pacientes con alteración de la superficie ocular (ojo seco severo, alteraciones conjuntivales, patología palpebral, mala higiene personal o imposibilidad de manejo de la lente de contacto).

1.6.2.2. Entrecruzamiento del colágeno o *corneal collagen crosslinking*:

El entrecruzamiento de colágeno o *corneal collagen crosslinking* (CXL) es un método utilizado en la industria de los polímeros para endurecer materiales. En la oftalmología, lo utilizamos para aumentar el entrecruzamiento de las fibras de colágeno corneales. Se aplica radiación ultravioleta A (UVA) a una longitud de onda de 370 nm sobre la córnea previa impregnación con una solución de riboflavina al 0,15% con dextrano al 20%, que actúa como fotosensibilizador y forma una barrera de protección además de liberar radicales libres para aumentar el efecto de la radiación. Previo a la fase de inducción, se puede realizar desbridamiento del epitelio corneal (off) o no (on). Fueron Seiler et al.¹³⁹ el primer grupo que lo aplicó en pacientes con queratocono. Con esta técnica obtenemos enlaces covalentes uniendo los grupos amino de las fibras de colágeno estromales. Estos enlaces aportarán rigidez y estabilidad a la estructura de la córnea. En pacientes con queratocono progresivo, córnea central clara y espesor corneal en el punto más delgado > 400 μm , el *crosslinking* podría reducir la progresión de la enfermedad. El CXL hipoosmolar sería una opción para pacientes con córneas más delgadas de 400 μm ¹⁴⁰. Varios estudios de seguimiento han reportado una mejoría en la agudeza visual tras el tratamiento y una mejora en los parámetros topográficos^{141,142}.

Se ha definido la progresión topográfica de la enfermedad como un incremento de 0,5 D o más en la curvatura corneal mayor o una disminución del espesor corneal del 10% o más en el punto más delgado entre dos exámenes topográficos separados 6 meses.

Se han creado clasificaciones con índices de riesgo de progresión como la siguiente (tabla 6), que nos ayudan a considerar el tratamiento de *crosslinking* en pacientes de mayor riesgo sin tener que esperar a documentar esa progresión:

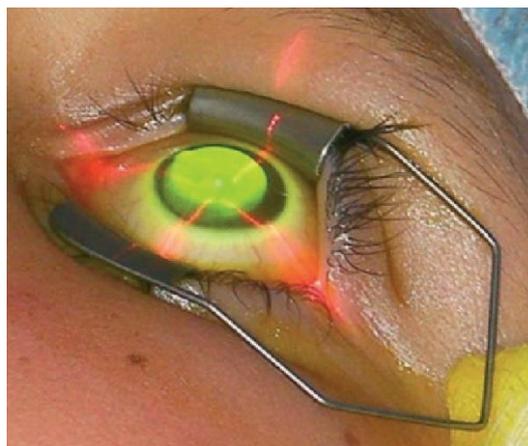


Figura 44. Entrecruzamiento de colágeno o *corneal collagen crosslinking*. Fuente: Meek KM, Hayes S. *Corneal cross-linking--a review*. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2013;33(2):78-93.

Tabla 6. Características de alto riesgo para progresión del queratocono.

Características	División	Puntuación
Edad (en años)	<20	2
	20-30	1
	>30	0
Frotamiento ocular	Activo	2
	En el pasado	1
	Ausente	0
Enfermedad atópica ocular	Activa	2
	En el pasado	1
	Ausente	0
Frecuente cambio de gafas	Presente	2
	Ausente	0
Otros	Embarazo	2
	Síndrome de Down	2
	Enfermedad del tejido conectivo	1
	Retinitis pigmentosa	1
	Amaurosis congénita de Leber	1

>8: alto riesgo de progresión; 6-8: moderado riesgo de progresión; <6: bajo riesgo de progresión.

Existen muchos protocolos de CXL en la literatura (tabla 7) en los que se aplican diferentes formulaciones de riboflavina comercializadas. Existen múltiples estudios de seguridad y efectividad del CXL donde no se han observado efectos adversos significativos.

Tabla 7. Protocolos de *crosslinking*.

Epitelio	Concentración de la riboflavina	Impregnación de la riboflavina.	Fluencia de la luz UVA (365 nm) (mW/cm ²)	Tiempo de irradiación	Energía total (J/cm ²)	
Off	0,1% con dextrano (convencional)	20% Cada 2 minutos durante 30 minutos, luego cada 45 minutos durante la fluencia	3	30 min	5,4	
Off	0,2% con dextrano (ACXL)	20% Cada 2 minutos durante 20 minutos	30	3 min	5,4	
Off	0,2% con dextrano (ACXL)	20% Cada 2 minutos durante 20 minutos, luego cada 2 minutos durante la fluencia	18	5 min	5,4	
Off	0,2% con dextrano (ACXL)	20% Cada 2 minutos durante 20 minutos, luego una vez tras 5 minutos	9	10 min	5,4	
On	0,25% con HPMC, cloruro sódico, EDTA, cloruro de benzalconio (TECXL)	HPMC, cloruro sódico, EDTA, cloruro de benzalconio	Cada 2 minutos durante 30 minutos	45	2 min, 40 s	7,2
Off	0,5% con cloruro (hipoosmolar, para espesor corneal en el punto más fino < 400 μm)	0,9% sódico para luego cada 20 segundos durante 5 minutos o 1 gota cada 5 segundos hasta que el espesor corneal alcance al menos 400 μm (Peschke)	3	30 min	5,4	
			18	5 min	5,4	

ACXL: Crosslinking acelerado; TECXL: Crosslinking transepitelial; HPMC: Hidroxipropil metilcelulosa; EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético; UVA: ultravioleta A

En los casos en los que existe intolerancia a las lentes de contacto, además de progresión de la enfermedad, se necesita considerar junto al CXL una queratectomía foto refractiva guiada por topografía (T-PTK), ya que esta última regulariza la córnea

permitiendo al paciente tener una mejoría de la calidad visual con gafas. Ambos procedimientos deben aplicarse seguidamente mejor que simultáneamente^{143,144}. Los pacientes con queratocono leve o moderado y una paquimetría mínima de 450 μm (tras desbridamiento epitelial) o con una paquimetría mínima postoperatoria de al menos de 400 μm y con intolerancia a las lentes de contacto deben ser tratados con una T-PTK.

1.6.2.3. Anillos y segmentos de anillo intracorneales

Los segmentos de anillo intracorneales, también llamados anillos corneales intraestromales segmentados (ICRS), han ganado interés en las últimas décadas para el tratamiento del queratocono, pese a que su indicación inicial fue para corregir altas miopías. Los ICRS pueden reducir la curvatura corneal y el astigmatismo irregular del paciente, mejorando la agudeza visual final¹⁴⁵. La técnica de introducción del anillo en el espesor corneal se puede realizar manualmente o con láser femtosegundo bajo anestesia local. Generalmente, las incisiones por las que se introducen los anillos se realizan en el eje más curvo en base a la topografía y a una distancia variable del centro corneal¹⁴⁶. La profundidad del canal se ubica en el 70-75% de la paquimetría mínima^{147,148}. Existen gran cantidad de estudios para crear algoritmos predictivos (nomogramas) que consiguen el aplanamiento adecuado dependiendo del tipo de anillo utilizado. La mayor parte de los estudios aseguran que los segmentos intracorneales aplanan y modelan la córnea mejorando la agudeza visual final pero no detienen la progresión de la ectasia. Procedimientos combinados de CXL y ICRS alcanzarían estabilización de la enfermedad. Los resultados obtenidos hacen referencia a una mejora del ajuste de las lentes de contacto y una mejoría de la calidad visual en la mayoría de los pacientes^{149,150}.

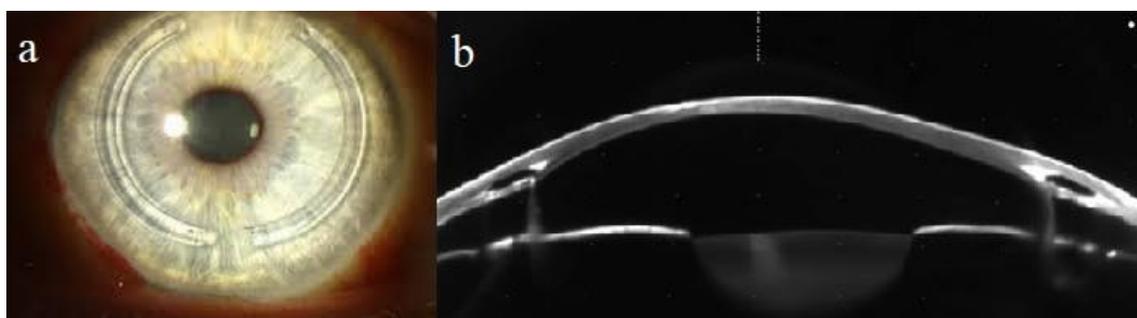


Figura 45. Segmentos de anillo intracorneales (a) Biomicroscopía (b) Imagen de Scheimpflug. Fuente: Alta visión [Internet]. Análisis de queratocono con Pentacam.

1.6.2.4. Trasplante de córnea

El queratocono es actualmente la principal causa de trasplante de córnea¹⁵¹. La queratoplastia (del griego *keratos* y *plastiké*) o trasplante de córnea consiste en sustituir la totalidad o parte (lamelar anterior o posterior) del espesor corneal. En la actualidad, se utiliza en casos muy severos de queratocono con cicatrización estromal central en los que los tratamientos anteriores han fracasado. Si bien, clásicamente la queratoplastia penetrante ha sido la técnica de elección, hoy en día es la queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK), en la que se sustituye el epitelio y el estroma anterior, conservando el endotelio^{152,153}.

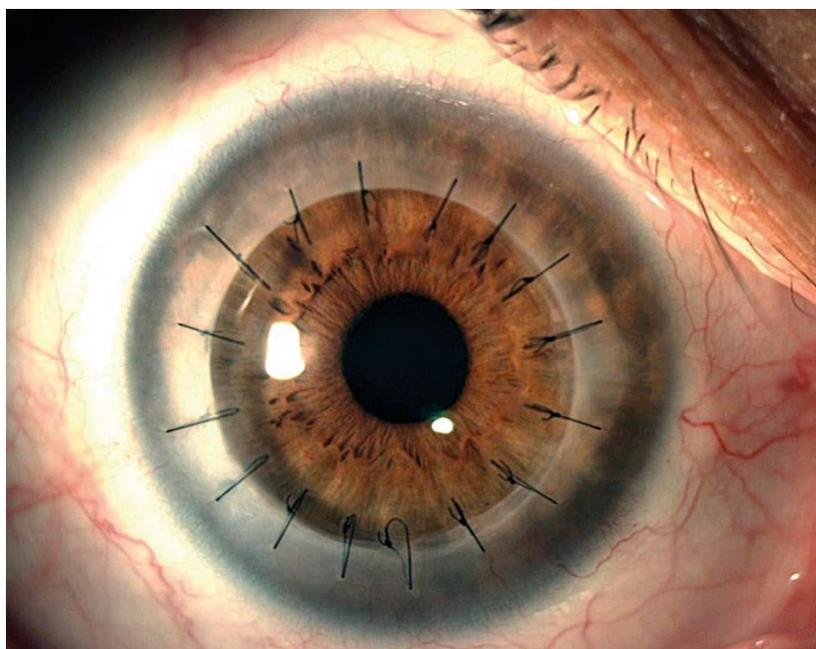


Figura 46. Queratoplastia penetrante. Fuente: Barraquer RI, Álvarez de Toledo, J. et al. (2016) Queratoplastias: nuevas técnicas para el siglo XXI. Sociedad Española de Oftalmología.

En el caso de la queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK), se puede utilizar la técnica de Melles y la técnica de la gran burbuja o “*big bubble*” de Anwar. Se han reportado menores tasas de rechazo y de complicaciones y menor riesgo quirúrgico, aunque peor agudeza visual final que con la queratoplastia penetrante¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

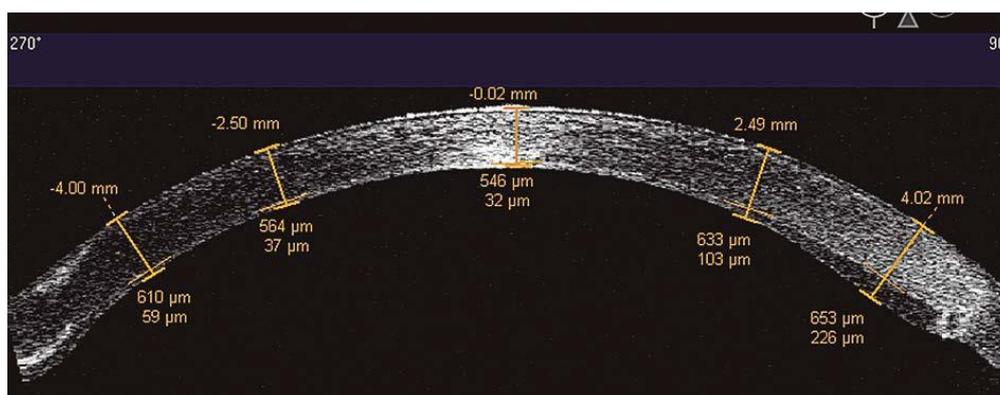


Figura 47. Tomografía de coherencia óptica en una queratoplastia lamelar anterior profunda. Fuente: Barraquer RI, Álvarez de Toledo, J. et al. (2016) Queratoplastias: nuevas técnicas para el siglo XXI. Sociedad Española de Oftalmología.

Frecuentemente, se aplican tratamientos combinados para tratar estos pacientes. Es habitual asociar entrecruzamiento de colágeno y segmentos de anillo, segmentos de anillo y lentes intraoculares (fáquicas o tras lensectomía) o trasplante de córnea y segmentos de anillos.

2. JUSTIFICACIÓN

La importancia del diagnóstico precoz del queratocono viene dada por su alta incidencia (13,3:100.000 personas/año en pacientes entre 10 y 40 años) y prevalencia (265:100.000 habitantes en pacientes entre 10 y 40 años) en pacientes de temprana edad¹⁸, siendo la primera causa de trasplante de córnea en España (27%)¹⁵⁷. El queratocono produce una importante limitación visual de los pacientes y en caso de no ser detectado, podría tener implicaciones en futuras cirugías refractivas corneales, muy frecuentes en estas edades.

Además, el sureste de la península ibérica es un área endémica de la enfermedad (50:100.000 personas/año)²¹. En esta, existe una gran exposición de la población a agentes alérgenos y a radiación ultravioleta, que como se ha visto, son factores de riesgo establecidos del queratocono.

Otro de los motivos de importancia del estudio, tal y como se ha comentado al inicio, es su aparición en edades tempranas de la vida (15 ± 4 años)²² y su carácter evolutivo. En etapas avanzadas de la enfermedad existe un importante compromiso de la agudeza visual del paciente, afectando gravemente a la calidad de vida del mismo. En esta situación, el tratamiento de elección es el trasplante de córnea. Además, existen tratamientos que han demostrado frenar la evolución de la enfermedad (*crosslinking*) y mejorar la calidad visual de los pacientes (anillos corneales intraestromales); los cuales podrían evitar la realización final de una queratoplastia.

Por último, y no menos importante, el estudio topográfico en pacientes que van a ser sometidos a cirugía refractiva corneal, permite detectar córneas con signos incipientes de ectasia corneal. Es una prueba preoperatoria habitual en los pacientes candidatos a este tipo de cirugías, sin embargo, el mejor conocimiento de los cambios topográficos iniciales de la enfermedad podría ayudar en el cribado. Se ha visto que los pacientes que presentan signos topográficos sugestivos de ectasia corneal podrían desarrollar una ectasia tras una cirugía ablativa corneal. Detectar pequeños cambios de ectasia corneal en la topografía nos ayudaría a descartar este tipo de intervenciones refractivas en estos pacientes, o plantear otras alternativas terapéuticas, como las lentes intraoculares fáquicas.

El estudio de las variables topográficas corneales en estadios iniciales de la enfermedad permite detectar datos anormales y sugestivos de ectasia corneal de manera fácil e incruenta. Estos cambios se darán antes de la aparición de signos y síntomas clínicos. Parece interesante plantear un análisis de regresión logística para el diagnóstico de queratocono subclínico con variables topográficas, paquimétricas y aberrométricas que, al combinarse, aumentaran su validez diagnóstica. Además, la evaluación de la limitación visual que presentan estos pacientes nos permitirá avanzar en el pronóstico de la enfermedad y plantear una clasificación del queratocono en función de su afectación visual.

3. HIPÓTESIS

- ¿Es posible diagnosticar precozmente el queratocono por medio de variables topográficas, paquimétricas y aberrométricas sin presencia de síntomas clínicos?
- ¿Es posible determinar la limitación visual en pacientes con queratocono por medio de variables topográficas, paquimétricas y aberrométricas?

4. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Determinar un modelo de diagnóstico precoz de queratocono subclínico con los parámetros topográficos corneales.
2. Determinar un modelo predictivo de limitación visual en queratocono a partir de las diferentes variables topográficas.

5. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Estudiar las características de los parámetros topográficos, paquimétricos y aberrométricos en pacientes con córneas normales, queratoconos subclínicos y queratoconos manifiestos.
2. Estudiar las características de los parámetros topográficos, paquimétricos y aberrométricos en queratoconos con LV y sin LV.
3. Determinar qué parámetros topográficos son importantes para diferenciar entre queratoconos subclínicos y córneas normales.
4. Determinar qué parámetros topográficos son importantes para diferenciar entre queratoconos manifiestos y córneas normales.
5. Determinar la correlación entre los principales parámetros refractivos, topográficos, paquimétricos y aberrométricos según el grupo de pacientes normales, queratoconos subclínicos y queratoconos manifiestos.
6. Determinar la correlación de los principales parámetros refractivos, topográficos, paquimétricos y aberrométricos según la LV en queratocono.
7. Evaluar la validez del modelo predictivo de diagnóstico de queratocono subclínico propuesto.
8. Comparar la validez del modelo diagnóstico de queratocono subclínico con la del resto de índices diagnósticos de queratocono recogidos.
9. Evaluar la validez del modelo predictivo de limitación visual de queratocono propuesto.

6. PACIENTES Y MÉTODOS

6.1. DISEÑO

Se ha realizado un estudio transversal donde se han analizado las variables topográficas, paquimétricas y aberrométricas obtenidas por cámara de Scheimpflug rotatoria (tipo Pentacam) de pacientes diagnosticados de queratocono, queratocono subclínico y córneas normales en el Servicio de Oftalmología en el Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería, España) durante el período comprendido entre febrero de 2.018 y febrero de 2.019. Los datos se han recogido de la base de datos clínicos del topógrafo Pentacam.

Los participantes han sido informados (Anexo 1) previamente de los datos que se van a tomar y han firmado un consentimiento informado escrito (Anexo 2) autorizando el uso de sus datos de manera anónima. Además, el estudio ha sido revisado por el Comité Ético del Hospital Torrecárdenas (número de referencia: 19/2.019) dando su aprobación el día 27 de marzo del 2.019 (Anexo 3). Se han seguido los principios éticos para la investigación médica en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial (AMM), enmendados en la 64^a Asamblea General de Fortaleza, Brasil en 2.013.

6.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO Y TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral se ha estimado con la calculadora Ene3.0 para la media de una variable continua (coma corneal total) en n estratos preestablecidos. Así, nos basamos en el estudio de Prakash et al.¹⁵⁸, donde se obtuvieron valores de aberración coma corneal total (μm) en pacientes normales ($0,3\pm 0,1$), queratoconos subclínicos ($0,5\pm 0,3$) y queratoconos manifiestos ($2,1\pm 1,3$).

La población de referencia son todos los pacientes mayores o igual a dieciocho años con queratocono de la provincia de Almería.

Tras consultar el Instituto de Estadística y Cartografía de Andalucía, se obtiene el censo de población total es de 706.672 habitantes. El número de queratoconos manifiestos

en dicha población sería de 212 casos, si consideráramos que su prevalencia es de 30:100.000, según el reciente estudio de Fernández-Barrientos et al.²⁰

El tamaño muestral necesario se ha calculado para tres estratos establecidos (córneas normales, queratoconos subclínicos y queratoconos). Para conseguir una precisión de 0,12 unidades en la estimación de una media mediante un intervalo de confianza del 95% bilateral y asumiendo que las desviaciones típicas de cada estrato son las obtenidas en el estudio previo¹⁵⁸, será necesario incluir al menos un total de 188 unidades experimentales distribuidas entre los 3 estratos con unas proporciones del 40% córneas normales (75), 20% queratoconos subclínicos (38) y 40% queratoconos (75).

6.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión de los participantes se han establecido de la siguiente forma (Anexo 4):

Grupo 1: pacientes sanos sin patología corneal, aunque podrían presentar algún defecto refractivo, pero nunca características de ectasia corneal. La selección se ha realizado en orden de llegada hasta reclutar el tamaño necesario y de un único ojo por paciente de forma aleatoria.

Grupo 2: pacientes con queratocono subclínico (QCS). Este estadio precoz de queratocono incluye los pacientes con las siguientes características:

- Signos topográficos sospechosos de queratocono (leve pajarita asimétrica con o sin eje oblicuo).
- Queratometría media < 46,5 D.
- Espesor corneal mínimo > 490 μm.
- Ausencia de hallazgos en lámpara de hendidura (ausencia de adelgazamiento con anillo de Fleischer ni estrías de Vogt).
- Queratocono clínico en el ojo contralateral.

En una reciente revisión sistemática se estableció la definición de QCS⁸⁹ como *“los pacientes con un ojo con signos topográficos de queratocono y/o hallazgos topográficos sospechosos bajo un examen de lámpara de hendidura normal y queratocono manifiesto en el ojo contralateral”*.

El ojo adelfo con queratocono clínico quedaría excluido.

Grupo 3: pacientes con queratocono (QC). Estos deben presentar al menos una alteración biomicroscópica del segmento anterior (adelgazamiento central con anillo de Fleischer y/o estrías de Vogt) y una topografía compatible con ectasia corneal. En los pacientes con queratocono bilateral, se ha tomado uno de los ojos de forma aleatoria.

Fueron categorizados según la clasificación de Amsler-Krumeich:

- Grado I:
 - Protrusión excéntrica corneal.
 - Miopía o astigmatismo inducido < 5 D.
 - Queratometría media < 48 D.
- Grado II:
 - Miopía o astigmatismo inducido 5 D – 8 D.
 - Queratometría media < 54 D.
 - Ausencia de cicatrices centrales.
 - Espesor corneal mínimo > 400 μm .
- Grado III:
 - Miopía o astigmatismo inducido 8 D – 10 D.
 - Queratometría media < 55 D.
 - Ausencia de cicatrices centrales.
 - Espesor corneal mínimo 300 - 400 μm .
- Grado IV:
 - Refracción no viable.
 - Queratometría media > 55 D.
 - Cicatrices centrales corneales.
 - Espesor corneal mínimo 200 - 300 μm .

Los criterios de exclusión aplicados han sido tener cualquier patología sistémica u ocular y/o cualquier intervención quirúrgica ocular, incluyendo anillos corneales intraestromales (ICRS) y *crosslinking* (CXL).

6.4. VARIABLES DE ESTUDIO

Se ha realizado una exploración oftalmológica completa en todos los casos por el mismo investigador entrenado (A.P.R).

La anamnesis ha consistido en la recogida de una serie de variables numéricas y categóricas: edad, sexo, ojo y grupo (normal, queratocono subclínico, queratocono grado I, grado II, grado III, grado IV (según la clasificación de Amsler – Krumeich)).

En la exploración oftalmológica realizada, se han recogido agudeza visual sin corrección (AVSC) y con corrección (AVCC) con la cartilla de Snellen (escala decimal) y cartilla logMAR. Se ha completado con una refracción objetiva obtenida por un auto refractómetro (KR8900, Topcon, Japón) expresándola en esfera, cilindro y eje; además del equivalente esférico resultante. El equivalente esférico se calcula como la suma de la esfera y la mitad del cilindro, expresado en dioptrías. Además, se ha realizado un examen con lámpara de hendidura (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemania) y fondo de ojo de estos pacientes.

De igual forma, el examen topográfico corneal se ha realizado en todos los pacientes, bajo las mismas condiciones de oscuridad (escotópicas) y un diámetro pupilar de 6 mm. Los pacientes portadores de lentes de contacto blandas han estado sin utilizarlas al menos tres semanas y los portadores de lentes rígidas permeables al gas (RGP) al menos cinco semanas antes de la prueba. El examen se ha realizado con la cámara rotatoria Scheimpflug (Pentacam AXL, Oculus Optikgeräte, Wetzlar, Alemania).

Las variables numéricas recogidas del topógrafo corneal han sido las que siguen:

Topografía de la corneal cara anterior:

- Curvatura menor (K1).
- Eje de la curvatura menor (K1 Eje).
- Curvatura mayor (K2).
- Eje de la curvatura mayor (K2 Eje).
- Curvatura media (Km).
- Curvatura máxima (Kmax).
- Asfericidad (Q).

Topografía corneal de la cara posterior:

- Curvatura menor (K1).
- Eje de la curvatura menor (K1 Eje).
- Curvatura mayor (K2).
- Eje de la curvatura mayor (K2 Eje).
- Curvatura media (Km).
- Asfericidad (Q).

Paquimetría:

- Espesor corneal central (ECC).
- Espesor corneal mínimo (ECMin).
- Coordenadas del ECMin (x, y).

Aberrometría corneal:

- Raíz cuadrada media de las aberraciones totales (RMS Total).
- Raíz cuadrada media de las aberraciones de alto orden (RMS HOA).
- Astigmatismo secundario corneal a 0° (Z_2^2).
- Astigmatismo secundario corneal a 45° (Z_2^{-2}).
- Coma anterior horizontal o a 0° (Z_3^1).
- Coma posterior horizontal o a 0° (Z_3^1).
- Coma total corneal horizontal o a 0° (Z_3^1).
- Coma anterior vertical o a 90° (Z_3^{-1}).
- Coma posterior vertical o a 90° (Z_3^{-1}).
- Coma total corneal vertical o a 90° (Z_3^{-1}).
- Trefoil a 0° (Z_3^{-3}).
- Trefoil a 30° (Z_3^3).
- Tetrafoil a 0° (Z_4^4).
- Tetrafoil a 22,5° (Z_4^{-4}).
- Aberración esférica (Z_4^0).

Índices diagnósticos de queratocono:

- Índice de asimetría vertical o *Index of Vertical Asymmetry* (IVA).
- Índice de descentración de la altura o *Index of Height Decentration* (IHD)

- Máximo espesor relacional de Ambrósio o *Ambrósio Relational Thickness Maximum* (ARTmax)
- Índice de progresión paquimétrico o *Pachymetry Progression Index* (PPI)
- *Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display* (BAD-D).

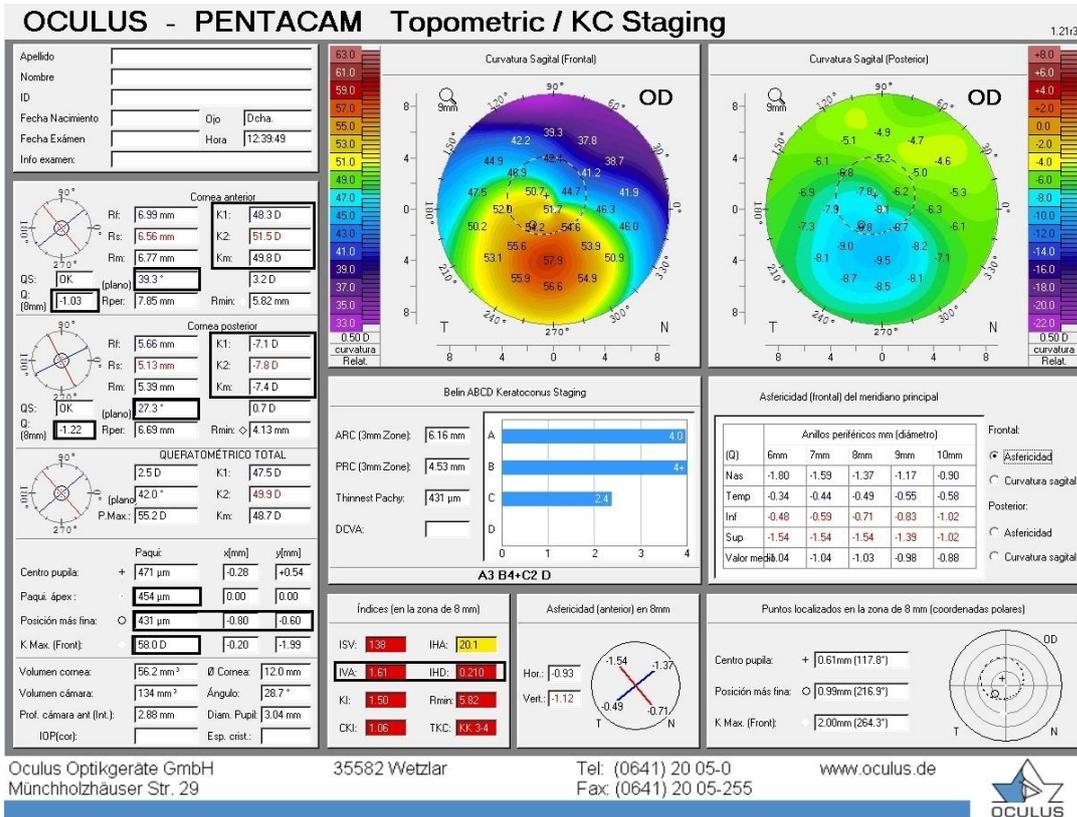


Figura 48. Análisis topométrico por topógrafo Pentacam. Fuente: base de datos.

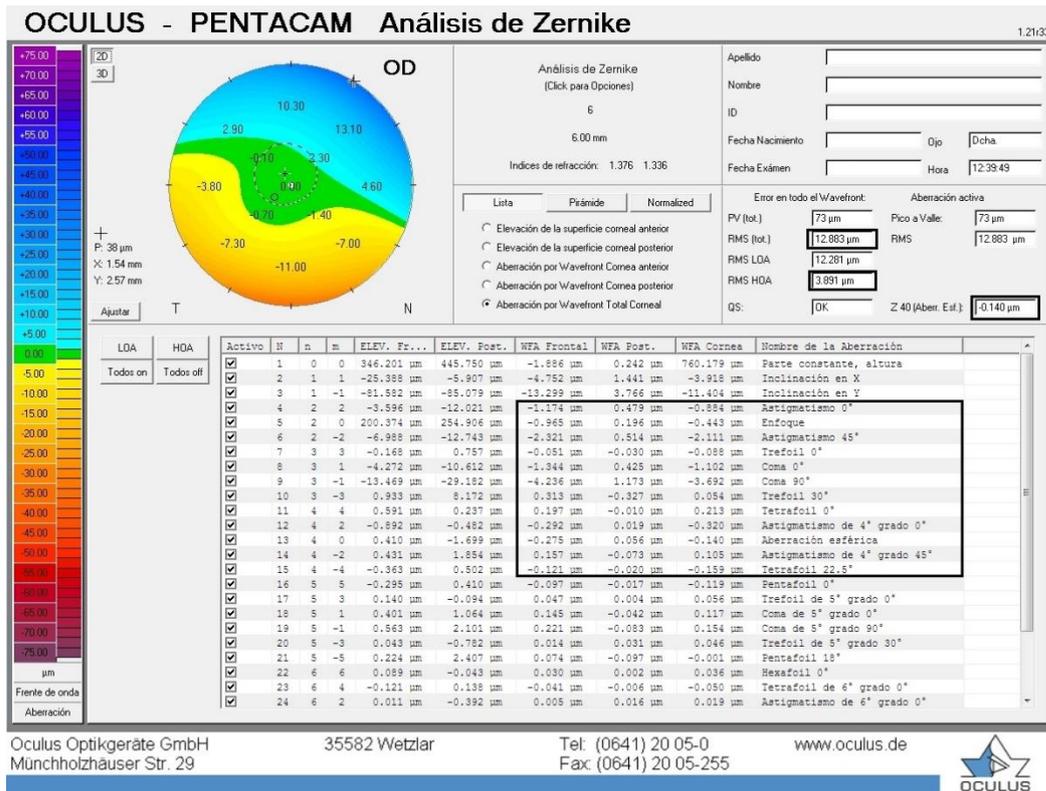


Figura 49. Análisis de Zernike por topógrafo Pentacam. Fuente: base de datos.

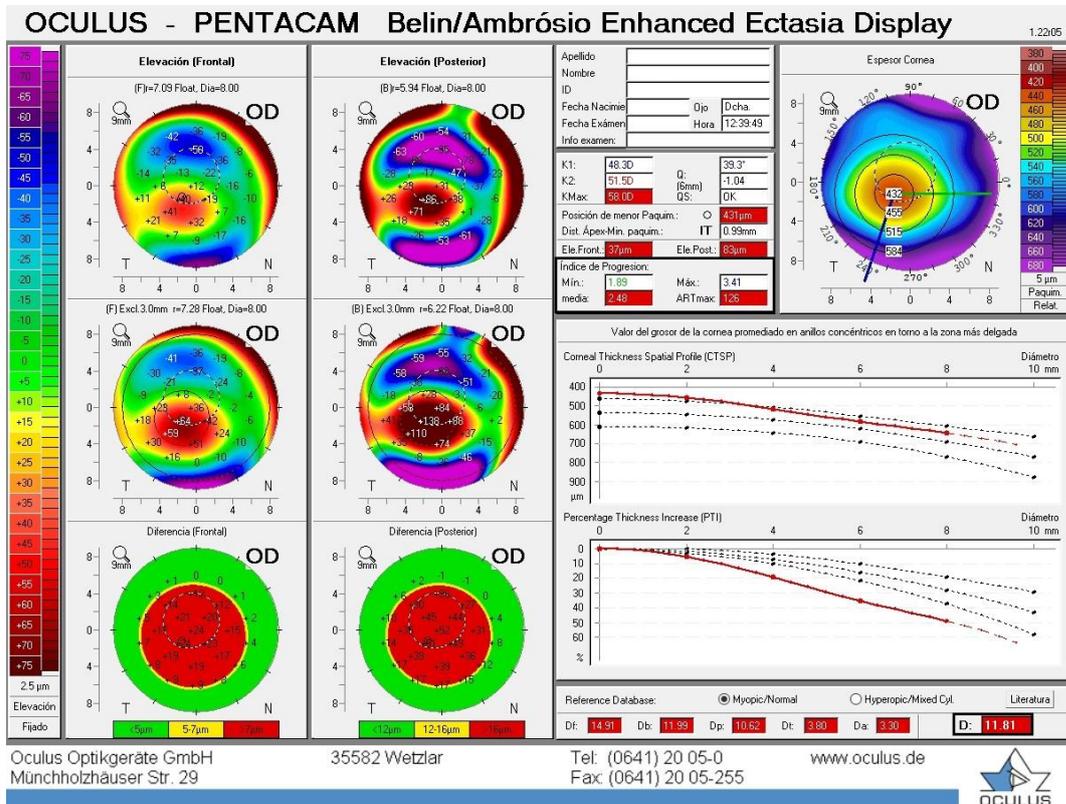


Figura 50. Análisis Berlin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display por topógrafo Pentacam. Fuente: base de datos.

6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se ha realizado un análisis estadístico usando el *software* para Windows SPSS, versión 25.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) y R, versión 3.5.1. (R core Team, 2018). El nivel de significación estadística aceptada ha sido $p < 0,05$.

Se ha llevado a cabo un análisis descriptivo, obteniéndose para las variables cualitativas, las frecuencias con sus correspondientes porcentajes y para las variables cuantitativas, se han calculado las medias junto a la desviación estándar.

Se ha realizado un análisis bivalente de los datos, previo test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la distribución normal o no de las variables. Se han comparado las medias mediante el test T de muestras independientes o U Mann-Whitney dependiendo si las variables siguen o no una distribución normal y ANOVA de un factor o test Kruskal-Wallis para más de dos muestras independientes.

Se ha estudiado la correlación entre las variables mediante coeficientes de correlación de Pearson o Spearman, según la distribución normal o no de las variables, respectivamente.

Se han calculado dos modelos predictivos: un modelo de regresión logístico binario para el diagnóstico de queratocono subclínico, donde se establece como variable dicotómica dependiente el grupo de córneas normales (grupo 1) y el grupo de queratoconos subclínicos (grupo 2) y un segundo modelo de regresión logístico binario para evaluar la limitación visual (LV) ($AVCC > 0,05$ unidades logMAR o $< 0,9$ en escala decimal), donde la presencia de LV o no fue la variable dependiente y como variables independientes, en ambos casos, todas las posibles variables topográficas. Los modelos de regresión logística binaria se calcularon por medio del método de selección por pasos (*forward-backwards*) y se expresaron en forma de un algoritmo:

$$\text{Logit } (p/1-p) = -a - x_1\beta_1 - x_2\beta_2 + x_3\beta_3$$

$$\text{Odds Ratio (OR)} = e^{-a - x_1\beta_1 - x_2\beta_2 + x_3\beta_3}$$

a = constante

x_1, x_2, x_3 = variables del modelo

$\beta_1, \beta_2, \beta_3$ = coeficientes del modelo

$p/1-p$ = Odds Ratio= razón entre la probabilidad de que un evento ocurra en relación a que no ocurra.

Una vez calculados los coeficientes, los modelos se validaron evaluando los factores de influencia de la varianza (VIF), que indican que la correlación entre las variables es baja cuando son menores de dos. Al modelo de regresión calculado se le aplica la prueba de Hosmer-Lemeshow, que si tiene un valor $p > 0,05$ indicará que existe un buen ajuste del modelo.

Además, se han calculado las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para evaluar el área bajo la curva (Área Bajo la Curva) de los modelos; éstas se aplican para evaluar la capacidad discriminatoria de los modelos.

Para terminar, se han calculado las matrices de confusión del grupo real frente al predicho, que estiman la exactitud, la precisión, la sensibilidad (S) y la especificidad (E) de los índices diagnósticos y las funciones de discriminación realizadas en el conjunto de validación.

7. RESULTADOS

7.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

7.1.1. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL QUERATOCONO

7.1.1.1. Características demográficas

El estudio comparó 205 ojos repartidos en tres grupos. En el grupo 1 o de pacientes normales, se incluyeron 82 pacientes (39,8%), en el grupo 2 de queratocono subclínico, se incluyeron 40 pacientes (19,4%) y en el grupo 3 de queratocono, se incluyeron 83 pacientes (40,3%). No existieron diferencias estadísticamente significativas en la lateralidad ($p = 0,08$, χ^2) ni en el sexo ($p = 0,37$, χ^2) al comparar entre los grupos (tabla 8).

En la figura 51 se presenta la distribución porcentual de pacientes por grupos. Podemos ver como la distribución de pacientes en el grupo normal y en el grupo de queratoconos es similar; siendo menor en el de queratoconos subclínicos, por su mayor dificultad de reclutamiento.

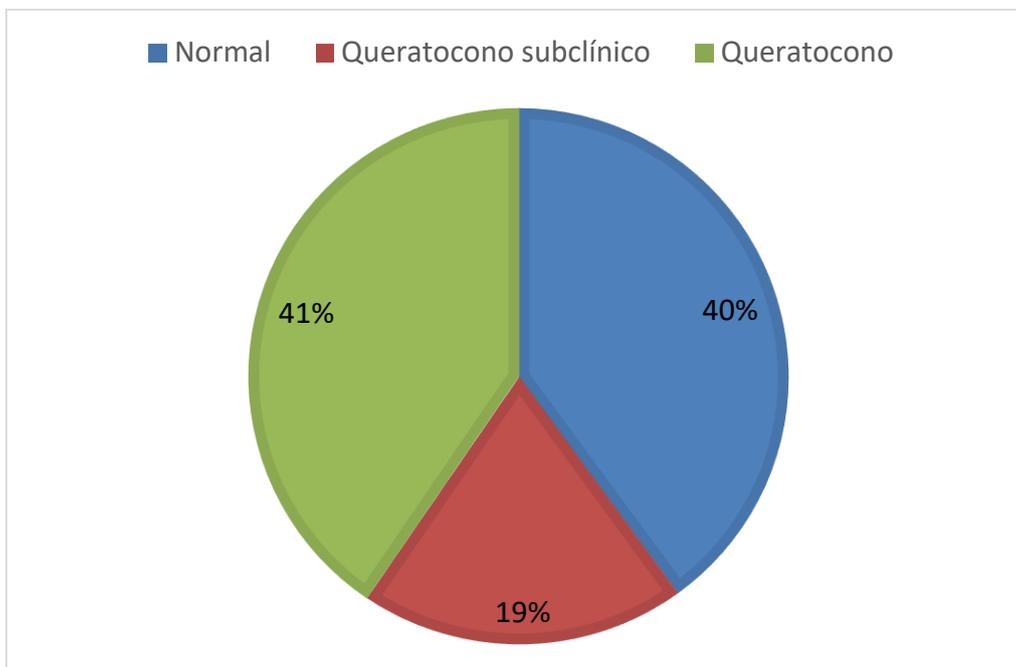


Figura 51. Distribución porcentual de pacientes por grupos.

Se comparó la normalidad de las variables cuantitativas de toda la base de datos con el test de Kolmogorov-Smirnov, obteniéndose una distribución no paramétrica de éstas ($p < 0,05$). Por ello, se utilizó el test U de Mann-Whitney para realizar comparación entre dos grupos y el test Kruskal-Wallis para comparación entre más de dos grupos.

La media de edad para el grupo normal fue de $40,3 \pm 21,3$ años. En pacientes con queratocono subclínico, la media de edad fue $36,3 \pm 12,2$ años. En pacientes con queratocono, la media de edad fue $38,4 \pm 13,8$ años. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p = 0,82$, Kruskal-Wallis), (tabla 8).

En la siguiente figura, se presenta la distribución de la edad media por grupos. Podemos ver como la edad media de los pacientes del grupo normal es mayor que la de los pacientes del grupo queratocono. En el grupo queratocono subclínico la edad media es menor que en el grupo queratocono, al ser un estadio previo de la enfermedad (fig.52).

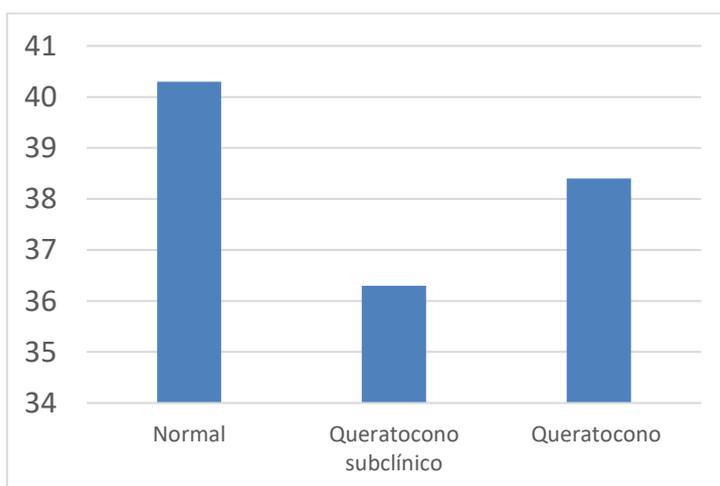


Figura 52. Distribución de la edad media por grupos.

La media de la esfera para córneas normales fue de $-0,36 \pm 3,02$ D; para queratocono subclínico $-1,06 \pm 1,71$ D y para queratocono $-3,71 \pm 4,71$ D. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis). Además, existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupo 1 y 2 ($p = 0,01$, U Mann-Whitney), (tabla 8).

La media del cilindro para córneas normales fue de $-1,82 \pm 2,15$ D; para queratocono subclínico $-1,19 \pm 0,99$ D y para queratocono $-2,95 \pm 1,46$ D. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis). Sin

embargo, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupo 1 y 2 ($p = 0,06$, U Mann-Whitney), (tabla 8).

La media del equivalente esférico para córneas normales fue de $-1,38 \pm 3,23$ D; para queratocono subclínico $-1,73 \pm 1,62$ D; y para queratocono $-4,84 \pm 4,61$ D. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis). Sin embargo, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupo 1 y 2 ($p = 0,25$, U Mann-Whitney), (tabla 8).

En la siguiente figura, se representan distribución de la esfera, del cilindro y del equivalente esférico medios para los tres grupos. Tanto la media de la esfera, del cilindro y del equivalente esférico aumentan con la historia natural de la enfermedad (fig. 53).

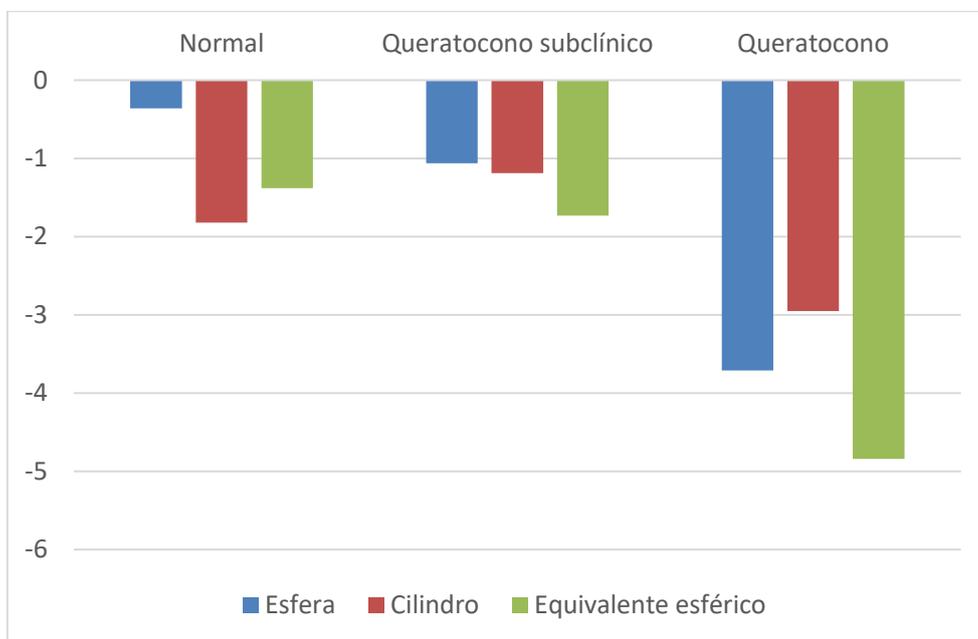


Figura 53. Distribución de la esfera, el cilindro y el equivalente esférico medios por grupos.

En cuanto a la agudeza visual con corrección (AVCC), la media en pacientes normales fue de $0,97 \pm 0,07$, para córneas con queratocono subclínico fue de $0,99 \pm 0,06$ y para queratoconos fue de $0,6 \pm 0,29$, si incluimos todos los estadios. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre las agudezas visuales corregidas de los grupos ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis). Sin embargo, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre normales y queratoconos subclínicos ($p = 0,22$, U Mann-Whitney), (tabla 8).

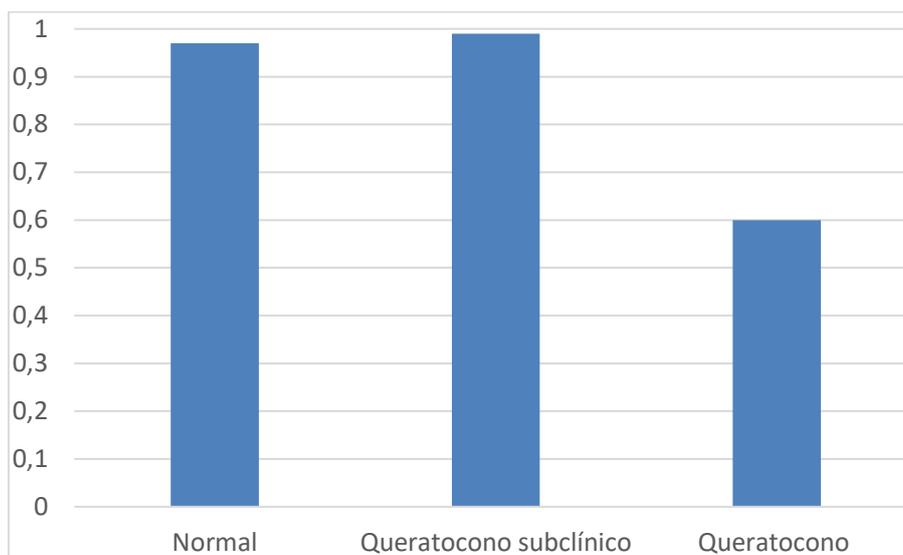


Figura 54. Distribución de la agudeza visual con corrección media por grupos.

En la figura anterior, podemos ver como la media de la agudeza visual con corrección de los pacientes del grupo normal y queratocono subclínico está conservada. Sin embargo, existe una disminución de la agudeza visual de los pacientes del grupo queratocono (fig. 54).

Tabla 8. Características demográficas por grupos.

	Normal	QCS	QC	Normales Vs QCS p-valor	Normales Vs QCS Vs QC p-valor
Pacientes n (%)	82 (39,8)	40 (19,4)	83 (40,3)		
Ojo Derecho n (%)	41 (50)	19 (47,5)	54 (65,1)		p = 0,08 (χ^2)
Izquierdo n (%)	41 (50)	21 (52,5)	29 (34,9)		
Sexo Hombre n (%)	36 (43,9)	23 (57,5)	40 (48,2)		p = 0,37 (χ^2)
Mujer n (%)	46 (56,1)	17 (42,5)	43 (51,8)		
Edad (media \pm DE) [Rango]	40,3 \pm 21,3 [18;77]	36,3 \pm 12,2 [18;64]	38,4 \pm 13,8 [18;72]		p = 0,82 [†]
Esfera (D) (media \pm DE) [Rango]	-0,36 \pm 3,02 [-8; 4,50]	-1,06 \pm 1,71 [-5,50; 3]	-3,71 \pm 4,71 [-16;6]	p = 0,01*	p < 0,05[†]
Cilindro (D) (media \pm DE) [Rango]	-1,82 \pm 2,15 [-6; 3,75]	-1,19 \pm 0,99 [-2,50; 2,75]	-2,95 \pm 1,46 [-6;1]	p = 0,06*	p < 0,05[†]
Equivalente esférico (D) (media \pm DE) [Rango]	-1,38 \pm 3,23 [-10; 5,50]	-1,73 \pm 1,62 [-5,50; 2,25]	-4,84 \pm 4,61 [-18; 4,50]	p = 0,25*	p < 0,05[†]
AVCC (escala decimal) (media \pm DE) [Rango]	0,97 \pm 0,07 [0,7;1]	0,99 \pm 0,06 [0,7;1]	0,6 \pm 0,29 [0,05; 1]	p = 0,22*	p < 0,05[†]

*U Mann-Whitney [†]Test Kruskal-Wallis.

p-valor < 0,05; D = dioptrías; DE = desviación estándar; AVCC = agudeza visual con corrección; QCS = queratocono subclínico; QC = queratocono.

7.1.1.2. Características topográficas

Se calcularon las medias y desviaciones típicas para las diferentes variables topográficas, paquimétricas y aberrométricas en los tres grupos: normales, queratocono subclínico y queratocono. En este último, se calculó para los cuatro grados de Amsler-Krumeich. Las de mayor significación clínica son presentadas en la tabla 10.

- **Topografía de la cara anterior**

Al hablar de la topografía de la cara anterior, la curvatura máxima (Kmax) media en pacientes normales fue 45,49 \pm 1,93 D; en pacientes con queratocono subclínico fue 45,91 \pm 1,97 D; en queratoconos grado I fue 50,13 \pm 3,13 D; en queratoconos grado II fue 57,01 \pm 3,36 D; en queratoconos grado III fue 62,34 \pm 4,23 D y en queratoconos grado IV

fue $71,76 \pm 9,54$ D. La media de la queratometría máxima de la cara anterior aumenta con la historia de la enfermedad.

- **Topografía de la cara posterior**

En cuanto a la topografía de la cara posterior, la curvatura media (Km, D) en pacientes normales fue $-6,25 \pm 0,22$ D; en pacientes con queratocono subclínico fue $-6,15 \pm 0,34$ D; en queratoconos grado I fue $-6,44 \pm 0,39$ D; en queratoconos grado II fue $-7,52 \pm 0,42$ D; en queratoconos grado III fue $-8,36 \pm 0,45$ D y en queratoconos grado IV fue $-8,94 \pm 0,76$ D. La media de la queratometría media de la cara posterior aumenta, en valor absoluto, con la evolución del grado de queratocono.

- **Paquimetría**

Si se estudia la paquimetría, el espesor corneal mínimo (ECMin) medio en pacientes normales fue $538,52 \pm 37,03$ μm , en pacientes con queratocono subclínico fue $503,68 \pm 26,62$ μm ; en queratoconos grado I fue $483,79 \pm 41,90$ μm ; en queratoconos grado II fue $441,42 \pm 42,47$ μm ; en queratoconos grado III fue $425,29 \pm 28,25$ μm y en queratoconos grado IV fue $381,14 \pm 19,51$ μm . Existe un adelgazamiento progresivo de la córnea desde pacientes normales hasta estadios avanzados del queratocono. Aunque los pacientes normales suelen presentar córneas con mayor espesor corneal, hay pacientes con córneas adelgazadas y que no presentarían queratocono; por tanto, el espesor corneal mínimo no nos serviría como índice diagnóstico independiente de la enfermedad.

- **Aberrometría corneal:**

Haciendo referencia a la aberrometría corneal, el coma anterior a 90° medio en pacientes normales fue $0,01 \pm 0,20$ μm , en pacientes con queratocono subclínico fue $0,50 \pm 0,43$ μm ; en queratoconos grado I fue $-1,64 \pm 1,04$ μm ; en queratoconos grado II fue $-2,22 \pm 1,32$ μm ; en queratoconos grado III fue $-2,78 \pm 2,10$ μm y en queratoconos grado IV fue $-3,49 \pm 2,79$ μm . La media del coma anterior a 90° disminuye desde el grupo normal hasta el grupo de queratoconos. Si bien, los pacientes normales presentan un coma anterior a 90° positivo o prácticamente nulo; los pacientes con queratocono presentan un coma anterior a 90° negativo y que aumenta, en valor absoluto, con la historia de la enfermedad.

En cuanto al coma posterior a 90° medio, en pacientes normales fue $-0,01 \pm 0,05$ μm , en pacientes con queratocono subclínico fue $0,11 \pm 0,10$ μm ; en queratoconos grado I fue

0,43±0,26 μm ; en queratoconos grado II fue 0,56±0,36 μm ; en queratoconos grado III fue 0,64±0,45 μm y en queratoconos grado IV fue 1,01±0,69 μm . La media del coma posterior a 90° aumenta desde el grupo normal hasta el grupo de queratoconos. Podemos decir que los pacientes normales presentan un coma posterior a 90° negativo o prácticamente nulo y que los pacientes con queratocono presentan un coma posterior a 90° positivo y que aumenta con la historia de la enfermedad.

A continuación, se presentan los diagramas de cajas y bigotes del coma anterior a 90° y del coma posterior a 90°, siendo las variables aberrométricas de mayor trascendencia en queratocono (figs. 55 y 56).

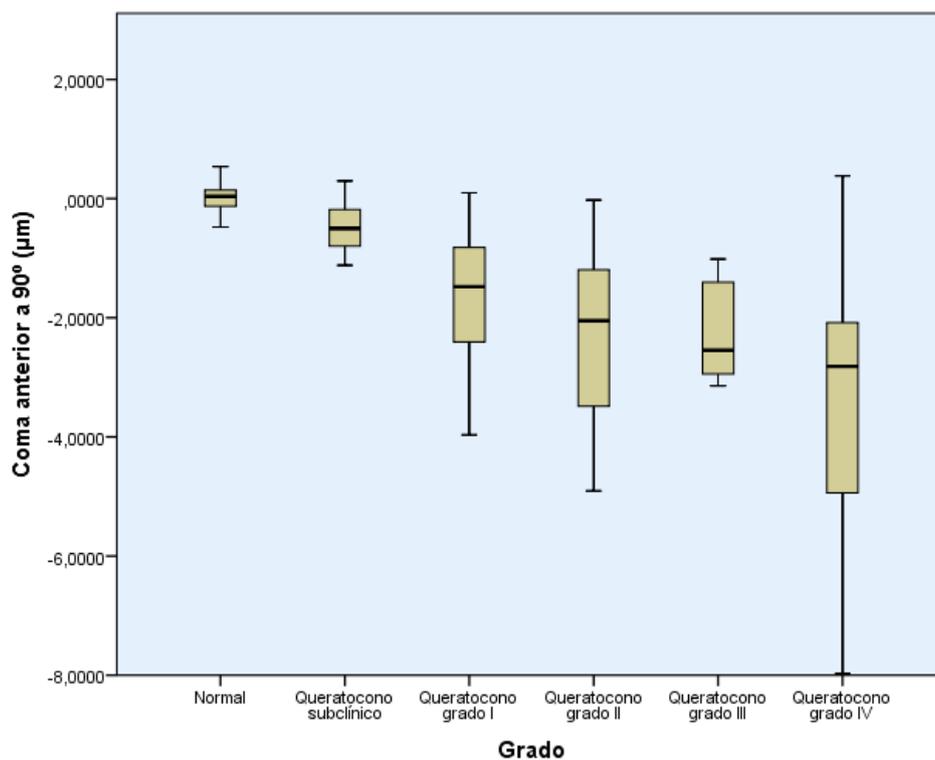


Figura 55. Diagrama de cajas y bigotes del coma anterior a 90° (μm) por grados.

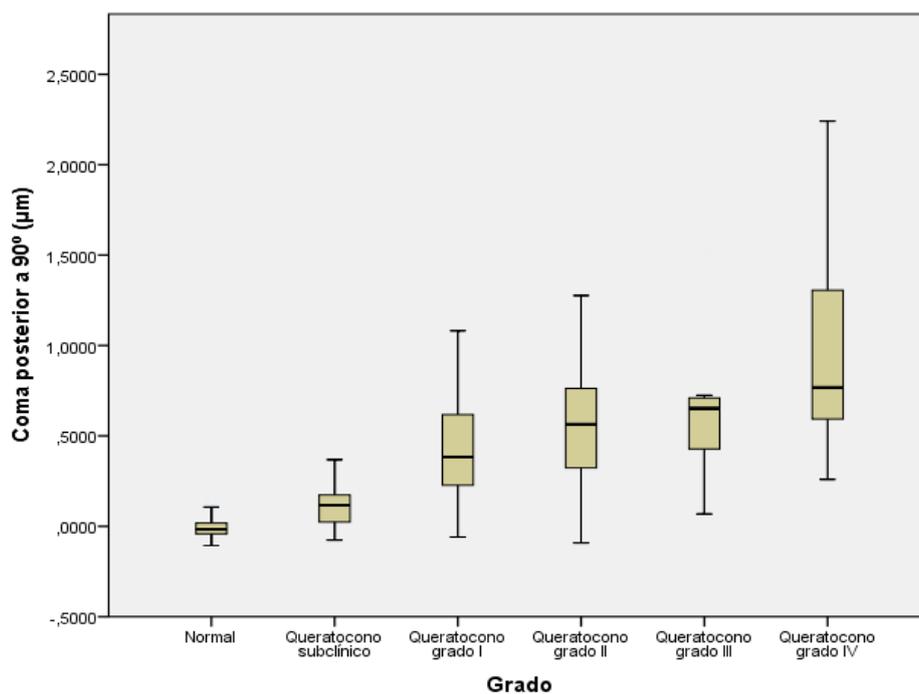


Figura 56. Diagrama de cajas y bigotes del coma posterior a 90° (μm) por grados.

7.1.2. LIMITACIÓN VISUAL DEL QUERATOCONO

7.1.2.1. Características demográficas

Otro de los objetivos principales de nuestro estudio sería poder determinar la presencia de LV en pacientes con queratocono mediante parámetros refractivos y topográficos. Para ello, seleccionamos solo los pacientes con queratocono: grupo 2 (QCS) y grupo 3 (QC) de nuestra base de datos (N =123).

Todos los ojos se clasificaron según su grado de LV según el estudio de Alió et al.⁸⁸, basado en la clasificación RETICS (Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud). En este trabajo, se calculó un modelo de regresión lineal de la AVCC y se estableció un sistema de clasificación del nivel de visión en queratocono en cuatro grupos según los percentiles. Los percentiles 25, 50 y 75 de la variable AVCC fueron 0,05, 0,19 y 0,40, respectivamente. Basándose en estos percentiles, se formaron 2 grupos, cada uno de los cuales representaba un grado de LV, de la siguiente manera:

- Queratoconos sin LV: queratoconos con AVCC $\leq 0,05$ unidades logMAR ($\geq 0,9$ en escala decimal) se clasificaron sin limitación visual.
- Queratoconos con LV: queratoconos con AVCC $> 0,05$ unidades logMAR ($< 0,9$ en escala decimal) fueron clasificados con limitación visual.

Según la definición de LV de Alió et al.⁸⁸, los queratoconos de nuestra base de datos (tanto QCS como QC) se dividieron en dos grupos:

- Grupo 1: Sin LV. Incluiría los QC o QCS con AVCC $\geq 0,9$ ($\leq 0,05$ unidades logMAR)
- Grupo 2: LV. Incluiría los QC o QCS con AVCC $< 0,9$ ($> 0,05$ unidades logMAR)

La distribución de ellos se presenta en la siguiente tabla 9.

Tabla 9. Características demográficas de los queratoconos según LV.

	Sin LV	LV	p-valor
Pacientes n (%)	63 (51,2)	60 (48,8)	
Edad (media ± DE)	36,30±11,86	39,18±14,60	p = 0,32*
Ojo Derecho n (%)	33 (52,4)	40 (66,7)	p = 0,11, χ^2
Izquierdo n (%)	30 (47,6)	20 (33,3)	
Sexo Hombre n (%)	36 (57,1)	27 (45,0)	p = 0,18, χ^2
Mujer n (%)	27 (42,9)	33 (55,0)	
Clasificación de Amsler-Krumeich			
QCS n (%)	40 (63,5)	0 (0)	p < 0,01, χ^2
Grado I n (%)	21 (33,3)	22 (36,7)	
Grado II n (%)	2 (3,2)	24 (40,0)	
Grado III n (%)	0 (0)	7 (11,7)	
Grado IV n (%)	0 (0)	7 (11,7)	
Parámetros refractivos			
Esfera (media ± DE)	-1,24±2,32	-4,80±5,42	p < 0,01*
Cilindro (media ± DE)	-1,49±1,14	-3,26±1,41	p < 0,01*
Equivalente esférico (media ± DE)	-1,96±2,28	-6,07±5,19	p < 0,01*
AVCC (media ± DE)			
Escala decimal	0,98±0,04	0,46±0,22	p < 0,01*
Escala LogMAR	0,01±0,19	0,43±0,30	p < 0,01*

*U Mann-Whitney; χ^2 = Chi cuadrado.

LV = Limitación Visual; QCS = Queratocono Subclínico; AVCC = agudeza visual con corrección; logMAR = logaritmo del mínimo ángulo de resolución; DE = desviación estándar.

Se seleccionaron 123 ojos de nuestra base de datos (QCS y QC) y se clasificaron según su limitación visual (LV). El grupo sin LV incluyó 63 pacientes (51,2%) y el grupo con LV incluyó 60 pacientes (48,8 %). No existieron diferencias estadísticamente significativas para la lateralidad ($p = 0,11$, χ^2) ni para el sexo ($p = 0,18$, χ^2) al comparar entre grupos.

En la siguiente figura se presenta la distribución de queratoconos según su limitación visual. Podemos observar que la distribución de queratoconos sin LV y con LV es similar (fig. 57).

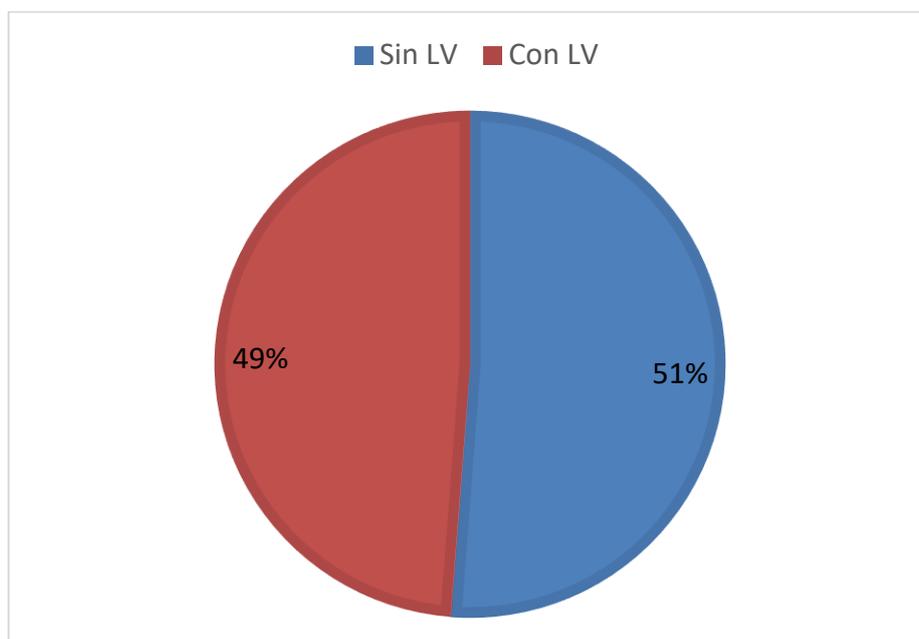


Figura 57. Distribución porcentual de queratoconos según LV

En el grupo sin LV se incluyeron 40 pacientes con QCS (63,5%), 21 queratoconos grado I (33,3%) y 2 queratoconos grado III (3,2%). En el grupo con LV se incluyeron 22 queratoconos grado I (36,7%), 24 queratoconos grado II (40%), 7 queratoconos grado III (11,7%) y 7 queratoconos grado IV (11,7%). Existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar entre los dos grupos ($p < 0,01$, χ^2).

Se comparó la normalidad de las variables cuantitativas de toda la base de datos con el test de Kolmogorov-Smirnov, obteniéndose una distribución no paramétrica de éstas ($p < 0,05$). Por ello, se utilizó el test U de Mann-Whitney para realizar comparación de medias entre los dos grupos.

La media de edad para el grupo sin LV fue de $36,30 \pm 11,86$ años. En queratoconos con LV, la media de edad fue $39,18 \pm 14,60$ años. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p = 0,32$, U Mann-Whitney).

En la siguiente figura, se presenta la distribución de la edad media de los queratoconos según LV. Podemos ver como la edad media de los queratoconos sin LV es menor que la edad media de los queratoconos con LV. En estos últimos existirá una mayor progresión de la enfermedad (fig. 58).

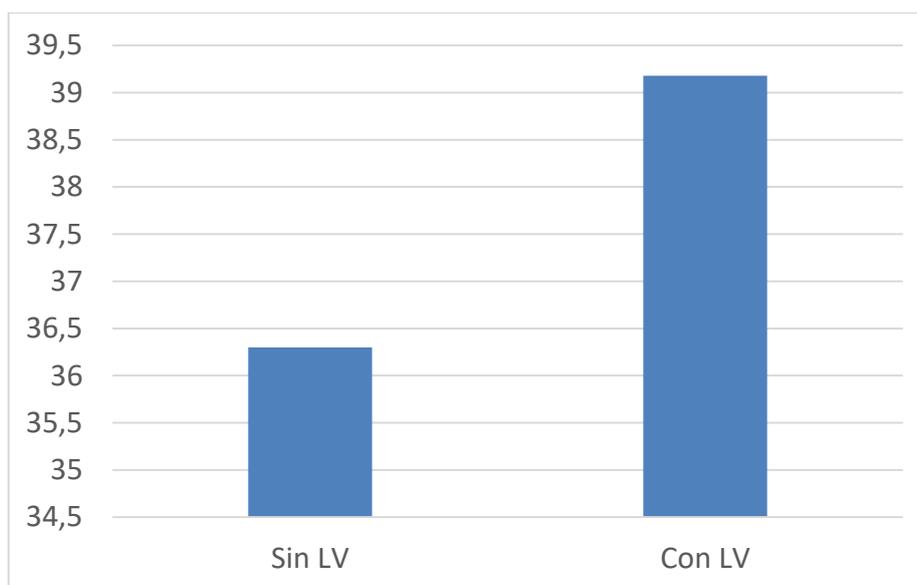


Figura 58. Distribución de la edad media de los queratoconos según LV

La media de la esfera para el grupo sin LV fue de $-1,24 \pm 2,32$ D. En queratoconos con LV, la media de esfera fue $-4,80 \pm 5,42$ D. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p < 0,01$, U Mann-Whitney).

La media del cilindro para el grupo sin LV fue de $-1,49 \pm 1,14$ D. En queratoconos con LV, la media de cilindro fue $-3,26 \pm 1,41$ D. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p < 0,01$, U Mann-Whitney).

La media del equivalente esférico para el grupo sin LV fue de $-1,96 \pm 2,28$ D. En queratoconos con LV, la media del equivalente esférico fue $-6,07 \pm 5,19$ D. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p < 0,01$, U Mann-Whitney).

En la siguiente figura, se representa la distribución de la esfera, del cilindro y del equivalente esférico medios para los tres grupos. Tanto la media de la esfera, del cilindro y del equivalente esférico aumentan con la presencia de LV (fig. 59).

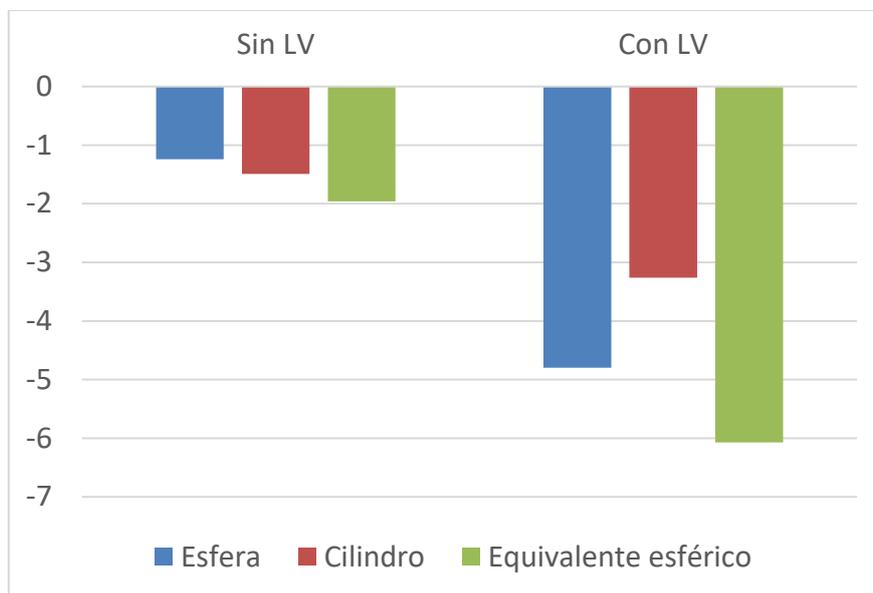


Figura 59. Distribución de la esfera, el cilindro y el equivalente esférico medios de los queratoconos según LV

La media de la AVCC en escala decimal para el grupo sin LV fue de $0,98 \pm 0,04$. En queratoconos con LV, la media de la AVCC en escala decimal fue $0,46 \pm 0,22$. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p < 0,01$, U Mann-Whitney).

La media de la AVCC en escala LogMAR para el grupo sin LV fue de $0,01 \pm 0,19$. En queratoconos con LV, la media de la AVCC en escala LogMAR fue $0,43 \pm 0,30$. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p < 0,01$, U Mann-Whitney).

7.1.2.2. Características topográficas

Se calcularon las medias y desviaciones típicas para las diferentes variables topográficas, paquimétricas y aberrométricas en los queratoconos según LV. Las de mayor significación clínica son presentadas en la tabla 15.

- **Topografía de la cara anterior**

La curvatura máxima (Kmax) media en queratoconos sin LV fue $47,36 \pm 3,49$ D; en queratoconos con LV fue $57,16 \pm 7,76$ D. Existe un aumento de curvatura corneal anterior con el grado de LV del queratocono.

- **Topografía de la cara posterior**

La curvatura mayor (K2) de la cara posterior en queratoconos sin LV fue de $-6,52 \pm 0,50$ D; en queratoconos con LV fue $-7,80 \pm 1,07$ D. Existe un aumento, en valor absoluto, de curvatura mayor posterior con el grado de LV del queratocono.

- **Paquimetría**

El espesor corneal mínimo (ECMin) en queratoconos sin LV fue $497,13 \pm 32,55$ μm ; en queratoconos con LV fue $445,88 \pm 50,52$ μm . Existe un adelgazamiento corneal con el grado de LV del queratocono.

- **Aberrometría**

El coma anterior a 90° en queratoconos sin LV fue $-0,87 \pm 0,85$ μm ; en queratoconos con LV fue $-2,29 \pm 1,62$ μm . Existe un aumento del coma anterior 90° , en valor absoluto, con el grado de LV del queratocono.

El coma posterior a 90° en queratoconos sin LV fue $0,23 \pm 0,24$ μm ; en queratoconos con LV fue $0,58 \pm 0,42$ μm . Existe un aumento del coma posterior 90° con signo positivo con el grado de LV del queratocono.

A continuación, se presentan los diagramas de cajas y bigotes para el coma anterior a 90° y coma posterior a 90° según la LV (figs. 60 y 61).

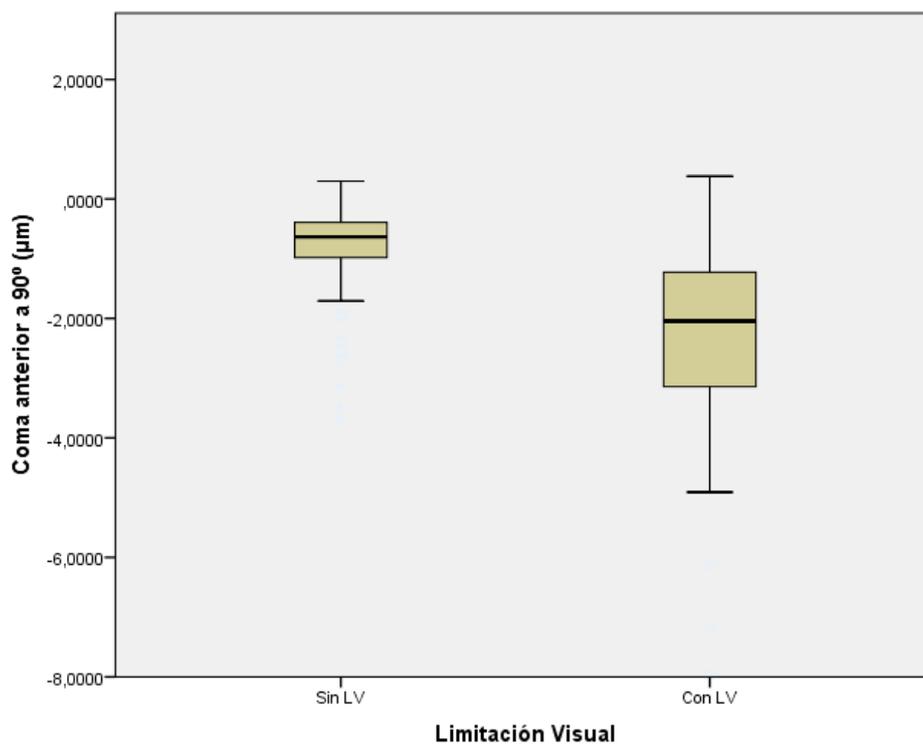


Figura 60. Diagrama de cajas y bigotes del coma anterior a 90° (μm) según LV en queratocono.

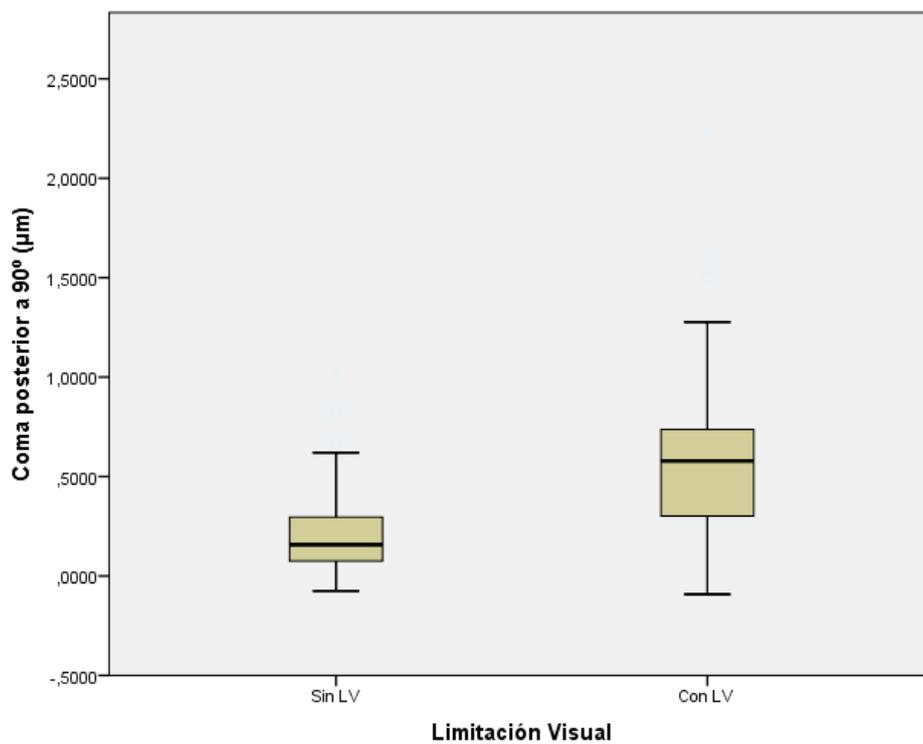


Figura 61. Diagrama de cajas y bigotes del coma posterior a 90° (μm) según LV en queratocono.

7.2. ANÁLISIS BIVARIANTE

7.2.1. DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL QUERATOCONO

Se realizó un análisis bivalente entre el grupo de córneas normales frente al grupo de queratocono subclínico, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para el espesor corneal central (ECC), espesor corneal mínimo (ECMin), coordenada “y” del espesor corneal mínimo, RMS HOA, coma anterior a 90°, coma posterior a 90° y coma total corneal a 90° ($p < 0,05$, U Mann-Whitney), (Tabla 10). De este análisis, se extrae que los parámetros paquimétricos y el coma a 90° son los valores topográficos de mayor relevancia para diferenciar entre córneas normales y estadios precoces de queratocono.

Al comparar entre el grupo de normales frente al grupo de queratoconos, incluyendo todos los grados, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para todos los índices topográficos ($p < 0,05$, U Mann-Whitney) excepto para el eje de la curvatura menor anterior (K1 Eje anterior), eje de la curvatura mayor posterior (K2 Eje posterior), coordenadas del espesor corneal mínimo (x, y), astigmatismo secundario corneal 0°, trefoil a 0° (Z3⁻³) y tetrafoil a 22,5° (Z4⁻⁴) (Tabla 10). La interpretación de estos resultados permite afirmar que la mayor parte de parámetros topográficos son diferentes entre pacientes normales y queratoconos establecidos.

En la tabla 11, se presentan las medias y desviaciones típicas para los diferentes índices diagnósticos de queratocono (IVA, IHD, ARTmax, PPI, BAD-D) en los tres grupos: normales, queratocono subclínico y queratocono. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre grupo normal y grupo de queratoconos subclínicos y entre grupo normal y queratoconos para todos los índices diagnósticos ($p < 0,05$, U Mann-Whitney).

Tabla 10. Principales parámetros topográficos de Pentacam y análisis bivariante.

	Normal	Queratocono subclínico	Queratocono				QCS Vs	QC Vs
			Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	Controles	Controles
Topografía cara anterior								
Km	43,55±1,43	43,37±1,55	44,67±1,66	49,99±1,57	53,99±0,70	58,14±2,72	0,62	<0,05
Kmax	45,49±1,93	45,91±1,97	50,13±3,13	57,01±3,36	62,34±4,23	71,76±9,54	0,29	<0,05
Topografía cara posterior								
Km	-6,25±0,22	-6,15±0,34	-6,44±0,39	-7,51±0,42	-8,36±0,45	-8,94±0,75	0,07	<0,05
Paquimetría								
ECC	543,76±36,42	515,20±27,60	496,00±40,88	445,42±58,27	436,00±33,72	399,00±35,06	<0,05	<0,05
ECMin	538,52±37,03	503,68±26,62	483,79±41,90	441,42±42,47	425,29±28,25	381,14±19,51	<0,05	<0,05
Aberrometría corneal								
RMS HOA	0,52±0,23	0,69±0,32	1,74±1,02	2,48±1,06	3,32±1,92	5,09±2,14	<0,05	<0,05
Coma Ant 90°	0,01±0,20	0,50±0,43	-1,64±1,04	-2,22±1,32	-2,78±2,10	-3,49±2,79	<0,05	<0,05
Coma Post 90°	-0,01±0,05	0,11±0,10	0,43±0,26	0,56±0,36	0,64±0,45	1,01±0,69	<0,05	<0,05
Coma Cornea 90°	0,01±0,21	-0,40±0,32	-1,44±0,93	-1,99±1,18	-2,58±2,01	-3,46±2,54	<0,05	<0,05
Trefoil 0°	0,04±0,19	0,08±0,22	0,09±0,34	-0,17±0,41	0,07±0,47	-0,05±0,80	0,40	0,21
Aberr esf	0,21±0,14	0,18±0,16	0,18±0,26	-0,47±0,39	-0,91±0,51	-1,77±1,27	0,20	<0,05

Km = queratometría media; Kmax = queratometría máxima; ECC = espesor corneal central; ECMin = espesor corneal mínimo; RMS HOA = raíz cuadrática media de las aberraciones de alto orden; QCS = queratocono subclínico; QC = queratocono.

Tabla 11. Principales índices diagnósticos de queratocono y análisis bivalente.

	Normal	Queratocono subclínico	Queratocono				QCS Vs Controles	QC Vs Controles
			Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV	U Mann- Whitney (<i>p</i> - valor)	U Mann- Whitney (<i>p</i> - valor)
Índices diagnósticos de queratocono								
IVA	0,16±0,09	0,28±0,14	0,68±0,40	0,88±0,38	1,09±0,61	1,28±0,51	<0,05	<0,05
IHD	0,01±0,01	0,03±0,14	0,08±0,47	0,12±0,06	0,17±0,10	0,25±0,13	<0,05	<0,05
ARTmax	429,01±79,10	306,98±92,72	212,53±69,32	146,55±36,23	113,71±27,20	67,43±26,44	<0,05	<0,05
PPI	0,99±0,12	1,21±0,21	5,92±27,97	2,24±0,42	2,86±0,66	4,14±1,20	<0,05	<0,05
BAD-D	1,23±0,60	2,79±1,02	5,30±2,49	9,16±2,51	12,48±1,77	17,39±6,17	<0,05	<0,05

IVA = índice de asimetría vertical; IHD = Índice de descentración de la altura; ARTmax = Máximo espesor relacional de Ambrósio; PPI = Índice de progresión paquimétrico; BAD-D = *Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display*; QCS = queratocono subclínico; QC = queratocono

7.2.1.1. Análisis de correlación

Se realizó un análisis de correlación entre las variables topográficas de curvatura de la cara anterior (Kmax), curvatura de la cara posterior (Km), paquimetría (ECMin) y aberrometría (coma anterior a 90° y coma posterior a 90°) para los tres grupos (normales, QCS y QC). De esta forma, se estudió el grado de correlación entre variables topográficas según patología. Este análisis se realizó por medio del coeficiente de correlación de Spearman (r o rho Spearman), por la distribución no paramétrica de las variables (test de Kolmogorov-Smirnov, $p > 0,05$).

- **Pacientes normales:**

En los pacientes normales, existe una correlación moderada y negativa entre la curvatura máxima anterior (Kmax) y la curvatura media de la cara posterior (Km) ($r = -0,78$, $p < 0,01$). Es decir, existe una disminución de la curvatura media de la cara posterior con el aumento de la curvatura máxima anterior en pacientes normales. La variabilidad de la curvatura media de la cara posterior que es explicada por la curvatura máxima de la cara anterior sería del 60% ($R^2 = 0,60$).

Además, existe una correlación débil y positiva entre el espesor corneal mínimo (ECMin) y el coma posterior a 90° ($r = 0,26$, $p = 0,02$). Es decir, existe un aumento del coma posterior a 90° con el adelgazamiento corneal en pacientes normales. La variabilidad del coma posterior a 90° que es explicada por la paquimetría sería del 7% ($R^2 = 0,07$).

Por último, existe una correlación débil y negativa entre el coma anterior a 90° y el coma posterior a 90° ($r = -0,47$, $p < 0,01$). Es decir, existe un aumento del coma posterior a 90° con la disminución del coma anterior a 90° en pacientes normales. La variabilidad del coma posterior a 90° que es explicada por el coma anterior a 90° sería del 22% ($R^2 = 0,22$).

En la tabla 12, se representa la correlación entre las variables topográficas para pacientes normales:

Tabla 12. Correlación entre las variables topográficas para pacientes normales.

	Kmax	Km	ECMin	Coma ant 90°	Coma post 90°
Kmax	1	-0,78*	0,04	<0,01	-0,10
Km	-0,78*	1	-0,20	0,19	-0,02
ECMin	0,04	-0,20	1	-0,01	0,26*
Coma ant 90°	<0,01	0,19	-0,01	1	-0,47*
Coma post 90°	-0,10	-0,02	0,26*	-0,47*	1

r = coeficiente de correlación (rho de Spearman); *p-valor < 0,05;

Kmax = queratometría máxima; Km = queratometría media posterior; ECMin = espesor corneal mínimo; Coma ant 90° = coma anterior a 90°; Coma post 90° = coma posterior a 90°.

- **Queratocono subclínico:**

En los QCS, existe una correlación moderada y negativa entre la curvatura máxima anterior (Kmax) y coma anterior a 90° ($r = -0,50$, $p < 0,01$). Es decir, existe una disminución del coma anterior a 90° con el aumento de la curvatura máxima anterior en queratoconos subclínicos. La variabilidad del coma anterior a 90° que es explicada por la curvatura máxima de la cara anterior sería del 25% ($R^2 = 0,25$).

Además, existe una correlación moderada y positiva entre la curvatura máxima anterior (Kmax) y el coma posterior a 90° ($r = 0,53$, $p < 0,01$). Es decir, existe un aumento del coma posterior a 90° con el aumento de la curvatura máxima en QCS. La variabilidad del coma posterior a 90° que es explicada por la curvatura máxima sería del 28,5% ($R^2 = 0,285$).

Por último, existe una correlación moderada y negativa entre el coma anterior a 90° y el coma posterior a 90° ($r = -0,77$, $p < 0,01$). Es decir, existe un aumento del coma posterior a 90° con la disminución del coma anterior a 90° en QCS. La variabilidad del coma posterior a 90° que es explicada por el coma anterior a 90° sería del 59,9% ($R^2 = 0,599$).

En la tabla 13, se presenta la correlación entre las variables topográficas para QCS:

Tabla 13. Correlación entre las variables topográficas para QCS.

	Kmax	Km	ECMin	Coma ant 90°	Coma post 90°
Kmax	1	-0,29	-0,09	-0,50*	0,53*
Km	-0,29	1	-0,30	-0,14	-0,01
ECMin	-0,09	-0,29	1	0,06	-0,03
Coma ant 90°	-0,50*	-0,14	0,06	1	-0,77*
Coma post 90°	0,53*	-0,01	-0,03	-0,77*	1

r = coeficiente de correlación (rho de Spearman); *p-valor < 0,05;

Kmax = queratometría máxima; Km = queratometría media posterior; ECMin = espesor corneal mínimo;

Coma ant 90° = coma anterior a 90°; Coma post 90° = coma posterior a 90°.

- **Queratocono manifiesto:**

En los QC manifiestos, existe una correlación moderada y negativa entre la curvatura máxima anterior (Kmax) con la curvatura media posterior (Km) ($r = -0,80$, $p < 0,01$), con el espesor corneal mínimo ($r = -0,68$, $p < 0,01$) y con el coma anterior a 90° ($r = -0,61$, $p < 0,01$) y positiva con el coma posterior a 90° ($r = -0,60$, $p < 0,01$). Es decir, existe una disminución de la Km, del ECMin y del coma anterior a 90° y un aumento del coma posterior a 90° con el aumento de la curvatura máxima anterior en queratoconos manifiestos. La curvatura máxima anterior explicaría una variabilidad del 64% de la Km ($R^2 = 0,64$), del 46% del ECMin ($R^2 = 0,46$), del 37% del coma anterior a 90° ($R^2 = 0,37$) y del 36% del coma posterior a 90° ($R^2 = 0,36$) en QC.

Además, existe una correlación moderada y positiva entre la curvatura media posterior (Km) y el ECMin ($r = 0,57$, $p < 0,01$) en QC. Es decir, existe un adelgazamiento corneal con la disminución de la curvatura media posterior en QC. La variabilidad del ECMin que es explicada por la curvatura media posterior sería del 32% ($R^2 = 0,32$) en QC.

Existe una correlación débil y positiva entre el ECMin y el coma anterior a 90° ($r = 0,33$, $p < 0,01$) en el QC. Es decir, existe una disminución del coma anterior a 90° con el adelgazamiento corneal en el QC. La variabilidad del coma anterior a 90° que es explicada por el ECMin sería del 11% ($R^2 = 0,11$). Además, existe una correlación débil y negativa entre el ECMin y el coma posterior a 90° ($r = -0,32$, $p < 0,01$) en el QC. Es decir, existe un aumento del coma posterior a 90° con el adelgazamiento corneal en el QC. La

variabilidad del coma posterior a 90° que es explicada por el ECMin sería del 10% ($R^2 = 0,10$).

Por último, existe una correlación fuerte y negativa entre el coma anterior a 90° y el coma posterior a 90° ($r = -0,93$, $p < 0,01$) en el queratocono manifiesto. Es decir, existe un aumento del coma posterior a 90° con la disminución del coma anterior a 90° en QC. La variabilidad del coma posterior a 90° que es explicada por el coma anterior a 90° sería del 86,3% ($R^2 = 0,863$) en el QC manifiesto.

En la tabla 14, se recoge el análisis de correlación entre las variables topográficas para QC manifiesto:

Tabla 14. Correlación entre las variables topográficas para QC manifiesto.

	Kmax	Km	ECMin	Coma ant 90°	Coma post 90°
Kmax	1	-0,80*	-0,68*	-0,61*	0,60*
Km	-0,80*	1	0,57*	0,24*	-0,25*
ECMin	-0,68*	0,57*	1	0,33*	-0,32*
Coma ant 90°	-0,61*	0,24*	0,33*	1	-0,93*
Coma post 90°	0,60*	-0,25*	-0,32*	-0,93*	1

r = coeficiente de correlación (rho de Spearman); * p -valor $< 0,05$;

Kmax = queratometría máxima; Km = queratometría media posterior; ECMin = espesor corneal mínimo;

Coma ant 90° = coma anterior a 90°; Coma post 90° = coma posterior a 90°.

Se puede interpretar con estos resultados, que no existe correlación o esta es muy débil entre los parámetros topográficos, paquimétricos y aberrométricos estudiados en pacientes normales. En pacientes con estadios preclínicos de queratocono empieza a existir una correlación, pero débil, entre curvatura corneal anterior y comas verticales. Es en queratoconos avanzados y manifiestos en los que existe una correlación moderada o fuerte entre variables topográficas, paquimétricas y aberrométricas; tomando aquí importancia la correlación entre coma anterior a 90° y coma posterior a 90°.

7.2.2. LIMITACIÓN VISUAL DEL QUERATOCONO

Se realizó un análisis bivalente entre el grupo de queratoconos sin LV frente al grupo con LV. Se comparó la normalidad de las variables cuantitativas de toda la base de datos con el test de Kolmogorov-Smirnov, obteniéndose una distribución no paramétrica de estas ($p < 0,05$). Por ello, se utilizó el test U de Mann-Whitney para realizar comparación de medias entre los dos grupos. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para todas las variables topográficas ($p < 0,01$, U Mann-Whitney), (Tabla 15).

Tabla 15. Análisis bivalente según LV del queratocono.

	Sin LV	Con LV	Sin LV Vs Con LV (p-valor)
Topografía cara anterior			
Kmax	47,36±3,49	57,16±7,76	< 0,01*
Topografía cara posterior			
K2 posterior	-6,52±0,50	-7,80±1,07	< 0,01*
Paquimetría			
ECMin	497,13±32,55	445,88±50,52	< 0,01*
Aberrometría			
RMS HOA	1,01±0,76	2,70±1,62	< 0,01*
Coma anterior a 90°	-0,87±0,85	-2,29±1,62	< 0,01*
Coma posterior a 90°	0,23±0,24	0,58±0,42	< 0,01*
Aberración esférica	0,17±0,22	-0,45±0,80	< 0,01*

*U Mann-Whitney. *p-valor < 0,05.

LV = Limitación visual; Kmax = Queratometría máxima; K2 posterior = Queratometría más curva posterior; ECMin = Espesor corneal mínimo; RMS HOA = raíz cuadrática media de las aberraciones de alto grado.

7.2.2.1. Análisis de correlación

En la tabla 16 se presenta la correlación de los principales índices topográficos, paquimétricos y aberrométricos con la LV. Debido a la distribución no paramétrica de las variables, se calculó por el coeficiente de correlación de Spearman.

Tabla 16. Correlación de los parámetros refractivos y topográficos con la LV.

	r (p-valor)	R ²
Refracción		
Esfera	-0,38 (<0,01)	0,15
Cilindro	-0,60 (<0,01)	0,36
Equivalente esférico	-0,50 (<0,01)	0,24
Topografía de la superficie anterior		
Kmax	0,73 (<0,01)	0,53
Topografía de la superficie posterior		
K2 posterior	-0,63 (<0,01)	0,39
Paquimetría		
ECMin	-0,51 (<0,01)	0,26
Aberrometría corneal		
RMS HOA	0,67 (<0,01)	0,45
Coma a 90°	-0,57 (<0,01)	0,32
Coma anterior a 90°	-0,54 (<0,01)	0,29
Coma posterior a 90°	0,51 (<0,01)	0,26
Aberración esférica	-0,50 (<0,01)	0,25

r = coeficiente de correlación (rho de Spearman); *p-valor < 0,05; R² = coeficiente de determinación.

LV = limitación visual; Kmax = queratometría máxima; K2 = queratometría más curva posterior; ECMin = espesor corneal mínimo; RMS HOA = raíz media cuadrática de las aberraciones de alto orden.

La LV se encuentra correlacionada con el equivalente esférico (r = -0,50 p < 0,01; R² = 0,24), la curvatura máxima de la cara posterior (K2) (r = -0,63, p < 0,01; R² = 0,39) y con RMS HOA (r = 0,67, p < 0,01; R² = 0,45). La aberración corneal con mayor correlación con la LV fue el coma total a 90° (r = - 0,57, p < 0,01; R² = 0,32).

7.3. ANÁLISIS DE REGRESIÓN

7.3.1. DISEÑO DEL MODELO PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE PACIENTES CON QUERATOCONO

El objetivo principal de nuestro estudio sería poder diferenciar entre pacientes normales (grupo 1) y pacientes con QCS (grupo 2). Para ello, se seleccionaron solo ambos grupos en nuestra base de datos (N =122). Esto permitirá discriminar los estadios subclínicos de la enfermedad.

Se consideró como variable dependiente dicotómica córneas normales y QCS, la cual la categorizamos con 0 y 1, respectivamente. Como variables independientes se incluyeron Kmax, Q, ECMin, coma anterior a 0°, coma posterior a 0°, coma anterior a 90°, coma posterior a 90°, trefoil a 0°, trefoil a 30°, tetrafoil a 0°, tetrafoil a 22,5° y aberración esférica. Los resultados obtenidos del análisis bivariante se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 17. Análisis bivariante para normales Vs QCS.

Variable	U Mann-Whitney (<i>p</i>-valor)
Kmax	0,29
ECMin	<0,01
Coma anterior a 0°	0,79
Coma posterior a 0°	0,72
Coma anterior a 90°	<0,01
Coma posterior a 90°	<0,01
Trefoil a 0°	0,40
Trefoil a 30°	0,16
Tetrafoil a 0°	0,87
Tetrafoil a 22,5°	0,82
Aberración esférica	0,20

p-valor < 0,05.

Kmax = Queratometría máxima (D); ECMin = espesor corneal mínimo (µm).

Se realizó una regresión logística binaria por el método *forward-backwards* introduciendo las variables y evaluando su significación estadística. Los resultados obtenidos se representan en la tabla 18.

Existen diferencias estadísticamente significativas para el ECTMin, el coma posterior a 90° ($p < 0,05$) y el coma anterior a 90° ($p < 0,1$), al comparar grupo normal y grupo de QCS.

Sabiendo que los $\text{Exp}(\beta)$ son las odds ratios, se puede afirmar que existe una asociación negativa entre el grupo QCS y ECTMin ($\beta = -0,05$; $\text{Exp}(\beta)$ o OR = 0,95). Es decir, el incremento en una unidad (1 μm) en el ECTMin disminuye la probabilidad de padecer queratocono subclínico en un 5% (OR=0,95).

Existe una asociación fuerte y negativa entre el grupo QCS y el coma anterior a 90° ($\beta = -4,13$; $\text{Exp}(\beta)$ o OR = 0,02). Es decir, el coma anterior en estos pacientes, tal como se ha visto en otros apartados, se negativiza conforme avanza el estadio de queratocono y la presencia de un coma anterior positivo a 90° disminuye en un 98% (OR= 0,02) la probabilidad de queratocono subclínico.

Existe una asociación fuerte y positiva entre el grupo QCS y el coma posterior a 90° ($\beta = 24,97$; $\text{Exp}(\beta)$ o OR = 69.920.300.645). Es decir, si se aumenta el coma posterior 90° en una unidad (1 μm), y todos los valores de las otras variables del modelo permanecen constantes, los odds de QCS (probabilidad de tener QCS sobre la probabilidad de ser normal) aumentan más de 100 veces. Parece que sería la variable determinante del modelo.

Tabla 18. Modelo de regresión logística binaria para el diagnóstico precoz de queratocono con todas las variables.

Variable	β	DE	Wald	gl	p-valor	Exp(β) (OR)
Kmax	-0,11	0,18	0,39	1	0,53	0,90
Q	-1,1	1,81	0,37	1	0,54	0,33
ECMin	-0,05	0,01	12,77	1	0,00*	0,95
Coma Ant 0°	1,65	2,51	0,43	1	0,51	5,19
Coma Post 0°	-14,65	10,81	1,84	1	0,18	0,00
Coma Ant 90°	-4,13	2,15	3,68	1	0,06**	0,02
Coma Post 90°	24,97	9,02	7,67	1	0,01*	69.920.300.645
Trefoil 0°	-1,56	1,79	0,75	1	0,39	0,21
Trefoil 30°	-0,81	1,59	0,26	1	0,61	0,44
Tetrafoil 0°	-0,02	2,22	0,00	1	0,99	0,98
Tetrafoil 22,5°	2,15	4,27	0,25	1	0,61	8,59
Aberr. Esf.	-3,90	3,73	1,10	1	0,29	0,02
Constante	27,81	10,56	6,94	1	0,01	1.199.896.240.521,74

*p-valor < 0,05; **p-valor < 0,1; Variable dependiente = Normal vs QCS; DE = desviación estándar; gl = grados de libertad; OR = odds ratio; Kmax = curvatura máxima; Q = asfericidad; ECMin = espesor corneal mínimo; Aberr. Esf. = aberración esférica.

El criterio inicial para la selección de las variables del modelo fue el p – valor. Posteriormente, el criterio de selección del modelo propuesto se realizó por criterios de información, en concreto, con el criterio de información de Akaike (AIC). El AIC se utiliza para la selección del modelo menos complejo y con mayor capacidad predictiva a partir de una base de datos, siendo el modelo preferido el que tiene el valor mínimo de AIC. En nuestro caso, el valor de AIC fue de 79,10 para el modelo propuesto.

En la tabla 19 se presenta el modelo propuesto con sus variables y los coeficientes de la ecuación, incluyendo sus Odds Ratio (OR) (Exp(β)).

Se calcularon los valores de los puntos de corte de las variables del modelo: ECTMin 527 μm , coma anterior a 90° -0,16 RMS (μm), coma posterior a 90° 0,03 RMS (μm), basándonos en los valores medios para cada parámetro.

Tabla 19. Coeficientes del modelo de regresión logística binaria para el diagnóstico precoz de queratocono.

Coeficientes	β	Exp(β)(OR)	DE	Z-valor	Pr(> z)
Constante	-1,89	0,15	0,59	-3,19	0,00*
Coma ant 90°_cent	-2,47	0,08	1,57	-1,57	0,11
ECTMin527_cent	-0,04	0,96	0,01	-3,46	0,00*
Coma post 90°_cent	19,03	183.917.896	6,81	2,8	0,01*

*p<0,05, Criterio de información de Akaike (AIC) = 79,10; Coma ant 90°_cent = Coma ant 90°-0,16, ECTMin527_cent = ECTMin-527, Coma post 90°_cent = Coma post 90°-0,03.

El modelo para el diagnóstico precoz del queratocono propuesto se expresaría en forma de algoritmo:

$$\text{Logit} (p/1-p) = -1,89 - 2,47\beta_1 - 0,04\beta_2 + 19,03\beta_3$$

$$\text{Odds Ratio (OR)} = e^{-1,89 - 2,47\beta_1 - 0,04\beta_2 + 19,03\beta_3}$$

p = probabilidad de queratocono subclínico

$$\beta_1 = \text{Coma anterior a } 90^\circ - 0,16$$

$$\beta_2 = \text{ECTMin-527}$$

$$\beta_3 = \text{Coma posterior a } 90^\circ - 0,03$$

Donde p es la probabilidad de tener QCS y (p/1-p) es la Odds Ratio (OR) que hace referencia a la probabilidad de QCS dividida entre la probabilidad de caso normal (1 – p).

7.3.1.1. Interpretación del efecto de cada variable seleccionada del modelo:

El incremento del espesor corneal mínimo (por encima de 527 μm), del coma anterior a 90° con signo positivo (por encima de -0,16 RMS (μm)) y del coma posterior a 90° con signo negativo (por debajo de 0,03 RMS (μm)) disminuye la probabilidad de queratocono subclínico. La probabilidad de queratocono subclínico aumenta con la disminución del

espesor corneal mínimo (por debajo de 527 μm), con el coma anterior a 90° con signo negativo (por debajo de -0,16 RMS (μm)) y con el coma posterior a 90° con signo positivo (por encima de 0,03 RMS (μm)).

7.3.1.2. Correlación entre las variables seleccionadas en el modelo:

La tabla 20 evalúa la matriz de correlación entre las variables del modelo (ECMin, coma anterior a 90° y coma posterior a 90°). En el caso de eliminar la variable coma anterior a 90° ($p = 0,11$, tabla 19) alteraría la correcta calibración del modelo.

El VIF es un parámetro utilizado en regresión para cuantificar la intensidad de colinealidad (correlación) existente entre las variables de un modelo. Mide la cantidad que aumenta la varianza (cuadrado de la desviación estándar) de un coeficiente de regresión estimado a causa de la colinealidad.

En nuestro ejemplo, el VIF (coma posterior a 90°) es 1,75, lo que indica que el error estándar para el coeficiente del coma posterior a 90° es $(\sqrt{1,75}) = 1,32$ veces mayor de lo que sería si el coma posterior a 90° no estuviera correlacionado con el coma anterior a 90°. Por otra parte, el VIF (coma anterior a 90°) es 1,53, lo que indica que el error estándar para el coeficiente del coma anterior a 90° es $(\sqrt{1,53}) = 1,24$ veces mayor de lo que sería si el coma anterior a 90° no estuviera correlacionado con el coma posterior a 90°. La proximidad a la unidad en ambas variables indica que la colinealidad entre coma anterior a 90° y coma posterior a 90° sería baja y las dos deberían permanecer en el modelo.

Tabla 20. Matriz de correlación entre las variables del modelo de regresión logístico para el diagnóstico precoz del queratocono.

Coefficientes	Constante	Coma post 90°	ECMin	Coma ant 90°	VIF
Constante	1	0,36	-0,99	0,10	
Coma post 90°	0,36	1	-0,36	0,57	1,75
ECMin	-0,99	-0,36	1	-0,08	1,18
Coma ant 90°	0,10	0,57	-0,08	1	1,53

Coma post 90° = coma posterior a 90°; ECMin = espesor corneal mínimo; Coma ant 90° = coma anterior a 90°; VIF = Factor de inflación de la varianza.

7.3.1.3. Evaluación del modelo de clasificación

A continuación, se describen las matrices de confusión (grupo real vs grupo predicho) y la exactitud, la precisión, la sensibilidad y la especificidad de los índices diagnósticos y las funciones de discriminación realizadas en el conjunto de validación.

Una matriz de confusión, también llamada tabla de contingencia, es una herramienta fundamental en la evaluación de un modelo de clasificación. Nos aporta información de cómo se comportaría nuestro modelo si lo aplicáramos sobre una nueva muestra.

- La exactitud o “*accuracy*” se refiere a con qué frecuencia diagnostica correctamente nuestro modelo. Es el parámetro de mayor importancia para evaluar un modelo de clasificación. En nuestro caso, nos indica el número de diagnósticos normales y de QCS correctos.
- La precisión mide la proporción de diagnósticos positivos que fueron correctos. En nuestro caso, nos indica la cantidad de veces que nuestro modelo acierta a la hora de predecir QCS.
- La sensibilidad o “*recall*” es la proporción de casos positivos que son correctamente identificados por el modelo. En nuestro caso, es la capacidad del modelo de poder detectar correctamente el QCS entre los QCS.
- La especificidad es la proporción de casos negativos que son correctamente identificados por el modelo. En nuestro caso, es la capacidad del modelo de poder identificar los casos de córneas normales entre los pacientes sanos.

En la tabla 21, se presenta la matriz de confusión para diferenciar pacientes normales frente a queratoconos subclínicos.

El modelo propuesto diagnostica adecuadamente el 92,2% de los queratoconos subclínicos y tiene una sensibilidad del 75%, una especificidad del 96,34%, una exactitud del 89,34% y una precisión del 90,9%.

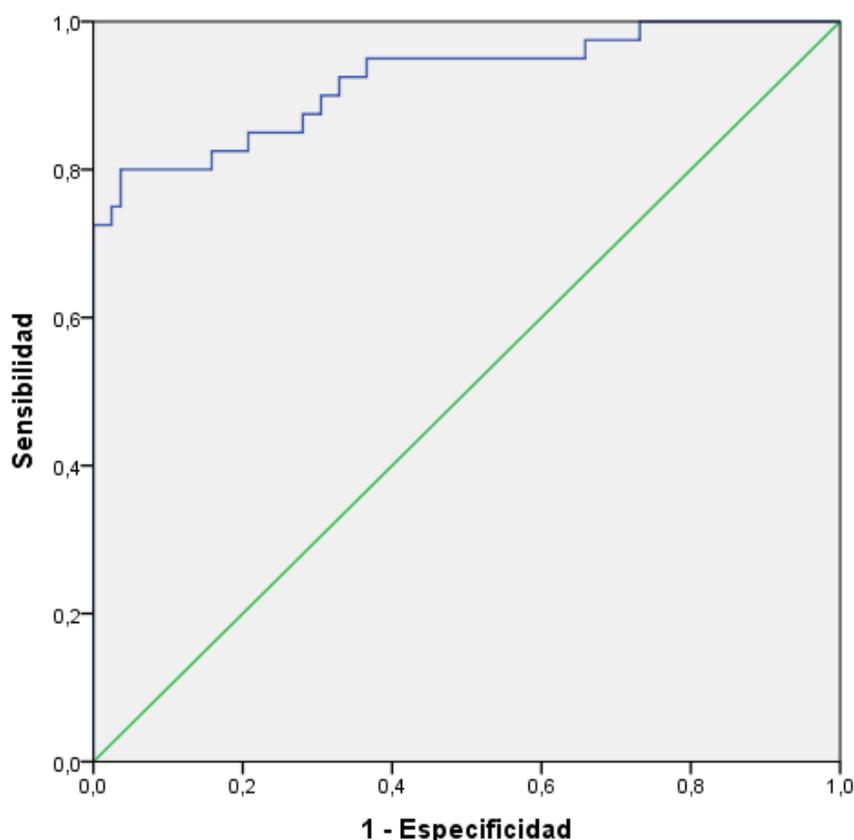


Figura 62. Curva COR para el modelo de regresión logística binaria en el diagnóstico de queratocono subclínico frente a normales.

En la figura 62, se presenta la curva COR (Característica Operativa del Receptor) para el modelo de regresión logística binaria en el diagnóstico de queratocono subclínico. El área bajo la curva (AUC) que presenta es de 0,92 ($p < 0,01$), (IC95%: 0,87, 0,98).

- **Comparación con otros índices incluidos en el software del topógrafo.**

En la tabla 21 se recogen los datos de validación de diagnóstico de córnea normal versus queratocono subclínico correspondientes a otros índices ampliamente utilizados en la bibliografía y que calcula automáticamente el *software* del topógrafo Pentacam.

El BAD-D diagnostica adecuadamente el 93% de los queratoconos subclínicos y tiene una sensibilidad del 75%, una especificidad del 90,24%, una exactitud del 85,25% y una precisión del 78,95%. El área bajo la curva (AUC) que presenta es de 0,93 ($p < 0,01$), (IC95%: 0,89, 0,98).

El PPI diagnostica de forma correcta el 85% de los queratoconos subclínicos y tiene una sensibilidad del 55%, una especificidad del 93,9%, una exactitud del 81,15% y una

precisión del 81,48%. El área bajo la curva (AUC) que presenta es de 0,85 ($p < 0,01$), (IC95%: 0,77, 0,94).

El IHD diagnostica correctamente el 82% de los queratoconos subclínicos y tiene una sensibilidad del 50%, una especificidad del 91,46%, una exactitud del 77,87% y una precisión del 74,07%. El área bajo la curva (AUC) que presenta es de 0,82 ($p < 0,01$), (IC95%: 0,74, 0,90).

El ARTmax diagnostica adecuadamente el 88% de los queratoconos subclínicos y tiene una sensibilidad del 67,5%, una especificidad del 91,46%, una exactitud del 83,61% y una precisión del 79,41%. El área bajo la curva (AUC) que presenta es de 0,88 ($p < 0,01$), (IC95%: 0,80, 0,95).

El IVA diagnostica de forma correcta el 77% de los queratoconos subclínicos y tiene una sensibilidad del 37,5%, una especificidad del 90,24%, una exactitud del 72,95% y una precisión del 65,22%. El área bajo la curva (AUC) que presenta es de 0,77 ($p < 0,01$), (IC95%: 0,68, 0,86).

El modelo propuesto detecta el queratocono subclínico con mayor exactitud (número de diagnósticos correctos que nos da el modelo) y mayor precisión (cantidad de veces que el modelo acierta a la hora de predecir QCS) que el resto de variables diagnósticas de Pentacam. Además, presenta una sensibilidad igual al BAD-D (la capacidad del modelo de poder detectar correctamente el QCS entre los QCS). El modelo propuesto presenta un área bajo la curva y una especificidad (capacidad del modelo de poder identificar los casos de córneas normales entre los pacientes sanos) menor que el BAD-D. El resto de parámetros diagnósticos de Pentacam (PPI, IHD, ARTmax e IVA) presentan todas las características estudiadas inferiores a las del modelo propuesto.

Tabla 21. Matriz de confusión normales vs. QCS.

Grupo real		Grupo de predicción							
		Total	Normal	QCS	AUC	Exactitud (%)	Precisión (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Modelo propuesto	Normal	82	79	3	0,92	89,34	90,9	75	96,34
	QCS	40	10	30					
BAD-D	Normal	82	74	8	0,93	85,25	78,95	75	90,24
	QCS	40	10	30					
PPI-Avg	Normal	82	77	5	0,85	81,15	81,48	55	93,9
	QCS	40	18	22					
IHD	Normal	82	75	7	0,82	77,87	74,07	50	91,46
	QCS	40	20	20					
ARTmax	Normal	82	75	7	0,88	83,61	79,41	67,5	91,46
	QCS	40	13	27					
IVA	Normal	82	74	8	0,77	72,95	65,22	37,5	90,24
	QCS	40	25	15					

BAD-D = *Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display*; PPI-Avg = Índice de progresión paquimétrico medio; IHD = Índice de descentración de la altura; ARTmax = Máximo espesor relacional de Ambrósio; IVA = índice de asimetría vertical; AUC = Área bajo la curva; QCS = Queratocono subclínico.

En la tabla 22, se presenta la matriz de confusión para diferenciar, en este caso, pacientes normales frente a queratoconos manifiestos.

El modelo propuesto diagnostica adecuadamente el 99% de los queratoconos y tiene una sensibilidad del 97,59%, una especificidad del 98,78%, una exactitud del 98,18% y una precisión del 98,78%.

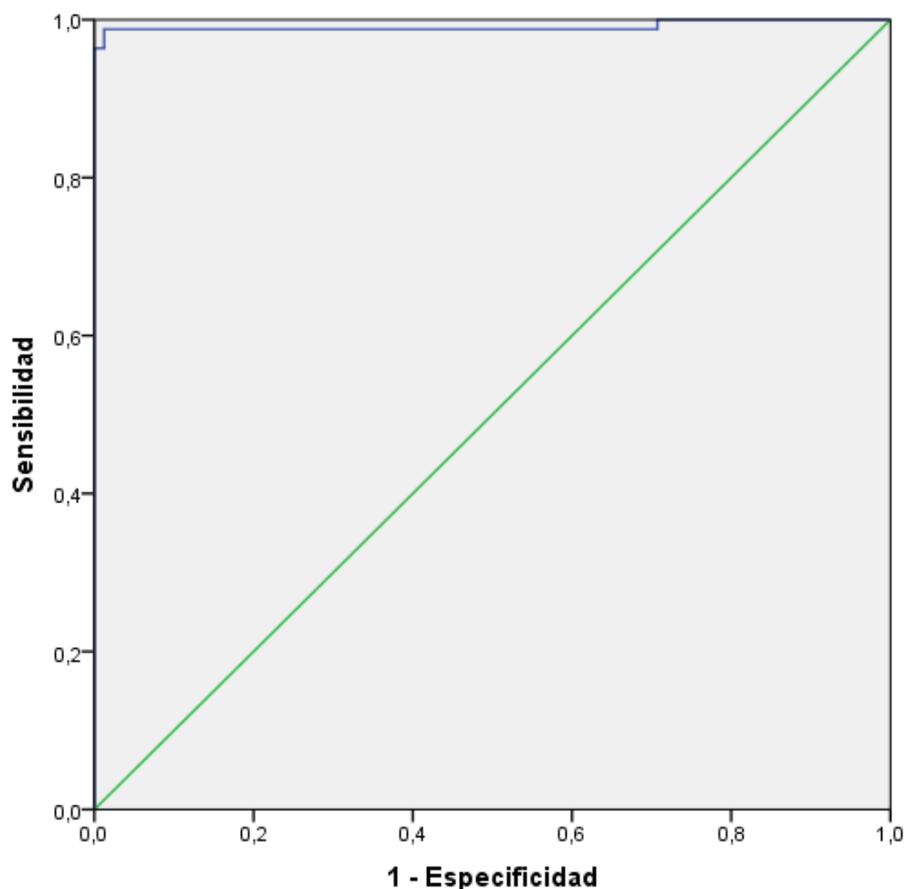


Figura 63. Curva COR para el modelo de regresión logística binaria en el diagnóstico de queratocono frente a normales.

En la figura 63, se presenta la curva COR (Característica Operativa del Receptor) para el modelo en el diagnóstico de queratocono. El área bajo la curva (AUC) que presenta es de 0,99 ($p < 0,01$), (IC95%: 0,97, 1,00).

- **Comparación con otros índices incluidos en el software del topógrafo.**

El BAD-D diagnostica adecuadamente el 99,6% de los queratoconos y tiene una sensibilidad del 96,38%, una especificidad del 100%, una exactitud del 98,18% y una

precisión del 100%. El área bajo la curva (AUC) que presenta es de 1 ($p < 0,01$), (IC95%: 0,99, 1,00).

El PPI diagnostica de forma correcta el 98,1% de los queratoconos y tiene una sensibilidad del 92,77%, una especificidad del 97,56%, una exactitud del 95,15% y una precisión del 97,46%. El área bajo la curva (AUC) que presenta es de 0,98 ($p < 0,01$), (IC95%: 0,96, 1,00).

El IHD diagnostica correctamente el 98,8% de los queratoconos y tiene una sensibilidad del 91,56%, una especificidad del 96,34%, una exactitud del 93,94% y una precisión del 96,2%. El área bajo la curva (AUC) que presenta es de 0,99 ($p < 0,01$), (IC95%: 0,98, 1,00).

El ARTmax diagnostica adecuadamente el 99,1% de los queratoconos y tiene una sensibilidad del 93,97%, una especificidad del 92,68%, una exactitud del 93,33% y una precisión del 92,85%. El área bajo la curva (AUC) que presenta es de 0,99 ($p < 0,01$), (IC95%: 0,98, 1,00).

El IVA diagnostica de forma correcta el 98,2% de los queratoconos y tiene una sensibilidad del 89,15%, una especificidad del 93,9%, una exactitud del 91,52% y una precisión del 93,67%. El área bajo la curva (AUC) que presenta es de 0,98 ($p < 0,01$), (IC95%: 0,97, 1,00).

El modelo propuesto presenta una sensibilidad mayor al resto de las variables estudiadas, es decir, es capaz de detectar correctamente el queratocono entre todos los queratoconos mejor que cualquier otro parámetro. Además, presenta una exactitud similar al BAD-D y superior al resto. Es decir, 98,18 veces de cada 100, nuestro modelo acierta a la hora de predecir el queratocono. Sin embargo, presenta una precisión, una especificidad y un área bajo la curva menor que BAD-D, aunque superior al resto de parámetros diagnósticos.

Tabla 22. Matriz de confusión normales vs. queratocono.

		Grupo real		Grupo de predicción					
		Total	Normal	QC	AUC	Exactitud (%)	Precisión (%)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Modelo propuesto	Normal	82	81	1	0,99	98,18	98,78	97,59	98,78
	QC	83	2	81					
BAD-D	Normal	82	82	0	1	98,18	100	96,38	100
	QC	83	3	80					
PPI-Avg	Normal	82	80	2	0,98	95,15	97,46	92,77	97,56
	QC	83	6	77					
IHD	Normal	82	79	3	0,99	93,94	96,2	91,56	96,34
	QC	83	7	76					
ARTmax	Normal	82	76	6	0,99	93,33	92,85	93,97	92,68
	QC	83	5	78					
IVA	Normal	82	77	5	0,98	91,52	93,67	89,15	93,9
	QC	83	9	74					

BAD-D = *Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display*; PPI-Avg = Índice de progresión paquimétrico medio; IHD = Índice de descentración de la altura; ARTmax = Máximo espesor relacional de Ambrósio; IVA = índice de asimetría vertical; AUC = Área bajo la curva; QCS = Queratocono subclínico.

7.3.2. DISEÑO DEL MODELO DE LIMITACIÓN VISUAL EN PACIENTES CON QUERATOCONO.

Se calculó un modelo predictivo de LV en queratocono. Consideramos como variable dependiente dicotómica queratoconos sin LV y con LV, la cual la categorizamos con 0 y 1, respectivamente. Como variables independientes incluimos todas las variables topográficas. Existieron diferencias estadísticamente significativas (U Mann-Whitney, $p < 0,05$) para todas las variables, excepto para la edad ($p = 0,32$), K1 eje ($p = 0,20$), K2 eje ($p = 0,12$), K1 posterior eje ($p = 0,37$), K2 posterior eje ($p = 0,23$), x ECMin ($p = 0,44$), astigmatismo secundario corneal a 0° ($p = 0,07$), tetrafoil a 0° ($p = 0,31$) y tetrafoil a $22,5^\circ$ ($p = 0,21$). Los resultados obtenidos de mayor trascendencia en el análisis bivariante se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 23. Análisis bivariante en función de la LV en queratocono.

Variable	U Mann-Whitney (<i>p</i> -valor)
Equivalente esférico	<0,01
Kmax	<0,01
K2 posterior	<0,01
ECMin	<0,01
RMS HOA	<0,01
Coma anterior a 90°	<0,01
Coma posterior a 90°	<0,01
Aberración esférica	<0,01

p-valor < 0,05.

Kmax = Queratometría máxima; K2 posterior = Queratometría más curva posterior; ECMin = Espesor corneal mínimo; RMS HOA = raíz cuadrática media de las aberraciones de alto grado.

Se realizó una regresión logística binaria por el método *forward-backwards* (Wald) introduciendo todas las variables y evaluando su significación estadística, según el p – valor < 0,05. Los resultados obtenidos se representan en la tabla 24.

Existen diferencias estadísticamente significativas para el equivalente esférico ($p < 0,05$), la K2 posterior y el coma posterior a 90° ($p < 0,1$), al comparar grupo sin LV y grupo con LV.

Tabla 24. Modelo de regresión logística binaria para la LV en queratocono con todas las variables.

Variable	β	DE	Wald	gl	p-valor	Exp(β) (OR)
Equiv. esf	-0,27	0,10	6,94	1	0,01*	0,76
KMAX	-0,05	0,26	0,04	1	0,85	0,95
K2 post	-2,00	1,16	2,94	1	0,09**	0,14
ECMin	<-0,01	0,01	0,07	1	0,79	1,00
RMS HOA	1,82	1,61	1,28	1	0,26	6,18
Coma Ant 90°	-1,18	2,04	0,34	1	0,56	0,31
Coma Post 90°	-6,10	4,73	1,66	1	0,1**	<0,01
Aberr. Esf.	-0,59	1,28	0,21	1	0,64	0,55
Constante	-13,34	10,69	1,56	1	0,21	<0,01

*p-valor < 0,05; **p-valor < 0,1; Variable dependiente = Sin LV Vs LV; DE = desviación estándar; gl = grados de libertad; OR = odds ratio; Kmax = queratometría máxima; K2 post = queratometría más curva posterior; ECMin = espesor corneal mínimo; Aberr. Esf. = aberración esférica.

El criterio inicial para la selección de las variables del modelo fue el p – valor. Se calcularon los valores de los puntos de corte para cada variable del modelo de forma independiente por medio del mayor índice de Youden [Sensibilidad + Especificidad -1], que identifica el punto de corte óptimo que tiene la sensibilidad y la especificidad más alta conjuntamente.

Tabla 25. Puntos de corte para las variables del modelo para la LV en queratocono.

Variable	AUC	IC 95%	Índice de Youden	Punto de corte óptimo	Sensibilidad	Especificidad
Equiv. esf.	0,78	0,69 0,87	0,46	-3,38	0,84	0,62
K2 post	0,86	0,79 0,93	0,62	-7,25	0,92	0,70
Coma post 90°	0,80	0,71 0,88	0,53	0,25	0,83	0,70

AUC = área bajo la curva; IC = intervalo de confianza; Equiv. esf. = equivalente esférico; K2 post = queratometría más curva posterior; Coma post 90° = coma posterior a 90°.

Los valores de los puntos de corte para cada variable del modelo serían: equivalente esférico -3,38 D, K2 posterior -7,25 D y coma posterior a 90° 0,25 RMS (µm).

En la tabla 26, se presenta el modelo propuesto con sus variables y los coeficientes de la ecuación, incluyendo sus Odds Ratio (OR) (Exp(β)).

Tabla 26. Coeficientes del modelo de regresión logística binaria para la LV en queratocono.

Coeficientes	β	DE	p-valor	Exp(β)(OR)	95% IC	
					Exp(β)(OR)	
Constante	-14,79	3,67	<0,01			
Equivesf_cent	-0,28	0,10	<0,01	0,76	0,63	0,92
K2post_cent	-1,84	0,52	<0,01	0,16	0,06	0,44
Comapost90_cent	3,01	1,20	0,01	28,40	1,95	212,43

*p<0,05 *Casos perdidos = 26; Test Hosmer y Lemeshow = 0,34.

Equivesf_cent = Equivalente esférico-3,38; K2post_cent = K2 posterior-7,25; Comapost90_cent = Coma posterior a 90°-0,25.

El modelo de LV del queratocono propuesto se expresaría en forma de algoritmo:

$$\text{Logit } (p/1-p) = -14,79 - 0,28\beta_1 - 1,84\beta_2 + 3,01\beta_3$$

$$\text{Odds Ratio (OR)} = e^{-14,79 - 0,28\beta_1 - 1,84\beta_2 + 3,01\beta_3}$$

p = probabilidad de LV en queratocono

β₁ = equivalente esférico-3,38

β₂ = K2 posterior-7,25

β₃ = Coma posterior a 90°-0,25

Donde p es la probabilidad de tener LV en queratocono y (p/1-p) es la Odds Ratio (OR) que hace referencia a la probabilidad de LV dividida entre la probabilidad de no LV (1 – p) en queratocono.

7.3.2.1. Interpretación del efecto de cada variable seleccionada en el modelo:

La disminución de los valores absolutos del equivalente esférico (menos negativo; por encima de -3,38 D) y del K2 posterior (menos negativo; por encima de -7,25 D) disminuyen el riesgo de tener LV en queratocono. El incremento del coma posterior a 90° (con signo positivo y por encima de 0,25 RMS (μm)) aumenta la probabilidad de LV en queratocono 28,40 veces.

7.3.2.2. Correlación entre las variables seleccionadas en el modelo:

La tabla 27 evalúa la matriz de correlación entre las variables del modelo (equivalente esférico, K2 posterior y coma posterior a 90°).

En la matriz de correlación se presentan los valores de correlación de Spearman (-1 a +1), los cuales miden la fuerza y la dirección de la relación entre dos variables. Existe una correlación positiva entre equivalente esférico y K2 posterior ($r = 0,41$, $p < 0,05$) y negativa entre el K2 posterior y coma posterior a 90° ($r = -0,47$, $p < 0,05$); sin embargo, el factor de inflación de la varianza (VIF) es menor que dos (la colinealidad entre las variables es baja), por lo que las variables deben mantenerse en el modelo.

Tabla 27. Matriz de correlación entre las variables del modelo de regresión logístico para la LV de queratocono.

Coefficientes	Equiv. esf.	K2 post	Coma post 90	VIF
Equiv. esf.	1	0,41*	-0,17	1,30
K2 post	0,41*	1	-0,47*	1,74
Coma post 90	-0,17	-0,47*	1	1,40

* $p < 0,05$; VIF = Factor de inflación de la varianza. Equiv. esf. = equivalente esférico; K2 post = queratometría más curva posterior; Coma post 90 = coma posterior a 90°.

7.3.2.3. Evaluación del modelo de clasificación

A continuación, se presenta la matriz de confusión (grupo real vs grupo predicho) y la exactitud, la precisión, la sensibilidad y la especificidad del modelo de limitación visual en queratocono.

Tabla 28. Tabla de clasificación para el modelo de regresión logística binaria para la LV de queratocono.

		Real		Total
		Sin LV	LV	
Predicho	Sin LV	38	7	45
	LV	8	44	52
Total		46	51	97

LV, limitación visual; casos perdidos = 26.

Sensibilidad = 84,6 %; Especificidad = 84,4 %; Exactitud = 84,5 %; Precisión = 86,3 %.

El modelo propuesto diagnostica adecuadamente el 92,6% de los queratoconos con limitación visual y tiene una sensibilidad del 84,6%, una especificidad del 84,4%, una exactitud del 84,5% y una precisión del 86,3%.

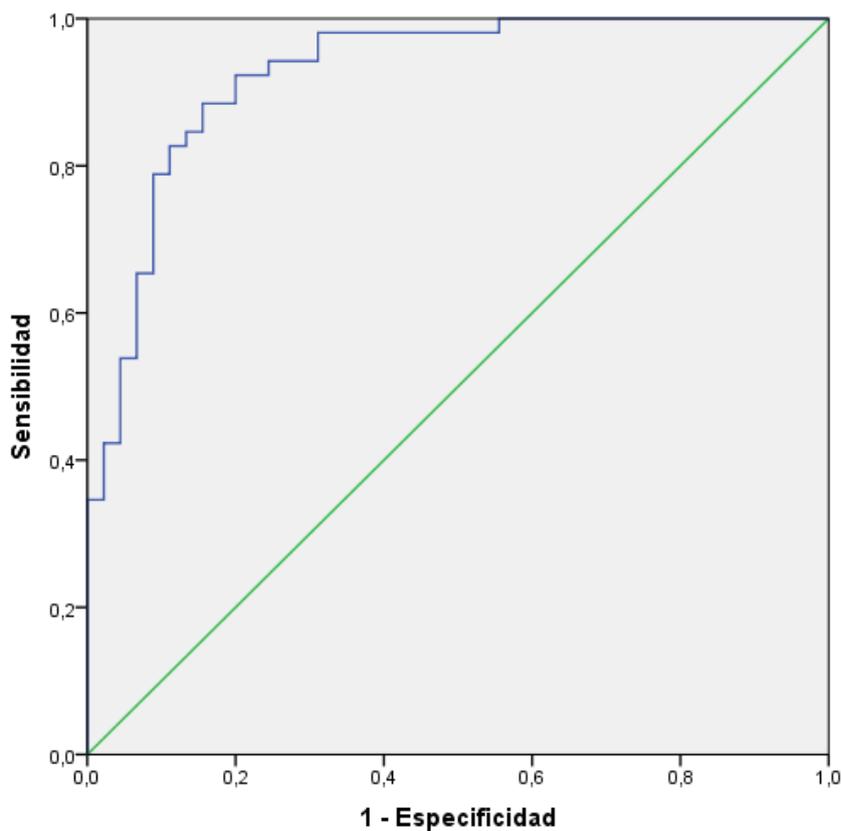


Figura 64. Curva COR para el modelo de regresión logística binaria para la limitación visual en queratocono.

En la figura 64, se presenta la curva COR (Característica Operativa del Receptor) para el modelo de regresión logística binaria para la limitación visual en pacientes con queratocono. El área bajo la curva (AUC) que presenta es de 0,93 ($p < 0,01$), (CI 95%: 0,87 – 0,98).

8. DISCUSIÓN

La detección de los casos de queratocono subclínico ha sido siempre un reto para los oftalmólogos, sobre todo cuando no existen signos clínicos ni síntomas en el paciente. La aparición de la topografía corneal como test diagnóstico ha servido para adelantar el diagnóstico a estadios precoces de la enfermedad.

A lo largo de la historia, el análisis topográfico corneal se ha realizado con diferentes instrumentos de medida. La cámara rotatoria Scheimpflug (Pentacam) ha sido utilizada por una gran parte de estudios^{104,159-164}. Sin embargo, existen otras publicaciones basadas en otros topógrafos corneales como Sirius CSO^{90,158,165-168}, Orbscan^{169,170} y Optikon¹⁷¹; además de aberrómetros propiamente dichos, basados en sensores de Harmann-Shack¹⁷².

La topografía corneal se utiliza para la detección del queratocono, donde los parámetros topográficos, paquimétricos y aberrométricos permiten realizar el diagnóstico de la enfermedad en la práctica clínica habitual. Sin embargo, no es sencillo el diagnóstico de estadios subclínicos del queratocono.

Existe una gran variabilidad en cuanto al tamaño muestral elegido en estudios similares al nuestro. Para el cálculo del tamaño de muestra, tomamos como base el estudio de Prakash et al.¹⁵⁸, en el cual se incluyeron 50 pacientes normales, 50 queratoconos sospechosos y 50 queratoconos manifiestos. Sin embargo, Naderan et al.¹⁷³ incluyeron en su estudio 150 pacientes normales, 60 queratoconos subclínicos/ forma frustró y 110 queratoconos manifiestos y Xu et al.¹⁶⁴ incluyeron 147 pacientes normales, 77 queratoconos subclínicos/forma frustró y 139 queratoconos manifiestos.

Al igual que en otros estudios, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para edad^{104,158,159,166,169,170,172-174}, para el sexo^{158,159,171,173} ni para la lateralidad^{158,171}. La igualdad en estas tres variables demográficas es necesaria para que la comparación de los parámetros topográficos pueda ser realizada posteriormente. Sin embargo, Koçamis et al.¹⁷¹ presentaron diferencias estadísticamente significativas para la edad entre los queratoconos ($26,19 \pm 7,90$ años) y normales ($30,88 \pm 7,57$ años), ($p < 0,01$, prueba T para muestras independientes), lo que supondría una heterogeneidad de los grupos de comparación.

En nuestro estudio, los criterios de inclusión de los pacientes requerían una edad superior o igual a 18 años. Sin embargo, Bernal Reyes et al.¹⁶⁰ realizaron un estudio similar al nuestro en pacientes entre 5 y 15 años. Hay que considerar que el queratocono es una patología de aparición temprana y de progresión hasta los treinta o cuarenta años. Esto hace que la selección de pacientes en edades tardías no tenga el mismo interés.

Existen variables que podrían modificar la reproducibilidad y repetibilidad de la topografía como sería la dilatación pupilar. Como bien expusieron Hondur et al.¹⁶⁷, éste es un parámetro modificador de los resultados aberrométricos. Por ello, la medida topográfica se realizó para los 6 mm centrales, como en la mayoría de estudios previos^{90, 104, 159-161, 172, 173}, lo que ayudaría a realizar comparaciones. Sin embargo, Hondur et al.¹⁶⁷ realizaron medidas topográficas para un diámetro pupilar de 5 mm.

La mayoría de los estudios realizados a lo largo de la historia se han centrado en definir los parámetros topográficos que diferenciarían los pacientes normales de los queratoconos^{90, 104, 159, 160, 165-167, 171, 172}. Sin embargo, nuestro objetivo principal sería ver qué parámetros topográficos serían determinantes a la hora de diferenciar entre un paciente normal o una ectasia corneal incipiente. Sólo algunos autores han realizado una selección de la muestra para comparar pacientes normales frente a queratoconos subclínicos/forma frustro^{158, 161, 163, 164, 168, 169, 170, 173-175}.

Además, en la bibliografía se han utilizado diferentes métodos de clasificación. En la mayor parte de los estudios, la clásica clasificación de Amsler-Krumeich ha sido la utilizada^{90, 166-168}. Sin embargo, Piñero et al.¹⁰⁴ y Bernal Reyes et al.¹⁶⁰ utilizaron la novedosa clasificación de Alió y Shabayek que utiliza un parámetro aberrométrico como variable clasificatoria. Prakash et al.¹⁵⁸ utilizaron el índice KISA% y Naderan et al.¹⁷³ la clasificación KSS (*Keratoconus Severity Score*).

Toda esta variabilidad metodológica conlleva que se cometa un sesgo de selección y clasificación importante, que se tendrá que tener en cuenta a la hora de realizar comparaciones entre estudios.

Si analizamos los parámetros refractivos de nuestro estudio, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos analizados para la esfera, el cilindro y el equivalente esférico ($p < 0,05$, Kruskal-Wallis). Según un estudio realizado por Reddy et al.¹⁷⁴ y otro por Xu et al.¹⁶⁴, se obtuvieron diferencias estadísticamente

significativas para los parámetros refractivos al comparar córneas normales y queratoconos.

En nuestro estudio, al comparar córneas normales con QCS, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas solamente para la esfera ($p = 0,01$, U Mann-Whitney). Según Saad y Gatinel¹⁷⁰, existieron diferencias estadísticamente significativas para la esfera entre el grupo normal y el grupo de queratocono subclínico ($p < 0,01$, U Mann-Whitney). Reddy et al.¹⁷⁴ afirmaron que existirían diferencias estadísticamente significativas para el cilindro al comparar entre córneas normales y queratoconos subclínicos ($p < 0,01$, Wilcoxon test), no obteniendo diferencias estadísticamente significativas para la esfera ($p = 0,08$, Wilcoxon test). Sin embargo, según Naderan et al.¹⁷³, no existirían diferencias estadísticamente significativas para la esfera ($p = 0,14$, U Mann-Whitney) ni para el cilindro ($p = 0,11$, U Mann-Whitney) al comparar entre normales y queratoconos subclínicos. Por otra parte, Hondur et al.¹⁶⁷ realizaron comparaciones entre córneas normales y queratoconos manifiestos con equivalentes esféricos similares ($p = 0,79$, U Mann-Whitney). Los pacientes con altas miopías o astigmatismos tendrían aberraciones corneales mucho mayores que pacientes emétopes¹⁷⁶.

El parámetro de función visual que recogimos en nuestros pacientes fue la agudeza visual. Sin embargo, no estudiamos la sensibilidad al contraste como Bayraktar Bilen et al.¹⁶¹, la cual es más sensible a la hora de evaluar la calidad visual; ni el *glare* (deslumbramiento), que sí fue estudiado por Awad et al.¹⁷⁷.

En nuestro estudio, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las agudezas visuales mejor corregidas de los tres grupos, no existiendo entre las córneas normales y QCS. Estos valores son concordantes con estudios previos^{90,160,164,167,171,175}.

Bayraktar Bilen et al.¹⁶¹ concluyeron que la esfera sería la variable refractiva más relacionada con la agudeza visual mejor corregida ($r = -0,53$, $p < 0,01$), siendo esta correlación negativa, es decir, a más esfera menor sería la agudeza visual.

Cuando estudiamos el análisis bivalente realizado entre córneas normales y el grupo de queratoconos subclínicos, solo se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para variables de asimetría vertical (IVA, “y” EMin, RMS HOA, coma anterior a 90°, coma posterior a 90° y coma corneal a 90°) y de espesor corneal (ECC, EMin), ($p < 0,05$, U Mann-Whitney).

Según Bühren et al.¹⁶⁹, el coma anterior a 90° sería el parámetro más útil para diferenciar córneas normales de queratoconos subclínicos, con un área bajo la curva de 0,98. Otros parámetros como el coma posterior a 90° y el espesor corneal mínimo no superarían al valor del coma vertical de la superficie anterior. Saad y Gatinel¹⁷⁰, consideraron también que el trefoil era una aberración importante para diferenciar estos dos grupos. Aksoy et al.¹⁷⁵ aportaron datos similares. En nuestro estudio, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para el trefoil, al comparar entre córneas normales y queratoconos subclínicos ($p = 0,40$, U Mann-Whitney).

Si valoramos la media del coma corneal a 90° (en valor absoluto), vemos que sería mayor en el grupo de queratoconos subclínicos que en el grupo de normales; pero menor que en el grupo de los queratoconos. Esto nos habla a favor de que el grupo de queratoconos subclínicos incluiría aquellos pacientes con un estadio muy temprano y que el parámetro coma corneal a 90° aumentaría (en valores absolutos) con la historia natural de la enfermedad. Gracias a Saad y Gatinel¹⁷⁰, conocemos que el signo negativo del coma corneal a 90° haría referencia al descentramiento inferior del cono, en el eje de ordenadas.

Más recientemente, Naderan et al.¹⁷³ y Xu et al.¹⁶⁴ dieron importancia a las aberraciones internas o de la cara posterior de la córnea para diferenciar queratoconos subclínicos de córneas normales. Presentaron resultados congruentes con nuestro estudio, donde existieron diferencias estadísticamente significativas para coma posterior a 90° al comparar córneas normales con queratoconos subclínicos ($p < 0,05$, U Mann-Whitney).

Según Naderan et al.¹⁷³, la media del coma posterior a 90° para córneas normales sería de $0,03 \pm 0,36 \mu\text{m}$ y para el grupo queratocono subclínico sería de $0,19 \pm 0,26 \mu\text{m}$; existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos ($p < 0,01$, U Mann-Whitney). En nuestro estudio, se obtuvo una media del coma posterior a 90° de $-0,01 \pm 0,05 \mu\text{m}$ para córneas normales y de $0,11 \pm 0,10 \mu\text{m}$ para queratoconos subclínicos. Podemos observar datos concordantes entre ambos estudios, donde el valor de la media del coma posterior a 90° es mayor en queratoconos subclínicos que en córneas normales.

Es conocida la relación entre las aberraciones tipo coma de la cara anterior y el grado de queratocono manifiesto^{90,162,163,166,167,171,172}. Sin embargo, el estudio de Piñero et al.¹⁰⁴ fue el primero en caracterizar la superficie posterior corneal y sus aberraciones en pacientes con córneas normales y queratocono manifiesto. Según este estudio, se encontraron valores de coma posterior mucho mayores que de coma anterior, lo cual no

estaría acorde con la teoría óptica de la superficie corneal. Así, en pacientes normales se obtuvo una media del coma anterior a 90° de $0,01 \pm 0,23 \mu\text{m}$ y una media del coma posterior a 90° de $0,32 \pm 0,37 \mu\text{m}$, mientras que en queratoconos se obtuvo una media del coma anterior a 90° de $-1,75 \pm 0,98 \mu\text{m}$ y una media del coma posterior a 90° de $-3,69 \pm 1,81 \mu\text{m}$.

Si analizamos los resultados de nuestro estudio, en pacientes normales tendríamos una media del coma anterior a 90° de $0,01 \pm 0,20 \mu\text{m}$ y del coma posterior a 90° de $-0,01 \pm 0,05 \mu\text{m}$. En queratoconos tendríamos una media de $-2,07 \pm 1,51 \mu\text{m}$ para el coma anterior a 90° y de $0,54 \pm 0,39 \mu\text{m}$ del coma posterior a 90° . En nuestro caso, la media del coma anterior a 90° (en valor absoluto) fue mayor que la media del coma posterior a 90° . En queratoconos subclínicos, la media del coma anterior a 90° fue de $-0,49 \pm 0,43 \mu\text{m}$ y del coma posterior a 90° fue $0,11 \pm 0,10 \mu\text{m}$. Comparando los resultados, podemos observar que tanto el coma anterior a 90° como el coma posterior a 90° aumentan con la aparición de las alteraciones corneales del queratocono desde etapas iniciales; pero ambos presentarán signos opuestos. Con la aparición del queratocono, el coma anterior a 90° se vuelve negativo y el coma posterior a 90° se convierte en positivo.

Si nos centramos en el estudio de otros parámetros topográficos en el queratocono, Bühren et al.¹⁶⁹ concluyeron que el espesor corneal mínimo sería el parámetro paquimétrico más discriminativo entre córneas normales y queratoconos subclínicos. Sin embargo, añadió que la superficie posterior no discriminaría tanto como la superficie anterior y que ésta no sería suficiente para el diagnóstico de la entidad subclínica. Se necesitaría un modelo multivariante para detectarla. Por otra parte, Safarzadeh et al.¹⁶⁸ observaron que el espesor corneal mínimo y la elevación corneal posterior serían los mejores parámetros para diferenciar queratoconos sospechosos de ojos normales. Gran cantidad de estudios han resaltado la importancia en el diagnóstico precoz del queratocono en el espesor corneal y las aberraciones de la cara posterior de la córnea, en especial el coma posterior a 90° ^{164,173,175}.

Un reciente estudio dirigido por Ortiz-Toquero sugirió que las aberraciones de alto orden, en especial el coma, serían útiles para la detección precoz del queratocono y para su clasificación. Además, podría ser de gran interés en clínica para tomar actitudes terapéuticas¹⁷⁸.

8.1. MODELO PREDICTIVO PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DEL QUERATOCONO

Uno de los objetivos principales de este estudio fue calcular un modelo de regresión logística binaria para diagnosticar el queratocono en etapas tempranas de la enfermedad. Otros autores han presentado modelos para el diagnóstico del queratocono, pero no en estadios precoces, si no en establecidos^{158,164,170}.

Saad y Gatine¹⁷⁰ concluyeron que las ecuaciones de regresión que incluyen las aberraciones oculares totales tienen mayor sensibilidad y especificidad que las que solo incluyen las aberraciones corneales. Si bien, el valor de las aberraciones corneales e internas suele ser similar y de signo opuesto en ojos normales¹¹⁹, en el caso del queratocono, las aberraciones corneales superarían a las aberraciones internas del cristalino y haría que tuviéramos un ojo muy aberrado.

En cuanto a resultados obtenidos en nuestro estudio, la probabilidad de tener QCS se podría determinar usando la combinación de tres variables con un modelo de regresión, siendo estas el espesor corneal mínimo, el coma anterior a 90° y el coma posterior a 90°. La validación del modelo, junto con la prueba de Hosmer-Lemeshow y el AUC bajo la curva COR, sugieren un diagnóstico correcto en el 92% de los casos de QCS reales. Si observamos la matriz de confusión construida de casos reales frente a casos predichos, la discriminación de queratocono subclínico de nuestro modelo tendría una especificidad del 96,34%, una exactitud del 89,34% y una precisión del 90,9% (superiores a los otros índices diagnósticos de la enfermedad). Para la discriminación de córneas normales frente a queratoconos, la sensibilidad del modelo propuesto es del 97,59%, superior al resto de índices diagnósticos topográficos estudiados.

A continuación, se presenta una tabla comparativa de los resultados de los índices diagnósticos de Pentacam y su capacidad diagnóstica del queratocono según diferentes autores (tabla 29). Se presentan resultados muy heterogéneos, probablemente debido a los criterios definatorios del QCS.

Tabla 29. Tabla comparativa de los estudios que evalúan la capacidad diagnóstica de los parámetros topográficos, paquimétricos y aberrométricos de Pentacam para la detección del queratocono subclínico.

Estudio	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	AUC
BAD-D [179]			
Ferreira-Mendes et al. [180]	68,40	84,60	0,84
Huseynli et al. [181]	95,50	73,70	0,90
Hashemi et al. [163]	81,10	73,20	0,86
Shetty et al. [182]	83,80	86,00	0,89
Ruiseñor Vázquez et al. [183]	89,20	82,30	0,93
Ambrósio et al. [184]	93,60	94,60	0,98
Steinberg et al. [185]	65,80	65,80	0,71
Muftuoglu et al. [186]	60,00	90,00	0,83
Castro-Luna et al.**	75,00	90,24	0,93
PPI-Avg [179]			
Cui et al. [187]	94,70	89,70	0,96
Huseynli et al. [181]	93,30	47,40	0,83
Shetty et al. [182]	83,80	74,40	0,88
Ruiseñor Vázquez et al. [183]	78,40	82,80	0,86
Muftuoglu et al. [186]	54,00	73,00	0,63
Steinberg et al. [185]	62,30	64,30	0,67
Uçakhan et al. [188]	81,80	77,80	0,84
Castro-Luna et al.**	55,00	93,90	0,85
IHD [179]			
Kovács et al. [189]	80,00	75,00	0,88
Bae et al. [190]	71,40	85,30	0,75
Huseynli et al. [181]	82,30	65,00	0,78
Shetty et al. [182]	43,20	67,40	0,63
Uçakhan et al. [188]	75,00	60,30	0,70
Castro-Luna et al.**	50,00	91,46	0,82
ARTmax [179]			
Kovács et al. [189]	84,00	54,00	0,74
Shetty et al. [182]	86,50	69,80	0,85
Muftuoglu et al. [186]	67,00	71,00	0,72
Ruiseñor Vázquez et al. [183]	90,50	86,50	0,93
Ambrósio et al. [184]	85,10	93,10	0,96
Steinberg et al. [185]	30,80	30,60	0,27
Castro-Luna et al.**	67,50	91,46	0,88
IVA [179]			
Bae et al. [190]	71,40	61,80	0,73
Huseynli et al. [181]	92,10	52,50	0,84
Hashemi et al. [163]	82,30	73,20	0,86
Shetty et al. [182]	10,80	95,30	0,61
Uçakhan et al. [188]	86,40	61,90	0,77
Castro-Luna et al.**	37,50	90,24	0,77
ECMin [179]			
Kovács et al. [189]	64,00	66,00	0,67
Xu et al. [164]	92,00	47,00	0,70
Cui et al. [187]	84,20	100,00	0,91
Reddy et al. [174]	70,00	80,00	0,79
Muftuoglu et al. [186]	68,00	54,00	0,64
Uçakhan et al. [188]	88,90	61,40	0,81
Steinberg et al. [185]	36,30	35,70	0,32
Castro-Luna et al.**	45,00	87,80	0,78
Coma anterior a 90° [191]			
Heidari et al. [191]	75,00	100,00	0,86
Castro-Luna et al.**	67,50	93,90	0,86
Coma posterior a 90° [191]			
Heidari et al. [191]	75,00	78,6	0,81
Castro-Luna et al.**	62,50	93,90	0,85

*BAD-D = *Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display*; PPI-Avg = Índice de progresión paquimétrico; IHD = Índice de descentración de la altura; ARTmax = Máximo espesor relacional de Ambrósio; IVA = Índice de asimetría vertical; ECMin = Espesor corneal mínimo; **nuestros resultados.

En la revisión del profesor Majid Moshirfar¹⁷⁹ se recoge un resumen de los índices disponibles en el sistema Pentacam para identificar los parámetros de mayor trascendencia en el cribado de formas precoces de queratocono y de queratoconos manifiestos.

Cuando hablamos de *Belin-Ambóscio Enhanced Ectasia Display Total Deviation Value* (BAD-D)¹⁷⁹ nos referimos a un índice multivariante que nos aporta una visión global de la córnea y ayuda al cribado de pacientes con enfermedad temprana del queratocono. El BAD-D combina nueve índices que quedan resumidos en un valor D por medio de un análisis de regresión: Df (desviación de la normalidad de la elevación frontal), Db (desviación de la normalidad de la elevación posterior), Dt (desviación de la normalidad del espesor corneal mínimo), Da (desviación de la normalidad en la progresión media paquimétrica), Dy (desplazamiento del punto más delgado en el eje vertical), elevación anterior en el punto más delgado, elevación posterior en el punto más delgado y queratometría máxima. Un valor mayor o igual a 1,6 desviaciones estándar de la media (DE) es sospechoso de ectasia y mayor o igual a 2,6 DE de la media es anormal. BAD-D se ha presentado en múltiples estudios como el mejor parámetro de detección de queratocono clínico y subclínico.

Según Ferreira-Mendes et al.¹⁸⁰, BAD-D tendría una sensibilidad del 68,40% y una especificidad de 84,60% para la detección de QC y pre-QC. Además, determinaron que BAD-D tendría un AUC de 0,84 (IC 95%: 0,78-0,89) para diferenciar entre QC y córneas normales, con un punto de corte de 0,33. En este estudio retrospectivo se concluyó que el Índice Tomográfico y Biomecánico (TBI) sería el mejor parámetro para diferenciar córneas normales y ectásicas.

De gran importancia fue el estudio realizado por Huseynli et al.¹⁸¹, ya que concluyeron que BAD-D tendría la sensibilidad más alta reportada (95,50%) y una especificidad de 73,70% en el diagnóstico de QC subclínico. Además, determinaron que BAD-D tendría la mayor AUC entre todos los índices diagnósticos, para diferenciar entre QC subclínico y córneas normales, siendo esta de 0,90 (IC 95%: 0,83-0,96), con un punto de corte para BAD-D de 1,59. En este estudio trasversal se incluyeron 88 ojos normales, 24 queratoconos subclínicos y 97 queratoconos leves de una población caucásica y se evaluaron los parámetros topográficos de forma individual para el diagnóstico de QCS.

El índice BAD-D también fue estudiado por Hashemi et al.¹⁶³, quienes determinaron que tendría una sensibilidad del 81,1% y una especificidad de 73,2% para el diagnóstico de QCS. Además, este parámetro tendría un AUC de 0,86 a la hora de diferenciar entre QCS y córneas normales, con un punto de corte de más o igual a 1,54. En este estudio se incluyó un tamaño de muestra mayor, 262 queratoconos y 97 normales, y se estudiaron los parámetros aberrométricos además de los paquimétricos y topográficos. Las principales aportaciones de este trabajo fueron que la evaluación simultánea del BAD-D, el coma vertical de 5º orden, el IVA y el ISV diferenciaría los queratoconos subclínicos de córneas normales y la combinación de BAD-D, la queratometría media y el coma vertical de tercer orden sería útil en el diagnóstico de queratocono establecido.

Por su parte, Shetty et al.¹⁸² estudiaron la validez diagnóstica de BAD-D en el QCS, atribuyéndole una sensibilidad del 83,80% (IC 95%: 68%-93,8%), una especificidad de 86% (IC 95%: 72,1%-94,7%) y un AUC de 0,89 (IC 95%: 0,81-0,96), con un punto de corte mayor de 1,6. Además, estudiaron su validez diagnóstica en queratoconos manifiestos, donde BAD-D tendría una sensibilidad del 100% (IC 95%: 85,8%-100%), una especificidad de 61,4% (IC 95%: 49%-72,8%) y un AUC de 0,97 (IC 95%: 0,93-1,00), con un punto de corte mayor de 2,6. En este estudio, se compararon la capacidad diagnóstica de tres topógrafos Scheimpflug (Pentacam, Galilei y Sirius) con 42 ojos normales, 37 queratoconos subclínicos y 51 queratoconos. Los parámetros de Pentacam tendrían la mayor sensibilidad para detectar queratoconos subclínicos.

Ruiseñor Vázquez et al.¹⁸³, por otra parte, concluyeron que BAD-D tendría una sensibilidad del 89,20%, una especificidad de 82,30% y un AUC de 0,93 (IC 95%: 0,88-0,98), con un punto de corte mayor de 1,61, para diferenciar entre QC subclínico y córneas normales. Además, BAD-D tendría una sensibilidad del 85,5%, una especificidad de 95,7% y un AUC de 0,95 (IC 95%: 0,92-0,99), con un punto de corte mayor de 2,17, para diferenciar entre QC y córneas normales. En este estudio prospectivo, se incluyeron 189 ojos normales, 37 queratoconos subclínicos y 55 queratoconos. El principal resultado de este estudio fue que PPI-Avg y ARTmax tendrían la mayor sensibilidad para detectar casos de queratocono subclínico. Este resultado sería diferente a lo que obtuvimos en nuestro estudio, donde la mayor sensibilidad diagnóstica entre los índices individuales sería de BAD-D (75%).

Especial interés presenta el estudio de Ambrósio et al.¹⁸⁴, ya que en éste se obtuvieron los valores de especificidad y AUC mayores para el parámetro diagnóstico BAD-D. Así, este tendría una sensibilidad del 93,62% (IC 95%: 82,5%-98,7%), una especificidad de 94,56% (IC 95%: 91,5%-96,7%) y un AUC de 0,98 (IC 95%: 0,95-0,99), con un punto de corte mayor de 1,22, para diferenciar entre QC precoz y córneas normales. A parte, BAD-D tendría una sensibilidad del 99,59% (IC 95%: 97,7%-100%), una especificidad de 100% (98,9%-100%) y un AUC de 1 (IC 95%: 0,93-1,00), con un punto de corte mayor de 2,11, para diferenciar entre QC y córneas normales. En esta revisión se seleccionaron 331 córneas normales, 47 queratoconos forma frustró y 242 queratoconos.

Resultados peores fueron recogidos en el estudio de Steinberg et al.¹⁸⁵, donde se presenta la especificidad más baja para BAD-D. En este estudio retrospectivo, se incluyeron 670 pacientes clasificados como queratocono subclínico, sospechoso y manifiesto. Se recomendó el uso del índice KISA% expandido para la definición de los grupos normal y queratocono en futuros proyectos. Así, BAD-D tendría una sensibilidad del 65,80%, una especificidad de 65,80% y un AUC de 0,71, con un punto de corte mayor de 1,4, para diferenciar entre QC subclínico y córneas normales. En el estudio de Muftuoglu et al.¹⁸⁶, se presenta la sensibilidad más baja para BAD-D entre los estudios presentados. En este estudio retrospectivo, se analizaron 45 QC, 45 QCS y 67 córneas normales. Según los autores, el valor de BAD-D sería el mejor índice diagnóstico individual para diagnosticar queratocono y queratocono subclínico con una buena especificidad, sin embargo, presentaría una sensibilidad limitada para detectar los queratoconos subclínicos. BAD-D tendría una sensibilidad del 60,00%, una especificidad de 90,00% y una AUC de 0,83 (IC 95%: 0,76-0,91), con un punto de corte mayor de 1,31, para diferenciar entre QC precoz y córneas normales. Además, BAD-D tendría una sensibilidad del 100,00%, una especificidad de 100,00% y un AUC de 1 (IC 95%: 1,00-1,00), con un punto de corte mayor de 2,1, para diferenciar entre QC y córneas normales.

Según los resultados de nuestro estudio, BAD-D tendría una sensibilidad del 75,00%, una especificidad de 90,24% y un AUC de 0,93 para diferenciar entre QC subclínico y córneas normales. Además, BAD-D tendría una sensibilidad del 96,38%, una especificidad de 100% y un AUC de 1,00 para diferenciar entre QC y córneas normales.

El índice *Pachymetric Progression Index – Average* (PPI-Avg)¹⁷⁹ es un parámetro que indica el cambio en el espesor corneal medio en los 360 grados de córnea. Si el espesor corneal medio incrementa abruptamente entre el espesor corneal mínimo y la periferia, el índice PPI-Avg será alto.

Diversos autores han estudiado la validez de dicho índice para el diagnóstico del QCS. El estudio realizado por Cui et al.¹⁸⁷ fue el que mayor sensibilidad (94,70%) y especificidad (89,70%) encontró. El AUC para el diagnóstico de estadios precoces del queratocono fue de 0,96 (IC 95%: 0,90-1,02), con un punto de corte de 1,05. Es decir, PPI-Avg diagnosticaría correctamente a estos pacientes en un 96% de los casos, donde valores por encima del punto de corte nos harían pensar en la enfermedad. El valor medio de PPI-Avg en normales fue de $0,93 \pm 0,13$ y en QCS de $1,81 \pm 0,58$. Sin embargo, el principal inconveniente del mismo fue su tamaño de muestra (29 córneas normales y 19 QCS). Concluyeron que los parámetros de volumen y de espesor corneal discriminarían adecuadamente las córneas normales de los queratoconos subclínicos. Por otra parte, Huseynli et al.¹⁸¹ encontraron una especificidad de las más bajas reportadas para PPI-Avg (47,40%). Esto nos hablaría del poco valor del parámetro para descartar la enfermedad. El equipo de Shetty et al.¹⁸² encontraron también una baja especificidad para PPI-Avg (74,40%) (IC 95%: 58,8%-86,5%) en el diagnóstico de QCS, donde el 88,3% de los QCS serían diagnosticados correctamente por el parámetro estudiado. Ruiseñor Vázquez et al.¹⁸³, encontraron un AUC de 0,86 (IC 95%: 0,78-0,94), similar a la nuestra, con una sensibilidad del 78,40% y una especificidad de 82,80% para diferenciar entre QCS y córneas normales mediante PPI-Avg. Por otra parte, Muftuoglu et al.¹⁸⁶ encontraron la menor sensibilidad (54,00%) para PPI-Avg entre los estudios realizados en la bibliografía; lo que determinaría una validez diagnóstica de enfermedad baja. Solo el 62,9% de los QCS sería correctamente diagnosticados por PPI-Avg (IC 95%: 0,52-0,72), con un punto de corte mayor de 1,15, para diferenciar entre QC precoz y córneas normales. También bajos son los valores aportados por el grupo de Steinberg et al.¹⁸⁵, según el cual, PPI-Avg tendría una sensibilidad del 62,30%, una especificidad de 64,30% y un AUC de 0,67, con un punto de corte mayor de 1,0, para diferenciar entre QCS y córneas normales. El AUC más parecida a la obtenida por nuestro estudio fue aportada por Uçakhan et al.¹⁸⁸, quienes concluyeron que PPI-Avg tendría una sensibilidad del 81,8%, una especificidad de 77,8% y un AUC de 0,84 (IC 95%: 0,77-0,92), con un punto de corte mayor de 1,15, para diferenciar entre QCS y córneas normales. Sin embargo, en

este estudio comparativo, se incluyeron 63 córneas normales, 44 QCS y 44 QC, un tamaño de muestra mucho menor que el que nosotros incluimos. Concluyeron que la combinación de los datos de potencia corneal anterior y posterior, elevación y espesor corneal sería efectiva para la discriminación entre córneas normales y ectásicas.

Los resultados que nuestro estudio arrojó para PPI-Avg fueron que este tendría una sensibilidad del 55,00%, una especificidad de 93,9% y un AUC de 0,85 para diferenciar entre QCS y córneas normales y una sensibilidad del 92,77%, una especificidad de 97,56% y un AUC de 0,98 para diferenciar entre QC y córneas normales.

Al hablar de *Index of Height Decentration (IHD)*¹⁷⁹, hacemos referencia a una estimación calculada del análisis de Fourier que indica el grado de descentramiento que se presenta en la dirección vertical, calculado con un anillo de 3 mm de radio.

Según varios autores, este índice diagnóstico es útil para la detección precoz del queratocono. Fueron Kovács et al.¹⁸⁹ quienes presentaron el AUC mayor entre todos los estudios, que fue de 0,88; además de una sensibilidad del 80,00% y una especificidad de 75,00% para IHD en el diagnóstico de QCS. Sin embargo, el principal inconveniente del estudio fue la pequeña muestra de queratoconos precoces (15) frente a 60 queratoconos y 60 córneas normales. En el mismo, se concluyó que los clasificadores automáticos tendrían mayor validez que los parámetros individuales en la detección de los estadios preclínicos de la enfermedad. La mayor especificidad para IHD fue reportada por Bae et al.¹⁹⁰, que fue de 85,29%; además de una sensibilidad del 71,43% y un AUC de 0,75 para diferenciar entre QCS y córneas normales, con un punto de corte $\geq 0,01$. Es decir, para estos autores, IHD tendría alta validez para descartar la enfermedad y no tanta para diagnosticarla. Muy pequeña fue la muestra en este estudio retrospectivo, donde se incluyeron 14 queratoconos, 14 queratoconos subclínicos y 34 córneas normales. Según los mismos autores, los índices de elevación y de curvatura anterior deberían considerarse de forma conjunta para el diagnóstico de queratocono precoz. Por otra parte, Huseynli et al.¹⁸¹ fueron los que mayor sensibilidad encontraron para IHD (82,30%) en el diagnóstico de QCS. IHD diagnosticaría correctamente al 78,2% de QCS (IC 95%: 0,68-0,87), con un punto de corte de $> 0,01$.

Sin embargo, también se han obtenido valores de bajos para sensibilidad y especificidad para IHD en el diagnóstico de QCS. Según Shetty et al.¹⁸², IHD tendría una sensibilidad del 43,20% (IC 95%: 27,1%-60,5%), una especificidad de 67,40% (IC 95%:

51,5%-80,9%) y un AUC de 0,63 (IC 95%: 0,50-0,75), con un punto de corte mayor de 0,01, para diferenciar entre QCS y córneas normales. Es decir, según este grupo, la validez diagnóstica de IHD para detectar la presencia de ectasia corneal incipiente sería baja. Además, el AUC para IHD que obtuvieron ellos es la más baja entre las existentes en la bibliografía. Sin embargo, la menor especificidad la encontramos en el estudio realizado por Uçakhan et al.¹⁸⁸, donde IHD tendría una sensibilidad del 75,00%, una especificidad de 60,30% y un AUC de 0,70 (IC 95%: 0,60-0,80), con un punto de corte mayor de 0,01, para diferenciar entre QC subclínico y córneas normales.

Nuestros resultados hacen pensar que IHD tendrá una alta validez para descartar queratocono, pero no de igual forma para diagnosticarlo, ya que se obtuvo que IHD tendría una sensibilidad del 50,00%, una especificidad de 91,46% y un AUC de 0,82 para diferenciar entre QCS y córneas normales. Además, obtuvimos que IHD tendría una sensibilidad del 91,56%, una especificidad de 96,34% y un AUC de 0,99 para diferenciar entre QC y córneas normales.

El índice *Ambrósio Relational Thickness Maximum* (ARTmax)¹⁷⁹ hace referencia a la relación entre el punto más delgado y el PPI. Es un índice paquimétrico que permite diferenciar entre las córneas ectásicas y normales; sin embargo, la validez para detectar estadios precoces de la enfermedad se ha puesto en duda.

En 2016, Kovács et al.¹⁸⁹ estudiaron la validez diagnóstica de ARTmax en QCS, donde obtuvieron que tendría una sensibilidad del 84,00%, una especificidad de 54,00% y un AUC de 0,74 para diferenciar entre QCS y corneas normales. Resultados similares obtuvieron Shetty et al.¹⁸², con una sensibilidad del 86,50% (IC 95%: 71,2%-95,5%), una especificidad de 69,80% (IC 95%: 53,9%-82,8%) y un AUC de 0,85 (IC 95%: 0,77-0,93), con un punto de corte menor de 340, para diferenciar entre QCS y córneas normales. Alta validez diagnóstica de QC manifiesto tendría ARTmax, según estos autores, el cual tendría una sensibilidad del 100% (IC 95%: 85,5%-100%) con un AUC de 0,96 (IC 95%: 0,91-1,00), es decir, este parámetro paquimétrico sería de gran utilidad en estadios manifiestos de la enfermedad. Al contrario, Muftuoglu et al.¹⁸⁶ otorgarían baja sensibilidad para ARTmax (67,00%), con una especificidad de 71,00%, un AUC de 0,72 (IC 95%: 0,65-0,82) y un punto de corte menor de 408, para diferenciar entre QC precoz y córneas normales. ARTmax tendría una sensibilidad del 93%, una alta especificidad (100%) y un AUC de 0,99 (IC 95%: 0,94-1,00), con un punto de corte menor de 313, para

diferenciar entre QC y córneas normales. La más alta de las sensibilidades entre los estudios presentados fue aportada por Ruiseñor Vázquez et al.¹⁸³, quienes atribuyeron a ARTmax una sensibilidad del 90,50%, una especificidad de 86,50% y un AUC de 0,93 (IC 95%: 0,87-0,98), con un punto de corte menor de 349, para diferenciar entre QCS y córneas normales. La mayor especificidad y AUC para ARTmax se presentó en el estudio de Ambrósio et al.¹⁸⁴, donde ARTmax tendría una sensibilidad del 85,11% (IC 95%: 71,7%-93,8%), una especificidad de 93,05% (IC 95%: 89,8%-95,5%) y una AUC de 0,96 (IC 95%: 0,93-0,98), con un punto de corte menor o igual de 416, para diferenciar entre QC precoz y córneas normales. Aun así, también se han publicado resultados muy bajos para ARTmax, ya que Steinberg et al.¹⁸⁵ concluyeron en su estudio que ARTmax tendría una sensibilidad del 30,80%, una especificidad de 30,60% y un AUC de 0,27, con un punto de corte menor de 412, para diferenciar entre QCS y córneas normales. Estos resultados hacen pensar que la validez diagnóstica del parámetro ARTmax para estadios precoces del queratocono es muy baja.

Según los resultados de nuestro estudio, ARTmax tendría una sensibilidad del 67,50%, una especificidad de 91,46% y un AUC de 0,88 para diferenciar entre QC subclínico y córneas normales. Además, ARTmax tendría una sensibilidad del 93,97%, una especificidad de 92,68% y un AUC de 0,99 para diferenciar entre QC y córneas normales.

En cuanto al *Index of Vertical Asymmetry* (IVA)¹⁷⁹, hace referencia a la simetría de la curvatura corneal respecto al meridiano horizontal. Existe consistencia en los estudios acerca de su validez para diferenciar queratocono de córneas normales; sin embargo, no existe suficiente evidencia para utilizarlo en el diagnóstico de estadios preclínicos de la enfermedad.

Según Bae et al.¹⁹⁰, IVA tendría una sensibilidad del 71,43%, una especificidad de 61,76% y un AUC para diferenciar entre QCS y córneas normales de 0,73, con un punto de corte $\geq 0,16$. El equipo de Huseynli et al.¹⁸¹ presentó la mayor sensibilidad para el parámetro IVA con un 92,10% y una baja especificidad de 52,50%. Además, determinaron IVA tendría un AUC para diferenciar entre QCS y córneas normales de 0,84 (IC 95%: 0,75-0,92), con un punto de corte de $> 0,15$. Por otra parte, Hashemi et al.¹⁶³ concluyeron que IVA tendría alta sensibilidad (82,30%) y alta especificidad (73,20%), por lo que su curva COR tendría un AUC de las más altas obtenidas en la

bibliografía (0,86) para diferenciar entre QCS y corneas normales, con un punto de corte mayor o igual a 0,14. Sin embargo, Shetty et al.¹⁸² arrojaron una sensibilidad para IVA muy baja, exactamente del 10,80% (IC 95%: 3,03%-25,4%) y una especificidad alta, de 95,30% (IC 95%: 84,2%-99,4%) donde el AUC sería de 0,61 (IC 95%: 0,48-0,73), con un punto de corte mayor de 0,28, para diferenciar entre QCS y corneas normales. Un AUC muy similar a la obtenida por nuestro estudio fue la presentada por Uçakhan et al.¹⁸⁸ para IVA, la cual fue de 0,77 (IC 95%: 0,68-0,86); además de una sensibilidad del 86,40%, una especificidad de 61,90% y un punto de corte mayor de 0,20 para diferenciar entre QCS y corneas normales.

Los resultados de nuestro estudio determinaron que IVA tendría una sensibilidad del 37,50%, una especificidad de 90,24% y un AUC de 0,77 para diferenciar entre QCS y corneas normales y una sensibilidad del 89,15%, una especificidad de 93,9% y un AUC de 0,98 para diferenciar entre QC y corneas normales.

En cuanto al espesor corneal mínimo (ECMin)¹⁷⁹, muchos estudios han determinado que es un índice diagnóstico válido para la detección de QC y sus estadios preclínicos.

En 2016, fueron Kovács et al.¹⁸⁹ quienes determinaron que ECMin tendría una sensibilidad del 64,00%, una especificidad de 66,00% y un AUC de 0,67 para diferenciar entre QCS y corneas normales. Un año después, Xu et al.¹⁷⁴ afirmaron que el ECMin podía discriminar entre corneas normales y estadios precoces de queratocono con una alta sensibilidad (92,00%) pero una baja especificidad (47,00%). Además, determinaron que ECMin tendría un AUC para diferenciar entre QCS y corneas normales de 0,70, con un punto de corte de 498,84 μm . El ECMin tendría una sensibilidad del 83,00%, una especificidad del 78,00%. y un AUC para diferenciar entre QC y corneas normales de 0,86, con un punto de corte de 479,5 μm . En este estudio, se incluyeron 147 ojos normales, 77 queratoconos subclínicos y 139 queratoconos. Gracias a este estudio, conocemos que el modelo de Zernike generado a partir del espesor corneal y la elevación de la cara posterior de la córnea podría ser útil para detectar los QCS. Por otra parte, fueron Cui et al.¹⁸⁷ quienes determinaron que el ECMin sería un índice diagnóstico muy útil para descartar la enfermedad ya que presentaría una especificidad del 100,00%. Además de una sensibilidad de 84,20%, un AUC de 0,91 (IC 95%: 0,80-1,02) y con un punto de corte de 506,5 μm . El valor medio obtenido en normales sería de 542,52 \pm 25,49 μm y en QCS sería de 489,26 \pm 34,96 μm . Otro de los estudios realizado por Reddy et

al.¹⁷⁴ concluyó que el ECTMin tendría una sensibilidad del 70,00%, una especificidad de 80,00% y un AUC de 0,79 (IC 95%: 0,70-0,86), con un punto de corte menor de 532 μm , para diferenciar entre QC precoz y córneas normales. En este estudio comparativo se incluyeron 96 ojos normales, 23 queratoconos precoces y 45 queratoconos. El resultado principal fue que la potencia corneal total, la curvatura anterior y posterior, la paquimetría y la aberración corneal sería valores importantes para diferenciar QC y QC precoz de ojos normales. Peores resultados que los nuestros fueron los obtenidos por Muftuoglu et al.¹⁸⁶ quienes determinaron que el ECTMin tendría una sensibilidad del 68,00%, una especificidad de 54,00% y un AUC de 0,64 (IC 95%: 0,57-0,69), con un punto de corte menor de 515 μm , para diferenciar entre QC precoz y córneas normales. Sin embargo, los resultados más bajos obtenidos fueron por Steinberg et al.¹⁸⁵ quienes presentaron una sensibilidad del 36,30%, una especificidad de 35,70% y un AUC de 0,32, con un punto de corte menor de 524 μm , para el ECTMin en el diagnóstico de QCS frente a córneas normales. Por último, según Uçakhan et al.¹⁸⁸, el ECTMin tendría una sensibilidad del 88,90%, una especificidad de 61,40% y un AUC de 0,81 (IC 95%: 0,72-0,89), con un punto de corte menor de 497,5 μm , para diferenciar entre QCS y córneas normales. Además, el ECTMin tendría una sensibilidad del 92,1%, una especificidad de 73,7% y un AUC de 0,90 (IC 95%: 0,83-0,96), con un punto de corte menor de 493,5 μm , para diferenciar entre QC y córneas normales.

Los resultados de nuestro estudio determinaron que el ECTMin tendría una sensibilidad del 45,00%, una especificidad de 87,80% y un AUC de 0,78 para diferenciar entre QC subclínico y córneas normales.

Pocos son los estudios que han dado importancia a las aberraciones corneales como índice diagnóstico de queratocono subclínico. Según Heidari et al.¹⁹¹, el coma anterior a 90° tendría una sensibilidad del 75,00%, una especificidad del 100,00%, un AUC de 0,86 (IC 95%: 0,60-1,00) y un punto de corte menor de -0,30 μm para diferenciar entre QCS y córneas normales. El coma posterior a 90° tendría una sensibilidad del 75,00%, una especificidad del 78,60%, un AUC de 0,81 (IC 95%: 0,56-1,00) y un punto de corte mayor de -0,01 micras para diferenciar entre QC subclínico y córneas normales. Por otra parte, el coma anterior a 90° tendría una sensibilidad del 100,00%, una especificidad del 100,00% y un AUC de 1,00 (IC 95%: 1,00-1,00) para diferenciar entre QC y córneas normales. El coma posterior a 90° tendría una sensibilidad del 100,00%, una especificidad del 100,00% y un AUC de 1,00 (IC 95%: 1,00-1,00) para diferenciar entre QC y córneas

normales. En este estudio se incluyeron 68 córneas normales, 79 QCS y 70 QC. El resultado principal fue que los índices generados por el frente de onda tendrían validez para diferenciar QCS y córneas normales; dando especial importancia al coma a 90° en Pentacam.

Según los resultados de nuestro estudio, el coma anterior a 90° tendría una sensibilidad del 67,50%, una especificidad de 93,90% y un AUC de 0,86 para diferenciar entre QCS y córneas normales. El coma posterior a 90° tendría una sensibilidad del 62,50%, una especificidad del 93,90% y un AUC de 0,85 para diferenciar QCS y córneas normales.

Especial interés presenta en la actualidad la Inteligencia Artificial (IA) como método de diagnóstico precoz del queratocono. Se basa en utilizar métodos de detección automática de patrones de datos corneales que han sido incorporados previamente en un sistema informático (por ejemplo, en Pentacam) con el objetivo de aprender de los mismos y descifrar condiciones futuras. En queratocono se han utilizado diferentes clasificadores de aprendizaje automático (*Machine Learning*) aplicados bajo supervisión, es decir, con necesidad de una clasificación y diagnóstico inicial para un aprendizaje automático sucesivo.

Existen varios estudios que han utilizado IA para diferenciar córneas normales de queratoconos establecidos. Twa et al.¹⁹² crearon un modelo diagnóstico de queratocono por árbol de decisión obteniendo valores de sensibilidad del 92,00%, especificidad del 93,00% y precisión del 94,00%. Kamiya et al.¹⁹³ estudiaron la detección de queratocono por medio de aprendizaje profundo (*deep learning*) con tomografía de coherencia óptica del segmento anterior obteniendo valores de precisión de 99,1%. Silverman et al.¹⁹⁴ crearon un modelo de seis variables utilizando únicamente valores de grosor epitelial y estromal con una sensibilidad de 99,2%, una especificidad de 94,6% y un AUC del 100%.

Otros estudios de IA se han centrado en la diferenciación entre córneas normales y QC subclínicos. En la tabla 30 se presentan los de mayor importancia.

Tabla 30. Tabla comparativa con estudios de inteligencia artificial en el diagnóstico precoz de queratocono.

Modelo [Estudio]	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Exactitud (%)	Precisión (%)	AUC
Arbeláez et al. [195]	92,00	97,70	97,30	78,80	
Smadja et al. [196]	90,00	86,00			
Ambrósio et al. [197]	90,40	96,00			0,96
Kovács et al. [189]	90,00	90,00			0,96
Issarti et al. [199]	97,78	95,56	96,56	95,65	
TKC [199]	58,00	99,70	79,00	99,62	
BAD-D [199]	83,00	95,00	89,00	95,00	
CMM-FFN [199]	90,00	94,35	93,67	94,27	
Xie et al. [200]	92,00	99,10	98,00		
Ruiz Hidalgo et al. [201]	79,10	97,90	93,10	93,00	0,92
Lavric et al. [202]			99,33		
Nuestros resultados*	97,59	98,78	98,18	98,78	0,99

AUC = área bajo la curva; TKC = *Topographical Keratoconus Classification*; BAD-D = *Belin-Ambrosio Display Deviation*; CMM-FFN = *feedforward combined with mathematical model*.

Arbeláez et al.¹⁹⁵ realizaron un gran estudio basado en máquinas de vectores de soporte (SVM) con Sirius donde se incluyeron 3.502 ojos en la fase de entrenamiento (877 QC, 426 QCS, 940 ojos con anomalías y 1.259 normales) obteniendo resultados de sensibilidad 92%, especificidad 97,7%, exactitud 97,3% y precisión 78,80% para diferenciar QCS y córneas normales.

Otros autores como Smadja et al.¹⁹⁶ utilizaron los árboles de decisión con una muestra de 372 pacientes (177 normales, 47 QCS y 148 QC) obteniendo resultados tras la poda de sensibilidad 90,0% y especificidad 86,0% para diferenciar QCS y córneas normales y sensibilidad 99,3% y especificidad 99,5% para diferenciar QC y córneas normales.

Ambrósio et al.¹⁹⁷ utilizaron un método de máquinas de vectores de soporte (SVM) y bosque aleatorio y obtuvieron una sensibilidad de 90,4 %, una especificidad de 96% y un AUC de 0,96 para el uso del parámetro TBI (índice biomecánico tomográfico).

Por otra parte, Kovács et al.¹⁸⁹ dieron gran importancia al índice de descentración de la altura (IHD) al analizar con perceptrón multicapa los pacientes de su base de datos, obteniendo valores de sensibilidad 90,00%, especificidad 90,00% y AUC 0,96 para diferenciar QCS y normales y sensibilidad 100,00%, especificidad 95,00% y AUC 0,99 para diferenciar QC y normales.

En 2.019, Castro-Luna et al.¹⁹⁸ utilizaron clasificadores bayesianos para clasificar 60 pacientes (30 controles y 30 QC) obteniendo una sensibilidad, especificidad, precisión y exactitud del 100% para diferenciar córneas normales y QC.

Por su parte, Issarti et al.¹⁹⁹ desarrollaron un modelo matemático denominado CAD (*computer aided diagnosis*) para la detección de queratocono precoz mediante red neuronal prealimentada combinado con arquitectura de Grossberg-Runge-Kutta (*feedforward neural network and a Grossberg-Runge Kutta architecture*). Incluyeron 312 ojos normales, 77 QCS, 220 QC leves y 229 QC moderados. Los resultados del modelo CAD fueron sensibilidad 97,78 %, especificidad 95,56%, exactitud 96,56% y precisión 95,65%. Se comparó con el índice TKC (*Topographical Keratoconus Classification*) que presentaría una sensibilidad del 58,00%, especificidad del 99,70%, exactitud del 79,00% y precisión del 99,62%; el índice BAD-D (*Belin / Ambrosio Deviation*) con una sensibilidad del 83,00%, especificidad del 95,00%, exactitud del 89,00% y precisión del 95,00%; y el modelo CMM-FFN (red neuronal prealimentada combinado con modelo matemático o *feedforward combined with mathematical model*) con una sensibilidad del 90,00%, especificidad del 94,35%, exactitud del 93,67% y precisión del 94,27%

El equipo de Xie et al.²⁰⁰ crearon un modelo por aprendizaje profundo (*deep learning*) denominado como *Pentacam InceptionResNetV2 Screening System* (PIRSS) con una muestra de 1.385 pacientes tomando datos de la elevación anterior y posterior y el espesor corneal. El modelo alcanzó una sensibilidad del 92,00% (IC 95%: 86,2%-95,5%), especificidad del 99,10% (IC 95%: 98,4%-99,5%), exactitud del 98,00% y un AUC de 1,00 (IC 95%: 1,00-1,00)

El grupo de Ruiz Hidalgo et al.²⁰¹ crearon un modelo por medio de máquinas de vectores de soporte (SVM) incluyendo 860 ojos (454 QC, 67 QC forma frusto, 28 astigmatismos, 117 ectasias secundarias a cirugía refractiva y 194 normales). Los resultados obtenidos al comparar normales con estadios precoces de QC fueron

sensibilidad de 79,1%, especificidad de 97,9%, precisión de 93,0%, exactitud 93,1% y un AUC de 0,92.

Recientemente, Lavric et al.²⁰² han creado un algoritmo de detección de queratocono con redes neuronales convolucionales (CNN) denominado *Keratodetect*, obteniendo una exactitud de 99,33%; una de las más altas de la bibliografía.

Según los resultados de nuestro estudio, el modelo propuesto tendría una sensibilidad del 75,00%, una especificidad de 96,34%, una exactitud de 89,34%, una precisión de 90,9% y un AUC de 0,92 para diferenciar entre QC subclínico y córneas normales. El modelo propuesto tendría una sensibilidad del 97,59%, una especificidad de 98,78%, una exactitud de 98,18%, una precisión de 98,78% y un AUC de 0,99 para diferenciar entre QC y córneas normales.

8.2. MODELO PREDICTIVO DE LIMITACIÓN VISUAL EN QUERATOCONO

La función visual en los pacientes con queratocono es el resultado de la integración de la capacidad visual aportada de las diferentes estructuras oculares. La córnea es una estructura esencial en la cantidad y la calidad de visión de estos pacientes debido a su forma cónica y al defecto refractivo que esto sustenta. En los pacientes con queratocono es característico el astigmatismo irregular, que reduce la agudeza visual de forma significativa. Sin embargo, la función visual no solo depende de factores refractivos; otros como la queratometría, la asfericidad, la presión intraocular, el factor de resistencia de la córnea y las aberraciones de alto orden podrían comprometer la calidad visual de los pacientes^{88,203,204}.

Como ya se ha comentado, a lo largo de la historia, se han utilizado diferentes métodos de clasificación en el queratocono^{104,158,160,166,168,173}. Sin embargo, la mayoría de estas clasificaciones consideran variables topográficas sin tener en cuenta la función visual. En nuestro estudio, utilizamos el sistema de clasificación de LV publicado por Alió et al.⁸⁸ basado en la clasificación RETICS. Así, establecimos dos grupos de queratocono: el primero con una agudeza visual conservada y el segundo con limitación visual (LV) no corregible con gafas; definiendo esta como una AVCC $> 0,05$ unidades logMAR o $< 0,9$ en escala decimal.

La agudeza visual es uno de los parámetros de los cuestionarios de Calidad de Vida (CdV)²⁰⁵. El Cuestionario de Investigación de Resultados del Queratocono (*Keratoconus Outcomes Research Questionnaire*) es el único cuestionario validado específico para el queratocono que mide la CdV. La LV se puede medir en AVCC y se relacionaría con diferentes variables según Alió et al.⁸⁸: equivalente esférico, queratometría media, asfericidad, presión intraocular, factor de resistencia corneal y HOAs.

Es bien sabido que la superficie corneal anterior es el componente refractivo esencial del ojo. Las aberraciones corneales anteriores, especialmente el coma anterior a 90°, influyen en la función visual de los pacientes con queratocono avanzado^{88,161,172,206,207}. Sin embargo, los estudios de las aberraciones de la superficie posterior son discordantes y poco concluyentes^{90,104,159,175,208}.

El grupo de Velázquez et al.²⁰⁹ publicaron en su estudio que cuando aparece una LV severa ($0,2 < AVCC \leq 0,4$ en escala decimal o $6/30 < AVCC \leq 6/15$ en la cartilla de Snellen), la topografía corneal anterior muestra una desviación del ápex (ubicación del cono)¹⁷¹. Sin embargo, en los casos de queratocono leve, la superficie corneal posterior es determinante para el deterioro de la función visual y el diagnóstico temprano²¹⁰. Estos resultados son similares con los de nuestro estudio, en los que la disminución inicial de la agudeza visual vendrá determinada por el coma a 90° de la cara posterior.

En el estudio de Bayraktar Bilen et al.¹⁶¹, se concluyó que la correlación entre los parámetros refractivos, los índices topográficos y la función visual sería de gran importancia en los pacientes con queratocono. Además, existiría relación estadísticamente significativa entre los parámetros refractivos y visuales ($p < 0,01$). Los índices topográficos correlacionados con la AVCC serían el SRI (índice de regularidad de la superficie) ($r = 0,67$), el IAI (índice de astigmatismo irregular) ($r = 0,66$), el BFS (esfera de mejor ajuste) anterior ($r = 0,59$), el valor queratométrico más pronunciado (K2) ($r = 0,56$) y el BFS (esfera de mejor ajuste) posterior ($r = 0,55$), respectivamente ($p < 0,01$ para todos). El RMS total y el coma vertical se correlacionaron con la pérdida de visión. Además, estos autores establecieron que la calidad visual de los pacientes con queratocono, medida como AVCC y sensibilidad de contraste, disminuiría con el equivalente esférico, las HOARMS, el coma vertical, la aberración esférica, la asfericidad y el índice I-S. Resultados similares se encuentran en nuestro estudio, donde existiría una relación entre la LV en pacientes con queratocono y el equivalente esférico (parámetro

refractivo), la queratometría más curva (K2) de la cara posterior y el coma vertical de la cara posterior. Esaka et al.²¹¹ encontraron que el RMS de elevación corneal (RMSE) ($r = 0,70$) y la aberración total del coma ($r = -0,51$) estaban relacionados con la AVCC medida en logMAR. En nuestro estudio, se encontraron correlaciones entre LV y equivalente esférico ($r = -0,49$), Kmax ($r = 0,73$), K2 posterior ($r = -0,63$), ECMin ($r = -0,51$), coma vertical corneal ($r = -0,57$) y aberración esférica ($r = -0,50$).

Según los autores anteriores^{161,211}, la curvatura máxima sería el parámetro topográfico que explicaría el mayor porcentaje de agudeza visual. En nuestro estudio obtenemos resultados similares, donde la curvatura máxima (Kmax) explicaría el mayor porcentaje de la LV siendo del 53% ($R^2 = 0,529$). Por otra parte, el espesor corneal mínimo (ECMin) se ha considerado como un parámetro útil para el diagnóstico temprano y la progresión del queratocono. Sin embargo, no modificaría la agudeza visual de forma significativa de estos pacientes. Según nuestros resultados, solo explicaría un 26% de la LV en pacientes con queratocono ($R^2 = 0,26$).

Vega-Estrada et al.²¹² han publicado recientemente que el grosor epitelial de la córnea estaría correlacionado con la AVCC y discriminaría entre el queratocono y los ojos sanos.

Al realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva, son pocas las ecuaciones predictivas para el cálculo de la agudeza visual en pacientes con queratocono mediante parámetros topográficos. Solo Esaka et al.²¹¹ formularon una ecuación para calcular la AVCC con el RMS de elevación corneal (RMSE) y la aberración total del coma. En nuestro estudio, se presenta el primer modelo predictivo de LV que relaciona esta variable de función visual con el equivalente esférico, la K2 posterior y el coma posterior a 90°.

En definitiva, la curvatura máxima de la cara anterior y la ubicación del ápex no serían factores determinantes en la pérdida temprana de la visión en queratocono. Inicialmente, los valores de mayor importancia serían los parámetros refractivos, la queratometría más curva de la superficie posterior y el coma vertical de la misma. Las lentes de contacto de apoyo escleral²¹³ o rígidas corneales permeables al gas¹³⁴ modificarían la curvatura corneal anterior mientras que los segmentos de anillos corneales intraestromales (ICRS)²¹⁴ moldearían ambas caras por lo que serían el tratamiento que aportaría mayor mejoría visual en estas etapas iniciales de la enfermedad.

8.3. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Hay algunas limitaciones en nuestro estudio:

- La principal limitación de nuestro estudio ha sido el tamaño muestral de los queratoconos subclínicos, cuyo número es menor que el de queratoconos y de pacientes normales.
- Otra limitación ha sido la dificultad definitoria del término QCS, con una gran variabilidad y heterogeneidad del concepto en la bibliografía.
- No hemos utilizado la clasificación de queratocono más actual, si no la clasificación clásica de Amsler-Krumeich, que es una de las más utilizadas a lo largo de la historia. Esto se hizo con el objetivo de poder realizar comparaciones con otros estudios.
- Además, hemos incurrido en una serie de sesgos. Uno de ellos fue el sesgo de selección de Berkson, pues nuestros pacientes fueron hospitalarios, los cuales presentarían un defecto refractivo de base, el cual podría modificar los resultados topográficos. Además, tenemos que considerar un sesgo diagnóstico; al hablar de una patología rara que se ve con cierta frecuencia en nuestro medio. Por último, tener en cuenta el sesgo de clasificación. Aunque los criterios de inclusión y exclusión fueron bien definidos, determinar si un paciente pertenece al grupo subclínico podría ser difícil y no siempre objetivo.
- Nuestra muestra fue perteneciente a una zona geográfica del sureste de la península ibérica, por lo que existiría un cierto componente racial que podría variar la capacidad predictiva de los modelos.
- Otra limitación del estudio es la baja reproducibilidad y repetibilidad de las aberraciones de alto orden en los pacientes con queratocono²¹⁵ y del sistema Pentacam con el resto de topógrafos corneales²¹⁶. Esto podría limitar la comparabilidad con los resultados de otros estudios.

9. CONCLUSIONES

Las conclusiones obtenidas en la presente Tesis Doctoral en relación a los objetivos principales propuestos han sido:

1. El modelo para el diagnóstico precoz de queratocono propuesto depende de las variables espesor corneal mínimo, coma anterior a 90° y coma posterior a 90° .
2. El modelo de limitación visual en queratocono propuesto depende de las variables equivalente esférico, queratometría más curva de la cara posterior y coma posterior a 90° .

Además, señalamos las siguientes conclusiones en relación a los objetivos específicos propuestos en el estudio:

1. La queratometría máxima de la cara anterior, la queratometría media de la cara posterior y el coma posterior a 90° aumentan con la historia de la enfermedad.
2. El espesor corneal mínimo y el coma anterior a 90° disminuyen con la evolución de la enfermedad.
3. Los pacientes normales presentan un coma anterior a 90° positivo, o prácticamente nulo, mientras que los pacientes con queratocono presentan un coma anterior a 90° negativo y que aumenta, en valor absoluto, con la evolución de la enfermedad.
4. Los pacientes normales presentan un coma posterior a 90° negativo, o prácticamente nulo, y los pacientes con queratocono presentan un coma posterior a 90° positivo. Con la aparición del queratocono, el coma anterior a 90° se vuelve negativo y el coma posterior a 90° se convierte positivo.
5. El incremento de la curvatura corneal anterior y del valor absoluto de la curvatura corneal posterior se relacionan con la existencia de LV en el queratocono. Además, en presencia de esta situación, existe una disminución del espesor corneal mínimo.
6. El coma anterior a 90° es negativo y aumenta, en valor absoluto, con la LV en el queratocono mientras que el coma posterior a 90° es positivo y aumenta en presencia de esta situación.
7. La mayor parte de parámetros topográficos presentan diferencias estadísticamente significativas entre pacientes normales y queratoconos establecidos.

8. Los parámetros paquimétricos (ECC y ECMin) y aberrométricos (RMS HOA, coma corneal a 90° , coma anterior a 90° y coma posterior a 90°) son los valores topográficos que presentan diferencias estadísticamente significativas entre córneas normales y queratoconos subclínicos.
9. No existe correlación, o es muy débil, entre los parámetros topográficos, paquimétricos y aberrométricos estudiados en pacientes normales.
10. En pacientes con estadios preclínicos de queratocono, empieza a existir correlación, aunque débil, entre la curvatura corneal anterior y los comas verticales.
11. En queratoconos avanzados y manifiestos, existe una correlación moderada o fuerte entre variables topográficas, paquimétricas y aberrométricas.
12. La LV en queratocono se encuentra correlacionada con el equivalente esférico, con la curvatura máxima de la cara posterior (K2) y con las aberraciones de alto orden, en especial con el coma corneal a 90° .
13. El principal parámetro diagnóstico de queratocono subclínico va a ser el aumento del signo positivo del coma posterior a 90° .
14. La existencia de limitación visual en etapas tempranas de la enfermedad vendrá determinada por las características de la superficie corneal posterior.

10. FUTUROS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

- Integrar nuevos parámetros de biomecánica corneal (histéresis corneal) adquiridos mediante Corvis-ST a los parámetros topográficos de Pentacam para aumentar la validez del modelo diagnóstico de queratocono subclínico²¹⁷⁻²²¹.
- Utilizar nuevos parámetros de medida de función visual como variable dependiente del modelo de limitación visual en queratocono como son la sensibilidad al contraste¹⁶¹ y el deslumbramiento (*glare*)¹⁷⁷.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297-319.
- [2] Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB, CLEK Study Group. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. *Cornea* 1996;15:139–46.
- [3] Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1986;101:267–73.
- [4] Zadnik K, Steger-May K, Fink BA, Joslin CE, Nichols JJ, Rosenstiel CE, et al. Between-eye asymmetry in keratoconus. *Cornea.* 2002;21:671–9.
- [5] Chopra I, Jain AK. Between eye asymmetry in keratoconus in an Indian population. *Clin Exp Optom.* 2005;88:146–52.
- [6] Auffarth GU, Wang L, Völcker HE. Keratoconus evaluation using the Orbscan topography system. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26:222–8.
- [7] Nottingham J. *Practical Observations on Conical Cornea: and on the Short Sight, and Other Defects of Vision Connected with it.* London: J Churchill; 1854.
- [8] Khachikian SS, Belin MW. Clinical characteristics of keratoconus. In: Wang M. ed. *Keratoconus and Keratoectasia: Prevention, Diagnosis and Treatment.* Thorofare: Slack Incorporated; 2010. p. 33–41.
- [9] Appelbaum A. Keratoconus. *Arch Ophthalmol.* 1936;15:900–21.
- [10] Zegers RH. The eyes of Johann Sebastian Bach. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1427–30.
- [11] Duddell B. *A Supplement to the Treatise of the Diseases of the Horny-coat of the Eye, and the Various Kinds of Cataract.* London: J Roberts; 1736. p 19.
- [12] Adams W. On the restoration of vision, when injured or destroyed in consequence of the cornea having assumed a conical form. *J Sci Arts.* 1817;2:402–17.
- [13] Bowman W. On conical cornea and its treatment by operation In: Hulke J, editor. *The Collected Papers of Sir William Bowman Miscellaneous, Surgical and Ophthalmological Papers.* London: Harrison & Sons; 1982. p. 271-81.

- [14] Gorskova EN, Sevost'ianov EN. Epidemiology of keratoconus in the Urals. *Vestn Oftalmol.* 1998;114(4):38-40.
- [15] Hashemi H, Khabazkhoob M, Fotouhi A. Topographic Keratoconus is not Rare in an Iranian population: the Tehran Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2013;20(6):385-91.
- [16] Torres Netto EA, Al-Otaibi WM, Hafezi NL, Kling S, Al-Farhan HM, Randleman JB, et al. Prevalence of keratoconus in paediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(10):1436-41.
- [17] 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):752-55.
- [18] Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RPL. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am J Ophthalmol.* 2017;175:169-72.
- [19] Pérez RG. Estudio retrospectivo sobre 290 casos de queratocono. *Gaceta Óptica.* 2009(441):20-3.
- [20] Fernández-Barrientos Y, Gismero-Moreno S, Lorenzo-Soto M. Estimated prevalence and clinical characteristics of keratoconus in the healthcare setting of the Hospital Costa del Sol, Spain. *J Emmetropia.* 2014;5:15–21.
- [21] Barraquer RI, De Toledo MC, Torres E. *Distrofias y degeneraciones corneales.* Madrid: Espax Publicaciones Médicas; 2004.
- [22] Olivares Jiménez JL, Guerrero Jurado JC, Bermudez Rodriguez FJ, Serrano Laborda D. Keratoconus: age of onset and natural history. *Optom Vis Sci.* 1997;74(3):147-51.
- [23] Perry HD, Buxton JN, Fine BS. Round and oval cones in keratoconus. *Ophthalmology.* 1980;87(9):905-9.
- [24] Erie JC, Patel SV, McLaren JW, Nau CB, Hodge DO, Bourne WM. Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(5):689-95.

- [25] Iwamoto T, DeVoe AG. Electron microscopical study of the Fleisher ring. *Arch Ophthalmol*. 1976;94(9):1579-84.
- [26] Fullwood NJ, Tuft SJ, Malik NS, Meek KM, Ridgway AE, Harrison RJ. Synchrotron x-ray diffraction studies of keratoconus corneal stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992;33(5):1734-41.
- [27] Thota S, Miller WL, Bergmanson JP. Acute corneal hydrops: a case report including confocal and histopathological considerations. *Cont Lens Anterior Eye*. 2006;29(2):69-73.
- [28] Ferrari G, Rama P. The keratoconus enigma: A review with emphasis on pathogenesis. *Ocul Surf*. 2020;18(3):363-73.
- [29] Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*. 2000;93(5):403-9.
- [30] Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:2537-46.
- [31] Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(3):365-71.
- [32] Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology*. 2004;111(3):440-6.
- [33] Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol*. 2001;29(6):345-51.
- [34] Akin C, Allart JF, Rouland JF. Unilateral keratoconus and mirror image in a pair of monozygotic twins. *J Fr Ophtalmol*. 2007;30(9):899-902.
- [35] Lu Y, Vitart V, Burdon KP, Khor CC, Bykhovskaya Y, Mirshahi A, et al. Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus. *Nat Genet*. 2013;45(2):155-63.

- [36] Rabinowitz YS, Dong L, Wistow G. Gene expression profile studies of human keratoconus cornea for NEIBank: a novel cornea-expressed gene and the absence of transcripts for aquaporin 5. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(4):1239-46.
- [37] Meek KM, Boote C. The use of X-ray scattering techniques to quantify the orientation and distribution of collagen in the corneal stroma. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(5):369-92.
- [38] Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy reveals reduced innervation and reduction in cell density in all layers of the keratoconic cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(7):2964-70.
- [39] Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(8):834-6.
- [40] Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (Lond).* 2015;29(7):843-59.
- [41] Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(7):1117-24.
- [42] 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.
- [43] Bureau J, Fabre EJ, Hecquet C, Pouliquen Y, Lorans G. Modification of prostaglandin E2 and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts, associated with an increase of interleukin 1 alpha receptor number. *C R Acad Sci III.* 1993;316(4):425-30.
- [44] Lambiase A, Merlo D, Mollinari C, Bonini P, Rinaldi AM, D' Amato M, et al. Molecular basis for keratoconus: lack of TrkA expression and its transcriptional repression by Sp3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(46):16795-800.
- [45] Al-Aqaba MA, Faraj L, Fares U, Otri AM, Dua HS. The morphologic characteristics of corneal nerves in advanced keratoconus as evaluated by acetylcholinesterase technique. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(3):364-76.

- [46] Millodot M, Owens H. Sensitivity and fragility in keratoconus. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1983;61(5):908-17.
- [47] Zabala M, Archila EA. Corneal sensitivity and topogometry in keratoconus. *CLAO J*. 1988;14(4):210-2.
- [48] Tenkman LR, Price MO, Price FW. Keratoconus onset after age 50. *J Refract Surg*. 2012;28(6):436-8.
- [49] Sabti S, Tappeiner C, Frueh BE. Corneal Cross-Linking in a 4-Year-Old Child With Keratoconus and Down Syndrome. *Cornea*. 2015;34(9):1157-60.
- [50] Kankariya VP, Kymionis GD, Diakonis VF, Yoo SH. Management of pediatric keratoconus - evolving role of corneal collagen cross-linking: an update. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):435-40.
- [51] Gordon MO, Steger-May K, Szczotka-Flynn L, Riley C, Joslin CE, Weissman BA, et al. Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6):923-30.
- [52] Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984; 28(4):293-322.
- [53] Naderan M, Shoar S, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, Naderan M. Characteristics and associations of keratoconus patients. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015;38(3):199-205.
- [54] Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1986;178:1-64.
- [55] Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study: methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye*. 2007;30:223-32.
- [56] Owens H, Gamble G. A profile of keratoconus in New Zealand. *Cornea*. 2003;22(2):122-5.

- [57] Shetty R, Kaweri L, Pahuja N, Nagaraja H, Wadia K, Jayadev C, et al. Current review and a simplified “five-point management algorithm” for keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63(1):46-53.
- [58] Nottingham J. *Practical Observations on Conical Cornea, and on the Short Sight, and Other Defects of Vision Connected With It*. London: J. Churchill; Liverpool: Deighton & Laughton; 1854.
- [59] Macsai MS, Varley GA, Krachmer JH. Development of keratoconus after contact lens wear. Patient characteristics. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(4):534-8.
- [60] Bawazeer A, Hodge W, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(8):834-6.
- [61] Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(8):382-3.
- [62] Nielsen K, Hjortdal J, Aagard NE, Niels E. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:890–2.
- [63] Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Connor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye (Lond)*. 2004;18(4):379-83.
- [64] Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond)*. 2000;14:625-8.
- [65] Pihlblad MS, Schaefer DP. Eyelid laxity, obesity, and obstructive sleep apnea in keratoconus. *Cornea*. 2013;32(9):1232-6.
- [66] Lee R, Hafezi F, Randleman JB. Bilateral Keratoconus Induced by Secondary Hypothyroidism After Radioactive Iodine Therapy. *J Refract Surg*. 2018;34(5):351-3.
- [67] Alhawari HH, Khader YS, Alhawari HH, Alomari AF, Abbasi HN, El-Faouri MS, et al. Autoimmune Thyroid Disease and Keratoconus: Is There an Association? *Int J Endocrinol*. 2018;2018:7907512.

- [68] Ayan B, Yuksel N, Carhan A, Gumuşkaya Ocal B, Akcay E, Cagil N, et al. Evaluation estrogen, progesteron and androgen receptor expressions in corneal epithelium in keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*. 2019;42(5):492-6.
- [69] Stock RA, Thumé T, Bonamigo EL. Acute corneal hydrops during pregnancy with spontaneous resolution after corneal cross-linking for keratoconus: a case report. *J Med Case Reports*.2017;11(1):53.
- [70] Gatzoufas Z, Panos GD, Gkaragkani E, Georgoulas S, Angunawela R. Recurrence of keratoconus after deep anterior lamellar keratoplasty following pregnancy. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(6):1011-3.
- [71] Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Kuhlisch E, Pillunat LE. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *J Refract Surg*. 2008;24(7):S737-740.
- [72] Gordon-Shaag A, Millodot M, Kaiserman I, Sela T, Barnett Itzhaki G, Zerbib Y, et al. Risk factors for keratoconus in Israel: a case-control study. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2015;35(6):673-81.
- [73] Schürhoff F, Leboyer M, Szöke A. Comorbidity between schizophrenia and keratoconus. *Psychiatry Res*. 2017;247:315-6.
- [74] Kandarakis A, Karampelas M, Soumplis V, Panos C, Makris N, Kandarakis S, et al. A case of bilateral self-induced keratoconus in a patient with tourette syndrome associated with compulsive eye rubbing: case report. *BMC Ophthalmol*. 2011;11:28.
- [75] Yusuf IH, Salmon JF. Iridoschisis and keratoconus in a patient with severe allergic eye disease and compulsive eye rubbing: a case report. *J Med Case Rep*. 2016;10(1):134.
- [76] Robertson I. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med J Aust*.1975;1(18):571-3.
- [77] Zeri F, Swann PG, Naroo S. Osteogenesis imperfecta and keratoconus in an Italian family. *Clin Exp Optom*. 2018;101(3):400-3.
- [78] Kalkan Akcay E, Akcay M, Uysal BS, Kosekahya P, Aslan AN, Caglayan M, et al. Impaired corneal biomechanical properties and the prevalence of keratoconus in mitral valve prolapse. *J Ophthalmol*. 2014;2014:402193.

- [79] Donnenfeld ED, Perry HD, Gibralter RP, Ingraham HJ, Udell IJ. Keratoconus associated with floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology*. 1991;98(11):1674-8.
- [80] Mashor RS, Kumar NL, Ritenour RJ, Rootman DS. Keratoconus caused by eye rubbing in patients with Tourette Syndrome. *Can J Ophthalmol*. 2011;46(1):83-6.
- [81] Slater JA, Misra SL, Braatvedt G, McGhee CN. Keratoconus and obesity: can high body mass alter the shape of the cornea? *Clin Experiment Ophthalmol*. 2018;46(9):1091-3.
- [82] Alio JL, Vega-Estrada A, Sanz P, Osman AA, Kamal AM, Mamoon A, et al. Corneal Morphologic Characteristics in Patients With Down Syndrome. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(9):971-8.
- [83] Chebil A, Falfoul Y, Habibi I, Munier F, Schorderet D, El Matri L. Genotype-phenotype correlation in ten Tunisian families with non-syndromic retinitis pigmentosa. *J Fr Ophtalmol*. 2016;39(3):277-86.
- [84] Singhal D, Sahay P, Maharana PK, Raj N, Sharma N, Titiyal JS. Vernal Keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(3):289-311.
- [85] Silas MR, Hilkert SM, Reidy JJ, Farooq AV. Posterior keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(7):863-7.
- [86] Lennie P, Van Hemel SB. *Visual Impairments: Determining Eligibility for Social Security Benefits*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2002.
- [87] Rius A, Artazcoz L, Guisasola L, Benach J. Visual impairment and blindness in spanish adults: geographic inequalities are not explained by age or education. *Ophthalmology*. 2014;121(1):408-16.
- [88] 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.
- [89] Henriquez MA, Hadid M, Izquierdo L Jr. A Systematic Review of Subclinical Keratoconus and Forme Fruste Keratoconus. *J Refract Surg*. 2020;36(4):270-9.

- [90] Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg.* 2006;22(6):539-45.
- [91] Belin MW, Duncan JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016;233(6):701-7.
- [92] Alfonso JF, Lisa C, Fernández-Vega L, Merayo J. Ferrara-type Intracorneal Ring Segments (ICRSs) and Progression of Keratoconus (KC). *Int J Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases*, 2014; 3(3):141-58.
- [93] Arntz A, Duran JA, Pijoan JI. Subclinical keratoconus diagnosis by elevation topography. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2003;78:659–64.
- [94] Zadnik K, Mannis MJ, Johnson CA, Rich D. Rapid contrast sensitivity assessment in keratoconus. *Am J Optom Physiol Opt.* 1987;64:693–7.
- [95] Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Gordon MO. Quality of life in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(4):527-35.
- [96] Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Sterling J, Gordon MO. Changes in the quality-of-life of people with keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(4):611-7.
- [97] Fleischer B. About keratoconus and strange pigment formation in the cornea. *Munchen Med Wschr.* 1906;53:625–6.
- [98] Davis LJ, Barr JT, Vanotteren D. Transient rigid lens-induced striae in keratoconus. *Optom Vis Sci.* 1993;70:216–9.
- [99] Wagner H, Barr J, Zadnik K. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye.* 2007;30:223–32.
- [100] Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, Rah MJ, Riley C, Kollbaum PS, et al. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea.* 2006;25:16–25.
- [101] Thota S, Miller WL, Bergmanson JP. Acute corneal hydrops: a case report including confocal and histopathological considerations. *Cont Lens Anterior Eye.* 2006;29:69–73.

- [102] Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984;25(12):1426-35.
- [103] Rasheed K, Rabinowitz YS, Remba D, Remba MJ. Interobserver and intraobserver reliability of a classification scheme for corneal topographic patterns. *Br J Ophthalmol.* 1998;82(12):1401-6.
- [104] Piñero DP, Alió JL, Alesón A, Escaf M, Miranda M. Pentacam posterior and anterior corneal aberrations in normal and keratoconic eyes. *Clin Exp Optom.* 2009;92(3):297-303.
- [105] Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg.* 1989;5(6):400-8.
- [106] Cavas-Martínez F, De la Cruz Sánchez E, Nieto Martínez J, Fernández Cañavate FJ, Fernández-Pacheco DG. Corneal topography in keratoconus: state of the art. *Eye Vis (Lond).* 2016;3:5.
- [107] Toprak I, Yaylalı V, Yildirim C. A combination of topographic and pachymetric parameters in keratoconus diagnosis. *Cont Lens Anterior Eye.* 2015;38(5):357-62.
- [108] Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25(10):1327-35.
- [109] Kilin A, Roberts C. *Corneal Topography: From Theory to Practice.* Amsterdam. The Netherlands: Kugler Publications;2013.
- [110] Dingeldein SA, Klyce SD, Wilson SE. Quantitative descriptors of corneal shape derived from computer-assisted analysis of photokeratographs. *Refract Corneal Surg.* 1989;5(6):372-8.
- [111] Wilson SE, Lin DT, Klyce SD. Corneal topography of keratoconus. *Cornea.* 1991;10(1):2-8.
- [112] Mahmoud AM, Roberts CJ, Lembach RG, Twa MD, Herderick EE, McMahon TT. CLMI: the cone location and magnitude index. *Cornea.* 2008;27(4):480-7.

- [113] Kalin NS, Maeda N, Klyce SD, Hargrave S, Wilson SE. Automated topographic screening for keratoconus in refractive surgery candidates. *CLAO J.* 1996;22(3):164-7.
- [114] Piñero DP, Nieto JC, Lopez-Miguel A. Characterization of corneal structure in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2012;38(12):2167-83.
- [115] Smolek MK, Klyce SD. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(11):2290-9.
- [116] Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, González-Méijome JM. An assessment of the optimal lens fit rate in keratoconus subjects using three-point-touch and apical touch fitting approaches with the rose K2 lens. *Eye Contact Lens.* 2013;39(4):269-72.
- [117] Barbero S, Marcos S, Merayo-Llodes J. Corneal and total optical aberrations in a unilateral aphakic patient. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28(9):1594-1600.
- [118] Llorente L, Barbero S, Merayo J, Marcos S. Total and corneal optical aberrations induced by laser in situ keratomileusis for hyperopia. *J Refract Surg.* 2004;20(3):203-16.
- [119] Artal P, Guirao A, Berrio E, Williams DR. Compensation of corneal aberrations by the internal optics in the human eye. *J Vis.* 2001;1(1):1-8.
- [120] Nosé W, Neves RA, Schanzlin DJ, Belfort Júnior R. Intrastromal corneal ring--one-year results of first implants in humans: a preliminary nonfunctional eye study. *Refract Corneal Surg.* 1993;9(6):452-8.
- [121] Maurice DM. The structure and transparency of the cornea. *J Physiol.* 1957; 136:263.
- [122] Guarneri FA; Pinsky PM, Shimmick J. Computational investigation of the biomechanical response of the cornea to lamellar procedures. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42.
- [123] Panos GD, Hafezi F, Gatziofias Z. Pellucid marginal degeneration and keratoconus; differential diagnosis by corneal topography. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(6):968.

- [124] Wallang BS, Das S. Keratoglobus. *Eye (Lond)*. 2013;27(9):1004-12.
- [125] Jacobs DS, Green WR, Maumenee AE. Acquired keratoglobus. *Am J Ophthalmol*. 1974;77(3):393-9.
- [126] Lebow KA, Grohe RM. Differentiating contact lens induced warpage from true keratoconus using corneal topography. *CLAO J*. 1999;25(2):114-22.
- [127] Jin GJ, Lyle WA, Merkle KH. Laser in situ keratomileusis for primary hyperopia. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(4):776-84.
- [128] Lyle WA, Jin GJ. Inferior corneal steepening after a partial flap without laser ablation mimicking corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(8):1626-9.
- [129] 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.
- [130] Budak K, Hamed AM, Friedman NJ, Koch DD. Preoperative screening of contact lens wearers before refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(8):1080-6.
- [131] Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:1796–1802.
- [132] Bohac M, Koncarevic M, Pasalic A, Biscevic A, Merlak M, Gabric N, et al. Incidence and Clinical Characteristics of Post LASIK Ectasia: A Review of over 30,000 LASIK Cases. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(7-8):869-77.
- [133] Seiler T, Quurke AW. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24(7):1007-9.
- [134] Jinabhai A, Charman WN, O'donnell C, Radhara H. Optical quality for keratoconic eyes with conventional RGP lens and simulated, customised contact lens corrections: a comparison. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2012;32:200-12.
- [135] Montalt JC, Porcar E, Espana-Gragori E, Peris-Martinez C. Visual quality with corneo-scleral contact lenses for keratoconus management. *Cont Lens and Anterior Eye*. 2018;41:351-6.

- [136] Lema I, Brea D, Rodríguez-González R, Díez-Feijoo E, Sobrino T. Proteomic analysis of the tear film in patients with keratoconus. *Mol Vis.* 2010;16:2055-61.
- [137] Lema I, Durán JA, Ruiz C, Díez-Feijoo E, Acera A, Merayo J. Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea.* 2008;27(7):758-63.
- [138] Erie JC, Patel SV, McLaren JW, Hodge DO, Bourne WM. Corneal keratocyte deficits after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(5):799-809.
- [139] Selier T SE, Huhle M, Kamouna A. Conservative therapy of keratoconus by enhancement of collagen cross-links. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37:S1017.
- [140] Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypotonic riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:621-4.
- [141] Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet – A light in keratoconus: Long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:796-801.
- [142] Hoyer A, Raiskup-Wolf F, Spörl E, Pillunat LE. Collagen cross-linking with riboflavin and UVA light in keratoconus. Results from Dresden. *Ophthalmologe.* 2009;106:133-40.
- [143] Kanellopoulos AJ. Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:97-101.
- [144] Stojanovic A, Zhang J, Chen X, Nitter TA, Chen S, Wang Q. Topography-guided transepithelial surface ablation followed by corneal collagen cross-linking performed in a single combined procedure for the treatment of keratoconus and pellucid marginal degeneration. *J Refract Surg.* 2010;26:145-52.
- [145] Kang MJ, Byun YS, Yoo YS, Whang WJ, Joo CK. Long-term outcome of intrastromal corneal ring segments in keratoconus: Five-year follow up. *Sci Rep.* 2019;9(1):315.

- [146] Piñero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease – A review. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010;38:154-67.
- [147] Carrasquillo KG, Rand J, Talamo JH. Intacs for keratoconus and post-LASIK ectasia: Mechanical versus femtosecond laser-assisted channel creation. *Cornea* 2007;26:956-62.
- [148] Twa MD, Karpecki PM, King BJ, Linn SH, Durrie DS, Schanzlin DJ. One-year results from the phase III investigation of the KeraVision Intacs. *J Am Optom Assoc.* 1999;70:515-24.
- [149] Ganesh S, Shetty R, D’Souza S, Ramachandran S, Kurian M. Intrastromal corneal ring segments for management of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61:451-5. [150] Shetty R, Kurian M, Anand D, Mhaske P, Narayana KM, Shetty BK. Intacs in advanced keratoconus. *Cornea.* 2008;27:1022-9.
- [151] Barraquer RI, Álvarez de Toledo, J. *Queratoplastias: nuevas técnicas para el siglo XXI.* Madrid: Sociedad Española de Oftalmología; 2016.
- [152] Al-Torbak AA, Al-Motowa S, Al-Assiri A, Al-Kharashi S, Al-Shahwan S, Al-Mezaine H, et al. Deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus. *Cornea.* 2006;25:408-12.
- [153] Koo TS, Finkelstein E, Tan D, Mehta JS. Incremental cost-utility analysis of deep anterior lamellar keratoplasty compared with penetrating keratoplasty for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:40-7.
- [154] Han DC, Mehta JS, Por YM, Htoon HM, Tan DT. Comparison of outcomes of lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(5):744-51.
- [155] Watson SL, Ramsay A, Dart JK, Bunce C, Craig E. Comparison of deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Ophthalmology.* 2004;111(9):1676-82.
- [156] Coster DJ, Lowe MT, Keane MC, Williams KA. A comparison of lamellar and penetrating keratoplasty outcomes: a registry study. *Ophthalmology.* 2014;121(5):979-87.

- [157] Barraquer RI, Kargacin M, Barraquer J. Changing indications for keratoplasty: evolution of 5369 cases along 45 years. *Vision Res.* 1996;36:92.
- [158] Prakash G, Suhail M, Srivastava D. Predictive Analysis between Topographic, Pachymetric and Wavefront Parameters in Keratoconus, Suspects and Normal Eyes: Creating Unified Equations to Evaluate Keratoconus. *Curr Eye Res.* 2016;41(3):334–42.
- [159] Nakagawa T, Maeda N, Kosaki R, Hori Y, Inoue T, Saika M, et al. Higher-order aberrations due to the posterior corneal surface in patients with keratoconus. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(6):2660–5.
- [160] Bernal Reyes N, Arias Díaz A, Camacho Rangel LE. Aberraciones corneales anteriores y posteriores medidas mediante imágenes de Scheimpflug en el queratocono en niños. *Rev Mex Oftalmol.* 2015;89(4):210–8.
- [161] Bayraktar Bilen N, Hepsen IF, Arce CG. Correlation between visual function and refractive, topographic, pachymetric and aberrometric data in eyes with keratoconus. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(8):1127-33.
- [162] Delgado S, Velazco J, Delgado Pelayo RM, Ruiz-Quintero N. Correlación de aberraciones de alto orden en la cara anterior de la córnea y el grado de queratocono medidas con cámara de Scheimpflug. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2016;91(7):316–9.
- [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] Xu Z, Li W, Jiang J, Zhuang X, Chen W, Peng M, et al. Characteristic of entire corneal topography and tomography for the detection of sub-clinical keratoconus with Zernike polynomials using Pentacam. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–10.
- [165] Mounir A, El Saman IS, Anbar M. The Correlation between Corneal Topographic Indices and Corneal High Order Aberrations in Keratoconus. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2019;8(1):1-6.

- [166] Colak HN, Kantarci FA, Yildirim A, Tatar MG, Goker H, Uslu H, et al. Comparison of corneal topographic measurements and high order aberrations in keratoconus and normal eyes. *Cont Lens Anterior Eye*. 2016;39(5):380–4.
- [167] Hondur G, Cagil N, Sarac O, Ozcan ME, Kosekahya P. Pupillary Offset in Keratoconus and its Relationship with Clinical and Topographical Features. *Curr Eye Res*. 2017;42(5):708–12.
- [168] Safarzadeh M, Nasiri N. Anterior segment characteristics in normal and keratoconus eyes evaluated with a combined Scheimpflug/Plácido corneal imaging device. *J Curr Ophthalmol*. 2016;28(3):106–11.
- [169] Bühren J, Kook D, Yoon G, Kohlen T. Detection of subclinical keratoconus by using corneal anterior and posterior surface aberrations and thickness spatial profiles. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3424–32.
- [170] Saad A, Gatinel D. Evaluation of total and corneal wavefront high order aberrations for the detection of forme fruste keratoconus. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2978–92.
- [171] Kocamış Sİ, Çakmak HB, Çağıl N, Toklu Y. Investigation of the Efficacy of the Cone Location and Magnitude Index in the Diagnosis of Keratoconus. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(3):203–9.
- [172] Maeda N, Fujikado T, Kuroda T, Mihashi T, Hirohara Y, Nishida K, et al. Wavefront aberrations measured with Hartmann-Shack sensor in patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2002;109(11):1996–2003.
- [173] Naderan M, Jahanrad A, Farjadnia M. Ocular, corneal, and internal aberrations in eyes with keratoconus, forme fruste keratoconus, and healthy eyes. *Int Ophthalmol*. 2018;38(4):1565–73.
- [174] Reddy JC, Rapuano CJ, Cater JR, Suri K, Nagra PK, Hammersmith KM. Comparative evaluation of dual Scheimpflug imaging parameters in keratoconus, early keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(4):582–92.
- [175] Aksoy S, Akkaya S, Özkurt Y, Kurna S, Açikalin B, Şengör T. Topography and Higher Order Corneal Aberrations of the Fellow Eye in Unilateral Keratoconus. *Turkish J Ophthalmol*. 2018;48(5):274–5.

- [176] Bruce AS, Catania LJ. Clinical applications of wavefront refraction. *Optom Vis Sci.* 2014;91(10):1278–86.
- [177] Awad EA, Abou Samra WA, Torky MA, El-Kannishy AM. Objective and subjective diagnostic parameters in the fellow eye of unilateral keratoconus. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):186.
- [178] Ortiz-Toquero S, Fernandez I, Martin R. Classification of Keratoconus Based on Anterior Corneal High-order Aberrations: A Cross-validation Study. *Optom Vis Sci.* 2020;97(3):169-77.
- [179] Motlagh MN, Moshirfar M, Murri MS, Skanchy DF, Momeni-Moghaddam H, Ronquillo YC, et al. Pentacam Corneal Tomography for Screening of Refractive Surgery Candidates: A Review of the Literature, Part I. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2019;8:177-203.
- [180] Ferreira-Mendes J, Lopes BT, Faria-Correia F, Salomao MQ, Rodrigues-Barros S, Ambrosio R, Jr. Enhanced Ectasia Detection Using Corneal Tomography and Biomechanics. *Am J Ophthalmol.* 2019;197:7-16.
- [181] Huseynli S, Abdulaliyeva F. Evaluation of Scheimpflug Tomography Parameters in Subclinical Keratoconus, Clinical Keratoconus and Normal Caucasian Eyes. *Turk J Oftalmol.* 2018;48(3):99–108.
- [182] Shetty R, Rao H, Khamar P, Sainani K, Vunnava K, Jayadev C, et al. Keratoconus Screening Indices and Their Diagnostic Ability to Distinguish Normal From Ectatic Corneas. *Am J Ophthalmol.* 2017;181:140-8.
- [183] Ruisenor Vazquez PR, Galletti JD, Minguez N, Delrivo M, Fuentes Bonthoux F, Pfortner T, et al. Pentacam Scheimpflug tomography findings in topographically normal patients and subclinical keratoconus cases. *Am J Ophthalmol.* 2014;158:32-40.
- [184] Ambrosio R, Jr., Valbon BF, Faria-Correia F, Ramos I, Luz A. Scheimpflug imaging for laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24:310-20.
- [185] Steinberg J, Aubke-Schultz S, Frings A, Hulle J, Druchkiv V, Richard G, et al. Correlation of the KISA% index and Scheimpflug tomography in 'normal',

- 'subclinical', 'keratoconus-suspect' and 'clinically manifest' keratoconus eyes. *Acta Ophthalmol.* 2015;93:199-207.
- [186] Muftuoglu O, Ayar O, Hurmeric V, Orucoglu F, Kilic I. Comparison of multimetric D index with keratometric, pachymetric, and posterior elevation parameters in diagnosing subclinical keratoconus in fellow eyes of asymmetric keratoconus patients. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41:557-65.
- [187] Cui J, Zhang X, Hu Q, Zhou WY, Yang F. Evaluation of Corneal Thickness and Volume Parameters of Subclinical Keratoconus Using a Pentacam Scheimpflug System. *Curr Eye Res.* 2016;41:923-6.
- [188] Ucakhan OO, Cetinkor V, Ozkan M, Kanpolat A. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37:1116-24.
- [189] Kovács I, Miháltz K, Kránitz K, Juhász E, Takács A, Dienes L, et al. Accuracy of machine learning classifiers using bilateral data from a Scheimpflug camera for identifying eyes with preclinical signs of keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2016;42:275-83.
- [190] Bae GH, Kim JR, Kim CH, Lim DH, Chung ES, Chung TY. Corneal topographic and tomographic analysis of fellow eyes in unilateral keratoconus patients using Pentacam. *Am J Ophthalmol.* 2014;157:103-9.
- [191] Heidari Z, Mohammadpour M, Hashemi H, Jafarzadehpur E, Moghaddasi A, Yaseri M, et al. Early diagnosis of subclinical keratoconus by wavefront parameters using Scheimpflug, Plácido and Hartmann-Shack based devices. *Int Ophthalmol.* 2020;40(7):1659-71.
- [192] Twa MD, Karpecki PM, King BJ, Linn SH, Durrie DS, Schanzlin DJ. One-year results from the phase III investigation of the KeraVision Intacs. *J Am Optom Assoc.* 1999;70(8):515-24.
- [193] Kamiya K, Ayatsuka Y, Kato Y, Fujimura F, Takahashi M, Shoji N, et al. Keratoconus detection using deep learning of colour-coded maps with anterior segment optical coherence tomography: a diagnostic accuracy study. *BMJ Open.* 2019;9(9):e031313.

- [194] Silverman RH, Urs R, RoyChoudhury A, Archer TJ, Gobbe M, Reinstein DZ. Combined tomography and epithelial thickness mapping for diagnosis of keratoconus. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27(2):129-34.
- [195] Arbelaez MC, Versaci F, Vestri G, Barboni P, Savini G. Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data. *Ophthalmology*. 2012;119:2231–8.
- [196] Smadja D, Touboul D, Cohen A, Doveh E, Santhiago MR, Mello GR, et al. Detection of subclinical keratoconus using an automated decision tree classification. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(2):237-46.
- [197] Ambrósio R Jr, 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.
- [198] Castro-Luna GM, Martínez-Finkelshtein A, Ramos-López D. Robust keratoconus detection with Bayesian network classifier for Plácido-based corneal indices. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020;43(4):366-72.
- [199] Issarti I, Consejo A, Jiménez-García M, Hershko S, Koppen C, Rozema JJ. Computer aided diagnosis for suspect keratoconus detection. *Comput Biol Med*. 2019;109:33-42.
- [200] Xie Y, Zhao L, Yang X, Wu X, Yang Y, Huang X, et al. Screening Candidates for Refractive Surgery with Corneal Tomographic-Based Deep Learning. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):519-26.
- [201] Ruiz Hidalgo I, Rodriguez P, Rozema JJ, Ní Dhubhghaill S, Zakaria N, Tassignon MJ, et al. Evaluation of a Machine-Learning Classifier for Keratoconus Detection Based on Scheimpflug Tomography. *Cornea*. 2016;35(6):827-32.
- [202] Lavric A, Valentin P. KeratoDetect: Keratoconus Detection Algorithm Using Convolutional Neural Networks. *Comput Intell Neurosci*. 2019;2019:8162567.
- [203] Alió JL, Vega-Estrada A, Sanz-Díez P, Peña-García P, Durán-García ML, Maldonado MJ. Keratoconus Management Guidelines. *Int J Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases*. 2015;4:1-39.

- [204] Vega-Estrada A, Alio JL, Brenner LF, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, et al. Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol.* 2013;155(3):575-84.
- [205] Kandel H, Pesudovs K, Watson SL. Measurement of Quality of Life in Keratoconus. *Cornea.* 2020;39(3):386-93.
- [206] Jinabhai A, Radhakrishnan H, O'Donnell C. Corneal changes after suspending contact lens wear in early pellucid marginal corneal degeneration and moderate keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2011;37(2):99-105.
- [207] Jinabhai A, O'Donnell C, Radhakrishnan H. A comparison between subjective refraction and aberrometry-derived refraction in keratoconus patients and control subjects. *Curr Eye Res.* 2010;35(8):703-14.
- [208] Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(11):5546-55.
- [209] Velázquez JS, Cavas F, Alió Del Barrio J, Fernández-Pacheco DG, Alió J. Assessment of the Association between In Vivo Corneal Morphogeometrical Changes and Keratoconus Eyes with Severe Visual Limitation. *J Ophthalmol.* 2019;2019:8731626.
- [210] Vega-Estrada A, Alio JL. Keratoconus Corneal Posterior Surface Characterization According to the Degree of Visual Limitation. *Cornea.* 2019;38(6):730-6.
- [211] Esaka Y, Kojima T, Dogru M, Hasegawa A, Tamaoki A, Uno Y, et al. Prediction of Best-Corrected Visual Acuity With Swept-Source Optical Coherence Tomography Parameters in Keratoconus. *Cornea.* 2019;38(9):1154-60.
- [212] Vega-Estrada A, Mimouni M, Espla E, Alió Del Barrio J, Alio JL. Corneal Epithelial Thickness Intrasubject Repeatability and its Relation With Visual Limitation in Keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2019;200:255-62.
- [213] Montalt JC, Porcar E, España-Gregori E, Peris-Martínez C. Visual quality with corneo-scleral contact lenses for keratoconus management. *Cont Lens Anterior Eye.* 2018;41(4):351-6.

- [214] Kang MJ, Byun YS, Yoo YS, Whang WJ, Joo CK. Long-term outcome of intrastromal corneal ring segments in keratoconus: Five-year follow up. *Sci Rep.* 2019;9(1):315.
- [215] Shankar H, Taranath D, Santhirathelagan CT, Pesudovs K. Repeatability of corneal first-surface wavefront aberrations measured with Pentacam corneal topography. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(5):727-34.
- [216] Meyer JJ, Gokul A, Vellara HR, Prime Z, McGhee CN. Repeatability and Agreement of Orbscan II, Pentacam HR, and Galilei Tomography Systems in Corneas With Keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2017;175:122-8.
- [217] Bao F, Geraghty B, Wang Q, Elsheikh A. Consideration of corneal biomechanics in the diagnosis and management of keratoconus: is it important? *Eye Vis (Lond).* 2016;3:18.
- [218] Koc M, Aydemir E, Tekin K, Inanc M, Kosekahya P, Kizilretoprak H. Biomechanical Analysis of Subclinical Keratoconus With Normal Topographic, Topometric, and Tomographic Findings. *J Refract Surg.* 2019;35(4):247-52.
- [219] Chan TCY, Wang YM, Yu M, Jhanji V. Comparison of Corneal Tomography and a New Combined Tomographic Biomechanical Index in Subclinical Keratoconus. *J Refract Surg.* 2018;34(9):616-21.
- [220] Pniakowska Z, Jurowski P. Detection of the early keratoconus based on corneal biomechanical properties in the refractive surgery candidates. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64(2):109-13.
- [221] Kataria P, Padmanabhan P, Gopalakrishnan A, Padmanaban V, Mahadik S, Ambrósio R Jr. Accuracy of Scheimpflug-derived corneal biomechanical and tomographic indices for detecting subclinical and mild keratectasia in a South Asian population. *J Cataract Refract Surg.* 2019;45(3):328-36.

12. DIVULGACIÓN CIENTÍFICA

- Castro-Luna G, Pérez-Rueda A. A predictive model for early diagnosis of keratoconus. *BMC Ophthalmol.* 2020;20(1):263. Published 2020 Jul 2. doi:10.1186/s12886-020-01531-9

RESEARCH ARTICLE

Open Access

A predictive model for early diagnosis of keratoconus

Gracia Castro-Luna^{1*}  and Antonio Pérez-Rueda²**Abstract**

Background: The diagnosis of keratoconus in the early stages of the disease is necessary to initiate an early treatment of keratoconus. Furthermore, to avoid possible refractive surgery that could produce ectasias. This study aims to describe the topographic, pachymetric and aberrometry characteristics in patients with keratoconus, subclinical keratoconus and normal corneas. Additionally to propose a diagnostic model of subclinical keratoconus based in binary logistic regression models.

Methods: The design was a cross-sectional study. It included 205 eyes from 205 patients distributed in 82 normal corneas, 40 early-stage keratoconus and 83 established keratoconus. The rotary Scheimpflug camera (Pentacam® type) analyzed the topographic, pachymetric and aberrometry variables. It performed a descriptive and bivariate analysis of the recorded data. A diagnostic and predictive model of early-stage keratoconus was calculated with the statistically significant variables.

Results: Statistically significant differences were observed when comparing normal corneas with early-stage keratoconus/ in variables of the vertical asymmetry to 90° and the central corneal thickness. The binary logistic regression model included the minimal corneal thickness, the anterior coma to 90° and posterior coma to 90°. The model properly diagnosed 92% of cases with a sensitivity of 97.59%, specificity 98.78%, accuracy 98.18% and precision 98.78%.

Conclusions: The differential diagnosis between normal cases and subclinical keratoconus depends on the minimum corneal thickness, the anterior coma to 90° and the posterior coma to 90°.

Keywords: Keratoconus, Corneal topography, High order aberrations, Coma

Background

Keratoconus is an asymmetrical bilateral eye disease [1] in which corneal thinning and protrusion occurs in the form of a generally lower temporal cone. This corneal deformation produces a significant decrease in visual quality.

It usually appears in adolescence, progressing into the third or fourth decade [1]. Although of unknown etiology, it has been related to genetic factors [2] such as environmental factors [3, 4].

The incidence and prevalence of keratoconus are very variable. It has been seen that in Europe, the frequency would be between 5 and 23 per 100,000 people/year, and the average prevalence would be 54 per 100,000 [5]. Recently Bak-Nielsen et al. [6] have published an average incidence rate of 3.60 per 100,000 person-years in Denmark. The prevalence of diagnosed keratoconus in the Netherlands National Patient Register 1977–2015 was 44 per 100,000 persons [7].

In a recent study, it was observed that the prevalence of keratoconus in southern Spain was 30 per 100,000 [8].

The diagnosis of keratoconus is clinical. Therefore, it is established when a patient presents progressive loss of

* Correspondence: graciac@ual.es¹Department of Nursing, Physiotherapy and Medicine, The University of Almería, Almería, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

vision that is not corrected with glasses and is accompanied by biomicroscopic findings in the exploration.

Subclinical Keratoconus is defined as early stages of the disease, where visual acuity is usually preserved [5].

Throughout history, several classifications of clinical keratoconus have been used; the Amsler-Krumeich classification has been the most widely used. Alió-Shabayek modified it including coma-like corneal aberrations [9]. However, there is no adequate classification to determine the stage of this pathology at an early stage.

Corneal topography is a non-invasive diagnostic test that allows knowing the surface of the cornea. It was established that this is the best method of diagnosis in early keratoconus [10]. The Oculus Pentacam® system provides the anterior and posterior topographic, pachymetric and aberrometry maps.

The anterior corneal surface is the most critical refractive component of the eye, and its aberrations are very useful in the diagnosis of the corneal disease [10–14]. However, studies of aberrations of the posterior surface are discordant and inconclusive [11–16].

The study of corneal aberrations in incipient stages has allowed us to affirm that the anterior coma to 90° is the one that most discriminates them from healthy corneas [17]. Parameters as minimum corneal thickness, posterior coma [18], trefoil [19] and spherical aberration [16] would also have an influence.

It has been analyzed that corneal aberrations, especially the anterior coma to 90° and its influence in the visual quality of patients with keratoconus [18].

The study of the wavefront has great importance for the early diagnosis of keratoconus and the determination of variables that influence visual acuity. The main objective of this study is to establish a predictive model of early diagnosis in keratoconus with topographic variables obtained by Pentacam®.

Methods

A cross-sectional study was carried out to analyse the topographic, pachymetric and aberrometry variables obtained by rotary Scheimpflug camera (Pentacam® type) from patients diagnosed with keratoconus, subclinical keratoconus and normal corneas in the Ophthalmology Service at the Torrecárdenas University Hospital (Almería, Spain) between February 2018 and February 2019. The data have been collected from the Pentacam® clinical database.

The sample size has been estimated with the Ene 3.0 calculator for the mean of a continuous variable (total corneal coma) in three pre-established strata. Thus, we based on the study by Prakash et al. [20] where values of total corneal coma aberration (μm) were obtained in normal patients (0.3 ± 0.1), subclinical (early) keratoconus (0.5 ± 0.3) and clinical keratoconus (2.1 ± 1.3). The

reference population is all patients over or equal to 18 years old with keratoconus in the province of Almería. After consulting the Institute of Statistics and Cartography of Andalusia, the total population census is 706,672 inhabitants, with those under 18 years of age (143,523 inhabitants). Therefore, the total estimated population is 563,149 inhabitants. The number of keratoconus in this population would be 168 cases, if we consider that its prevalence is 30/100,000, according to the recent study by Fernández-Barrientos et al. [8]. Estimated prevalence and clinical characteristics of keratoconus in the healthcare setting of the Hospital Costa del Sol, Spain. *J Emmetropia* 2014;5:15–21. To achieve a precision of 0.12 units in the estimation of a mean by means of a 95% bilateral confidence interval and assuming that the standard deviations of each stratum are those obtained in the previous study, it is necessary to include a total of 188 experimental units distributed among the 3 strata with proportions of 40% ($n = 75$), 20% ($n = 38$) and 40% ($n = 75$).

A total of 205 eyes of 205 patients (only one eye per patient) was distributed in 3 groups.

Group 1: Healthy patients without corneal pathology, Group 2 Patients with early-stage keratoconus (ESKC). This group included patients with an eye with topographic signs of keratoconus and/or suspicious topographic findings under normal slit-lamp examination and keratoconus in the fellow eye as recently defined by Henríquez et al. [21].

Group 3 Patients with keratoconus (KC). They must present at least one biomicroscopic alteration of the anterior segment (central thinning with Fleischer's ring and Vogt's striae) and the topography compatible with corneal ectasia. In patients with bilateral keratoconus, one of the eyes had been taken randomly.

The exclusion criteria were to have any systemic or ocular pathology and any ocular surgical intervention, including intrastromal rings and cross-linking.

A complete ophthalmological examination was performed in all cases.

Uncorrected visual acuity (UCVA) and best-corrected visual acuity (BCVA) were collected with Snellen's chart (decimal scale). Objective refraction obtained by an autorefractometer (KR8900, Topcon, Japan) biomicroscopy (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany) and fundus were examined.

A corneal topographic analysis was performed on all patients by the same trained physician, under the same dark conditions and a pupil diameter of 6 mm. Patients with soft contact lenses didn't wear them for three weeks, and the gas-permeable rigid lenses for at least five weeks before the test. The examination was performed

with the rotary camera Scheimpflug (Pentacam® AXL, Oculus Optikgeräte, Wetzlar, Germany).

The following variables were collected:

Corneal topography of the anterior face: minor curvature (K1), major curvature (K2), mean curvature (Km), maximum curvature (KMAX), asphericity (Q), vertical asymmetry index (VAI); corneal topography of the posterior face: minor curvature (K1), major curvature (K2), mean curvature (Km) and asphericity (Q), central corneal thickness (CCT), minimum corneal thickness (MCT) with its coordinates (x,y) mean square root of total aberrations (Total RMS), mean square root of high order aberrations (HOA RMS), secondary corneal astigmatism to 0° (Z2²) and 45° (Z2⁻²), anterior horizontal coma to 0°, posterior horizontal coma to 0°, total horizontal corneal coma to 0° (Z3¹), anterior vertical coma to 90°, posterior vertical coma to 90°, total vertical corneal coma to 90° (Z3⁻¹), trefoil to 0° (Z3⁻³), trefoil to 30° (Z3³), tetrafoil to 0° (Z4⁴), tetrafoil to 22.5° (Z4⁻⁴) and spherical aberration (Z4⁰) and the Pentacam diagnostic indexes: BAD-D, IHR, PPI, ArtMax and IVA.

Statistical analysis was performed using the software for Windows SPSS (version 25.0, SPSS, Chicago, Illinois, USA) and R (version 3.5.1). A bivariate analysis was performed, previously checking the normality of the variables with the Kolmogorov Smirnov test. The non-parametric Wilcoxon rank-sum test (Mann-Whitney test) was used for two samples and Kruskal Wallis test for more than two samples. For the binary logistic regression model, early keratoconus and normal groups were used as a dichotomous dependent variable, and stepwise method, direction forward-backwards and AIC criteria (Akaike information criteria) were used to include all possible predictor variables and to eliminate those that didn't add value to the study (according to AIC criteria). The binary regression model is expressed in the form of an algorithm:

$$\text{Logit}(p/1-p) = -a - x_1\beta_1 - x_2\beta_2 + x_3\beta_3$$

$$\text{Odds Ratio (OR)} = e^{-a - x_1\beta_1 - x_2\beta_2 + x_3\beta_3}$$

a = constant
 x_1, x_2, x_3 = coefficients of the model
 $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ = Variables of the model
 $p/1-p$ = Odds Ratio

Once the coefficients have been calculated, the model is validated by evaluating the variance influence factors (VIF), which indicate that the correlation between the variables is low (less than 2). The Hosmer-Lemeshow test evaluated the fit of the model ROC curve calculated the AUC (Area under the curve) and the confusion matrix (actual vs predicted group) estimated the accuracy, precision, sensitivity and specificity of the diagnostic

indices and discrimination functions performed on the validation set.

Results

The study compared 205 eyes divided into three study groups, the distribution of which is shown in Table 1. There were no statistically significant differences in laterality or sex between the groups.

There were statistically significant differences between the three groups ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis) for the sphere, cylinder, spherical equivalent and BCVA (decimal scale). Also, there were statistically significant differences between group 1 and 2 for the sphere ($p = 0.012$, U Mann-Whitney), (Table 1).

Means and standard deviations were calculated for the different variables. Those of more considerable clinical significance are presented in Table 2.

Early diagnosis of Keratoconus

The binary logistic model has been calculated using the forward-backwards method introducing variables and evaluating their statistical significance. Table 3 contains the p -values of the variables.

The initial criteria for the variable selection were p -value. After application of the AIC criteria, Table 4 analyzes the proposed model with the variables and their coefficients of the equation, including Odds Ratio (OR) ($\text{Exp}(\beta)$). The value of the coefficients is centred on the mean of each other for better understanding ((MCT mean 527 μm , Anterior coma 90° mean -0.16 RMS (μm), Post coma 90° mean 0.03 RMS (μm)). Table 5 evaluates the matrix correlation among the variables. The elimination of the variable anterior coma to 90° ($p = 0.11$) decreased the calibration of the model. Although the correlation between anterior and posterior coma is 0.57 the variance inflation factor (VIF) is < 2 and the variable was kept within the model.

The proposed ESKC model expressed in the form of an algorithm is:

$$\text{Logit}(p/1-p) = -1.89 - 2.47\beta_1 - 0.04\beta_2 + 19.03\beta_3$$

$$\text{Odds Ratio (OR)} = e^{-1.89 - 2.47\beta_1 - 0.04\beta_2 + 19.03\beta_3}$$

p = early-stage keratoconus probability
 β_1 = Anterior coma 90° -0.16 RMS (μm)
 β_2 = MCT-527 μm
 β_3 = Posterior coma 90° -0.03 RMS (μm)

where p is the probability of the early-stage keratoconus and ($p/1-p$) is the Odds Ratio (OR) that means the probability of ESKC divided by the probability of normal cases ($1-p$).

Table 1 Demographic characteristics

	Normal	ESKC	KC	ESKC Vs Controls <i>p</i> -value*	Controls Vs KC <i>p</i> -value**
Patients n (%)	82 (39.8)	40 (19.4)	83 (40.3)		
Eye					
Right	41 (50.0)	19 (47.5)	54 (65.1)		0.078
Left	41 (50.0)	21 (52.5)	29 (34.9)		
Sex					
Male	36 (43.9)	23 (57.5)	40 (48.2)		0.369
Female	46 (56.1)	17 (42.5)	43 (51.8)		
Sphere* (D)	-0.36 (3.02) [-8; 4.50]	-1.06 (1.71) [-5.50; 3]	-3.71 (4.71) [- 16;6]	0.012	< 0.01
Cylinder* (D)	- 1.82 (2.15) [-6; 3.75]	-1.19 (0.99) [-2.50; 2.75]	-2.95(1.46) [- 6;1]	0.059	< 0.01
Spherical equivalent* (D)	-1.38(3.23) [- 10; 5.50]	-1.73(1.62) [- 5.50; 2.25]	-4.84(4.61) [- 18; 4.50]	0.251	< 0.01
BCVA* (decimal scale)	0.97(0.07) [0.7;1]	0.99(0.06) [0.7;1]	0.6(0.29) [0.05; 1]	0.219	< 0.01

*mean (sd) ***p* < 0.05

The interpretation with the effect of each variable selected

The increased minimum corneal thickness (over 527 μm) and anterior coma to 90° with a positive sign (over - 0.16 RMS (μm)) decrease the probability of ESKC. Probability of ESKC is increased with posterior coma to 90° (over 0.03 RMS (μm)) with a positive sign and anterior coma to 90° with a negative sign (under - 0.16 RMS (μm)).

Table 5 evaluates the matrix correlation among the variables. The elimination of the variable anterior coma to 90° (*p* = 0.11) decreased the calibration of the model. Although the correlation between anterior and posterior

coma is 0.574 the variance inflation factor (VIF) is < 2 and the variable was kept within the model.

Tables 6 and 7 describe the confusion matrix (actual vs predicted group) and the accuracy, precision, sensitivity and specificity of the diagnostic indices and discrimination functions performed on the validation set.

Table 8 compares the results obtained with the Pentacam neural network to validate the ESKC model.

Finally, a comparative table of the results obtained in this work with the results obtained by other authors (Table 9). This table facilitates the discussion of the results obtained in this research.

Table 2 Main Pentacam indices^a and bivariate analysis

	Controls	ESKC	KC	ESKC Vs Controls <i>p</i> -Value	KC Vs Controls <i>p</i> -Value
Anterior surface topography					
Km ^b	43.55(1.43)	43.37(1.55)	48.26(4.64)	0.616	
KMAX ^b	45.49(1.92)	45.91(1.97)	55.14(7.66)	0.285	< 0.01
IVA	0.16(0.08)	0.28(0.14)	0.79(0.51)	< 0.01	< 0.01
Posterior surface topography					
Km	-6.246(0.22)	-6.148(0.34)	-7.15(0.9)	0.067	< 0.01
Pachymetry					
CCT ^c	543.76(36.42)	515.20(27.59)	466.92(55.94)	< 0.01	< 0.01
MCT ^c	538.52(37.03)	503.67(26.62)	456.93(50.65)	< 0.01	< 0.01
Corneal Aberrometry^d					
RMS HOA	0.52(0.23)	0.69(0.31)	1.74(1.02)	< 0.01	< 0.01
Ant Coma 90°	0.01(0.20)	- 0.49(0.43)	-2.06(1.51)	< 0.01	< 0.01
Post Coma 90°	-0.01(0.05)	0.11(0.10)	0.53(0.39)	< 0.01	< 0.01
Coma 90°	0.01(0.21)	-0.40(0.32)	-1.88(1.41)	< 0.01	< 0.01
Trefoil 0°	0.03(0.18)	0.08(0.22)	0.09(0.34)	0.396	< 0.01
Sph. Aberrat	0.20(0.14)	0.18(0.16)	-0.279(0.75)	0.204	< 0.01

^amean (sd) CCT = Central Corneal Thickness, MCT = Minimum corneal thickness, Sph Aberrat = Spherical Aberration, ^bdiopeters ^cμm ^dRMS (μm)

Table 3 Binary logistic regression model with all variables

	β	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(β)(OR)
Kmax	-0.11	0.18	0.39	1	0.53	0.9
Q	-1.1	1.81	0.37	1	0.54	0.33
MCT	-0.05	0.01	12.77	1	0.00*	0.95
Ant coma 0°	1.65	2.51	0.43	1	0.51	5.19
Post coma 0°	-14.65	10.81	1.84	1	0.18	0
Ant coma 90°	-4.13	2.15	3.68	1	0.06**	0.02
Post coma 90°	24.97	9.02	7.67	1	0.01*	69,920,300,645
Trefoil 0°	-1.56	1.79	0.75	1	0.39	0.21
Trefoil 30°	-0.81	1.59	0.26	1.00	0.61	0.44
Tetrafoil 0°	-0.02	2.22	0.00	1.00	0.99	0.98
Tetrafoil 22.5°	2.15	4.27	0.25	1.00	0.61	8.59
Sph Aberrat	-3.90	3.73	1.10	1.00	0.29	0.02
Constant	27.81	10.56	6.94	1.00	0.01	1,199,896,240,521.74

* $p < 0.05$, ** $p < 0.1$. Dependent variable: Normal vs ESKC. MCT = Minimum corneal thickness, Sph Aberrat = Spherical Aberration

Discussion

Detection of ESKC has always been a challenge for ophthalmologists, especially when there are no clinical signs or symptoms in the patient.

The rotary camera Scheimpflug (Pentacam®) topography is usually used to diagnose keratoconus in daily clinical practice [15, 16, 20, 23, 33, 36–40]. The topographic parameters of clinical keratoconus are recognizable. However, it is not easy to diagnose sub-clinical keratoconus based on topographic variables. This study calculates a diagnostic model based on the aberrometry data of the anterior and posterior corneal surface provided by the Pentacam.

The selection of the sample was made that there were no differences between the age groups [14–17, 19–21, 34, 39, 41, 42], sex [16, 20, 37, 42], and eye [20, 37]. This is an advantage when interpreting results that aren't biased by age and sex. As reported by Koçamis et al. [37], there are significant differences for age between keratoconus (26.19 ± 7.90) and healthy (30.88 ± 7.57).

Pupillary dilatation is another parameter that can modify the aberrometry results [43]. In this study, it was prefixed in 6 mm. In previous studies [8, 12–14, 21, 23, 34, 36, 41] like Hondur et al. [43] established it in 5 mm.

Table 4 Coefficients of the binary logistic regression model

Coefficients:	β	Exp(β)(OR)	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-1.89	0.15	0.59	-3.19	0.00 *
Ant coma 90°_cent	-2.47	0.08	1.57	-1.57	0.11
MCT527	-0.04	0.96	0.01	-3.46	0.00 *
Post coma 90°_cent	19.03	183,917,896	6.81	2.8	0.01 *

* $p < 0.05$, AIC = 79,10, Ant coma 90°_cent = Ant coma 90°-0.16, MCT527 = MCT-527, Post coma 90°_cent = Post coma 90°-0.03

Table 5 Matrix correlation among variables of the logistic regression model

	Constant	Post coma 90°	MCT	Ant coma 90°	VIF ^a
Constant	1	0.36	-0.99	0.10	
Post coma 90°	0.36	1	-0.36	0.57	1.75
MCT	-0.99	-0.36	1	-0.08	1.18
Ant coma 90°	0.10	0.57	-0.08	1	1.53

^aVIF = Variance inflation factor

Many studies have been made between healthy patients with Keratoconus [10–12, 14–16, 20, 23, 36–40, 43] or healthy patients with ESKC [17–21, 23, 33, 34, 37, 38, 41, 42, 44, 45]. The purpose in most of them was to analyze the topographic parameters to find differences between a healthy patient and an incipient corneal ectasia without symptoms. However in all of them, many different classification methods have been used: Amsler-Krumeich [39, 43, 44], Alió and Shabayek [15, 36], KISA % index [20] or KSS [42]. All this methodological variability leads to an outstanding selection and classification bias when making comparisons between studies.

If we analyze the refractive parameters of this study, statistically significant differences were obtained between the three groups analyzed for the sphere, the cylinder and the spherical equivalent ($p < 0.05$, Kruskal-Wallis), as in other studies [33, 34]. However, when comparing normal corneas with ESKC, we obtained statistically significant differences only for the sphere ($p = 0.012$, U Mann-Whitney). Saad and Gatinel [19] obtained that the mean of the sphere was significantly higher in their normal group than in their ESKC group ($p < 0.001$). Reddy et al. [34] observed statistically significant differences for the cylinder ($p < 0.001$) not for the sphere ($p = 0.08$). However, Naderan et al. [42] didn't find statistically significant differences for sphere ($p = 0.136$) or cylinder ($p = 0.108$). In this study, there are statistically significant differences between the BCVA of the three groups, but it wasn't differences between normal corneas and ESKC. These values are consistent with previous studies [10, 20, 33, 36, 37, 43, 45]. When we analyzed a bivariate analysis between normal corneas and ESKC, statistically significant differences were only obtained for variables of vertical asymmetry, total coma to 90° and corneal thickness ($p < 0.05$). Bührenet al [17], found that the anterior coma to 90° would be the most useful parameter to differentiate normal corneas from ESKC. Other parameters such as the posterior coma to 90° and the minimum corneal thickness didn't exceed the value of the anterior surface for this author. In this study, when the total corneal coma to 90° was analyzed in absolute value, we found that it was higher in ESKC ($|-0.404| \pm 0.319$) than in normal (0.0123 ± 0.209), but lower than in keratoconus ($|-1.877| \pm 1.413$). This value indicates that the

Table 6 Confusion matrix Normal vs ESKC

	Actual group	Total	Predicted group		AUC	Accuracy(%)	Precision(%)	Sensitivity(%)	Specificity(%)
			Normal	ESKC					
Proposed model	Normal	82	79	3	0.92	89.34	90.9	75	96.34
	ESKC	40	10	30					
BAD-D	Normal	82	74	8	0.93	85.25	78.95	75	90.24
	ESKC	40							
PPI	Normal	82	77	5	0.85	81.15	81.48	55	93.9
	ESKC	40							
IHD	Normal	82	75	7	0.82	77.87	74.07	50	91.46
	ESKC	40							
ArtMAX	Normal	82	75	7	0.88	83.61	79.41	67.5	91.46
	ESKC	40							
IVA	Normal	82	74	8	0.77	72.95	65.22	37.5	90.24
	ESKC	40	25	15					

BAD-D: Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display. PPI-Avg: Mean Pachymetry Progression Index IHD: index of height decentration Art-MAX: The Ambrósio relational thickness maximum, IVA: vertical asymmetry index, MCT: minimum corneal thickness

parameter total corneal coma to 90° had increased with the natural history of the disease [19]. The negative sign of the corneal coma to 90° refers to the lower decentration of the cone in the y-axis [19]. More recently, Naderan et al. [42] and Xu et al. [33] indicated the importance of posterior surface aberrations to differentiate normal from ESKC corneas. In the first study, they obtained that the values for posterior coma to 90° of the healthy group were 0.032 ± 0.363 and for the ESKC group were 0.193 ± 0.264 with statistically significant differences between groups ($p = 0.003$, U Mann-Whitney). In this database, the posterior coma to 90° for normal corneas were -0.008 ± 0.049 and for ESKC were $0.112 \pm$

0.103 , ($p < 0.05$, U Mann-Whitney). The relationship between coma-like aberrations of the anterior surface and the degree of manifest keratoconus is well known [10, 14, 23, 37, 39, 40, 43]. Piñero et al. [15] were the first to attempt to characterize the posterior corneal surface and its aberrations in patients with normal corneas and keratoconus, finding results that were not concordant by the optical theory of the corneal surface. Piñero et al. have obtained values of anterior coma to 90° of 0.001 ± 0.225 and posterior coma to 90° of 0.319 ± 0.372 from the healthy patients. In keratoconus were -1.754 ± 0.976 and -3.692 ± 1.81 respectively.

Table 7 Confusion matrix Normal vs Keratoconus

	Actual group	Total	Predicted group		AUC	Accuracy(%)	Precision(%)	Sensitivity(%)	Specificity(%)
			Normal	KC					
Proposed model	Normal	82	81	1	0.99	98.18	98.78	97.59	98.78
	KC	83	2	81					
BAD-D	Normal	82	82	0	1	98.18	100	96.38	100
	KC	83	3	80					
PPI	Normal	82	80	2	0.98	95.15	97.46	92.77	97.56
	KC	83	6	77					
IHD	Normal	82	79	3	0.99	93.94	96.2	91.56	96.34
	KC	83	7	76					
ArtMAX	Normal	82	76	6	0.99	93.33	92.85	93.97	92.68
	KC	83	5	78					
IVA	Normal	82	77	5	0.98	91.52	93.67	89.15	93.9
	KC	83	9	74					

BAD-D: Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display. PPI-Avg: Mean Pachymetry Progression Index IHD: index of height decentration Art-MAX: The Ambrósio relational thickness maximum, IVA: vertical asymmetry index, MCT: minimum corneal thickness

Table 8 Comparative table with Pentacam neural network

Model [Study]	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	Precision (%)
TKC [2]	58.00	99.70	79.00	99.62
BAD-D [2]	83.00	95.00	89.00	95.00
CMM-FFN [2]	90.00	94.35	93.67	94.27
CAD [2]	97.78	95.56	96.56	95.65
SVM [1], (<i>Sirius</i>)	92.00	97.70	97.30	78.80
PIRSS [4]	92.00	99.10	98.00	
ESKC MODEL ^a	97.59	98.78	98.18	98.78

^aown results

If we analyze the results of this study, in healthy patients the anterior coma to 90° was 0.01 ± 0.20 , and posterior coma to 90° was -0.01 ± 0.05 (the same mean but opposite sign), and in keratoconus, we obtained -2.06 ± 1.51 and 0.53 ± 0.38 respectively. In this case, the anterior coma to 90°, in absolute value, were higher than the posterior ones. In subclinical keratoconus, the anterior coma to 90° was -0.49 ± 0.43 , and the posterior coma to 90° was 0.11 ± 0.10 . Comparing the results, we observed that both anterior and posterior coma at 90° increase with the appearance of the corneal alterations of keratoconus from early stages but with opposite signs, while the anterior coma to 90° becomes negative, the posterior coma to 90° becomes positive.

Attempted to other parameters, several studies like Buhren et al [17] observed that the MCT was the most discriminating parameter between normal corneas and ESKC. However, they concluded that the posterior surface was not discriminate as to the anterior surface, and this surface was not sufficient for the diagnosis of the subclinical keratoconus. Otherway Safarzadeh et al. [44] reflected that minimum corneal thickness and posterior corneal elevation would be the best parameters for differentiating suspicious keratoconus from healthy eyes in concordance with our results.

The main purpose of this study is to calculate a binary logistic model to predictive the early stage keratoconus. Other authors [19, 20, 33] have established binary logistic models for keratoconus diagnosis but not for early-stage keratoconus. The results analyze the probability of ESKC using three variables: MCT, anterior coma to 90° and posterior to 90°. The validation of this model, with the Hosmer Lemeshow test and the AUC, suggest a good calibration in 92% of cases. Observing the confusion matrix constructed with the actual versus predicted values, the discrimination of the early keratoconus in the ESKC model has a specificity (96.34), precision (90.9) and accuracy(89.34) superior to the diagnostic indices of Pentacam. In the discrimination of normals and keratoconus (table), the sensitivity of the ESKC model (97.59) is higher than the diagnostic indices of Pentacam.

Table 9 Comparative table of studies evaluating Pentacam topographic, pachymetric and aberrometry parameters in detecting subclinical (early) keratoconus (confusion matrix)

Study	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC
BAD-D ^a [3]			
Ferreira-Mendes et al. [22]	68.40	84.60	0.839
Huseynli et al. [9]	95.50	73.70	0.904
Hashemi et al. [23]	81.10	73.20	0.860
Shetty et al. [24]	83.80	86.00	0.887
Ruiseñor Vázquez et al. [25]	89.20	82.30	0.930
Ambrósio et al. [26]	93.60	94.60	0.975
Steinberg et al. [27]	65.80	65.80	0.712
Muftuoglu et al. [28]	60.00	90.00	0.834
Castro-Luna et al. ^b	75.00	96.34	0.930
PPI-Avg ^a [3]			
Cui et al. [29]	94.70	89.70	0.957
Huseynli et al. [9]	93.30	47.40	0.834
Shetty et al. [24]	83.80	74.40	0.883
Ruiseñor Vázquez et al. [25]	78.40	82.80	0.860
Muftuoglu et al. [28]	77.00	65.00	0.806
Steinberg et al. [27]	62.30	64.30	0.669
Uçakhan et al. [30]	81.80	77.80	0.842
Castro-Luna et al. ^b	75.00	90.24	0.850
IHD ^a [3]			
Kovács et al. [31]	80.00	75.00	0.880
Bae et al. [32]	71.40	85.30	0.748
Huseynli et al. [9]	82.30	65.00	0.782
Shetty et al. [24]	43.20	67.40	0.627
Uçakhan et al. [30]	75.00	60.30	0.703
Castro-Luna et al. ^b	50.00	91.46	0.820
Art-MAX ^a [3]			
Kovács et al. [31]	84.00	54.00	0.740
Shetty et al. [24]	86.50	69.80	0.850
Muftuoglu et al. [28]	67.00	71.00	0.722
Ruiseñor Vázquez et al. [25]	90.50	86.50	0.930
Ambrósio et al. [26]	85.10	93.10	0.959
Steinberg et al. [27]	30.80	30.60	0.272
Castro-Luna et al. ^b	67.50	91.46	0.880
IVA ^a [3]			
Bae et al. [32]	71.40	61.80	0.733
Huseynli et al. [9]	92.10	52.50	0.844
Hashemi et al. [23]	82.30	73.20	0.860
Shetty et al. [24]	10.80	95.30	0.609
Uçakhan et al. [30]	86.40	61.90	0.768
Castro-Luna et al. ^b	37.50	90.24	0.770

Table 9 Comparative table of studies evaluating Pentacam topographic, pachymetric and aberrometry parameters in detecting subclinical (early) keratoconus (confusion matrix) (Continued)

Study	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC
MCT^a [3]			
Kovács et al. [31]	64.00	66.00	0.670
Xu et al. [33]	92.00	47.00	0.695
Cui et al. [29]	84.20	100.00	0.914
Reddy et al. [34]	70.00	80.00	0.790
Muftuoglu et al. [28]	64.00	58.00	0.652
Uçakhan et al. [30]	88.90	61.40	0.805
Steinberg et al. [27]	36.30	35.70	0.323
Castro-Luna et al. ^b	45.00	87.80	0.780
Anterior coma to 90° [5]			
Heidari et al. [35]	75.00	100.00	0.857
Castro-Luna et al. ^b	67.50	93.90	0.86
Posterior coma to 90° [5]			
Heidari et al. [35]	75.00	78.6	0.813
Castro-Luna et al. ^b	62.50	93.90	0.85

^aBAD-D: Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display. PPI-Avg: Mean Pachymetry Progression Index IHD: index of height decentration Art-MAX: The Ambrósio relational thickness maximum, IVA: vertical asymmetry index, MCT: minimum corneal thickness. ^b own results

According to the comparative table with the Pentacam neural network designed for keratoconus detection, the ESKC model has a sensitivity (97.59) similar to CAD (97.78), but the specificity (98.78), accuracy (98.18) and precision (98.78) are superior. Finally, Table 9 shows a comparison of the results of the diagnostic indices of Pentacam according to the different authors. There are heterogeneous results, probably for the unclear criteria to define the early-stage keratoconus.

The main limitation of this study is the sample size of early-stage keratoconus, whose number is lower than keratoconus. Another limitation is the already mentioned diagnostic criteria of the early-stage keratoconus. There is a considerable disparity in the results of the different authors, probably for the above reason especially in no recent publications.

Conclusions

The most important aberrometry parameters in the diagnosis of keratoconus are those related to vertical asymmetries: specifically the anterior coma to 90° and the posterior coma to 90°, in addition to the minimum corneal thickness. In the case of the diagnosis of early-stage keratoconus, the main parameter is the increase with a positive sign of the posterior coma to 90°.

Abbreviations

ESKC : Early stage Keratoconus; MCT: Minimum Corneal Thickness; UCVA: Uncorrected Visual Acuity; BCVA: Best Corrected Visual Acuity; Km: Mean curvature (Km); Kmax: maximum curvature (KMAX); Q: asphericity; VA: vertical asymmetry index; Total RMS : mean square root of total aberrations; HOA RMS : mean square root of high order aberrations; AUC: Area Under Curve; ROC curve : Receiver Operating Characteristics curve

Acknowledgements

Not Applicable.

Authors' contributions

GCL has contributed to design of the work, analysis, interpretation of data, to have drafted the work or substantively revised it, to have approved the submitted version and to have agreed both to be personally accountable for the author's own contributions and to ensure that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work, even ones in which the author was not personally involved, are appropriately investigated, resolved, and the resolution documented in the literature. APR has contributed to data acquisition and analysis, to have approved the submitted version and to have agreed both to be personally accountable for the author's own contributions and to ensure that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work, even ones in which the author was not personally involved, are appropriately investigated, resolved, and the resolution documented in the literature.

Funding

No funding was obtained for this study.

Availability of data and materials

The datasets generated and/or analysed during the current study are available in the KERATOCONUS repository, Castro de Luna, Gracia (2020), "KERATOCONUS WITH PENTACAM INDICES", Mendeley Data, V3, doi: <https://doi.org/10.17632/fcb47rngbd.3>

Ethics approval and consent to participate

Written informed consent was obtained from all individual participants included in the study. Ethical approval by Ethics Committee Torrecárdenas University Hospital. The committee's reference number is 19/2019.

Consent for publication

Not Applicable.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Author details

¹Department of Nursing, Physiotherapy and Medicine, The University of Almería, Almería, Spain. ²UGC Ophthalmology, Torrecárdenas University Hospital, Almería, Spain.

Received: 20 December 2019 Accepted: 26 June 2020

Published online: 02 July 2020

References

- Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: diagnosis, pathophysiology, and genetics. *SurvOphthalmol.* 2017;62(6):770–83.
- Moussa S, Grabner G, Ruckhofer J, Dietrich M, Reitsamer H. Genetics in Keratoconus – What is New? *Open Ophthalmol J.* 2017;11(Suppl-1, M4): 201–10.
- Naderan M, Shoar S, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, Naderan M. Characteristics and associations of keratoconus patients. *Contact Lens Anterior Eye.* 2015;38(3):199–205.
- Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, Liu Y. The Genetic and Environmental Factors for Keratoconus. *Biomed Res Int.* 2015;2015:795738. <https://doi.org/10.1155/2015/795738>.
- Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Contact Lens Anterior Eye.* 2010;33(4):157–66.

6. Bak-Nielsen S, Ramlau-Hansen CH, Ivarsen A, Plana-Ripoll O. Hjortdal incidence and prevalence of keratoconus in Denmark - an update. *J Acta Ophthalmol*. 2019;97(8):752–5 Epub 2019 Apr 9.
7. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific incidence and prevalence of Keratoconus: a Nationwide registration study. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:169–72. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.12.015> Epub 2016 Dec 28.
8. Fernández-Barrientos Y, Gismero-Moreno S, Lorenzo-Soto M. Estimated prevalence and clinical characteristics of keratoconus in the healthcare setting of the hospital Costa del Sol, Spain. *J Emmetropia*. 2014;5:15–21.
9. Huseynli S, Abdulaliyeva F. Evaluation of Scheimpflug tomography parameters in subclinical Keratoconus, clinical Keratoconus and Normal Caucasian eyes. *TürkOftalmolDerg*. 2018;48(3):99–108.
10. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher-order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg*. 2006;22(6):539–45.
11. Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R, Guell JL, Malecaze F, Nishida K, Sangwan VS. Global consensus on Keratoconus and Ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359–69.
12. Mounir A, El Saman IS, Anbar M. The correlation between corneal topographic indices and corneal high order aberrations in Keratoconus. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2019;8(1):1–6.
13. Oliveira CM, Ferreira A, Franco S. Wavefront analysis and Zernike polynomial decomposition for evaluation of corneal optical quality. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(2):343–56.
14. Maeda N, Fujikado T, Kuroda T, Mihashi T, Hirohara Y, Nishida K, Watanabe H, Tano Y. Higher-order aberrations measured with a Hartmann-shack sensor in patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2002;109(11):1996–2003.
15. Piñero DP, Alió JL, Alesón A, Escaf M, Miranda M. Pentacam posterior and anterior corneal aberrations in normal and keratoconic eyes. *Clin Exp Optom*. 2009;92(3):297–303.
16. Nakagawa T, Maeda N, Kosaki R, Hori Y, Inoue T, Saika M, Mihashi T, Fujikado T, Tano Y. Higher-order aberrations due to the posterior corneal surface in patients with keratoconus. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(6):2660–5.
17. Bühren J, Kook D, Yoon G, Kohnen T. Detection of subclinical keratoconus by using corneal anterior and posterior surface aberrations and spatial thickness profiles. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(7):3424–32.
18. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, Castro de Luna G, Gutiérrez R, Villa C, et al. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):552–68.
19. Saad A, Gatinel D. Evaluation of total and corneal wavefront high order aberrations for the detection of forme fruste keratoconus. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(6):2978–92.
20. Prakash G, Suhail M, Srivastava D. Predictive analysis between topographic, Pachymetric and Wavefront parameters in Keratoconus, suspects and Normal eyes: creating unified equations to evaluate Keratoconus. *Curr Eye Res*. 2016;41(3):334–42.
21. Henriquez MA, Hadid M, Izquierdo L Jr. A systematic review of subclinical Keratoconus and Forme Fruste Keratoconus. *J Refract Surg*. 2020;36(4):270–9. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20200212-03>.
22. Ferreira-Mendes J, Lopes BT, Faria-Correia F, Salomao MQ, Rodrigues-Barros S, Ambrosio R Jr. Enhanced Ectasia detection using corneal tomography and biomechanics. *Am J Ophthalmol*. 2019;197:7–16.
23. Hashemi H, Beiranvand A, Yekta A, Maleki A, Yazdani N, Khabazkhoob M. Pentacam top indices for diagnosing subclinical and definite keratoconus. *J CurrOphthalmol*. 2016;28(1):21–6.
24. Shetty R, Rao H, Khamar P, Sainani K, Vunnavva K, Jayadev C, et al. Keratoconus screening indices and their diagnostic ability to distinguish Normal from Ectatic corneas. *Am J Ophthalmol*. 2017;181:140–8.
25. Ruisenor Vazquez PR, Galletti JD, Minguez N, Delrivo M, Fuentes Bonthoux F, Pfortner T, et al. Pentacam Scheimpflug tomography findings in topographically normal patients and subclinical keratoconus cases. *Am J Ophthalmol*. 2014;158:32–40 e2.
26. Ambrosio R Jr, Valbon BF, Faria-Correia F, Ramos I, Luz A. Scheimpflug imaging for laser refractive surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24:310–20.
27. Steinberg J, Aubke-Schultz S, Frings A, Hulle J, Druchkiv V, Richard G, et al. Correlation of the KISA% index and Scheimpflug tomography in 'normal', 'subclinical', 'keratoconus-suspect' and 'clinically manifest' keratoconus eyes. *Acta Ophthalmol*. 2015;93:e199–207.
28. Muftuoglu O, Ayar O, Hurmeric V, Orucoglu F, Kilic I. Comparison of multimetric D index with keratometric, pachymetric, and posterior elevation parameters in diagnosing subclinical keratoconus in fellow eyes of asymmetric keratoconus patients. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:557–65.
29. Cui J, Zhang X, Hu Q, Zhou WY, Yang F. Evaluation of corneal thickness and volume parameters of subclinical Keratoconus using a Pentacam Scheimpflug system. *Curr Eye Res*. 2016;41:923–6.
30. Ucakhan OO, Cetinkor V, Ozkan M, Kanpolat A. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37:1116–24.
31. Kovacs I, Mihaltz K, Kranitz K, Juhász E, Takacs A, Dienes L, et al. Accuracy of machine learning classifiers using bilateral data from a Scheimpflug camera for identifying eyes with preclinical signs of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42:275–83.
32. Bae GH, Kim JR, Kim CH, Lim DH, Chung ES, Chung TY. Corneal topographic and tomographic analysis of fellow eyes in unilateral keratoconus patients using Pentacam. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:103–9 e1.
33. Xu Z, Li W, Jiang J, Zhuang X, Chen W, Peng M, Wang J, Lu F, Shen M, Wang Y. Characteristic of entire corneal topography and tomography for the detection of sub-clinical keratoconus with Zernike polynomials using Pentacam. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–10.
34. Reddy JC, Rapuano CJ, Cater JR, Suri K, Nagra PK, Hammersmith KM. Comparative evaluation of dual Scheimpflug imaging parameters in keratoconus, early keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(4):582–92.
35. Heidari Z, Mohammadpour M, Hashemi H, et al. Early diagnosis of subclinical keratoconus by wavefront parameters using Scheimpflug, Placido and Hartmann-Shack based devices. *Int Ophthalmol*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01334-3>.
36. Bernal Reyes N, Arias Díaz A, Camacho Rangel LE. Aberraciones corneales anteriores y posteriores medidas mediante imágenes de Scheimpflug en el queratocono en niños. *RevMexOftalmol*. 2015;89(4):210–8.
37. Kocamiş Sİ, Çakmak HB, Çağlı N, Toklu Y. Investigation of the efficacy of the cone location and magnitude index in the diagnosis of Keratoconus. *Semin Ophthalmol*. 2016;31(3):203–9.
38. Bayraktar Bilen N, Hepsen IF, Arce CG. Correlation between visual function and refractive, topographic, pachymetric and aberrometric data in eyes with keratoconus. *Int J Ophthalmol*. 2016;9(8):1127–33. <https://doi.org/10.18240/ijo.2016.08.07>.
39. Colak HN, Kantarci FA, Yildirim A, Tatar MG, Goker H, Uslu H, Gurler B. Comparison of corneal topographic measurements and high order aberrations in keratoconus and normal eyes. *Contact Lens Anterior Eye*. 2016;39(5):380–4.
40. Delgado S, Velazco J, Delgado Pelayo RM, Ruiz-Quintero N. Correlación de aberraciones de alto orden en la cara anterior de la córnea y el grado de queratocono medidas con cámara de Scheimpflug. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(7):316–9.
41. Bruce AS, Catania LJ. Clinical applications of wavefront refraction. *Optom Vis Sci*. 2014;91(10):1278–86.
42. Naderan M, Jahanrad A, Farjadnia M. Ocular, corneal, and internal aberrations in eyes with keratoconus, forme fruste keratoconus, and healthy eyes. *Int Ophthalmol*. 2018;38(4):1565–73.
43. Hondur G, Cagil N, Sarac O, Ozcan ME, Kosekahya P. Pupillary offset in Keratoconus and its relationship with clinical and topographical features. *Curr Eye Res*. 2017;42(5):708–12.
44. Safarzadeh M, Nasiri N. Anterior segment characteristics in normal and keratoconus eyes evaluated with a combined Scheimpflug/Placido corneal imaging device. *J Curr Ophthalmol*. 2016;28(3):106–11.
45. Aksoy S, Akkaya S, Özkurt Y, Kurna S, Açıkalın B, Şengör T. Topography and higher order corneal aberrations of the fellow eye in unilateral Keratoconus. *Turkish J Ophthalmol*. 2018;48(5):274–5.

Publisher’s Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

13. ANEXOS

- 13.1. ANEXO 1: Hoja de información al paciente.
- 13.2. ANEXO 2: Consentimiento Informado por escrito del paciente.
- 13.3. ANEXO 3: Dictamen Comité de Ética de la Investigación de Almería.
- 13.4. ANEXO 4: Atlas.

ANEXO 1

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Versión 2 (25/03/2019)

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

NATURALEZA

En el contexto de la realización de un estudio de investigación titulado **CARACTERÍSTICAS TOPOGRÁFICAS, PAQUIMÉTRICAS Y ABERROMÉTRICAS DE PACIENTES CON QUERATOCONO MANIFIESTO, QUERATOCONO SUBCLÍNICO/FORMA FRUSTRO Y CÓRNEAS NORMALES** le solicitamos su consentimiento para la realización de una prueba con cámara de Scheimpflug rotatoria (tipo Pentacam) que nos permite estudiar diferentes variables topográficas en pacientes con queratocono, queratocono subclínico/forma frustro y córneas normales.

Esta prueba la realiza el médico Antonio Pérez Rueda especialista en Oftalmología en una consulta del Hospital Universitario Torrecárdenas.

IMPORTANCIA

Este estudio/prueba permite al Médico que le atiende:

1.- Determinar la calidad visual que presentan los pacientes con queratocono, queratocono subclínico/forma frustro y córneas normales.

Determinar el papel de las variables topográficas, paquimétricas y aberrométricas en esta patología, así como la relación entre ellas.

2.- Dicha información permitirá a su Médico poder diagnosticar esta patología en estadios precoces de la enfermedad, así como determinar aquellos pacientes de cirugía refractiva susceptibles de desarrollar ectasia corneal postquirúrgica.

IMPLICACIONES PARA EL PACIENTE

La participación es totalmente voluntaria.

El paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Todos los datos de carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 y Ley 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

La información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

RIESGOS DE LA INVESTIGACIÓN PARA EL PACIENTE

Esta prueba está exenta de riesgos para usted, puesto que se trata de un examen que estudia la forma y el poder dióptrico de la córnea mediante un estímulo luminoso.

De este estudio no se derivará complicación alguna ni descompensaciones de su enfermedad.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con Antonio Pérez Rueda.

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO DEL PACIENTE

Versión 2 (25/03/2019)

- Yo (Nombre y Apellidos) _____
- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)
- He podido hacer preguntas sobre el estudio CARACTERÍSTICAS TOPOGRÁFICAS, PAQUIMÉTRICAS Y ABERROMÉTRICAS DE PACIENTES CON QUERATOCONO MANIFIESTO, QUERATOCONO SUBCLÍNICO/FORMA FRUSTRO Y CÓRNEAS NORMALES.
- He recibido suficiente información sobre el estudio CARACTERÍSTICAS TOPOGRÁFICAS, PAQUIMÉTRICAS Y ABERROMÉTRICAS DE PACIENTES CON QUERATOCONO MANIFIESTO, QUERATOCONO SUBCLÍNICO/FORMA FRUSTRO Y CÓRNEAS NORMALES.
- He hablado con el profesional médico/sanitario Antonio Pérez Rueda especialista en Oftalmología
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.

Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 y Ley 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

Se me ha informado de que la información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.

Comprendo que puedo retirarme del estudio

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

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio titulado **CARACTERÍSTICAS TOPOGRÁFICAS, PAQUIMÉTRICAS Y ABERROMÉTRICAS DE PACIENTES CON QUERATOCONO MANIFIESTO, QUERATOCONO SUBCLÍNICO/FORMA FRUSTRO Y CÓRNEAS NORMALES.**

Firma del paciente (o representante legal en su caso) Firma del profesional médico/sanitario

Nombre y Apellidos

Nombre y Apellidos

Fecha: _____

Fecha: _____

ANEXO 3

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE ALMERÍA



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

Hospital Universitario Torrecárdenas
CEI/CEIm 7ª planta (Biblioteca) Tf:950016531

DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE ALMERÍA

Ref: CFS/apg

Dña. CARMEN FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, Presidenta del Comité de Ética de la Investigación de Almería. CEI/CEIm, acreditado y constituido conforme a los requisitos establecidos en la legislación vigente.

CERTIFICA

Que dicho Comité, en su reunión celebrada con fecha **27/03/2019**, con la asistencia de los miembros recogidos en el anexo, ha ponderado los aspectos metodológicos, éticos y legales del proyecto de investigación cuyos datos identificativos se refieren a continuación, el balance de riesgos y beneficios anticipados dimanantes del estudio, y evaluado la cualificación del investigador principal y la del equipo investigador, así como la factibilidad del proyecto, conforme a lo dispuesto en el artículo 12 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica (B.O.E núm 159, de 4/7/2007) ha **ACORDADO** la emisión de **INFORME FAVORABLE**, con las consideraciones que son expuestas y con los efectos derivados de los establecidos en el apartado e), del artículo 2, de la citada Ley, según consta todo recogido en el Acta de la reunión del Comité, número **3 de 27 de marzo de 2019**.

Título del estudio: Características topográficas, paquimétricas y aberrométricas de pacientes con queratocono manifiesto. Queratocono subclínico/forma frusto y córneas normales.

Código del Estudio: TFM-TPAQ-2019

Código interno del estudio: 19/2019

Tipo de Estudio: TFM

Promotor: Antonio Pérez Rueda

Solicitante: Antonio Pérez Rueda

Investigador principal: Angel Nacle Chaperó

Tutor Asistencial: Angel Nacle Chaperó

Tutor Académico: Gracia Castro de Luna

Investigador colaborador: Antonio Pérez Rueda



Almería a 27 de marzo de 2019

Fdo: Carmen Fernández Sánchez
Presidenta del CEI/CEIm

Hospital Universitario Torrecárdenas
Calle Hermandad de Donantes de Sangre, s/n
04009-ALMERÍA



Red andaluza de
servicios sanitarios y espacios
LIBRES DE HUMO



ENSH
GLOBAL NETWORK
FOR TOBACCO FREE
HEALTH CARE SERVICES



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

ANEXO

RELACIÓN DE ASISTENTES

Fecha de la reunión: 27 de Marzo de 2019

Presidenta:

Dña. Carmen Fernández Sánchez. Farmacóloga Clínica del H.U.T

Secretario:

D. Jose Javier Vaquero Martínez- F.E.A Medicina Familiar y Comunitaria de Distrito de A.P Almería

Vocales:

Dña. Celia Castillo Valverde- Técnico Función Administrativa del C.H.T

Dña. Isabel Fernández Lao-D.U.E Distrito Almería

D. Antonio González Ballesteros. F.E.A Medicina Preventiva de AGS Norte

D. Vicente Ibáñez Rojo. F.E.A Psiquiatría del H.U.T

D. Francisco Javier Juan Pérez-D.U.E AGS-Norte

D. Miguel Martínez Lirola-F.E.A Microbiología del H.U.T

D. Jose Antonio Morales Molina. F.E.A Farmacia Hospitalaria del Hospital Poniente

Dña. Adoración R. Padilla Gris-Auxiliar Administrativo del H.U.T

D. Joaquín Salas Coronas-F.E.A Medicina Interna del Hospital Poniente

D. Jose Luis Soler Soler-F.E.A de Urología del H.U.T

D. Rubén Luciano Vázquez Alarcón-F.E.A Medicina Familiar y Comunitaria AGS Norte

D. José Vázquez Villegas-Médico de Familia del Distrito Poniente

Hospital Universitario Torrecárdenas
Calle Hermandad de Donantes de Sangre, s/n
04009-ALMERÍA

 Red andaluza de
servicios sanitarios y espacios
LIBRES DE HUMO

 ENSH
GLOBAL NETWORK
FOR TOBACCO FREE
HEALTH CARE SERVICES

ANEXO 4

ATLAS

ANÁLISIS TOPOMÉTRICO POR PENTACAM EN PACIENTE NORMAL

OCULUS - PENTACAM Topometric / KC Staging 1.21/33

Apellido: _____
 Nombre: _____
 ID: _____
 Fecha Nacimiento: _____ Ojo: Dcha. Izq.
 Fecha Examen: _____ Hora: 12:28:51
 Info examen: _____

Color scale for curvature: 5.0 to 11.0 D. 0.10 mm curvatura Relat.

Cornea anterior

Rf: 8.02 mm K1: 42.1 D
 Rs: 7.89 mm K2: 42.8 D
 Rm: 7.96 mm Km: 42.4 D
 QS: DK (plano) 17.9°
 Q (6mm) -0.24 Rper: 8.25 mm Rmirc: 7.85 mm

Cornea posterior

Rf: 6.60 mm K1: -6.1 D
 Rs: 6.21 mm K2: -6.4 D
 Rm: 6.41 mm Km: -6.2 D
 QS: DK (plano) 7.8°
 Q (6mm) -0.21 Rper: 6.76 mm Rmirc: -6.10 mm

QUERATOMÉTRICO TOTAL

P.Max.: 41.6 D K1: 40.9 D
 P.Min.: 41.1 D K2: 41.3 D
 Km: 41.1 D

	Paquí:	x(mm)	y(mm)
Centro pupila:	+ 548 µm	-0.09	-0.09
Paquí ápex:	- 549 µm	0.00	0.00
Posición más fina:	o 546 µm	-0.54	-0.34
K Max. (Front):	- 43.0 D	-0.41	+2.38
Volumen cornea:	62.1 mm ³	Ø Cornea:	12.0 mm
Volumen cámara:	194 mm ³	Ángulo:	44.0°
Prof. cámara ant. (Int.):	3.31 mm	Diam. Pupil:	2.13 mm
IOP(ton):		Esp. crist.:	
Longitud Axial:		SNR(AxLen):	

Bein ABCD Keratoconus Staging

ARC (3mm Zone): 7.95 mm
 PRC (3mm Zone): 6.37 mm
 Thinnest Pachy: 546 µm
 DCVA: _____

Curvatura sagital (posterior) del meridiano principal

Anillos periféricos mm (diámetro)						Frontal:
(mm)	6mm	7mm	8mm	9mm	10mm	<input type="radio"/> Asfericidad
Nas	6.67	6.83	7.04	7.27	7.53	<input type="radio"/> Curvatura sagital
Temp	6.57	6.65	6.71	6.78	6.99	
Inf	6.43	6.53	6.65	6.84	7.21	<input type="radio"/> Asfericidad
Sup	6.28	6.47	6.73	7.03	7.37	<input checked="" type="radio"/> Curvatura sagital
Valor med	6.49	6.62	6.78	6.98	7.27	

Índices (en la zona de 8 mm)

ISV: 14 IHA: 5.2
 IVA: 0.08 IHD: 0.006
 KI: 1.01 Rmirc: 7.85
 CKI: 1.01 TKC: -

Asfericidad (anterior) en 6mm

Hor.: -0.27
 Vert.: -0.20

Puntos localizados en la zona de 8 mm (coordenadas polares)

Centro pupila: + 0.13mm (224.8°)
 Posición más fina: o 0.64mm (212.0°)
 K Max. (Front): 2.42mm (99.7°)

ANÁLISIS DE ZERNIKE POR PENTACAM EN PACIENTE NORMAL

OCULUS - PENTACAM Análisis de Zernike
1.21/33

20
30
1000
150 180 210 240 270 300 330
Ajustar

Análisis de Zernike
(Click para Opciones)

6

6.00 mm

Indices de refracción: 1.376 1.336

Lista Pirámide Normalized

Elevación de la superficie corneal anterior
 Elevación de la superficie corneal posterior
 Aberración por Wavefront Cornea anterior
 Aberración por Wavefront Cornea posterior
 Aberración por Wavefront Total Corneal

Apellido: _____
Nombre: _____
ID: _____
Fecha Nacimiento: _____ Ojo: _____ Ocha: _____
Fecha Exámen: _____ Hora: 12:28:51

Enror en todo el Wavefront: Aberración activa

PV (tot.) 4 µm Pico a Valle: 4 µm
RMS (tot.) 0.706 µm RMS 0.706 µm
RMS LOA 0.664 µm
RMS HGA 0.241 µm
QS: [OK] Z 40 (Aber. Est.): 0.170 µm

LOA	HDA	Activo	N	m	ELEV. Fr...	ELEV. Post.	WFA Frontal	WFA Post.	WFA Cornea	Nombre de la Aberración
Todos on	Todos off	<input checked="" type="checkbox"/>	1	0	289.654 µm	364.949 µm	0.854 µm	-0.859 µm	577.292 µm	Parte constante, altura
		<input checked="" type="checkbox"/>	2	1	-1.210 µm	7.518 µm	-0.141 µm	0.139 µm	-0.008 µm	Inclinación en X
		<input checked="" type="checkbox"/>	3	1	-2.238 µm	14.615 µm	0.195 µm	-0.122 µm	0.129 µm	Inclinación en Y
		<input checked="" type="checkbox"/>	4	2	-2.018 µm	-8.813 µm	-0.672 µm	0.353 µm	-0.420 µm	Astigmatismo 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	5	2	168.970 µm	216.006 µm	0.772 µm	-0.726 µm	0.419 µm	Enfoque
		<input checked="" type="checkbox"/>	6	2	-0.940 µm	-2.166 µm	-0.313 µm	0.087 µm	-0.268 µm	Astigmatismo 45°
		<input checked="" type="checkbox"/>	7	3	0.027 µm	-0.455 µm	0.009 µm	0.018 µm	0.029 µm	Trefoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	8	3	-0.257 µm	-0.514 µm	-0.083 µm	0.020 µm	-0.068 µm	Coma 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	9	3	-0.258 µm	1.320 µm	0.081 µm	-0.054 µm	0.050 µm	Coma 90°
		<input checked="" type="checkbox"/>	10	3	-0.316 µm	-0.750 µm	-0.105 µm	0.030 µm	-0.091 µm	Trefoil 30°
		<input checked="" type="checkbox"/>	11	4	0.035 µm	0.991 µm	0.012 µm	-0.040 µm	-0.024 µm	Tetrafoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	12	4	-0.223 µm	0.241 µm	-0.072 µm	-0.010 µm	-0.093 µm	Astigmatismo de 4° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	13	4	0.035 µm	3.598 µm	0.221 µm	-0.151 µm	0.170 µm	Aberración esférica
		<input checked="" type="checkbox"/>	14	4	-0.024 µm	0.072 µm	0.009 µm	-0.003 µm	0.005 µm	Astigmatismo de 4° grado 45°
		<input checked="" type="checkbox"/>	15	4	-0.073 µm	0.009 µm	-0.024 µm	-0.000 µm	-0.028 µm	Tetrafoil 22.5°
		<input checked="" type="checkbox"/>	16	5	-0.032 µm	0.224 µm	-0.011 µm	-0.009 µm	-0.019 µm	Pentafoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	17	5	0.043 µm	0.354 µm	0.014 µm	-0.014 µm	0.003 µm	Trefoil de 5° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	18	5	-0.057 µm	0.255 µm	-0.019 µm	-0.010 µm	-0.031 µm	Coma de 5° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	19	5	-0.002 µm	0.045 µm	0.000 µm	-0.002 µm	-0.001 µm	Coma de 5° grado 90°
		<input checked="" type="checkbox"/>	20	5	-0.017 µm	-0.043 µm	-0.006 µm	0.002 µm	-0.005 µm	Trefoil de 5° grado 30°
		<input checked="" type="checkbox"/>	21	5	0.037 µm	0.165 µm	0.012 µm	-0.007 µm	0.008 µm	Pentafoil 18°
		<input checked="" type="checkbox"/>	22	6	0.012 µm	0.190 µm	0.004 µm	-0.008 µm	-0.002 µm	Hexafoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	23	6	-0.008 µm	-0.236 µm	-0.003 µm	0.009 µm	0.006 µm	Tetrafoil de 6° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	24	6	0.024 µm	-0.079 µm	0.008 µm	0.003 µm	0.012 µm	Astigmatismo de 6° grado 0°

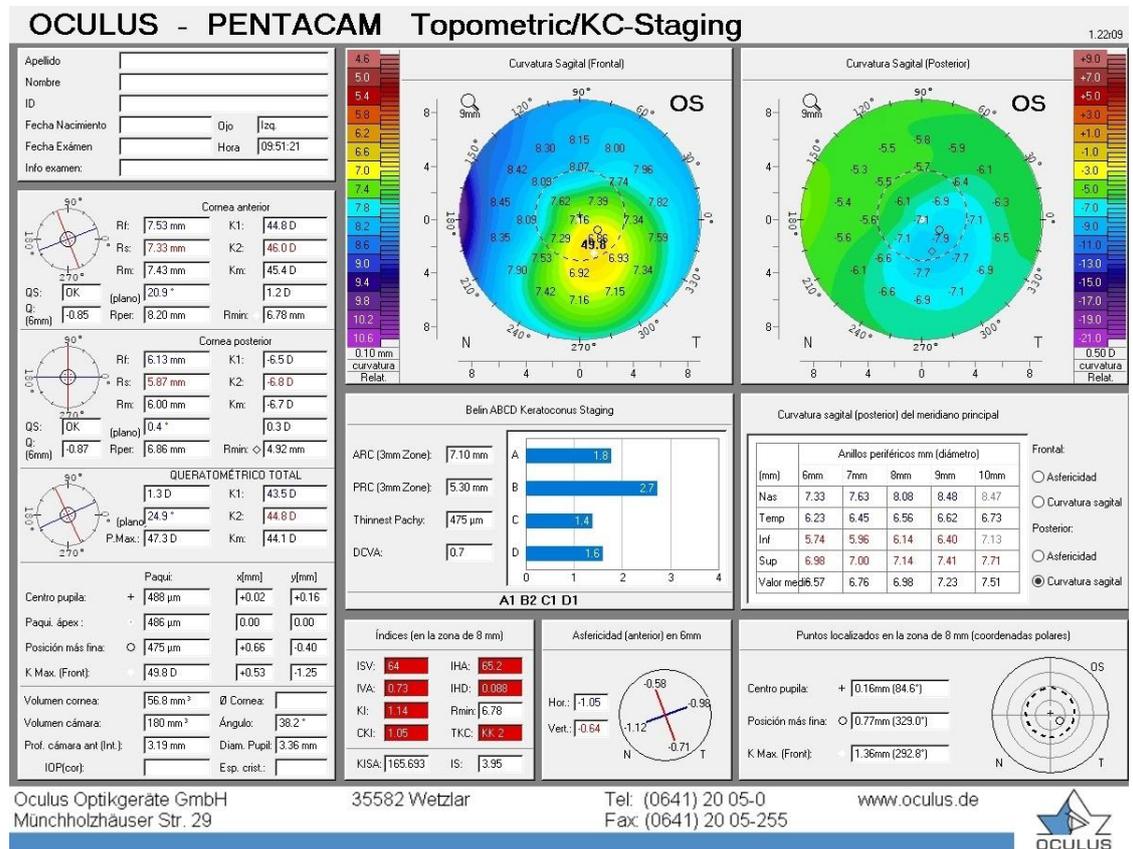
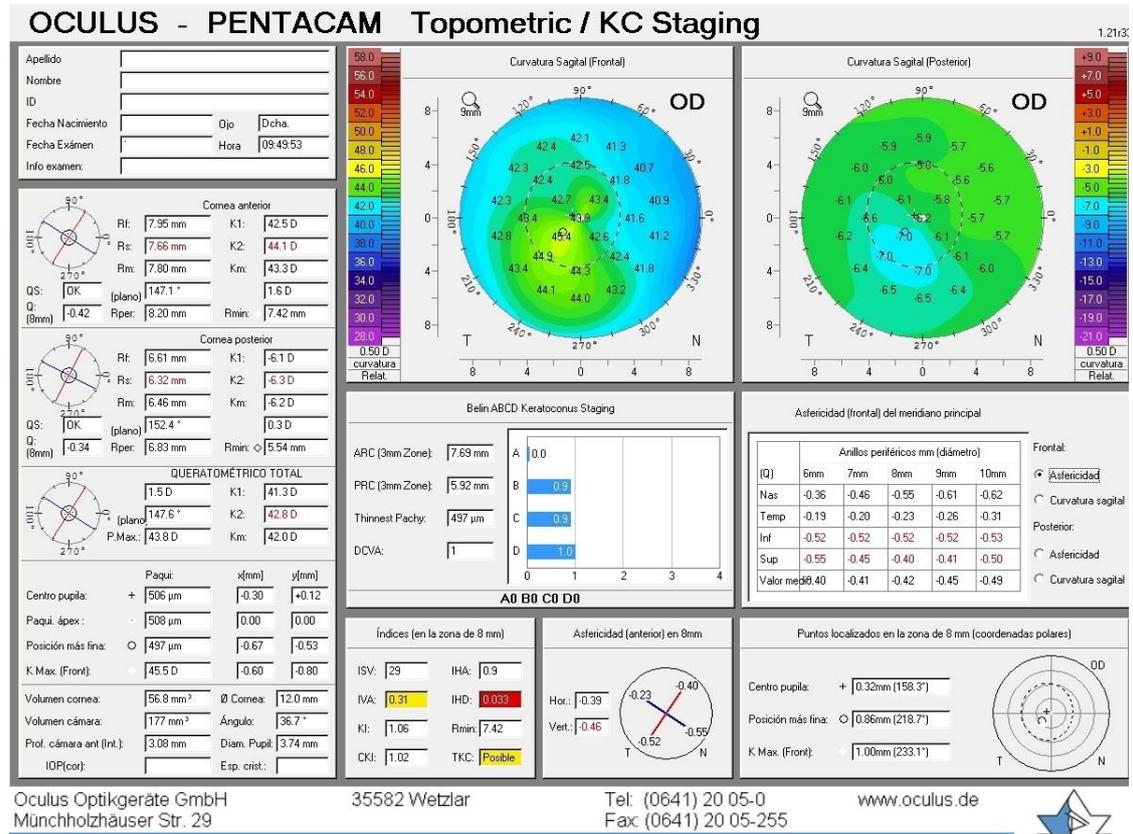
Oculus Optikgeräte GmbH
Münchholzhauser Str. 29

35582 Wetzlar

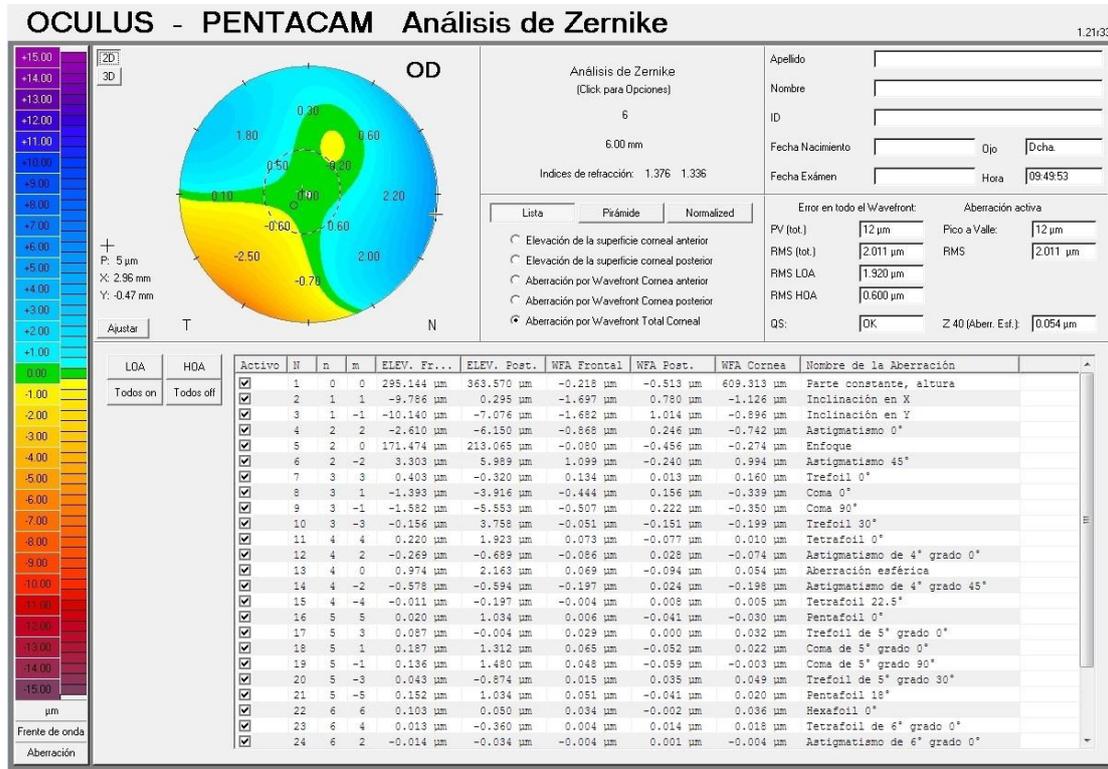
Tel: (0641) 20 05-0
Fax: (0641) 20 05-255

www.oculus.de

ANÁLISIS TOPOMÉTRICO POR PENTACAM EN QUERATOCONO SUBCLÍNICO Y OJO CONTRALATERAL



ANÁLISIS DE ZERNIKE POR PENTACAM EN QUERATOCONO SUBCLÍNICO Y OJO CONTRALATERAL

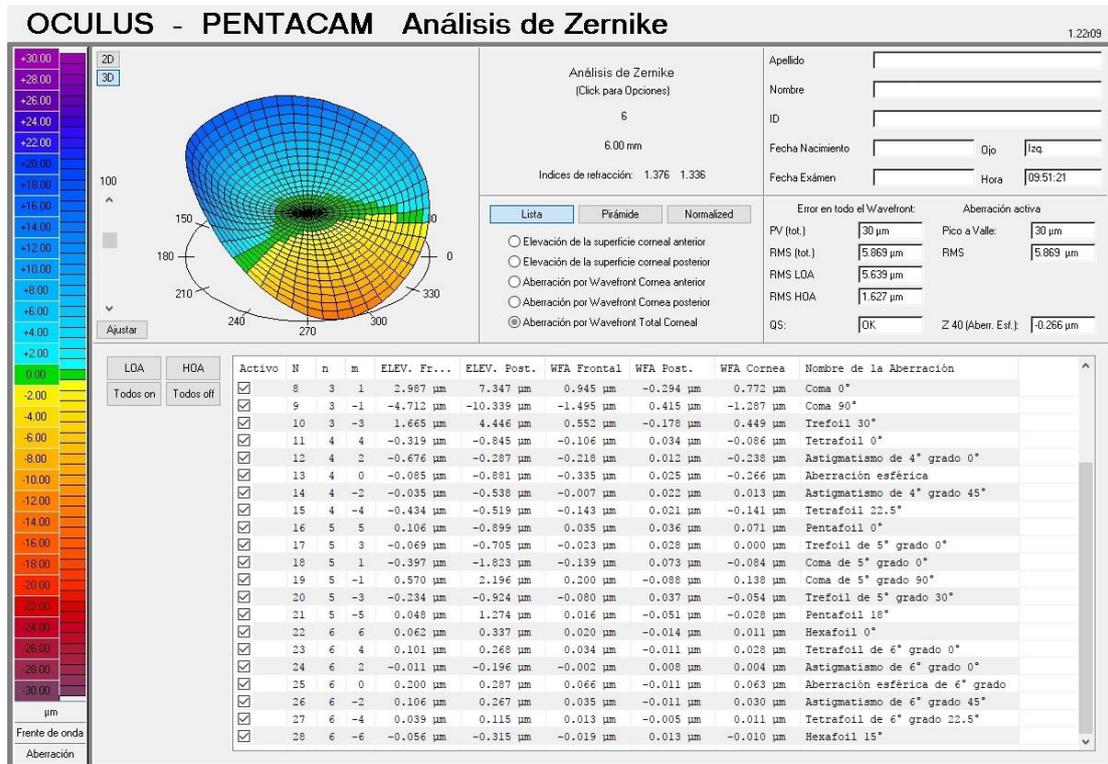


Oculus Optikgeräte GmbH
Münchholzhäuser Str. 29

35582 Wetzlar

Tel: (0641) 20 05-0
Fax: (0641) 20 05-255

www.oculus.de



Oculus Optikgeräte GmbH
Münchholzhäuser Str. 29

35582 Wetzlar

Tel: (0641) 20 05-0
Fax: (0641) 20 05-255

www.oculus.de



ANÁLISIS TOPOMÉTRICO POR PENTACAM EN QUERATOCONO GRADO

I

OCULUS - PENTACAM Topometric / KC Staging
1.2133

Apellido: _____
 Nombre: _____
 ID: _____
 Fecha Nacimiento: Ojo: _____ Dcha: _____
 Fecha Exámen: Hora: 10:22:16
 Info examen: _____

Cornea anterior

Rf: 7.91 mm K1: 42.7 D
 Rs: 7.57 mm K2: 44.6 D
 Rm: 7.74 mm Km: 43.6 D
 QS: DK (plano) 36.3°
 Q (8mm) -0.29 Rper: 7.93 mm Rmirr: 7.12 mm

Cornea posterior

Rf: 6.82 mm K1: -5.9 D
 Rs: 6.29 mm K2: -6.4 D
 Rm: 6.55 mm Km: -6.1 D
 QS: DK (plano) 27.7°
 Q (8mm) 0.04 Rper: 6.62 mm Rmirr: 5.26 mm

QUERATOMÉTRICO TOTAL

Rf: 1.7 D K1: 41.7 D
 Rs: 1.7 D K2: 43.3 D
 Rm: 1.7 D Km: 42.5 D

	Paquí:	x(mm)	y(mm)
Centro pupila:	+ 494 µm	-0.33	0.00
Paquí ápex:	- 495 µm	0.00	0.00
Posición más fina:	o 484 µm	-0.98	-0.91
K Max (Front):	- 47.4 D	+0.49	-1.83

Volumen cornea: 56.5 mm³ Ø Cornea: _____
 Volumen cámara: 235 mm³ Ángulo: 43.5°
 Prof. cámara ant (Int.): 3.67 mm Diam. Pupil: 3.02 mm
 IOP(cor): _____ Esp. crist: _____

Curvatura Sagital (Frontal) OD

Curvatura Sagital (Posterior) OD

Bein ABCD Keratoconus Staging

ARC (3mm Zone): 7.57 mm A: 0.2
 PRC (3mm Zone): 5.90 mm B: 1.0
 Thinnest Pachy: 484 µm C: 1.2
 DCVA: _____ D: _____

A0 B1 C1 D

Astericidad (frontal) del meridiano principal

	Anillos periféricos mm (diámetro)					Frontal:
(D)	6mm	7mm	8mm	9mm	10mm	<input checked="" type="radio"/> Astericidad
Nas	-0.08	-0.16	-0.23	-0.26	-0.31	<input type="radio"/> Curvatura sagital
Temp	-0.01	-0.03	-0.05	-0.08	-0.10	<input type="radio"/> Posterior:
Inf	-0.67	-0.71	-0.69	-0.66	-0.66	<input type="radio"/> Astericidad
Sup	-0.25	-0.20	-0.18	-0.17	-0.19	<input type="radio"/> Curvatura sagital
Valor med	0.25	-0.27	-0.29	-0.29	-0.32	

Índices (en la zona de 8 mm)

ISV: 32 IHA: 25.0
 IVA: 0.36 IHD: 0.050
 KI: 1.08 Rmirr: 7.12
 CKI: 1.00 TKC: 88.1

Astericidad (anterior) en 8mm

Hor.: -0.14
 Vert.: -0.43

Puntos localizados en la zona de 8 mm (coordenadas polares)

Centro pupila: + 0.33mm (179.6°)
 Posición más fina: o 1.34mm (222.9°)
 K Max (Front): 1.89mm (285.1°)

Oculus Optikgeräte GmbH
Münchholzhäuser Str. 29

35582 Wetzlar
Tel: (0641) 20 05-0
Fax: (0641) 20 05-255

www.oculus.de

ANÁLISIS DE ZERNIKE POR PENTACAM EN QUERATOCONO GRADO I

OCULUS - PENTACAM Análisis de Zernike
1.21/33

OD

P: 3 µm
X: -2.83 mm
Y: 0.99 mm

Ajustar

Análisis de Zernike
(Click para Opciones)

6

6.00 mm

Indices de refracción: 1.376 1.336

Lista Pirámide Normalized

Elevación de la superficie corneal anterior

Elevación de la superficie corneal posterior

Aberración por Wavefront Cornea anterior

Aberración por Wavefront Cornea posterior

Aberración por Wavefront Total Corneal

Apellido: _____

Nombre: _____

ID: _____

Fecha Nacimiento: _____ Ojo: _____ Ocha: _____

Fecha Exámen: _____ Hora: 10:22:16

Enror en todo el Wavefront: Aberración activa

PV (tot.): 19 µm Pico a Valle: 19 µm

RMS (tot.): 3541 µm RMS: 3541 µm

RMS LOA: 3.396 µm

RMS HGA: 1.002 µm

QS: [OK] Z 40 (Aber. Est.): 0.183 µm

LOA	HOA	Activo	N	n	m	ELEV. Fr...	ELEV. Post.	WFA Frontal	WFA Post.	WFA Cornea	Nombre de la Aberración
Todos on	Todos off	<input checked="" type="checkbox"/>	1	0	0	298.899 µm	364.718 µm	1.421 µm	-0.941 µm	572.137 µm	Parte constante, altura
		<input checked="" type="checkbox"/>	2	1	1	11.205 µm	27.663 µm	1.592 µm	-0.506 µm	1.332 µm	Inclinación en X
		<input checked="" type="checkbox"/>	3	1	-1	-18.709 µm	-14.754 µm	-3.330 µm	1.224 µm	-2.538 µm	Inclinación en Y
		<input checked="" type="checkbox"/>	4	2	2	-3.763 µm	-10.971 µm	-1.252 µm	0.439 µm	-0.990 µm	Astigmatismo 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	5	2	0	174.635 µm	216.286 µm	1.219 µm	-0.797 µm	0.853 µm	Enfoque
		<input checked="" type="checkbox"/>	6	2	-2	-4.386 µm	-9.274 µm	-1.458 µm	0.371 µm	-1.268 µm	Astigmatismo 45°
		<input checked="" type="checkbox"/>	7	3	3	-1.210 µm	-8.624 µm	-0.402 µm	0.345 µm	-0.126 µm	Trefoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	8	3	1	1.383 µm	3.706 µm	0.438 µm	-0.149 µm	0.361 µm	Coma 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	9	3	-1	-2.733 µm	-7.079 µm	-0.876 µm	0.283 µm	-0.705 µm	Coma 90°
		<input checked="" type="checkbox"/>	10	3	-3	1.675 µm	7.758 µm	0.558 µm	-0.311 µm	0.331 µm	Trefoil 30°
		<input checked="" type="checkbox"/>	11	4	4	0.767 µm	3.915 µm	0.255 µm	-0.157 µm	0.138 µm	Tetrafoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	12	4	2	-0.771 µm	-0.708 µm	-0.253 µm	0.028 µm	-0.260 µm	Astigmatismo de 4° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	13	4	0	1.505 µm	3.924 µm	0.244 µm	-0.164 µm	0.183 µm	Aberración esférica
		<input checked="" type="checkbox"/>	14	4	-2	0.613 µm	1.889 µm	0.210 µm	-0.076 µm	0.162 µm	Astigmatismo de 4° grado 45°
		<input checked="" type="checkbox"/>	15	4	-4	0.539 µm	-0.533 µm	0.179 µm	0.021 µm	0.220 µm	Tetrafoil 22.5°
		<input checked="" type="checkbox"/>	16	5	5	-0.218 µm	0.914 µm	-0.073 µm	-0.037 µm	-0.112 µm	Pentafoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	17	5	3	0.184 µm	1.337 µm	0.063 µm	-0.053 µm	0.019 µm	Trefoil de 5° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	18	5	1	-0.189 µm	-0.379 µm	-0.066 µm	0.015 µm	-0.058 µm	Coma de 5° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	19	5	-1	0.420 µm	1.721 µm	0.145 µm	-0.069 µm	0.096 µm	Coma de 5° grado 90°
		<input checked="" type="checkbox"/>	20	5	-3	-0.151 µm	-1.233 µm	-0.052 µm	0.049 µm	-0.011 µm	Trefoil de 5° grado 30°
		<input checked="" type="checkbox"/>	21	5	-5	-0.336 µm	0.742 µm	-0.112 µm	-0.030 µm	-0.151 µm	Pentafoil 18°
		<input checked="" type="checkbox"/>	22	6	6	-0.026 µm	-0.046 µm	-0.009 µm	0.002 µm	-0.008 µm	Hexafoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	23	6	4	-0.115 µm	-0.886 µm	-0.039 µm	0.035 µm	-0.011 µm	Tetrafoil de 6° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	24	6	2	0.174 µm	0.029 µm	0.059 µm	-0.001 µm	0.065 µm	Astigmatismo de 6° grado 0°

Oculus Optikgeräte GmbH
Münchholzhauser Str. 29

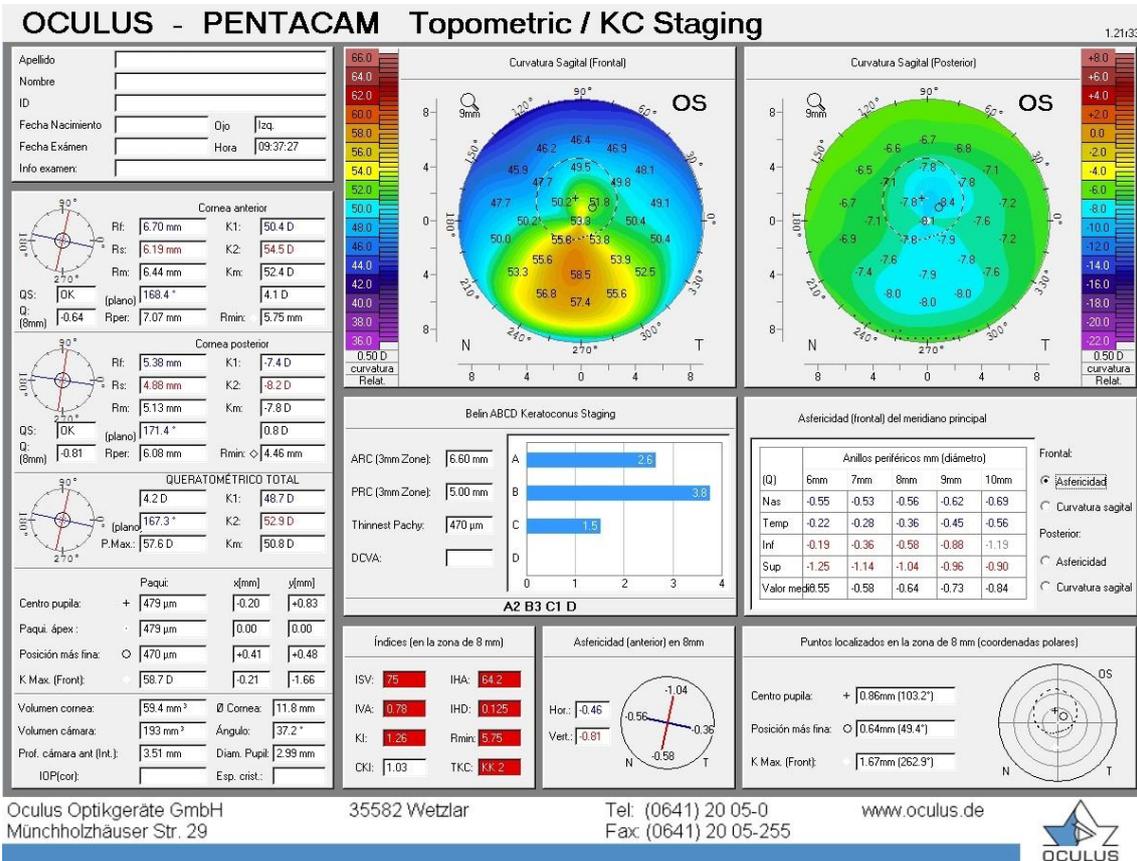
35582 Wetzlar

Tel: (0641) 20 05-0
Fax: (0641) 20 05-255

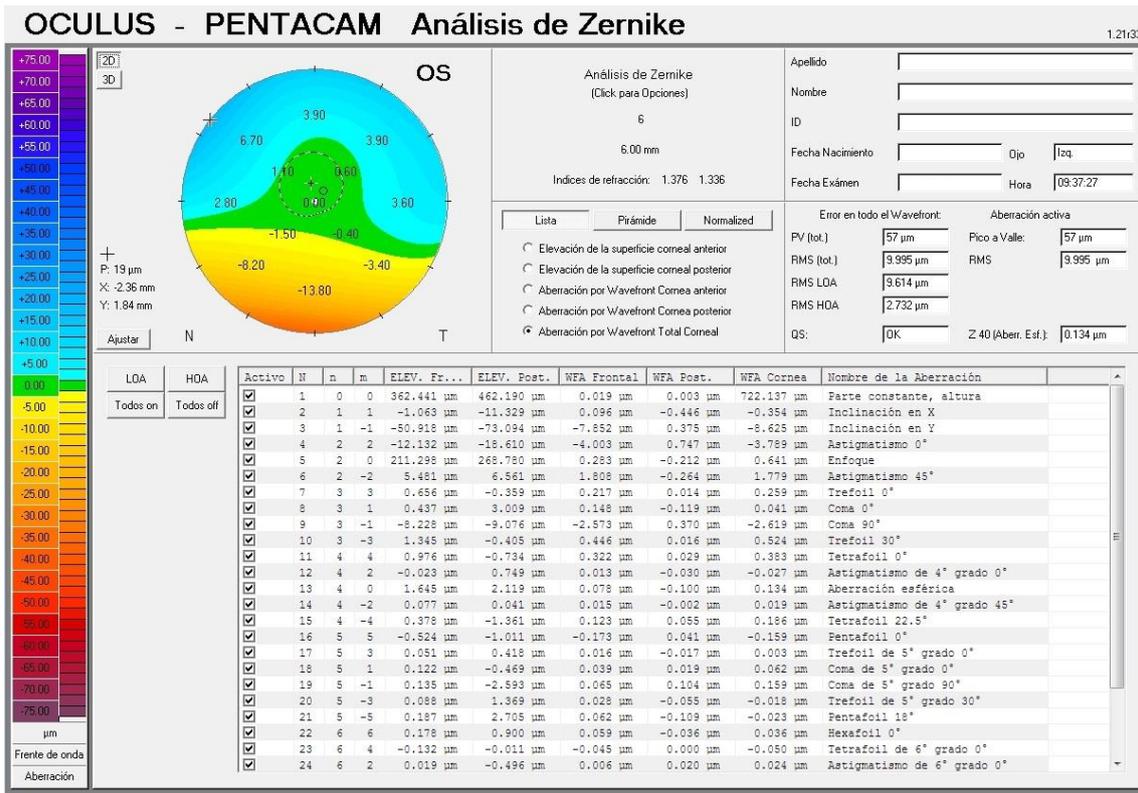
www.oculus.de

ANÁLISIS TOPOMÉTRICO POR PENTACAM EN QUERATOCONO GRADO

II



ANÁLISIS DE ZERNIKE POR PENTACAM EN QUERATOCONO GRADO II



Oculus Optikgeräte GmbH
Münchholzhauser Str. 29

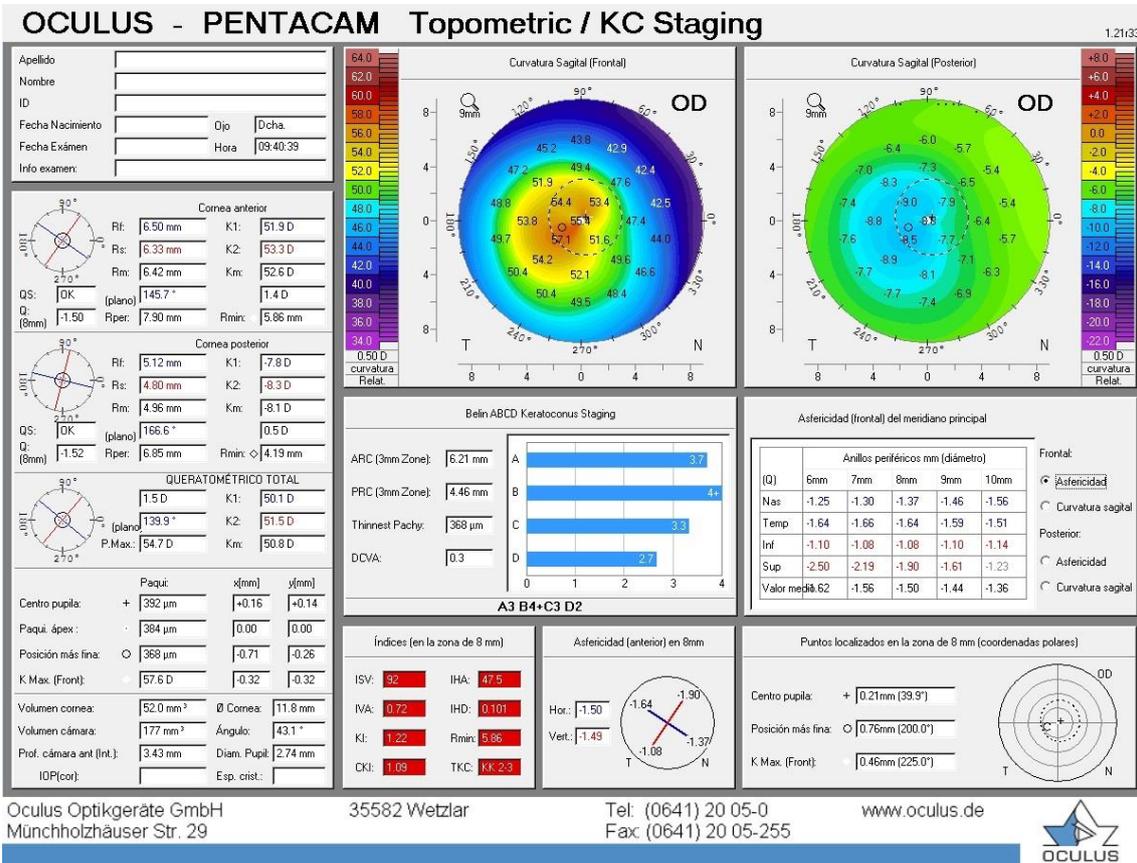
35582 Wetzlar

Tel: (0641) 20 05-0
Fax: (0641) 20 05-255

www.oculus.de



ANÁLISIS TOPOMÉTRICO POR PENTACAM EN QUERATOCONO GRADO III



ANÁLISIS DE ZERNIKE POR PENTACAM EN QUERATOCONO GRADO III

OCULUS - PENTACAM Análisis de Zernike
1.21/33

Análisis de Zernike
(Click para Opciones)

6

6.00 mm

Índices de refracción: 1.376 1.336

Apellido: _____

Nombre: _____

ID: _____

Fecha Nacimiento: _____ Ojo: _____ Ocha: _____

Fecha Exámen: _____ Hora: 09:40:39

Lista Pirámide Normalized

Elevación de la superficie corneal anterior

Elevación de la superficie corneal posterior

Aberración por Wavefront Cornea anterior

Aberración por Wavefront Cornea posterior

Aberración por Wavefront Total Corneal

Error en todo el Wavefront: Aberración activa

PV (tot.) 30 µm Pico a Valle: 30 µm

RMS (tot.) 6.267 µm RMS 6.267 µm

RMS LOA 5.958 µm

RMS HGA 1.942 µm

QS: OK Z 40 (Aber. Est.): -1.002 µm

LOA	HDA	Activo	N	m	ELEV. Fr...	ELEV. Post.	WFA Frontal	WFA Post.	WFA Cornea	Nombre de la Aberración
Todos on	Todos off	<input checked="" type="checkbox"/>	1	0	358.834 µm	475.832 µm	-5.517 µm	0.769 µm	788.154 µm	Parte constante, altura
		<input checked="" type="checkbox"/>	2	1	-35.217 µm	-22.600 µm	-5.460 µm	2.285 µm	-3.933 µm	Inclinación en X
		<input checked="" type="checkbox"/>	3	1	-22.495 µm	-8.332 µm	-2.277 µm	0.721 µm	-1.892 µm	Inclinación en Y
		<input checked="" type="checkbox"/>	4	2	-1.228 µm	-7.731 µm	-0.408 µm	0.311 µm	-0.165 µm	Astigmatismo 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	5	2	204.319 µm	268.026 µm	-4.612 µm	0.660 µm	-3.971 µm	Enfoque
		<input checked="" type="checkbox"/>	6	2	-2.601 µm	3.567 µm	0.852 µm	-0.142 µm	0.810 µm	Astigmatismo 45°
		<input checked="" type="checkbox"/>	7	3	0.024 µm	0.851 µm	0.009 µm	-0.034 µm	-0.025 µm	Trefoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	8	3	-5.095 µm	-15.460 µm	-1.561 µm	0.621 µm	-1.176 µm	Coma 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	9	3	-3.887 µm	-8.733 µm	-1.195 µm	0.351 µm	-1.030 µm	Coma 90°
		<input checked="" type="checkbox"/>	10	3	-0.871 µm	0.375 µm	-0.286 µm	-0.015 µm	-0.328 µm	Trefoil 30°
		<input checked="" type="checkbox"/>	11	4	0.288 µm	1.955 µm	-0.134 µm	0.030 µm	-0.124 µm	Tetrafoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	12	4	-0.414 µm	-0.737 µm	-0.134 µm	0.030 µm	-0.124 µm	Tetrafoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	13	4	-2.108 µm	-5.195 µm	-1.177 µm	0.191 µm	-1.002 µm	Aberración esférica
		<input checked="" type="checkbox"/>	14	4	-1.097 µm	-1.164 µm	-0.370 µm	0.047 µm	-0.366 µm	Astigmatismo de 4° grado 45°
		<input checked="" type="checkbox"/>	15	4	-0.243 µm	-0.283 µm	0.080 µm	0.011 µm	-0.097 µm	Tetrafoil 22.5°
		<input checked="" type="checkbox"/>	16	5	-0.064 µm	0.662 µm	-0.021 µm	-0.027 µm	-0.047 µm	Pentafoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	17	5	-0.203 µm	-0.627 µm	-0.066 µm	0.025 µm	-0.051 µm	Trefoil de 5° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	18	5	0.506 µm	2.272 µm	0.184 µm	-0.090 µm	0.113 µm	Coma de 5° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	19	5	-0.500 µm	-0.910 µm	-0.152 µm	0.037 µm	-0.143 µm	Coma de 5° grado 90°
		<input checked="" type="checkbox"/>	20	5	-0.183 µm	0.365 µm	0.062 µm	-0.015 µm	0.056 µm	Trefoil de 5° grado 30°
		<input checked="" type="checkbox"/>	21	5	-0.096 µm	0.556 µm	-0.032 µm	-0.022 µm	-0.054 µm	Pentafoil 18°
		<input checked="" type="checkbox"/>	22	6	0.064 µm	0.100 µm	0.021 µm	-0.004 µm	0.020 µm	Hexafoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	23	6	-0.038 µm	0.071 µm	-0.012 µm	-0.003 µm	-0.016 µm	Tetrafoil de 6° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	24	6	-0.152 µm	-0.695 µm	-0.051 µm	0.028 µm	-0.031 µm	Astigmatismo de 6° grado 0°

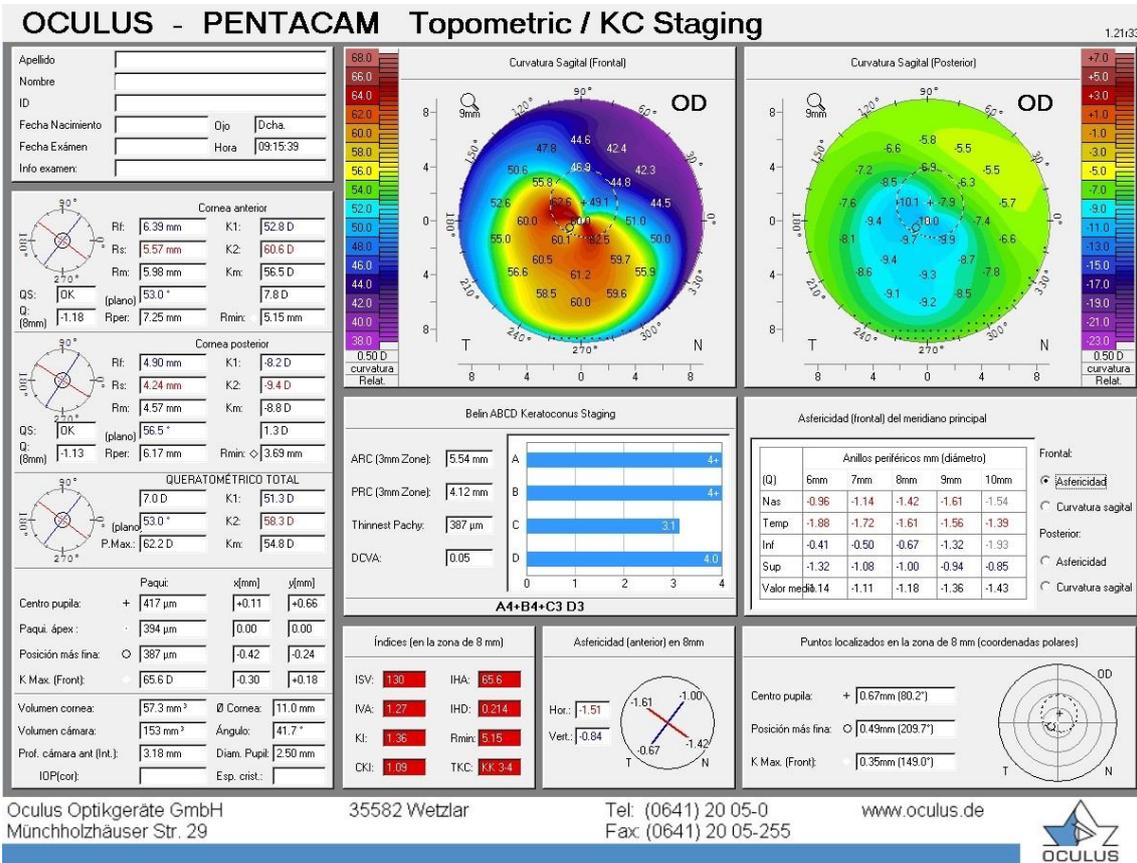
Oculus Optikgeräte GmbH
Münchholzhauser Str. 29

35582 Wetzlar

Tel: (0641) 20 05-0
Fax: (0641) 20 05-255

www.oculus.de

ANÁLISIS TOPOMÉTRICO POR PENTACAM EN QUERATOCONO GRADO IV



ANÁLISIS DE ZERNIKE POR PENTACAM EN QUERATOCONO GRADO IV

OCULUS - PENTACAM
Análisis de Zernike
1.21/33

Análisis de Zernike
(Click para Opciones)

6

6.00 mm

Índices de refracción: 1.376 1.336

Apellido: _____

Nombre: _____

ID: _____

Fecha Nacimiento: _____ Ojo: _____ Ocha: _____

Fecha Exámen: _____ Hora: 09:15:39

Lista Pirámide Normalized

Elevación de la superficie corneal anterior

Elevación de la superficie corneal posterior

Aberración por Wavefront Cornea anterior

Aberración por Wavefront Cornea posterior

Aberración por Wavefront Total Corneal

Enror en todo el Wavefront:

PV (tot.) Pico a Valle:

RMS (tot.) RMS

RMS LOA

RMS HGA

QS: Z 40 (Aber. Est.):

LOA	HGA	Activo	N	m	ELEV. Fr...	ELEV. Post.	WFA Frontal	WFA Post.	WFA Cornea	Nombre de la Aberración
Todos on	Todos off	<input checked="" type="checkbox"/>	1	0	392.708 µm	526.167 µm	-5.171 µm	1.316 µm	867.148 µm	Parte constante, altura
		<input checked="" type="checkbox"/>	2	1	-30.430 µm	-12.372 µm	-7.730 µm	1.824 µm	-6.904 µm	Inclinación en X
		<input checked="" type="checkbox"/>	3	1	-82.133 µm	-86.690 µm	-12.413 µm	2.387 µm	-11.892 µm	Inclinación en Y
		<input checked="" type="checkbox"/>	4	2	3.533 µm	5.489 µm	1.198 µm	-0.222 µm	1.083 µm	Astigmatismo 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	5	2	225.335 µm	296.364 µm	-3.804 µm	0.988 µm	-2.552 µm	Enfoque
		<input checked="" type="checkbox"/>	6	2	-18.227 µm	-23.277 µm	-5.996 µm	0.940 µm	-5.829 µm	Astigmatismo 45°
		<input checked="" type="checkbox"/>	7	3	-1.334 µm	1.204 µm	-0.420 µm	-0.047 µm	-0.515 µm	Trefoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	8	3	-5.756 µm	-13.827 µm	-1.790 µm	0.556 µm	-1.497 µm	Coma 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	9	3	-13.157 µm	-24.731 µm	-4.003 µm	1.003 µm	-3.676 µm	Coma 90°
		<input checked="" type="checkbox"/>	10	3	1.257 µm	-0.536 µm	0.420 µm	0.023 µm	0.499 µm	Trefoil 30°
		<input checked="" type="checkbox"/>	11	4	-0.970 µm	0.864 µm	-0.314 µm	-0.033 µm	-0.382 µm	Tetrafoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	12	4	-1.453 µm	-3.977 µm	-0.484 µm	0.159 µm	-0.414 µm	Astigmatismo de 4° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	13	4	-0.671 µm	-3.983 µm	-0.847 µm	0.137 µm	-0.617 µm	Aberración esférica
		<input checked="" type="checkbox"/>	14	4	1.180 µm	2.506 µm	0.435 µm	-0.098 µm	0.383 µm	Astigmatismo de 4° grado 45°
		<input checked="" type="checkbox"/>	15	4	-0.226 µm	-1.770 µm	-0.070 µm	0.071 µm	-0.018 µm	Tetrafoil 22.5°
		<input checked="" type="checkbox"/>	16	5	0.201 µm	-1.144 µm	0.068 µm	0.046 µm	0.112 µm	Pentafoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	17	5	-0.341 µm	0.070 µm	-0.109 µm	-0.002 µm	-0.124 µm	Trefoil de 5° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	18	5	1.153 µm	1.254 µm	0.404 µm	-0.049 µm	0.395 µm	Coma de 5° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	19	5	-0.679 µm	-1.495 µm	0.175 µm	0.061 µm	0.225 µm	Coma de 5° grado 90°
		<input checked="" type="checkbox"/>	20	5	-0.679 µm	1.584 µm	-0.225 µm	-0.063 µm	-0.304 µm	Trefoil de 5° grado 30°
		<input checked="" type="checkbox"/>	21	5	-0.077 µm	-2.551 µm	-0.026 µm	0.102 µm	0.056 µm	Pentafoil 18°
		<input checked="" type="checkbox"/>	22	6	0.000 µm	-0.986 µm	0.001 µm	0.040 µm	0.032 µm	Hexafoil 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	23	6	0.134 µm	-0.255 µm	0.047 µm	0.011 µm	0.062 µm	Tetrafoil de 6° grado 0°
		<input checked="" type="checkbox"/>	24	6	-0.303 µm	-0.928 µm	-0.096 µm	0.037 µm	-0.079 µm	Astigmatismo de 6° grado 0°

Oculus Optikgeräte GmbH
Münchholzhauser Str. 29

35582 Wetzlar

Tel: (0641) 20 05-0
Fax: (0641) 20 05-255

www.oculus.de

