



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

**Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD**

**Facultad de Medicina
Universidad de Málaga**

TESIS DOCTORAL

Caracterización del Queratocono infantil y juvenil en un estudio multicéntrico

Carlos Rocha de Lossada

Octubre, 2021

Directores:

Carmen Alba Linero

Marina Rodríguez Calvo de Mora

José María Sánchez González

Tutor:

Inmaculada Bellido Estévez


UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Carlos Rocha de Lossada

 <https://orcid.org/0000-0001-7464-2493>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



1. Declaración de Originalidad de Autoría



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña CARLOS ROCHA DE LOSSADA

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada:

Realizada bajo la tutorización de INMACULADA BELLIDO ESTEVEZ y dirección de CARMEN ALBA LINERO, MARINA RODRIGUEZ CALVO DE MORA, JOSE MARIA SÁNCHEZ GONZÁLEZ (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 14 de Octubre de 2021

Fdo.: CARLOS ROCHA DE LOSSADA Doctorando/a	Fdo.: INMACULADA BELLIDO ESTEVEZ Tutor/a
Fdo.: C ALBA LINERO, M RODRIGUEZ CALVO DE MORA, J M SÁNCHEZ GONZÁLEZ Director/es de tesis	



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

2. Autorización de los Directores

Dra. Carmen Alba Linero, Facultativo Especialista de Área de Oftalmología, del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

CERTIFICA Que D/D^a. **CARLOS ROCHA DE LOSSADA**

ha obtenido, estudiado y analizado personalmente bajo nuestra dirección y tutela los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: “**CARACTERIZACIÓN DEL QUERATOCONO INFANTIL Y JUVENIL EN UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO**”, consideramos que está preparado para su lectura y defensa y que tiene el contenido y rigor científico necesarios para ser sometida a juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al Grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en

Málaga 14 de Octubre de dos mil veintiuno.

Dra. Carmen Alba Linero
Directora de Tesis

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Dra. Marina Rodríguez Calvo de Mora, Facultativo Especialista de Área de Oftalmología, del Hospital Regional Universitario de Málaga.

CERTIFICA Que D/D^a. **CARLOS ROCHA DE LOSSADA**

ha obtenido, estudiado y analizado personalmente bajo nuestra dirección y tutela los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: “**CARACTERIZACIÓN DEL QUERATOCONO INFANTIL Y JUVENIL EN UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO**”, consideramos que está preparado para su lectura y defensa y que tiene el contenido y rigor científico necesarios para ser sometida a juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al Grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en

Málaga 14 de Octubre de dos mil veintiuno.

Dra. Marina Rodríguez Calvo de Mora
Directora de Tesis





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Dr. José María Sánchez González, Profesor Contratado Doctor, del Área de Óptica del Departamento de Física de la Materia Condensada de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICA Que D/D^a. **CARLOS ROCHA DE LOSSADA**

ha obtenido, estudiado y analizado personalmente bajo nuestra dirección y tutela los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: "**CARACTERIZACIÓN DEL QUERATOCONO INFANTIL Y JUVENIL EN UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO**", consideramos que está preparado para su lectura y defensa y que tiene el contenido y rigor científico necesarios para ser sometida a juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al Grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en

Málaga, 14 de Octubre del dos mil veintiuno.

Dr. José María Sánchez González
Director de Tesis

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Dra. Inmaculada Bellido Estévez, Profesora Titular de Farmacología, Departamento de Farmacología y Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga.

CERTIFICA Que D/D^a. **CARLOS ROCHA DE LOSSADA**

ha obtenido, estudiado y analizado personalmente bajo nuestra dirección y tutela los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: **“CARACTERIZACIÓN DEL QUERATOCONO INFANTIL Y JUVENIL EN UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO”**, consideramos que está preparado para su lectura y defensa y que tiene el contenido y rigor científico necesarios para ser sometida a juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar al Grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en

Málaga 14 de Octubre de dos mil veintiuno.

Dra. Inmaculada Bellido Estévez
Tutora de Tesis

3. Agradecimientos

-A mis directores Marina, Carmen y José María.

Marina siempre ha sido mi mentora y fuente de inspiración. Ella ha sido la persona que más ha influido dentro de mi formación, primero como oftalmólogo general y posteriormente como especialista en córnea y la que me habló por primera vez de realizar un doctorado, dándome además la idea para realizar esta tesis. La oftalmóloga que más he admirado. Siempre me ha ayudado a progresar, dándome ánimos y un apoyo continuo. Siempre ha estado en cualquier momento de duda e incertidumbre y siempre me ha ayudado a superar cualquier bache. Un ejemplo de profesional en la que fijarse. Por esto y por lo que llegará, siempre le estaré agradecido

Carmen fue mi residente mayor y espejo en el que me fijé para progresar durante mi formación como oftalmólogo. Fue la persona que me metió el gusto por la investigación y la que confió por primera vez en mí para empezar proyectos de investigación. Siempre admiré su capacidad de trabajo, ayuda a los demás y su constante búsqueda por querer mejorar. Un claro ejemplo de persona a la que admirar.

José María es la persona que más me ha ayudado a progresar dentro del ámbito académico. Difícil imaginar que tras un curso en Sevilla nuestros caminos de investigación se unieran. Estoy totalmente asombrado y maravillado de su capacidad de trabajo, búsqueda de la excelencia y ayuda desinteresada que muestra todos los días. Es la persona en la que me he apoyado día a día en el desarrollo de este y otros trabajos. Le tengo que agradecer su paciencia y dedicación conmigo y sus ánimos para superar todos los baches. Sin él, mis logros académicos difícilmente los hubiera podido alcanzar. Siempre lo admiraré y le estaré agradecido.

-Al resto de autores Mario, Vito, Davide, Stephen, Jorge y Rahul. Sin ellos tampoco hubiera sido posible. Estoy totalmente orgulloso y agradecido de haber podido trabajar con todos ellos.

4. Dedicatorias

A mis padres Aurelio y Maite. **Las personas que más quiero y admiro en el mundo.**

Os agradezco vuestra eterna paciencia conmigo. Se que soy difícil de aguantar en muchos momentos. Igualmente os agradezco todo vuestro esfuerzo diario para que tanto mis hermanos como yo, hayamos podido llegar donde estamos actualmente. Sois mi fuente de inspiración, siempre me/nos habéis inculcado la pasión por esta tan bonita carrera que tenemos, la Medicina. Gracias por enseñarme a nunca rendirme y a seguir mejorando y progresando. Gracias por todo

Mama muchas gracias por ser como eres, ejemplo de ayuda a los demás, ejemplo de superación y de no bajar los brazos. Trabajadora y luchadora sin descanso que siempre pones a los otros por delante tuya. Muchas gracias por NO rendirte nunca y por ayudarme tanto. Muchas gracias por tener siempre una sonrisa y alegrarnos la vida a todos. Te quiero y te admiro.

Papa, mi espejo, persona en el que siempre me he fijado. Gracias a ti entré en Oftalmología y esta es otra de las tantísimas cosas que tengo que agradecerte. Muchas gracias por ser como eres, otro ejemplo de trabajador incansable y dispuesto a sacrificarse por todos los demás. Muchas gracias por todos los consejos diarios que me has dado y sobre todo por ayudarme tanto toda mi vida. Muchas gracias por escucharme siempre y ser tan paciente conmigo. Te quiero y te admiro.

A mis hermanos, **Alberto, Gonzalo y Marta**. Muchas gracias por apoyarme durante toda la vida. Igualmente, sé que no he sido siempre el más proactivo en muchas situaciones de la vida en las que tenía que ayudar, porque “no tenía tiempo” y “estaba agobiado”, y siempre vosotros lo habéis solucionado sin ponerme ningún reproche. Muchas gracias

por ser como sois, por alegrarme tanto la vida cuando nos reencontramos y por ser tan buenas personas y por permanecer siempre unidos. Os quiero mucho

A **Tania**, mi compañera de vida, la persona que me soporta diariamente. Muchas gracias por apoyarme y entenderme. Gracias de corazón por aceptarme. Gracias por dejarme “mi tiempo para mis cosas de estudiar”. Se que no soy fácil, sé que soy egoísta y pienso en mi trabajo y desarrollo profesional más de lo que debiera y por eso, por seguir aguantándome; te estoy agradecido. Gracias por ser como eres. Gracias por hacerme feliz. Gracias por tu esfuerzo, gracias por enseñarme tantas cosas. Te admiro tanto. Ver tu esfuerzo y dedicación diaria es una fuente de inspiración para mí. Siempre quieres ser mejor y se perfectamente tu sacrificio diario para lograrlo. Eres un ejemplo de persona, siempre quieres ayudar a los demás y siempre estás pensando en cómo hacerlo. Te quiero y te admiro. No cambies nunca.

“El secreto para llegar es muy sencillo; se reduce a dos palabras: trabajo y perseverancia”

“La perseverancia es una virtud de los menos brillantes”

Don Santiago Ramón y Cajal

“Nunca consideres el estudio como una obligación, sino como una oportunidad para penetrar en el bello y maravilloso mundo del saber”

Albert Einstein

“Hijo, en la vida siempre hay tiempo para todo”

Aurelio Rocha Bogas

5. Lista de abreviaturas

AV: agudeza visual
BAD: Belin-Ambrosio Display
CXL: Cross linking corneal
D: dioptría
DUCK: Dutch Crosslinking para el queratocono
ECC: espesor corneal central
ECM: espesor corneal mínimo
IC: intervalo de confianza
ICRS: por sus siglas del inglés, intracorneal ring segment
IL: interleucina
K1: queratometría más plana
K2: queratometría más curva
KI: índice de queratocono
Kmax: queratometría máxima
LDC: lente de contacto
MAVCD: mejor agudeza visual corregida a distancia
MAVSCD: mejor agudeza visual sin corregir a distancia
MEC: matriz extracelular
MMP: metaloproteinasas
OCT: por sus siglas del inglés, tomografía de coherencia óptica
OR: odds ratio
PIO: presión intraocular
Q: Asfericidad corneal
QC: queratocono
 R_{\min} : radio de curvatura mínimo
RMS: raíz cuadrada media de las aberraciones oculares
TKC: clasificación topográfica del queratocono
UV: ultravioleta
 Z_3^{-1} : valor de la aberración comática de primer orden
 Z_4^0 : valor de la aberración esférica
 Z_5^{-1} : valor de la aberración comática de segundo orden

Índice

1. Declaración de Originalidad de Autoría	2
2. Autorización de los Directores.....	3
3. Agradecimientos.....	7
4. Dedicatorias	9
5. Lista de abreviaturas	12
6. Resumen.....	14
7. Introducción y Estado del Arte	16
8. Justificación e Hipótesis	40
9. Objetivos	41
10. Material y Métodos:	42
11. Resultados.....	47
12. Discusión	54
13. Conclusiones	63
14. Referencias:.....	64
15. Publicación Aval	83
16. Anexos.....	85

6. Resumen

El objetivo de este trabajo es caracterizar a los pacientes pediátricos con queratocono (QC) mediante sus características tomográficas y aberrométricas al primer diagnóstico, a través de un estudio multicéntrico. Para ello, se incluyeron 278 ojos de 139 pacientes menores de 18 años con QC, en su primer diagnóstico tomográfico mediante el dispositivo Pentacam®. La clasificación del QC se basó en el índice de QC (por sus siglas en inglés, $KI \geq 1,07$) y la clasificación topográfica del queratocono (por sus siglas en inglés, $TKC \geq 1$). Los pacientes se dividieron en función de los rangos de edad (menores o igual a 14 años y mayores de 14 años) y el sexo.

La edad media al diagnóstico fue de $15,48 \pm 2,33$ (6 a 18) años. Encontramos diferencias en términos de TKC ($2,08 \pm 0,89$ y $2,38 \pm 0,82$, $p < 0,05$) y aberración esférica ($-0,71 \pm 0,97$ y $-1,07 \pm 1,36$, $p < 0,05$) entre los menores de 14 años y mayores de 14 años respectivamente. En general, las pacientes femeninas presentaron mayores valores de TKC ($2,68 \pm 0,66$ y $2,26 \pm 0,66$, $p < 0,01$), KI ($1,27 \pm 0,11$ y $1,22 \pm 0,15$, $p < 0,05$) Belin Ambrosio Display, ($11,02 \pm 5,59$ y $8,60 \pm 5,79$, $p < 0,05$) queratometría máxima ($60,62 \pm 9,36$ y $56,81 \pm 9,67$, $p < 0,05$) asfericidad ($-1,15 \pm 0,61$ y $-0,89 \pm 0,53$, $p < 0,01$) y aberraciones de coma primario ($-2,63 \pm 1,04$ y $-2,07 \pm 1,19$, $p < 0,01$) y secundario ($-0,46 \pm 0,36$ y $-0,29 \pm 0,41$, $p < 0,05$) y menores valores de ECC ($462,40 \pm 45,82$ y $480,33 \pm 50,97$, $p < 0,05$) y de ECF ($453,04 \pm 45,91$ y $470,65 \pm 51,75$, $p < 0,05$) en comparación con los pacientes masculinos especialmente en >14 años. Igualmente, observamos una correlación entre la mejor agudeza visual corregida a distancia (MAVCD) y la asfericidad ($r = 0,71$, $p < 0,01$), así como entre la MAVCD y aberración esférica ($r = 0,69$, $p < 0,01$). Nuestros hallazgos revelaron que los pacientes pediátricos con QC en su primer estudio tomográfico, presentaban un grado moderado-avanzado particularmente en la población femenina. Sugerimos que realizar una tomografía corneal debería realizarse

sistemáticamente en toda población pediátrica con astigmatismo corneal de inicio reciente.

7. Introducción y Estado del Arte

Definición:

El queratocono (QC) clásicamente ha sido descrito como una enfermedad corneal no inflamatoria bilateral y asimétrica. Sin embargo, recientes investigaciones han demostrado patrones de respuesta inflamatoria en él.¹ El QC se caracteriza por un adelgazamiento corneal progresivo que da como resultado una protrusión central o paracentral. (Figura 1)

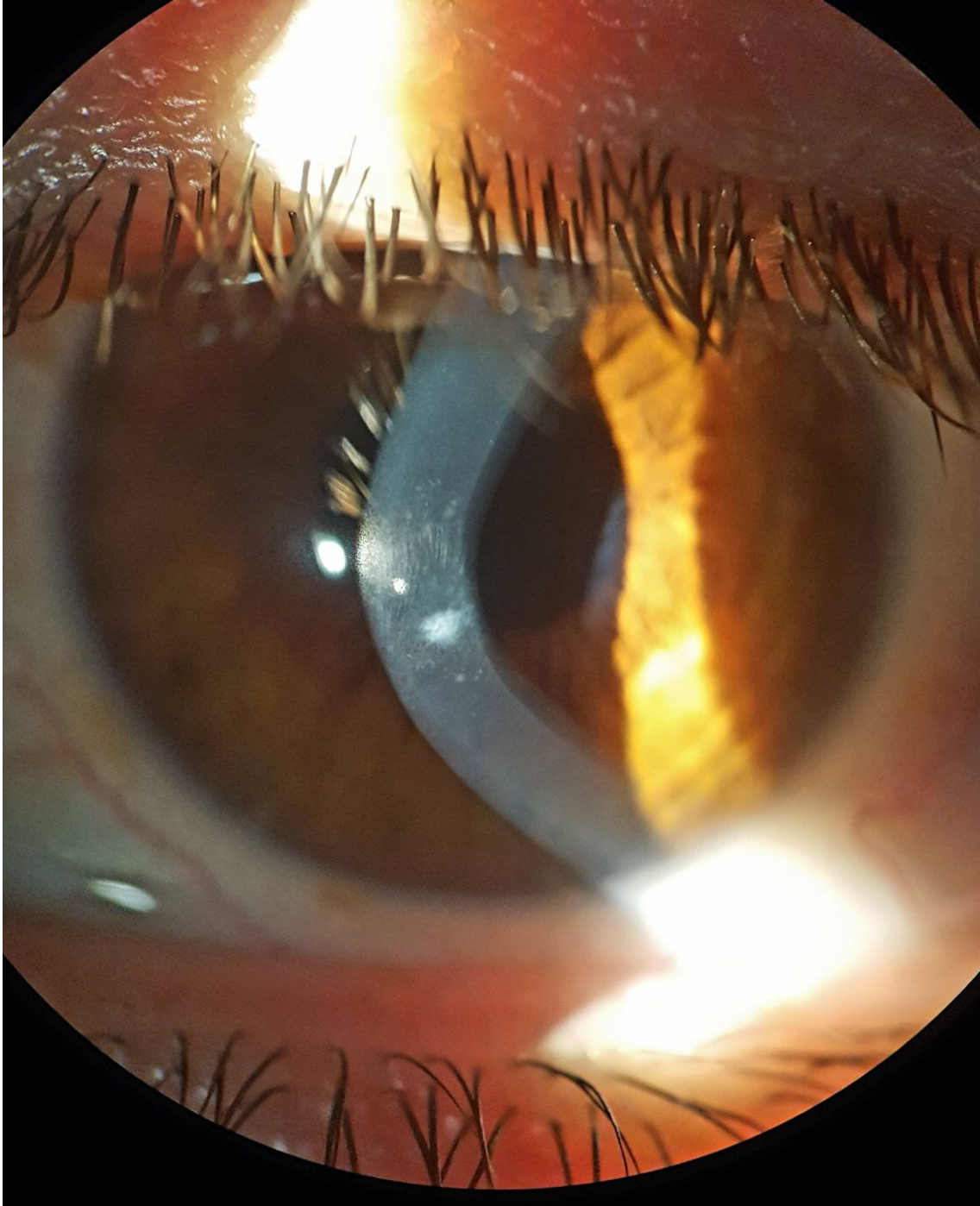


Figura 1: Queratocono manifiesto visualizado en lámpara de hendidura. Nótese la protuberancia central cónica, las estrías de Vogt y la cicatriz apical característica.

Imagen propia

Esta enfermedad provoca una disminución progresiva de la agudeza visual (AV) como resultado de un aumento del astigmatismo y aberraciones de alto orden.²⁻⁴

Esta irregularidad implica cambios que tienen lugar en las superficies corneales anterior y posterior que podrían ser evaluados mediante la tomografía corneal.^{2,4} El análisis de las aberraciones de la superficie corneal anterior ha demostrado ser una herramienta eficaz para detectar y clasificar el QC.⁵ A menudo, los pacientes con QC o sospecha de QC presentan mayores cantidades de coma vertical y valores aumentados del error cuadrático medio del frente de onda (por sus siglas en inglés RMS) similar al coma.⁵ Se sabe que las aberraciones de tipo coma son dominantes en el QC, especialmente el coma vertical primario (Z_3^{-1}) y secundario (Z_5^{-1})⁵ y que además están relacionados con la limitación visual característica de estos pacientes.⁶

Fisiopatología

El QC se caracteriza por cambios ultraestructurales y moleculares globales que ocasionan una alteración macroestructural focal en forma de incurvamiento cónico. Este lleva a la consiguiente disminución de la AV.⁷ Se ha demostrado que se producen cambios estructurales críticos para el desarrollo del mismo, en el epitelio corneal, la membrana basal epitelial, la capa de Bowman y el estroma.⁸ Los cambios epiteliales incluyen adelgazamiento particularmente sobre el cono con engrosamiento en la periferia.^{9,10} La expresión de determinados componentes de la matriz extracelular (MEC) como el colágeno, la fibrina y las lamininas en la membrana basal epitelial están alteradas en QC.⁸ La membrana de Bowman también parece afectarse en estos pacientes ya que se ha observado en cortes histológicos rupturas y discontinuidades de esta capa,¹¹ así como infiltración celular.¹⁰ Se ha descrito una disminución del colágeno total en los pacientes con QC.⁹ Específicamente, se han observado reducciones del colágeno I, VI, VII, XII y XIII en el epitelio¹² mientras que el colágeno I, III, IV, V, VI, y XII parecen ser menores en el estroma corneal de los pacientes con QC.¹² Los cambios estructurales en el estroma de los pacientes con QC parecen incluir alteraciones en la organización lamelar,

alineación lateral de las fibras de colágeno, una disminución en la densidad y diámetro de fibrillas y densidad de proteoglicanos, junto con un menor número de queratocitos.⁸

Los cambios estructurales y de los componentes de la MEC observados en el QC varían desde los cambios ectásicos iniciales hasta los cambios fibróticos finales que se observan según avanza el proceso de la enfermedad. Las cicatrices o los cambios fibróticos en el QC sugieren una naturaleza dinámica y reparadora del proceso de remodelación de la MEC que intenta compensar los eventos degenerativos que conducen al inicio y la progresión de la enfermedad.⁸ (Figura 2)

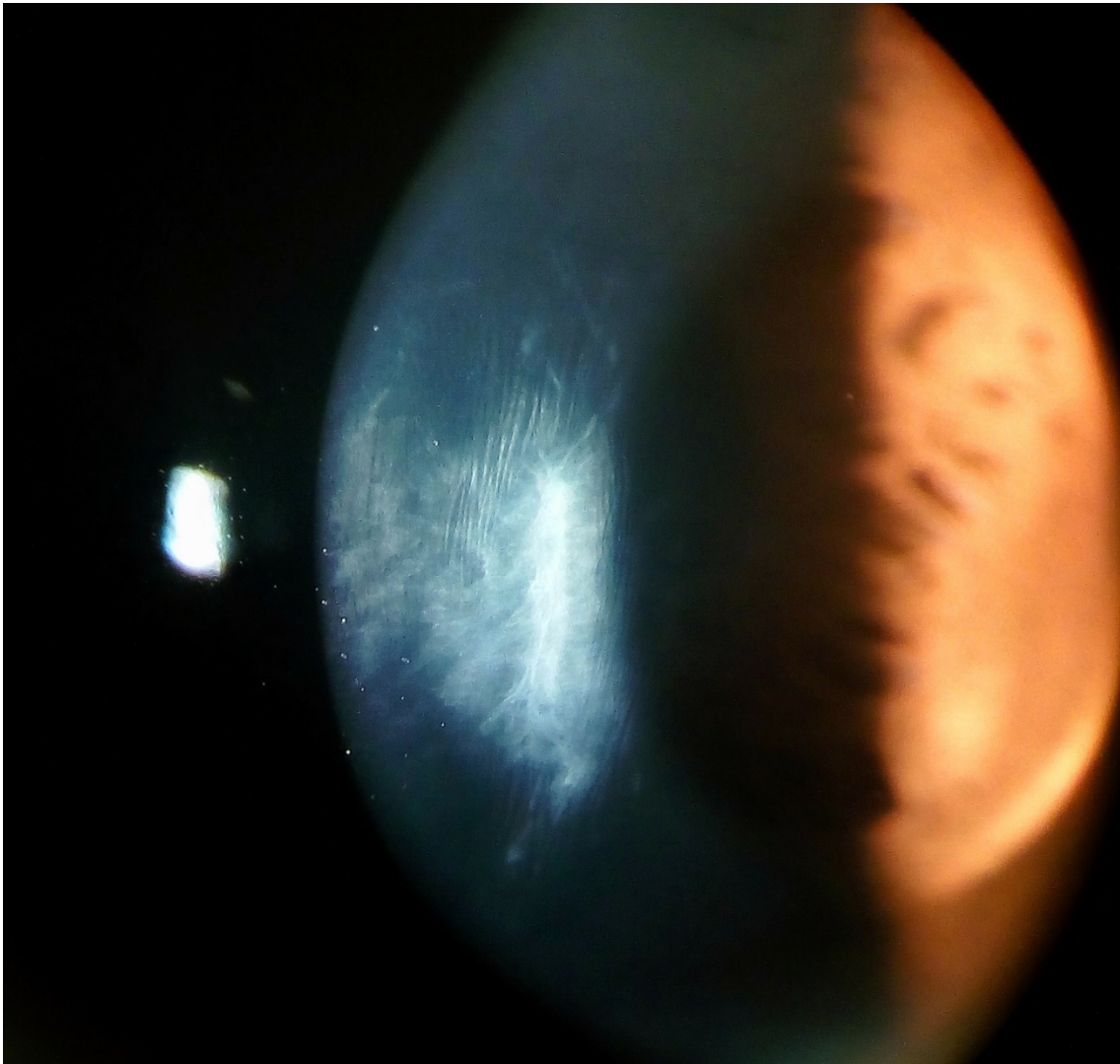


Figura 2: Nótese las estrías de Vogt producidas por rupturas en la membrana de Bowman, así como fibrosis en el estroma corneal anterior. Imagen propia

Igualmente se ha observado un aumento de la visibilidad de los nervios corneales que aparecen engrosados. Se postula que este evento es consecuencia del adelgazamiento corneal.^{13,14} Además, se han descrito alteraciones morfológicas, como un aumento de la tortuosidad y enrollamiento, junto con una reducción de la densidad del plexo nervioso sub-basal, principalmente en la zona de la ectasia.¹⁵ La membrana de Descemet no suele alterarse en estos pacientes.¹⁶ Sin embargo, se han descrito pliegues aproximadamente en el 8% de los sujetos con QC, junto con pleomorfismo y polimegatismo endotelial.¹⁷

A pesar de que el QC se ha definido clásicamente como una condición no inflamatoria, se ha observado una asociación con un aumento de factores proinflamatorios como la interleucina-1 alfa / beta (IL-1a / b), IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa.^{18,19} Así como un aumento en los niveles de IL-6.²⁰ De hecho ha sido observado por Balasubramanian y cols. que las lágrimas de las personas con QC tenían niveles 1,9 veces más altos de actividad proteolítica y una sobreexpresión de varias metaloproteinasas (MMP) y citocinas en comparación con las lágrimas de los controles.²⁰ Es importante destacar que la expresión de IL-6 se ha observado que es mayor en el epitelio sobre la zona ectásica en comparación con la zona no ectásica.²¹ Además, también se demostró que el frotamiento ocular aumentaba el nivel de IL-6 en el líquido lagrimal en los sujetos del estudio.²² Se ha asociado el papel de la exposición a la luz ultravioleta (UV) y el desarrollo de QC.¹³ Por un lado, existe una mayor prevalencia de QC en países con climas cálidos y soleados como la India y países del Medio Oriente en comparación con países con climas más fríos y menos soleados como Finlandia, y Dinamarca.¹³ La hipótesis se basa en que el exceso de luz UV puede provocar estrés oxidativo en la córnea, que se ve agravado por las cantidades reducidas de enzimas como la superóxido dismutasa y la aldehído deshidrogenasa de clase 3, ambas necesarias para eliminar las

especies reactivas de oxígeno de la corneas. ²³ Por otro lado, la luz ultravioleta se utiliza para realizar el entrecruzamiento de colágeno para estabilizar el paciente con QC que progresa.¹³

Etiología

El QC parece estar asociado a antecedentes familiares, estimándose que hay una asociación familiar entre el 10% y el 25% de los pacientes.^{24,16} Aunque la mayoría de los pacientes con QC con antecedentes familiares parecen ser autosómicos dominantes con penetrancia incompleta, también se ha descrito un patrón autosómico recesivo.²⁵⁻²⁷ Se ha observado en un análisis multivariable realizado por Gordon-Shaag y cols. que la consanguinidad entre primos hermanos y primos segundos confiere un factor de riesgo de cuatro veces mayor para desarrollar QC, y que este riesgo es mucho mayor para los primos hermanos que para los primos segundos.²⁸

El QC se ha asociado con muchas enfermedades, como pueden ser las enfermedades del tejido conectivo, con una asociación particularmente fuerte con el prolapso de la válvula mitral y el síndrome de Ehlers-Danlos.²⁹ Igualmente se ha asociado al síndrome del párpado flácido que aunque se haya visto una gran prevalencia en estos enfermos, no se ha asociado a una mayor gravedad del mismo³⁰, al síndrome de Tourette³¹ debido al frotamiento ocular obsesivo-compulsivo también vinculado a esta enfermedad. Además la obesidad y el síndrome de apnea obstructiva del sueño se encuentran con más frecuencia en pacientes con QC que en la población general.³² De hecho esta asociación ha sido confirmada recientemente en un metaanálisis por Pellegrini y cols. quienes recomiendan un screening de rutina a esta población para descartar QC.³³ Por el contrario, otra enfermedad prevalente como es la diabetes parece proteger el desarrollo del QC.³⁴

En particular, se ha informado que la prevalencia de QC en el síndrome de Down es alta pudiéndose encontrar entre el 0,5 y el 15%, que es alrededor de 10 a 500 veces más alta que la descrita en estudios realizados en poblaciones generales en los Estados Unidos y en el Reino Unido.^{35,36} Esa relación ha demostrado ser más fuerte en pacientes adultos

con síndrome de Down en comparación con pacientes menores de 18 años.³⁷ De hecho, Mathan y cols. evaluaron en un estudio transversal la prevalencia de QC en pacientes atletas que iban a ir a los juegos olímpicos y padecían de síndrome de Down y observaron que casi el 40% padecían de esta condición.³⁸ El argumento más relacionado entre síndrome de Down y otras patologías con el desarrollo del QC, es que estas condiciones están fuertemente asociadas con el hábito de frotarse los ojos.³⁹

La atopia y las condiciones alérgicas son comorbilidades importantes que se han asociado durante mucho tiempo con la patogénesis del QC. Los rasgos atópicos son más comunes en individuos con QC en comparación con la población general,⁴⁰ y además hay alguna evidencia que sugiere que el QC podría manifestarse a una edad más temprana en pacientes con rasgos atópicos.⁴¹ Igualmente hay algún estudio que encontró que la enfermedad ocular alérgica estaba asociada con un grado más alto de QC en el momento de la presentación.⁴² En un estudio muy interesante Ahmed y cols. estudiaron la prevalencia de QC en pacientes pediátricos con alergia ocular y vieron que la prevalencia de QC entre la población del estudio fue del 34% dividida en 7% entre los pacientes con QC manifiesto y un 27% entre el grupo de QC sospechoso. Este grupo recomienda que se haga una tomografía corneal como rutina en pacientes que presentan enfermedad ocular alérgica incluso sin signos clínicos de QC, especialmente con el tipo de queratoconjuntivitis vernal que asocian frotamiento ocular, atopia sistémica asociada, mayor edad y mayor duración de los síntomas.⁴³ Las alteraciones biomoleculares como la IgE elevada, el picor en la atopia y la alergia con su correspondiente frotamiento ocular para intentar aliviarlo, han sido relacionado con la etiopatogenia del QC.^{44,45} Incluso el seguimiento del QC mediante controles periódicos de IgE sérica ha sido propuesto aunque debido al gran coste económico que esto supone, es una limitación para ello.⁴⁴

Sin embargo, el papel independiente (contribuyente) de la atopia en el desarrollo del QC es controvertido, ya que es difícil diferenciarlo de su asociación con el frotamiento ocular. Sin embargo, lo que es seguro es que la alergia es una causa importante de frotarse los ojos y, por lo tanto, está en la vía causal multifactorial del QC.²⁶

El frotamiento ocular ha demostrado asociarse al desarrollo de QC.^{46,47} De hecho, un metaanálisis reciente observó que la probabilidad de desarrollar QC era 3 veces mayor en los pacientes frotadores oculares en comparación con los que no lo son.⁴⁸ Los pacientes con QC suelen frotarse los ojos con más fuerza y durante mucho más tiempo (de 10 a 180 segundos) que los pacientes sin afecciones oculares (<5 segundos) y además de forma repetida.⁴⁶ Además, el patrón de frotamiento ocular también puede ser importante en el desarrollo de la enfermedad, ya que el frotamiento con los nudillos parece estar más asociado con el QC que el frotamiento con la pulpa de los dedos.⁴⁹ Estos pacientes tienden a frotarse los ojos con un movimiento circular ejerciendo presión directa sobre la córnea central, a diferencia de los pacientes alérgicos que se frota los ojos horizontalmente con el dorso de la mano, la palma o yema de los dedos y no ejercen presión directa sobre la córnea.²² Moran y cols. observaron que existe un odds ratio (OR) de 8,29 con un intervalo de confianza (IC) del 95%: 3,92-18,26, ($p < 0,001$) de tener QC en los pacientes que se frotaban con los nudillos en comparación a un OR de 5,34 con un IC del 95%: 2,44-12,2 ($P < 0,001$) en los pacientes que se frotaban con la yema de los dedos. Este mismo grupo observó que el dormir boca abajo o de lado tenía un OR de 11,63 IC del 95%: 3,88-38,16 y de 10,17 IC del 95%: 3,84-33,73 de tener QC.⁴⁹ El aumento de la presión hidrostática relacionado con el frotamiento ocular podría combinarse con un aumento de la actividad enzimática corneal que deriva en un aumento del estrés oxidativo y apoptosis celular⁵⁰ que así mismo podría derivar en una debilidad del estroma corneal con la consiguiente deformación corneal.⁴⁷ El aumento de la presión intraocular (PIO), que se ha observado

que ocurre tras el frotamiento ocular, podría afectar a las regiones más delgadas y/o más débiles de la córnea resultando en un abultamiento que forma el cono.⁴⁷ Además, el aumento de las fuerzas de distensión que igualmente ocurre tras el frotamiento ocular puede inducir la formación del cono por la transferencia de curvatura de la longitud fibrilar desde una región diametralmente opuesta de la córnea.⁴⁷

Recientemente, Sahebjada y cols. en un metaanálisis, demostraron la asociación positiva entre el frotamiento ocular y el QC. Observaron que el OR combinado (efectos fijos) del rascado ocular y desarrollar QC era de 5,93 (IC del 95%: 4,82 a 7,29), mientras que el OR combinado (efectos aleatorios) era ligeramente superior (OR 6,46; IC del 95%: 4,12 a 10,13) con un valor de $p < 0,001$. El último (efectos aleatorios) es probablemente más importante, ya que el tamaño del efecto real de este metaanálisis podría haber variado de un estudio a otro dependiendo de la intervención, ya que los resultados del estudio fueron heterogéneos ($I^2 = 71,69$ [IC 95% 35,14-87,9]).⁵¹

Se ha demostrado que el frotamiento ocular tiene efectos a nivel biométrico, reduce el grosor del epitelio corneal,⁵² altera la regularidad de la superficie y los índices de asimetría de superficie, disminuye el tiempo de rotura de la película lagrimal,⁵³ provoca el aplanamiento de la queratometría anterior, produce cambios en las aberraciones de orden inferior,⁵⁴ y se ha asociado con una tendencia hacia el astigmatismo contra la regla tras el frotamiento.⁵²⁻⁵⁴ Similarmente, Henriquez y cols. demostraron que el frotamiento ocular provocaba cambios a nivel del segmento anterior pero además estos cambios diferían entre los pacientes queratocónicos y los sanos. Observaron que existían diferencias estadísticamente significativas entre los valores de frotamiento ocular preoperatorio y postoperatorio de astigmatismo posterior, el volumen de la cámara anterior y la PIO mediante tonometría de Goldman en el grupo de pacientes con QC ($p=$

0,03, $P=0,0003$ y $p=0,001$, respectivamente) pero no en el grupo sano ($p=0,65$, $P=0,85$ y $p=0,23$, respectivamente).⁵⁵

Por lo tanto, parece ser que el desarrollo del QC es multifactorial en el que una predisposición genética añadida a factores como el frotamiento ocular, dormir sobre el ojo más afectado⁵⁶ y factores medioambientales podrían ser la causa.¹⁶ Sin embargo, y como afirma Crawford establecer una causa exacta y específica es muy difícil debido a la gran cantidad de factores de confusión.²⁶ Por lo tanto se aboga por el screening tomográfico, especialmente en población pediátrica como mínimo, en los pacientes que viven en áreas de gran elevación y / o alta exposición a los rayos UV, los que padecen de atopia y los que viven en áreas geográficas con una alta incidencia de QC.⁵⁷

Epidemiología

La edad de inicio del desarrollo del QC suele ser entre la segunda y la tercera década de la vida⁵⁸⁻⁶¹ aproximadamente entre los 22 y 28 años, siendo el diagnóstico promedio a los 27 años.⁶²⁻⁶⁴ Tiene una tendencia a progresar hasta los 35-40 años antes de estabilizarse.^{27,63,65} Sin embargo, se han descrito casos en pacientes menores de 20 años⁶³ incluido un estudio que describe el caso más joven reportado en un paciente de cuatro años.^{59,66} En niños, como en adultos, la QC es una enfermedad rara y, hasta el momento, existen pocos estudios detallados de caracterización de esta patología a estas edades en comparación con los adultos.^{27,65} En la población pediátrica (de 0 a 17 años), se informa que la prevalencia de QC es del 0,16%.⁵⁷ La edad temprana parece estar asociada con formas más graves de QC y una progresión más rápida de la enfermedad, con una correlación inversa entre la edad y la gravedad.^{63,67,68} Además, una edad más temprana al diagnóstico parece estar relacionado con un mayor riesgo de desarrollar opacidad corneal^{27,63,65,69} y una mayor tasa de hidropesía aguda en comparación con la población adulta.⁵⁹ (Figura 3)

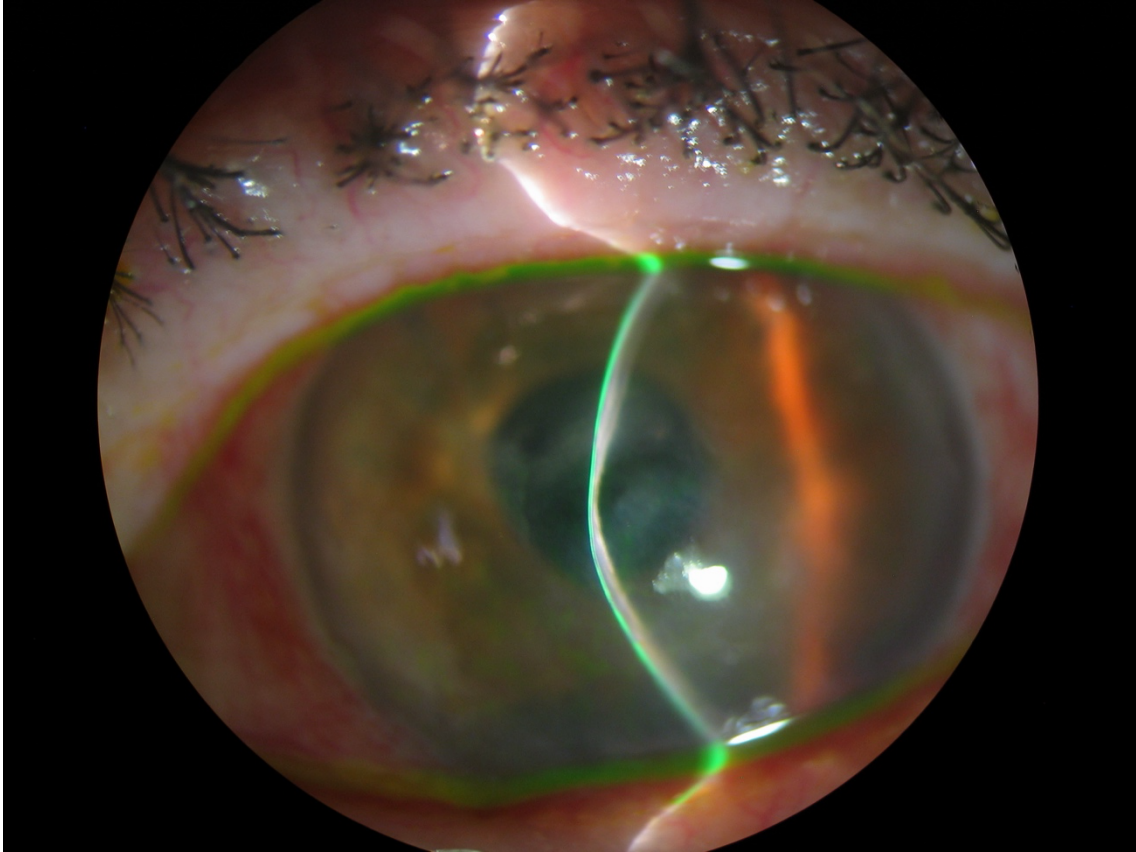


Figura 3: Hidropesía corneal. Nótese el edema corneal en la posición del cono. Imagen propia

Actualmente sigue siendo una de las principales indicaciones de trasplante de córnea, siendo de las causa más frecuente de trasplante corneal en edades tempranas de la vida^{63,70} (Figura 4)

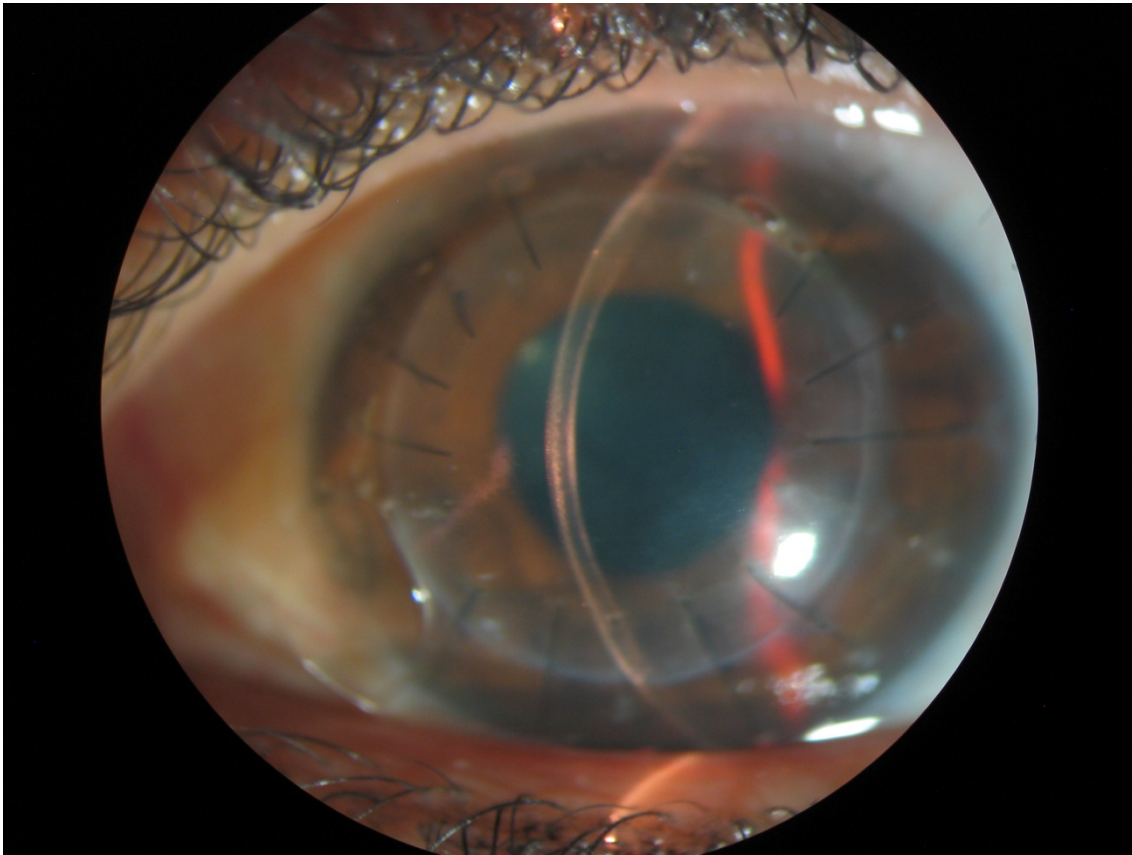


Figura 4: Queratoplastia lamelar anterior profunda en un paciente con queratocono.

Imagen propia.

La prevalencia de QC en todo el mundo oscila entre 0,3 y 4790 casos por 100.000 habitantes,¹³ con una prevalencia global calculada de 1,38 casos por 1000 habitantes.⁴⁸ Sin embargo, la prevalencia varía geográficamente.⁴⁸ Por ejemplo, se ha descrito una prevalencia por cada 1000 habitantes de 0,3 en Rusia, 30 en Finlandia, 2300 en la India o 3300 en el Líbano.¹³ Además, los estudios pediátricos basados en poblaciones observan una mayor prevalencia debido a la baja edad de inicio del QC.²⁶ Los pacientes más jóvenes diagnosticados de QC suelen ser de origen asiático o de Oriente Medio.^{63,71,72} Con respecto a la influencia del sexo hay controversia ya que se ha informado de manera variable, con algunos estudios que describen un predominio masculino y otros femenino.^{13,25,26} Sin embargo, un metaanálisis reciente, destacó que actualmente no hay

evidencia que apoye una predilección de género en el QC.⁴⁸ Se ha sugerido que la edad de inicio del QC difiere en pacientes masculinos y femeninos y que esto puede estar influido debido a la diferencia en el desarrollo hormonal entre ambos sexos.⁷³

Diagnóstico

El QC es fácil de reconocer en etapas avanzadas por los signos clínicos clásicos, como puede ser el signo de Munson, en el que se produce un abombamiento del párpado inferior en la mirada hacia abajo (Figura 5). Sin embargo, puede ser difícil de detectar en etapas tempranas.

74,75,76

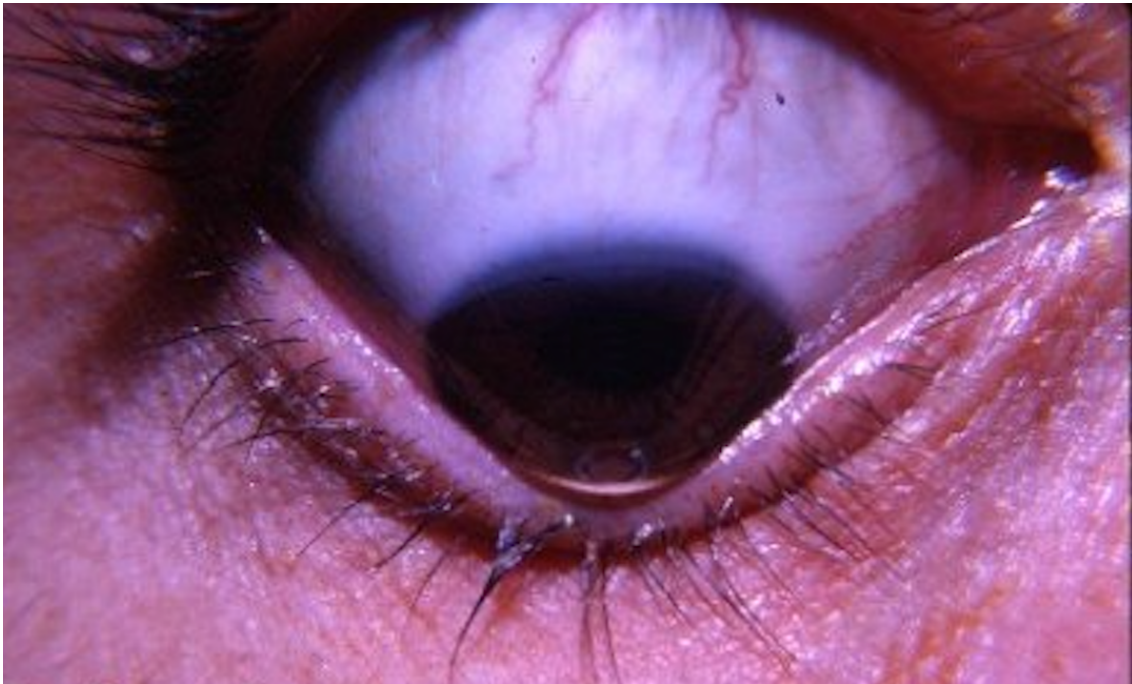


Figura 5: Signo de Munson; nótese la deformación piramidal del párpado inferior en la mirada hacia abajo en un paciente con queratocono. Imagen tomada de <https://es.wikipedia.org/wiki/Queratocono>

La introducción de la topografía y la tomografía corneal ha mejorado la capacidad de diagnosticar el QC al aumentar la capacidad de identificar el cambio ectásico corneal en etapas tempranas.⁷⁷ El Pentacam[®]. (Oculus Optikgerate GmbH, Wetzlar, Alemania) es un sistema de imágenes Scheimpflug que proporciona estudios confiables de la superficie corneal anterior y posterior y las mediciones de la paquimetría corneal. El dispositivo Pentacam HR[®]. actual utiliza una cámara Scheimpflug de alta velocidad que es capaz de capturar hasta 100 escaneos en unos pocos segundos.

Las imágenes de Scheimpflug permiten el estudio de las superficies corneales anteriores, posteriores y paquimétricas, siendo una herramienta importante en el diagnóstico, especialmente en etapas primarias.^{78,79} (Figura 6)

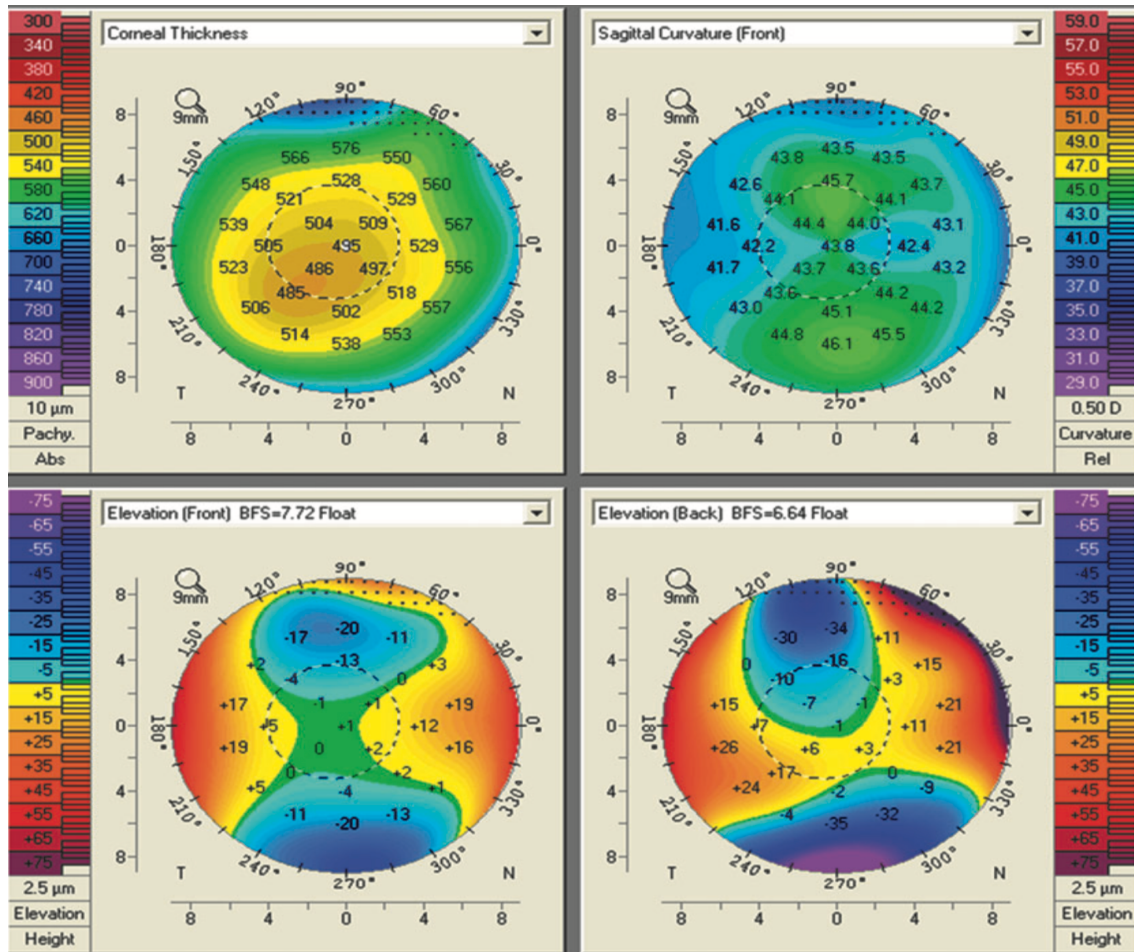


Figura 6: Tomografía corneal mediante tomografía Pentacam[®] de un paciente con un queratocono en fases precoces, en el que se observa una disminución paquimétrica con un característico desplazamiento inferotemporal del cono, así como un aumento de la elevación de la cara posterior coincidente con el desplazamiento paquimétrico. Imagen cedida por la compañía Oculus[®]

Existe consenso que la tomografía corneal mediante tecnología Scheimpflug y la tomografía de coherencia óptica (por sus siglas en inglés, OCT) son actualmente una de

las mejores herramientas disponibles para diagnosticar el QC especialmente en sus estadios iniciales.⁷⁴ Hwang y cols. encontraron que la combinación de las medidas de Scheimpflug y OCT de dominio espectral arrojaron un área bajo la curva de 1.0 con 100% de sensibilidad y 100% de especificidad en personas con QC en estadios tempranos y ojos normales, especialmente en ojos con QC asimétricos.⁸⁰ Aunque, nueva tecnología que evalúa la biomecánica corneal parece mejorar aún más esta capacidad diagnóstica, especialmente en los estadios iniciales.⁸¹⁻⁸⁴ Por ejemplo, Shiga y cols. recientemente demostraron que un parámetro de resistencia corneal estudiando mediante biomecánica corneal con el dispositivo Corvis ST (Corvis ST® ; Oculus, Wetzlar, Germany), el SP-A1, era menor en pacientes con QC “frustré” en comparación con los pacientes normales.⁸⁴ Este mismo grupo destacó que la integración de la OCT y la biomecánica corneal podría disminuir la cantidad de falsos negativos.⁸⁴

Se piensa que el inicio del QC se basa en una anomalía biomecánica y que esta podría ser inicialmente de naturaleza focal en lugar de generalizada^{85,86} y que además es esta reducción focal en el módulo elástico corneal la que inicia un ciclo de descompensación biomecánica.^{85,86} Scarcelli y cols. demostraron que la microscopía de Brillouin es una herramienta sensible para detectar las diferencias mecánicas entre córneas sanas y queratocónicas con una alta resolución espacial. Demostraron en un estudio in vitro dos características distintivas, el desplazamiento de Brillouin anterior y la pendiente axial, eran significativamente diferentes entre las córneas sanas y queratocónicas y entre las regiones del cono y la zona no cónica⁸⁷ dando sentido a lo previamente sugerido por Cynthia Roberts⁸⁵, que el inicio del QC puede ser focal más que generalizado. Este mismo hallazgo lo corroboró el mismo grupo de investigación en un estudio in vivo.⁸⁸

Además, recientemente se ha observado que el estudio de la densitometría corneal podría ser otra herramienta para caracterizar el QC y ver diferentes estadios de gravedad de este, pareciéndose correlacionar las densidades más brillantes con estadios más graves que incluso aumentan conforme progresa la enfermedad.⁸⁹

Hoy en día no hay datos de corte absolutos que indiquen la aparición de un QC^{74,90-92} y probablemente ningún parámetro por sí solo es suficiente para diagnosticarlo.^{74,76,79,90,91} Es importante estudiar el ojo adelfo de los pacientes con QC unilateral porque la presentación unilateral es una condición muy extraña^{76,77,91,93} que incluso puede ser que realmente no exista.⁷⁴ La mayoría de estos pacientes podrían tener realmente en el ojo adelfo una enfermedad en estadios más precoces, los denominados QC subclínico y/o “frustre.”^{74,76,82,91} El QC “frustre” se define según algunos estudios como el ojo adelfo de un ojo queratocónico que no muestra anomalías topográficas ni tomográficas.^{84,94,95} mientras que el QC subclínico se define como el ojo adelfo de un ojo con QC en el que hay signos sutiles tomográficos como patrones sugerentes de QC en el mapa axial pero no hay una afectación de la agudeza visual ni alteraciones típicas en la lámpara de hendidura.^{95,96} Recientemente Toprack y cols. observaron que el adelgazamiento del epitelio en media periferia superonasal (8 mm) (junto con la asimetría del grosor del sector opuesto) y la disminución del grosor del estroma (central y nasal en particular) sin un incurvamiento corneal evidente en la topografía corneal podrían ser sugestivos de QC “frustre.”⁹⁶ Sin embargo y en general, a día de hoy estos términos nos están claros, son imprecisos y en muchas ocasiones se superponen.⁹⁷

Tratamiento

La detección de la progresión del QC es un evento crucial en el seguimiento de la enfermedad. Sin embargo, actualmente no existe un criterio definitivo para evaluarla.^{74,98,99}

Se han descrito varios criterios, como el aumento progresivo de la queratometría plana (k1) y curva (k2), aumento de queratometría más pronunciada (Kmax), disminución de la paquimetría corneal central o espesor corneal mínimo (ECM), aumento de la elevación en la cara anterior y posterior^{90,100}, aumento de la progresión paquimétrica, o el aumento de las aberraciones de alto orden, especialmente en el patrón de coma vertical.^{4,99,101,102}

Actualmente, cuando la tomografía en serie detecta la progresión de la enfermedad durante al menos 3-6 meses, se realiza el tratamiento mediante el entrecruzamiento de las fibras del colágeno corneal (CXL) con la intención de detener la progresión del QC, causando un endurecimiento del tejido corneal mediante la formación de este entrecruzamiento de las fibras del colágeno corneal y estabilizando de esta manera la ectasia corneal.^{66,74,101,103-107} Esto ha sido corroborado igualmente en estudios mediante biomecánica corneal, donde se ha observado un aumento del SP-A1 post CXL.¹⁰⁸

Las indicaciones ampliamente aceptadas para CXL incluyen un aumento de 1,00 dioptría (D) o más en la medición de Kmax, un aumento de 1,00 D o más en el cilindro manifiesto y un aumento de 0,50 D o más en el equivalente esférico de la refracción manifiesta^{105,109,110} o una disminución paquimétrica mayor a 20 micras en el punto más fino.¹¹¹ Desafortunadamente, se necesitan varios meses para determinar si un paciente cumple con los criterios clínicos para CXL. Recientemente, Wisse y cols. propusieron un sistema de puntuación para la realización de CXL novedoso y fácil de usar, la puntuación Dutch

Crosslinking para el QC (por sus siglas en inglés, DUCK);¹¹⁰ Esta se basa en que ocurran cambios en 5 parámetros clínicos que se evalúan de forma rutinaria: edad, agudeza visual, error de refracción, queratometría y experiencia subjetiva del paciente y lo compararon con el método tradicional de un aumento de Kmax mayor a 1 D. La adherencia a la puntuación DUCK, en lugar de a la Kmax, se asoció con una reducción en la tasa de tratamiento general en un 23% (IC del 95%, 18%-30%), sin aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad (es decir, la tasa de progresión de ambos grupos fue igual; $\pm 0\%$).¹¹⁰ Sin embargo, la puntuación DUCK también requiere diferencias máximas de queratometría, con meses entre intervalos de medición.¹¹⁰ Además, Romano y cols. demostraron que la enfermedad puede progresar rápidamente durante el período de seguimiento, incluso mientras se espera CXL, especialmente en los pacientes más jóvenes¹¹¹ por lo que este mismo grupo, sugiere que realizar un CXL bilateral, especialmente en pacientes jóvenes puede ser una opción a considerar.¹¹² Recientemente Kato y cols. observaron que los pacientes menores de 20 años y con un radio de curvatura mínimo menor (R_{\min}) a 5,73 mm al diagnóstico de QC tenían una gran posibilidad de necesitar CXL (86,4%) cuando lo comparaban con el grupo mayor de 27 años y $R_{\min} > 5,73$ mm (10,8%).¹¹³ A día de hoy todavía se necesita con un método real para determinar la necesidad de CXL en casos de QC en el primer examen.¹¹³ Esto se hace especialmente importante en casos de QC pediátricos.¹¹⁴ Hamilton y cols en un estudio retrospectivo observaron que los pacientes pediátricos con QC que presentan ECM de $<450 \mu\text{m}$, $K_m > 50$ D y una elevación corneal posterior central máxima $> 50 \mu\text{m}$ parecían tener el mayor riesgo de adelgazamiento corneal progresivo.¹¹⁵

Además hay grupos que abogan por la necesidad de un CXL en el momento del diagnóstico del QC en la población pediátrica debido a la gran progresión de la enfermedad que se ha observado en estos pacientes.^{116,117}

El tratamiento estándar original de Dresden consiste en la desepitelización corneal, seguida de la aplicación de riboflavina al 0.1% durante treinta minutos y la irradiación con luz UV con una longitud de onda de 365 nm y una intensidad de 3 mW / cm² durante otros treinta minutos.^{118,109} Hoy en día, hay modificaciones de la técnica original destinada a reducir el tiempo de tratamiento y mejorar la comodidad del paciente, por ejemplo al acelerar la difusión de riboflavina por iontoforesis¹⁰⁷, aumentar la irradiación UV acortándose de este modo el tiempo del procedimiento¹¹⁹ o administrando transepitelialmente la riboflavina¹²⁰ o incluso una combinación de ambos procedimientos;¹²¹ Sin embargo, se necesitan estudios adicionales sobre la eficacia de estos nuevos procedimientos de CXL para confirmar su eficacia, especialmente en los casos de QC pediátrico^{122,123} ya que a día de hoy ninguna de estas alternativas ha superado al tratamiento original de Dresden en los casos infantiles, por lo tanto este último sigue siendo el *Gold standard*.¹²²

Dentro de las opciones terapéuticas para intentar mejorar la mejor agudeza visual corregida a distancia (MAVCD) de estos pacientes se encuentran las lentes de contacto (LDC) y los segmentos de anillos corneales intraestromales (por sus siglas en inglés, ICRS). Las LDC siguen siendo una opción importante y popular para la rehabilitación visual en el QC, con varios diseños que permiten a una gran proporción de pacientes alcanzar una agudeza visual (AV) satisfactoria.¹²⁴ El consenso mundial sobre el QC y las enfermedades ectásicas reconoció la importancia de las lentes de contacto en la rehabilitación visual de estos pacientes. Recomiendan que se utilicen LDC rígidas permeables al gas en casos de visión insatisfactoria con gafas o LDC blandas convencionales.⁷⁴ En los pacientes que no toleran o que no mejoran su AV con las LDC corneales permeables al gas, existen alternativas que incluyen LDC híbridas (centro

rígido, con periferia suave), tóricas, bitóricas, diseño de LDC blandas específicas para QC, LDC de permeables al gas con un diseño específico para el QC, LDC corneoesclerales, miniesclerales y esclerales.¹²⁴ El objetivo final es optimizar los resultados visuales, la satisfacción del paciente y la comodidad de los pacientes con QC que usan LDC.¹²⁴ Además hay cierta evidencia de que el uso de LDC, especialmente las lentes esclerales en estos pacientes podría disminuir la incidencia de trasplante corneal, debido a la mejora de la AV.^{125,126} Sin embargo a día de hoy hay muy poca evidencia respecto al uso de LDC y el QC infantil.¹²⁷ Además en los pacientes pediátricos, estas opciones a menudo no se toleran o no son suficientes para proporcionar una AV satisfactoria.¹²⁸

Los ICRS se introdujeron para corregir la miopía leve a moderada (fue aprobada por la FDA para corregir hasta 3.00 dioptrías de miopía). En el 2004 la FDA aprobó el uso de ICRS (tipo Intacs®) para el manejo del QC.¹²⁹ Los ICRS actúan mediante el llamado ‘‘arc-shortening effect’’ provocando un aplanamiento de la córnea central ^{129,130} mejorando de esta manera la topografía corneal, lo que conlleva generalmente a una mejoría de la agudeza visual sin corregir a distancia (MAVSCD) y MAVCD.

Este aplanamiento central conlleva un engrosamiento periférico (ley de espesor de Barraquer) lo que a su vez desplaza el ápex corneal más cerca de su posición fisiológica, cercano al frente de la pupila, reduciendo de este modo la ectasia paracentral que se observa comúnmente en el QC.¹³⁰ Una ventaja de este procedimiento es su reversibilidad, es decir, los segmentos se pueden eliminar fácilmente si los resultados son inaceptables o si se desarrollan complicaciones, con la recuperación de los parámetros preoperatorios en la mayoría de los casos. Otras ventajas incluyen la preservación de la córnea central y todas las capas del estroma, la preservación de un globo intacto y la rehabilitación visual rápida después de la operación.¹³⁰

Respecto al uso de ICRS y pacientes pediátricos hay menor evidencia, aunque parece que mejoran la AV no evitan la progresión.¹³¹ Alfonso y cols. recientemente reportaron los resultados a largo plazo (> 5 años) en pacientes con QC a los que les habían implantado únicamente ICRS del tipo Ferrara® sin realizar CXL. Observaron que es un procedimiento seguro y eficaz para la restauración visual en estos pacientes, reduciendo el error de refracción al tiempo que mejoraba la MAVSCD y MAVCD posquirúrgica. Sin embargo, y si bien fueron muy pocos casos, observaron una inestabilidad visual y / o refractiva durante el seguimiento.¹³² Esto es similar a lo descrito por de-Araujo y cols. quienes observaron que los ICRS implantados en pacientes pediátricos no frenaban la progresión de la enfermedad, especialmente en el grupo < a 21 años. Este grupo propone que en los pacientes < 21 primero se realice CXL y luego ICRS y en el > 21 podría intentarse únicamente ICRS y si hubiera progresión demostrada, realizar un CXL.¹³³ De hecho hay grupos que sugieren realizar ambas técnicas o de forma secuencial¹³⁴ o combinada.¹³⁵

8. Justificación e Hipótesis

Justificación

El QC es una entidad poco evaluada en la edad pediátrica. Se estima que la prevalencia del mismo es del 0,16% ⁵⁷ y además esta parece ser diferente entre poblaciones.⁴⁸ Sin embargo, no hay suficientes estudios que caractericen el QC en pacientes menores de 18 años. Es conocido que, en edades tempranas de la vida, este cursa de forma grave y con una rápida progresión con respecto a la población adulta,⁶³ y que además supone un mayor riesgo de opacidades corneales ²⁷ e hidropesía corneal¹²⁸. De hecho, sigue siendo una de las causas más frecuente de trasplante corneal infantil,⁷⁰ con las consecuentes complicaciones médicas y quirúrgicas y la impronta psicológica causada a edades tempranas. En nuestro conocimiento, este es uno de los pocos estudios sobre QC en edad pediátrica, aportando la mayor muestra hasta la fecha de pacientes con QC menores de 18 años.

Hipótesis

El mejor conocimiento de las características tomográficas corneales del QC infantil en su primer diagnóstico podría suponer una ventaja en el estudio de estos pacientes, confiriendo datos que puedan ayudar en el diagnóstico y posterior manejo terapéutico, y por tanto mejorando el pronóstico de los pacientes pediátricos afectados del mismo.

9. Objetivos

Objetivo principal:

Caracterización del QC en pacientes de hasta 18 años en su primer diagnóstico tomográfico y antes de haber sufrido cualquier modificación de la arquitectura corneal por algún procedimiento invasivo (CXL, ICRS o trasplante de córnea).

Objetivos secundarios:

- 1- Comprobar si existen variaciones en la presentación de esta patología según edad y sexo.
- 2- Evaluar diferentes patrones tomográficos y aberrométricos del QC en su primer diagnóstico y relacionarlos con la mejor agudeza visual corregida.

10. Material y Métodos:

Tipo de estudio

Este estudio retrospectivo, transversal y multicéntrico (6 hospitales) evaluó 278 ojos de 139 pacientes pediátricos con QC.

Pacientes y población de estudio

Los pacientes visitaron los siguientes departamentos de oftalmología entre el 2012 y el 2019: Hospital Regional Universitario de Málaga (Málaga, España), Royal Liverpool University Hospital (Liverpool, Reino Unido), TecnoLaser Clinic Vision (Sevilla, España), Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla, España), Hospital Universitario de Torrecárdenas (Almería, España) y Hospital Universitario de Monterrey Dr. José Eleuterio González (Monterrey, México).

Compromiso ético

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Regional Universitario de Málaga (centro promotor) con el código de aceptación CRLqueratocono19 (anexo 1) el día 30-05-2019. Un protocolo idéntico fue aprobado por el comité de ética de cada centro. Dado que el estudio se desarrolló en menores de edad, tal y como se indica en la solicitud al Comité de Ética, todos los padres (en su defecto los tutores legales de los menores) fueron informados del estudio y firmaron el consentimiento informado. Y, se proporcionó la información sobre el estudio a todos los menores participantes en función de su capacidad de comprensión.

El diagnóstico de QC había sido confirmado previamente por un oftalmólogo experto autorizado a través de un examen clínico y una tomografía corneal con Pentacam® (Oculus Optikgerate GmbH, Wetzlar, Alemania). Todas las imágenes de Pentacam® de todos los pacientes pediátricos se revisaron retrospectivamente para evaluar la calidad de

los mapas tomográficos. En este estudio solo se incluyeron aquellos mapas con escaneos de buena calidad. Se seleccionó en cada caso, el primer mapa tomográfico (fecha más antigua) compatible con QC ya que el objetivo principal fue analizar cómo era el comportamiento en el primer diagnóstico tomográfico.

Todos los ojos se sometieron a un examen oftalmológico extenso que incluyó mediciones de MAVCD, refracción manifiesta, examen con lámpara de hendidura para detectar cualquier signo clásicos asociado al QC (es decir, estrías de Vogt, anillo de Fleischer, cicatriz corneal superficial y profunda, queratitis puntiforme superficial o ulceración corneal en la parte superior del cono) y examen del fondo de ojo bajo midriasis.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes menores de 18 años,
- Primer diagnóstico de QC mediante mapas tomográficos con el dispositivo Pentacam® realizados en menores de 18 años,
- QC unilateral o bilateral.

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

- Cualquier cirugía oftalmológica previa (queratoplastia o ICRS),
- Procedimiento de reticulación previo (CXL)
- Presencia de alguna enfermedad oftalmológica o sistémica diferente al QC.

Clasificación del queratocono

Para el diagnóstico y la clasificación del QC, seleccionamos el índice de queratocono (KI, $\geq 1,07$) y la clasificación topográfica de queratocono (TKC ≥ 1).⁵⁸ (Figura 7)

TKC es un índice basado en datos corneales anteriores en pacientes con QC. Es una clasificación basada en el estadiaje de Amsler/Muckenhirn permitiendo una clasificación

en 5 grados: 0 (normal) a 4 (QC severo).⁵⁸ En algunos casos, se muestran en el mapa grados intermedios (p. Ej., 2–3). En este caso, se documenta el menor de ambos valores.

KI se trata de índice que expresa la relación entre los valores medios del radio en el segmento superior e inferior (r sagital superior a r sagital inferior) basado en la cara corneal anterior. Los valores comprendidos entre 1.04 y 1.07 clasifican una córnea como normal, 1.07-1.15 como grado 1, 1.10-1.25 como grado 2, 1.15-1.45 como grado 3 y valores > 1.5 como grado 4 (QC severo).¹³⁶

Figura 7:

La ubicación del cono preoperatorio se determinó por la ubicación de la elevación anterior más alta. Si estaba dentro de la zona central de 3 mm centrado en el vertex normal según el dispositivo Pentacam®, se definió como un cono central. Si estaba fuera de esta zona, se definió como un cono periférico.¹³⁷ (Figura 7)

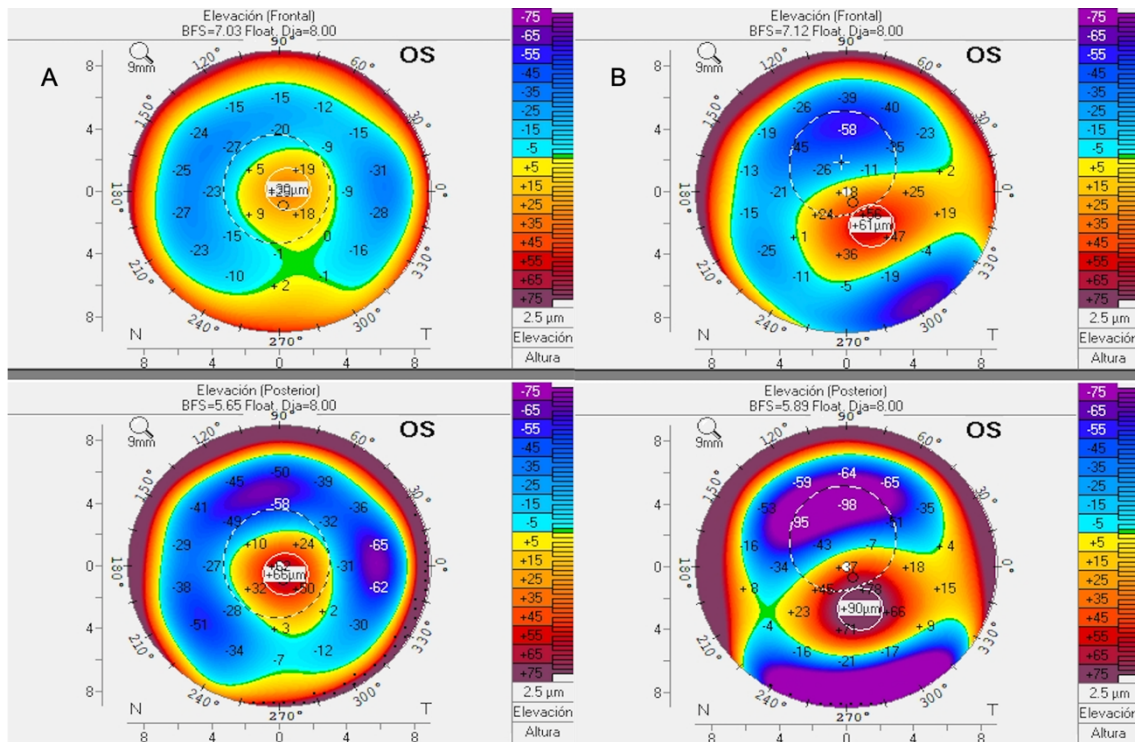


Figura 7: Mapa tomográfico de elevación del tomógrafo Pentacam®. A) Cono dentro de la zona central de 3 mm, por lo que se definió como un cono central. B) Cono fuera de la zona central de 3 mm, por lo que se definió como un cono periférico. Imagen propia

Aunque en investigación ocular se suele usar un solo ojo por paciente para no duplicar información por la general simetría ocular,¹³⁸ hay estudios que afirman que estudiar un solo ojo puede conducir a una pérdida de poder estadístico, especialmente en enfermedades con comportamiento asimétrico.¹³⁹ Dado que el QC es una enfermedad asimétrica y bilateral y nuestra intención es estudiar su comportamiento en el primer diagnóstico tomográfico, incluimos los datos de los ojos (uno o ambos) de los pacientes, según la afectación.

Se realizó una clasificación general de toda la muestra. Posteriormente, los pacientes se dividieron en dos grupos. El primero estaba compuesto por pacientes menores de 14 años y el segundo estaba compuesto por los mayores de 14 años. Este punto de umbral se estableció con base en el punto de corte propuesto por El-Khoury et al.⁶⁵ Además, la muestra se dividió por género y ambos grupos se dividieron individualmente por género.

Variables analizadas:

Las variables clínicas valoradas fueron:

- (1) refracción esférica mediante cicloplejia
- (2) refracción cilíndrica ciclopléjica, ambas medidas con autorefractómetros (Topcon KR 8000, Topcon Corporation, Tokio, Japón, Nidek ARK-510A, Nidek, Gamagori, Japón y Tonoref II, versión 1,17; Nidek, Gamagori, Japón),
- (3) mejor agudeza visual corregida a distancia (AVMC) medida mediante la tabla de Snellen de 20 pies en condiciones fotópicas,
- (4) valores queratométricos, curvo, plano, medio y máximo,

- (5) espesor corneal central (ECC)
- (6) espesor corneal más delgado (ECF),
- (7) astigmatismo corneal anterior,
- (8) asfericidad corneal (Q) a 8 mm,
- (9) clasificación topográfica del queratocono (TKC),
- (10) índice de queratocono (KI),
- (11) mapa de Belin Ambrosio (BAD),
- (12) coma primario vertical mediante el coeficiente de Zernike (Z_3^{-1}),
- (13) coma secundaria vertical mediante el coeficiente de Zernike (Z_5^{-1}) y
- (14) aberración esférica primaria mediante el coeficiente de Zernike (Z_4^0). Todos los coeficientes de Zernike y RMS se calcularon sobre un diámetro de pupila de 6 mm y se midieron desde la superficie corneal anterior. ^{4,5,140} (Figura 8)

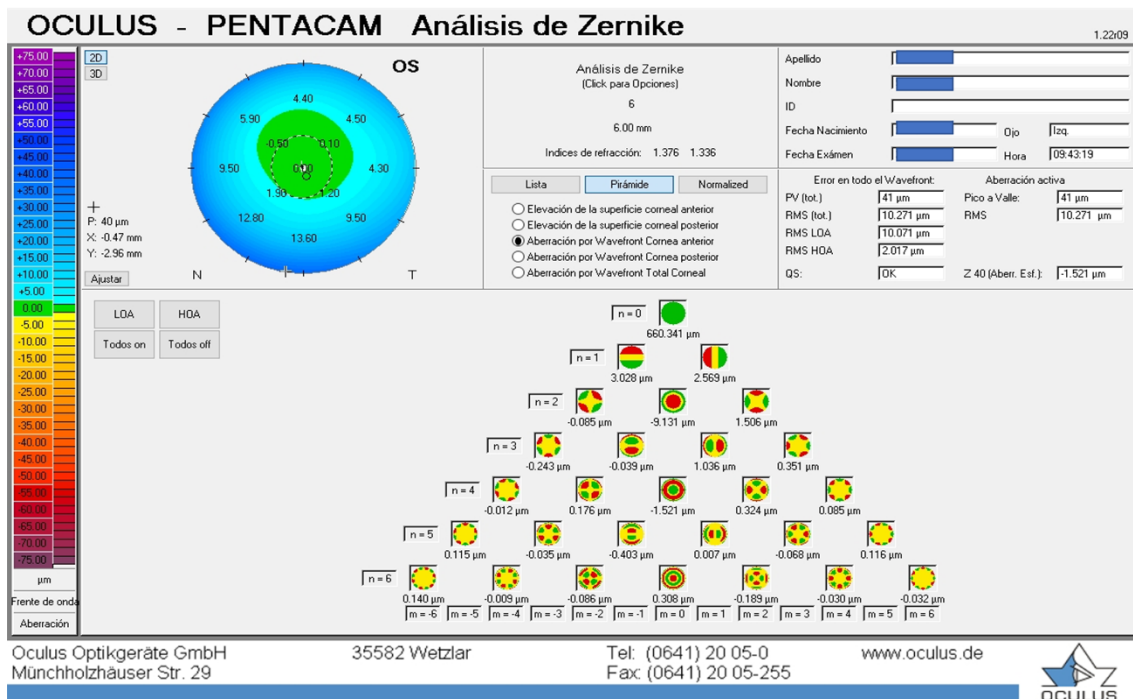


Figura 8: Análisis de Zernike para 6 mm de pupila y superficie corneal anterior mediante tomografía Pentacam[®] Nótese que en este caso se trata de un QC central con una

aberración esférica primaria mediante (Z_4^0) muy negativa (-1,521) y coma primario vertical (Z_3^{-1}) no muy negativo (-0,039). Imagen propia

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó con el estadístico SPSS 25,0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EE. UU.). Se estudió la distribución de las diferentes variables según la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Para las variables que siguieron una distribución normal se utilizaron test estadístico paramétricos (para muestras independientes la t de student y para muestras dependientes o pareadas la U de Mann Whitney). Para las variables que siguieron una distribución no normal se emplearon test estadísticos no paramétricos (para muestras independientes la t de student y para muestras dependientes o pareadas la W del Wilcoxon). La Tasa de Descubrimiento Falso se analizó con el método Benjamini-Hochberg. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un intervalo de confianza del 95% ($p < 0,05$).

11. Resultados

En el estudio se enrolaron 230 ojos de 139 pacientes que fueron diagnosticados de QC pediátrico cumpliendo con los criterios de selección. De los 139 pacientes, 104 eran hombres y 35 mujeres. En cuanto al origen, 86 eran caucásicos, 23 hispanos, 15 árabes, 3 africanos y 12 de origen mestizo. La edad media de los pacientes en el diagnóstico fue de $15,48 \pm 2,33$ (6 a 18) años. El análisis de la muestra total y la distribución por género se representan en la (Tabla 1).

Tabla 1: comparación de la muestra global dividida entre Grupo 1 (≥ 6 y ≤ 14) y Grupo 2 (> 14 y ≤ 18) años.

	Grupo 1 (n = 70) (≥ 6 y ≤ 14)	Grupo 2 (n = 160) (> 14 y ≤ 18)	P valor
Edad (años)	12,67 ± 1,83 (6 a 14)	16,71 ± 1,15 (15 a 18)	< ,01
Esfera (D)	-1,12 ± 3,52 (-11,50 a +6,00)	-2,25 ± 2,67 (-10,00 a +2,25)	,106
Cilindro (D)	-3,58 ± 2,13 (-9,00 a 0,00)	-3,09 ± 1,76 (-8,50 a -0,50)	,239
MAVCD (Decimal)	0,64 ± 0,25 (0,05 a 1,00)	0,58 ± 0,29 (0,05 a 1,00)	,339
K curva (D)	50,45 ± 6,78 (41,60 a 75,60)	50,75 ± 6,72 (40,20 a 77,70)	,754
K plana (D)	46,13 ± 5,88 (39,30 a 70,90)	46,71 ± 5,72 (40,20 a 68,70)	,483
K media (D)	48,25 ± 6,20 (42,10 a 72,50)	48,64 ± 6,06 (41,00 a 72,60)	,655
K máxima (D)	56,12 ± 9,32 (44,50 a 85,20)	57,80 ± 9,65 (43,20 a 89,80)	,219
Espesor corneal central (µm)	476,47 ± 63,84 (231,00 a 626,00)	476,05 ± 50,10 (328,00 a 603,00)	,957
Espesor corneal más fino (µm)	466,17 ± 64,80 (204,00 a 613,00)	466,53 ± 50,67 (323,00 a 593,00)	,963
AST (D)	4,25 ± 2,52 (0,30 a 11,20)	4,02 ± 2,40 (0,00 a 14,50)	,511
Q valor	-0,84 ± 0,46 (-2,33 a -0,22)	-0,96 ± 0,56 (-2,76 a -0,16)	,128
TKC	2,08 ± 0,89 (1,00 a 4,00)	2,38 ± 0,82 (1,00 a 4,00)	< ,05
KI	1,20 ± 0,12 (1,07 a 1,61)	1,23 ± 0,14 (1,07 a 2,20)	,06
BAD	8,30 ± 7,57 (0,53 a 42,88)	9,23 ± 5,79 (0,49 a 33,41)	,308
Z ₃ ⁻¹	-1,88 ± 1,39 (-7,48 a +0,27)	-2,22 ± 1,17 (-5,55 a -0,23)	,059
Z ₅ ⁻¹	-0,24 ± 0,40 (-1,24 a +0,48)	-0,34 ± 0,40 (-1,47 a +0,87)	,09
Z ₄ ⁰	-0,71 ± 0,97 (-4,59 a +0,29)	-1,07 ± 1,36 (-5,50 a +0,34)	< ,05

D: dioptrías; MAVCD: mejor agudeza visual corregida a distancia; K: queratometría; ECC: espesor corneal central; ECF: espesor corneal más fino; AST: astigmatismo corneal anterior; Q valor: asfericidad corneal en 8 mm; TKC: clasificación topográfica del queratocono; KI: índice de queratocono; BAD: Mapa de Belin Ambrosio; Z₃⁻¹: coma vertical primario en el coeficiente de Zernike; Z₅⁻¹: coma vertical secundario en el coeficiente de Zernike; Z₄⁰: aberración esférica primaria en el coeficiente de Zernike.

El estudio de la correlación entre la MAVCD y las aberraciones oculares (valor Q con Z_4^0 y Z_3^{-1} con Z_5^{-1}) se representa en la Figura 9 y Figura 10, respectivamente.

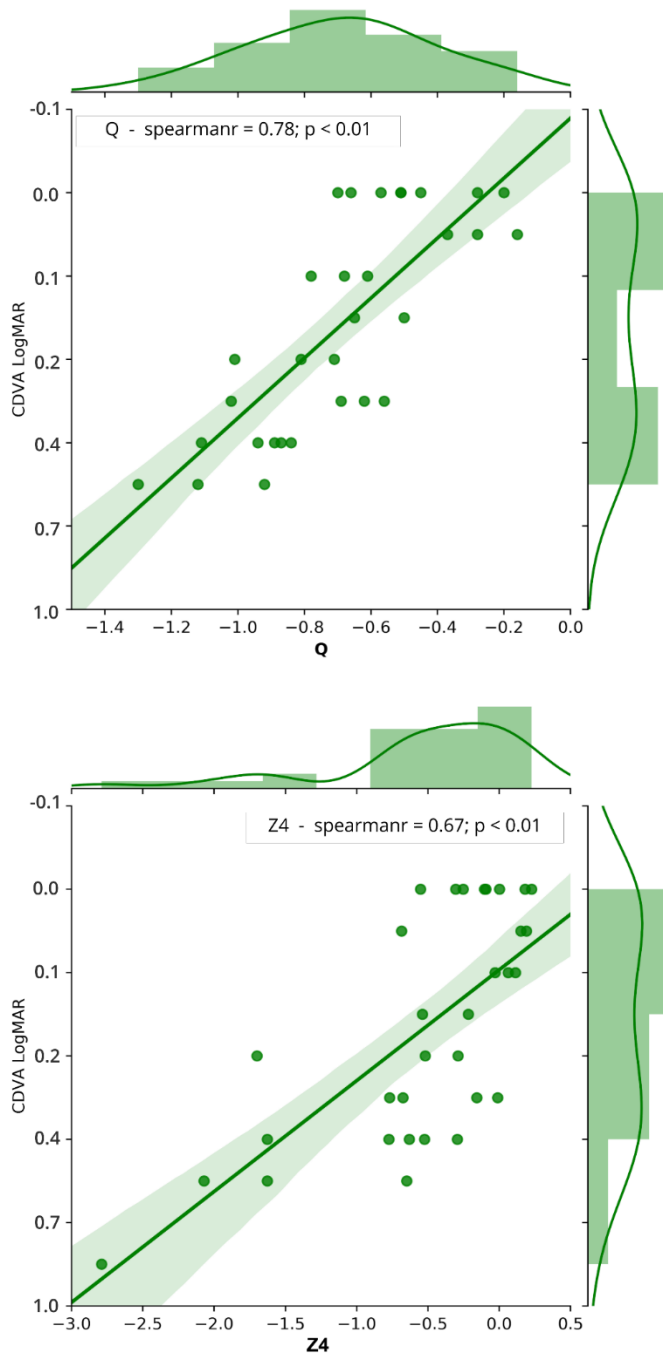


Figura 9: Gráfico de correlación de Spearman entre la mejor agudeza visual a distancia corregida (MAVCD) versus el valor Q de asfericidad (arriba) y aberración esférica Z_4^0 (abajo). Ambos puntos se han integrado en un mismo gráfico debido a la relación entre ambas variables.

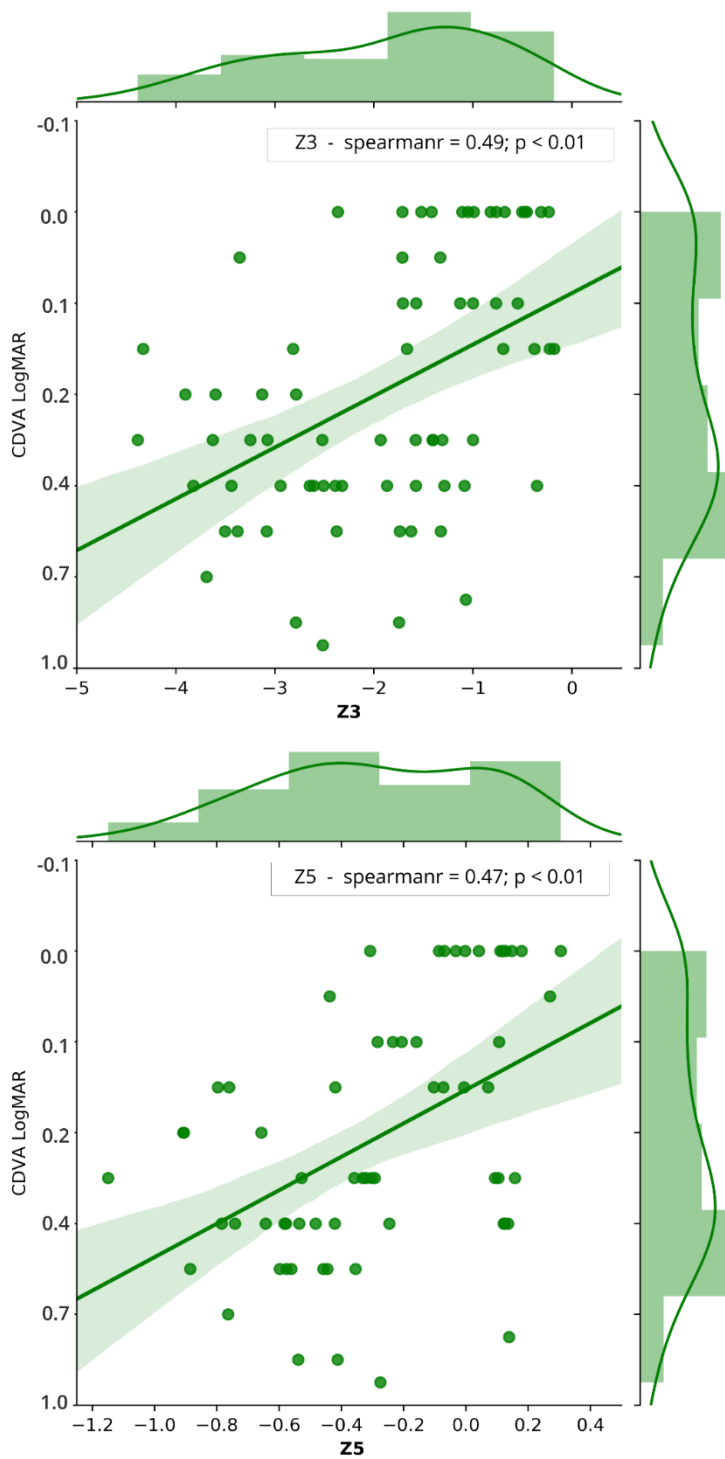


Figura 10: Gráfico de correlación de Spearman entre la mejor agudeza visual lejana corregida (MAVCD) versus coma vertical primaria (Z_3^{-1}) (arriba) y secundaria (Z_5^{-1}) (abajo). Ambos puntos se han integrado en un mismo gráfico debido a la relación entre ambas variables.

En cuanto a las comparaciones de grupos, se dividieron entre niños de ≤ 14 años o $>$ de 14 años. Dos variables (TKC y Z_4^0) reportaron diferencias estadísticamente significativas (ambas con un $p < 0,05$). El TKC en ≤ 14 años fue $2,08 \pm 0,89$ (1,00 a 4,00) y $2,38 \pm 0,82$ (1,00 a 4,00) en $>$ de 14 años. Además, Z_4^0 fue de $-0,71 \pm 0,97$ (-4,59 a +0,29) en ≤ 14 años y $-1,07 \pm 1,36$ (-5,50 a +0,34) en $>$ de 14 años. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre las otras variables. El análisis de género basado en el rango de edad se representa en la Tabla 2. Dentro del QC masculino, no se obtuvieron diferencias significativas entre los ≤ 14 y los $>$ de 14 años. Sin embargo, las pacientes con QC presentaron diferencias significativas en el valor Q de asfericidad, BAD y aberración esférica en el grupo $>$ de 14 años.

Tabla 2: comparación de la muestra entre hombres y mujeres dividida entre Grupo 1 (≤ 14) y Grupo 2 (> 14) años

	Edad 14 y <14 años (n = 70)		P valor	> 14 años (n = 160)		P valor	Adicional P valor	
	Hombres (n= 56)	Mujeres (n= 14)		Hombres (n= 115)	Mujeres (n= 45)		Hombres ≤ 14 Vs. > 14	Mujeres ≤ 14 Vs. > 14
Edad (años)	12,88 ± 1,56	11,86 ± 2,59	,06	16,75 ± 1,18	16,64 ± 1,12	,57	<,01	<,01
Esfera (D)	-0,89 ± 2,27	-1,93 ± 6,48	,66	-2,21 ± 2,81	-2,87 ± 1,74	,53	,05	,69
Cilindro (D)	-3,53 ± 2,20	-3,81 ± 1,93	,74	-3,22 ± 1,90	-2,60 ± 0,87	,16	,53	,12
MAVCD (LogMAR)	0,19 ± 0,19	0,20 ± 0,19	,98	0,20 ± 0,18	0,24 ± 0,21	,53	,93	,64
K curva (D)	50,78 ± 7,33	49,14 ± 3,93	,42	50,14 ± 6,42	52,42 ± 7,42	,05	,56	,12
K plana (D)	46,40 ± 6,27	45,06 ± 3,98	,45	46,35 ± 5,42	52,42 ± 7,42	,14	,95	,14
K media (D)	48,54 ± 6,67	47,12 ± 3,95	,45	48,17 ± 5,79	50,00 ± 6,74	,08	,71	,13
K máxima (D)	56,18 ± 9,51	55,89 ± 8,85	,91	56,81 ± 9,67	60,62 ± 9,36	<,05	,68	,10
ECC (μm)	473,14 ± 67,26	489,57 ± 47,91	,39	480,33 ± 50,97	462,40 ± 45,82	<,05	,43	,06
ECF (μm)	463,25 ± 66,81	477,85 ± 56,75	,45	470,65 ± 51,75	453,04 ± 45,91	<,05	,43	,10
AST (D)	4,41 ± 2,58	3,60 ± 2,25	,28	3,70 ± 2,22	4,87 ± 2,71	<,01	,06	,11
Q valor	-0,85 ± 0,49	-0,79 ± 0,27	,68	-0,89 ± 0,53	-1,15 ± 0,61	<,01	,66	<,01
TKC	2,07 ± 0,87	2,14 ± 1,02	,79	2,26 ± 0,66	2,68 ± 0,66	<,01	,17	,08
KI	1,19 ± 0,10	1,23 ± 0,17	,19	1,22 ± 0,15	1,27 ± 0,11	<,05	,15	,43
BAD	8,57 ± 8,01	7,23 ± 5,65	,55	8,60 ± 5,79	11,02 ± 5,59	<,05	,97	<,05
Z_3^{-1}	-1,74 ± 1,10	-2,41 ± 2,16	,11	-2,07 ± 1,19	-2,63 ± 1,04	<,01	,08	,72
Z_5^{-1}	-0,19 ± 0,38	-0,42 ± 0,43	,05	-0,29 ± 0,41	-0,46 ± 0,36	<,05	,13	,79
Z_4^0	-0,74 ± 1,03	-0,53 ± 0,51	,54	-0,95 ± 1,36	-1,33 ± 1,35	,16	,36	<,01

Los datos se presentan con la media ± desviación standard (mínimo al máximo rango). D: dioptrías; MAVCD: mejor agudeza visual corregida a distancia; K: queratometría; ECC: espesor corneal central; ECF: espesor corneal más fino; AST: astigmatismo corneal anterior; Q valor: asfericidad corneal en 8 mm; TKC: clasificación topográfica del queratocono; KI: índice de queratocono; BAD: Mapa de Belin Ambrosio; Z_3^{-1} : coma vertical primario en el coeficiente de Zernike; Z_5^{-1} : coma vertical secundario en el coeficiente de Zernike; Z_4^0 : aberración esférica primaria en el coeficiente de Zernike.

12. Discusión

Nuestros resultados demostraron diferencias en TKC y aberración esférica entre QC pediátrico cuando el punto de corte se estableció en 14 años ($p < 0,05$). Igualmente, observamos una fuerte correlación positiva entre la MAVCD y Q ($r = 0,71$, $p < 0,01$), entre MAVCD y aberración esférica ($r = 0,69$, $p < 0,01$), así como una correlación moderada entre MAVCD y aberración comática ($r = 0,48$, $p < 0,01$).¹⁴¹ Esto sugiere que cuanto más negativo sea el valor de Q, aberración esférica y aberración comática (Z_3^{-1} y Z_5^{-1}), peor será la MAVCD. Además, aunque los hombres constituyeron la mayor proporción de nuestra muestra, las mujeres, especialmente las mayores de 14 años representaron los casos más graves porcentualmente con respecto al TKC, KI, Kmax, ECC, ECF; AST, BAD, Q, Z_3^{-1} and Z_5^{-1} .¹⁴¹ El QC pediátrico parece ser más agresivo que el adulto⁶³ en el momento del diagnóstico. (Figura 11)

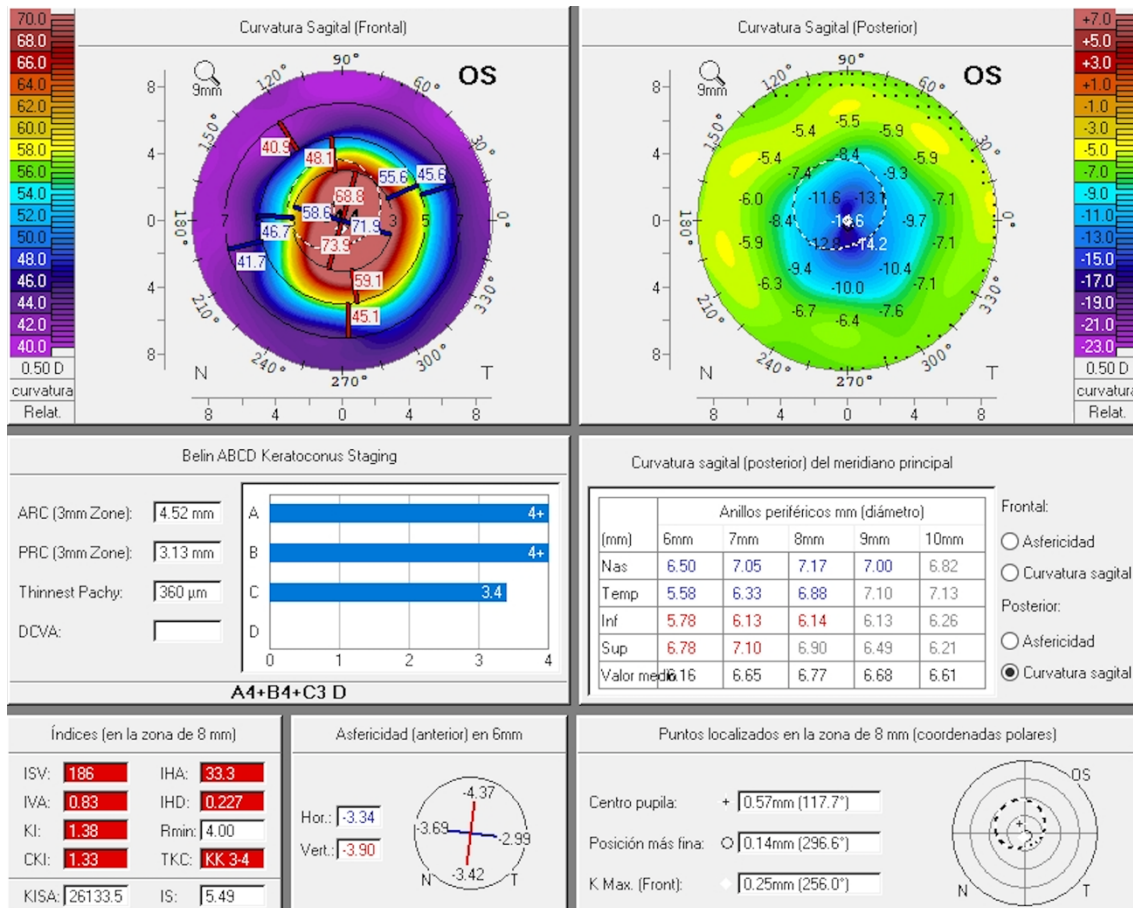


Figura 11: Mapa de índices queratocónicos (TKC y KI) mediante la tomografía Pentacam[®]. Nótese el alto grado (TKC 3-4 y KI 1,38) en el primer diagnóstico tomográfico. Imagen propia

Además se ha descrito¹¹⁶ que hay una mayor rapidez en la progresión de la enfermedad cuando se diagnostica a edades tempranas por lo que se requiere un monitoreo estricto. Sin embargo, alguna investigación argumenta en contra de la hipótesis de que la edad más joven esté relacionada con una progresión más rápida del QC a los estadios III y IV, los cuales podrían requerir una queratoplastia.^{59,142} Nuestro estudio tiene como objetivo caracterizar el QC pediátrico en el primer diagnóstico tomográfico en un estudio multicéntrico de diseño transversal. Las córneas pediátricas y adultas son estructuralmente diferentes ya que se hipotetiza que pudiera ocurrir una reticulación natural del tejido corneal con el envejecimiento, lo que llevaría a una posible

estabilización espontánea del QC en edades adultas.⁵⁹ Ertan et y cols.⁷³ estudiaron 482 ojos con QC y encontraron una clara correlación inversa entre la edad y la gravedad. Una explicación de las etapas avanzadas de QC en el primer diagnóstico en niños es la progresión "explosiva" del mismo, lo que significa un breve intervalo entre los síntomas notables y el desarrollo de QC grave.^{60,63} Hoy en día hay una gran variedad de clasificaciones del QC¹⁴³ y hay consenso de que la tomografía corneal es uno de las mejores y más comprensibles herramientas disponibles para diagnosticar el QC.^{74,143} Actualmente no hay un punto de corte que determine el inicio del QC^{76,80,90-92,144} y no hay un parámetro único que lo detecte.^{76,79,91}

Hemos recogido retrospectivamente los datos clínicos correspondientes a todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de QC en diferentes centros oftalmológicos. En cuanto al volumen de la muestra, hasta donde sabemos, nuestro estudio representa la mayor muestra de QC pediátrica menor de 18 años.¹⁴¹ Naderan y cols.⁶¹ estudiaron a casi 450 sujetos, pero incluyeron a pacientes de hasta 20 años. En términos de edad, el QC pediátrico reportado variaba entre los 11,87 años reportado por El-Khoury et al.⁶⁵ hasta los 16,9 años por Naderan y cols.⁶¹ Con respecto a la MAVCD, todos los estudios describieron una AV media entre 0,40-0,60 en escala decimal, excepto los pacientes de Naderan cols.⁶¹ que reportaron una AV media de 0,78 en escala decimal. Respecto a la queratometría máxima nuestro estudio aporta una de las más altas de la literatura científica junto a los valores reportados por Naderan y cols.^{60,141} siendo más altos especialmente en nuestras pacientes. Comparativamente, otros estudios describieron una queratometría máxima de menor valor.^{61,63,65,143} Hay una gran variedad de clasificaciones del QC reportada en la literatura científica, y entre ellas únicamente Papalí-i-Curtin y cols.¹⁴³ estudiaron las mismas que nosotros. Observamos mismos resultados respecto al valor de KI, aunque nuestros pacientes presentaban un mayor grado

en la clasificación TKC, una vez más, especialmente entre la población femenina.¹⁴¹ Es importante destacar que la muestra de Papali'i-Curtin.¹⁴³ solo incluía 10 pacientes pediátricos.

Los cambios en la prolapidad corneal, con el correspondiente cambio en la Q corneal y el aumento de las aberraciones ópticas, fundamentalmente la aberración esférica que se vuelve más negativa tiene un impacto significativamente negativo en la AV y en la calidad visual, así como en la sensibilidad al contraste, afectando a las funciones visuales diarias como puede ser la conducción nocturna.³ Además se ha observado que este cambio puede producir un aumento de la percepción de halos.³ Los valores normales de la Q varían entre -0,42 y 0,04.³ Este valor se ha visto que varía respecto al grado de QC, entre -0,35 en formas leves a -1,70 en formas severas, debido esto al aumento en la prolapidad corneal, especialmente en casos de QC central.³ En nuestro estudio hemos observado una fuerte correlación positiva entre la MAVCD y el valor de Q ($r = 0,71$, $p < 0,01$) y Z_4^0 ($r = 0,69$, $p < 0,01$), así como una moderada correlación entre la MAVCD y la aberración comática ($r = 0,48$, $p < 0,01$).¹⁴¹ Es conocido que altos valores de coma vertical así como de los valores coma-like del RMS están frecuentemente presentes en el QC y/o sospecha de QC,^{2,4} siendo la aberración comática, especialmente el coma vertical Z_3^{-1} y Z_5^{-1} , dominantes en el QC.⁵ De acuerdo con nuestros resultados, un incremento en el valor de estas aberraciones (aberración esférica, Q y patrones comáticos) tienen un impacto negativo en la MAVC. Además, hemos observado que cuanto más central es el cono, donde la Q y la aberración esférica son más negativas, peor AV presentaban los pacientes, (Figura 12A) si los comparamos con los conos paracentrales o periféricos donde el patrón comático predomina.¹⁴¹ (Figura 12B)

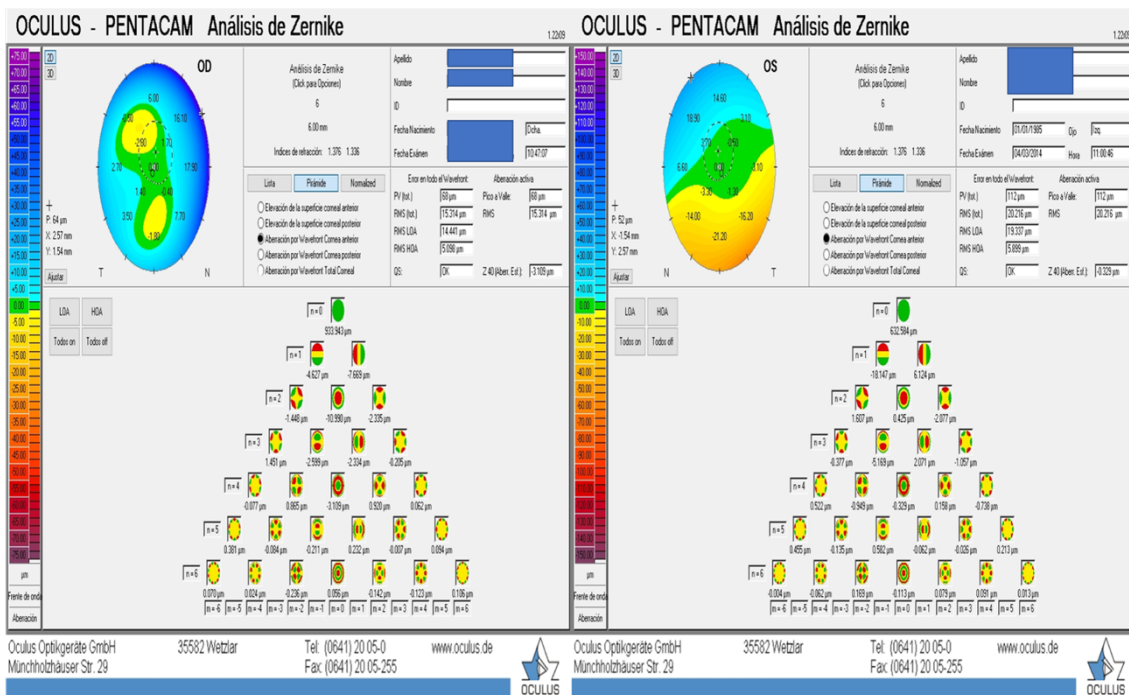


Figura 12; A: Paciente con QC en el OD, nótase el patrón más central con un aumento de la aberración esférica (Z_4^0) que se hace muy negativa (-3,109) Característicamente este paciente también presenta un aumento del coma primario (Z_3^{-1}) que igualmente se hace muy negativo (-2,599). Este patrón es característico del QC; sin embargo, en este paciente hay un mayor patrón central. B: Paciente con QC periférico, nótase el aumento del coma primario (Z_3^{-1}) que se hace muy negativo (-5,169). En este paciente al ser el cono mucho más periférico, observamos como la aberración esférica (Z_4^0) es menos negativa (-0,329)

Estos resultados son consistentes con los reportados por Alió y cols.¹⁴⁵ en pacientes con QC adultos, donde describieron como la queratometría media se correlacionaba significativamente con la MAVCD, el astigmatismo corneal, las aberraciones corneales y el astigmatismo interno. Cuanto mayor queratometría media, peor MAVCD así como cuanto mayor astigmatismo interno, astigmatismo corneal en los 3 mm centrales y aberraciones corneales peor MAVCD. Los valores de Q , N_4^0 y N_3^{-1}/N_5^{-1} , podrían ser un

parámetro útil en el análisis del QC ya que ofrecen una visión general de la forma de la córnea y puede orientarnos a cómo de afectada podría estar la AV, debido a que los valores puramente queratométricos, como observamos en nuestro estudio,¹⁴¹ podrían ser más limitados para este fin.

Limitaciones

Entre las limitaciones de nuestro estudio está que los pacientes han sido evaluados por muchos clínicos al ser un estudio multicéntrico. Sin embargo, este mismo hecho nos ha permitido obtener una muestra muy grande de pacientes que nos ayuda a poder caracterizar mejor a estos pacientes pediátricos. Además, hemos podido definir factores específicos que se relacionan con la limitación visual en estos pacientes. Otras limitaciones que destacar son la falta de información sobre atopia, frotamiento de ojos, antecedentes familiares o nuevas clasificaciones tomográficas, como la ABCD [radio de curvatura anterior (A), radio de curvatura posterior (B; para la superficie corneal posterior), paquimetría corneal en el punto más delgado (C), mejor agudeza visual corregida a distancia (D)].^{146,147} Igualmente y debido al carácter transversal del estudio realmente la comparación entre grupos de menor y mayor edad, grupo 1 (≥ 6 y ≤ 14) y grupo 2 (> 14 y ≤ 18), podría estar sesgada por el inicio de la enfermedad, ya que realmente, desconocemos cuando ocurrió, por lo que no tendría por qué coincidir con el momento del primer diagnóstico tomográfico. Por lo tanto, el QC podría ser más agresivo en el grupo más mayor únicamente por presentar una mayor evolución de la enfermedad. Sin embargo, lo que sí observamos es que en la muestra global de nuestros pacientes ≤ 18 , estos se presentan con un grado relativamente moderado-avanzado, TKC $2,08 \pm 0,89$ (1,00 a 4,00) y KI $1,20 \pm 0,12$ (1,07 a 1,61) en el grupo 1 (≥ 6 y ≤ 14) y TKC $2,38 \pm 0,82$ (1,00 a 4,00) y KI $1,23 \pm 0,14$ (1,07 a 2,20) en el grupo 2 (> 14 y ≤ 18) al primer diagnóstico tomográfico. De acuerdo con otros estudios^{63,65,73} la mayoría de nuestros pacientes son varones aunque, las mujeres, especialmente las mayores de 14 años presentaron mayores grado de QC, así como valores mayores de Q, y coma en su primer diagnóstico tomográfico. Sin embargo, realmente es difícil extraer una conclusión robusta de estos hallazgos debido al bajo número de casos y a que la diferencia en el TKC no era

muy sustancial.¹⁴¹ Por el contrario, Naderan y cols.⁶⁰ y Ertan & Muftuoglu⁷³ no encontraron ninguna diferencia en cuanto a la severidad del QC entre ambos géneros. Algunos autores sugieren que la variación hormonal entre ambos sexos, especialmente el desarrollo hormonal que ocurre a diferentes edades podría ser una de las posibles explicaciones de esta variabilidad entre sexos.^{61,73} Aunque realmente, hoy en día no hay una gran evidencia para explicar esta diferencia entre sexos en el QC infantil.^{48,73,148,149} Respecto a la raza y a diferencia de otros estudios,^{63,71,72} hemos reportado una mayor cantidad de casos entre los pacientes caucásicos. Sin embargo, este hallazgo podría estar sesgado debido a que la mayoría de nuestros pacientes son nativos europeos.¹⁴¹

Este estudio podría dar pie a la elaboración de ulteriores estudios con un mayor número de casos y que además se enfoquen en intentar corroborar estas diferencias entre mujeres y hombres. Igualmente, estudiar diferentes poblaciones, a gran escala, ver sus hábitos, fundamentalmente observar posibles patrones como el frotamiento ocular,¹⁵⁰ o buscar algunas condiciones como puede ser la atopia, alergia, exposición solar o incluso el ojo seco y los antecedentes familiares,^{48,148} sería muy interesante y necesario.

En consecuencia y de acuerdo con nuestros resultados y respaldando investigaciones previas,^{57,59,63,67,68,73,93} el QC se debería sospecharse en todos los niños con una pérdida inexplicable de AV o una nueva aparición de astigmatismo. En estos casos, sugerimos que se realice una exploración tomográfica corneal tan pronto como el niño pueda colocar la barbilla en el dispositivo y pueda colaborar para la prueba. Aunque realmente queda fuera de los objetivos del estudio ya que no hemos podido evaluar la progresión de la enfermedad, recomendamos encarecidamente a la comunidad científica que los pacientes jóvenes con QC sean monitorizados de cerca para poder ser tratados de manera intensiva en el caso que fuese necesario. Igualmente, proponemos que la tomografía corneal debería realizarse sistemáticamente en pacientes pediátricos con astigmatismo corneal de inicio

reciente o presunta ambliopía por su posible asociación al QC. Dado que el QC pediátrico puede presentarse en un estadio moderado-avanzado en el primer diagnóstico tomográfico,¹⁴¹ y debido a la posible mayor rapidez en la progresión del mismo en estas edades,¹¹⁶ consideramos que es fundamental realizar un seguimiento estrecho de los pacientes jóvenes con esta patología para detectar cualquier posible avance de la enfermedad y proponer un enfoque terapéutico adecuado.

13. Conclusiones

En conclusión, nuestros hallazgos revelaron:

1. Que el QC suele presentarse en un estadio de moderado a avanzado en la población pediátrica en el primer diagnóstico tomográfico, afectando a la MAVCD
2. Las pacientes, aunque eran minoritarias, presentaron un grado más severo de QC por lo que consideramos que es necesaria más investigación para corroborar este hallazgo.
3. Que la MAVCD es peor cuanto más central se sitúa el cono, relacionándose con una aberración esférica y un valor Q más negativos.

14. Referencias:

1. Loh IP, Sherwin T. Is Keratoconus an Inflammatory Disease? The Implication of Inflammatory Pathways. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;00(00):1-10. doi:10.1080/09273948.2020.1780271
2. 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. doi:10.1111/j.1444-0938.2009.00357.x
3. Pahuja NK, Shetty R, Sinha Roy A, et al. Laser Vision Correction with Q Factor Modification for Keratoconus Management. *Curr Eye Res.* 2017;42(4):542-548. doi:10.1080/02713683.2016.1221978
4. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: A method to grade keratoconus. *J Refract Surg.* 2006;22(6):539-545. doi:10.3928/1081-597x-20060601-05
5. Bühren J, Kühne C, Kohnen T. Defining Subclinical Keratoconus Using Corneal First-Surface Higher-Order Aberrations. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(3):381-389. doi:10.1016/j.ajo.2006.11.062
6. Pérez-Rueda A, Castro-Luna G. A model of visual limitation in patients with keratoconus. *Sci Rep.* 2020;10(1):1-7. doi:10.1038/s41598-020-76489-1
7. Shetty R, D'Souza S, Khamar P, Ghosh A, Nuijts RMMA, Sethu S. Biochemical markers and alterations in keratoconus. *Asia-Pacific J Ophthalmol.* 2020;9(6):533-540. doi:10.1097/APO.0000000000000332
8. Blackburn BJ, Jenkins MW, Rollins AM, Dupps WJ. A review of structural and biomechanical changes in the cornea in aging, disease, and photochemical crosslinking. *Front Bioeng Biotechnol.* 2019;7(MAR).

doi:10.3389/fbioe.2019.00066

9. Radner W, Zehetmayer M, Skorpik C, Mallinger R. Altered organization of collagen in the apex of keratoconus corneas. *Ophthalmic Res.* 1998;30(5):327-332. doi:10.1159/000055492
10. Sherwin T, Brookes NH, Loh IP, Poole CA, Clover GM. Cellular incursion into Bowman's membrane in the peripheral cone of the keratoconic cornea. *Exp Eye Res.* 2002;74(4):473-482. doi:10.1006/exer.2001.1157
11. Scroggs MW, Proia AD. Histopathological variation in keratoconus. *Cornea.* 1992;11(6):553-559. doi:10.1097/00003226-199211000-00012
12. Shetty R, Sathyanarayanamoorthy A, Ramachandra RA, et al. Attenuation of lysyl oxidase and collagen gene expression in keratoconus patient corneal epithelium corresponds to disease severity. *Mol Vis.* 2015;21:12-25.
13. Ferrari G, Rama P. The keratoconus enigma: A review with emphasis on pathogenesis. *Ocul Surf.* 2020;18(3):363-373. doi:10.1016/j.jtos.2020.03.006
14. Mensher JH. Corneal nerves. *Surv Ophthalmol.* 1974;19(1):1-18.
15. Patel D V., McGhee CNJ. Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in keratoconus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(4):1348-1351. doi:10.1167/iovs.05-1217
16. Rabinowitz YS, Galvis V, Tello A, Rueda D, García JD. Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus. *Exp Eye Res.* 2021;202:108328. doi:10.1016/j.exer.2020.108328
17. Uçakhan ÖÖ, Kanpolat A, Ylmaz N, Özkan M. In vivo confocal microscopy findings in keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2006;32(4):183-191. doi:10.1097/01.icl.0000189038.74139.4a
18. Shetty R, Deshmukh R, Ghosh A, Sethu S, Jayadev C. Altered tear inflammatory

- profile in Indian keratoconus patients-The 2015 Col Rangachari Award paper. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(11):1105-1108. doi:10.4103/ijo.IJO_233_17
19. Zhou L, Yue BYJT, Twining SS, Sugar J, Feder RS. Expression of wound healing and stress-related proteins in keratoconus corneas. *Curr Eye Res.* 1996;15(11):1124-1131. doi:10.3109/02713689608995144
 20. Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MDP. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(4):e303-9. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02369.x
 21. Pahuja N, Kumar NR, Shroff R, et al. Differential molecular expression of extracellular matrix and inflammatory genes at the corneal cone apex drives focal weakening in keratoconus. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(13):5372-5382. doi:10.1167/iovs.16-19677
 22. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: Relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom.* 2013;96(2):214-218. doi:10.1111/cxo.12038
 23. Kenney MC, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye.* 2003;26(3):139-146. doi:10.1016/S1367-0484(03)00022-5
 24. Lucas SEM, Burdon KP. Genetic and Environmental Risk Factors for Keratoconus. *Annu Rev Vis Sci.* 2020;6:25-46. doi:10.1146/annurev-vision-121219-081723
 25. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int.* 2015;2015:24-32. doi:10.1155/2015/795738
 26. Crawford AZ, Zhang J, Gokul A, McGhee CNJ, Ormonde SE. The enigma of environmental factors in keratoconus. *Asia-Pacific J Ophthalmol.* 2020;9(6):549-

556. doi:10.1097/APO.0000000000000334

27. El-Khoury S, Abdelmassih Y, Amro M, Dirani A, Cherfan C, Jarade E. The effect of age on corneal topographic indices, keratometry and visual acuity after combined intrastromal corneal ring segment (ICRS) implantation and corneal crosslinking. *Med Hypothesis, Discov Innov Ophthalmol.* 2020;9(2):135-142.
28. Gordon-Shaag A, Millodot M, Essa M, Garth J, Ghara M, Shneor E. Is consanguinity a risk factor for keratoconus? *Optom Vis Sci.* 2013;90(5):448-454. doi:10.1097/OPX.0b013e31828da95c
29. Kuming BS, Joffe L. Ehlers-Danlos syndrome associated with keratoconus: a case report. *South African Med J.* 1977;52(10):403-405.
30. Naderan M, Jahanrad A, Farjadnia M. Prevalence of eyelid laxity and its association with ophthalmic findings and disease severity in patients with keratoconus. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(6):670-674. doi:10.5301/ejo.5000937
31. Mashor RS, Kumar NL, Ritenour RJ, Rootman DS. Keratoconus caused by eye rubbing in patients with Tourette Syndrome. *Can J Ophthalmol.* 2011;46(1):83-86. doi:10.3129/i10-072
32. Arriola-Villalobos P, Benito-Pascual B, Peraza-Nieves J, et al. Corneal Topographic, Anatomic, and Biomechanical Properties in Severe Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Cornea.* 2020;39(1):88-91. doi:10.1097/ICO.0000000000002102
33. Pellegrini M, Bernabei F, Friehmann A, Giannaccare G. Obstructive Sleep Apnea and Keratoconus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Optom Vis Sci.* 2020;97(1):9-14. doi:10.1097/OPX.0000000000001467
34. Kuo IC, Broman A, Pirouzmanesh A, Melia M. Is there an association between diabetes and keratoconus? *Ophthalmology.* 2006;113(2):184-190.

doi:10.1016/j.opthta.2005.10.009

35. Nowak DM, Gajecka M. The genetics of keratoconus. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2011;18(1):2-6. doi:10.4103/0974-9233.75876
36. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sanford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye.* 2000;14(4):625-628. doi:10.1038/eye.2000.154
37. Khaled ML, Helwa I, Drewry M, Seremwe M, Estes A, Liu Y. Molecular and Histopathological Changes Associated with Keratoconus. *Biomed Res Int.* 2017;2017:7803029. doi:10.1155/2017/7803029
38. Mathan JJ, Gokul A, Simkin SK, Meyer JJ, Patel D V., McGhee CNJ. Topographic screening reveals keratoconus to be extremely common in Down syndrome. *Clin Exp Ophthalmol.* 2020;48(9):1160-1167. doi:10.1111/ceo.13852
39. Rabinowitz YS, Galvis V, Tello A, Rueda D, García JD. Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus. *Exp Eye Res.* 2021;202:108328. doi:10.1016/j.exer.2020.108328
40. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: A multivariate analysis. *Br J Ophthalmol.* 2000;84(8):834-836. doi:10.1136/bjo.84.8.834
41. Shajari M, Eberhardt E, Müller M, et al. Effects of Atopic Syndrome on Keratoconus. *Cornea.* 2016;35(11):1416-1420. doi:10.1097/ICO.0000000000000935
42. Cingu AK, Cinar Y, Turkcu FM, et al. Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus. *Int J Ophthalmol.* 2013;6(3):370-374. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.21
43. Ahmed AS, El-Agha MSH, Khaled MO, Shousha SM. The prevalence of keratoconus in children with allergic eye disease in an Egyptian population. *Eur J*

- Ophthalmol.* 2021;31(4):1571-1576. doi:10.1177/1120672120942691
44. Ahuja P, Dadachanji Z, Shetty R, et al. Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(10):2067-2074. doi:10.4103/ijo.IJO_1191_19
 45. Lin KK, Lee JS, Hou CH, et al. The Sociodemographic and Risk Factors for Keratoconus: Nationwide Matched Case-Control Study in Taiwan, 1998-2015. *Am J Ophthalmol.* 2021;223:140-148. doi:10.1016/j.ajo.2020.09.040
 46. Carlson AN. Expanding our understanding of eye rubbing and keratoconus. *Cornea.* 2010;29(2):245. doi:10.1097/ICO.0b013e3181bdefbc
 47. McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea.* 2009;28(6):607-615. doi:10.1097/ICO.0b013e318198384f
 48. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea.* 2020;39(2):263-270. doi:10.1097/ICO.0000000000002150
 49. Moran S, Gomez L, Zuber K, Gatinel D. A Case-Control Study of Keratoconus Risk Factors. *Cornea.* 2020;39(6):697-701. doi:10.1097/ICO.0000000000002283
 50. Kaldawy RM, Wagner J, Ching S, Seigel GM. Evidence of apoptotic cell death in keratoconus. *Cornea.* 2002;21(2):206-209. doi:10.1097/00003226-200203000-00017
 51. Sahebjada S, Al-Mahrouqi HH, Moshegov S, et al. Eye rubbing in the aetiology of keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(8):2057-2067. doi:10.1007/s00417-021-05081-8
 52. McMonnies CW, Alharbi A, Boneham GC. Epithelial responses to rubbing-related mechanical forces. *Cornea.* 2010;29(11):1223-1231. doi:10.1097/ICO.0b013e3181d3d660

53. Mansour AM, Haddad RS. Corneal topography after ocular rubbing. *Cornea*. 2002;21(8):756-758. doi:10.1097/00003226-200211000-00004
54. Chervenkov J V., Hawkes E, Ortiz G, Horney D, Nanavaty MA. A randomized, fellow eye, comparison of keratometry, aberrometry, tear film, axial length and the anterior chamber depth after eye rubbing in non-keratoconic eyes. *Eye Vis*. 2017;4(1):19. doi:10.1186/s40662-017-0084-8
55. Henriquez MA, Cerrate M, Hadid MG, Cañola-Ramirez LA, Hafezi F, Izquierdo L. Comparison of eye-rubbing effect in keratoconic eyes and healthy eyes using Scheimpflug analysis and a dynamic bidirectional applanation device. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(8):1156-1162. doi:10.1016/j.jcrs.2019.03.017
56. Mazharian A, Panthier C, Courtin R, et al. Incorrect sleeping position and eye rubbing in patients with unilateral or highly asymmetric keratoconus: a case-control study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(11):2431-2439. doi:10.1007/s00417-020-04771-z
57. Moshirfar M, Heiland MB, Rosen DB, Ronquillo YC, Hoopes PC. Keratoconus Screening in Elementary School Children. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(3):367-371. doi:10.1007/s40123-019-0199-1
58. Goebels S, Eppig T, Wagenpfeil S, Cayless A, Seitz B, Langenbucher A. Staging of Keratoconus Indices Regarding Tomography, Topography, and Biomechanical Measurements. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(4):733-738.e3. doi:10.1016/j.ajo.2015.01.014
59. Mukhtar S, Ambati BK. Pediatric keratoconus: a review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2018;38(5):2257-2266. doi:10.1007/s10792-017-0699-8
60. Naderan M, Rajabi MT, Zarrinbakhsh P, Farjadnia M. Is keratoconus more severe in pediatric population? *Int Ophthalmol*. 2017;37(5):1169-1173.

doi:10.1007/s10792-016-0382-5

61. Naderan M, Shoar S, Kamaledin MA, Rajabi MT, Naderan M, Khodadadi M. Keratoconus Clinical Findings According to Different Classifications. *Cornea*. 2015;34(9):1005-1011. doi:10.1097/ICO.0000000000000537
62. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(3):267-273. doi:10.1016/0002-9394(86)90817-2
63. Léoni-Mesplié S, Mortemousque B, Touboul D, et al. Scalability and severity of keratoconus in children. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(1):56-62.e1. doi:10.1016/j.ajo.2012.01.025
64. Pouliquen Y, Forman MR, Giraud JP. Vitesse D'Evolution Du Keratocone. Etude Des Relations Entre L'Age De Decouverte Et L'Age Auquel Il Est Opere. *J Fr Ophthalmol*. 1981;4(3):219-221.
65. El-Khoury S, Abdelmassih Y, Hamade A, et al. Pediatric keratoconus in a tertiary referral center: Incidence, presentation, risk factors, and treatment. *J Refract Surg*. 2016;32(8):534-541. doi:10.3928/1081597X-20160513-01
66. Sabti S, Tappeiner C, Frueh BE. Corneal Cross-Linking in a 4-Year-Old Child with Keratoconus and Down Syndrome. *Cornea*. 2015;34(9):1157-1160. doi:10.1097/ICO.0000000000000491
67. Al Suhaibani AH, Al-Rajhi AA, Al-Motowa S, Wagoner MD, Al-Rajhi AA. Inverse relationship between age and severity and sequelae of acute corneal hydrops associated with keratoconus [8]. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(7):984-985. doi:10.1136/bjo.2005.085878
68. Ozer MD, Batur M, Mesen S, Tekin S, Seven E. Long-Term Results of Accelerated Corneal Cross-Linking in Adolescent Patients with Keratoconus.

- Cornea*. 2019;38(8):992-997. doi:10.1097/ICO.0000000000001975
69. Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, et al. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) study. *Cornea*. 2006;25(1):16-25.
doi:10.1097/01.ico.0000164831.87593.08
70. Patil M, Mehta JS. Lamellar keratoplasty for advanced keratoconus. *Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2020;9(6):580-588. doi:10.1097/APO.0000000000000338
71. Assiri AA, Yousuf BI, Quantock AJ, Murphy PJ, Assiri AA. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(11):1403-1406. doi:10.1136/bjo.2005.074955
72. Saini JS, Saroha V, Singh P, Sukhija JS, Jain AK. Keratoconus in Asian eyes at a tertiary eye care facility. *Clin Exp Optom*. 2004;87(2):97-101.
doi:10.1111/j.1444-0938.2004.tb03155.x
73. Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. *Cornea*. 2008;27(10):1109-1113.
doi:10.1097/ICO.0b013e31817f815a
74. Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359-369.
doi:10.1097/ICO.0000000000000408
75. Golan O, Piccinini AL, Hwang ES, et al. Distinguishing Highly Asymmetric Keratoconus Eyes Using Dual Scheimpflug/Placido Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2019;201:46-53. doi:10.1016/j.ajo.2019.01.023
76. Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(11):5546-5555.
doi:10.1167/iovs.10-5369

77. 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(1):103-109.
doi:10.1016/j.ajo.2013.08.014
78. Awwad ST, Yehia M, Mehanna CJ, et al. Tomographic and Refractive Characteristics of Pediatric First-Degree Relatives of Keratoconus Patients. *Am J Ophthalmol.* 2019;207:71-76. doi:10.1016/j.ajo.2019.05.032
79. de Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and Specificity of Posterior Corneal Elevation Measured by Pentacam in Discriminating Keratoconus/Subclinical Keratoconus. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1534-1539. doi:10.1016/j.optha.2008.02.020
80. Hwang ES, Perez-Straziota CE, Kim SW, Santhiago MR, Randleman JB. Distinguishing Highly Asymmetric Keratoconus Eyes Using Combined Scheimpflug and Spectral-Domain OCT Analysis. *Ophthalmology.* 2018;125(12):1862-1871. doi:10.1016/j.optha.2018.06.020
81. Vinciguerra R, Ambrósio R, Roberts CJ, Azzolini C, Vinciguerra P. Biomechanical characterization of subclinical keratoconus without topographic or tomographic abnormalities. *J Refract Surg.* 2017;33(6):399-407.
doi:10.3928/1081597X-20170213-01
82. Ambrósio R, Lopes BT, Faria-Correia F, et al. Integration of scheimpflug-based corneal tomography and biomechanical assessments for enhancing ectasia detection. *J Refract Surg.* 2017;33(7):434-443. doi:10.3928/1081597X-20170426-02
83. Chan TCY, Meng Wang Y, Yu M, Jhanji V. Comparison of corneal tomography and a new combined tomographic biomechanical index in subclinical

- keratoconus. *J Refract Surg.* 2018;34(9):616-621. doi:10.3928/1081597X-20180705-02
84. Shiga S, Kojima T, Nishida T, Nakamura T, Ichikawa K. Evaluation of CorvisST biomechanical parameters and anterior segment optical coherence tomography for diagnosing forme fruste keratoconus. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(6):644-651. doi:10.1111/aos.14700
85. Roberts CJ, Dupps WJ. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(6):991-998. doi:10.1016/j.jcrs.2014.04.013
86. Wilson A, Marshall J. A review of corneal biomechanics: Mechanisms for measurement and the implications for refractive surgery. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(12):2679-2690. doi:10.4103/ijo.IJO_2146_20
87. Scarcelli G, Besner S, Pineda R, Yun SH. Biomechanical characterization of keratoconus corneas ex vivo with brillouin microscopy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(7):4490-4495. doi:10.1167/iovs.14-14450
88. Scarcelli G, Besner S, Pineda R, Kalout P, Yun SH. In vivo biomechanical mapping of normal and keratoconus corneas. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(4):480-482. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.5641
89. Jiménez-García M, Ní Dhubhghaill S, Consejo A, Hershko S, Koppen C, Rozema JJ. Scheimpflug Densitometry in Keratoconus: A New Method of Visualizing the Cone. *Cornea.* 2021;40(2):194-202. doi:10.1097/ICO.0000000000002458
90. Uçakhan ÖÖ, Çetinkor V, Özkan M, Kanpolat A. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(6):1116-1124. doi:10.1016/j.jcrs.2010.12.049

91. Smadja D, Touboul D, Cohen A, et al. Detection of subclinical keratoconus using an automated decision tree classification. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(2):237-246.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.03.034
92. Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(5):789-795. doi:10.1016/j.jcrs.2007.12.036
93. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology.* 2004;111(3):440-446. doi:10.1016/j.optha.2003.06.020
94. AMSLER M. The “forme fruste” of keratoconus. *Wien Klin Wochenschr.* 1961;73:842-843.
95. Keeler R, Singh AD, Dua HS. Carving the cornea: The von Hippel Trephine. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(7):847. doi:10.1136/bjo.2008.147371
96. Toprak I, Cavas F, Velázquez JS, Alió del Barrio JL, Alió JL. Three-Dimensional Morphogeometric and Volumetric Characterization of Cornea in Pediatric Patients With Early Keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2021;222:102-111. doi:10.1016/j.ajo.2020.09.031
97. Henriquez MA, Hadid M, Izquierdo L. A systematic review of subclinical keratoconus and forme fruste keratoconus. *J Refract Surg.* 2020;36(4):270-279. doi:10.3928/1081597X-20200212-03
98. Flynn TH, Sharma DP, Bunce C, Wilkins MR. Differential precision of corneal Pentacam HR measurements in early and advanced keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(9):1183-1187. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-307201
99. Tellouck J, Touboul D, Santhiago MR, Tellouck L, Paya C, Smadja D. Evolution

- profiles of different corneal parameters in progressive keratoconus. *Cornea*. 2016;35(6):807-813. doi:10.1097/ICO.0000000000000833
100. Uçakhan Ö, Celik Buyuktepe T, Yavuz Z, Asbell PA. Pediatric versus Adult Corneal Collagen Crosslinking: Long-term Visual, Refractive, Tomographic and Aberrometric Outcomes. *Curr Eye Res*. 2021;46(1):14-22. doi:10.1080/02713683.2020.1782940
 101. Or L, Rozenberg A, Abulafia A, Avni I, Zadok D. Corneal Cross-Linking in Pediatric Patients: Evaluating Treated and Untreated Eyes—5-Year Follow-Up Results. *Cornea*. 2018;37(8):1013-1017. doi:10.1097/ICO.0000000000001629
 102. Randleman JB. Two-Year Corneal Cross-Linking Results in Patients Younger Than 18 Years with Documented Progressive Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(3):612-613. doi:10.1016/j.ajo.2012.11.010
 103. Perez-Straziota C, Gaster RN, Rabinowitz YS. Corneal Cross-Linking for Pediatric Keratoconus Review. *Cornea*. 2018;37(6):802-809. doi:10.1097/ICO.0000000000001579
 104. Gupta PC, Ram J. Corneal Cross-Linking for Pediatric Keratoconus: Long-Term Results. *Cornea*. 2016;35(11):e36. doi:10.1097/ICO.0000000000000983
 105. Vinciguerra R, Pagano L, Borgia A, et al. Corneal cross-linking for progressive keratoconus: Up to 13 years of follow-up. *J Refract Surg*. 2020;36(12):838-843. doi:10.3928/1081597X-20201021-01
 106. Chowdhury K, Doré CJ, Bunce C, Larkin DFP. Corneal cross-linking versus standard care in children with keratoconus - A randomised, multicentre, observer-masked trial of efficacy and safety (KERALINK): A statistical analysis plan. *Trials*. 2020;21(1):1-8. doi:10.1186/s13063-020-04392-1
 107. Mastropasqua L, Nubile M, Calienno R, et al. Corneal cross-linking: Intrastromal

- riboflavin concentration in iontophoresis-assisted imbibition versus traditional and transepithelial techniques. *Am J Ophthalmol.* 2014;157(3):623-30.e1. doi:10.1016/j.ajo.2013.11.018
108. Vinciguerra R, Romano V, Arbabi EM, et al. In vivo early corneal biomechanical changes after corneal cross-linking in patients with progressive keratoconus. *J Refract Surg.* 2017;33(12):840-846. doi:10.3928/1081597X-20170922-02
109. Wollensak G, Spörl E, Seiler T. Behandlung von keratokonus durch kollagenvernetzung. *Ophthalmologe.* 2003;100(1):44-49. doi:10.1007/s00347-002-0700-3
110. Wisse RPL, Simons RWP, Van Der Vossen MJB, et al. Clinical Evaluation and Validation of the Dutch Crosslinking for Keratoconus Score. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(6):610-616. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.0415
111. Romano V, Vinciguerra R, Arbabi EM, et al. Progression of keratoconus in patients while awaiting corneal cross-linking: A prospective clinical study. *J Refract Surg.* 2018;34(3):177-180. doi:10.3928/1081597X-20180104-01
112. Pagano L, Gadhvi KA, Borroni D, et al. Bilateral Keratoconus Progression: Immediate Versus Delayed Sequential Bilateral Corneal Cross-linking. *J Refract Surg.* 2020;36(8):552-556. doi:10.3928/1081597X-20200629-01
113. Kato N, Negishi K, Sakai C, Tsubota K. Baseline factors predicting the need for corneal crosslinking in patients with keratoconus. *PLoS One.* 2020;15(4):4-11. doi:10.1371/journal.pone.0231439
114. Chowdhury K, Dore C, Burr JM, et al. A randomised, controlled, observer-masked trial of corneal cross-linking for progressive keratoconus in children: The KERALINK protocol. *BMJ Open.* 2019;9(9):1-6. doi:10.1136/bmjopen-2018-028761

115. Hamilton A, Wong S, Carley F, Chaudhry N, Biswas S. Tomographic indices as possible risk factors for progression in pediatric keratoconus. *J AAPOS*. 2016;20(6):523-526. doi:10.1016/j.jaapos.2016.08.006
116. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of corneal collagen cross-linking in children and adolescents. *J Refract Surg*. 2012;28(11):753-758. doi:10.3928/1081597X-20121011-01
117. Arora R, Gupta D, Goyal JL, Jain P. Results of corneal collagen cross-linking in pediatric patients. *J Refract Surg*. 2012;28(11):759-762. doi:10.3928/1081597X-20121011-02
118. Spoerl E, Huhle M, Seiler T. Induction of cross-links in corneal tissue. *Exp Eye Res*. 1998;66(1):97-103. doi:10.1006/exer.1997.0410
119. Eissa SA, Yassin A. Prospective, randomized contralateral eye study of accelerated and conventional corneal cross-linking in pediatric keratoconus. *Int Ophthalmol*. 2019;39(5):971-979. doi:10.1007/s10792-018-0898-y
120. Leccisotti A, Islam T. Transepithelial corneal collagen cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg*. 2010;26(12):942-948. doi:10.3928/1081597X-20100212-09
121. Tian M, Jian W, Zhang X, Sun L, Zhou X. Three-year follow-up of accelerated transepithelial corneal cross-linking for progressive paediatric keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(11):1608-1612. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315260
122. McAnena L, Doyle F, O'Keefe M. Cross-linking in children with keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(3):229-239. doi:10.1111/aos.13224
123. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, Iarossi G, Ardia R, Petroni S. Iontophoretic transepithelial corneal cross-linking to halt keratoconus in pediatric

cases: 15-month follow-up. *Cornea*. 2015;34(5):512-515.

doi:10.1097/ICO.0000000000000410

124. Lim L, Lim EWL. Current perspectives in the management of keratoconus with contact lenses. *Eye*. 2020;34(12):2175-2196. doi:10.1038/s41433-020-1065-z
125. Koppen C, Kreps EO, Anthonissen L, Van Hoey M, Dhuhghaill SN, Vermeulen L. Scleral Lenses Reduce the Need for Corneal Transplants in Severe Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2018;185:43-47. doi:10.1016/j.ajo.2017.10.022
126. Ling JJ, Mian SI, Stein JD, Rahman M, Poliskey J, Woodward MA. Impact of Scleral Contact Lens Use on the Rate of Corneal Transplantation for Keratoconus. *Cornea*. 2021;40(1):39-42. doi:10.1097/ICO.0000000000002388
127. Rathi VM, Mandathara PS, Vaddavalli PK, Srikanth D, Sangwan VS. Fluid filled scleral contact lens in pediatric patients: Challenges and outcome. *Contact Lens Anterior Eye*. 2012;35(4):189-192. doi:10.1016/j.clae.2012.03.001
128. Buzzonetti L, Bohringer D, Liskova P, Lang S, Valente P. Keratoconus in children: A literature review. *Cornea*. 2020;39(12):1592-1598. doi:10.1097/ico.0000000000002420
129. Piñero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(2):154-167. doi:10.1111/j.1442-9071.2010.02197.x
130. Gharaibeh AM, Muhsen SM, Abukhader IB, Ababneh OH, Abu-Ameerh MA, Albdour MD. KeraRing intrastromal corneal ring segments for correction of keratoconus. *Cornea*. 2012;31(2):115-120. doi:10.1097/ICO.0b013e3182215a15
131. Abreu AC, Malheiro L, Coelho J, et al. Implantation of intracorneal ring segments in pediatric patients: Long-term follow-up. *Int Med Case Rep J*. 2018;11:23-27. doi:10.2147/IMCRJ.S151383

132. Alfonso JF, Fernández-Vega-Cueto L, Lisa C, Monteiro T, Madrid-Costa D. Long-Term Follow-up of Intrastromal Corneal Ring Segment Implantation in Pediatric Keratoconus. *Cornea*. 2019;38(7):840-846. doi:10.1097/ICO.0000000000001945
133. de Araujo BS, Kubo L, Marinho DR, Kwitko S. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation according to age: 5-year follow-up cohort study. *Int Ophthalmol*. 2020;40(11):2847-2854. doi:10.1007/s10792-020-01468-4
134. Abdelmassih Y, el-Khoury S, Dirani A, et al. Safety and Efficacy of Sequential Intracorneal Ring Segment Implantation and Cross-linking in Pediatric Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2017;178:51-57. doi:10.1016/j.ajo.2017.03.016
135. Iqbal M, Elmassry A, Tawfik A, et al. Analysis of the Outcomes of Combined Cross-Linking with Intracorneal Ring Segment Implantation for the Treatment of Pediatric Keratoconus. *Curr Eye Res*. 2019;44(2):125-134. doi:10.1080/02713683.2018.1540706
136. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1539-1548. doi:10.2147/OPHTH.S44741
137. Padmanabhan P, Rachapalle Reddi S, Rajagopal R, et al. Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus in Pediatric Patients - Long-Term Results. *Cornea*. 2017;36(2):138-143. doi:10.1097/ICO.0000000000001102
138. Karakosta A, Vassilaki M, Plainis S, Elfadl NH, Tsilimbaris M, Moschandreas J. Choice of analytic approach for eye-specific outcomes: One eye or two? *Am J Ophthalmol*. 2012;153(3):571-579.e1. doi:10.1016/j.ajo.2011.08.032

139. Bunce C, Patel K V., Xing W, Freemantle N, Doré CJ. Ophthalmic statistics note 1: Unit of analysis. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(3):408-412.
doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304587
140. Gobbe M, Guillon M. Corneal wavefront aberration measurements to detect keratoconus patients. *Contact Lens Anterior Eye*. 2005;28(2):57-66.
doi:10.1016/j.clae.2004.12.001
141. Rocha-de-Lossada C, Prieto-Godoy M, Sánchez-González JM, et al. Tomographic and aberrometric assessment of first-time diagnosed paediatric keratoconus based on age ranges: a multicentre study. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(6):e929-e936. doi:10.1111/aos.14715
142. Dana MR, Putz JL, Viana MAG, Sugar J, McMahon TT. Contact Lens Failure in Keratoconus Management. *Ophthalmology*. 1992;99(8):1187-1192.
doi:10.1016/S0161-6420(92)31825-1
143. Papali'i-Curtin AT, Cox R, Ma T, Woods L, Covello A, Hall RC. Keratoconus Prevalence among High School Students in New Zealand. *Cornea*. 2019;38(11):1382-1389. doi:10.1097/ICO.0000000000002054
144. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. *Cornea*. 1996;15(2):139-146.
doi:10.1097/00003226-199603000-00006
145. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, et al. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):552-568.
doi:10.1016/j.jcrs.2010.10.046
146. Belin MW, Kundu G, Shetty N, Gupta K, Mullick R, Thakur P. ABCD: A new classification for keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(12):2831-2834.






doi:10.4103/ijo.IJO_2078_20

147. Vinciguerra R, Belin MW, Borgia A, et al. Evaluating keratoconus progression prior to crosslinking: maximum keratometry vs the ABCD grading system. *J Cataract Refract Surg.* 2021;47(1):33-39. doi:10.1097/j.jcrs.0000000000000475
148. Fink BA, Wagner H, Steger-May K, et al. Differences in keratoconus as a function of gender. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(3):459.e1.
doi:10.1016/j.ajo.2005.03.078
149. Lee HK, Jung EH, Cho BJ. Epidemiological Association Between Systemic Diseases and Keratoconus in a Korean Population: A 10-Year Nationwide Cohort Study. *Cornea.* 2020;39(3):348-353. doi:10.1097/ICO.0000000000002206
150. Moran S, Gomez L, Zuber K, Gatinel D. A Case-Control Study of Keratoconus Risk Factors. *Cornea.* 2020;39(6):697-701. doi:10.1097/ICO.0000000000002283

15. Publicación Aval

- 1- Rocha-de-Lossada C, Prieto-Godoy M, Sánchez-González JM, Romano V, Borroni D, Rachwani-Anil R, Alba-Linero C, Peraza-Nieves J, Kaye SB, Rodríguez-Calvo-de-Mora M. Tomographic and aberrometric assessment of first-time diagnosed paediatric keratoconus based on age ranges: a multicentre study. *Acta Ophthalmol.* 2020 Dec 30. doi: 10.1111/aos.14715

Tomographic and aberrometric assessment of first-time diagnosed paediatric keratoconus based on age ranges: a multicentre study

Carlos Rocha-de-Lossada,^{1,2,3}  Mario Prieto-Godoy,⁴ José-María Sánchez-González,^{5,6} 
Vito Romano,⁷  Davide Borroni,⁸  Rahul Rachwani-Anil,¹ Carmen Alba-Linero,^{1,3}
Jorge Peraza-Nieves,⁹  Stephen B. Kaye⁷ and Marina Rodríguez-Calvo-de-Mora¹

¹Department of Ophthalmology, Regional University Hospital of Malaga, Malaga, Spain

²Department of Ophthalmology, Hospital Costa del Sol, Malaga, Spain

³Department of Radiology and Physical Medicine, Ophthalmology and Otorhinolaryngology, Ophthalmology Area, University of Malaga, Malaga, Spain

⁴Centre for Plant Biotechnology and Genomics, Madrid, Spain

⁵Department of Physics of Condensed Matter, Optics Area, University of Seville, Seville, Spain

⁶Department of Ophthalmology (Tecnolaser Clinic Vision®), Refractive Surgery Centre, Seville, Spain

⁷Department of Ophthalmology, Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

⁸Department of Doctoral Studies, Riga Stradins University, Riga, Latvia

⁹Department of Ophthalmology, Hospital Clinic de Barcelona Institut Clinic d'Oftalmologia, Barcelona, Spain

ABSTRACT.

Purpose: To describe paediatric keratoconus (KC) patients by tomographic and aberrometric characteristics at first diagnosis, in a multicentre study.

Methods: We included 278 eyes from 139 paediatric patients, with a first tomographic diagnosis (Pentacam®) of KC prior to 18 years old. KC classification was based on the KC Index (≥ 1.07) and Topographic Keratoconus Classification (TKC ≥ 1). Patients were divided based on age ranges (14 and under and over 14 years) and gender. Statistical analysis was performed with SPSS statistics 25.0. ANOVA factor was carried out comparing to compare groups.

Results: 278 eyes were screened, and 230 eyes were diagnosed with paediatric KC. Mean age was 15.48 ± 2.33 (6 to 18) years. We found differences in terms of TKC (2.08 ± 0.89 and 2.38 ± 0.82 , $p < 0.05$) and spherical aberration (-0.71 ± 0.97 and -1.07 ± 1.36 , $p < 0.05$) among the 14 years old or under and above 14 years old groups, respectively. Overall, female paediatric KC patients presented a more severe TKC, Belin Ambrosio Display, maximum keratometry, asphericity and primary and secondary coma aberrations compared to male KC patients. We observed a correlation between CDVA and asphericity ($r = 0.71$, $p < 0.01$), as well as between CDVA and spherical aberration ($r = 0.69$, $p < 0.01$).

Conclusion: Our findings revealed that the debut of KC is usually in a moderate to advanced stage in the paediatric population at first diagnosis, particularly in female patients. Corneal tomography should be systematically performed in children with recent onset of corneal astigmatism.

Key words: anterior segment disorders – corneal disorders – keratoconus – keratoconus age – Paediatric keratoconus

Acta Ophthalmol.

© 2020 Acta Ophthalmologica Scandinavica Foundation. Published by John Wiley & Sons Ltd

doi: 10.1111/aos.14715

Introduction

Keratoconus (KC) is typically a bilateral and asymmetrical corneal non-inflammatory disease. However, recent publications have shown inflammatory response patterns in KC. (Galvis et al. 2015; Loh & Sherwin 2020). KC is characterized by a progressive corneal thinning resulting in a central or paracentral protrusion. This harmful disease causes a progressive decrease in visual acuity (VA) as a result of an increase in astigmatism and higher-order aberrations. (Alió & Shabayek 2006; Piñero et al. 2009; Pahuja et al. 2017) This irregularity implies changes that take place in the anterior and posterior corneal surfaces which can be evaluated using corneal tomography. (Alió & Shabayek 2006; Piñero et al. 2009; Pahuja et al. 2017) Anterior corneal aberration analysis has proven to be an effective tool in detecting and grading keratoconus. (Bühren, Kühne & Kohnen 2007) Higher amounts of vertical coma and increased values of coma-like root mean square (RMS) are often present in patients with KC or suspected KC. (Bühren, Kühne & Kohnen 2007) Coma-like aberrations

16. Anexos

Anexo 1. Aceptación del Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández, Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA:

Que en la sesión de CEI de fecha: 30/05/2019 ha evaluado laMS de la propuesta de MS de D/Dña.: Carlos Rocha de Lossada, referido al Proyecto de Investigación: "Caracterización del queratocono infantil y juvenil en un estudio multicentrico".

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

Dra. Ana Alonso Torres (UGC Neurociencias)	Dra. Leonor Ruiz Sicilia (UGC Salud Mental)
Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica)	
Dr. José C. Fernández García (UGC Endocrinología y Nutrición)	
Dra. Marta Camacho Caro (UGC Ginecología)	
Dra. Paloma Campo Mozo (UGC Alegria)	
Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria)	
Dra. Mª Victoria de la Torre Prados (UGC UMI)	
Dña. Carmen López Gálvez del Postigo (Miembro Lego)	
Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia)	
Dr. José L. Guerrero Orriach (UGC Anestesia y Reanimación)	
Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)	
Dra. Mª Mercedes Márquez Castilla (Médico Familia)	
Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)	
Dra. Eva Mingot Castellanos (UGC Hematología)	
D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado)	
Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UCI)	
Dr. Rafael Carvia Ponsaille (Anatomía Patológica)	
Dra. Mª Carmen Vela Márquez (Farmacéutica Distrito)	

Lo que firmo en Málaga, a 11 de junio de 2019



Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI

Anexo 2 Publicaciones relacionadas:

1- Certificado congreso European Society of Cataract and Refractive Surgeons:



Under the High Patronage of His Majesty the King Mohammed VI

24th ESCRS Winter Meeting

MARRAKECH

In conjunction with SAMIR (Moroccan Society of Implant & Refractive Surgery)

21 – 23 FEBRUARY 2020
Mövenpick Hotel Mansour Eddahbi
& Palais des Congrès, Marrakech, Morocco

This Meeting has been awarded 19 CME credits



FOR A BETTER EXPERIENCE USE THE MEETING APP

Search for 'marrakech 2020'




Any web enabled device

m.escrs.org

MEETING HIGHLIGHTS

- INFORMATION
- REGISTRATION
- REGISTRATION
- REGISTRATION CATEGORIES
- CANCELLATION POLICY
- VISA LETTER APPLICATION
- PROGRAMME
- FULL PROGRAMME

Free Papers/Posters Search Results

Search Abstracts by author or title
(results will display both Free Papers & Poster)

Search

Below are the results found for the term: **rocha**
If your search term was not found please use only key words.

Poster **Topographic and tomographic characteristic severity assessment of first-time diagnosed pediatric keratoconus based on age ranges**
First Author.: C.Rocha de Lossada

2- Certificado congreso World Ophthalmology Congress:



CERTIFICATE OF PRESENTATION
at the 37th World Ophthalmology Congress
(WOC2020 Virtual®), 26-29 June 2020

Carlos Rocha

*Jose-María Sánchez-González, Marina Rodríguez Calvo-de-Mora, Davide Borroni,
Carmen Alba-Linero, Rahul Rachwani, Jorge Peraza-Nieves, Federico Alonso-
Aliste, Josep Torras, Noelia Sabater, Stephen B Kaye, Vito Romano*
*Tomographic characteristic severity assessment of first-time diagnosed pediatric
keratoconus based on age*
PO-085

Peter Wiedemann, MD
ICO President

Ivo Kocur, MD, MA, MSc, MBA
ICO Chief Executive Officer

