

UNIVERSIDAD FRANCISCO DE VITORIA



Facultad de Ciencias de la Salud

Doctorado en Biotecnología, Medicina y Ciencias Biosanitarias

**EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LAS
ECTASIAS CORNEALES MEDIANTE EL
IMPLANTE MANUAL DE SEGMENTOS DE
ANILLO INTRACORNEALES EN UN HOSPITAL
DE NIVEL I**



**Trabajo de investigación de
NICOLÁS R. LÓPEZ FERRANDO
para optar al Grado de Doctor**

**Dirigido por la
DRA. ROSARIO COBO SORIANO**

Pozuelo de Alarcón (Madrid), 2017

A Mar

A Pilar y Olga, mis hijas

A mis padres, Pilu y Nico

A mis hermanas, Mar, Pilar y Cristina

A Rafa

A mis amigos

A los Cercós y los Bodoque, mis "otras" familias

A todos ellos, por ser lo que son y lo que significan en mi vida.

Por haber hecho de mí lo que soy.

Una vez terminado este trabajo, tras realizar toda la actualización del tema, desarrollo de hipótesis, recopilación de datos, análisis estadístico, obtener conclusiones y, finalmente, tras plasmarlo todo en forma de texto encuadernado, es cuando se es más consciente de que esto no es más que la consecuencia de la progresión del trabajo de una vida marcada por todo aquello que la ha rodeado desde sus inicios.

Por ello, es de justicia agradecer a todos aquellos que de una forma u otra han contribuido a moldear tanto mi persona como los diferentes ángulos y perspectivas de este trabajo, con su esfuerzo, dedicación, labor formativa, cariño o de cualquier otra manera.

A mis padres, médicos, que me dieron su amor, me educaron integralmente como persona y me inculcaron la importancia de los valores personales y su amor por la Medicina, en su más amplio concepto y en su aplicación más práctica. Con su esfuerzo permitieron que nunca me faltase nada y pudiera estudiar lo que quería. Con su ánimo, han sido pieza fundamental para que finalizase esta tesis doctoral. A mis hermanas, compañeras de juegos en la infancia y justo contrapunto en la actualidad. Sus puntos de vista siempre aportan perspectivas invisibles para mí.

A todos aquellos que contribuyeron a mi educación y formación en años cruciales. Al colegio Santa María del Pilar de Madrid, por su labor docente. Al Grupo Scout Santa María del Pilar, por añadir a mi vida el "espíritu scout" y darme los mejores amigos para siempre. Al atletismo, donde aprendí el valor de la superación personal. Al rugby, donde aprendí el valor del equipo y la importancia del liderazgo.

Agradezco profundamente a las universidades por las que he pasado. Me formé como médico en la Universidad de Navarra. Allí descubrí, además del valor humano de la Medicina, que hay que ir más allá. Que tenemos el deber moral de formarnos siempre para ofrecer lo mejor a nuestros pacientes, y que debemos aportar nuestro granito de arena al conocimiento mediante la investigación. La Medicina no acaba cuando el paciente sale por la puerta. Y fue una fuente de grandes amigos. En la Universidad de Valladolid, en el Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) tuve la suerte de disfrutar de una beca de investigación. Allí viví de cerca lo que es un gran centro de investigación, experiencia irrepetible a la que estoy inmensamente agradecido. Actualmente, mi tarea docente en la Universidad Francisco de Vitoria ha reactivado mi pasión aparcada por la investigación. Les agradezco sinceramente su apoyo y ánimo.

He tenido la suerte de compartir trabajo con muchos compañeros y amigos oftalmólogos en diferentes hospitales. De todos he aprendido y todos me han marcado

de una forma u otra. El Servicio de Oftalmología del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" fue mi escuela, bajo la dirección del Dr. Carlos Cortés. El Hospital General "Mancha Centro" de Alcázar de San Juan fue crucial en mi carrera. Allí, el Dr. Fernando Martínez Sanz (DEP) decidió que me dedicase a la patología corneal, y desde entonces, estoy en ello. Y me llevé después de seis años la directriz más importante (además de una brújula para no perder el norte) en boca del Dr. Fernando González del Valle: "no olvides que la Clínica Mayo está en Rochester, un pequeño pueblo de Minnesota", toda una declaración de principios. Y allí dejé grandes amigos y un Servicio de Oftalmología excepcional. También debo agradecer a los compañeros de los Servicios que he dirigido, en el Hospital "El Escorial" y los actuales del Hospital General de Villalba, su apoyo y comprensión con la realización de este trabajo; este es, en parte, tiempo robado a la dedicación que les debía. El apoyo y trabajo de José Luis Medrano Ruiloba, optometrista y amigo que me ha acompañado los últimos años ha sido esencial, atento siempre a las OCT, topografías y refracciones que fueran necesarias.

A mis compañeros de quirófano en todos estos hospitales, cirujanos y enfermeras, por el apoyo, ideas, y el sufrimiento coronario que padecemos juntos. Y a todos mis amigos corneólogos, con los que he crecido a la par, apoyándonos y comentando técnicas, tratamientos, mejoras, casos imposibles... No los nombro a todos porque sé que olvidaría a alguno y no sería justo.

Hay dos personas de las que he aprendido el método científico, el cómo hacer las cosas bien en Ciencia y a las que debo la manera de pensar del científico: el Dr. Juan Carlos Martínez Montero, patólogo del Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", y la Dra. María Antonia Saornil Álvarez, oftalmóloga del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Mi más sincero agradecimiento.

Mi agradecimiento también al Dr. Gonzalo Blanco Mateos, DEP, compañero de Universidad, y cuya tesis doctoral viví muy próxima y me ha servido como guía en la realización de este trabajo.

Mi "R mayor", la Dra. Rosario Cobo Soriano, que además de dirigir el Servicio de Oftalmología del Hospital del Henares y el Departamento de Oftalmología de la Universidad Francisco de Vitoria, ha dirigido este trabajo. A ella mi agradecimiento por todo: por confiar ciegamente en mí, por su apoyo, por dedicarme el tiempo que no tenía, por su dirección, por sus comentarios, revisiones, ideas y por su ejemplo. Siempre ha demostrado que donde estuviese, se pueden hacer las cosas bien e ir más allá.

Agradecer también los consejos y aportaciones en la revisión crítica del manuscrito a los doctores Nerea Sáenz Madrazo, Nicolás López García y María del Mar Bodoque Cano.

También agradecer al Dr. Ignacio Mahillo Fernández, del Departamento de Epidemiología y Bioestadística de la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, su apoyo e ideas en el apartado del análisis estadístico.

Y finalmente, que no lo último, el agradecimiento a la persona que ha hecho todo esto posible. Mar, mi mujer, que con su amor y trabajo ha suplido mis ausencias y encerronas para completar esto. Sobre ella ha recaído aún más trabajo del que ya hace en el Hospital y en casa. Y sobre ella y sobre nuestras hijas ha caído mi falta de dedicación y los fines de semana y las vacaciones perdidas. Gracias a las tres por sobrellevarlo sin queja.

ÍNDICE

I. RESUMEN

1. RESUMEN
2. ABSTRACT

II. INTRODUCCIÓN

1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA
 - 1.1 Ectasias corneales. Definición.
 - 1.2 Epidemiología.
 - 1.3 Etiología y patogénesis.
 - 1.4 Diagnóstico.
 - 1.4.1 Características clínicas
 - 1.4.2 Topografía corneal
 - 1.5 Estadificación y clasificación.
 - 1.6 Tratamiento.
2. JUSTIFICACIÓN

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS
2. OBJETIVOS PRINCIPALES

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. SUJETOS
2. EVALUACIÓN DE LOS HISTORIALES CLÍNICOS
3. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO
 - 3.1 Técnica quirúrgica
 - 3.2 Segmentos de anillo intracorneales implantados
 - 3.3 Periodo de intervenciones
 - 3.4 Tiempo de seguimiento
4. METODOLOGÍA DE ESTUDIO ESTADÍSTICO
5. MEDIOS INFORMÁTICOS

V. RESULTADOS

1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, QUIRÚRGICOS Y DE SEGUIMIENTO

2. VARIACIÓN TRAS LA CIRUGÍA DE INDICADORES DE ESTADO DEL PACIENTE Y DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD, RESPECTO AL ESTADO PREOPERATORIO

2.1 Agudeza visual y refracción. Variación a tres meses y a máxima latencia.

2.2 Indicadores topográficos.

2.3 Estadificación de los queratoconos

3. PREDICTIBILIDAD DE LA TÉCNICA

4. COMPLICACIONES

4.1 Complicaciones intraoperatorias

4.2 Complicaciones postoperatorias

VI. DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA

2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

VII. CONCLUSIONES

VIII. BIBLIOGRAFÍA

I. RESUMEN

1. RESUMEN

Propósito: Evaluar el tratamiento mediante implante manual de segmentos de anillo intracorneales en pacientes afectos de ectasias corneales, y demostrar su asociación a mejoría en la visión a través de cambios en la curvatura corneal; y que es un tratamiento fiable, y seguro al tener escasas complicaciones al ser realizado en un hospital de nivel I.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo observacional de seguimiento en un hospital del grupo 1 del Servicio Madrileño de Salud (España) de pacientes afectos de ectasia corneal a los que se realizó de modo consecutivo implantes de segmentos de anillo intracorneales mediante técnica mecánica desde marzo de 2006 hasta mayo de 2014. Para ello se determinan los datos epidemiológicos y clínicos de los pacientes tratados con la técnica, así como la variación tras la cirugía de indicadores de estado del paciente y de gravedad de la enfermedad, respecto al estado preoperatorio (agudeza visual, refracción, indicadores topográficos y estadificación en los queratoconos), valorando los datos previos a la cirugía, y a los tres meses posteriores y en la última revisión disponible; también la predictibilidad de la técnica quirúrgica mediante la localización de la incisión y de la posición final del segmento tanto en el plano XY como en su profundidad, empleando imágenes OCT de segmento anterior; así como la descripción de complicaciones intra y postoperatorias.

Resultados: Se intervinieron 50 ojos de 35 pacientes con ectasia corneal, predominando entre ellas los queratoconos (80%) sobre las degeneraciones marginales pelúcidas (14%), las ectasias post-LASIK (4%) y las ectasias tras cirugía corneal incisional (2%). Proporcionalmente se intervino en mayor medida a pacientes de origen extranjero (34.29% de los operados frente al 19.68% de extranjeros censados en el área), principalmente debido al alto número de queratoconos en hispanoamericanos.

Se asoció al implante de segmentos la mejoría la agudeza visual corregida y no corregida, y la refracción, disminuyendo en valores absolutos tanto la esfera como el cilindro y el equivalente esférico; todo ello a los tres meses de la intervención y a medio plazo. Se modificaron los indicadores topográficos de enfermedad, con disminución en aquellos indicadores de curvatura corneal central (indicando aplanamiento) y disminución en los indicadores de variabilidad de la curvatura central, aunque con resultados contradictorios en los marcadores de irregularidad, a los tres meses y a largo plazo. También se produjeron

modificaciones en la morfología topográfica de superficie anterior, y mejoró la clasificación del estadio de la enfermedad en los queratoconos.

Respecto a la predictibilidad, se obtuvieron coeficientes de correlación muy altos tanto en la localización de la incisión como en la localización del centro de los segmentos; buenos en la diferencia de proporción de espesor intentado y el conseguido en la incisión, y moderados en la profundidad del implante y en la correlación de los métodos de medida de grosores. Se detectó un error sistemático hacia la superficialización de los implantes. La realización del túnel fue paralela al punto de su inicio. Se detectaron como complicaciones intraoperatorias la perforación a cámara anterior, ligada a la curva de aprendizaje; y como postoperatorias, 3 roturas tardías de segmentos de área óptica de 5 mm, que sucedieron a partir del segundo año tras la cirugía, y un 40% de inversiones de astigmatismo (giro en el eje de al menos 40°) de los que 4 casos (8%) precisaron el explante de uno de los segmentos. Se obtuvo significación estadística de esta complicación asociada a la combinación de dos segmentos de 6 mm de zona óptica.

Conclusiones: El implante de segmentos de anillo intracorneales mediante técnica manual llevados a cabo en un hospital de nivel 1 es útil en el tratamiento de ectasias corneales de diferente origen, pues se asocia a mejoría de la agudeza visual, la refracción, los indicadores topográficos de enfermedad aplanando la córnea, a corto y a medio plazo. Además tiene una alta predictibilidad en cuanto a la posición del segmento. Se trata de una técnica segura, pues las complicaciones que han aparecido han sido de escasa entidad y ninguna irreversible, siendo las más destacables las perforaciones a cámara anterior, las roturas tardías de segmentos de 5 mm y las inversiones de astigmatismo en implantes de 2 segmentos en área de 6 mm.

2. ABSTRACT

Purpose: To evaluate the use of intracorneal ring segments using a mechanical implantation technique in patients with corneal ectasia and to demonstrate its association with vision improvement and corneal shape changes. In addition, to evaluate the safety and efficacy of the procedure, with scarce complications when is carried out in a district hospital.

Material and methods: Retrospective observational study in a district hospital in Servicio Madrileño de Salud (Spain), of patients with corneal ectasia who underwent intracorneal ring segment implants consecutively from March 2006 to May 2014. Clinical and epidemiological data were collected from medical charts, including visual acuity, refraction, topographic indices and morphology, keratoconus stages, before and three months after surgery, and at the last available visit. Incision location, segment location (center of segment and depth attending to OCT images) were used to assess predictability of surgical technique. Intraoperative and postoperative complications are described.

Results: 50 eyes from 35 patients with corneal ectasia were operated. Keratoconus (80%), pellucid marginal degeneration (14%), post-LASIK ectasia (4%) and post-RK ectasia (2%) were the causes of ectasia. There was a higher proportion than expected of foreigners who underwent surgery (34.29% of surgeries, while they are only 19.68% of the inhabitants) mainly because of increased rate of keratoconus in Latin American patients.

Association was found with improvement in uncorrected and best corrected visual acuity and refraction, including sphere, cylinder and spherical equivalent, three months postoperatively and in a medium-term follow-up. Topographic indices were modified, decreasing those about corneal central curvature (showing corneal flattening) and its variability, but with controversial results about regularity markers. Topographic morphology was also modified, and keratoconus stage improved.

About predictability, very high correlation coefficients were obtained in incision location and center of segment location; good correlation in attempted and achieved depth of incision, and moderate in depth of implants and in correlation of measurement methods. A systematic error occurred with a trend to superficial implantation of segments. Depth was maintained stable along the whole tunnel. Intraoperative complications included perforation into anterior chamber, linked to learning curve; postoperative complications include 3 late breaks of 5 mm segments at least two years after surgery, and astigmatism reversal in 40% of cases (turn of

40° or more), 4 eyes of them (8% of eyes) needed one segment explantation. There was a statistically significant association of this complication with implantation of two segments in a 6 mm optical zone.

Conclusions: Mechanical implantation of intracorneal ring segments in a district hospital is a useful treatment for different corneal ectasia, because it is associated with improvement in visual acuity, refraction, topographic indices showing corneal flattening, in short and medium-term. There is a high predictability about segment location. It is an effective and safe technique. Complications have not been severe nor irreversible. Main complications include perforations into anterior chamber, segment late breaks, and astigmatism reversal associated to couples of 6 mm optical zone segments.

II. INTRODUCCIÓN.

1. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1.1 ECTASIAS CORNEALES. DEFINICIÓN.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA.

1.3 ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS.

1.4 DIAGNÓSTICO.

1.4.1 Características Clínicas

1.4.2 Topografía Corneal

1.5 ESTADIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN.

1.6 TRATAMIENTO

1.1 ECTASIAS CORNEALES. DEFINICIÓN

Las ectasias corneales son patologías degenerativas de la córnea que en su historia natural causan pérdida de la agudeza visual debido a las aberraciones que causan en la imagen (principalmente por astigmatismo irregular y miopía) o a las complicaciones anatómicas secundarias que generan (cicatrización), pudiendo llegar incluso a la ceguera. Se caracterizan por deformidades de la córnea que producen adelgazamiento estromal y protrusión (1). Las principales ectasias corneales son el queratocono (la más frecuente), la degeneración marginal pelúcida, el queratoglobos, el queratocono posterior y la ectasia secundaria a cirugía refractiva corneal (2).

La historia natural del queratocono conlleva una afectación de todas las capas de la córnea. Se caracteriza por un inicial adelgazamiento estromal corneal paraxial no inflamatorio, que resulta a menudo en una distorsión corneal asimétrica (3) y una protrusión anterior de la misma, que suele ser bilateral. Esta protrusión anterior puede ocasionar alta miopía así como un astigmatismo irregular, acabando en una pérdida de agudeza visual y de sensibilidad al contraste. En casos avanzados se puede producir cicatrización estromal, así como en la membrana basal epitelial, con fragmentación, roturas, y cicatrización que determinan aún peores agudezas visuales. También se

pueden producir pliegues en endotelio que pueden llevar a estrías o a roturas del mismo desencadenando un edema o hydrops agudo (1,4,5).

La degeneración marginal pelúcida es una ectasia idiopática no inflamatoria, caracterizada por una banda de adelgazamiento corneal periférico (a 1 o 2 mm del limbo) en forma de semiluna, principalmente en su parte inferior, aunque hay descritos casos superiores. Difiere del queratocono en que esta zona de máximo adelgazamiento está típicamente por debajo de la ectasia, mientras que en el queratocono las dos zonas coinciden (1,6,7).

El queratoglobo es extremadamente raro, congénito, presentando un adelgazamiento y ectasia corneal de limbo a limbo con su máximo adelgazamiento en media periferia(8). El adelgazamiento es de hasta el 20% del grosor normal, con un aspecto globuloso de la córnea (1).

El queratocono posterior es una entidad rara, posiblemente una forma leve de disgenesia del segmento anterior, en la que hay una incurvación localizada de la cara posterior de la córnea, con o sin cicatrización acompañante. La cara anterior de la córnea no se suele afectar, por lo que alteración de la agudeza visual no es muy acusada (6,9).

La ectasia corneal tras cirugía refractiva es una entidad descrita por vez primera en 1998 (10). Después de la queratomileusis asistida por láser (LASIK), la córnea queda estructuralmente debilitada, no solo por la retirada de estroma corneal, sino también por la creación del flap en sí misma. Esto puede conllevar en algunos casos a un incurvamiento corneal progresivo, con o sin adelgazamiento paracentral asociado (11).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA.

El queratocono habitualmente comienza en la segunda década de la vida y progresa en las dos siguientes, cuando normalmente detiene su avance. Sin embargo, hay excepciones y puede aparecer antes o después y progresar en épocas tardías de la vida (1). Afecta igualmente a los dos géneros, y a todas las etnias. Las incidencias y prevalencias documentadas son muy variables, dependiendo principalmente de los criterios diagnósticos y del aparataje utilizado. Se considera una prevalencia en la población general de entre 50 y 200 casos por 100.000 habitantes, y concretamente

entre la población europea caucásica, de 54 por 100.000 habitantes, con una incidencia de entre 5 y 23 nuevos casos por 100.000 habitantes y año (1,4,12). En Estados Unidos en un estudio epidemiológico de 48 años se mostró que el queratocono afectaba a una persona de cada 2.000 con una incidencia de 2 nuevos casos al año cada 100.000 habitantes (13).

Algunos estudios han señalado una mayor incidencia en asiáticos que en caucásicos (7,5:1) (14), en población israelí (prevalencia de 2.34%) (15), en población rural india o en Arabia Saudí, aunque en estos tres últimos casos se ha sugerido la existencia de una alta consanguineidad como una de las causantes (4).

La degeneración marginal pelúcida (DMP) aparece entre la 3ª y la 5ª década de la vida, no hay casos familiares, y aparece en ambos sexos (16). Su incidencia y prevalencia son desconocidas, pero posiblemente estén subestimadas por estar muchas de ellas falsamente diagnosticadas como queratoconos debido a su semejanza clínica (17). En un estudio en la India sobre 1133 ectasias primarias, tan sólo un 3% resultaron ser DMP (17).

El queratoglobo es extremadamente raro, suele ser congénito, aunque se han descrito casos adquiridos asociados a hipertiroidismo o a diagnósticos previos de queratocono, así como un caso de asociación familiar de queratocono y queratoglobo (16). Los casos congénitos se asocian con el síndrome de Ehlers–Danlos tipo VI con más frecuencia que el queratocono (18), aunque no se ha asociado a atopia.

La ectasia post-LASIK tiene una incidencia estimada en diferentes estudios entre 0.017% y 0.6% de los intervenidos mediante esta técnica quirúrgica sin complicaciones intraoperatorias (19,20). Se han evidenciado diferentes factores de riesgo, entre los que destacan la predisposición a padecer ectasias (comprobada a posteriori en topografías prequirúrgicas sospechosas), el escaso resto de lecho estromal, la cantidad de córnea retirada (ratio de ablación), la baja paquimetría preoperatoria, la edad más joven y la alta miopía. Pese a todos los estudios, una cuarta parte de los pacientes afectados no tenían ningún factor de riesgo preoperatorio (19).

1.3 ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS.

Aproximadamente, entre un 6 y un 23,5% de los pacientes con queratocono tiene historia familiar positiva para esta enfermedad (4,21,22). Los familiares de los pacientes tienen un riesgo relativo de padecerla de entre 15 y 67 veces superior, comparado con personas sin historia familiar. La mayoría de los queratoconos familiares se heredan con un patrón autosómico dominante, aunque se han descrito casos con patrón autosómico recesivo, sobre todo en poblaciones con alta consanguinidad (4). El hecho de tener historia familiar no mostró diferencias significativas en gravedad y progresión respecto a los casos no familiares (23).

Los estudios de ligamiento basados en familias afectadas de queratocono han mostrado al menos 17 loci genómicos en 12 estudios diferentes. Muchos de ellos no se han reproducido en otros estudios, pero algunos sí que se repiten. La región 5q21.2-23.2 se ha mostrado en tres estudios (4,24–26), y dos más en 5q32-33 (4,25). Otras dos áreas que se repiten en estudios son 16q22.3-23.1 (26) y la 14q11.2 (25). Sin embargo, el conocimiento de estas áreas no ha llevado a una conclusión específica de genes afectados en ellas (4).

Los únicos genes que se han documentado son:

- VSX1 (Visual System Homebox 1): el gen VSX1 (OMIM 605020) se localiza en el cromosoma 20p11-q11, un locus de ligamiento conocido para la distrofia corneal polimorfa posterior (27), que a su vez ha sido descrita como asociada al queratocono (28). Se han demostrado dos mutaciones distintas de VSX1 que causan queratocono. Este gen codifica una proteína que actúa como un factor de transcripción, uniéndose al núcleo de la región de control del locus del cluster de genes del pigmento rojo y verde de los fotorreceptores retinianos. Curiosamente, este gen no se ha encontrado expresado en la córnea, sino tan solo en la retina y en tejidos craneofaciales embrionarios (29). Modelos murinos sin función de VSX1 no han mostrado alteraciones corneales (4).

- miR-184: los microRNA son pequeñas cadenas de RNA (19-25 nucleótidos) que se fijan a secuencias complementarias en el extremo 3' de RNA mensajero (mRNA) no traducido, y con ello provocan su degradación o el parón en la traducción del resto de la cadena de mRNA. Se ha hallado una familia con queratocono y catarata polar anterior asociados con una mutación en la región de origen del miR-184, en 15q22-q25, región que previamente había sido señalada en estudios de ligamiento. Este gen

se expresa ampliamente en la córnea y el cristalino. Se ha hipotetizado que al estar mutado falla en competir con miR-205 por unirse a dos genes: INPPL1 (inositol polifosfato fosfatasa-like 1) y ITGB4 (integrina beta 4), que se encuentran envueltos en la cicatrización corneal tras heridas, al ser componentes principales de los hemidesmosomas de la membrana basal epitelial corneal (30).

- DOCK9 (dedicador de citoquinesis 9) (OMIM 607325) codifica una proteína que activa la proteína G CDC42. Se encuentra en la región candidata por estudios de ligamiento 13q32, aunque tan solo se ha encontrado una familia involucrada (31).

- SOD1 (superóxido dismutasa 1) (OMIM 147450) se encuentra en 20p11.2 y codifica una enzima citoplasmática antioxidante, que actúa en defensa contra los radicales libres de oxígeno. Está aceptado el papel de la oxidación en la progresión del queratocono. Sin embargo, y pese a que a nivel celular se produce un daño en los queratoconos semejante a la ausencia de actividad de esta proteína, no se han podido demostrar mutaciones en ella. Además, mutaciones en SOD1 se han demostrado en esclerosis lateral amiotrófica familiar (ELA), enfermedad que no se asociado nunca a queratocono (32).

Los estudios de asociación genómica (GWAS, Genome-Wide Association Studies) ensayan desde cientos de miles a un millón de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en miles de individuos mediante tecnología de genotipado de DNA. Han servido para investigar la etiología genética de algunas enfermedades, como la distrofia corneal endotelial de Fuchs (4). Esta tecnología se ha aplicado a queratoconos, sin haber encontrado valor estadísticamente significativo. Se ha hallado discreta asociación con tres SNP: el rs495418, localizado cerca de RAB3GAP1, que codifica una subunidad catalítica de la GTPasa RAB3 en el cromosoma 2q21.3 y que ya se había asociado al síndrome de Warburg Micro (que afecta al desarrollo ocular y neural) (4,33), y el rs1014091 y el rs3735520, ambos asociados al gen HGF (hepatocyte growth factor), que ya había sido descrito como influyente en errores refractivos en la etnia china Han y en población caucásica (34,35).

También se han estudiado las copias de DNA de número variable (CNV), habiéndose encontrado duplicaciones y deleciones en el cromosoma 5q31.1-35.3 en una familia con queratocono HAD (36). Esta región ya había sido descrita en estudios de ligamiento, y también se había implicado en distrofias corneales granulares, lattice y de Reis Bucklers debido a mutaciones en el gen TGB1 (transforming growth factor beta1) (37).

Aunque la mayoría de los queratoconos se producen como una enfermedad aislada, se han descrito diferentes enfermedades asociadas en algunos casos (síndromes, oculares o enfermedades sistémicas), entre los que se incluyen el síndrome de Marfan, el prolapso de válvula mitral, retinopatía pigmentaria (4), amaurosis congénita de Leber(38) y síndrome de Down (39), así como colagenopatías (40) y el síndrome del párpado hiperlaxo (41). El 0,5 a 15% de los pacientes con síndrome de Down padecen queratocono, lo que quiere decir que su riesgo relativo es de 10 a 300 veces el de la población normal (39). El 35% de los pacientes con amaurosis congénita de Leber, que se hereda de modo autosómico recesivo, padecen queratocono (39). Entre los pacientes con conectivopatías se han documentado la osteogénesis imperfecta (en la que se afecta el colágeno tipo 1), el síndrome de Ehler-Danlos tipo IV, el síndrome GAPO y el prolapso de la válvula mitral (40,42–44).

Además, se han implicado factores ambientales que pueden contribuir a la formación o progreso del queratocono, principalmente los asociados con el frotamiento crónico de los ojos (3,45). Este frotamiento parece ser origen de la vinculación del queratocono con la atopia (6), así como con el síndrome de Down, la amaurosis congénita de Leber y el síndrome del párpado hiperlaxo (floppy eyelid syndrome) (46). Este último caso puede suceder en pacientes no obesos, y el queratocono es más frecuente en el lado del párpado más afectado (41). Aunque también se ha visto vinculado, el ser portador de lentes de contacto duras de PMMA parece ser una causa infrecuente de queratocono (47). El género y el estatus hormonal en las mujeres no parecen influir en la progresión (48).

La etiología de la degeneración marginal pelúcida es desconocida (17).

El queratoglobos se trata de una enfermedad rara de herencia autosómica recesiva (49).

El origen de la ectasia post-LASIK parece ser diferente al del queratocono, según evidencias histopatológicas, ultraestructurales y bioquímicas. Se considera el equivalente biológico de una disrupción interfibrilar de un material compuesto, lo que sucede en córneas debilitadas biomecánicamente cuando su estabilidad estructural es dañada por la cirugía refractiva (50,51). Las diferentes condiciones que llevan a esta situación son solo parcialmente comprendidas, y las conocemos como “factores de riesgo” (52).

Los mecanismos bioquímicos que generan el queratocono siguen siendo pobremente entendidos. La composición del colágeno corneal se ha demostrado normal (53). Por

el contrario, se cree que traumatismos crónicos repetidos de baja intensidad están detrás del origen del problema (49). Las erosiones epiteliales producen un aumento de la interleukina-1 (IL-1) que a su vez es capaz de producir apoptosis en los queratocitos, lo que conlleva pérdida de volumen corneal (54). También se ha postulado que alteraciones intrínsecas de la función enzimática presente en córneas queratocónicas al combinarse con traumatismos repetidos pueden acabar en la apoptosis de los queratocitos del estroma anterior. Estas alteraciones enzimáticas incluyen descensos en los niveles de antiproteasas, como la $\alpha 2$ macroglobulina (40,55). Es por ello que la alteración de la expresión de genes apoptóticos, el aumento de los receptores queratocíticos de IL-1, y el descenso en la densidad de queratocitos se han implicado en este proceso (56). Esto podría explicar el frotamiento ocular como un desencadenante de un proceso bioquímico genéticamente predispuesto (57).

1.4 DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico de las ectasias se basa en características clínicas en el examen en lámpara de hendidura, y en el aspecto videoqueratoscópico (topográfico) de la córnea.

1.4.1. Características clínicas.

Las características clínicas del queratocono incluyen el adelgazamiento focal, la protrusión, la aparición de estrías de Vogt (líneas verticales en estroma profundo y membrana de Descemet, paralelas al eje del cono que desaparecen con una ligera presión sobre ellas), depósito de hierro en las células basales epiteliales en forma de anillo por debajo de la protrusión (anillo de Fleischer), cicatrización corneal, queratometrías elevadas e irregulares. También pueden aparecer nervios corneales engrosados. El adelgazamiento corneal produce astigmatismo irregular, miopía y protrusión de la córnea, conllevando una pérdida en la calidad de visión. Otro signo que puede aparecer es el signo de Munson, que aparece en casos evolucionados y consiste en una deformación del párpado inferior en forma de V que produce la protrusión de la córnea en la mirada inferior. Estos casos avanzados pueden sufrir un desgarro en la membrana de Descemet, lo que produce una imbibición súbita de humor acuoso en el estroma que produce una opacidad corneal, con pérdida visual acompañante. Esta condición se conoce como “hydrops” o hidropesía aguda, y puede durar de semanas a meses. Es característico también el reflejo “en tijera” o en “gota de aceite de Charleux” al realizar la retinoscopia en midriasis (1). La afectación suele ser

bilateral aunque frecuentemente asimétrica (3). Los casos más avanzados suelen implicar un grado mayor de asimetría (58), siendo el ojo más grave el que ha tenido más probabilidad de ser el que ha sufrido un mayor rascado o un traumatismo previo (3).

En la evolución natural de la enfermedad, según mostró a lo largo de 8 años el Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK), se produce un aumento lento pero constante de la curvatura corneal, habiéndose considerado factores de riesgo independientes la edad más joven y la raza no blanca (59). Esto conlleva un empeoramiento de la mejor agudeza visual corregida (BCVA), más marcada con bajo que con alto contraste, ya que perdieron de media dos letras en alto contraste y cuatro en bajo contraste, con un 19% de los pacientes perdiendo 10 letras o más en alto contraste, y un 31% en bajo contraste. La K más plana aumentó 1.6 D con un 24% de los pacientes aumentando 3.0 D o más. A los 8 años hubo un 20% de casos de cicatrización corneal, siendo factores de riesgo la edad joven, mayor incurvación y tinción corneal, ser portador de lentes de contacto, y tener peor agudeza visual (AV) con bajo contraste (60). En este estudio se demostró una mala calidad de vida asociada a la visión, que empeoraba con el tiempo (60–62)

La DMP, sin embargo, se comporta de modo diferente. El término “pelúcida” quiere decir “claro”, refiriéndose a que en estos casos no hay estrías de Vogt o anillo de Fleischer, además de que la cicatrización estromal es leve salvo que se produzca un episodio de hydrops agudo. Se produce un astigmatismo irregular, típicamente contra la regla, que produce una pérdida tanto de la mejor agudeza visual no corregida (UCVA) como corregida (BCVA) (1,6,7). Suele ser bilateral, aunque de afectación asimétrica (1).

El queratoglobo presenta un adelgazamiento y ectasia corneal de limbo a limbo con su máximo adelgazamiento en media periferia (8). El adelgazamiento es de hasta el 20% del grosor normal (1). Se distingue de la megalocórnea y del glaucoma congénito en que el diámetro corneal no está aumentado (1). En estos casos se produce un auténtico estiramiento de la cornea con aumento de su superficie, con riesgo de rotura corneal espontánea o con mínimos traumatismos, especialmente si se asocia a esclera azul o enfermedad del tejido conectivo. Es muy frecuente el hydrops agudo (6,8).

La ectasia post-LASIK se caracteriza por la aparición tardía tras una cirugía refractiva sin complicaciones de una deformación corneal estructural que lleva a una inestabilidad óptica y refractiva. Los signos clínicos incluyen un adelgazamiento

estromal, incurvamiento corneal anterior y posterior, aumento progresivo de la miopía, astigmatismo irregular y aberraciones corneales, seguidos de pérdida en la agudeza visual no corregida y corregida (52,63). Se ha propuesto una clasificación clínica en 4 grados divididos por los percentiles 25, 50 y 75 de la mejor agudeza visual corregida, que ha sido consistente con las diferentes variables clínicas de la ectasia post-LASIK (aumento de la K postoperatoria, equivalente esférico, pérdida visual y ratio de tejido retirado) y ha mostrado ser útil como guía pronóstica y de tratamiento (52,64).

1.4.2. Topografía corneal.

La topografía corneal (o videoqueratoscopia asistida por ordenador) basada en disco de Plácido ha sido a lo largo de veinticinco años el medio más útil y extendido para detectar cambios corneales precoces y pequeñas diferencias en la progresión de la enfermedad en su seguimiento. Se ha basado en las alteraciones que era capaz de medir en la superficie corneal anterior. En los últimos años han aparecido nuevas técnicas basadas en fotografía por lámpara de hendidura (Orbscan I y II®) o por cámara de Scheimpflug (Pentacam®, Galilei®) que han aportado mediciones de la superficie corneal posterior, paquimetrías y volumen corneal (5).

El análisis de la superficie corneal anterior en el queratocono a través del mapa topográfico muestra una incurvación corneal focal en periferia o media periferia generalmente inferior, coincidente con la zona de protrusión cónica con un alto valor dióptrico, rodeado de una zona de curvatura progresivamente decreciente. Los astigmatismos son asimétricos, con el hemimeridiano inferior más profundo (asimetría vertical) y una angulación entre los dos hemimeridianos (5). Estos mapas topográficos se han empleado en escala absoluta con un patrón de colores estandarizado con saltos de color entre 0.5, 1 y 1.5 D, de acuerdo al Instituto de Estandarización Nacional Americano, habiéndose demostrado no haber diferencias en los diagnósticos entre los tres escalones; y dado que el error estándar en la curvatura de un grupo normal de córneas en un estudio fue 1.59 D, se ha recomendado los saltos de color cada 1.5 D (65). Aunque el tipo de estudio para su valoración y diagnóstico ideal es el de topografías axiales (también llamadas sagitales), se aprecia mejor el patrón topográfico utilizando mapas tangenciales, que marcan mejor los cambios locales. La combinación con mapas de elevación y paquimétricos son una excelente herramienta diagnóstica (65).

Hay diferentes patrones de incurvación topográfica en el queratocono (1,66), que son (Ilustración 1):

-Redondo: patrón circular que ocupa el centro.

-Oval: patrón que ocupa el centro con un eje menor de 2/3 del eje mayor.

-Lazos ("bow tie") implican un patrón oval con un estrechamiento menor a un tercio de la anchura de los dos lóbulos. Estos lazos pueden ser simétricos si el lóbulo menor de ellos es mayor de 2/3 del área del mayor, y asimétricos si no lo es. Y son de "eje inclinado" ("skewed axis"), si la diferencia angular entre el eje más curvo de los dos lóbulos es menor a 150°.

-Incurvamiento superior: cuando un área de tamaño al menos el 10% del área de los 2/3 centrales se encuentra por encima del meridiano horizontal; e incurvamiento inferior cuando esto sucede por debajo del mismo.

-También hay patrones de apertura inferior, en "mariposa", en "pinzas de cangrejo" o juncional (cierre sobre el centro de un patrón muy inclinado) (1,66,67).

La clasificación en estos patrones ha demostrado ser útil y repetible inter e intra observador, empleando un topógrafo TMS-1 (Tomey Corp, Waltham, USA). En la población normal, el patrón más frecuente es el redondo, seguido del lazo simétrico y del oval (67). Entre los queratoconos, según un estudio con 532 ojos afectados en Nueva Zelanda el patrón más frecuente fue el lazo asimétrico (28%) seguido del redondo (18%) y la incurvación inferior (17%) (22)

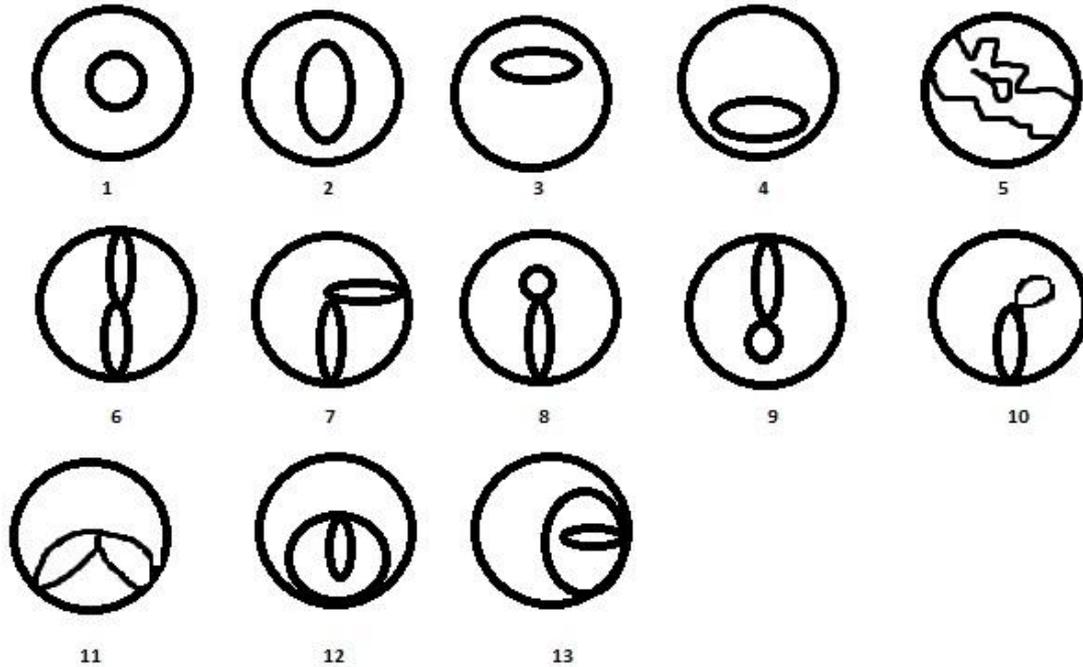


Ilustración 1. Esquema de los patrones topográficos en queratocono. (1)Redondo (2) Oval (3)Incurvamiento superior (4)Incurvamiento inferior (5)Irregular (6)Lazo simétrico (7)L. simétrico inclinado (8)L. asimétrico superior (9)L. asimétrico inferior (10) L. asimétrico inclinado (11) Mariposa (12) Pinza de cangrejo (13)Juncional (tomado de 1,66)

En la DMP sin embargo hay un patrón típico en “mariposa” o en “pinza de cangrejo” con un aplanamiento en el eje vertical, central y superiormente, y un significativo incurvamiento horizontal y alrededor de la zona de adelgazamiento, con astigmatismo contra la regla. No debe ser usado como único criterio diagnóstico, ya que se han mostrado otras patologías con un patrón semejante. Algunos queratoconos con conos muy inferiores, o casos de degeneración marginal de Terrien pueden asemejarse. Por tanto, se debe acompañar esto de datos paquimétricos y biomicroscópicos (1,6,7,17,68,69).

La asfericidad corneal es un índice cuantitativo para describir la forma de la superficie corneal anterior. Esta se puede ajustar a un radio apical (r_0) y la asfericidad (Q) que caracteriza el cambio gradual de la curvatura desde el centro hacia la periferia, siendo $Q=0$ la esfera perfecta. Valores positivos de Q muestran superficies oblatas, y negativos superficies prolatas. El valor de Q aceptado en sujetos jóvenes normales es de $-0,23 \pm 0,08$ (elipsoide prolato) (5). En los queratoconos se produce un prolatismo acentuado (valores más negativos a mayor progresión (70)). En la DMP sucede al contrario, la córnea tiende a hacerse oblata (Q más positiva), y se ha establecido un

punto de corte para diferenciarlo de córneas normales de $-0,07$ (sensibilidad y especificidad de 93%) (17).

Se han desarrollado otros índices y descriptores que caracterizan la forma corneal. El CIM (medida de la irregularidad corneal) se obtiene por un algoritmo propiedad de Carl Zeiss Meditec AG (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemania). Es mayor cuanto mayor probabilidad de tener una córnea patológica (normal de 0,03 a 0,68, límite de 0,69 a 1,09, y anómalo por encima de 1,10) (71). El MTK (queratometría tórica media) se deriva de datos de elevación, al comparar la córnea analizada con su esfera mejor ajustada (BFS). A mayor valor, mayor toricidad (71). El SRI (índice de regularidad de superficie) intenta representar fluctuaciones localizadas de la superficie corneal a lo largo de un meridiano en la córnea central. Se correlaciona directamente con la mejor agudeza visual corregida. Se considera normal por debajo de 1,55 (72). El PCA (agudeza corneal prevista) es un dato que da información sobre la calidad óptica corneal en los 3.0 mm centrales. Forma parte del sistema diagnóstico de Holladay en los topógrafos EyeSys (EyeSys Vision, Houston, Tx, USA)(73). El SAI (índice de asimetría de superficie) es un sumatorio de las diferencias entre puntos equidistantes del centro a 180° entre sí, en 128 diferentes meridianos. El valor es 0 en superficies simétricas, y aumenta al volverse asimétrica la córnea (74–76).

También existen software y algoritmos con sistemas de cribado y detección precoz, incorporados los topógrafos (5). El análisis corneal Pathfinder se encuentra en los topógrafos Atlas (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Alemania) para detectar topografías irregulares compatibles con queratocono, empleando el CIM, MTK y el factor de forma (factor de forma = $-Q$) (5,71). Hay un algoritmo desarrollado por Rabinowitz que emplea la queratometría central (K) y el índice I-S (que valora la asimetría dióptrica corneal entre las mitades inferior y superior) que considera sospecha de queratocono si uno de los dos datos están por encima de 2 desviaciones estándar (DS) de la media, y queratocono si uno de los dos está 3 DS por encima de la media (77). Esto fue modificado por McDonnell, que estableció el criterio de queratocono en K central de 47.2, índice I-S igual o por encima de 1.4 y una diferencia keratométrica entre ambos ojos de 1 D (78). Los criterios de Maeda se basan en el índice de queratocono (KCI) basado a su vez en el análisis de 8 índices del mapa corneal y un árbol de decisiones binario (79), que cuando es superior a 0% se codifica con “similaridad a queratocono”, con una sensibilidad y especificidad del 98 y 99% respectivamente (75,80). El índice de porcentaje de queratocono (KISA%) se incorpora en los topógrafos TMS (Tomey Corp, Nagoya, Japón), y usa el valor de K (media ponderada

del valor dióptrico paracentral), índice I-S, toricidad corneal y valor de la toricidad corneal no ortogonal (SRAX) según la fórmula

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

Cuando KISA% es mayor de 100 se considera susceptible de queratocono y es muy sensible y específico en separar córneas normales de queratocónicas (77,81,82). El índice de predicción de queratocono (KPI) se obtiene de otros 7 parámetros: SimK (queratometría simulada), DSI (índice de sector diferencial), OSI (índice de sector opuesto), CSI (índice centro/alrededor), SAI, IAI (índice de astigmatismo irregular), y AA (porcentaje de área analizada) según la fórmula:

$$KPI = 0.30 + 0.01 (-41.23 - 0.15 \times DSI + 1.18 \times OSI + 1.49 \times CSI + 4.13 \times SAI - 0.60SimK1 + 1.08 \times SimK2 - 3.74 \times IAI + 0.10 \times AA)$$

Valores por encima de 0.38 se consideran patológicos con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 100% (75,83). Otros descriptores de aparatos específicos como el Pentacam® (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Alemania) se han desarrollado con algoritmos propietarios, como los índices de variación de superficie, índice de asimetría vertical, índice de queratocono, índice de centro de queratocono, coeficientes de aberración, índices de descentrado y asimetría de alturas (5,84).

El análisis digital de la imagen proyectada por discos de Plácido ha demostrado ser una herramienta válida para el diagnóstico del queratocono, evitando el uso de datos obtenidos indirectamente (85), pese a que la repetibilidad de los índices presenta un mayor error estándar en pacientes con queratocono que en córneas normales, en tomas realizadas en la misma visita, y entre visitas, con el topógrafo TMS-1 (Tomey Corp) (76). Importando con un software externo (OSUCTT®, Ohio State University, Columbus, OH, USA) las mediciones de 3 topógrafos (Alcon EyeMap, TMS-1, Keratron) y valorando diferentes índices, se han conseguido buenas correlaciones con los índices de los aparatos nativos, pero esta correlación decaía al comparar algunos índices entre los diferentes aparatos (no comparables) (86).

En el análisis de la cara posterior corneal en el queratocono han mostrado ser factores de despistaje la elevación y la curvatura; concretamente la máxima elevación posterior en los 5 mm centrales (87) y el ratio entre esta y la esfera mejor ajustada (best fit sphere, BFS) posterior (1.874+/-0.532 en queratoconos y 1.103+/-0.462 en sospechas)(88). También valores de la BFS posterior por encima de las 54.0 D deben ser sospechosos si la BFS anterior está en rango de normalidad (89).

El análisis aberrométrico corneal, concretamente el de la cara anterior, ha demostrado su efectividad en el diagnóstico y en su estadificación (90). Un coma vertical elevado o valores altos del RMS (root mean square) del coma-like se han asociado a queratoconos o casos sospechosos (90,91). Estas aberraciones de alto orden se han empleado para la clasificación en estadios y la detección (90). También la aberrometría de la cara posterior ha sido útil, concretamente el RMS del coma primario anterior/posterior (17,66,92). En cualquier caso, es más útil la aberrometría corneal que la total del ojo, ya que se puede hacer un análisis exhaustivo sin la limitación del área pupilar (5).

El estudio paquimétrico se considera hoy fundamental, y es realizado gracias a los sistemas Scheimpflug, OCT, o los basados en lámpara de hendidura. Tanto los mapas que muestran la morfología de las áreas más delgadas, como el desplazamiento del punto más fino respecto al centro, así como el porcentaje de incremento de grosor desde el punto más fino hacia la periferia y el porcentaje de variación de las curvas anterior y posterior centradas en el punto más fino, son capaces de mostrar casos sospechosos que no habían sido detectados con tecnología de disco de Plácido (93). También se ha encontrado una morfología característica en “donut” en las medidas del grosor del epitelio corneal alrededor del cono (94).

El volumen corneal se ha identificado recientemente como un factor de despistaje para queratocono. En Pentacam, concretamente las córneas normales tuvieron $60.83 \pm 3.27 \text{ mm}^3$, y los queratoconos moderados $57.98 \pm 2.65 \text{ mm}^3$ (70).

La biomecánica corneal es más difícil de estudiar, y solo hay un aparato actualmente comercializado para esto, que es el ORA (Ocular Response Analyzer, Reichert Inc, Buffalo, NY, USA) que analiza la reacción de la córnea a un proceso de aplanación bidireccional, obteniéndose dos índices, la histéresis corneal (CH), relacionada con la viscosidad corneal, y el factor de resistencia corneal (CRF) obtenido mediante un algoritmo propietario, y que está en relación con la elasticidad de la córnea. Ambos se encuentran reducidos en el queratocono (95).

No se deben olvidar diferentes artefactos que pueden llevar a un error de diagnóstico, como posición incorrecta del paciente durante la topografía, ya que la presión palpebral según la posición de la mirada puede alterar la superficie anterior. Otros errores pueden venir del moldeamiento corneal inducido por lentes de contacto, especialmente por las RGP (rígidas gas permeables), que deben haberse retirado 3 semanas antes de la exploración; y por inestabilidad de la película lagrimal que puede producir epitelopatías que alteren la toma de resultados, por lo que es conveniente

tomar las imágenes topográficas nada más parpadear (5). Otro problema es la falta de comparabilidad entre índices tomados con diferentes aparatos. Datos tomados con 3 topógrafos diferentes pero analizados con un sistema común mostraron consistencia respecto a los aparatos nativos, pero algunas diferencias en los mismos índices de diferentes topógrafos (86).

En cualquier caso, ninguna prueba en sí misma es diagnóstica al 100%, y deben analizarse cuidadosamente la combinación de varias de ellas, desde la anamnesis, pasando por la exploración en lámpara de hendidura, hasta las diferentes exploraciones e índices topográficos. De hecho, ya se emplean sistemas automatizados de clasificadores de árbol de decisión, que basándose en fotografía Scheimpflug (Galilei, Ziemer Ophthalmic Systems AG, Port, Suiza), y a través de 55 parámetros diferentes, han sido capaces de discriminar entre ojos normales y queratoconos con una sensibilidad del 100% y especificidad del 99.5%, y entre ojos normales y formas fruste de queratocono con sensibilidad del 93.6% y especificidad del 97.2%. Las variables más discriminantes mostraron ser la asimetría en la asfericidad posterior (índice de asimetría de asfericidad) con punto de corte para queratocono de 34.5 μm y para forma fruste de 21.5 μm ; y el volumen corneal, con punto de corte para forma fruste de 30.8 mm^3 (96). Otros sistemas automatizados de clasificación se han empleado mezclando fotografía Scheimpflug y disco de Plácido (topógrafo Sirius, CSO, Florencia, Italia) con también excelentes resultados de discriminación (97–99).

1.5 ESTADIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN

Se han intentado numerosas clasificaciones del queratocono, principalmente encaminadas en primer lugar a la discriminación de los casos sospechosos; en segundo lugar al tratamiento adecuado en cada estadio; y en tercer lugar al pronóstico. Otra utilidad de las mismas ha sido la validación de diferentes índices como métodos de discriminación.

La clasificación más utilizada ha sido hasta los últimos años la de Rabinowitz (79) (Tabla 1), o la de Amsler-Krumeich (66,100) (Tabla 2), basada en datos clínicos y topográficos de disco de Plácido. Con la aparición de nuevos sistemas de topografía y aberrometría, se han desarrollado clasificaciones que combinan aberraciones de alto orden con la anterior (Tablas 3 y 4) (90,101). Y actualmente, y con finalidad principalmente terapéutica para el implante de segmentos intraestromales, se han desarrollado clasificaciones basadas también en la morfología, como la SAANA y la de Alfonso, y otras basadas en la agudeza visual corregida preoperatoria, como la de Alió y Vega-Estrada (Tabla 5) (91,102), que complementan las anteriores.

Tabla 1. Clasificación de Rabinowitz(79)

Queratocono	Adelgazamiento estromal y uno de: estrías de Vogt o anillo de Fleischer o signo de Munson o “tijeras” en retinoscopia
Queratocono precoz	No signos en lámpara de hendidura. “Tijeras” en retinoscopia y topografía en lazo asimétrico con ejes inclinados
Sospecha de queratocono	No signos en lámpara de hendidura. No “tijeras” en retinoscopia. Topografía en lazo asimétrico con ejes inclinados
Normal	No signos en lámpara de hendidura. No “tijeras” en retinoscopia. No topografía en lazo asimétrico con ejes inclinados

Tabla 2. Clasificación de Amsler Krumeich del queratocono(66,100)

Grado	Km (SimK)	Paquimetría (μm) mínima	Miopía o astigmatismo inducido	Otras
4	>55	200	No medible	Cicatriz corneal
3	53-55	300 – 400	[- 8,-10]D	No cicatriz
2	48-53	>400	[-5,-8]D	No cicatriz
1	<48	>500	Miopía o astigmatismo inducido <5.0D	Incurvamiento excéntrico

Tabla 3. Modificación de Alió-Shabayek basada en la aberrometría de la clasificación de Amsler Krumeich del queratocono(90)

GRADO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Grado I	K central ≤ 48 D Aberración comática 1.5 a 2 μm No cicatrices
Grado II	K central > 48 D ≤ 53 D Aberración comática 2.5 a 3 μm No cicatrices Paquimetría mínima >400 μm
Grado III	K central ≤ 58 D Aberración comática 3.5 a 4 μm No cicatrices Paquimetría mínima >300 μm ≤ 400 μm
Grado IV	K central > 58 D Aberración comática > 4.5 μm Cicatrices corneales Paquimetría mínima < 300 μm

Tabla 4. Esquema de estadificación de Keratoconus Severity Score (KSS)(101)

GRADO KSS	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
0	No afecto. Topografía normal Requerido: No cicatrices No signos en lámpara de hendidura de queratocono Patrón sagital típico Potencia corneal media (ACP) ≤ 47.75 D Error RMS HOA ≤ 0.65
1	No afecto. Topografía atípica Requerido: No cicatrices No signos en lámpara de hendidura de queratocono Patrón sagital atípico: patrón irregular o lazo asimétrico superior o inferior o incurvamiento superior o inferior no mayor de 3.0 D de la ACP Potencia corneal media (ACP) ≤ 48 D Error RMS HOA ≤ 1.00
2	Topografía sospechosa Requerido: No cicatrices No signos en lámpara de hendidura de queratocono Patrón sagital con áreas aisladas de incurvamiento: patrón de incurvamiento superior, o inferior o central Características adicionales: Potencia corneal media (ACP) ≤ 49.0 D o Error RMS HOA $> 1 \leq 1.50$
3	Afectado. Enfermedad leve Requerido: No cicatrices Posibles signos en lámpara de hendidura de queratocono Patrón sagital consistente con queratocono Características adicionales: Potencia corneal media (ACP) ≤ 52.0 D o Error RMS HOA $> 1.50 \leq 3.50$
4	Afectado. Enfermedad moderada Requerido: Debe haber signos en lámpara de hendidura de queratocono Patrón sagital consistente con queratocono Características adicionales: Potencia corneal media (ACP) > 52.0 D ≤ 56.0 D o Error RMS HOA $> 3.50 \leq 5.75$ o Cicatrización corneal grado CLEK hasta 3.0
5	Afectado. Enfermedad grave Requerido: Debe haber signos en lámpara de hendidura de queratocono Patrón sagital consistente con queratocono Características adicionales: Potencia corneal media (ACP) > 56.0 D o Error RMS HOA > 5.75 o Cicatrización corneal grado CLEK mayor de 3.5

Tabla 5. Gradación según la agudeza visual corregida preoperatoria(91,102)

GRADO	Agudeza Visual Corregida Preoperatoria
I	$\geq 0,90$
II	$0,90 > II \geq 0,60$
III	$0,60 > III \geq 0,40$
IV	$0,40 > IV \geq 0,20$
Plus	$< 0,20$

También se ha descrito una clasificación de la ectasia post-LASIK basado en los percentiles 25, 50 y 75 de la agudeza visual corregida (0.05, 0.15 y 0.3 respectivamente), que dividen a los pacientes en 4 grados, y que refleja las diferencias en equivalente esférico, variación de la queratometría media desde la cirugía, la pérdida de agudeza visual corregida y el ratio de tejido corneal retirado (52). Esta clasificación se ha mostrado útil en las decisiones terapéuticas (64).

1.6 TRATAMIENTO

El manejo del **queratoglobos** es esencialmente con gafas, dados los riesgos de la cirugía o del empleo de lentes de contacto rígidas. Si se precisa cirugía para tratar una perforación espontánea, entonces está indicado el uso de un procedimiento lamelar tectónico de limbo a limbo, sobre el que posteriormente se puede realizar una queratoplastia penetrante (1,6,103).

El tratamiento clásico del **queratocono** y la **degeneración marginal pelúcida** ha consistido en primer lugar en la utilización de ayudas ópticas. Las gafas no suelen ser útiles, salvo en casos leves poco evolucionados. La principal ayuda óptica han sido las lentes de contacto, principalmente las lentes rígidas gas permeables (RGP), que obtienen mejores agudezas visuales. Otras lentes de contacto empleadas han sido las lentes blandas tóricas, las blandas de diseño customizado por frente de ondas o topografía, los piggy-back (normalmente, una lente rígida gas permeable colocada sobre una blanda), las lentes híbridas y lentes esclerales o semiesclerales de gran diámetro. Pero estos tratamientos también se han asociado a cicatrización corneal (60,104,105).

Hasta hace pocos años, el único tratamiento posible en casos evolucionados que ya no toleraban lentes de contacto era el trasplante de córnea, concretamente la queratoplastia penetrante (1,49). Las indicaciones generalmente aceptadas han sido baja visión con la mejor corrección posible, intolerancia a las lentes de contacto, y adelgazamiento extremo de la córnea(106). Con estas indicaciones, en el CLEK (iniciado en 1995), un 12% de los 1065 pacientes con **queratocono** seguidos durante 8 años precisó queratoplastia (107). Aunque los resultados de una queratoplastia penetrante puedan ser buenos, es una técnica con numerosos riesgos, como el elevado astigmatismo postoperatorio, anisometropía, infecciones, rechazo, catarata o glaucoma (106). En los últimos años han aparecido tres nuevas técnicas que pueden insertarse en el camino de un queratocono antes de su paso a una queratoplastia penetrante, llegando incluso a impedir su necesidad. Estas técnicas son el reforzamiento de la fuerza del colágeno corneal mediante riboflavina estimulada con rayos ultravioleta (cross-linking, CXL); el implante de segmentos de anillo intracorneales (ICRS); y la queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK) (106).

A partir de la segunda mitad de la década de los 90, se comenzó a utilizar una técnica quirúrgica en queratoconos progresivos o en aquellos intolerantes a lentes de contacto, que consistía en implantar segmentos de anillo intracorneales (108–110). Se basan en el principio de Barraquer de que la adición de espesor en la córnea en su periferia produce un aplanamiento en la parte central de la misma. La situación de estos segmentos en la zona corneal de curvatura más plana provoca una incurvación en dicha zona, provocando por acoplamiento el aplanamiento en el área corneal perpendicular. El resultado correctivo es proporcional al grosor del segmento e inversamente proporcional al diámetro del mismo (111–113). Al principio se emplearon anillos casi completos con el fin de mejorar miopías (114–116), para posteriormente emplearse en forma de segmentos de menor tamaño para la corrección de queratoconos (109,110,117). El objetivo de este tratamiento es la regularización de la superficie corneal, consiguiendo con ello la mejoría de la agudeza visual, la disminución en las aberraciones, la posibilidad de poder adaptar de nuevo lentes de contacto que previamente no era posible, y retrasar la necesidad de una queratoplastia (118). Estos ICRS tienen un efecto reversible al retirarlos, volviendo al estado refractivo y a la agudeza visual preoperatoria (119,120).

En numerosos estudios se ha mostrado mejoría con implante de ICRS en la agudeza visual de pacientes con queratocono, tanto no corregida como con la mejor corrección, así como una disminución en el equivalente esférico, la queratometría y el astigmatismo topográfico y refractivo (7,20,102,108,111,120–138). Además, pueden

retrasar, si no suprimir, la necesidad de ir a un trasplante (108,121,126–130,134,139); y pueden convertir a una persona no tolerante en una tolerante de nuevo a las lentes de contacto al normalizar el perfil corneal (117).

Hay diferentes modelos de segmentos de anillo comercializados (Tabla 6). Los Intacs (Addition Technology, California, USA) tienen una longitud de arco de 150° y un diámetro interno en dos clases: Intacs, de sección hexagonal, (6.77 mm); e Intacs SK, de sección elíptica (6 mm), con grosores entre $250\ \mu\text{m}$ y $450\ \mu\text{m}$. Otros modelos se basan en los anillos tipo Ferrara, comercializados como KeraRing (Mediphacos, Belo Horizonte, Brasil), FerraraRing (AJL, Vitoria, España y previamente VisionTech, Belo Horizonte, Brasil) y CornealRing (VisionTech, Belo Horizonte, Brasil), que son de sección triangular, y comercializados en distintos diámetros de zona óptica (5 mm y 6 mm), y diferentes longitudes de arco (desde 90° hasta 210°). Sus grosores (distancia desde la base hasta la punta) van desde $150\ \mu\text{m}$ a $350\ \mu\text{m}$; y la anchura de la base es de $600\ \mu\text{m}$ para los ICRS de zona óptica de 5 mm, y $800\ \mu\text{m}$ en los de zona óptica de 6 mm. Su diámetro interno es de 4.4 mm para los modelos de área óptica de 5 mm de FerraraRing y KeraRing, 4.7 mm para CornealRing, y 5.6 mm en los modelos de área óptica de 6 mm de Ferrara y Kera. Todos ellos tienen en común que están fabricados con polimetilmetacrilato (PMMA), presentan agujeros en sus extremos para su manipulación, y se implantan entre un 70 y un 80% del espesor corneal. Y se diferencian, además de en la forma de su sección, en la inclinación de la base (FerraraRing y KeraRing son paralelas a iris, y CornealRing e Intacs son inclinadas, más paralelas a la curvatura de la córnea); entre los de sección triangular, Cornealring tiene el vértice superior redondeado, y se trata de un triángulo escaleno, no isósceles, como KeraRing de zona óptica de 6 mm (KeraRing SI6), que es un triángulo escaleno de vértice superior truncado (111). Aquellos ICRS con bordes redondeados parecen dispersar menos la luz y por tanto generar menos halos que los que tienen ángulos marcados. Cuanto más próximos al eje visual, también aumenta la probabilidad de tener halos y deslumbramiento.

Hay series demostrando que KeraRing tiene una mejoría en la agudeza visual mayor que Intacs, posiblemente por su mayor efecto al estar más cerca del centro (140). Y otras en las que anillos de Ferrara no eran mejores que Intacs pero tenían más dispersión de la luz y menor sensibilidad al contraste (el modelo de zona óptica de 5 mm) (132). También se ha mostrado completa equiparabilidad en pronóstico visual, queratometría, refracción, topografía y aberraciones de alto orden entre Intacs SK y KeraRing de zona óptica de 6 mm (133). Y la extensión de la longitud de arco del

ICRS también ha sido valorada. El implante de un solo ICRS de Ferrara de zona óptica de 5 mm de 210° ha demostrado un efecto similar a la utilización de otros ICRS en cuanto a mejora de la agudeza visual, queratometría y equivalente esférico. El efecto sobre el cilindro queratométrico parece ser menor, pero mayor su descenso de la K media y la asfericidad (129,138). No hay estudios randomizados que saquen conclusiones definitivas respecto a los diferentes modelos de ICRS (117). Existen también anillos de circunferencia completa que se insertan en un bolsillo intracorneal centrados en la pupila. Son los Myring ICR (Dioptex GmbH, Linz, Austria), y que han mostrado mejorías en agudezas visuales corregidas y no corregidas, en la esfera y cilindro refractivos, en la queratometría media y en astigmatismo corneal, así como en el coma primario. No se mostraron cambios en las características biomecánicas con el ORA®, y empeoró la aberración esférica, posiblemente por la influencia que el pequeño tamaño de los implantes genera sobre la asfericidad. La magnitud de estas mejoras es superior a los resultados obtenidos con ICRS (141–144).

Tabla 6. Diferentes modelos de ICRS

Anillo	Compañía	País	Sección	Diám. interno	Diám. Externo	Arcos	Grosor	Inclinación
Ferrara	AJL VisionTech	España	Triángulo isósceles	4.4 mm	5.6 mm	90° 120° 160° 210°	150 – 350µm cada 50 µm	No
		Brasil		5.4 mm	6.6 mm			
KeraRing	Mediphacos	Brasil	Triángulo isósceles	4.4 mm	5.6 mm	90° 120° 150° 160° 210° 355°	150 – 350µm cada 50 µm	No
			Triángulo escaleno romo	5.4 mm	6.6 mm			
Cornealring	Visiontech	Brasil	Triángulo escaleno romo	4.7 mm	5.9 mm	155°	150 – 350µm cada 50 µm	12°
Intacs	Addition Technology	USA	Hexagonal	6.77 mm	8.1 mm	150°	250 – 450µm cada 50 µm	23°
Intacs SK	Addition Technology	USA	Elíptico	6 mm	7.4 mm	150°	400 y 450µm	23°

El punto en que se realiza la incisión se encuentra entre las variables que afectan a los resultados refractivos, queratométricos y topográficos. En los inicios de los ICRS se empleaba por comodidad el meridiano horizontal, independientemente del eje corneal más curvo (109). Posteriormente se ha generalizado su localización bien en el eje refractivo más positivo, bien en el queratométrico más curvo, como indican la mayoría de los nomogramas empíricos. Hay estudios mostrando que al poner segmentos oblicuos al eje más curvo del astigmatismo el efecto es menor (145). Sin embargo, hay muy pocos estudios que contemplen esta variable. En uno de ellos, Piñero ya mostró que haciendo la incisión en el meridiano más curvo, el resultado astigmático era inferior al esperado (146). Y Tu, en dos estudios consecutivos empleando Intacs de grosor constante, señaló que al hacer las incisiones a 90° y colocar los ICRS alrededor del meridiano vertical se producía el máximo aplanamiento en el eje ortogonal a la incisión, independientemente de la zona de máxima curvatura preoperatoria, siendo mayor el efecto en estadios de Krumeich 4 que en 1 a 3 (147). Posteriormente generalizó esta afirmación para todos los meridianos, con lo que reducía el astigmatismo de un modo superior al hacer la incisión en el eje más plano que si la hacía en el más curvo u oblicuo a éste (148). La disparidad de estos estudios respecto a previos se basa en que no utilizan el equivalente esférico ni el componente esférico y cilíndrico como variables independientes de una potencia refractiva, sino como una sola variable dependiente (147,148).

El túnel a través del cual se implantan los segmentos puede ser realizado mediante una técnica manual o bien con láser de femtosegundo. Para realizar los túneles por procedimientos mecánicos manuales se emplean unas espátulas tunelizadoras semicirculares (espátulas de Ferrara), que en el caso de los Intacs puede ser facilitada con la utilización de sistemas de vacío. El láser de femtosegundo es un láser fotodisruptivo, que opera en el espectro próximo al infrarrojo (1053 nm), y que no se absorbe por los medios ópticos. Pulsos de muy corta duración (femtosegundos) a partir de un láser de cristal de neodimio de estado sólido generan una gran cantidad de energía que puede ser enfocada en spots de 5 µm con una precisión de 1 µm que son capaces de formar plasma a alta temperatura, que a su vez forma una onda de choque y burbujas (118,149). La mayoría de los estudios publicados se refieren a la técnica con láser (7,111,122,123,150), y pocos tienen referencia a la fiabilidad de los implantes con técnica manual (108,136,151). Algunos estudios que han comparado ambas técnicas han mostrado más fiabilidad en la técnica con láser y menos complicaciones (especialmente en defectos epiteliales y riesgo de perforación), datos

posiblemente dependientes de la experiencia del cirujano. Pero los resultados queratométricos (K media), de curvatura (aberraciones de alto orden, índice I-S) y clínicos (agudezas visuales con y sin corrección, equivalente esférico, astigmatismo y esfera refractivos) han sido semejantes (122,152–154). En uno de ellos (122), retrospectivo, se compararon estos datos entre túneles manuales y con laser de femtosegundo, y en cada tunelización, ICRS de tipo Intacs o KeraRing. La mayoría de las complicaciones se produjeron en la técnica manual con Intacs, no con KeraRing. Y en otro, prospectivo y randomizado (152), con KeraRing de 5 mm y 160° de arco pero diferente número y grosor según tipo de ectasia, los resultados fueron iguales en agudeza visual corregida y no corregida, queratometría, equivalente esférico, y esfera y cilindro manifiestos. Solo hubo ligeramente más complicaciones en la técnica manual. El elevado coste de los láseres de femtosegundo ha hecho que en la mayoría de los hospitales públicos españoles que llevan a cabo estos implantes se haga con la técnica manual.

Además los ICRS pueden afectar de modo diferente en cada estadio del queratocono. Se han buscado factores predictivos del resultado basados en el tipo de cono, su posición, el estadio de la enfermedad, la visión preoperatoria, etc. En general, los diferentes estudios encuentran mejorías de resultados superiores cuanto menor es el estadio. Algunos refieren mejoras significativas en queratoconos en estadios 1 y 2 de Amsler Krumeich tanto en agudeza visual corregida como en no corregida, en astigmatismo y en error refractivo (140), pero menor efecto en estadio 3 (155); y otros lo que demuestran es que los estadios 4 mejoran menos que los demás (123), o que incluso empeoran (154), aunque sus queratometrías medias disminuyan más (123). Otra forma de tratar de saber qué pacientes se pueden beneficiar del implante de ICRS es un modelo matemático basado en la mejor agudeza visual corregida preoperatoria y la queratometría, y que tiene una sensibilidad del 88.1% y una especificidad del 83.3%, y que demuestra que los pacientes que mejoran más son aquellos que tenían una peor agudeza preoperatoria (156). Este dato ha sido corroborado en estudios posteriores, en los que se ha comprobado que incluso los pacientes que empeoraban su visión, tenían mejorías en los datos queratométricos y de equivalente esférico (102). Clasificando los pacientes por su agudeza visual corregida preoperatoria, los que tenían las mejores agudezas (grado I) empeoraban su mejor agudeza tras los implantes de ICRS (102,130). La agudeza visual no siempre se correlaciona con parámetros geométricos (topográficos, paquimétricos, aberrométricos). Esto significa que un paciente con muy mala agudeza visual no siempre tiene una morfología extremadamente alterada. Y eso, junto con que la

clasificación de Amsler Krumeich no utiliza la agudeza visual, explica la aparente contradicción de que tengan peor pronóstico con ICRS los estadios 4, y mejor pronóstico las peores visiones (102,117).

Otro dato sobre el efecto de los ICRS en córneas queratocónicas es la respuesta biomecánica: no se han producido cambios ni mejoras medidas con el ORA® en la histéresis corneal (HC) ni en el factor de resistencia corneal (CRF) (131,157).

Y respecto a la sensibilidad al contraste, hay dos estudios al respecto; en uno de ellos al comparar ICRS de zona óptica de 5 mm (KeraRing) con otro de 7 mm (Intacs) solo encuentra como diferencia entre ellos la menor sensibilidad al contraste en los de zona óptica de 5 mm, y esto lo correlaciona con el diámetro pupilar (peor cuanto mayor diámetro) (132). Pero en otro prospectivo con ICRS de zona óptica de 5 mm (KeraRing), se encuentra que la agudeza visual corregida de alto y de bajo contraste, así como el test de sensibilidad al contraste, mejoran en condiciones fotópicas tras el implante, y que en condiciones escotópicas no empeoraban (158).

Pero el dato que planteó más dudas en un principio fue la perdurabilidad del efecto. Comienzan ahora a aparecer los primeros estudios a largo plazo confirmando la persistencia del efecto posquirúrgico a los 5 años (108,126–128,134,139), e incluso a los 10 años (127). Sin embargo algunos autores encuentran un ligero ascenso en la queratometría media a 5 años aunque no significativa (139), y otros un empeoramiento de la queratometría en el tercer año, que al cuarto año se hace menos acusada (121). Pero los estudios que hacen plantear más dudas son aquellos que estudian la progresión a largo plazo basándose en dividir los pacientes en aquellos que presentaban progresión en el momento del implante de ICRS y aquellos que no. Uno de ellos encuentra que progresa un pequeño porcentaje de casos a largo plazo, pero que no hay diferencias entre los que progresaban antes que los que no lo hacían (no progresión de 91,3% y 92,9% respectivamente) (134). Sin embargo, en otro estudio se concluye que los casos estables preoperatorios mantienen la mejoría a 5 años, pero el grupo de progresión preoperatorio tiene una mejoría a corto plazo que se pierde a 5 años, tanto la agudeza visual no corregida como la corregida, el equivalente esférico y el cilindro manifiesto, y en la queratometría (130), y en otro más actual se concreta que el grupo que mantiene la progresión son los menores de 30 años (159).

En la **degeneración marginal pelúcida** también se han empleado estos segmentos de anillo, aunque han comenzado a implantarse más tarde (160). Hasta entonces, se habían empleado en casos evolucionados tanto la queratoplastia penetrante (para la que son malos candidatos ya que la trepanación debe ser muy periférica para salvar la

zona de adelgazamiento, lo que conlleva alto riesgo de rechazo (1)) como la queratoplastia lamelar sectorial en semiluna junto a extirpaciones lamelares en cuña (161). El empleo de ICRS en la DMP ha demostrado mejorar la agudeza visual no corregida (162,163), la mejor corregida, el equivalente esférico, la queratometría media, el astigmatismo (7,162,163) y aberraciones coma-like y de alto orden (7). Se ha postulado la utilización de uno o dos segmentos, e incluso de un único segmento de hasta 210° de arco (164).

La **ectasia post-LASIK** ha sido tratada de diferentes maneras. Estas incluyen las lentes de contacto de diferentes tipos, como las rígidas gas-permeables (RGP), las blandas customizadas guiadas por topografía o frente de ondas, las híbridas, o los tándem blanda-RGP; cross-linking de colágeno corneal (CXL), queratectomía fotorrefractiva (PRK) con CXL simultáneo, trasplante corneal e implante de ICRS(104). Este último tratamiento destaca por su sencillez y reversibilidad (64). Se ha descrito la utilización tanto de anillos tipo Ferrara como de tipo Intacs, así como su implante manual o con láser de femtosegundo (11,20,64,165). Han demostrado que son más útiles en casos avanzados, concretamente en el estadio IV (Tabla 5), y que en el estadio I son incluso contraproducentes (64). En general, mejoran la agudeza visual corregida, el cilindro y la queratometría media (11,20,64,165). Los resultados son semejantes aunque algún estudio parece mostrar más complicaciones con Intacs y con técnica manual(20). También se ha empleado terapia combinada en el mismo día de CXL e ICRS, con mejoría a tres años en agudeza visual corregida y no corregida, equivalente esférico, cilindro y queratometría máxima (166).

Se han realizado diferentes estudios evaluando la profundidad de implantación de los ICRS, así como su inclinación e influencia de la posición en diferentes parámetros corneales, en túneles realizados mediante técnica manual (167), como con femtosegundo(150), así como comparando los dos tipos de túneles (168,169); y esto realizado mediante tomografía de coherencia óptica(OCT) (167–169), o con cámara de Scheimpflug rotatoria (Pentacam®) (150). Algunos estudios han señalado que el implante con ambas técnicas tiende a ser más superficial que lo planeado (169), pero en otros más profundo (150); y con más fiabilidad en los realizados con láser de femtosegundo, aunque de modo muy leve (168,169), por lo que en los estudios estadísticos no han encontrado diferencias significativas entre ellos (169). Los túneles manuales tienden a superficializarse en la parte distal a la incisión en un solo estudio (167), cosa que no sucede con láser de femtosegundo(150). La compresión fraccional realizada sobre el estroma suprayacente al anillo ha mostrado ser mayor en segmentos implantados más superficialmente (167). Esto podría influir en la

superficialización de los segmentos que se produce en algunos casos a largo plazo (150,168). Un estudio aprovecha la utilización de un OCT 3D customizado para mostrar que en el postoperatorio se produce una aplanación corneal que es mayor en el meridiano horizontal que en el vertical; esta aplanación es mayor en la superficie anterior si el diámetro del segmento es menor, y lo mismo sucede en la superficie posterior aunque en menor medida. Y esto se debe a que en algunos casos en vez de aplanarse la curvatura posterior se profundiza, y es en los casos tratados mediante un anillo de 90° añadido a uno de 160°. También señalaron que el punto de mínima paquimetría tiende a centrarse tras el implante (168).

Otras terapias empleadas han sido la combinación de ICRS con el cross-linking del colágeno corneal (CXL). El implante de ICRS no parece tener un efecto definitivo sobre la progresión del queratocono. Algunos estudios han mostrado progresiones a medio plazo tras ICRS. CXL tiene el potencial de detener la progresión de la enfermedad al reforzar y estabilizar las lamelas de colágeno estromal corneal. En revisiones sistemáticas y meta-análisis de CXL desbridando el epitelio, se ha descrito la mejora de la queratometría máxima y media a 12 meses de entre 1 y 2 dioptrías, del astigmatismo entre 0.4 y 0.7 dioptrías, mejora a ese plazo de la mejor agudeza corregida, con estabilidad de resultados a 18 meses y escasas complicaciones, aunque se destaca la escasa calidad de los estudios de los que provienen esos meta-análisis (170,171). La combinación de ambas técnicas tiene al parecer un potencial sinérgico (117), incluso con CXL transepitelial(172), y se han realizado numerosos estudios, la mayoría de ellos con su realización simultánea (173,174). En un estudio randomizado se demostró que había una mejoría superior (en agudeza visual corregida, cilindro y queratometría), realizando ICRS seguido de CXL que si se hacía en el orden inverso (175). También se ha combinado ICRS, CXL y queratectomía fotorrefractiva (PRK) con buenos resultados en queratoconos moderados, tanto en procedimientos realizados el mismo día (176), como separados en el tiempo (177). Han demostrado mejoras en la agudeza visual corregida y no corregida, en equivalente esférico manifiesto, queratometría y aberraciones totales de alto orden. Y en queratoconos tras queratoplastia penetrante se han empleado para disminuir el astigmatismo refractivo y topográfico, queratometría central y mejorar la agudeza visual corregida, recomendándose en estos casos la tunelización con láser de femtosegundo para disminuir el riesgo de dehiscencias (151).

Se han descrito múltiples complicaciones tras implante de los ICRS. Entre las intraoperatorias, la colocación a una profundidad inadecuada, pudiendo ser excesivamente superficial llegando a perforar la membrana de Bowman, o

exageradamente profunda con la perforación a cámara anterior, con la aparición de un fenómeno de Seidel positivo o incluso la caída del anillo a la propia cámara; o la colocación del anillo demasiado cerca de la incisión impidiendo su cierre, o el descentrado de los segmentos o su asimetría.

Entre las postoperatorias, la erosión corneal superficial, el melting en el surco o en la incisión, la queratitis infecciosa, la neovascularización corneal, la migración del anillo o su extrusión, así como la aparición de depósitos en el túnel (178). También se han descrito caídas tardías a cámara anterior (179) y la aparición de hydrops corneal tras el implante de ICRS (180,181). El melting corneal de la incisión se ha asociado a ICRS que se encuentran justo bajo ella, provocando que los bordes se encuentren separados. En un metaestudio se ha calculado su frecuencia en un 0.7%, y se ha achacado a que la herida dehiscente puede provocar apoptosis de los queratocitos con liberación de metaloproteasas (182). Las queratitis infecciosas tras implante de ICRS pueden aparecer en el postoperatorio inmediato o tardío (meses tras la cirugía) que precisan de explante de los segmentos y tratamiento antibiótico (183); e incluso ser queratitis estériles que responden a corticoides o a la retirada del ICRS (184). Respecto a los explantes de ICRS, en un estudio multicéntrico retrospectivo que mezclaba casos de Intacs con anillos tipo Ferrara, y túneles hechos con sistema mecánico y laser de femtosegundo, se realizaron 57 sobre 250 implantes (22.8%), siendo la principal causa, en la mitad de los casos, la extrusión, y en un 38% el fallo refractivo; en un 6.8% las queratitis y en otro tanto la perforación por melting. El seguimiento de los pacientes fue de hasta 8 años (178). Un porcentaje tan alto de extrusiones solo se puede explicar por una colocación demasiado superficial de los segmentos o bien por una desproporción entre el grosor corneal y el del segmento (185). Otros estudios también han tenido altas tasas de extrusión (con Intacs e implante manual), de hasta el 20% en queratoconos moderados y avanzados (120). En otra serie retrospectiva de 850 ojos tratados con KeraRing con tunelización laser de femtosegundo, la tasa de complicaciones intra y post operatorias fue del 5.7%, siendo la más frecuente la creación incompleta de túnel (2.7%), seguido de migración de los ICRS (1.3%), malfunción del laser (0.6%), perforación endotelial (0.6%), entrada incorrecta del canal (0.2%), melting corneal (0.2%) y 0.1% de queratitis infecciosa (186). En general, las diferentes series no muestran tantas extrusiones de anillos sino como algo residual, por debajo del 3% (136,152). También se ha estudiado el pronóstico tras reoperaciones en ojos con ICRS tipo Ferrara (recambio, reposición, adición o extracción) con mejorías en la agudeza visual corregida y no corregida y

queratometría media, lo que habla de la posibilidad de una “segunda oportunidad” tras resultados primariamente inadecuados (187).

Una característica común a todos los implantes de ICRS es la aparición de depósitos en los laterales del ICRS, principalmente en su borde interno. Hay muy pocas descripciones histopatológicas de ojos con ICRS. Se ha descrito en primer lugar, un adelgazamiento del epitelio encima del anillo, y un engrosamiento del mismo en la zona central a los anillos. Se ha descrito también una desestructuración estromal en los bordes laterales del segmento, más marcada en lado interno y, coincidente con el área de depósitos, células vimentin+ rellenas de material filipin+, red oil O+ y PAS-, que sugieren, confirmándose por microscopía electrónica, que se trata de queratocitos activados (miofibroblastos) con depósitos de colesterol no esterificado (188). Se ha hipotetizado que el trauma crónico activa queratocitos y los transforma en fenotipo miofibroblástico, que migran y se acompaña también de migración de macrófagos y liberación de citoquinas. El metabolismo lipídico está alterado por la acumulación de calcio y la inhibición de la esterasa ácida y la fosfatasa ácida. Esto lleva a la acumulación de lípidos intracelulares y muerte celular con acúmulo secundario de lípidos extracelulares, proceso que, por otra parte, es el mismo de la formación de placas vasculares (188). También se considera que aquellos anillos con menor diámetro pueden causar halos y deslumbramiento (132,133). Por otro lado, se ha descrito un significativo descenso del 10% en el contaje endotelial en aquellos casos implantados con ICRS tipo CornealRing de grosor igual o mayor de 250 μm , no sucediendo esto con los de menor grosor (189).

Aun no siendo un procedimiento puramente refractivo, tras el implante de los ICRS en muchas ocasiones los pacientes no precisan corrección óptica, o bien mantienen buena agudeza visual solo con gafas. En aquellos casos en que no es posible, se intentan adaptar de nuevo lentes de contacto. Moreira y colaboradores trataron de adaptar lentes de contacto en 19 casos de queratoconos intolerantes a ellas previamente al implante de ICRS, y que no obtenían buenas agudezas tras la cirugía, consiguiéndolo en 17 de ellos. Los otros dos casos, pese a la buena agudeza con lentillas, terminaron precisando queratoplastia penetrante, por su mala tolerancia a las mismas. De los 17, a 7 se les adaptaron lentes blandas desechables, a 3 blandas tóricas, 2 lentes blandas customizadas, a 1 un piggy-back, y a 4 casos, lentes RGP (105).

2. JUSTIFICACIÓN

Hasta hace pocos años, el único tratamiento posible en casos evolucionados de ectasia corneal era el trasplante de córnea (1,49). Aunque los resultados de esta cirugía puedan ser buenos, tiene numerosos riesgos, como el elevado astigmatismo postoperatorio, anisometropía, infecciones, rechazo, catarata o glaucoma (106). Por ello, han aparecido nuevas técnicas que pueden realizarse antes de una queratoplastia penetrante, llegando incluso a impedir su necesidad. Estas técnicas son el reforzamiento del colágeno corneal mediante riboflavina estimulada con rayos ultravioleta (cross-linking, CXL); el implante de segmentos de anillo intracorneales (ICRS); y la queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK) (106). Entre estos, destaca el implante de segmentos de anillo intracorneales ya que, conservando la córnea del paciente, mejora la situación clínica, y se cree que estabiliza la enfermedad a largo plazo (108–110). Además, su efecto es reversible si se precisa su retirada (119). El túnel a través del cual se implantan los segmentos puede ser tallado mediante una técnica manual o bien con láser de femtosegundo. Ambos mecanismos de tunelización presentan diferencias en la dificultad quirúrgica y costes, pero se discute aún si hay diferencias en sus resultados.

En el Hospital “El Escorial”, un hospital de nivel I, se llevan implantando estos segmentos intracorneales desde el mes de marzo de 2006 para casos de ectasia corneal de diferentes etiologías, mediante la técnica de implante manual, siempre por el mismo cirujano experimentado en la técnica. La aparición de láseres de femtosegundo, extremadamente costosos pero de gran precisión, hace replantear si la técnica manual tiene tantos problemas y tan poca fiabilidad como para abandonarla y asumir el gasto de esta nueva tecnología. La Sanidad Pública, con unos presupuestos limitados, debe atender a una población gestionando sus recursos. Nuestro deber como médicos es atender a los pacientes de la mejor manera posible, sin gastar en unos pocos lo que podemos necesitar para otros, pero dando a todos los mejores resultados que la Ciencia pueda ofrecer. De ahí nace la necesidad de evaluar la fiabilidad de una técnica manual ya consolidada en el tiempo.

Los estudios de seguimiento a largo plazo son escasos, y los pocos que hay, se refieren esencialmente a parámetros de agudeza visual, refracción y queratometría. No hay prácticamente estudios de variaciones topográficas a largo plazo, tanto de índices corneales como de morfología, salvo alguno acerca de algún parámetro puntual. De hecho, tampoco hay estudios acerca de las variaciones morfológicas a

corto plazo, ni tan siquiera de las variaciones en el estadio de clasificación de los queratoconos tras la cirugía.

La predictibilidad de la técnica de tunelización manual ha sido pocas veces estudiada, y con metodología a veces poco adecuada, especialmente para nuestro medio en el que mayoritariamente se emplean segmentos de base paralela al iris. No hay estudios que busquen la fiabilidad de la realización del túnel, sino de la profundidad de la colocación de los segmentos, con los defectos de medición que conllevan. Tampoco hay estudios acerca de la fiabilidad en la localización en el plano coronal de los segmentos respecto a lo planeado preoperatorio.

Asimismo, no hay estudios que busquen complicaciones a largo plazo. Todos los que hay son o descripciones de complicaciones puntuales, o series de casos con referencias a complicaciones intraoperatorias y en el postoperatorio inmediato.

Mucho de lo publicado, además, son series multicéntricas, con varios cirujanos operando, y diferentes oftalmólogos evaluando e indicando cirugía con criterios que pueden ser variables.

Por todo ello, se hace necesario realizar un estudio que contemple de forma exhaustiva el implante de ICRS mediante técnica manual a medio o largo plazo, con una estabilidad (cirujano único, oftalmólogo en consulta único, que estudia los casos, indica y analiza los resultados con un criterio único) que minimice las diferencias en los criterios médicos de indicación, y en los métodos quirúrgicos de realización, en un hospital de nivel I. Y que evalúe los resultados visuales, queratométricos, refractivos, topográficos (índices ampliados y morfológicos) y de variación en la estadificación de los queratoconos; que determine la predictibilidad del método de implante, y que determine las complicaciones existentes y si aparecen otras nuevas a largo plazo.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3. HIPÓTESIS

En base a lo anteriormente expuesto se plantean las siguientes hipótesis:

1. El tratamiento mediante implante manual de segmentos de anillo intracorneales se asocia con una mejoría en la visión de los pacientes afectados de ectasias corneales
2. El tratamiento mediante implante manual de segmentos de anillo intracorneales en estos pacientes es fiable y seguro al ser realizado en un hospital de nivel I

4. OBJETIVOS PRINCIPALES

1. Describir los datos epidemiológicos, clínicos, quirúrgicos y de seguimiento de los pacientes tratados con la técnica.
2. Describir la variación tras la cirugía, de indicadores de estado del paciente y de gravedad de la enfermedad, respecto al estado preoperatorio:
 - 2.1 Agudeza visual y refracción. Variación a tres meses y a máxima latencia
 - 2.1.1 Análisis de valores de agudeza visual (sin corrección y mejor corregida)
 - 2.1.2 Análisis de los valores de refracción
 - 2.2 Indicadores topográficos.
 - 2.2.1 Análisis de valores de indicadores topográficos disponibles que actúen como marcadores de gravedad de la enfermedad. Variación a 3 meses y a máxima latencia.
 - 2.2.2 Análisis del cambio en los patrones morfológicos a 3 meses
 - 2.3 Estadificación de los queratoconos
3. Medir la predictibilidad de la técnica quirúrgica :
 - 3.1 Localización de la incisión
 - 3.2 Localización de la posición del segmento
 - 3.3 Profundidad del implante
4. Describir y analizar las complicaciones e incidencias:
 - 4.1 Complicaciones intraoperatorias
 - 4.2 Complicaciones postoperatorias

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. SUJETOS
2. EVALUACIÓN DE LOS HISTORIALES CLÍNICOS
3. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO
 - 3.1 Técnica Quirúrgica
 - 3.2 Segmentos de Anillo Intracorneales Implantados
 - 3.3 Periodo de Intervenciones
 - 3.4 Tiempo de Seguimiento
4. METODOLOGÍA DE ESTUDIO ESTADÍSTICO
5. MEDIOS INFORMÁTICOS

1. SUJETOS

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo observacional de seguimiento. En él se compara una situación de enfermedad previa a un procedimiento quirúrgico, y la situación posterior a dicho procedimiento, hablando así de efectividad y seguridad pese a no realizarse un estudio experimental.

Ámbito del estudio: Hospital “El Escorial”. Este es un hospital de grupo 1 (comarcal) del Servicio Madrileño de Salud (Comunidad de Madrid, España), de gestión pública directa. Su población de referencia era de 139.313 habitantes a fecha 31 de diciembre de 2011.

Criterios de inclusión: Ojos de pacientes diagnosticados de ectasia corneal, a los que de modo consecutivo se ha realizado implante de segmentos de anillo intracorneales con motivo de su avanzado estado, su progresión, su baja AV o intolerancia a las lentes de contacto. Todos los pacientes fueron intervenidos por un mismo cirujano (el autor del estudio).

Periodo de inclusión: Desde el 1 de marzo de 2006 al 14 de mayo de 2014.

Criterios de exclusión: Se excluyen del estudio agregado de resultados a los pacientes cuyo seguimiento sea inferior a tres meses y a los ojos que se haya producido extrusión de algún segmento en los tres primeros meses. Estos casos se emplean para el estudio epidemiológico de pacientes tratados, pero no para el de resultados.

2. EVALUACIÓN DE HISTORIALES CLÍNICOS

Se obtienen los historiales clínicos, topografías corneales y tomografías de coherencia óptica de segmento anterior que estén disponibles de 50 ojos de 35 pacientes que cumplieran los criterios de inclusión intervenidos en ese periodo. Los historiales clínicos se encuentran disponibles en formato de historia electrónica (programa "Selene" de Siemens) desde abril de 2009, con los episodios anteriores escaneados en dicho programa; aquellos historiales en los que se observó la falta de algún dato escaneado se solicitaron los historiales originales al archivo en papel del Hospital.

OBJETIVO 1. Datos epidemiológicos, clínicos, quirúrgicos y de seguimiento de los pacientes tratados.

Se extrajeron de los historiales las fechas de nacimiento, visitas y cirugía; la raza, sexo, lateralidad del ojo afecto, número de teléfono, área sanitaria asignada, patología asociada personal y familiar, y tipo de ectasia. También los modelos de segmentos implantados. Asimismo, periodos de intervenciones y tiempo de seguimiento. En las topografías corneales se analizó el patrón morfológico según la modificación de Sinjab de la clasificación de Rabinowitz (1,66)(Ilustración 1), y conjuntamente con los datos clínicos, se estadificaron los casos de queratocono de acuerdo a la clasificación de Amsler Krumeich(66,100)(Tabla 2).

OBJETIVO 2. Variación tras la cirugía de indicadores de estado del paciente y de gravedad de la enfermedad, respecto al estado preoperatorio.

Datos refractivos.

Se recogieron los siguientes datos, tanto en el estado preoperatorio como en el postoperatorio a los tres meses y en la última revisión realizada:

- AV no corregida (UCVA)
- AV mejor corregida (BCVA)

Los datos de AV se tomaron directamente de los historiales, donde se encontraban medidos en escala decimal de Snellen (0.05 a 1). Los valores inferiores a 0.05 se transformaron de la siguiente manera:

Cuenta dedos a 2 m = 0.03

Cuenta dedos a 1 m = 0.01

- Corrección óptica: Esfera medida en dioptrías, cilindro negativo medido en dioptrías, eje del cilindro negativo (grados), y equivalente esférico (esfera + cilindro/2) en dioptrías

Datos topográficos.

Se emplearon las topografías que constaban en los historiales clínicos. Se tuvieron en cuenta la topografía previa a la intervención, a los 3 meses, y la última revisión accesible en el seguimiento. De estas topografías se obtuvieron:

- Indicadores topográficos (75):

- SimK1 y eje en el que se sitúa: índice de queratometría simulada (SimK1), se obtiene a partir del valor más alto de la potencia observado en la superficie corneal, entre las medias de los valores correspondientes a los anillos 6 a 8, determinados a lo largo de cada meridiano. (75)

- SimK2 y eje: es la potencia y eje del meridiano situado a 90 grados de SimK1 (75).

- K media (Km): Media de los valores SimK1 y SimK2

- Kmin: Valor mínimo de queratometría. A menudo, los meridianos con la potencia más alta y la más baja no son ortogonales, con lo que la K mínima no siempre coincide con SimK2 (75).

- K max y Dist K max: K max es la máxima potencia en dioptrías de la superficie corneal en un punto concreto; Dist K max es la distancia en mm de ese punto al centro

de la córnea. Se realizaron buscando dichos puntos por rastreo manual en las imágenes.

-Cyl: El cilindro queratométrico simulado (Cyl) se obtiene a partir de las lecturas de SimK ($Cyl = SimK1 - SimK2$).

-SRI: El índice de regularidad de la superficie (SRI) es una medida de las fluctuaciones locales de la potencia corneal central a lo largo de un meridiano. Se correlaciona directamente con la mejor agudeza visual corregida (72,75). Se considera normal por debajo de 1,55.

-SAI: El índice de asimetría superficial (SAI) mide la diferencia existente entre las potencias corneales determinadas en cada anillo, correspondientes a puntos situados a 180° de distancia el uno respecto del otro, sobre la superficie completa de la córnea (72,75).

-PVA: Agudeza visual potencial. Las irregularidades en la topografía de la córnea, por delante de la pupila, reducen el potencial visual del ojo. Dichas irregularidades pueden ser valoradas mediante el cálculo del índice de regularidad de la superficie (SRI), que ha sido correlacionado con la PVA (72,75). La PVA se expresa como el rango de la mejor agudeza visual de Snellen corregida mediante gafas que podría esperarse de un ojo normal desde el punto de vista funcional, con las características topográficas de la córnea analizada (75).

-Differential Sector Index (DSI), Opposite Sector Index (OSI), Center/Surround Index (CSI). Se calculan a partir de dividir en 8 sectores de 45° la córnea y calcular la potencia dióptrica de su área. Luego se van girando en pasos de 1.41° y calculando las nuevas potencias dióptricas de los sectores (Ilustración 2, a). DSI representa la máxima diferencia en dioptrías obtenida entre 2 sectores durante la rotación; OSI la máxima diferencia entre 2 sectores opuestos (Ilustración 2,b); y CSI es la diferencia entre la potencia media de los 3 mm centrales y el anillo de 3 a 6 mm (Ilustración 2,c) (80)

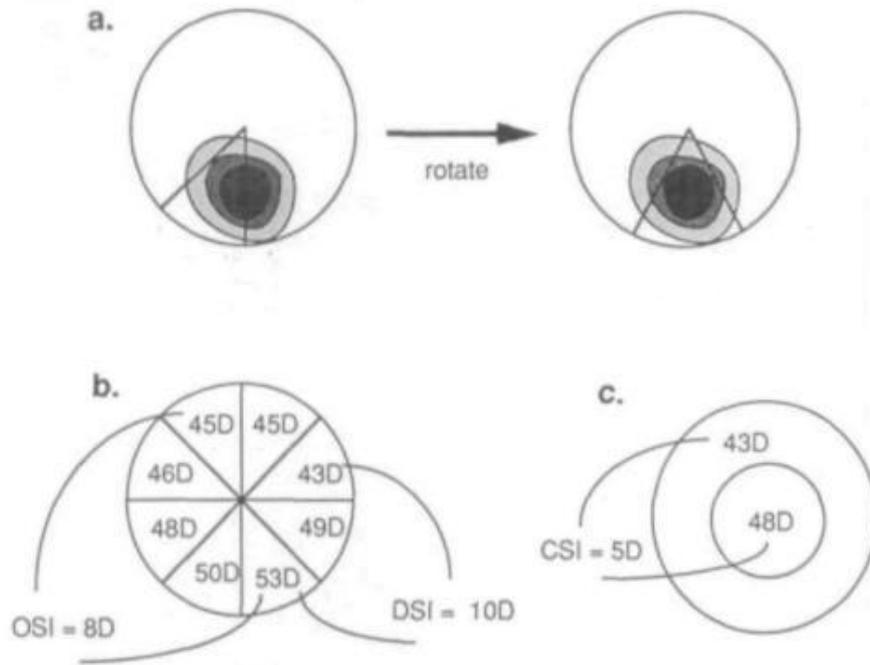


Ilustración 2. Cálculo del DSI, OSI y CSI. Tomado de (80)

-Irregular Astigmatism Index (IAI), que indica la presencia de astigmatismo irregular midiendo la fluctuación en corto espacio de la diferencia de potencia de los puntos en ese meridiano en los anillos adyacentes. Es un sumatorio medio, compensado en función del área, de las variaciones de la potencia entre anillos a lo largo de cada meridiano de toda la superficie corneal analizada. El IAI aumenta a medida que aumenta el astigmatismo irregular local en la superficie de la córnea (75,80). La fórmula de su cálculo es la que a continuación se detalla, siendo "i" la posición del semimeridiano, "j" el número del anillo, "P_{ij}" la potencia corneal en el punto (i,j), ΔA el área que corresponde a la potencia P_{ij}, B la normalización por potencia, C la normalización por número de puntos y D la constante de escalado.

$$IAI = B \times \ln \left[\frac{C \times \sum_{i=1,256}^{j=2,30} \{ \Delta A \times |P_{i,j} - (P_{i,j+1} + P_{i,j-1})/2 \}}{\sum_{i=1,256}^{j=2,30} \Delta A} - D \right]$$

-Analyzed Area (AA). Es el ratio entre la superficie analizada y el área total hasta el último anillo. Mide la cantidad de área no analizada. Es mayor de lo normal en córneas irregulares, en las que las miras se rompen y no pueden ser analizadas (75)

-SDP: La desviación estándar de la potencia corneal se calcula a partir de la distribución de todas las potencias corneales en un videoqueratógrafo. La SDP es a menudo alta en los casos de queratocono, trasplantes y traumatismos, situaciones todas ellas en las que existe un amplio margen de variación de la potencia corneal dentro de la topografía medida (75).

-CVP: El coeficiente de variación de la potencia corneal se calcula a partir de la desviación estándar de las potencias corneales (SDP), dividida por la media general de las citadas potencias. Es alto cuando existe un amplio margen de variación de las potencias en la superficie de la córnea, y se ha observado que representa una buena medida de la focalidad variable de la córnea. Los valores altos del CVP se dan en casos de queratocono moderado a grave, así como en los de trasplantes de córnea durante el período postoperatorio temprano. La refracción manifiesta de un ojo con un CVP elevado será difícil de conseguir, aunque la atención a la refracción es importante en dicho tipo de pacientes para alcanzar la tolerancia a las gafas. El valor del CVP ha sido escalado al alza multiplicándolo por un factor de 1.000 (75)

-ACP: La potencia corneal media es una media corregida en función del área, de la potencia corneal por delante de la pupila. Generalmente es igual al equivalente queratométrico esférico, salvo en los casos de los procedimientos de cirugía refractiva descentrada (75).

-CEI: El índice de excentricidad corneal es una medida de la excentricidad de la córnea, un factor de forma global. Los valores positivos (normales) del citado índice se dan en superficies prolatas, un valor nulo es típico de una esfera y los valores negativos se dan en superficies oblatas. Los valores situados fuera de los límites normales incluyen los casos de queratocono (valores más altos de lo normal) y los valores negativos se observan a menudo en casos de correcciones de la miopía mediante cirugía refractiva (75).

-EDP: La potencia de elevación / depresión calcula la potencia media de las islas (o penínsulas) y valles aparentes, correspondientes a aquellas áreas de la córnea que se encuentran situadas dentro de la pupila demarcada. Si la pupila no se encuentra disponible para un examen determinado, la EDP se calcula a partir de un área de 4 mm de diámetro centrada en el eje del videoqueratoscopio. Junto con el EDD (diámetro de elevación / depresión), la EDP puede ser utilizada para calcular el tamaño de las denominadas islas centrales tras una cirugía LASIK. Cualquier potencia, dentro del área de la pupila, que supere en 1 dioptría o más el valor de la moda (la potencia más frecuente) es multiplicada por el área local de la córnea a la que

representa (compensación del área) y sumada a todas las demás del mismo tipo, para formar un total que es dividido a continuación por el área total de las potencias sumadas. El índice se expresa en dioptrías. Las córneas normales con cilindro, los injertos de córnea y los queratoconos clínicos mostrarán también grados anormales de la EDP y el EDD (75).

-EDD: El diámetro de elevación / depresión es el diámetro equivalente del área situada dentro de la pupila que contiene potencias que superan en 1 dioptría o más el valor de la moda. Se calcula como el doble de la raíz cuadrada de la citada área, dividida por π . El índice se expresa en mm (75).

-KSI: El método de Smolek/Klyce establece un índice de gravedad del queratocono (KSI) que se obtiene mediante una combinación de los modelos de la red neuronal y un análisis de decisiones en árbol. El KSI aumenta de forma más o menos lineal con la progresión del queratocono. De dicha forma, la citada variable puede ser utilizada para realizar un seguimiento del curso de la enfermedad. Cuando el KSI alcanza un valor de 0,15 puede establecerse un diagnóstico de sospecha de queratocono. Un KSI de 0,30 o más indica un queratocono clínico (75,190).

-KCI y KPI: El índice de predicción del queratocono (KPI) se calcula mediante una ecuación de análisis discriminante y se utiliza junto con un análisis de decisiones en árbol para calcular el KCI (índice de queratocono clínico), que representa, por su parte, el índice que permite interpretar de forma final la presencia o ausencia de un queratocono clínico

$$KPI = 0.30 + 0.01 (-41.23 - 0.15 DSI + 1.18 OSI + 1.49 CSI + 4.13 SAI - 0.56 SimK1 + 1.08SimK2 - 3.74 IAI + 0.10 AA) \quad (80,190).$$

- Patrón topográfico de acuerdo a los 13 patrones publicados por Sinjab (66) modificando los diez originales descritos por Rabinowitz (191) en el mapa axial (basal y a los tres meses postoperatorios). Se compara la variación tras la cirugía a través de una tabla de contingencia.

Estadificación de los queratoconos.

- Estadio de la enfermedad según la clasificación de Amsler Krumeich (Tabla 2) (preoperatorio y a 3 meses). Comparación entre estas dos medidas mediante un test no paramétrico, la prueba del rango con signo de Wilcoxon, para aceptar o rechazar la hipótesis de igualdad, una vez descartada la distribución normal de la muestra.

OBJETIVO 3. Medida de la predictibilidad de la técnica quirúrgica.

- Se han obtenido de los historiales clínicos los datos quirúrgicos planeados:

- Localización de la incisión (en grados)

- Profundidad de la incisión y surco. Este dato se decidió intraoperatoriamente al medir la paquimetría corneal con sistema ultrasónico de contacto (Ocuscan RXP, Alcon, Fort Worth, Tx, USA) en el punto de la incisión y a lo largo del surco previamente a su tallado. Estos datos se recogieron durante la intervención incorporándose al historial clínico, y se han utilizado en este estudio. La profundidad decidida fue el 80% del punto más fino del trayecto a tunelizar.

-Posición del centro del segmento (en grados)

- Datos quirúrgicos reales (lo que realmente se llevó a cabo):

-Localización de la incisión (ángulo medido en lámpara de hendidura girando el haz de modo que pase por el centro de la pupila y la incisión, y anotando el ángulo según se aprecia en la Ilustración 3)

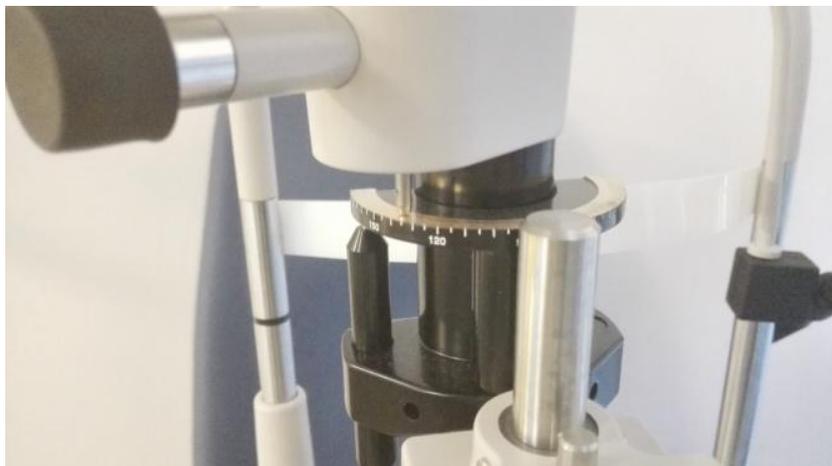


Ilustración 3. Medida del eje de la incisión con el haz de la lámpara de hendidura

- Profundidad de la incisión y surco. Se han tomado las medidas empleando un sistema de tomografía de coherencia óptica (OCT) de dominio espectral, el "3D OCT 2000" (Topcon Medical Systems, Oakland, NJ, USA), válido para medidas de segmento anterior. La medición se realizó con cortes radiales (Ilustración 4) en la OCT en tres puntos del segmento: el extremo proximal a la incisión (punto 1), el centro (punto 2), y el extremo distal del segmento (punto 3).

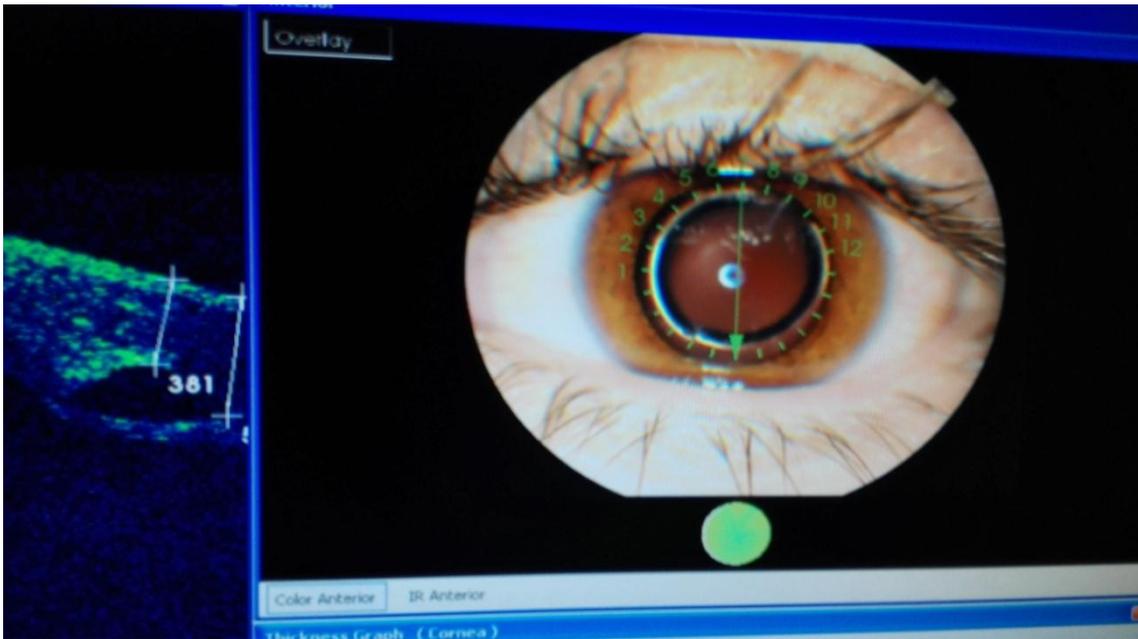


Ilustración 4. Cortes radiales en OCT. En este caso, la línea de corte radial pasa por el extremo proximal del anillo 2 (datos A1, T1 y D1 del anillo 2) y por el extremo distal del anillo 1 (datos A3, T3 y D3 del anillo 1)

Se miden las siguientes distancias en cada uno de los puntos (Ilustraciones 5 y 6):

A: distancia entre la superficie corneal anterior y el borde exterior del anillo.

T: distancia entre la superficie corneal anterior y la posterior a la altura del borde exterior del anillo en el final de la deformación.

Con estos datos se obtienen la proporción de la profundidad real D ($D=A/T$), así como la media de todos los datos en cada segmento (A_m , T_m , y D_m)

Denominamos A1, T1 y D1 a estos datos en el tercio proximal a la incisión en el segmento, A2, T2, y D2 en el tercio medio, y A3, T3, y D3 en el tercio distal a la incisión del mismo segmento; así como A_m , T_m y D_m a las medias de esos datos en los tres puntos



Ilustración 5. Medidas en OCT radial. A= distancia de borde externo a la superficie corneal; T= Espesor corneal exterior al ICRS

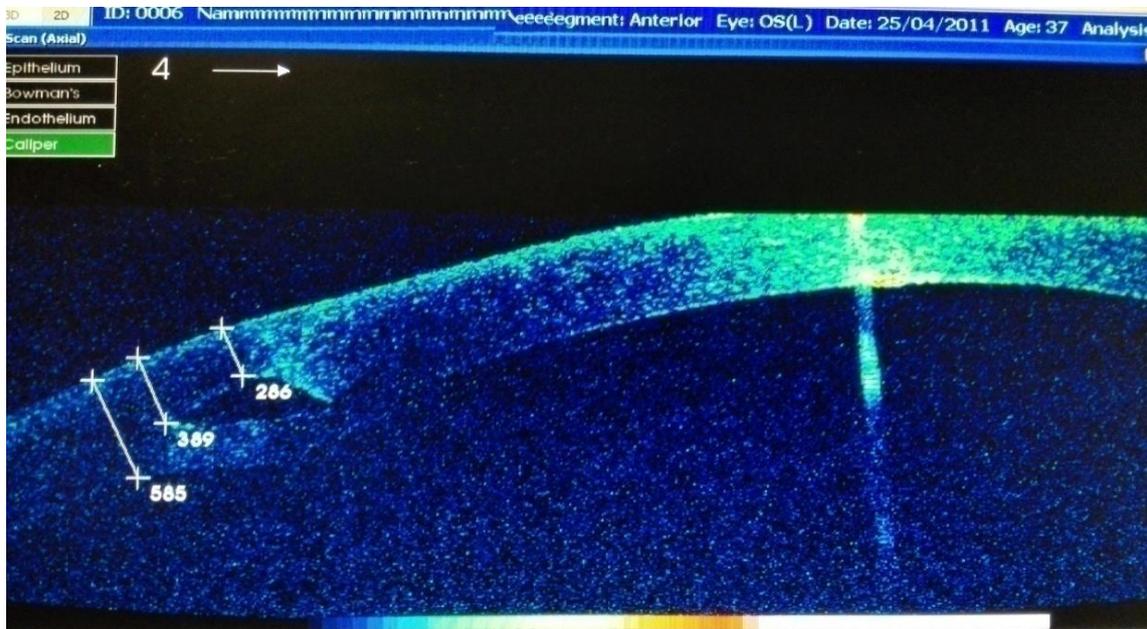


Ilustración 6. Medidas en un caso real

Estos datos A, T, D se obtienen también en la zona de la incisión (punto 0) mediante un sistema no radial de OCT sino de 3D OCT (imágenes de cortes paralelos a la horizontal)(Ilustraciones 7 y 8). En estos casos, A es la distancia entre la superficie corneal anterior y el inicio del surco en el lugar de la incisión, T el espesor corneal en ese punto, y $D=A/T$. En estos casos los denominamos A0, T0 y D0. En los casos de presencia de 2 ICRS, se midieron los inicios de los dos túneles.

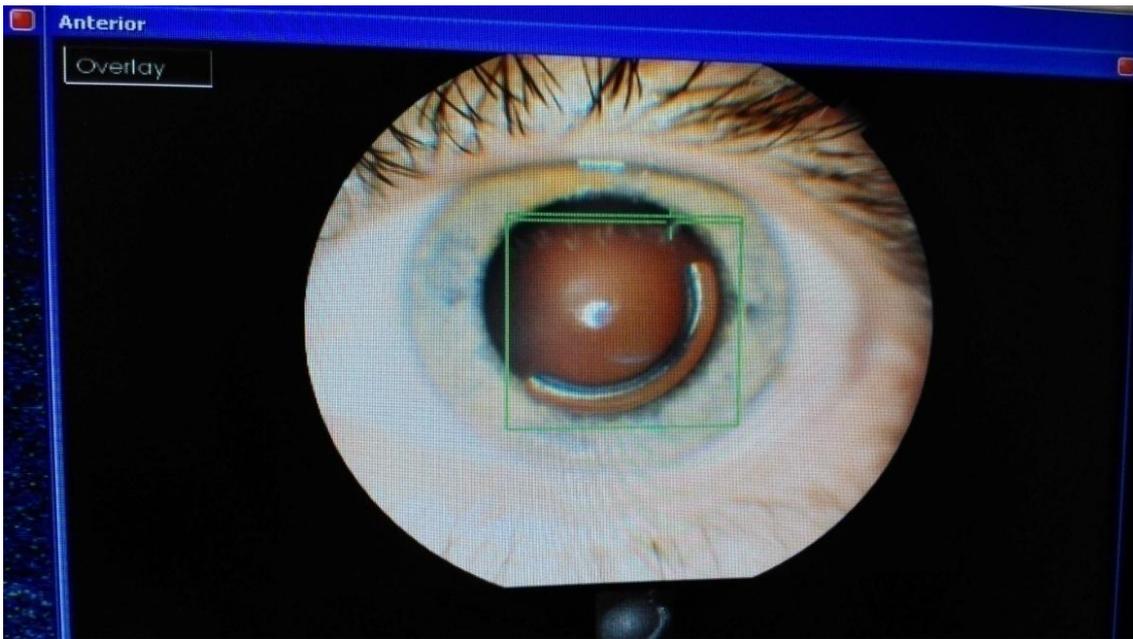


Ilustración 7. Sistema de OCT 3D

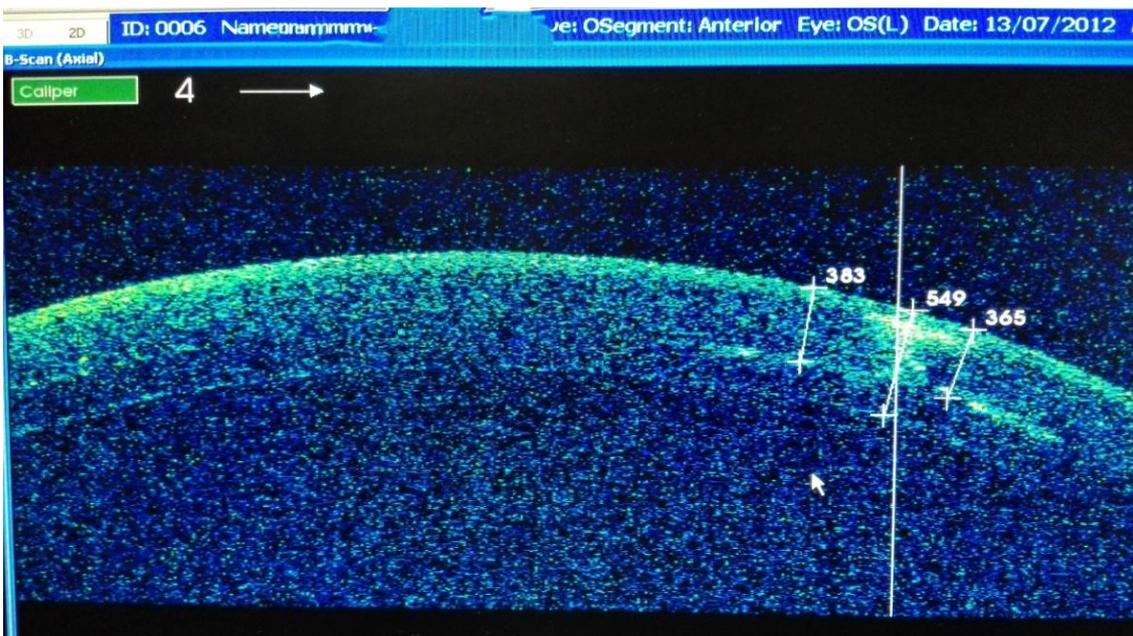


Ilustración 8. Medidas de la profundidad de los surcos en la zona de la incisión

-Localización del centro del segmento (ángulo medido en lámpara de hendidura, medido por el mismo sistema que el eje de la incisión)(Ilustración 9))

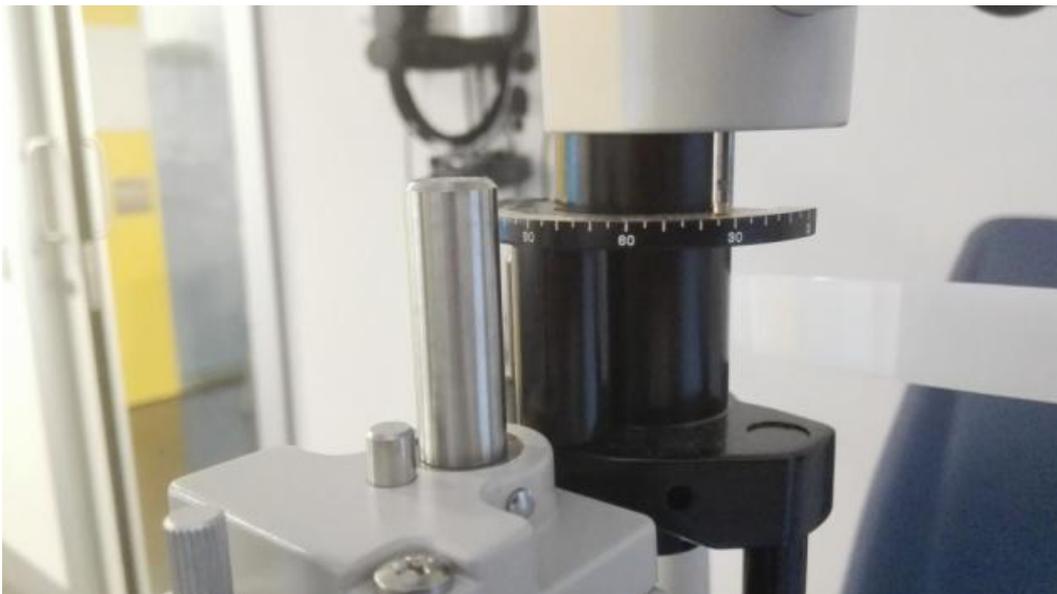


Ilustración 9. Medida del eje del centro del segmento con el haz de la lámpara de hendidura

- Estos datos se emplean de la siguiente manera:

- Comparación del eje de la incisión planeada con la realmente realizada (Diferencia "Eje real" - "Eje intentado").

- Comparación de la localización del centro de cada segmento intentado con la verdaderamente llevada a cabo (Diferencia "Centro real"-"Centro intentado").

- Comparación de la profundidad de cada túnel intentada en la cirugía con la realmente hecha con el método manual de tallado, a nivel de la incisión, medida por OCT (Diferencia "conseguida"- "intentada").

- Comparación de la medida paquimétrica en la incisión entre la toma hecha intraoperatoriamente con ultrasonidos en ese punto y la obtenida por OCT en el postoperatorio (Diferencia "ultrasónica intraoperatoria" - "OCT postoperatoria").

- Comparación entre la medida de profundidad relativa media de cada segmento D_m [$D_m=(D1+D2+D3)/3$ donde $D1=A1/T1$, $D2=A2/T2$, y $D3=A3/T3$] con la profundidad relativa intentada en la incisión (Profundidad intentada / Paquimetría US en incisión) (Diferencia D_m - Profundidad relativa intentada)

OBJETIVO 4. Descripción y análisis de complicaciones e incidencias

Finalmente, se recopilan en los historiales clínicos y analizan todas las complicaciones e incidencias intra y postoperatorias, hasta la última revisión accesible y se analizan las mismas buscando posibles agrupaciones.

3. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

3.1 TÉCNICA QUIRÚRGICA

El procedimiento quirúrgico se llevó a cabo bajo anestesia tópica (oxibuprocaina hidrocloreto 4 mg/ml y tetracaína hidrocloreto 1 mg/ml, Colircusí Anestésico Doble, Alcon Laboratorios, El Masnou, España) salvo un caso bilateral, que se realizó bajo anestesia general debido a la escasa colaboración de la paciente, una adolescente con retraso psicomotor. Fueron llevados a cabo todas las cirugías por un mismo cirujano, el autor del estudio.

Se instiló una gota de pilocarpina 2% colirio (Alcon Laboratorios, El Masnou, España) 15 minutos antes de la intervención, y se marcó el eje vertical en bipedestación previo al inicio de la cirugía.

Ya con el paciente bajo el microscopio quirúrgico, se marcó con tinta de rotulador quirúrgico el eje visual y las circunferencias que delimitan los surcos a realizar para implantar los ICRS (área de 5 o de 6 mm según la indicación). Se eligió como punto de incisión el meridiano de máxima potencia situado en la hemicórnea superior. Se realizaron paquimetrías ultrasónicas intraoperatorias del lugar de la incisión y del trayecto corneal previsto de implantación. Con un cuchillete de diamante calibrado se realizó una incisión radial al 80% de la profundidad del punto más fino del trayecto previsto para el segmento, a una distancia del centro variable según el diámetro del segmento a implantar. Se empleó una trefina circular para realizar el túnel, y posteriormente se introdujo en el mismo el ICRS indicado. En caso de implantar un segundo segmento, siempre se deja para el final el de trayecto corneal más grueso. Se profundiza de nuevo con el cuchillete calibrado al 80% del punto más fino del nuevo trayecto y se repite la operación. Al final de la intervención se da un punto de Nylon de 10-0 para aproximar los bordes de la incisión si estos no quedan en contacto, y se coloca una lente de contacto terapéutica por 4 días. El tratamiento postoperatorio consistió en antibióticos y esteroides tópicos (tobramicina 3 mg/ml y dexametasona 1 mg/ml; Tobradex colirio, Alcon Laboratorios, El Masnou, España) 5 veces al día durante 10 días. La sutura de Nylon se retiró a las 2 semanas en los casos en que fue empleada.

3.2 SEGMENTOS DE ANILLO INTRACORNEALES IMPLANTADOS

El modelo de ICRS fue cambiante a lo largo del tiempo debido a los cambios de la casa proveedora de acuerdo a las negociaciones con el Departamento de Compras del Hospital. Cada modelo de ICRS tenía su propio nomograma implementado por el fabricante, que fue seguido a la hora de indicar la intervención. Los anillos de Ferrara fabricados por VisionTech se implantaron desde marzo de 2006 hasta julio de 2007; CornealRing desde junio de 2009 a noviembre de 2011; anillos KeraRing desde enero de 2011 a enero de 2013; y los FerraraRing fabricados por AJL desde enero de 2013 a mayo de 2014.

En aquellos casos que precisaron más de una cirugía, el tiempo de evolución se contabilizó a partir de la última.

3.3 PERIODO DE INTERVENCIONES

Las intervenciones se realizaron entre marzo de 2006 y mayo de 2014. En el estudio se valora la distribución de los ojos según la fecha de intervención

3.4 TIEMPO DE SEGUIMIENTO

A todos los pacientes se les realizaba una revisión a los tres meses para calcularles la refracción. Además de esa revisión, se tuvo en cuenta la última realizada al paciente para valorar los datos en el máximo tiempo posible de seguimiento.

4. METODOLOGÍA DE ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se ha llevado a cabo el estudio estadístico comparando la situación postoperatoria a los tres meses con la preoperatoria, tomando como variables la agudeza visual, la refracción, los índices y estadios topográficos, mediante la prueba t de Student para muestras relacionadas si la media del cambio es distinta de cero.

Se ha realizado lo mismo comparando la revisión de máxima latencia respecto a la de los tres meses, y a la preoperatoria, limitando esto a las agudezas visuales, refracción, e índices topográficos, para valorar la efectividad en el tiempo del tratamiento.

Los cambios en la morfología se evalúan a través de una tabla de contingencia en la que se cruzan los resultados previos y posteriores a la cirugía. Si la morfología no cambiase todas las observaciones deberían estar en la diagonal principal de la tabla. En la medida en que esto no sea así indicará cambios en la morfología.

Los cambios en la estadificación de Amsler Krumeich: comparamos los grados pre y post operatorios con un test no paramétrico, la prueba del rango con signo de Wilcoxon para aceptar o rechazar la hipótesis de igualdad, al no ser una distribución normal ya que se trata de una variable discontinua.

En los datos de la implantación quirúrgica se buscó la coincidencia entre el eje de la incisión intentado y el realmente realizado; y esto mismo con la posición del centro del anillo; la correlación entre la profundidad intentada y la del inicio del surco de implantación en el lugar de la incisión; la correlación entre la paquimetría en la incisión entre la medida ultrasónica intraoperatoria y la hecha por OCT postoperatoria; y la correlación entre la proporción de profundidad media del segmento (como media de la profundidad del borde externo del segmento medido en tres puntos, los tercios proximal medio y distal respecto a la incisión) respecto a la proporción de profundidad intentada en la incisión (que corresponde al 80% de la paquimetría mínima en el surco).

Las diferencias en estos datos se describen mediante la media y el intervalo de confianza al 95%, y además se contrasta mediante la prueba de la t de Student para muestras relacionadas si la media de los cambios entre los valores conseguidos y los que teóricamente habría que haber conseguido es igual o distinta de cero.

Estas comparaciones se muestran con los gráficos de Bland-Altman, para evaluar la concordancia entre los resultados alcanzados y los resultados teóricos. Se muestra en trazo grueso una línea que marca si la diferencia entre los valores fuera 0. La línea discontinua más gruesa es el valor medio de las diferencias. Las dos líneas más finas corresponden al valor de la media +/- 2 veces la desviación estándar.

A estas diferencias de medidas se le calculan los coeficientes de correlación intraclase, que es una medida del grado de concordancia entre dos mediciones. Toma valores entre cero y uno, siendo el cero concordancia nula y el uno concordancia perfecta. Como regla general los grados de acuerdo definidos en función del valor del coeficiente de correlación intraclase son los siguientes:

Valor	Grado de acuerdo
0.0 – 0.2	Leve
0.2 – 0.4	Regular
0.4 – 0.6	Moderado
0.6 – 0.8	Bueno
0.8 – 1.0	Casi perfecto

Se han tomado como límite de significación estadística el valor de $p < 0.05$.

5. MEDIOS INFORMÁTICOS

Los datos recabados fueron almacenados en una tabla de Excel 2007 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) para su análisis. Se empleó como procesador de textos Word 2007 (Microsoft Corporation, Redmond WA, USA). Una vez finalizada la edición del texto, se convirtió en archivo tipo .pdf con el programa Foxit PDF (Foxit Software Incorporated, Fremont, CA, USA) para su publicación. El programa gestor de bibliografía fue Mendeley Desktop versión 1.13.8 (Mendeley Ltd., Londres, Reino Unido) con el que se empleó el estilo de citación según los "Requisitos de Uniformidad para los Manuscritos Presentados para la Publicación de Revistas Biomédicas" conocidos como Normas de Vancouver. Este gestor bibliográfico se insertó dentro de Word 2007 para el manejo de la bibliografía.

V. RESULTADOS

1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, QUIRÚRGICOS Y DE SEGUIMIENTO
2. VARIACIÓN TRAS LA CIRUGÍA DE INDICADORES DE ESTADO DEL PACIENTE Y DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD, RESPECTO AL ESTADO PREOPERATORIO
 - 2.1 Agudeza visual y refracción. Variación a tres meses y a máxima latencia
 - 2.1.1 Análisis de valores de agudeza visual
 - 2.1.2 Análisis de valores de refracción
 - 2.2 Indicadores topográficos
 - 2.2.1 Análisis de valores de índices topográficos. Variación a tres meses y a máxima latencia.
 - 2.2.2 Análisis del cambio en los patrones morfológicos
 - 2.3 Estadificación de los queratoconos
3. PREDICTIBILIDAD DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA
4. COMPLICACIONES
 - 4.1 Complicaciones intraoperatorias
 - 4.2 Complicaciones postoperatorias

1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS, QUIRÚRGICOS Y DE SEGUIMIENTO

El área de población sobre la que se ha actuado es la correspondiente al Hospital "El Escorial" en las fechas del estudio (desde marzo de 2006 a mayo de 2014). Dicha área comprende 139.313 habitantes, de acuerdo a la siguiente distribución por municipios correspondiente a 31 de diciembre de 2011 (Tabla 7):

Tabla 7. Distribución de la población por municipios

Nombre	Población	Varones	Mujeres
Becerril de la Sierra	5231	2585	2646
Cercedilla	7068	3435	3633
Collado Mediano	6610	3364	3246
Colmenarejo	8589	4256	4333
El Escorial	15092	7456	7636
Fresnedillas de la Oliva	1581	818	763
Galapagar	32575	16221	16354
Guadarrama	15350	7564	7786
Los Molinos	4562	2311	2251
Navacerrada	2779	1375	1404
Navalagamella	2367	1236	1131
Robledo de Chavela	3991	2054	1937
San Lorenzo de El Escorial	18447	8831	9616
Santa María de la Alameda	1152	621	531
Valdemaqueda	861	432	429
Valdemorillo	11545	5939	5606
Zarzalejo	1513	797	716
Total	139313	69295	70018

Se intervinieron un total de 50 ojos de 35 pacientes. De los 35 pacientes intervenidos, 30 pertenecían al área sanitaria asignada, 4 al área correspondiente al Hospital Universitario Puerta de Hierro (3 pacientes con queratocono y 1 con degeneración marginal pelúcida bilateral), y 1 al área del Hospital del Tajo (un caso unilateral de degeneración marginal pelúcida). Los pacientes que no pertenecían al área del Hospital "El Escorial" fueron remitidos por conocidos que habían tenido contacto previo con el Servicio de Oftalmología de ese hospital.

Sexo: 15 de los pacientes son varones (23 ojos, 46%) y 20 mujeres (27 ojos, 54%)(Ilustración 10).

Lateralidad: De los 50 ojos, 27 fueron derechos (54%) y 23 izquierdos (46%).

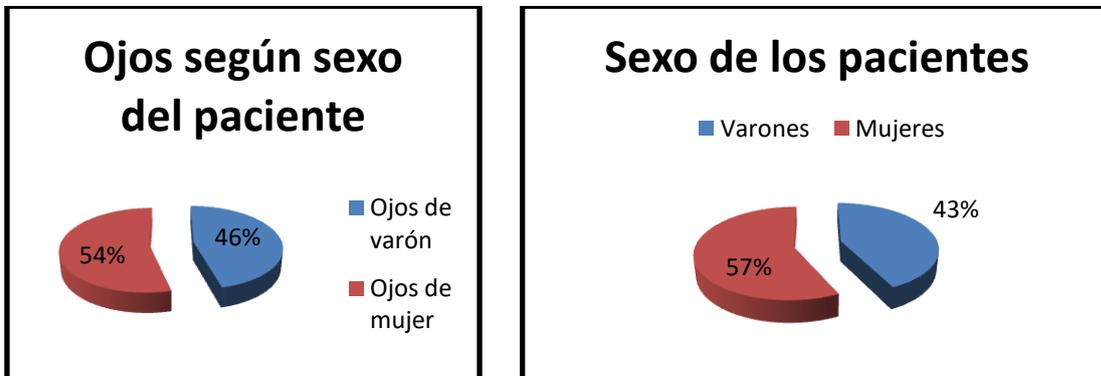


Ilustración 10. Sexo por ojos y por pacientes

Etiología: De los 35 pacientes, las ectasias fueron debidas a un queratocono en 26 de ellos (40 ojos, 80% de los ojos), 6 por degeneración marginal pelúcida (DMP) (7 ojos, 14%), 2 secundarias a cirugía LASIK (2 ojos, 4%) y 1 secundaria a cirugía incisional de miopía y astigmatismo (1 ojo, 2%)(Ilustración 11 y 12).

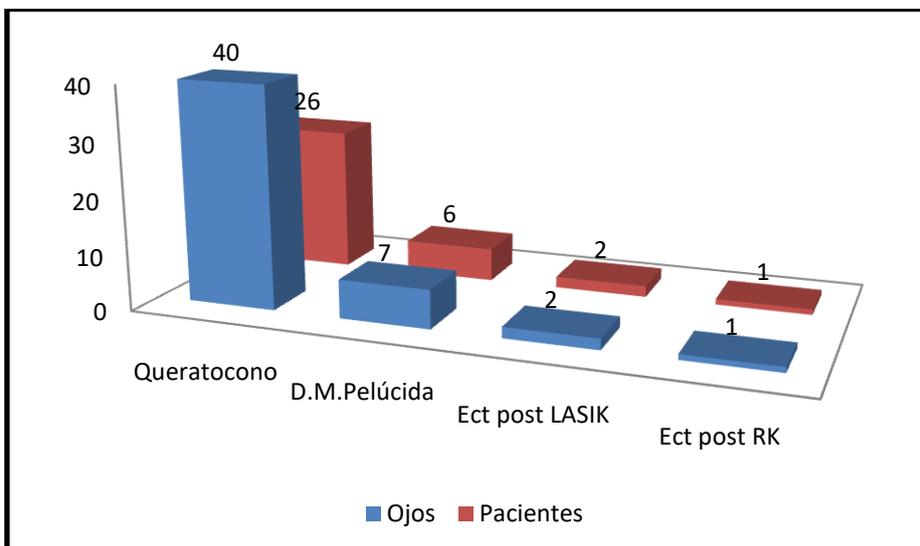


Ilustración 11. Etiología por ojos y por pacientes (número de casos)

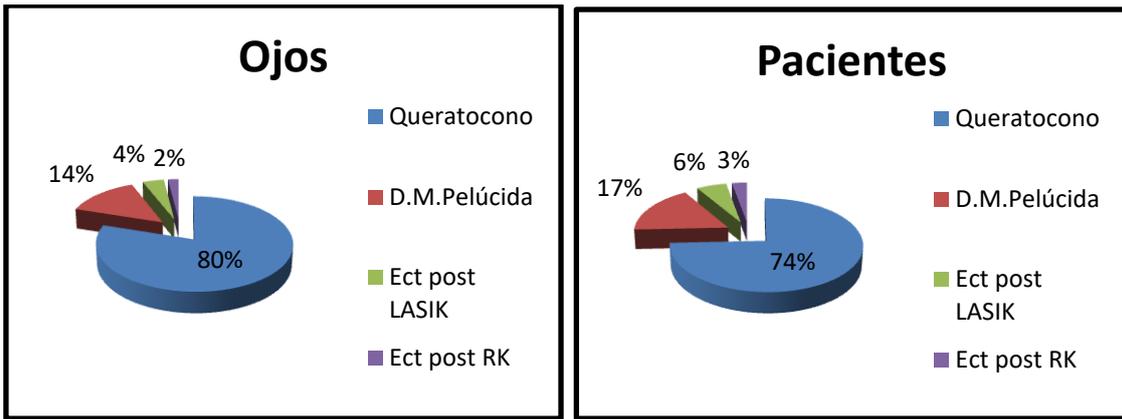


Ilustración 12. Etiología por ojos y por pacientes (porcentaje de casos)

Edad: La edad media del total de pacientes en el momento de la cirugía fue de 32.08 años +/- 10.88. El subgrupo de pacientes con queratocono en ese momento estaba en un rango de 15 a 52 años, con una media de 30.58 +/-10.85 años, mediana 31.5 años; el de DMP el rango estaba entre 26 y 51 años, con una media de 36.83 +/- 9.10 años y mediana de 35 años.

Raza: La raza de los 35 pacientes correspondió a 23 caucásicos (1 ectasia tras cirugía incisional y 2 post LASIK, 5 DMP y 15 queratoconos), 9 hispanoamericanos (todos con queratocono) y 3 de raza árabe (1 DMP y 2 queratoconos) (Ilustración 13).

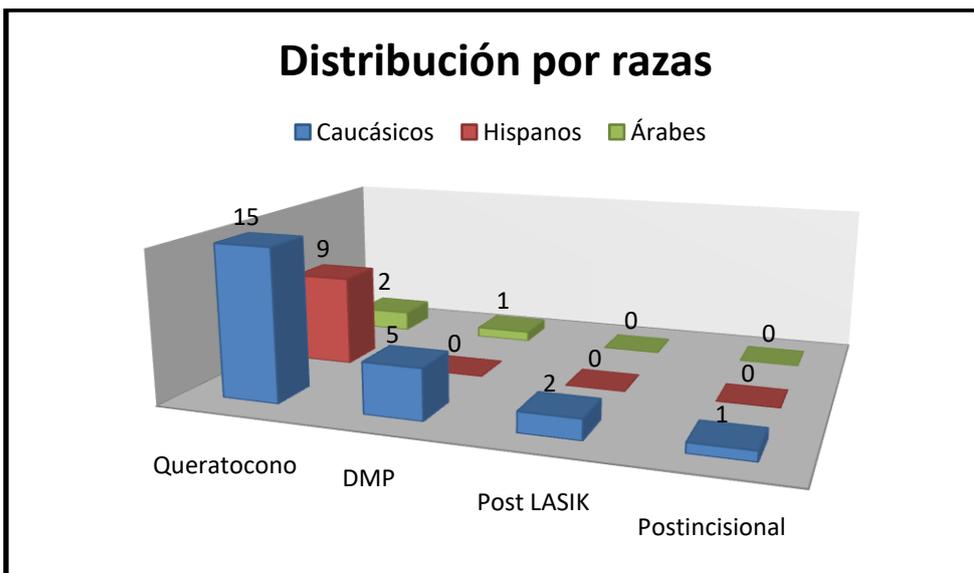


Ilustración13. Distribución de los pacientes por patología y razas

Historia personal y familiar: Entre los 32 pacientes con ectasia no asociada a cirugía, 2 pacientes con queratocono tenían más casos con el mismo tipo de ectasia en la familia (1 de ellos la madre y un hermano, y en otro caso, tres hermanos que además son celíacos y padecen un déficit de Ig A). Dos casos reconocían frotamiento intenso, uno por conjuntivitis alérgica (DMP), y otra con retraso mental, como "hábito" (queratocono). Además, de los dos casos que asociaban retraso psicomotor (ambos queratoconos), uno de ellos padecía un raro trastorno de la elastina, el síndrome de Williams-Beuren (número MIM 194050). Una paciente con queratocono (2 ojos) había sido tratada previamente con cross-linking bilateral debido a su corta edad. Al producirse nueva progresión varios años después, fue preciso el implante de ICRS.

Morfología: Basándonos en la clasificación mostrada en la Ilustración 1: Entre los 40 ojos con queratocono, la morfología fue de tipo 1 (redonda) en 4 casos (10%), de tipo 2 (oval) en 3 casos (7.5%), de tipo 4 (incurvamiento inferior) en 6 (15 %); 2 de tipo 5 (irregular) (5%); 1 de tipo 6 (pajarita simétrica) (2.5%); 2 de tipo 7 (pajarita simétrica de ejes inclinados) (5%), 1 de tipo 9 (pajarita asimétrica superior) (2.5%); 16 de tipo 10 (pajarita asimétrica de ejes inclinados) (40%) y 5 de tipo 13 (juncional) (12.5%). Los dos casos de ectasia post-LASIK fueron de tipo 4 y 13, y el de ectasia post cirugía incisional, de tipo 11 (mariposa). Los 7 ojos con DMP presentaron menos variabilidad en sus patrones: 2 en mariposa (tipo 11), 3 en pinza de cangrejo (tipo 12), y 2 juncionales (tipo 13) (Ilustraciones 14 a 16).

Morfología preoperatoria de los queratoconos

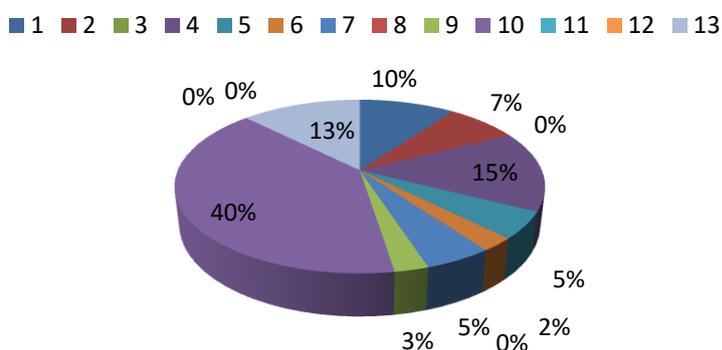


Ilustración 14. Distribución de los ojos con queratocono según su patrón morfológico preoperatorio

Patrón morfológico de las DMP

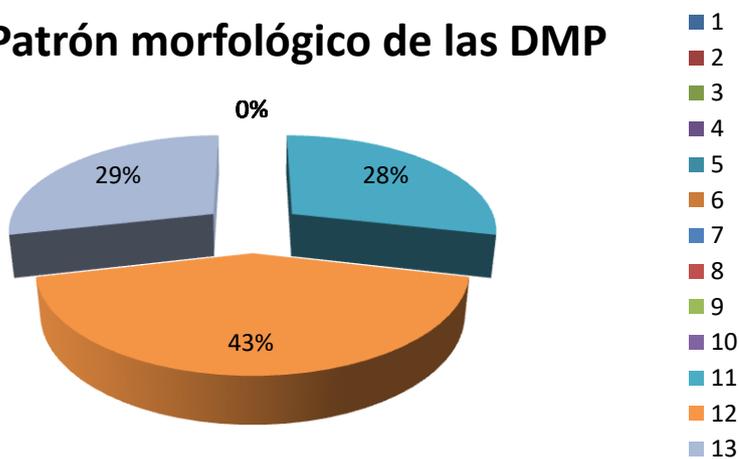


Ilustración 15. Distribución de los ojos con degeneración marginal pelúcida (DMP) según su patrón morfológico preoperatorio

Patrón morfológico total de casos

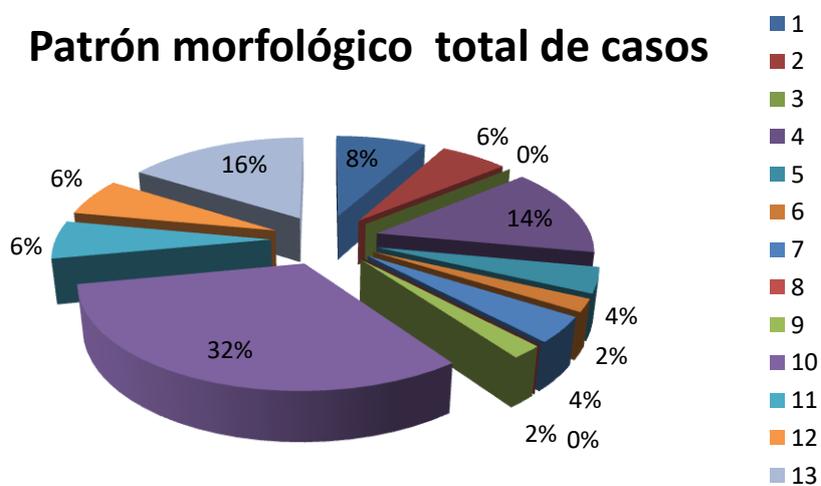


Ilustración 16. Distribución del total de ojos según su patrón morfológico preoperatorio

Estadificación de la enfermedad: De acuerdo a la clasificación de los queratoconos de Amsler Krumeich (Tabla 2), la distribución de los 40 casos de queratocono fue la siguiente (Tabla 8, Ilustración 17):

Tabla 8. Clasificación de los casos de queratocono por grado de Amsler Krumeich

Grado de Amsler Krumeich	Número de ojos	Porcentaje
1	17	42.5 %
2	13	32.5%
3	8	20%
4	2	5%

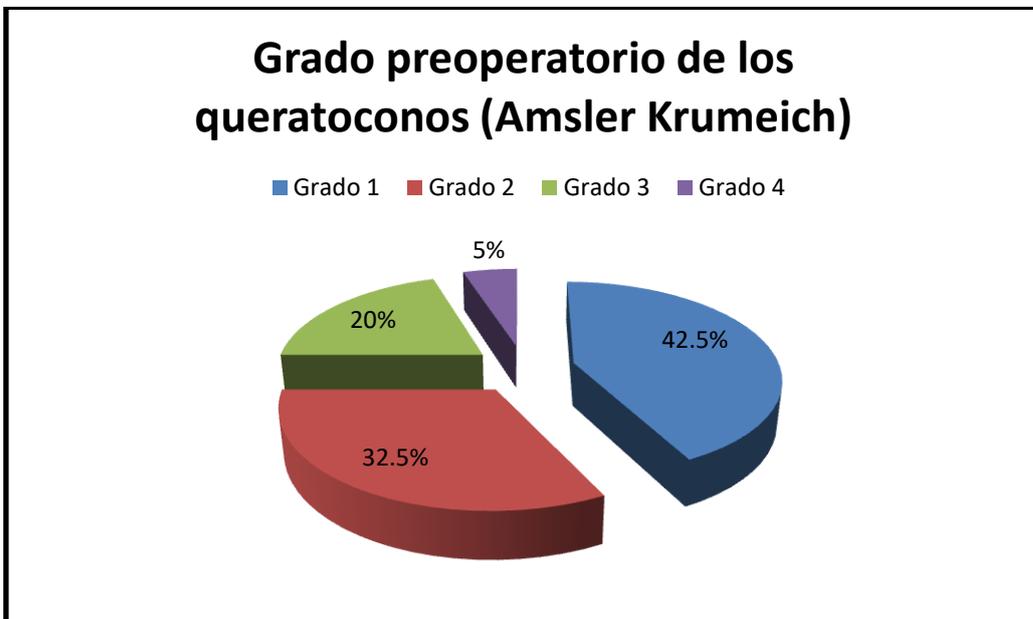


Ilustración 17. Estadificación de Amsler Krumeich preoperatoria de los ojos con queratocono

Segmentos de anillo implantados: De los 50 ojos intervenidos, en 24 se implantaron 2 anillos (Tabla 9). No siempre se realizó en el mismo acto. Dos casos se realizó el segundo implante de forma diferida: uno por perforación corneal, y otro por efecto insuficiente de un solo segmento. En 27 ojos se implantaron segmentos a 6 mm de diámetro, y en 23 a 5 mm de diámetro (Tabla 9).

Tabla 9. Ojos implantados con 1 o 2 ICRS en área de 5 o de 6 mm

	6 mm	5 mm
1 ICRS	10	16
2 ICRS	17	7

Se implantaron en total 75 ICRS, de los que 1 debió ser retirado al caer a cámara anterior (y posteriormente reimplantado), y 4 ojos precisaron de la retirada del segundo anillo por una hipercorrección con inversión del astigmatismo. Quedaron para estudio 70 ICRS en los 50 ojos, de los que tenían un segundo ICRS en 20 casos (Tabla 10).

Tabla 10. Casos a estudio final con 1 o 2 ICRS en área de 5 o de 6 mm

	6 mm	5 mm
1 ICRS	14	16
2 ICRS	13	7

Se implantaron 21 ICRS KeraRing (14 ojos), 11 CornealRing (7 ojos), y 38 FerraraRing, de los que 11 fueron fabricados por VisionTech (10 ojos) y 27 por AJL (20 ojos)(Ilustraciones 18 y 19) . El total de ojos suma 51 ya que un ojo recibió 1 anillo FerraraRing de AJL y otro FerraraRing de VisionTech. Todos los anillos KeraRing se implantaron en zona de 6 mm de diámetro, y los CornealRing en zona de 5 mm (la única disponible). Respecto a los FerraraRing, todos los fabricados por VisionTech se implantaron en zona de 5 mm (la única disponible en el momento de su uso); y de los

fabricados por AJL, 8 se implantaron en área de 5 (7 ojos) y 19 en área de 6 mm (13 ojos). En total, 27 ojos se implantaron en zona de 6 mm y 23 en zona de 5 mm (Ilustración 20).

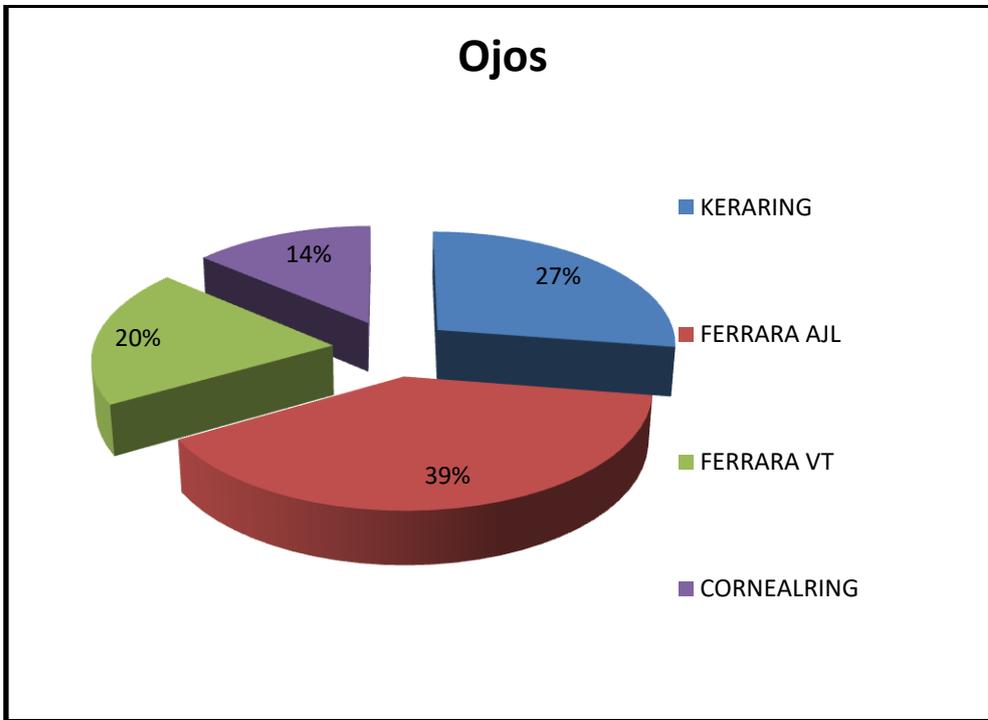


Ilustración 18. Porcentaje de ojos a estudio por modelo de ICRS

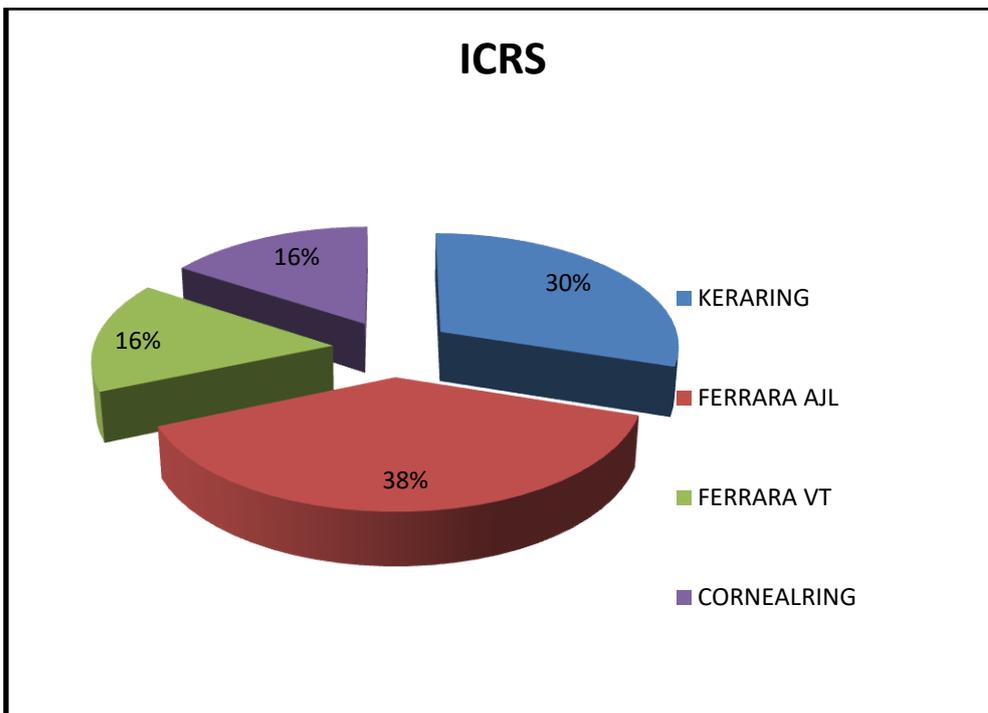


Ilustración 19. Porcentaje de ICRS finales a estudio

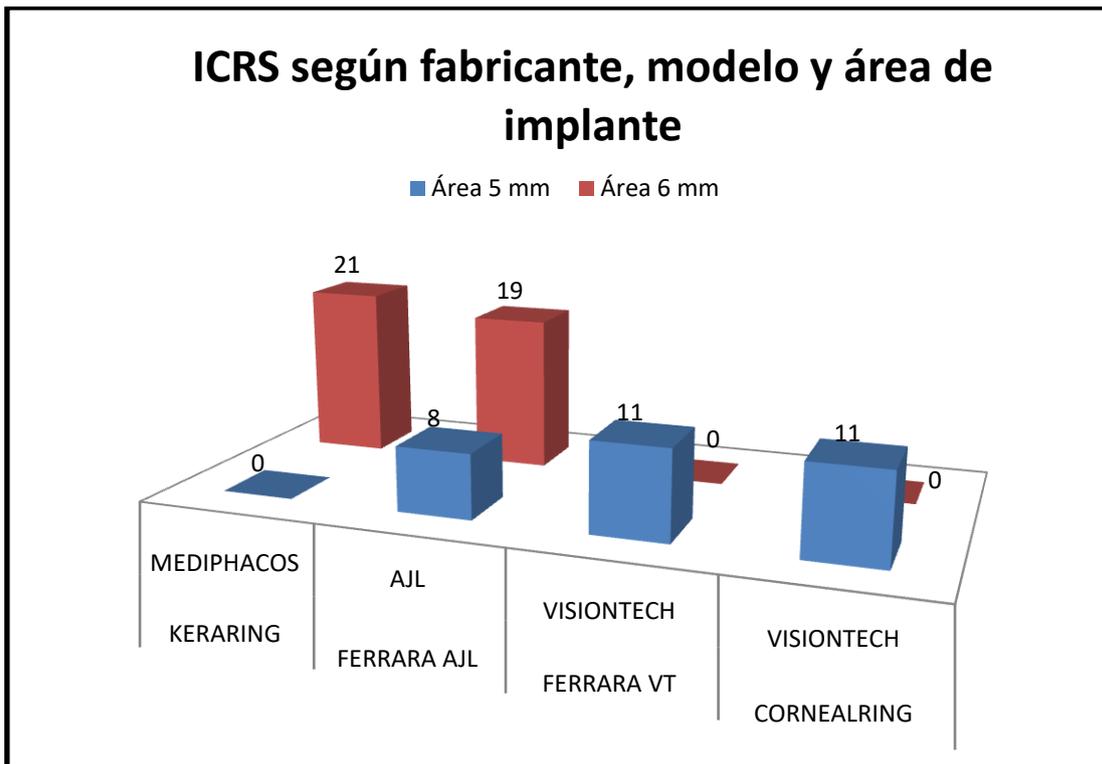


Ilustración 20. Número de ICRS según fabricante, modelo y área de implante

Todos los pacientes que recibieron el implante de más de un segmento en el mismo ojo eran del mismo fabricante y diámetro, a excepción de un caso de DMP, en que se implantó un ICRS de tipo FerraraRing VisionTech en marzo de 2007, y un segundo ICRS de tipo FerraraRing AJL en octubre de 2013, aunque ambos en área de 5 mm.

Según el nomograma del fabricante, se implantaron diferentes tipos de segmentos, tanto en número, como en longitud de arco, como en altura de los mismos (Tabla 11, Ilustración 21)

Tabla 11. Distribución de ojos según longitudes de arco y área de los ICRS implantados

	140°	150°	155°	160°	210°	120° +120°	155° +155°	120° +90°	150° +90°	160° +90°	160° +160°
Área 5 mm	2	0	3	8	3	1	3	0	0	1	2
Área 6 mm	0	8	0	0	2	1	0	11	5	0	0

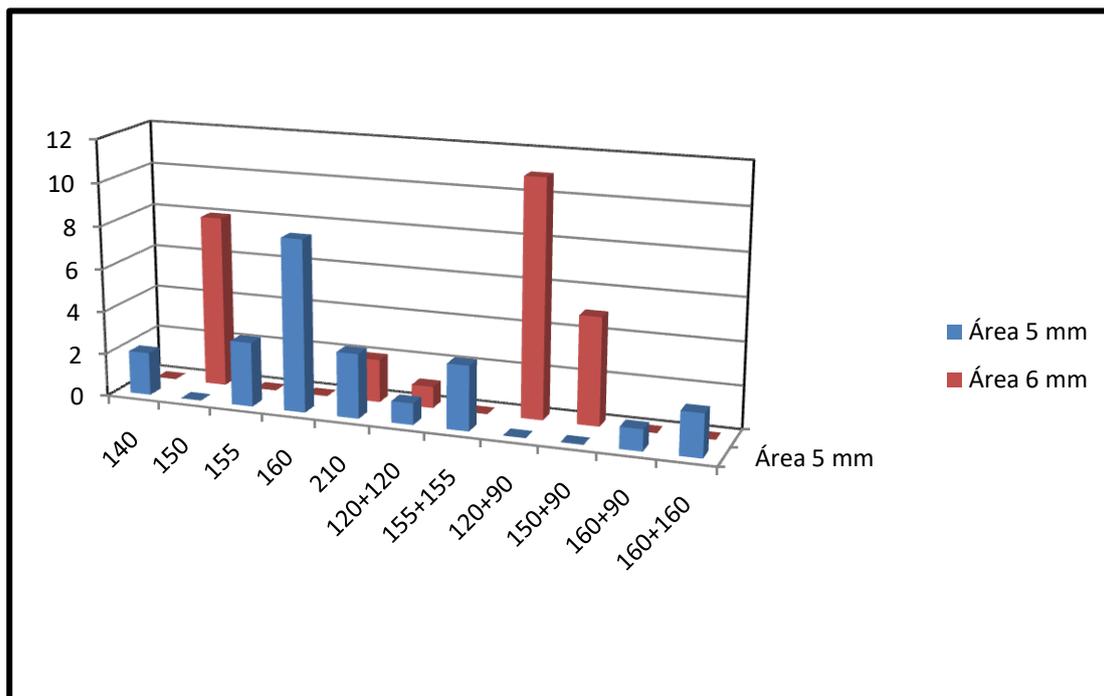


Ilustración 21. Distribución de ojos según longitudes de arco y área de los ICRS implantados

Sin embargo, en 4 casos fue necesario retirar uno de los segmentos por una extrema inversión del astigmatismo, quedando para estudio finalmente menos casos con 2 ICRS por ojo (Tabla 12, Ilustración 22). Se trató de 2 casos de segmentos de $120^\circ + 90^\circ$, uno de $120^\circ + 120^\circ$, y otro de $150^\circ + 90^\circ$, en los que se extrajo el anillo nasal (que además se trataba del segmento más corto o más fino).

Tabla 12. Distribución de ojos según longitudes de arco y área de los ICRS finales

	120°	140°	150°	155°	160°	210°	120° +120°	155° +155°	120° +90°	150° +90°	160° +90°	160° +160°
Área 5 mm	0	2	0	3	8	3	1	3	0	0	1	2
Área 6 mm	3	0	9	0	0	2	0	0	9	4	0	0

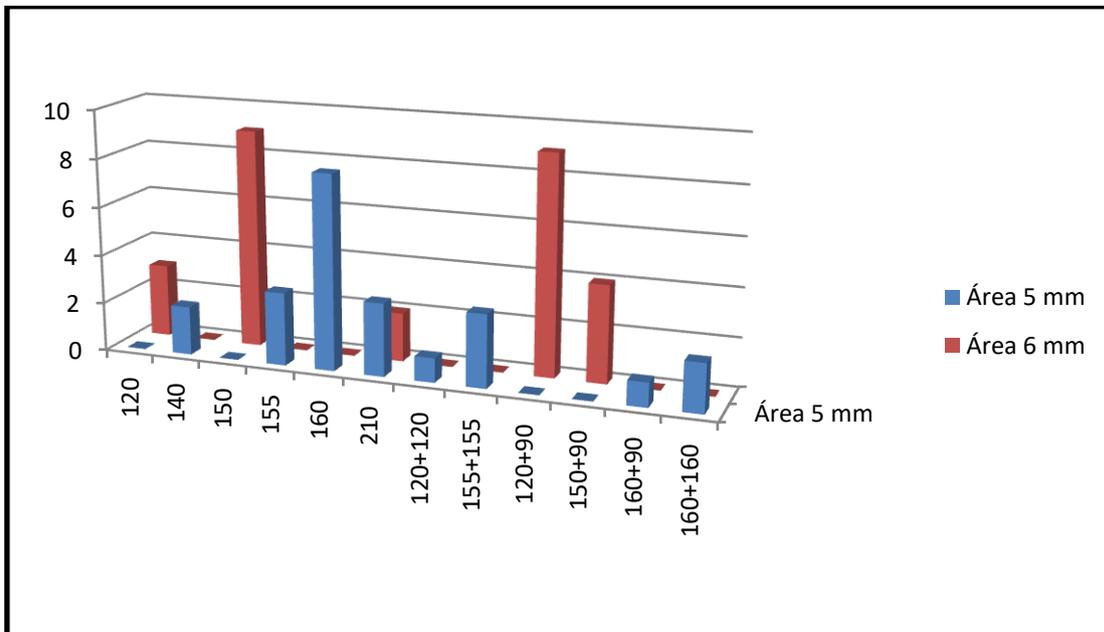


Ilustración 22. Distribución de ojos según longitudes de arco (grados) y área de los ICRS finales

Periodo de intervenciones. La distribución de los ojos según la fecha de intervención fue la que se muestra en Tabla 13 e Ilustración 23:

Tabla 13. Ojos intervenidos (número y porcentaje) por periodos

PERIODO	OJOS	%
marzo-06 - febrero-07	7	14
marzo-07 - febrero-08	2	4
marzo-08 - febrero-09	0	0
marzo-09 - febrero-10	5	10
marzo-10 - febrero-11	4	14
marzo-11 - febrero-12	10	36
marzo-12 - febrero-13	3	6
marzo-13 - mayo-14	19	38

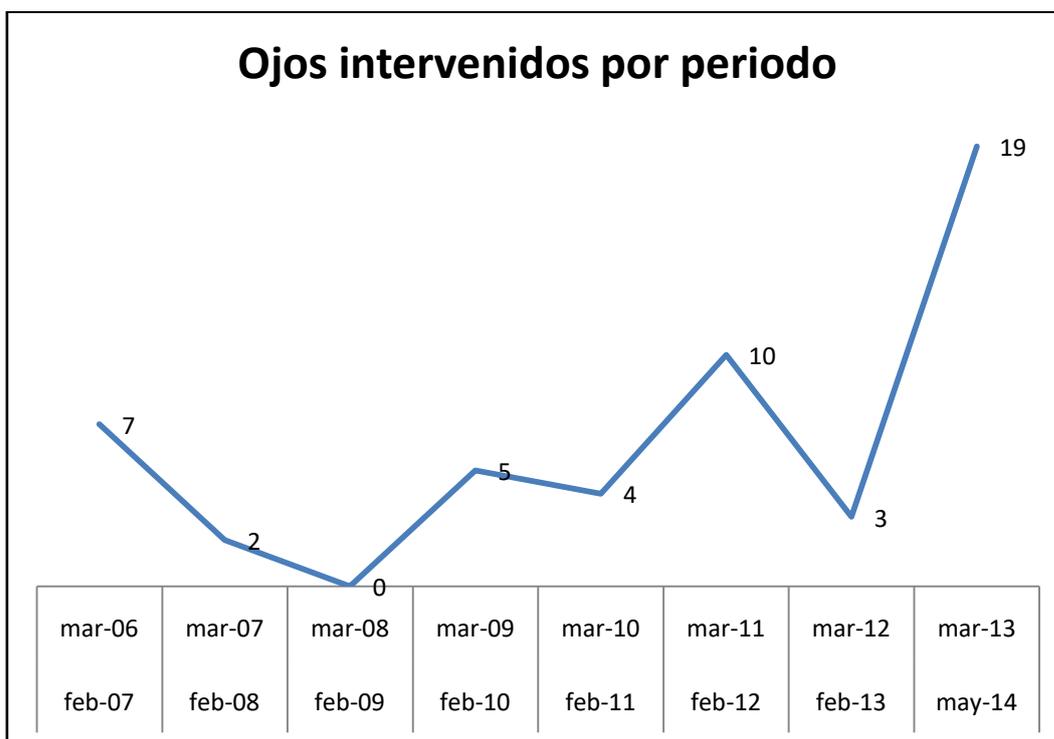


Ilustración 23. Número de ojos intervenidos por periodo

Tiempo de seguimiento. A todos los pacientes se les realizaba una revisión a los tres meses para calcularles la refracción. Esa revisión se llevo a cabo de media a las 14.8 semanas, mediana 14 semanas, desviación estándar de 4.9 semanas, en un valor mínimo de 8 y uno máximo de 29 semanas. En 11 casos coincidió la revisión de los tres meses con la última realizada.

Un caso de DMP tuvo una extrusión del segmento antes de los tres meses, por lo que fue excluido en el estudio de los datos de 3 meses y los finales.

El periodo de máximo seguimiento tuvo una mediana de 13 meses, un promedio de 29.1 meses, con una desviación estándar de 32.7 meses, y un rango entre 3 y 102 meses (Ilustración 24)

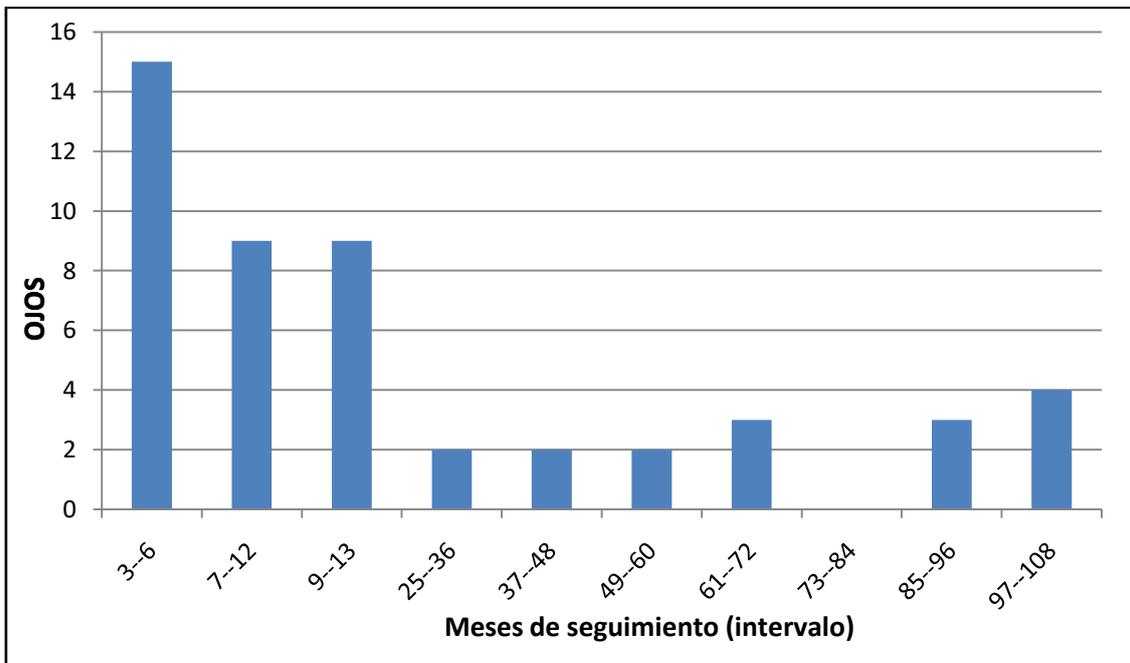


Ilustración 24. Seguimiento en meses de los casos

2. VARIACIÓN TRAS LA CIRUGÍA DE INDICADORES DE ESTADO DEL PACIENTE Y DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD, RESPECTO AL ESTADO PREOPERATORIO

2.1 AGUDEZA VISUAL Y REFRACCIÓN. VARIACIÓN A TRES MESES Y A MÁXIMA LATENCIA

2.1.1 Análisis de valores de agudeza visual

En primer lugar se describen los valores de agudeza visual previos y posteriores a la cirugía. A continuación se evalúan los cambios en los valores de agudeza visual, concretamente se estudian tres cambios:

- Desde la situación previa a la operación a los 3 meses de la misma
- Desde la situación previa a la operación a la situación final
- Desde la situación a 3 meses de la operación a la situación final

- Descripción de valores

La siguiente tabla describe los valores de agudeza visual previos y posteriores a la operación. En la tabla se muestran, el número de ojos que tienen recogido el dato en los tres momentos (inicial, 3 meses y final), las medias y las desviaciones estándar (Tabla 14).

Variable	N	Inicial		3 meses		Final	
		Media	DS	Media	DS	Media	DS
UCVA	40	0.158	0.173	0.287	0.256	0.286	0.275
BCVA	49	0.533	0.232	0.719	0.218	0.779	0.213

Tabla 14. Valores medios y desviación estándar de agudeza visual no corregida (UCVA) y corregida (BCVA) en el preoperatorio, a los 3 meses y en la máxima latencia tras la cirugía. La N indica el número de ojos en los que están obtenidos los datos

En las siguientes gráficas se muestran los valores medios y mediante barras los intervalos de confianza al 95% para las medias de las agudezas visuales no corregidas y corregidas (Ilustración 25).

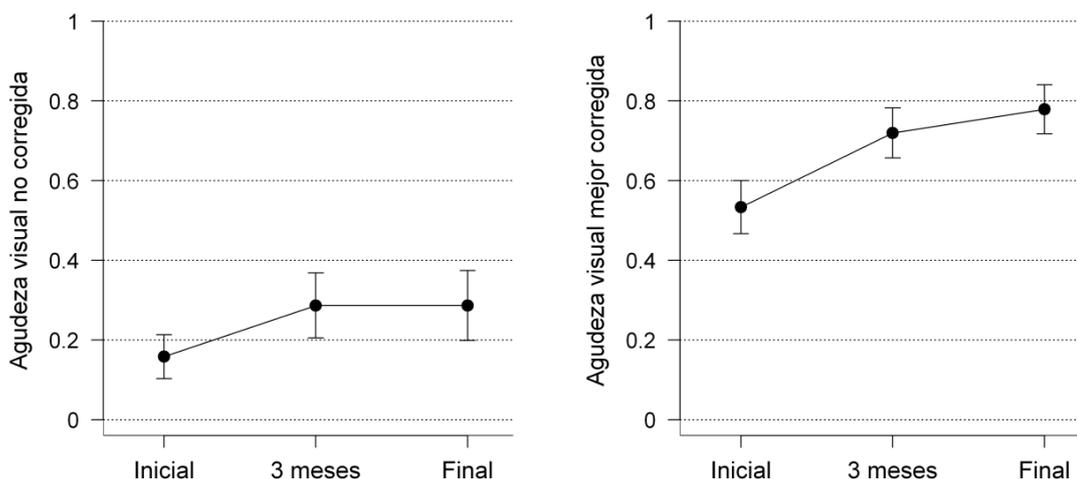


Ilustración 25. Media e intervalo de confianza del 95% de las agudezas visuales no corregidas y corregidas al inicio, a los tres meses de la cirugía, y en la última revisión

A continuación se muestran los diagramas de caja que muestran los valores mínimos, máximos, cuartiles, mediana y valores atípicos (Ilustración 26)

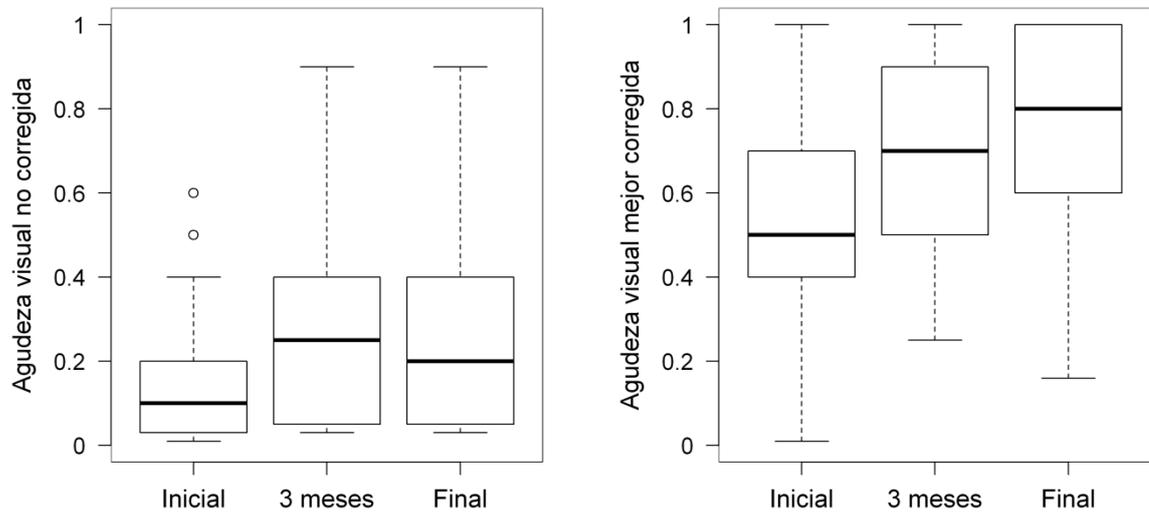


Ilustración 26. Gráfico de caja de las agudezas visuales

- Descripción de cambios

La siguiente tabla describe los cambios en los valores de agudeza visual. Se ha restado la agudeza visual final menos la inicial. La descripción se realiza mediante la media de las diferencias y su intervalo de confianza al 95%. Además se ha contrastado mediante la prueba de la t de Student para muestras relacionadas si la media del cambio es distinta de cero. Tanto para la agudeza visual no corregida como para la mejor corregida son significativos los cambios con respecto a la situación inicial. Al realizar la comparación entre los 3 meses y la situación final únicamente se encuentran diferencias significativas en el caso de la agudeza visual mejor corregida (Tabla 15).

Tabla 15. Cambios en la agudeza visual no corregida (UCVA) y mejor corregida (BCVA) desde el preoperatorio a tres meses y en la última revisión (valores positivos en la media indican que el segundo valor es mayor que el primero).

Variable	Cambio	Media	[Int. conf. 95%]		Valor p
UCVA	Inicial - 3 meses	0.128	0.054	0.203	0.0012
	Inicial - final	0.128	0.044	0.212	0.0036
	3 meses - final	-0.000	-0.038	0.037	0.9785
BCVA	Inicial - 3 meses	0.186	0.118	0.254	<0.0001
	Inicial - final	0.245	0.177	0.314	<0.0001
	3 meses - final	0.059	0.020	0.099	0.0040

Los valores de BCVA se distribuyen de la siguiente manera en los 49 casos seguidos, entre el estado preoperatorio y la última revisión:

24 casos ganaron más de 2 líneas (48.98%); 10 casos ganaron 2 líneas (20.41%); 12 casos se mantuvieron entre perder 1 línea y ganar una línea (24.49%); 2 casos perdieron 2 líneas (4.08%), y 1 caso perdió más de 2 líneas (2.04%). Como se puede apreciar en la Ilustración , se genera una distribución normal agrupada en torno al valor +2 líneas de ganancia (Ilustración 27).

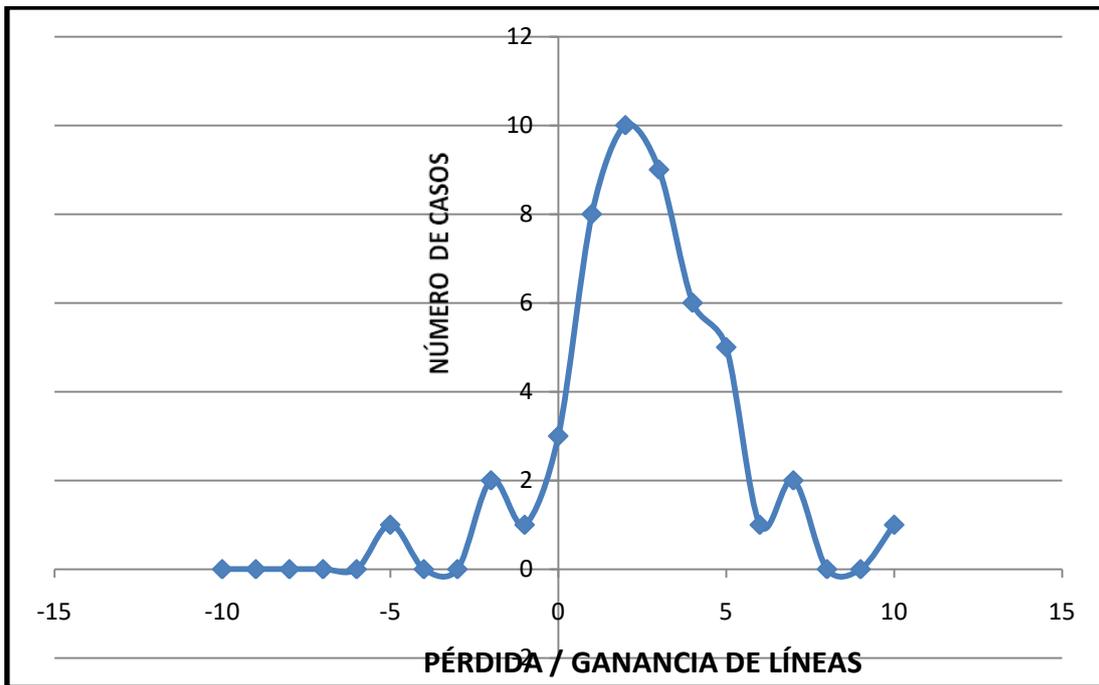


Ilustración 27. Distribución del número de ojos por ganancia / pérdida de líneas de visión (BCVA) en el total de casos

Por patología y BCVA, en los 6 casos de DMP, todos mejoraron. Dos mejoraron 1 línea; 1 mejoró 2 líneas; 1 mejoró 4 líneas, otro mejoró 7 y otro mejoró 10 líneas. En las ectasias post-LASIK, 1 caso mejoró 1 línea y otro 4 líneas; la única ectasia post queratotomías arcuatas, empeoró 5 líneas. Entre los 40 queratoconos, 2 perdieron 2 líneas (5%); 9 casos se mantuvieron entre perder 1 línea y ganar 1 línea (22.5%); 9 ojos ganaron 2 líneas (22.5%); y 20 ojos ganaron más de 2 líneas (50%). En la gráfica de los queratoconos también se aprecia una distribución normal agrupada alrededor de la ganancia de +2 y +3 líneas (Ilustración 28).

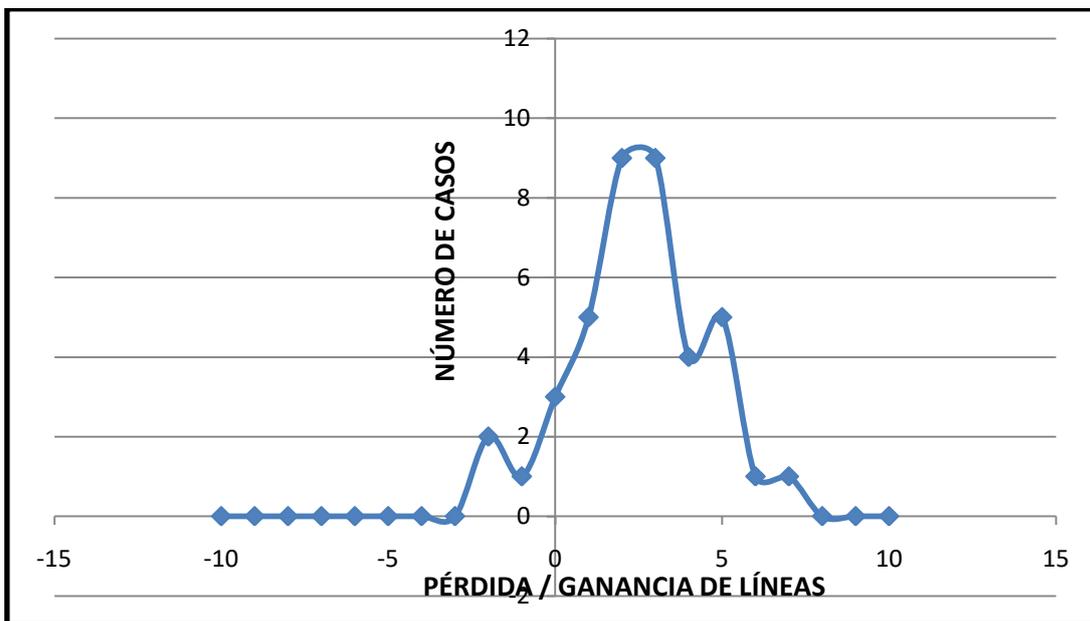


Ilustración 28. Distribución del número de queratoconos por la pérdida / ganancia de líneas de BCVA

2.1.2 Análisis de valores de refracción

- Descripción de valores

Los resultados de la refracción inicial, a tres meses de la cirugía y al final fueron los siguientes, tomados como la parte esférica, el cilindro y el equivalente esférico de la refracción subjetiva (Tabla 16):

Variable	N	Inicial		3 meses		Final	
		Media	DS	Media	DS	Media	DS
Esfera	49	-5.099	5.348	-3.141	5.066	-2.984	4.969
Cilindro	49	-4.473	3.106	-3.383	2.004	-3.138	1.975
Eq. esférico	49	-7.213	5.742	-4.875	5.232	-4.601	5.141

Tabla 16. Valores de la esfera, cilindro y equivalente esférico, en el preoperatorio (inicio), y a los 3 meses y en la última revisión realizada (Final), en dioptrías. Media y desviación estándar

En las siguientes gráficas de caja y de evolución se muestran los descriptores estadísticos de estos valores (Ilustraciones 29 y 30):

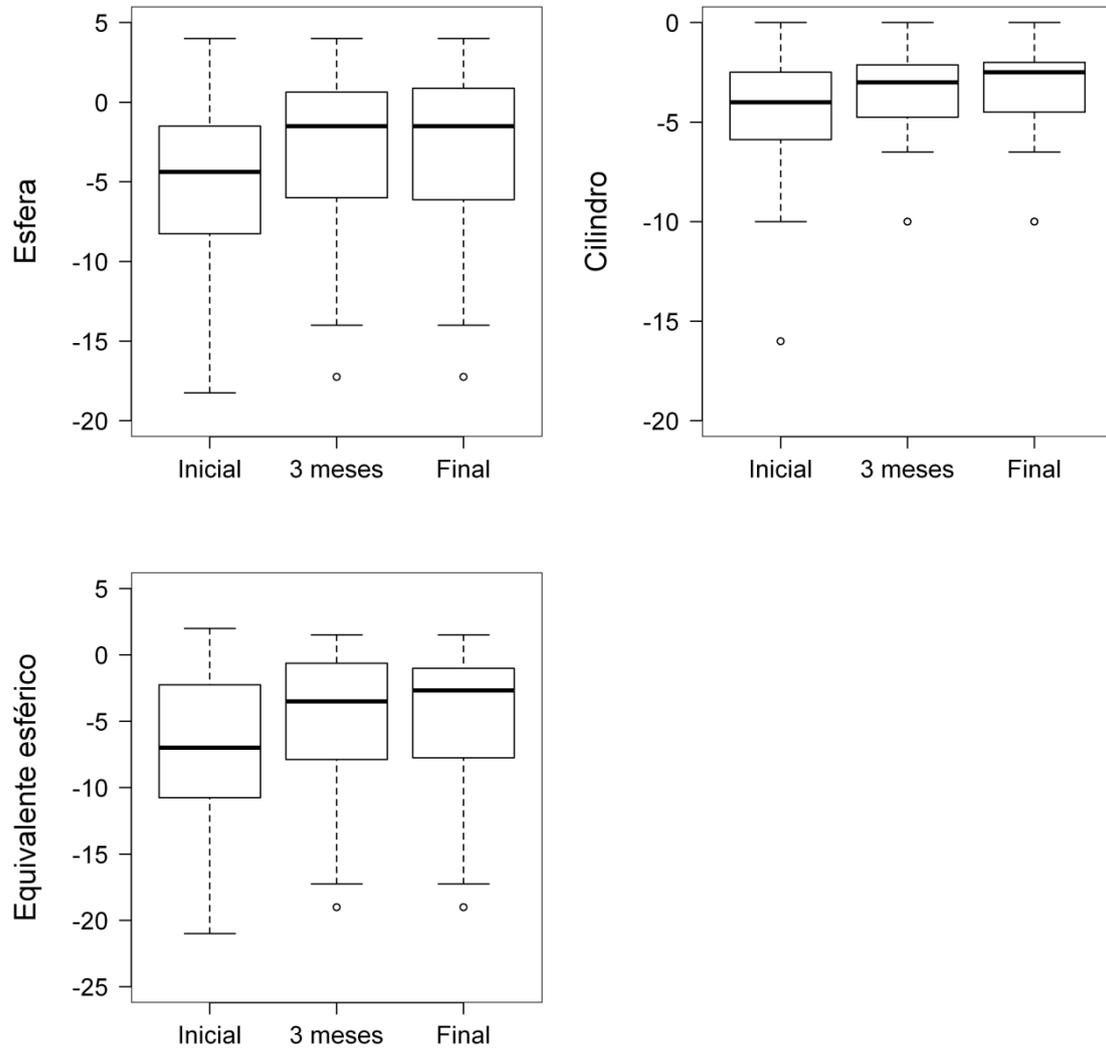


Ilustración 29. Gráfico de cajas mostrando la evolución de la esfera, cilindro y equivalente esférico desde el estado preoperatorio hasta los 3 meses y estado final postoperatorios

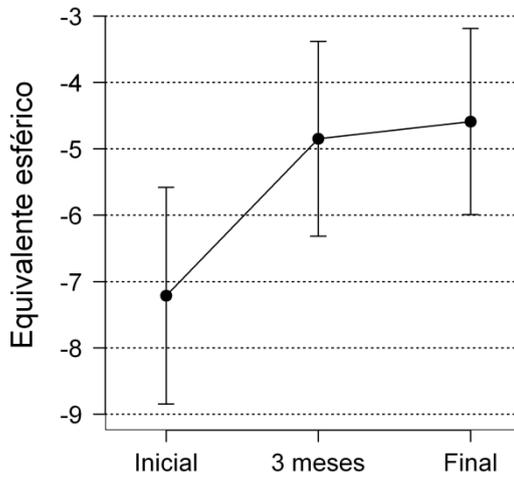
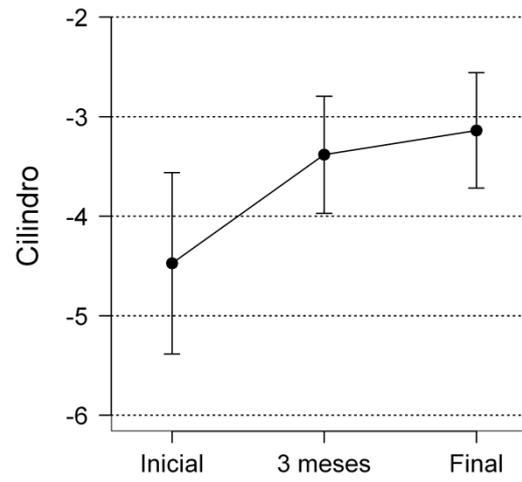
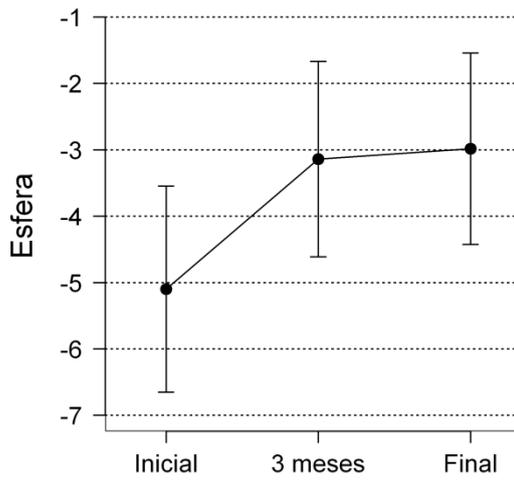


Ilustración 30. Evolución de las medias e intervalo de confianza del 95% de la esfera, cilindro y equivalente esférico entre el estado inicial y los postoperatorios de 3 meses y final

- Descripción de cambios

Al restar los datos iniciales de los de tres meses y de los finales se obtiene un dato positivo, tanto en la esfera como en el cilindro como en el equivalente esférico. Se observaron diferencias muy significativas en todos los casos (Tabla 17).

Sin embargo, no hubo significación en ninguna de las tres variables en el periodo entre los tres meses y la última revisión.

Variable	Cambio	Media	[Int. conf. 95%]		Valor p
Esfera	Inicial - 3 meses	1.958	0.642	3.274	0.0044
	Inicial - final	2.115	0.886	3.343	0.0011
	3 meses - final	0.156	-0.206	0.518	0.3897
Cilindro	Inicial - 3 meses	1.090	0.269	1.912	0.0104
	Inicial - final	1.335	0.527	2.143	0.0017
	3 meses - final	0.245	-0.150	0.640	0.2189
Eq. esférico	Inicial - 3 meses	2.362	0.965	3.760	0.0014
	Inicial - final	2.623	1.283	3.962	0.0003
	3 meses - final	0.260	-0.135	0.655	0.1925

Tabla 17. Descripción de los cambios en la media e intervalo de confianza del 95% comparando los estados inicial y postoperatorios de tres meses y final (valores positivos indican cambios a positivo -en dioptrías- en la toma más tardía)

2.2 INDICADORES TOPOGRÁFICOS

En 43 casos tanto la topografía preoperatoria como la de los tres meses como la última se realizó con un topógrafo de disco de Plácido TMS-2N (Tomey Corporation, Waltham, USA). En 4 ojos la topografía preoperatoria y la de los tres meses se realizó con un topógrafo de disco de Plácido PCT-110 (Optopol Technology, Zawircie, Polonia), y la última con TMS-2N. En 2 ojos se realizaron las tres exploraciones con PCT-110, y en 1 ojo , la preoperatoria con topógrafo de disco de Plácido Atlas (Zeiss Humphrey Systems, Carl Zeiss Meditec AG, Alemania), la de 3 meses con PCT-110, y la última con TMS-2N.

2.2.1 Análisis de valores de índices topográficos

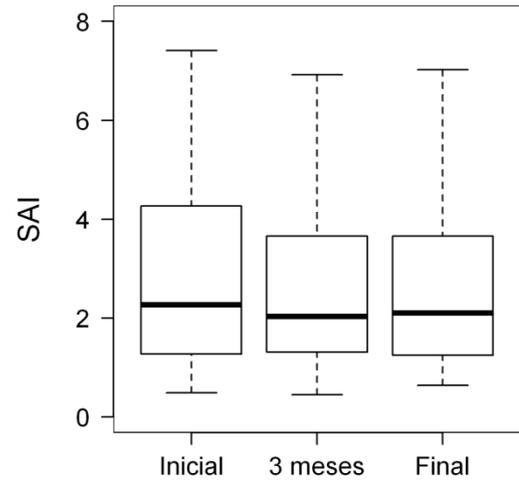
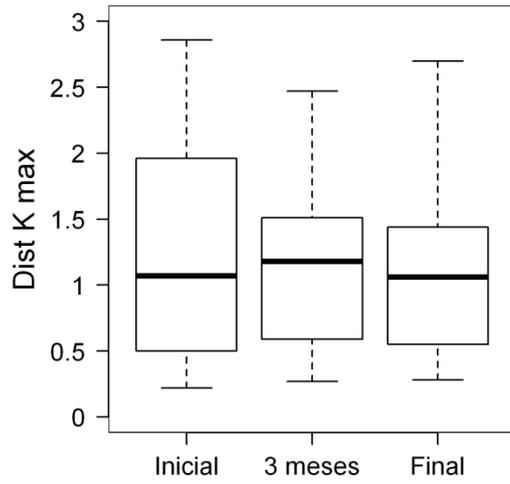
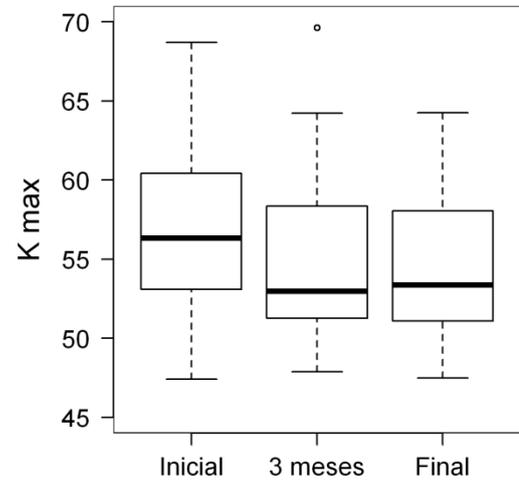
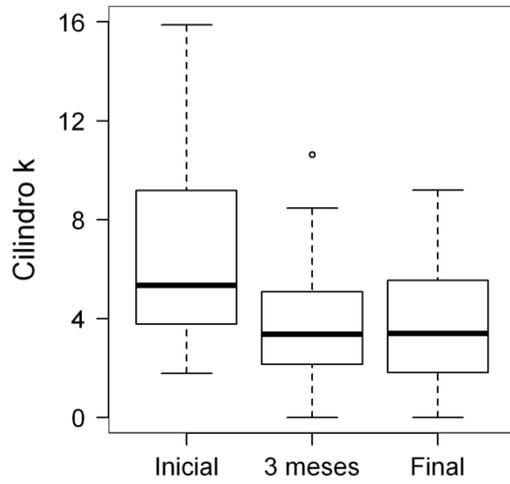
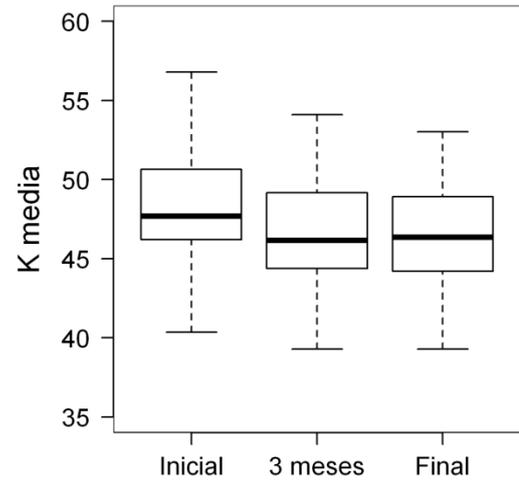
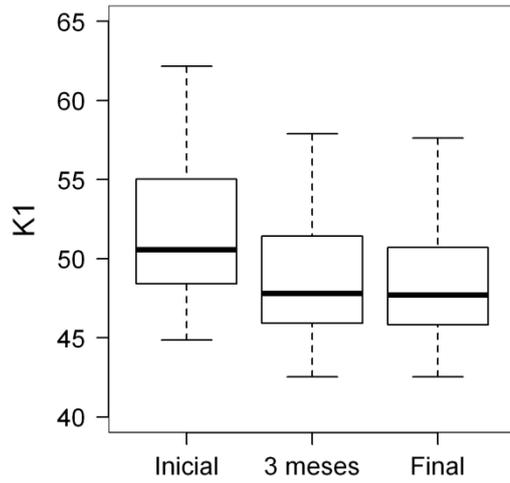
Se miden 24 diferentes indicadores topográficos (variables cuantitativas continuas). En este punto la excepción es que hay una variable de tipo cualitativo que es el patrón morfológico, que se analizará aparte.

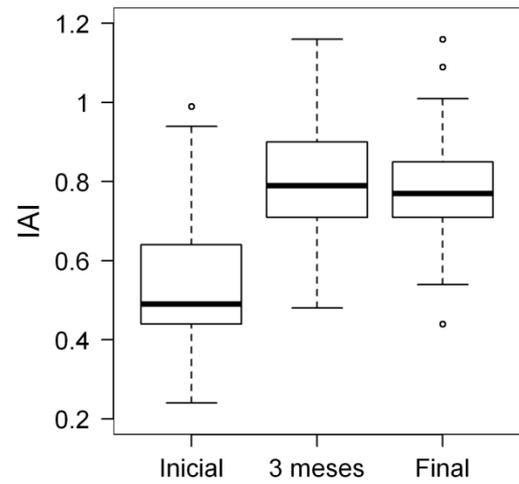
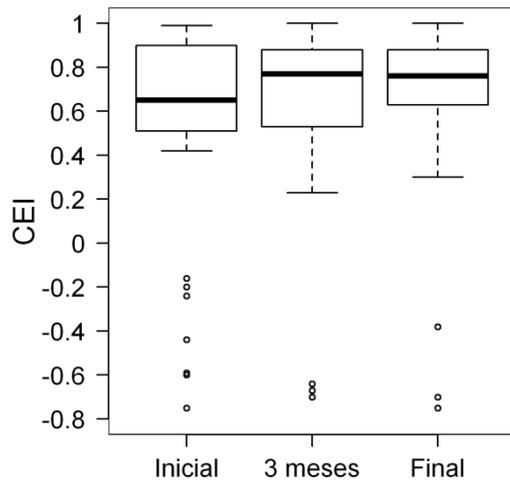
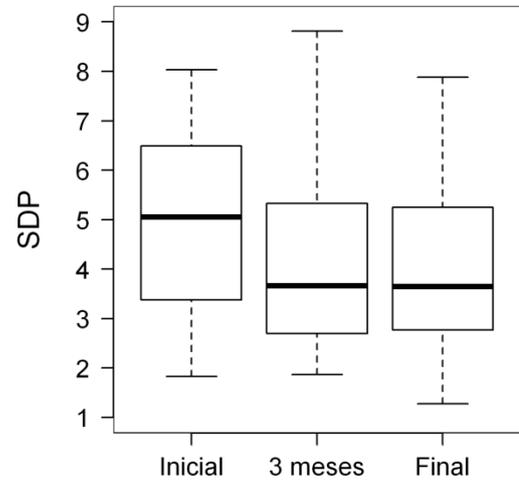
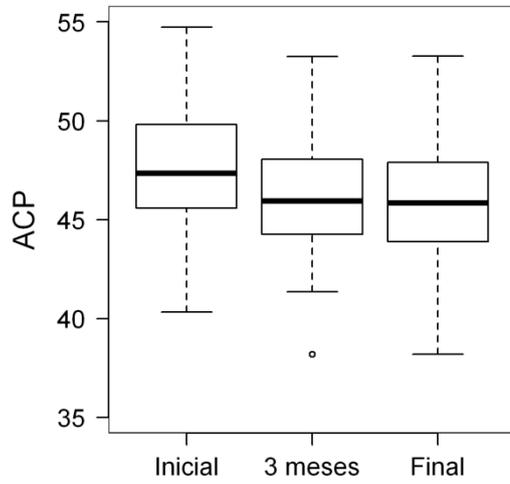
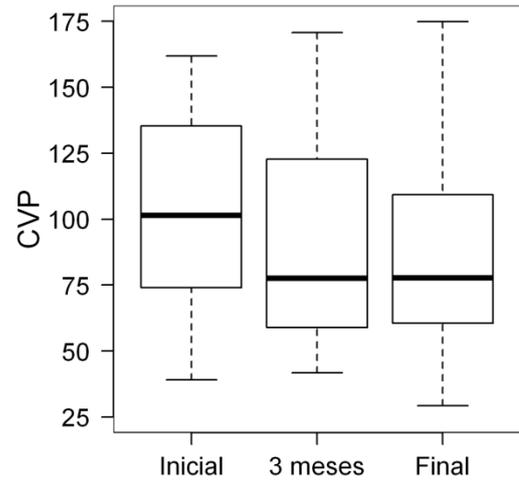
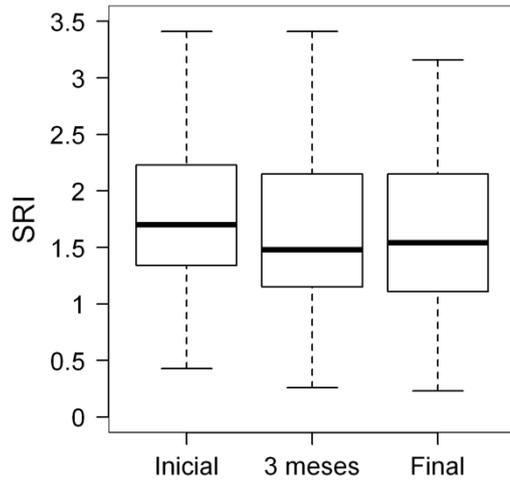
- Descripción de valores

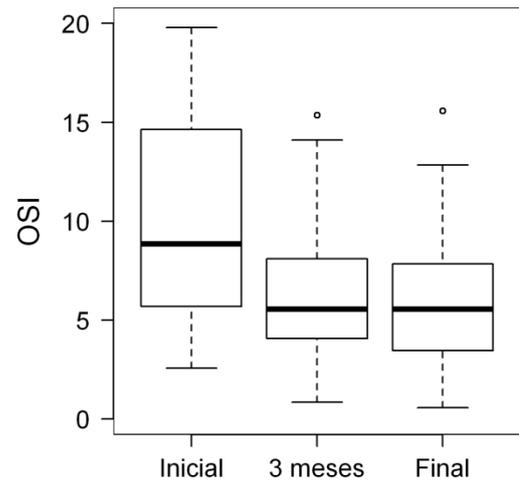
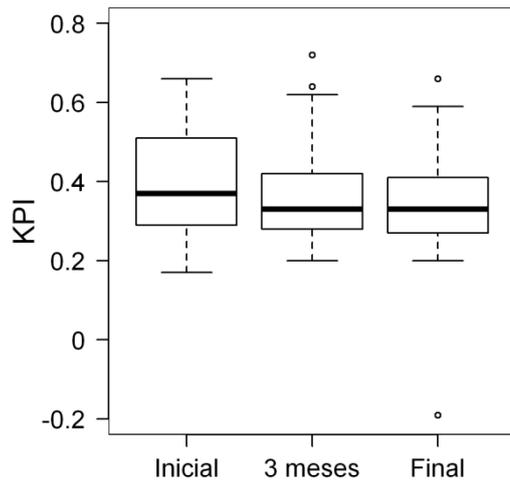
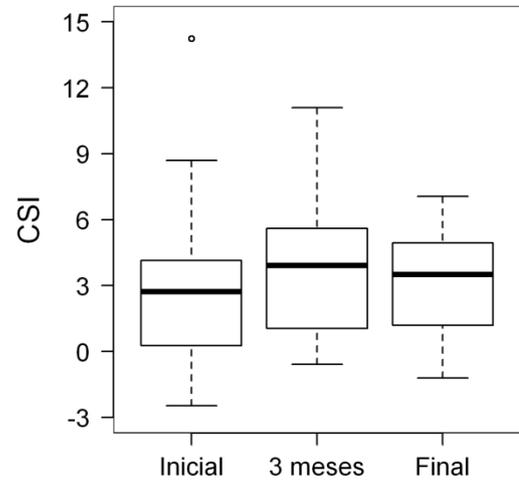
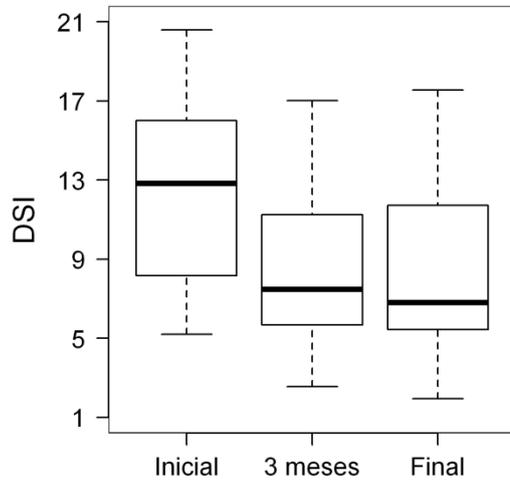
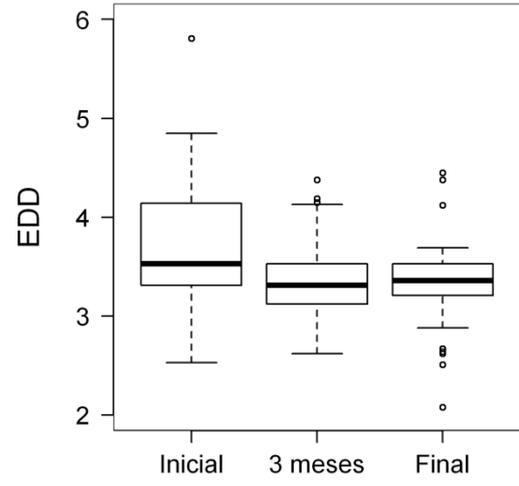
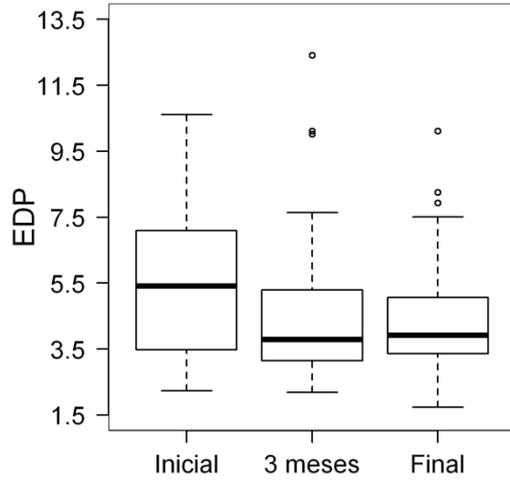
En las topografías corneales obtenemos los siguientes 24 índices. Realizamos el mismo tipo de análisis que en los puntos anteriores (Tabla 18) y se presentan con las gráficas de caja y de evolución (Ilustraciones 31 y 32).

Tabla 18. Descripción de las medias con desviación estándar de los índices topográficos tanto preoperatorios como a tres meses y en la revisión última

Variable	N	Inicial		3 meses		Final	
		Media	DS	Media	DS	Media	DS
K1 (D)	48	51.43	4.30	48.41	3.66	48.42	3.44
K media (D)	48	48.46	3.56	45.53	7.33	44.62	9.67
Cilindro k (D)	48	6.537	3.622	3.791	2.270	3.728	2.369
K max (D)	43	57.00	5.05	54.58	4.99	54.22	4.67
Dist Kmax (mm)	41	1.255	0.819	1.108	0.580	1.069	0.603
SAI	41	2.911	1.873	2.730	1.902	2.636	1.724
SRI	41	1.738	0.700	1.692	0.763	1.658	0.701
CVP	41	102.1	34.77	90.02	35.51	87.46	35.16
ACP (D)	41	47.70	3.33	46.13	3.09	45.82	3.13
SDP (D)	41	4.881	1.708	4.159	1.735	3.982	1.595
CEI	41	0.545	0.485	0.634	0.426	0.658	0.400
IAI	41	0.556	0.195	0.810	0.153	0.788	0.153
EDP (D)	41	5.471	2.119	4.584	2.243	4.366	1.768
EDD (mm)	41	3.632	0.650	3.352	0.396	3.349	0.460
DSI (D)	41	12.32	4.523	8.569	3.920	8.159	4.168
CSI (D)	41	2.844	3.087	3.631	2.572	3.032	2.321
OSI (D)	41	9.537	5.096	6.444	3.885	6.008	3.541
KPI	41	0.397	0.127	0.365	0.120	0.337	0.131
KSI	41	61.50	28.02	71.69	26.50	69.58	25.32
KCI	41	70.23	31.37	61.53	30.97	58.58	33.64
PVA	41	0.475	0.183	0.491	0.188	0.498	0.197
K2 (D)	48	45.24	3.51	44.59	3.29	44.54	3.04
K min (D)	43	44.85	3.63	43.87	3.19	43.63	3.36
AA	41	79.08	9.12	66.58	13.40	68.28	11.63







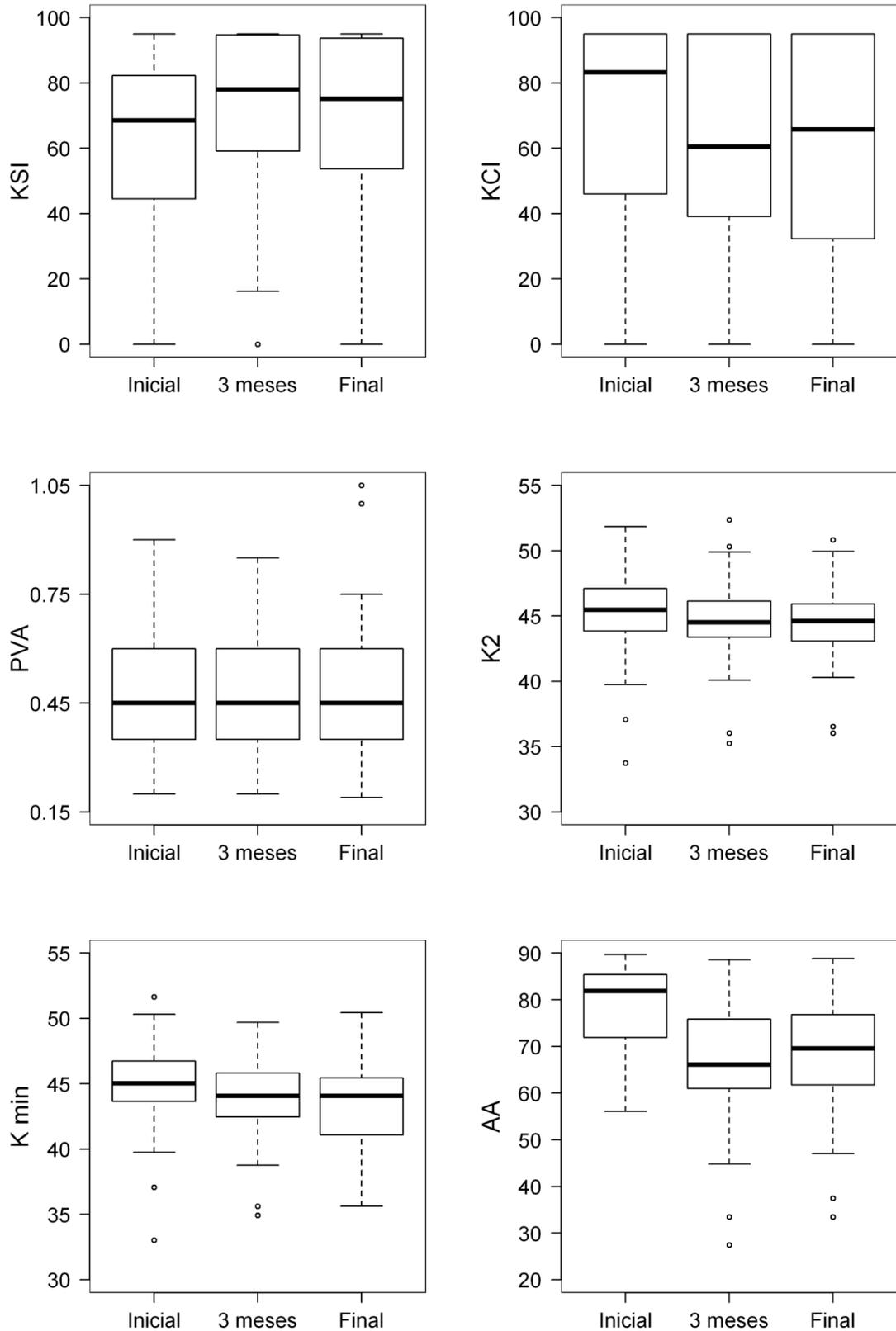
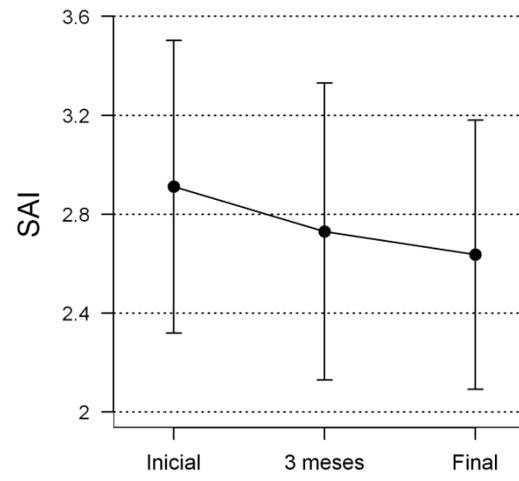
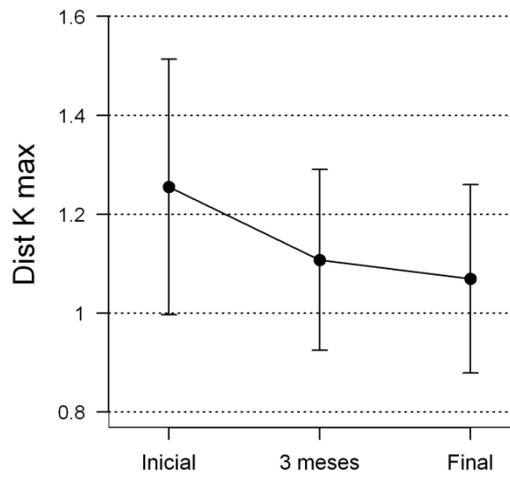
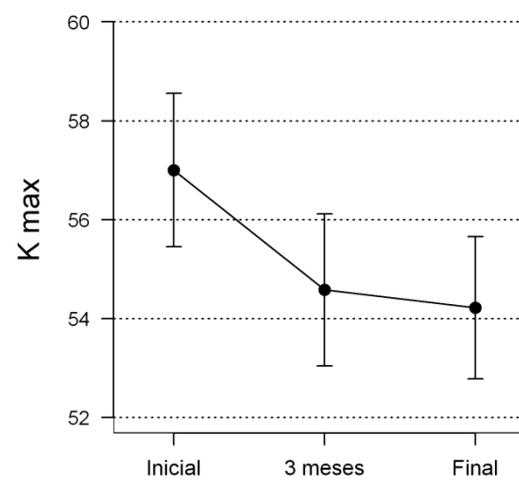
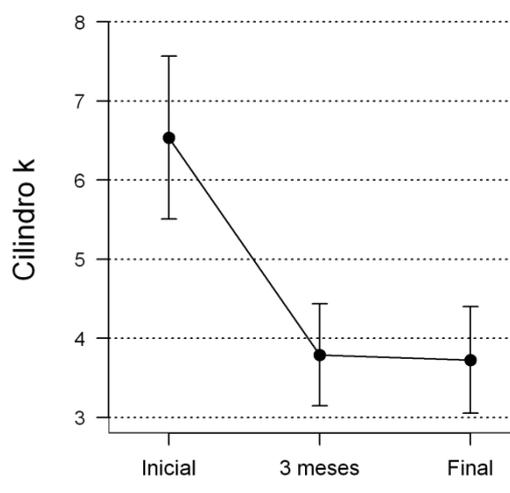
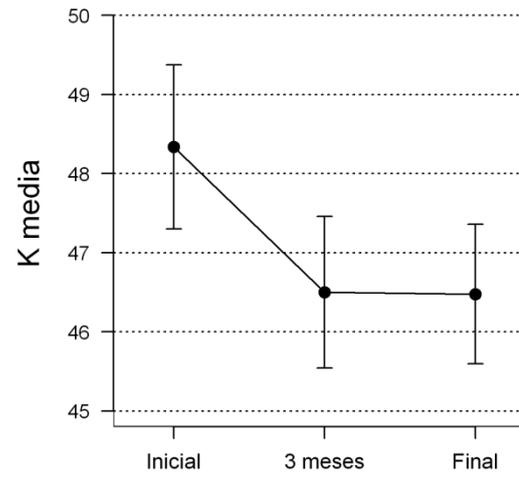
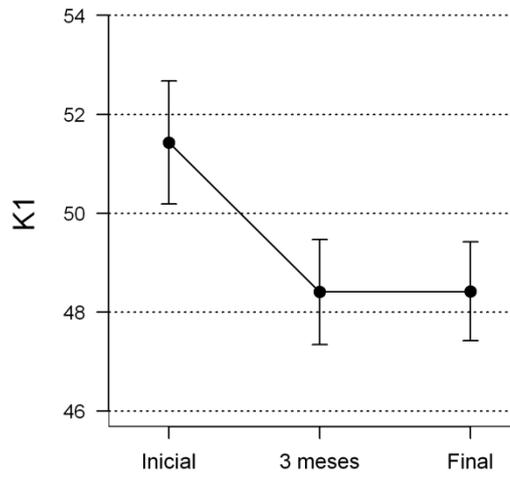
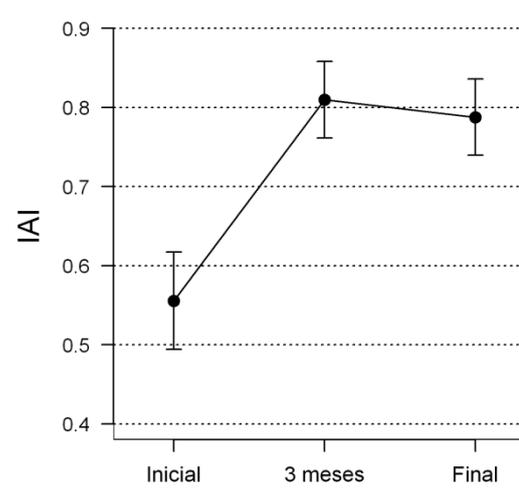
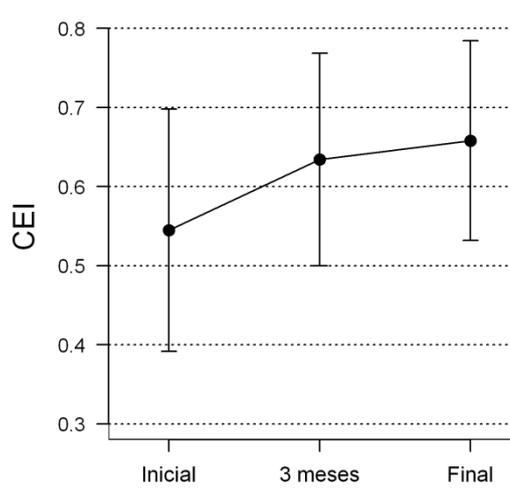
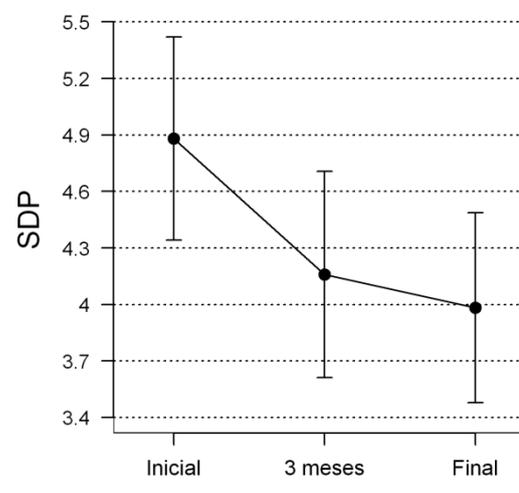
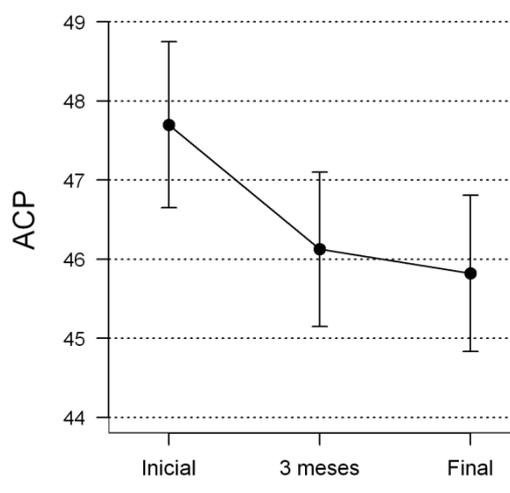
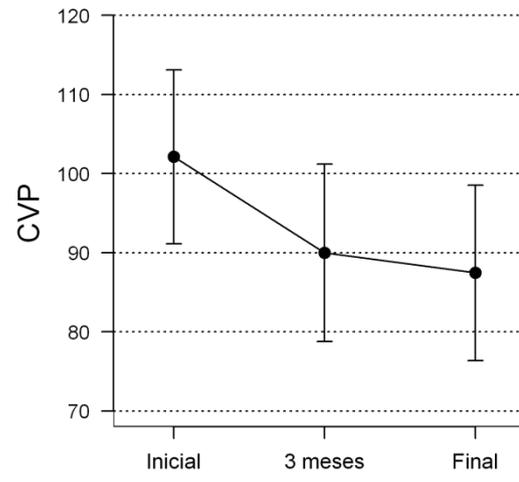
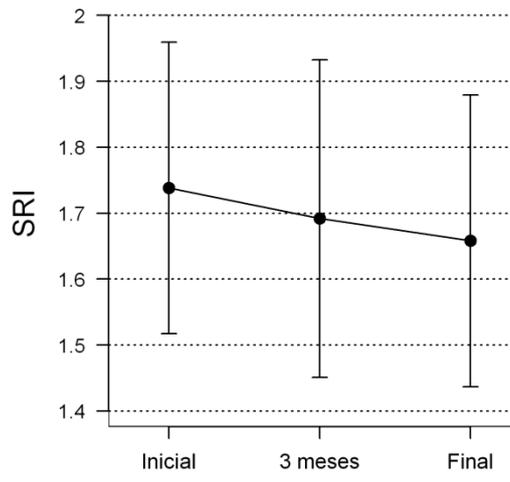
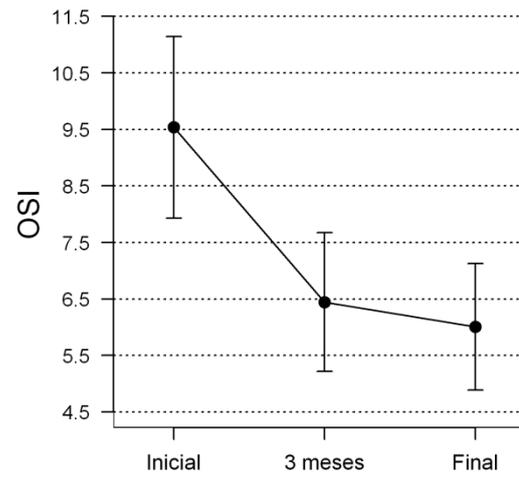
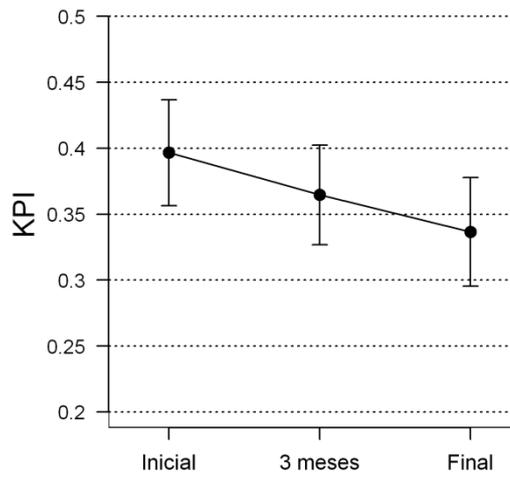
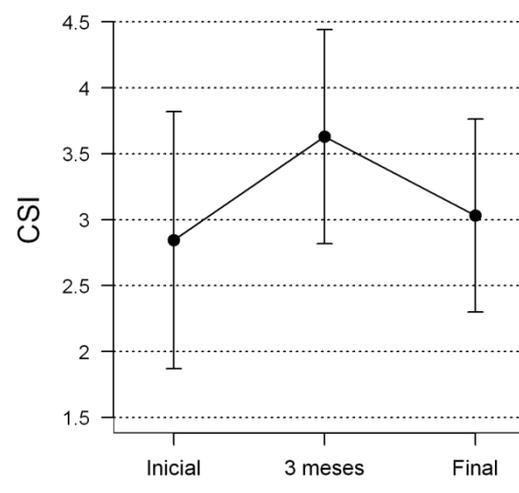
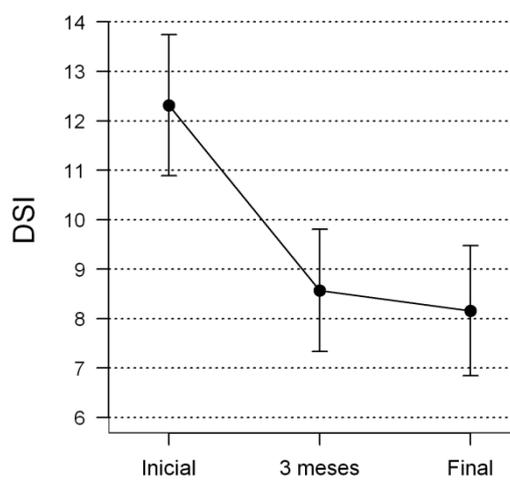
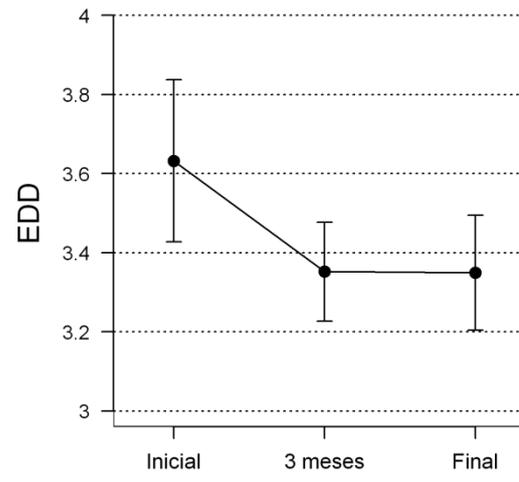
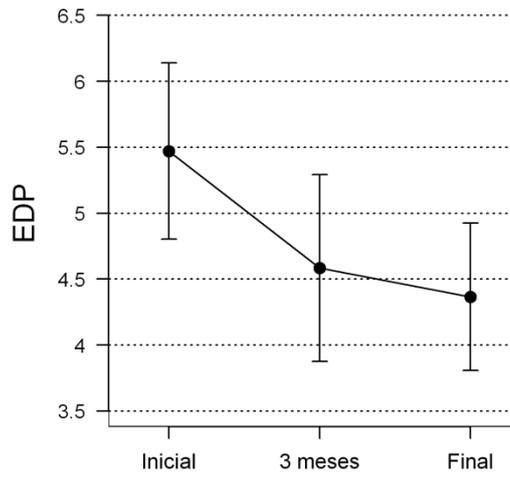


Ilustración 31. Gráficas de caja de los diferentes índices topográficos







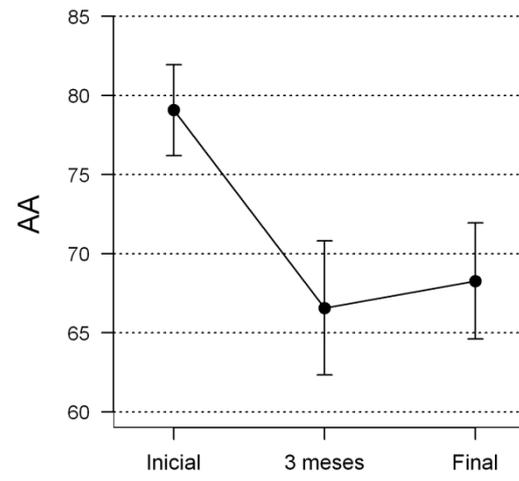
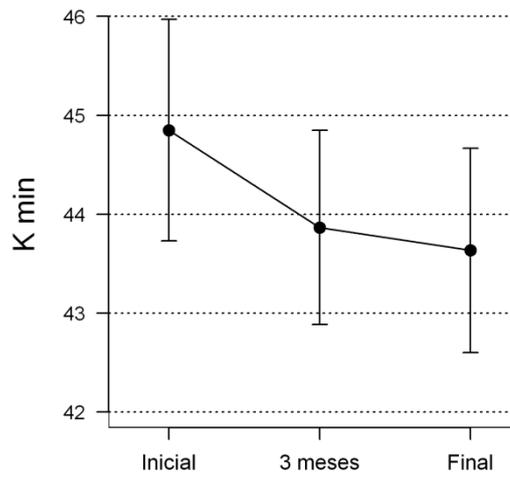
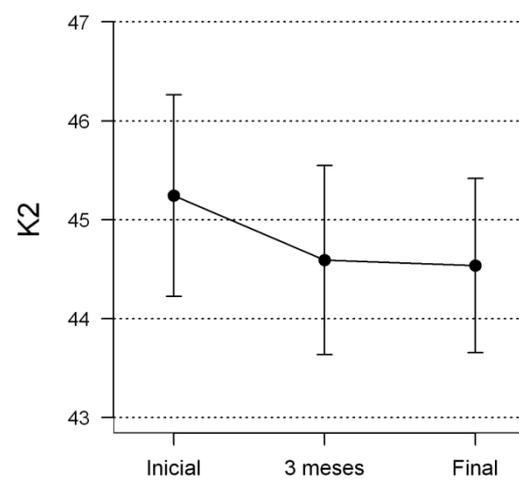
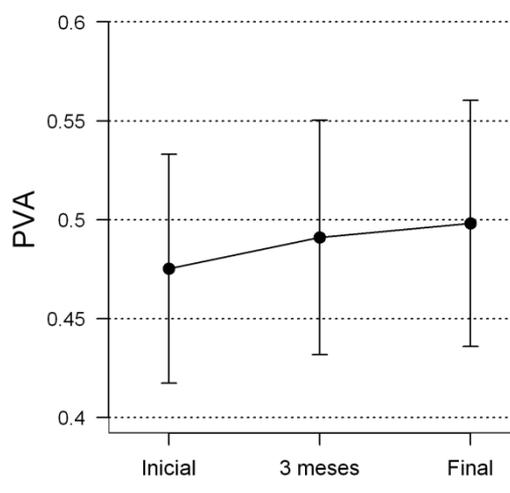
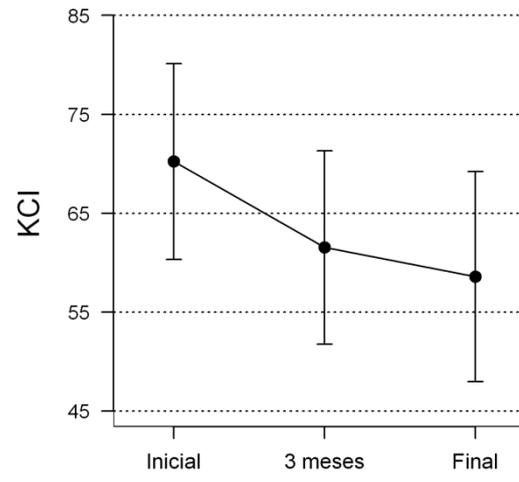
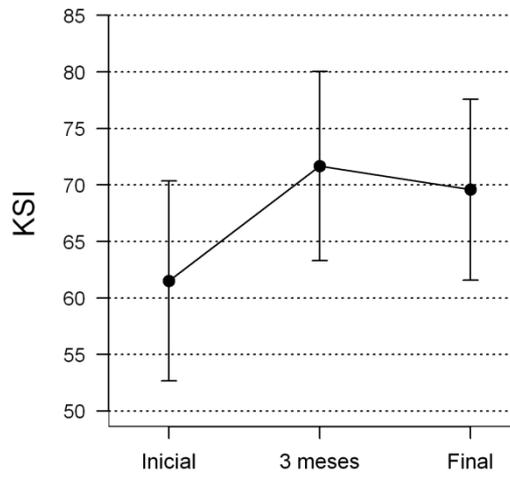


Ilustración 32. Gráficas de evolución de los diferentes indicadores topográficos

- Descripción de cambios

En la Tabla 19 se aprecian diferencias significativas en la media de las diferencias entre el estado preoperatorio y el postoperatorio a los tres meses y en la última revisión, en los siguientes índices: K1, Kmedia, cilindro queratométrico, Kmax, CVP, ACP, SDP, IAI, EDP, EDD, DSI, OSI, KPI, KCI, KSI, Kmin, y AA.

En Dist Kmax (distancia de la K máxima), SAI, SRI, CEI, CSI, PVA, K2 no hubo diferencias significativas entre ninguno de los datos, tanto en las diferencias entre el estado preoperatorio y el postoperatorio a los tres meses y en la última revisión.

En ningún índice hay cambios significativos entre el dato a tres meses y el último dato, salvo en CSI.

Tabla 19. Cambios en los diferentes índices cuantitativos topográficos

Variable	Cambio	Media	[Int. conf. 95%]		Valor p
K1	Inicial - 3 meses	-3.023	-4.055	-1.991	<0.0001
	Inicial - final	-3.012	-4.031	-1.992	<0.0001
	3 meses - final	0.011	-0.361	0.383	0.9536
K media	Inicial - 3 meses	-1.837	-2.693	-0.980	0.0001
	Inicial - final	-1.859	-2.617	-1.102	<0.0001
	3 meses - final	-0.023	-0.396	0.351	0.9042
Cilindro k	Inicial - 3 meses	-2.746	-3.661	-1.830	<0.0001
	Inicial - final	-2.809	-3.923	-1.695	<0.0001
	3 meses - final	-0.063	-0.600	0.473	0.8132
K max	Inicial - 3 meses	-2.424	-3.698	-1.150	0.0004
	Inicial - final	-2.783	-4.097	-1.469	0.0001
	3 meses - final	-0.359	-1.032	0.314	0.2879
Dist K max	Inicial - 3 meses	-0.148	-0.374	0.079	0.1944

	Inicial - final	-0.186	-0.417	0.044	0.1101
	3 meses - final	-0.039	-0.169	0.092	0.5536

SAI	Inicial - 3 meses	-0.181	-0.685	0.324	0.4732
	Inicial - final	-0.275	-0.788	0.238	0.2855
	3 meses - final	-0.094	-0.496	0.307	0.6381

SRI	Inicial - 3 meses	-0.046	-0.172	0.079	0.4602
	Inicial - final	-0.080	-0.217	0.056	0.2420
	3 meses - final	-0.034	-0.163	0.095	0.5979

CVP	Inicial - 3 meses	-12.12	-18.93	-5.298	0.0009
	Inicial - final	-14.68	-22.18	-7.174	0.0003
	3 meses - final	-2.561	-7.539	2.418	0.3048

ACP	Inicial - 3 meses	-1.573	-2.467	-0.680	0.0010
	Inicial - final	-1.880	-2.594	-1.165	<0.0001
	3 meses - final	-0.306	-0.715	0.102	0.1375

SDP	Inicial - 3 meses	-0.722	-1.084	-0.360	0.0002
	Inicial - final	-0.898	-1.267	-0.530	<0.0001
	3 meses - final	-0.176	-0.443	0.091	0.1905

CEI	Inicial - 3 meses	0.089	-0.079	0.258	0.2913
	Inicial - final	0.113	-0.021	0.247	0.0956
	3 meses - final	0.024	-0.079	0.126	0.6425

IAI	Inicial - 3 meses	0.254	0.208	0.300	<0.0001
	Inicial - final	0.232	0.189	0.276	<0.0001
	3 meses - final	-0.022	-0.051	0.007	0.1377

EDP	Inicial - 3 meses	-0.888	-1.499	-0.276	0.0055
	Inicial - final	-1.106	-1.625	-0.586	0.0001
	3 meses - final	-0.218	-0.675	0.238	0.3396

EDD	Inicial - 3 meses	-0.280	-0.480	-0.080	0.0072
	Inicial - final	-0.283	-0.492	-0.074	0.0092
	3 meses - final	-0.003	-0.107	0.101	0.9513

DSI	Inicial - 3 meses	-3.747	-4.920	-2.574	<0.0001
	Inicial - final	-4.157	-5.513	-2.801	<0.0001
	3 meses - final	-0.410	-1.251	0.432	0.3313

CSI	Inicial - 3 meses	0.786	-0.215	1.787	0.1202
	Inicial - final	0.188	-0.704	1.080	0.6728
	3 meses - final	-0.599	-1.017	-0.181	0.0061

KPI	Inicial - 3 meses	-0.032	-0.062	-0.002	0.0354
	Inicial - final	-0.060	-0.101	-0.019	0.0054
	3 meses - final	-0.028	-0.070	0.014	0.1886

OSI	Inicial - 3 meses	-3.093	-4.391	-1.794	<0.0001
	Inicial - final	-3.529	-5.068	-1.989	<0.0001
	3 meses - final	-0.436	-1.408	0.535	0.3697

KSI	Inicial - 3 meses	10.18	3.134	17.23	0.0057
	Inicial - final	8.078	-1.580	17.74	0.0987
	3 meses - final	-2.102	-8.796	4.591	0.5291

KCI	Inicial - 3 meses	-8.702	-15.84	-1.565	0.0181
	Inicial - final	-11.66	-21.80	-1.510	0.0254
	3 meses - final	-2.954	-10.77	4.858	0.4492

PVA	Inicial - 3 meses	0.016	-0.021	0.053	0.3909
	Inicial - final	0.023	-0.021	0.066	0.2942
	3 meses - final	0.007	-0.027	0.041	0.6777

K2	Inicial - 3 meses	-0.651	-1.487	0.185	0.1239
	Inicial - final	-0.707	-1.421	0.007	0.0522
	3 meses - final	-0.056	-0.567	0.455	0.8269

K min	Inicial - 3 meses	-0.984	-1.825	-0.143	0.0229
	Inicial - final	-1.215	-2.019	-0.411	0.0040
	3 meses - final	-0.231	-0.848	0.386	0.4538
AA	Inicial - 3 meses	-12.50	-15.96	-9.043	<0.0001
	Inicial - final	-10.80	-13.95	-7.648	<0.0001
	3 meses - final	1.702	-1.719	5.124	0.3206

De entre estos parámetros destacamos dos: el cilindro queratométrico, base de la disminución del cilindro refractivo, y la ACP, la potencia corneal media de la córnea en el área pupilar, base de la reducción de la miopía.

El cilindro queratométrico disminuyó en 40 casos, y en 9 aumentó. De estos 9 casos, en 5 de ellos lo hizo por debajo de 1 D. Y de los 4 restantes, en 2 se debió a una hipercorrección que no deseó ser tratada por los pacientes porque no les daba problemas; en uno a una rotura con desplazamiento de los trozos del ICRS; y el último caso tuvo una infiltración corneal estéril postoperatoria tras haber tenido que hacer doble incisión por un error intraoperatorio en la elección de la trefina. La mayor reducción se produjo en las DMP (rango entre -1.82 y -10.25 D); entre los queratoconos se osciló entre +4.17 y -7.91 D.

De los 41 casos en que hay posibilidad de comparar la ACP preoperatoria con la última accesible, en 35 casos ésta disminuyó. En 6 ojos aumentó, de los que 4 fueron inferiores a 1 D; otro el aumento fue de 1.04 D; y finalmente, un ojo aumentó 4.29 D; éste fue el mismo caso que tuvo la infiltración corneal estéril postoperatoria tras haber tenido que hacer doble incisión por el error intraoperatorio en la elección de la trefina. Presentó el cambio una distribución de tipo normal con su ápex entre -1 D y -2 D (Ilustración 33).

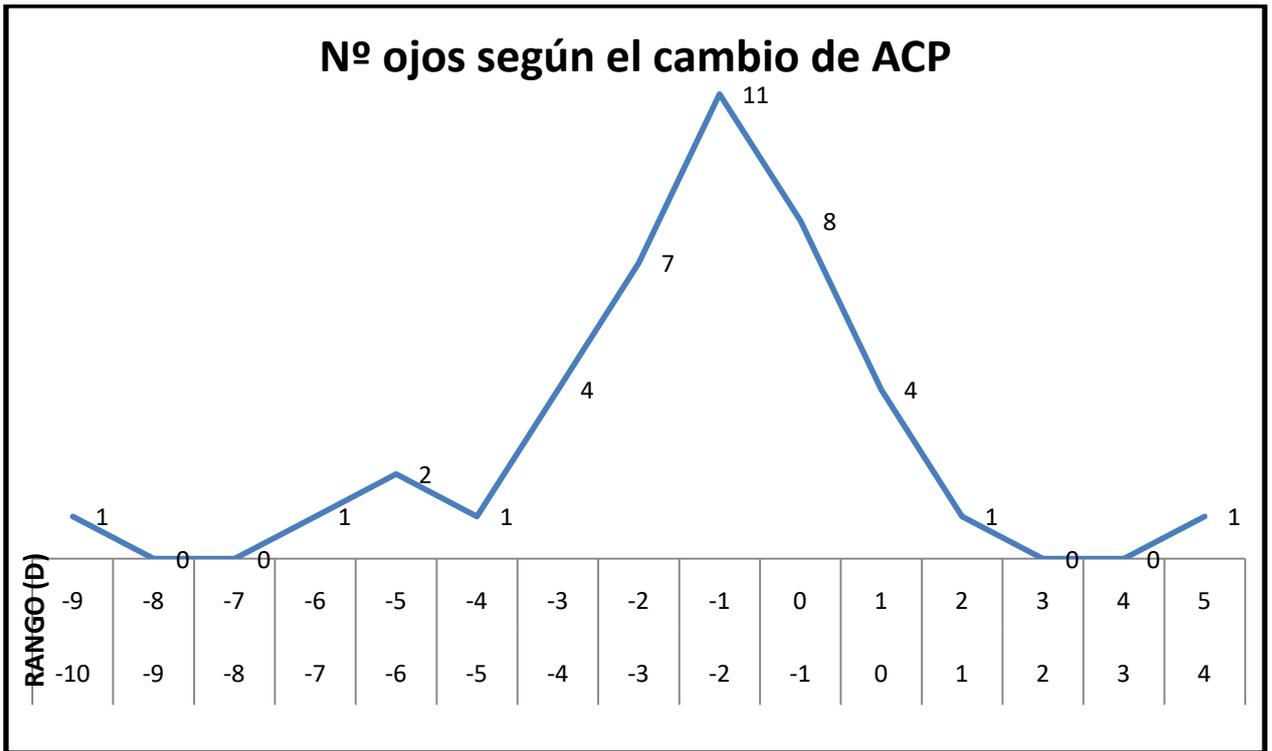


Ilustración 33. Número de ojos según el cambio en la ACP (dioptrías)

2.2.2 Patrones morfológicos:

La distribución de los ojos, según los diferentes patrones morfológicos ya descritos en la Ilustración 1, se puede apreciar en la Tabla 20 y en la Ilustración 34.

Descripción de la morfología previa y posterior a la cirugía

Morfología	Previa		Posterior	
	N	%	N	%
1	4	8.0	8	16.0
2	3	6.0	2	4.0
3	0		1	2.0
4	7	14.0	6	12.0
5	2	4.0	2	4.0
6	1	2.0	2	4.0
7	2	4.0	0	
8	0		5	10.0
9	1	2.0	2	4.0
10	16	32.0	12	24.0
11	3	6.0	3	6.0
12	3	6.0	3	6.0
13	8	16.0	4	8.0

Tabla 20. Distribución de los ojos según su patrón morfológico pre y post operatorio

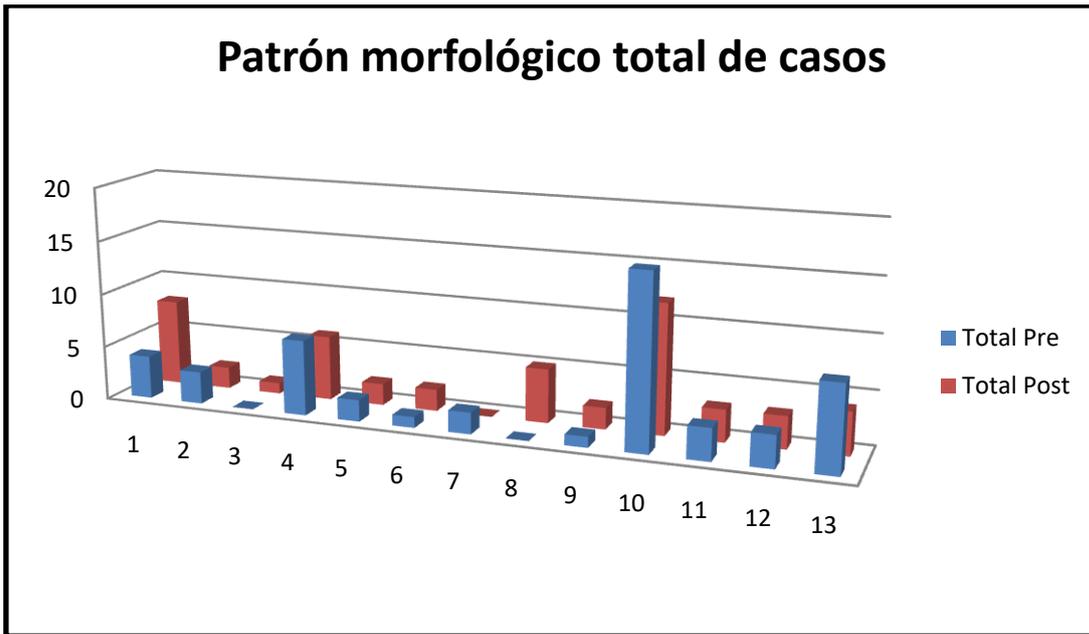


Ilustración 34. Distribución del total de ojos según su patrón morfológico pre y post operatorio

La morfología se ha desglosado en la de los pacientes con queratocono y la de los pacientes con DMP en la Ilustración 35 y en la 36.

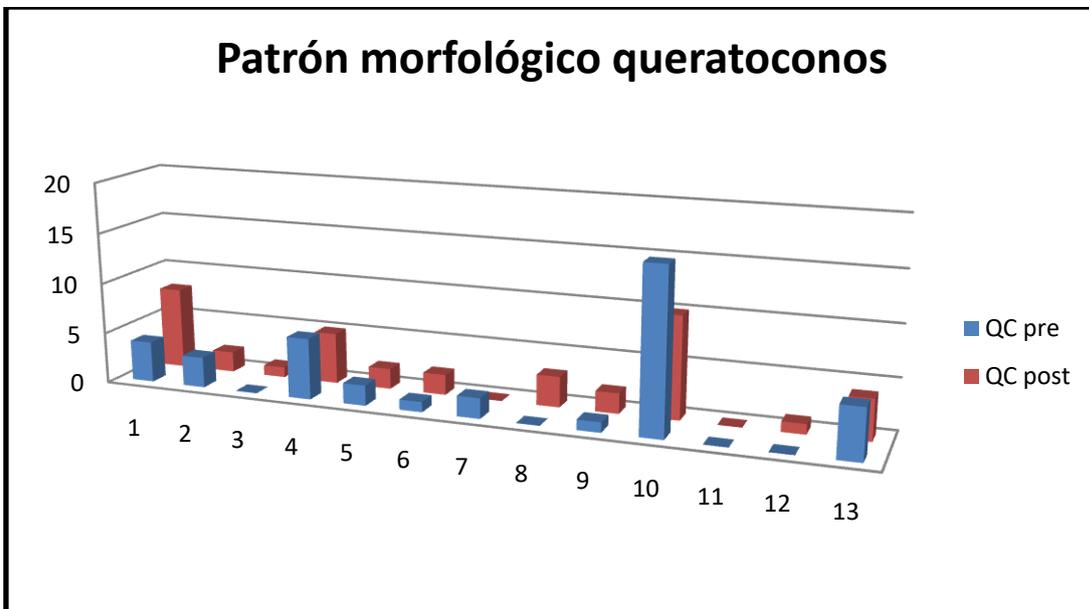


Ilustración 35. Distribución de los ojos con queratocono según su patrón morfológico pre y postoperatorio

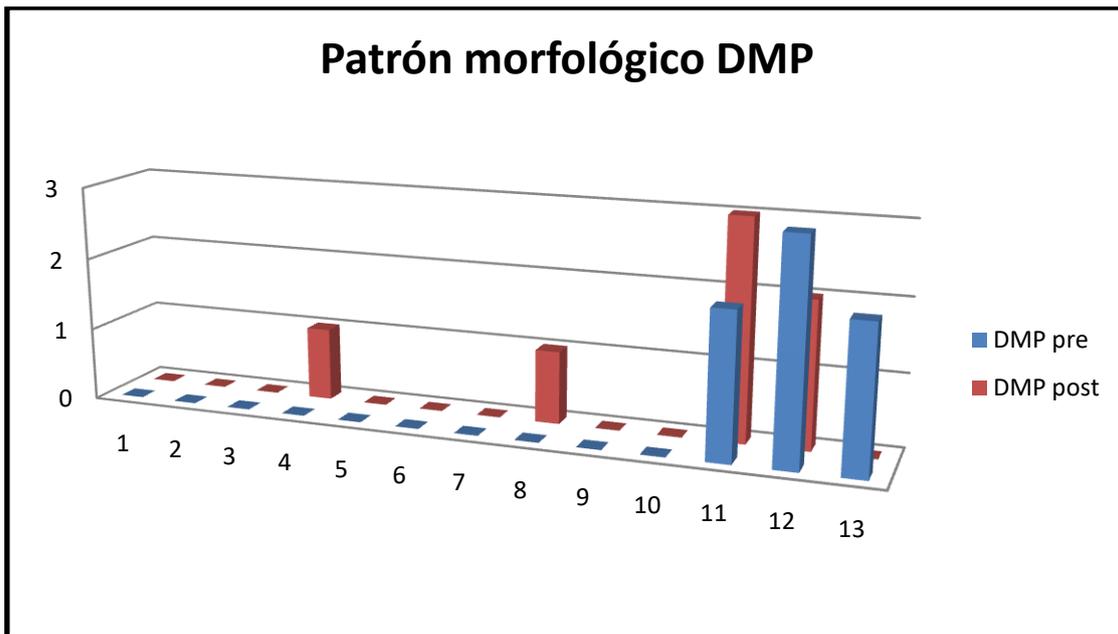


Ilustración 36. Distribución de los ojos con DMP según su patrón morfológico pre y post operatorio

Los cambios en la morfología se evalúan a través de una tabla de contingencia como la que se muestra a continuación. En esta tabla se cruzan los resultados previos y posteriores a la cirugía. Si la morfología no cambiase todas las observaciones deberían estar en la diagonal principal de la tabla. En la medida en que esto no sea así indicará cambios en la morfología. Dadas las dimensiones de la tabla no es posible aplicar aquí ninguna prueba estadística. Únicamente se puede optar por la mera descripción.

3 meses														
Inicial	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	Total
1	2	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	4
2	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	1	0	0	2	0	0	0	2	1	0	0	0	1	7
5	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
7	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	2
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
10	3	1	0	1	0	1	0	1	0	8	0	0	1	16
11	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	3
13	1	0	0	2	0	0	0	0	0	1	1	1	2	8
Total	8	2	1	6	2	2	0	5	2	12	3	2	4	49

A continuación se presentan dos ejemplos de cambio de morfología: uno de tipo 10 a tipo 4, y otro caso de cambio de tipo 4 a tipo 8 (Ilustraciones 37 y 38).

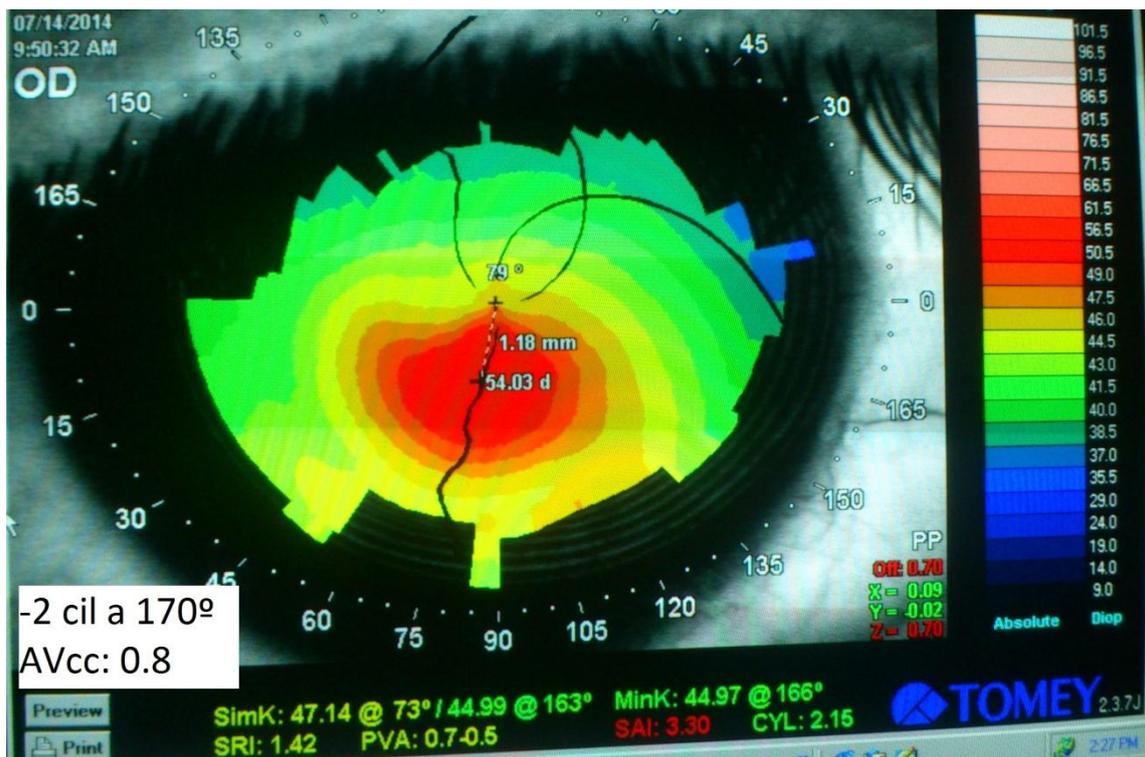
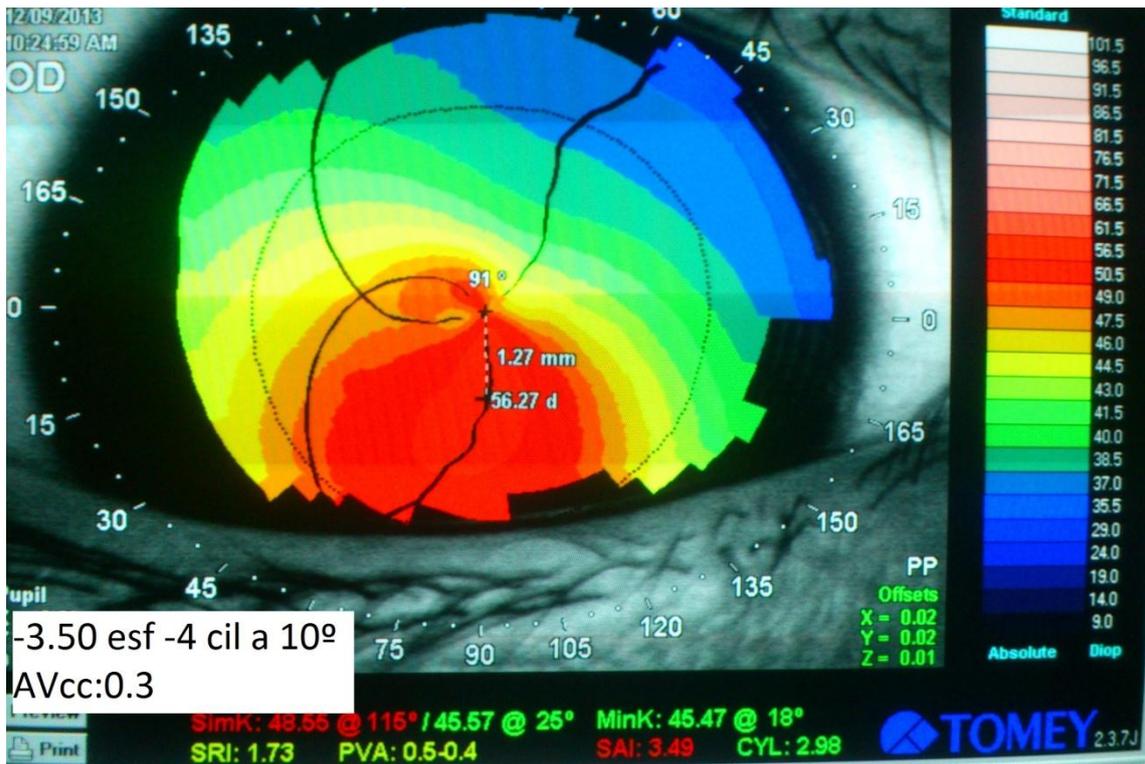


Ilustración 37. Ejemplo de cambio de patrón morfológico. Caso 45. Imágenes pre y post operatorias. Queratocono patrón 10 (pajarita asimétrica inclinada), transformado en patrón morfológico 4 (incurvamiento inferior). Nótese la disminución de SimK1, SimK2, K min, SRI, SAI, Cyl, K max y de su distancia al centro, así como el aumento de PVA. También la mejora en la refracción y en la BCVA.

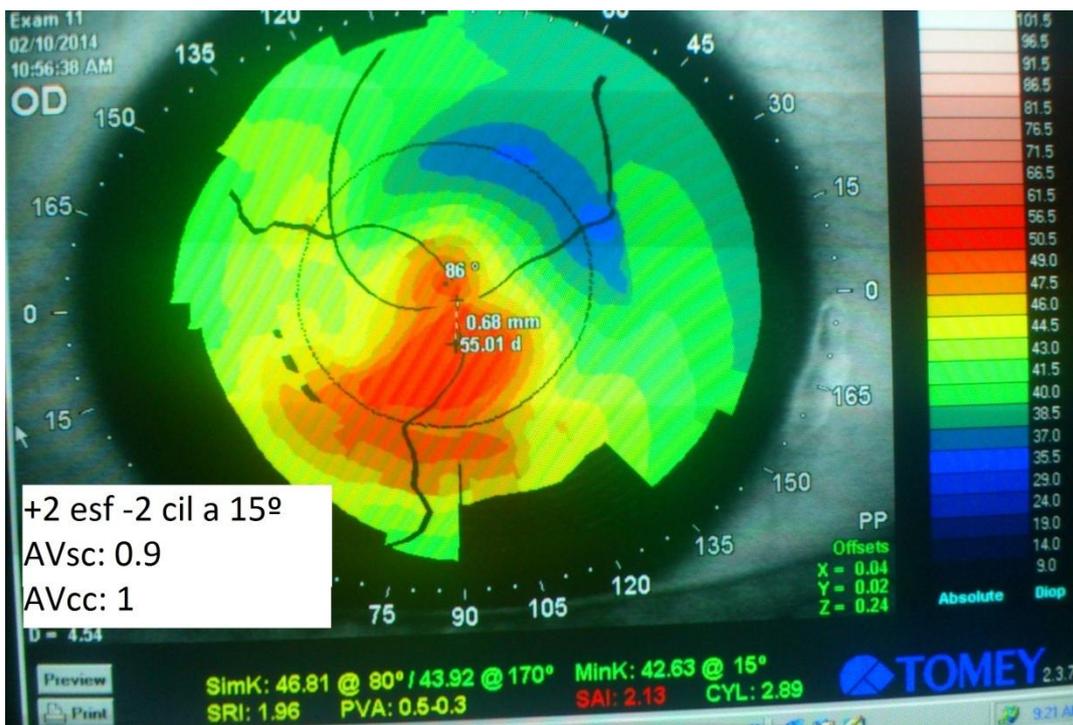
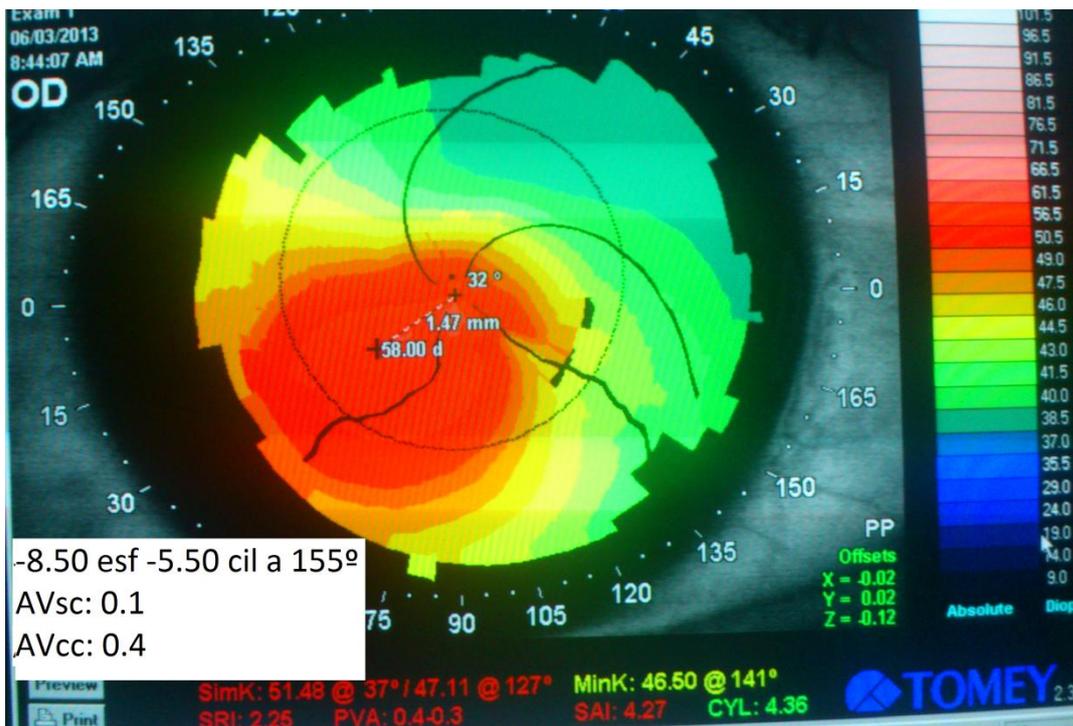


Ilustración 38. Ejemplo de cambio de patrón morfológico . Caso 5. Imágenes pre y post operatorias. Queratocono patrón 4 (incurvamiento inferior), transformado en patrón morfológico 8 (pajarita asimétrica no inclinada). Nótese la disminución de SimK1, SimK2, K min, SRI, SAI, Cyl, K max y de su distancia al centro, así como el aumento de PVA. También la mejora en la refracción, en la UCVA y la BCVA.

2.3 ESTADIFICACIÓN DE LOS QUERATOCONOS

De los 40 ojos diagnosticados de queratocono, según la clasificación de Amsler-Krumeich, preoperatoriamente 17 se encontraban en estadio 1 (42.5%); 13 en estadio 2 (32.5%) ; 8 en estadio 3 (20%), y 2 en estadio 4 (5%) (Ilustración 39).

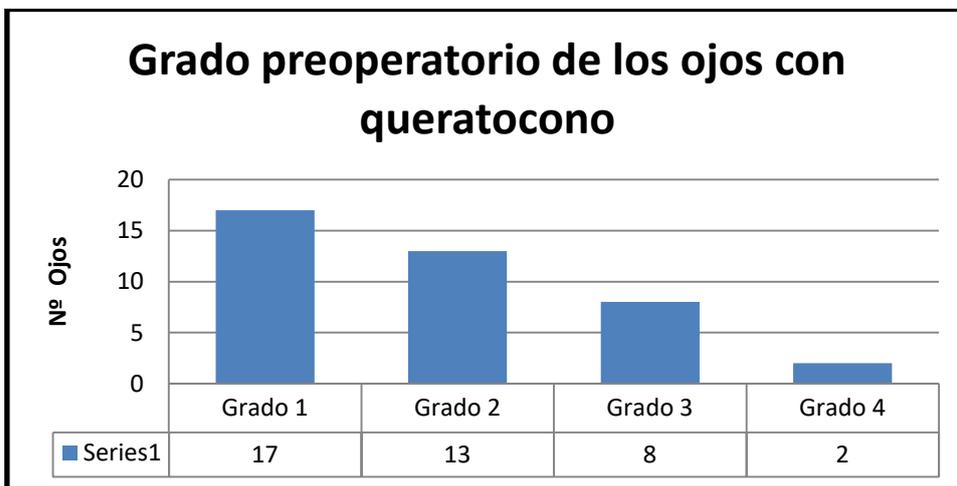


Ilustración 39. Estadio preoperatorio de los ojos con queratocono según la clasificación de Amsler Krumeich

Empleando los datos de la revisión de los tres meses, la reevaluación de los ojos dio la siguiente distribución según la estadificación de Amsler Krumeich (Ilustración 40)

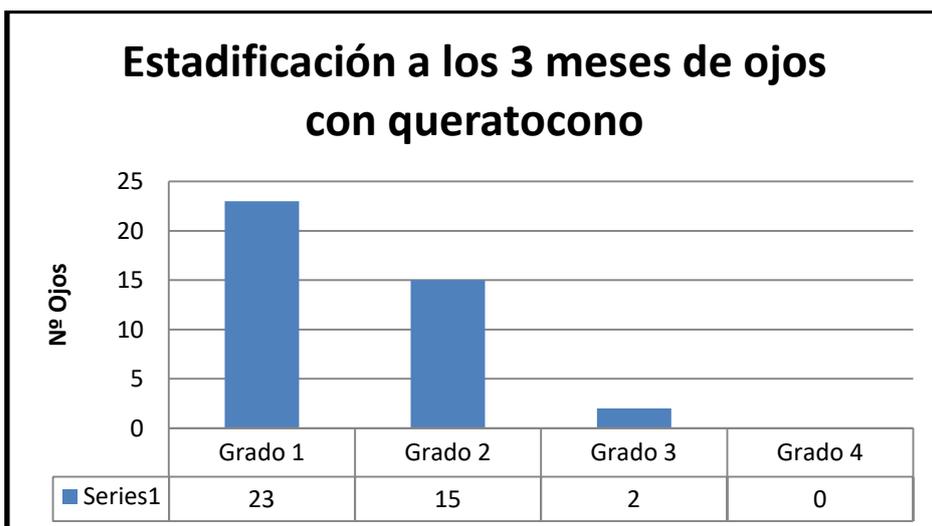


Ilustración 40. Nueva valoración de la estadificación de los ojos con queratocono a los tres meses de la cirugía

La distribución de la re-estadificación de los queratoconos en porcentaje tras la cirugía es:

- Grado 1: 23 (57.5%)
- Grado 2: 15 (37.5%)
- Grado 3: 2 (5%)
- Grado 4: 0 (0%)

Tabla 21. Distribución conjunta de los pacientes según grados pre y post cirugía

Grado pre	Grado post				Total
	1	2	3	4	
1	15	2	0	0	17
2	6	7	0	0	13
3	2	4	2	0	8
4	0	2	0	0	2
Total	23	15	2	0	40

En la tabla 21 observamos que de los 17 pacientes que presentaban grado 1 antes de la cirugía, 15 siguen en grado 1 tras la cirugía, 2 presentan grado 2. De los 13 pacientes que presentaban grado 2 antes de la cirugía, 7 siguen en grado 2 y 6 presentan grado 1. De los 8 pacientes que presentaban grado 3 antes de la cirugía, 2 siguen en grado 3, 4 presentan grado 2 y 2 presentan grado 1. Los 2 pacientes que presentaban grado 4 antes de la cirugía pasan a grado 2 después de la cirugía.

Si comparamos los grados pre y post con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon obtenemos una p de 0.0023. La p es inferior a 0.05 por lo que podemos rechazar la hipótesis de igualdad, esto es, podemos decir que el grado de la enfermedad cambia tras la cirugía.

3. PREDICTIBILIDAD DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

En la Tabla 22 se muestran las diferencias entre los valores conseguidos y los que teóricamente habría que haber conseguido. Las diferencias se describen mediante la media y el intervalo de confianza al 95%. Además se ha contrastado mediante la prueba de la t de Student para muestras relacionadas si la media de las diferencias es igual o distinta de cero.

Tabla 22. Diferencias entre los valores. Profundidad 1: diferencia entre la conseguida y la intentada ("conseguida" - "intentada") en el anillo temporal inferior (en μm); Profundidad 2: lo mismo en el 2º anillo si lo hubiera; Profundidad: datos agregados de los dos segmentos de cada ojo. Centro 1: diferencia entre el eje conseguido del centro del ICRS 1 y el intentado ("conseguido" - "intentado") en el anillo temporal inferior (en grados); Centro 2: lo mismo en el 2º anillo si lo hubiera; Centro: datos agregados de los dos segmentos de cada ojo. Eje de incisión: diferencia entre el eje de la incisión conseguido y el intentado (en grados). Grosor intraoperatorio: diferencia entre la medida en la incisión con US intraoperatorio frente a OCT postoperatorio (en μm)("ultrasonidos"- "OCT"). Espesor en incisión vs espesor surco: Diferencia entre el porcentaje de espesor conseguido de media a lo largo del surco con el intentado en la incisión ("conseguido" - "intentado")

Variable	N	Media	[Int. conf. 95%]		Valor p
Profundidad 1 (μm)	44	-25.07	-44.10	-6.03	0.0111
Profundidad 2 (μm)	17	-30.88	-54.22	-7.54	0.0127
Profundidad (μm)	61	-26.69	-41.55	-11.83	0.0007
Centro 1 (grados)	46	-5.33	-22.41	11.75	0.5331
Centro 2 (grados)	17	-2.06	-8.62	4.50	0.5152
Centro (grados)	63	-4.44	-16.90	8.01	0.4783
Eje de incisión (grados)	46	0.83	-1.78	3.43	0.5268
Grosor intraoperat. (μm)	43	-7.70	-19.75	4.35	0.2044
Proporción espesor (incisión vs surco)	58	-0.00	-0.03	0.03	0.9310

La máxima fiabilidad en todos los datos sería 0. Los valores negativos indican que los valores conseguidos son menores que los intentados.

Se obtiene significación estadística ($p < 0.05$) en la diferencia de profundidad de los segmentos, independientemente de si es el temporal o el nasal; en el resto no se obtienen diferencias significativas entre los datos.

A continuación se muestran los gráficos de Bland-Altman (Ilustración 41, Ilustración 42). En los de profundidad, se aprecia claramente que los valores conseguidos tienden a ser inferiores a los teóricos. Para estas tres medidas las diferencias entre lo conseguido y lo teórico parecen ser bastante elevadas. En los gráficos restantes parece que las diferencias son más bajas y además no se aprecia una tendencia significativa clara.

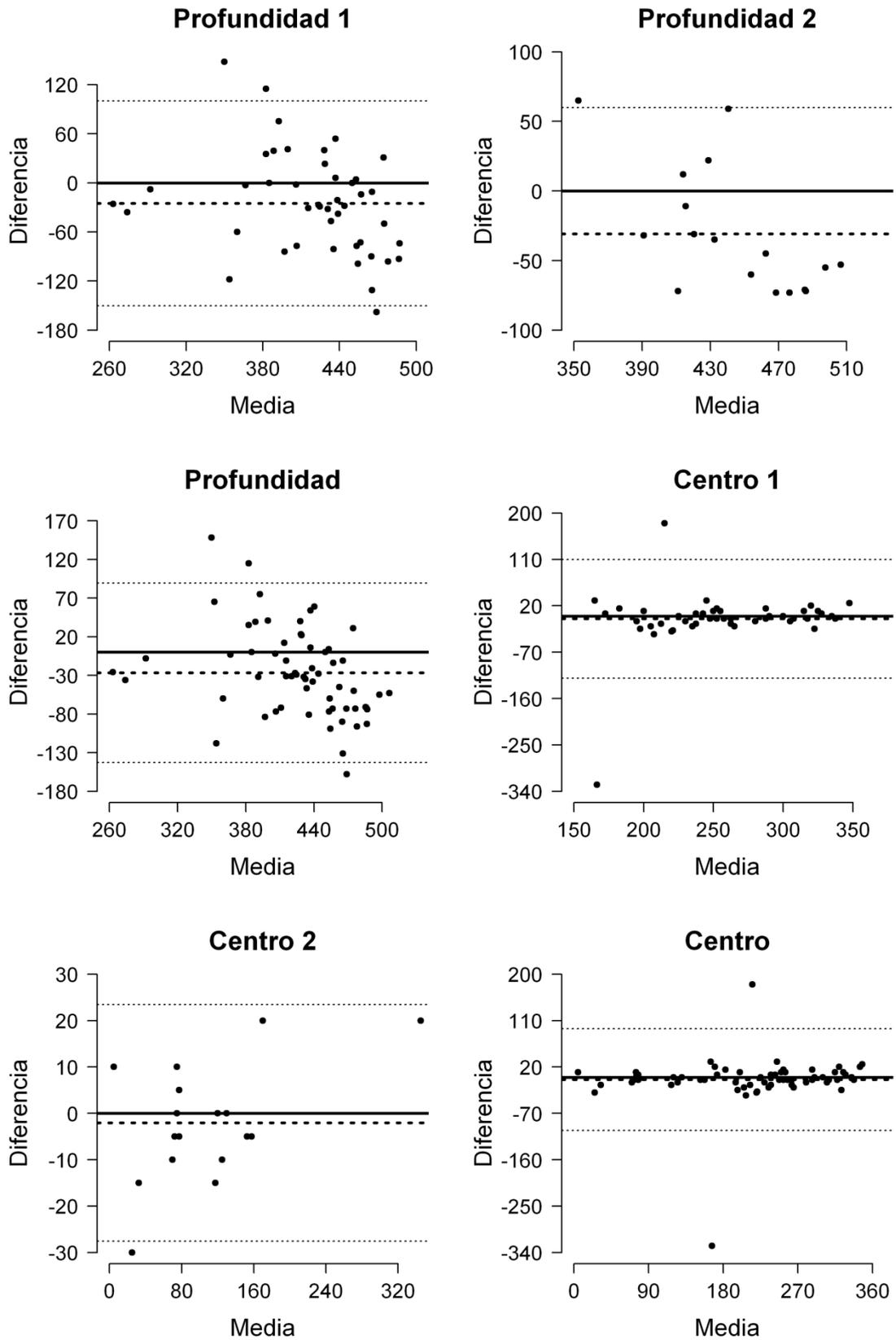


Ilustración 41. Gráficas de Bland Altman de los segmentos 1 y 2, así como la agregada de ambos, de las diferencias de profundidad intentada vs conseguida y de la localización del centro de los segmentos intentado vs conseguido

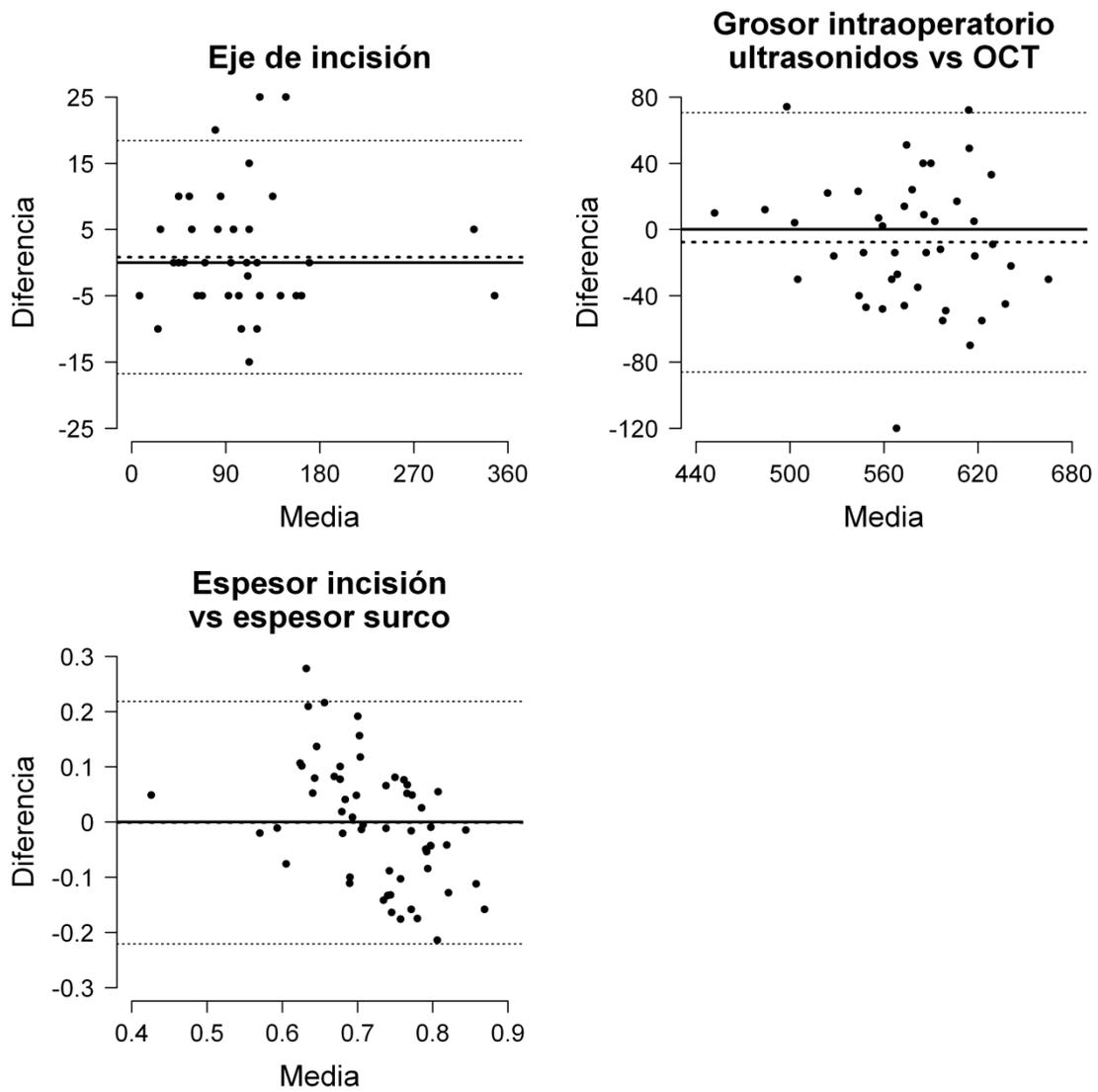


Ilustración 42. Gráficas de Bland Altman de la diferencia del eje de la incisión intentada vs conseguida; de la diferencia entre la paquimetría intraoperatoria con US vs postoperatoria con OCT; y de la proporción de la profundidad intentada en la incisión vs la conseguida de media en el recorrido del ICRS.

En la siguiente tabla se muestran los coeficientes de correlación intraclase (Coef.) y sus intervalos de confianza al 95% para las variables de fiabilidad. Los coeficientes de correlación son regulares la diferencia de proporción de espesor intentado y el conseguido en el surco; moderados en la profundidad y en la diferencia de métodos de medida de grosores; y "casi perfecto" en el eje de la incisión y en el eje de los centros de los segmentos (Tabla 23)

Tabla 23. Coeficientes de correlación intraclase e intervalos de confianza de las diferentes variables de fiabilidad

Variable	N	Coef.	[Int. conf. 95%]	
Profundidad 1	44	0.485	0.223	0.682
Profundidad 2	17	0.536	0.090	0.803
Profundidad	61	0.513	0.301	0.676
Centro 1	46	0.513	0.264	0.698
Centro 2	17	0.986	0.963	0.995
Centro	63	0.857	0.774	0.911
Eje de incisión	46	0.991	0.984	0.995
Grosor intraoperatorio	43	0.439	0.163	0.651
Espesor(incisión vs surco)	58	0.357	0.110	0.562

4. COMPLICACIONES

4.1 COMPLICACIONES INTRAOPERATORIAS

Se produjeron 2 tipos de complicaciones intraoperatorias:

- Exceso de profundidad en la realización del surco con penetración a cámara anterior. Sucedió en 4 ojos (8% de los ojos, 5.33% de los ICRS implantados). Todos están encuadrados entre las primeras 14 cirugías realizadas. De ellos, en 2 casos (4% de los ojos, 2.67% de los ICRS) fueron pequeñas microfiltraciones de humor acuoso detectadas a través de la incisión que por su bajo flujo no impidieron continuar con la cirugía; en un caso (2% de los ojos, 1.33% de ICRS) se consideró aconsejable detener la cirugía y retrasar a un segundo tiempo el implante del segmento; y en el último caso, se produjo una caída del segmento a cámara anterior, que debió ser retirado y recolocado en un nuevo surco en otra intervención (2% de los ojos, 1.33% de ICRS)(Ilustración 43)

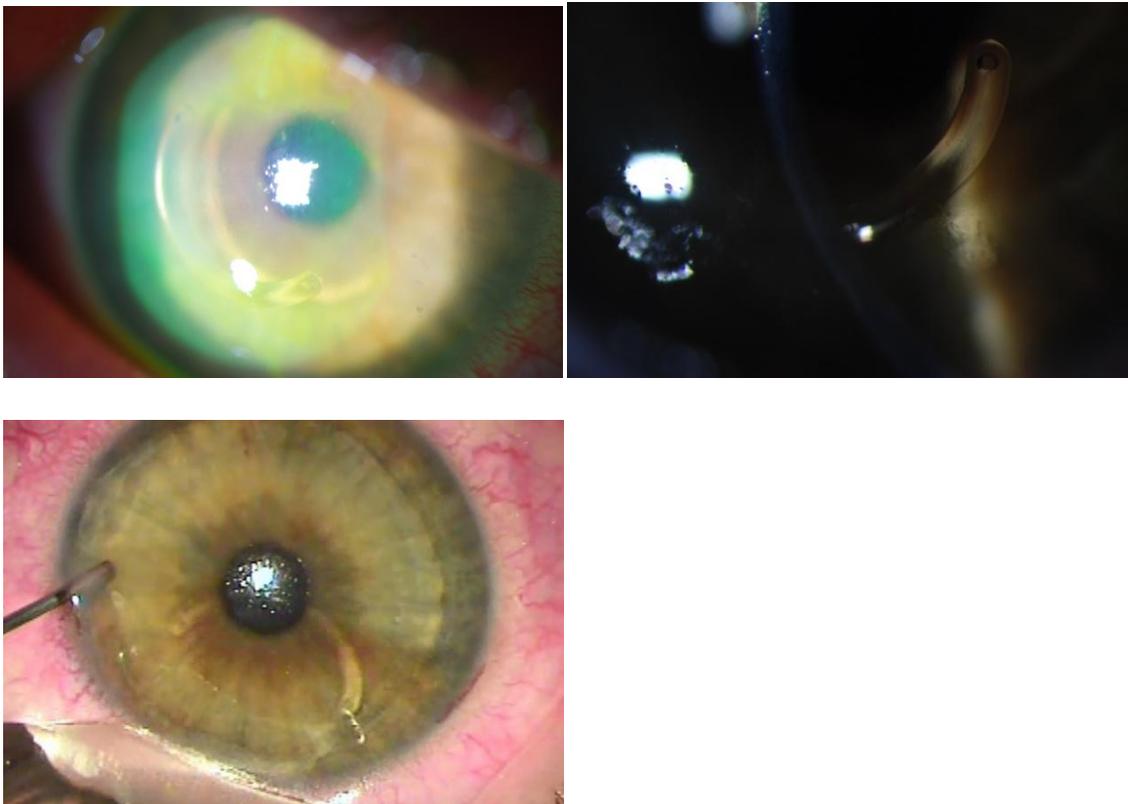


Ilustración 43. Segmento que en el postoperatorio inmediato se encuentra vertical, a las 48 h se desplaza hacia abajo hasta colocarse horizontal, y finalmente cae a cámara anterior

- Realización de surco de diámetro inadecuado: en 1 caso (2% de ojos, 1.33% de surcos para ICRS) se empleó por error una trefina para la realización del surco de un diámetro inadecuado: se pretendía implantar un segmento de 5 mm de diámetro y se empleó una trefina de 6 mm, lo que obligó en el mismo acto quirúrgico a realizar una nueva incisión opuesta y un nuevo surco a ese diámetro.

4.2 COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

- Extrusión del segmento: en 1 ojo (2% de ojos, 1.43% de los 70 ICRS definitivos). Se trató de un caso de DMP con adelgazamiento corneal extremo en la zona del implante (la paquimetría mínima en surco fue de 325 micras) y en el que un segmento de 200 micras se implantó a una profundidad media del 58%. El índice de compresión del estroma suprayacente al ICRS fue de 0,13 [(A - Grosor encima del anillo)/ T]. La extrusión se produjo a los 3 meses de la intervención (Ilustración 44).

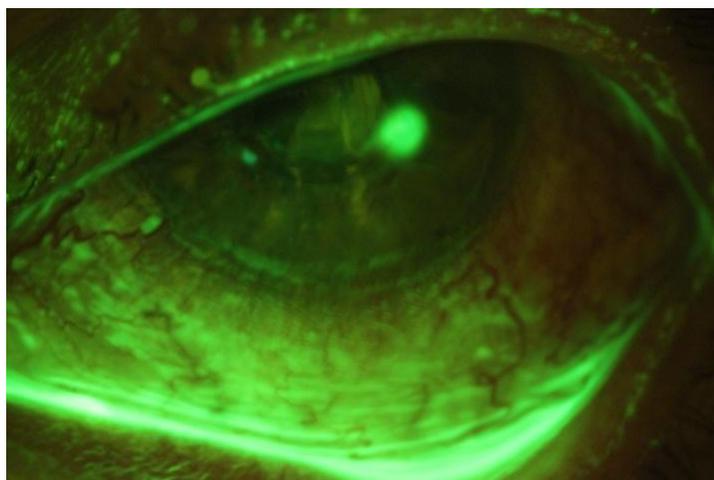


Ilustración 44. Extrusión de segmento

- Rotura del ICRS: Se produjeron 3 roturas del ICRS a largo plazo, en segmentos no dañados en la cirugía (6% de los ojos, 4.35% de los 69 ICRS que persistieron más de 3 meses). Todos ellos fueron segmentos en área de 5 mm de diámetro, con la base más estrecha (600 micras) que los de 6 mm (800 micras), y fabricados por VisionTech (Belo Horizonte, Brasil). Dos de ellos eran de marca "FerraraRing" y 1 "CornealRing". La rotura fue descubierta en un caso a los 2 años de la intervención, en otro a los 5, y en otro a los 6 años. En dos de ellos era una rotura lineal central sin desplazamiento

(Ilustración 45); en el otro, se produjo un desplazamiento de los dos fragmentos, que quedaron solapados en su porción central (Ilustración 46). Todos los pacientes negaron traumatismos, aunque uno de ellos reconoció frotamiento frecuente.

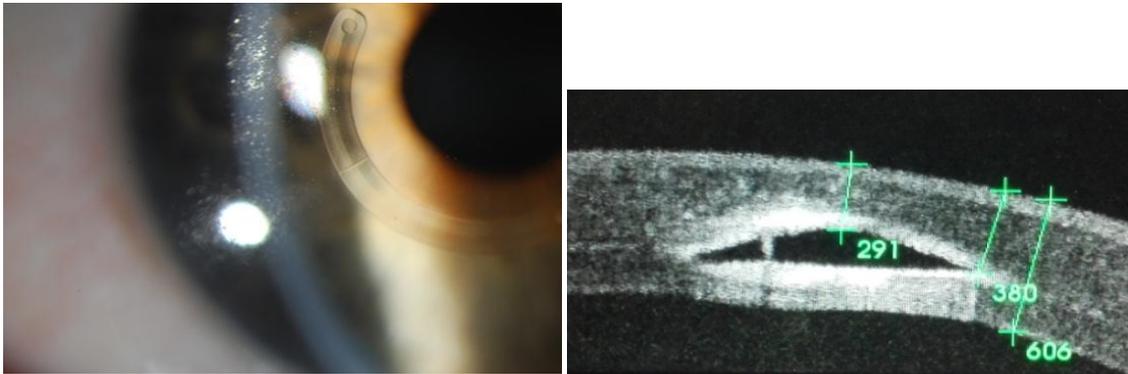


Ilustración 45. Rotura de ICRS no desplazada

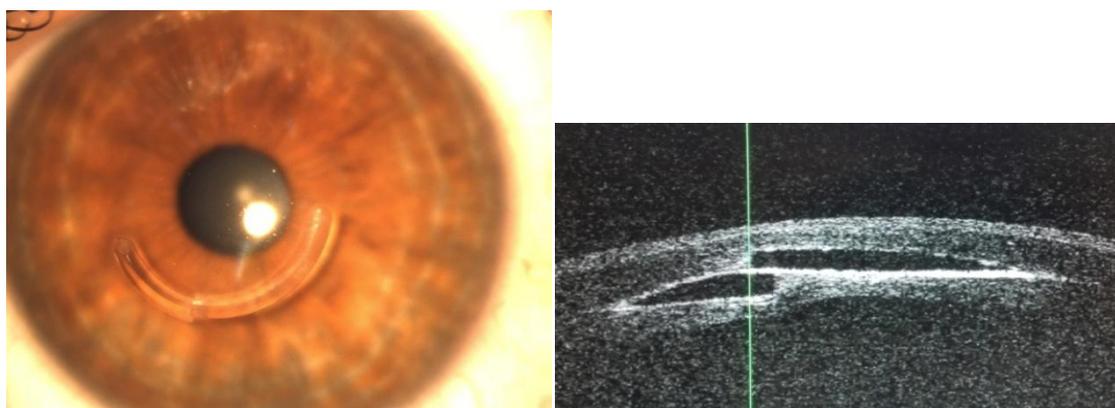
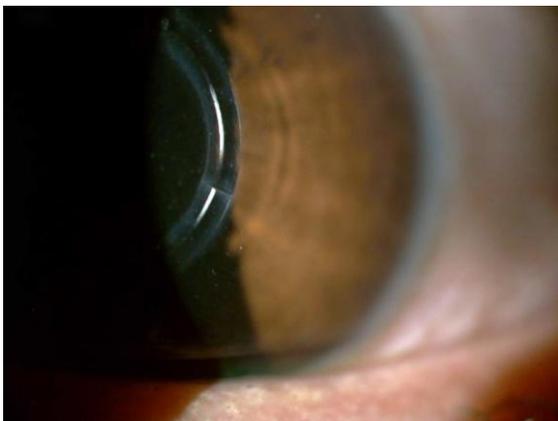


Ilustración 46. Rotura de ICRS desplazada

En la Tabla 24 se muestra la distribución de los segmentos según su marca y fabricante, y el área en la que han sido implantados, señalando aquellos que se han roto.

Tabla 24. Distribución de los ICRS por marca, fabricante, diámetro y si se rompieron

ICRS	Fabricante	Implantados 5 mm	Implantados 6 mm	Rotos 5 mm	Rotos 6 mm
KERARING	MEDIPHACOS	0	20	0	0
FERRARA AJL	AJL	8	20	0	0
FERRARA VT	VISIONTECH	11	0	2	0
CORNEALRING	VISIONTECH	11	0	1	0

Podemos también distribuirlos por fabricante y porcentaje de anillos rotos (Tabla 25)

Tabla 25. Distribución de ICRS por fabricante y presencia de fracturas

Fabricante	Rotos	Implantados
MEDIPHACOS - AJL	0 (0%)	48
VISIONTECH	3 (13.6%)	22

Y así aplicar la prueba exacta de Fischer para comprobar una posible relación entre el fabricante y el hecho de que el anillo se pueda romper. En este caso obtenemos una $p=0.0281$, que indica que puede haber una relación entre fractura y fabricante.

Si valoramos por separado los segmentos implantados en área de 5 mm de los de 6 mm obtenemos la Tabla 26. El motivo es que los ICRS de 5 mm son más finos (600 micras) que los de 6 mm (800 micras)

Tabla 26. Distribución de los ICRS implantados por su diámetro y por su rotura

Diámetro	Rotos	Implantados totales	Implantados (seg > 2 a.)
5 mm	3 (10%)	30	14
6 mm	0 (0%)	40	5

Sin embargo, la comparación con la prueba exacta de Fisher muestra que no hay significación en la agrupación, al obtener una p de 0.0742 cuando se valora el total de

los segmentos independientemente de su seguimiento; y una p de 0.5304 si solo valoramos los segmentos seguidos más de 2 años.

Y otro planteamiento sería ya trabajando solo entre los de diámetro de 5 mm (Tabla 27):

Tabla 27. Distribución de los ICRS de 5 mm implantados por fabricante y rotura

Fabricante	Rotos	Implantados
AJL	0 (0%)	8
VISIONTECH	3 (13.6%)	22

La comparación con la prueba exacta de Fisher da una p = 0.5448 (no significativa).

Un hallazgo de estos tres casos es la evolución de las topografías corneales. Los dos casos en los que no hubo desplazamiento apenas se apreciaron cambios tanto cualitativos (Ilustración 47) como cuantitativos (Tabla 28); sin embargo, esto sí ocurrió con el caso en el que los fragmentos se solaparon, al producirse un incurvamiento corneal (Ilustración 48 y Tabla 28)

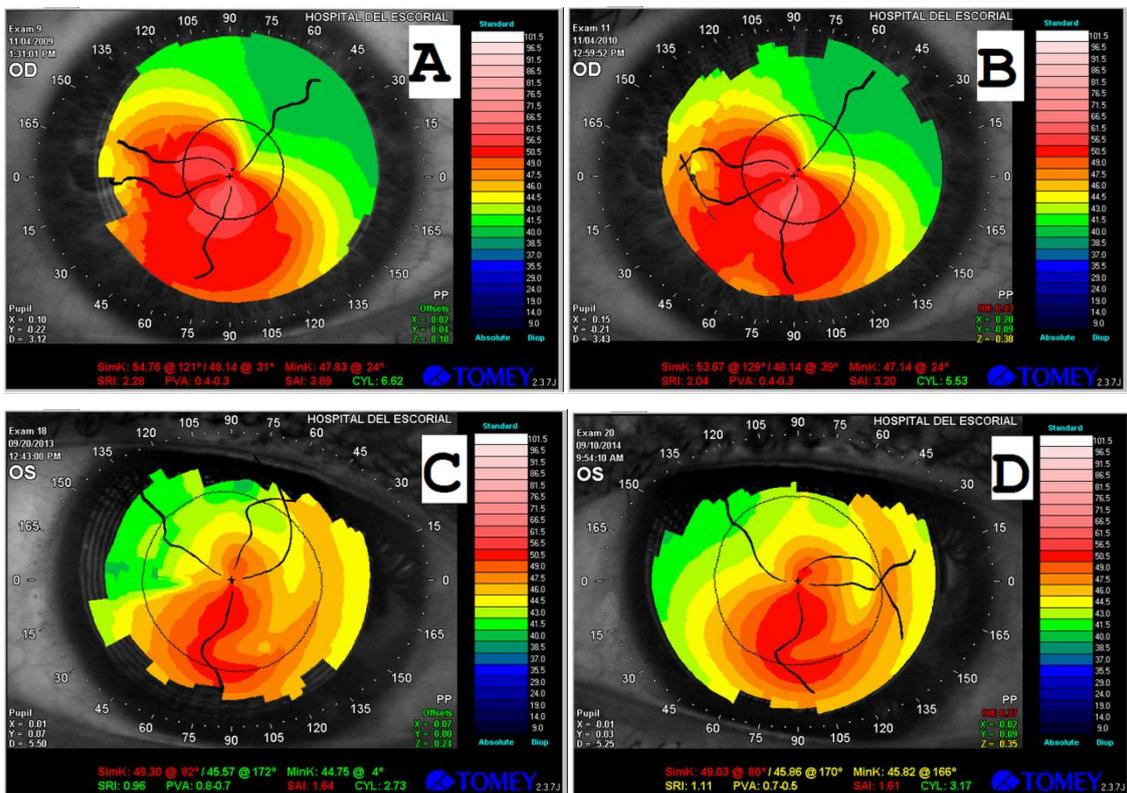


Ilustración 47. Topografías corneales previas (A y C) y posteriores (B y D) a la rotura en los dos casos sin desplazamiento de fragmentos

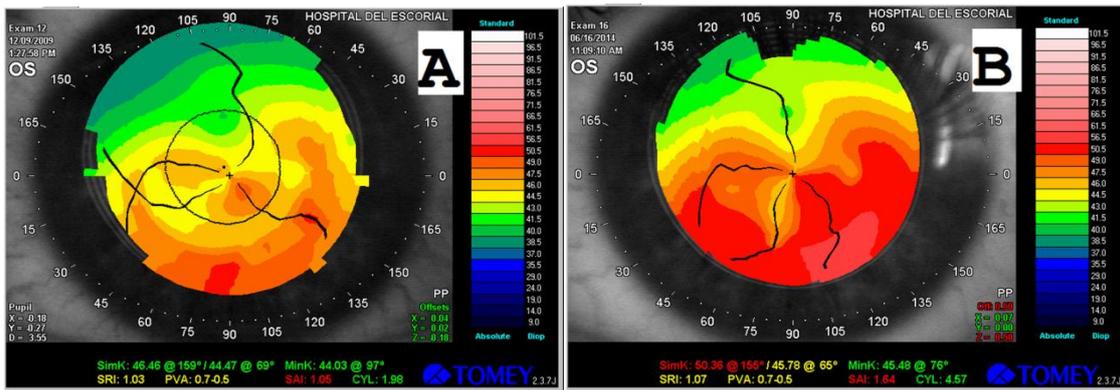


Ilustración 48. Topografías corneales previa y (A) y posterior (B) a la rotura en el caso con desplazamiento de fragmentos

Tabla 28. Principales datos queratométricos cuantitativos en los tres casos, previos y posteriores a la rotura del segmento

	Caso 1 no desplazado		Caso 2 no desplazado		Caso 3 desplazamiento	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
SimK1	54,76	53,67	48,30	49,03	46.46	50,36
SimK2	48,14	48,14	45,57	45,86	44,47	45,78
Cyl	6,62	5,53	2,73	3,17	1,98	4,57
MinK	47,83	47,14	44,75	45,82	44,03	45,48

- **Inversión de astigmatismo:** Definimos inversión de astigmatismo como giros en el eje de la SimK1 iguales o superiores a 40°. 20 ojos tuvieron un giro en el eje del astigmatismo de 40° o superior. 16 de ellos llevaban segmentos en el diámetro de 6 mm (el 57.14% de los implantados en este diámetro) y 4 en el de 5 mm (el 17.39% de ellos). En total, en el 40% de los casos. Cuando se trató de escasas cantidades, no era clínicamente significativo, pero en cuatro casos provocaba agudezas visuales bajas y/o intolerancia a la graduación, por lo que debió ser explantado uno de los dos segmentos (Ilustración 49). En estos cuatro casos se habían implantado 2 segmentos (el 16.67% de los casos con 2 segmentos); el menor de ellos en 3 casos fue de 90° y en uno, de 120°; y todos ellos con diámetros de 6 mm (23.53% de todos los ojos con implante de 2 segmentos de 6 mm)(Tabla 29, Tabla 30)

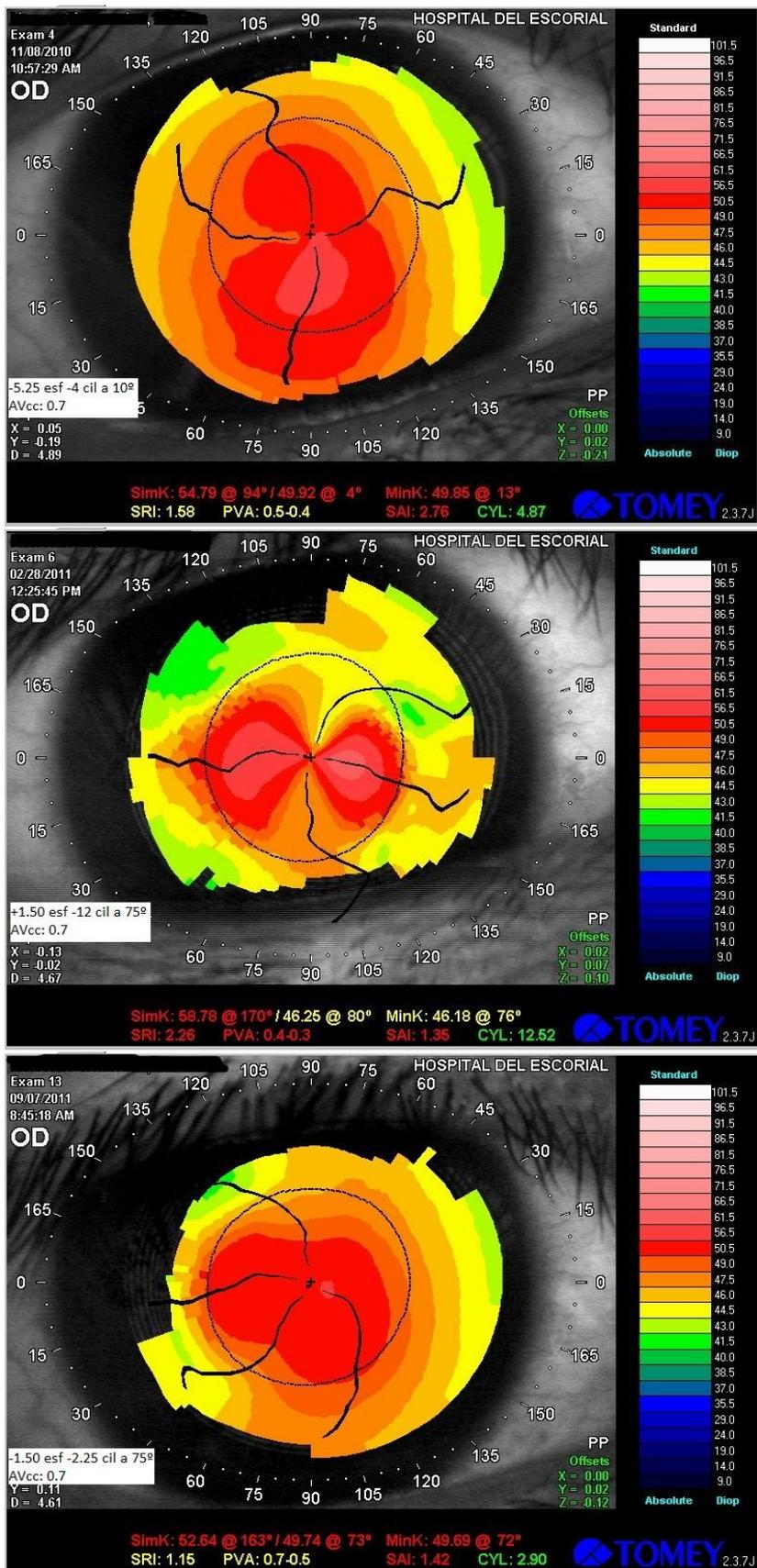


Ilustración 49. Topografía de queratocono (caso 12) antes de la cirugía de 2 ICRS, después de la misma, y tras la retirada de un segmento.

Tabla 29. Distribución de los ojos implantados por diámetro y número de ICRS

	6 mm	5 mm
1 anillo	10	16
2 anillos	17	7

Tabla 30. Distribución de los ojos con astigmatismo invertido por diámetro y número de ICRS

	6 mm	5 mm
1 anillo	3	3
2 anillos	13	1

A partir de estas tablas podemos construir la siguiente. En esta tabla se muestra para cada uno de los cuatro grupos (teniendo en cuenta el número de segmentos y los mm de diámetro) los pacientes en los que se invierte el astigmatismo (Tabla 31).

Tabla 31. Agrupamiento de los casos por número de segmentos, diámetro de implante, e inversión de astigmatismo

Grupo	Inversión astigmatismo		Total
	No	Si	
1 anillo - 6mm	7	3	10
1 anillo - 5mm	13	3	16
2 anillos - 6mm	4	13	17
2 anillos - 5 mm	6	1	7

Sobre esta tabla se puede aplicar una prueba de asociación con el fin de ver si la inversión del astigmatismo guarda relación con el grupo. Si aplicamos la prueba exacta de Fisher obtenemos una p de 0.0019, por lo tanto podemos decir que la inversión del astigmatismo se relaciona con el grupo.

En términos porcentuales el número de pacientes que presentan inversión del astigmatismo en cada uno de los cuatro grupos es (Tabla 32):

Tabla 32. Porcentaje de los casos según los segmentos implantados

Grupo	%
1 anillo - 6mm	30.0%
1 anillo - 5mm	18.7%
2 anillos - 6mm	76.5%
2 anillos - 5 mm	14.3%

Observamos que el grupo con 2 ICRS de 6mm presenta un porcentaje de inversión del astigmatismo mucho mayor que el resto.

- No se produjo ningún caso de infección ni de quistes epiteliales intracanales.
- En 2 ojos (4%) se produjo una infiltración intraestromal, con cultivos negativos, que no respondieron a antibióticos, y que mejoraron con el empleo de esteroides tópicos (acetato de prednisolona, Pred-Forte colirio, laboratorios Allergan) (Ilustración 50). Uno de ellos fue un caso en que se empleó por error una trefina para la realización del surco de un diámetro inadecuado, debiendo realizarse una nueva incisión opuesta y un nuevo surco en el diámetro correcto.

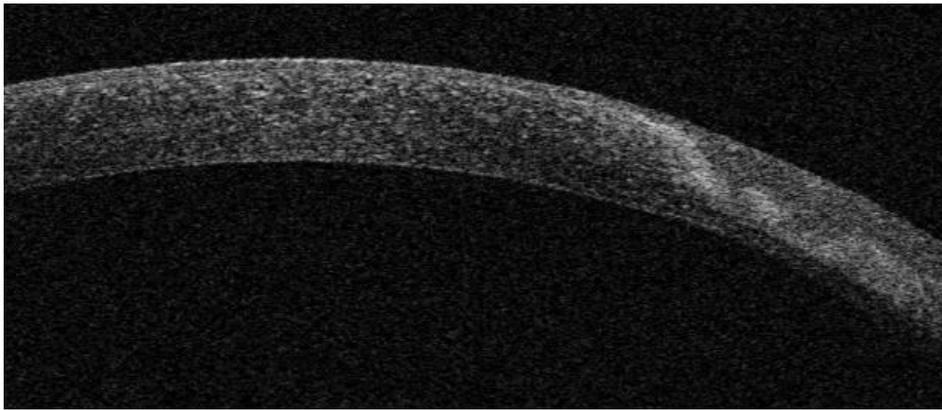
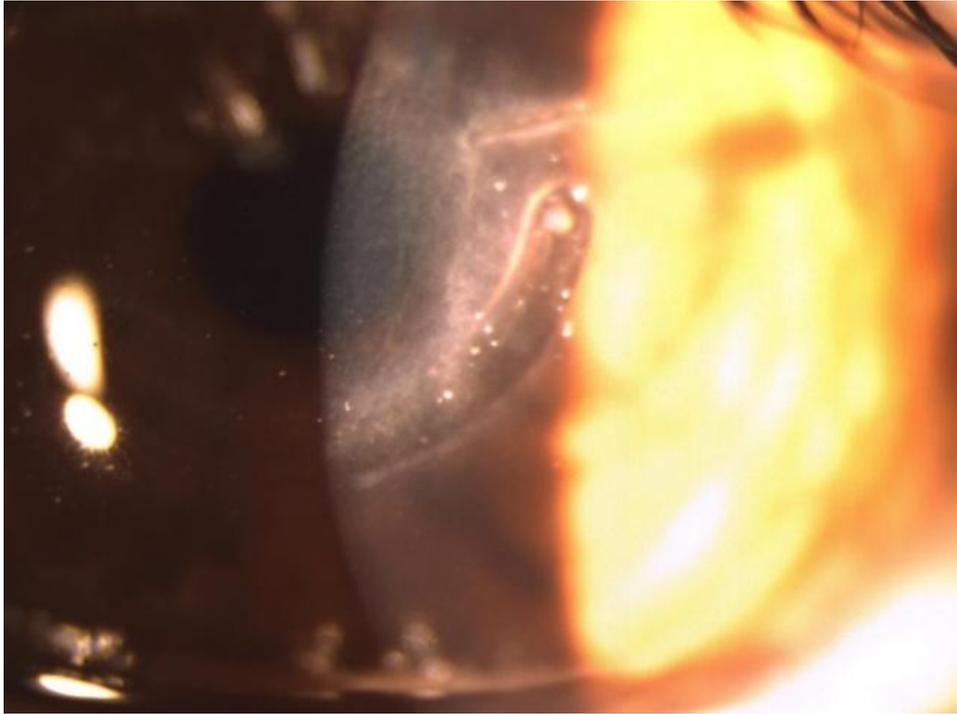


Ilustración 50. Infiltración estromal no infecciosa

VI. DISCUSIÓN

1. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA

1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo observacional de seguimiento. Este tipo de estudios presenta una limitación en la facilidad de la introducción de sesgos en la información, así como en la selección de casos. Los datos pertinentes en los historiales pueden haber sido introducidos o no, y no disponer de los que necesitamos. Los seguimientos además pueden ser muy variables, con fechas dispares, y encontrar pérdidas en ellos.

El hecho de que introduzcamos una intervención (implante de segmentos intracorneales) no lo convierte automáticamente en un estudio experimental, pues al ser retrospectivo, nos limitamos a observar hechos ya sucedidos. No aplicamos como investigadores el tratamiento a estudiar, sino que contemplamos como se comportaron las variables a lo largo del tiempo en una población dada (pacientes con ectasia corneal que fueron operados)

Esa posible limitación en la variabilidad en la introducción de la información en los historiales, es paliada en gran medida por el hecho de que todos los pacientes eran de un mismo médico (el autor del estudio), que los siguió tanto en consulta como los intervino quirúrgicamente. Eso ha hecho que los historiales tengan una gran homogeneidad en las exploraciones realizadas, criterios quirúrgicos, técnica quirúrgica empleada, seguimiento, así como en los datos recogidos en ellos.

1.2 SUJETOS

Se han **incluido** todos los pacientes con ectasia corneal intervenidos en el Hospital "El Escorial" desde que comenzó a realizarse la técnica hasta el cierre de fecha de inclusión de pacientes. Se eligieron todas las ectasias en lugar de distinguir patologías concretas debido a:

- Los mecanismos de inducción de problemas visuales entre las diferentes patologías son semejantes (ectasia con generación de astigmatismo irregular)

- La técnica quirúrgica es la misma tanto en DMP, como queratoconos como ectasias post LASIK.

- Se consideró necesario poder describir todos los casos en los que se empleó la técnica para evitar sesgos en la elección de pacientes, y para evitar una atomización del número de casos en pequeños grupos que no podrían alcanzar poder estadístico suficiente.

Es, por tanto, la aproximación más real posible a lo que sucede en la práctica diaria: incluir a todo el mundo.

Se crearon unos **criterios de exclusión**: el seguimiento mínimo de tres meses y la extrusión en ese plazo de algún segmento.

- La fecha de tres meses mínimos de seguimiento no excluyó a ningún paciente. No fue elegida al azar. Aunque la mayoría de estudios toman los datos postoperatorios en la revisión de los 6 meses, tanto la experiencia de uno de los padres de la técnica (Dr. Paulo Ferrara, comunicación personal) como la propia, me ha llevado desde el principio a entregar la refracción para la fabricación de correcciones ópticas a los pacientes en la revisión de los tres meses, ya que posteriormente no encontrábamos variaciones en la misma. Esto hace que a todos los pacientes se les citase a una revisión en esa fecha, y por ello todos tengan datos de esa visita.

- Un ojo fue excluido también de la parte de resultados visuales, ópticos y topográficos por habersele extruido el segmento antes de los tres meses. Sin embargo, se mantuvo para el estudio epidemiológico, de predictibilidad y de complicaciones.

1.3 EVALUACIÓN DE HISTORIALES CLÍNICOS

Al ser un estudio retrospectivo, el **acceso a los historiales clínicos** es fundamental. Se pudo acceder a todas los registros de visitas posteriores a abril de 2009 a través de historia clínica electrónica (programa "Selene" de Siemens); las anteriores se recuperaron del archivo de papel del Hospital "El Escorial" pudiendo acceder a todas ellas.

Los datos clínicos en ellas incluidos eran bastante homogéneos por los motivos ya expuestos (ver "Discusión de la Metodología: Diseño del Estudio"). Sin embargo, el

historial clínico de patología sistémica de los pacientes fue irregular, y la descripción de patología acompañante es por tanto incompleta.

Un factor que se repitió en algunos casos fue la ausencia de la **agudeza visual no corregida preoperatoria**, dado que a muchos pacientes se les tomaba el dato tan solo con corrección (UCVA con n=40 frente a BCVA con n=49). En esto puede influir el que los pacientes acudieran a veces con lentes de contacto puestas a consulta.

La **BCVA** puede contener un sesgo en que a veces esa visión era tomada con lentes de contacto y otras con la graduación sobre montura de pruebas en la consulta.

La **refracción**: sus componentes (esfera y cilindro) fueron tomados como variables independientes y analizados por separado. Esto es lo que han hecho la mayoría de los estudios (111,121–123,132,139,140,146,152), aunque algunos ponen en duda la validez de esto, ya que consideran que forman un todo en conjunto, y que son por tanto variables dependientes(147,148). El cilindro se decidió tomarlo siempre en su eje negativo. La refracción fue siempre aquella con la que se obtenía mejor agudeza visual en cada paciente de modo subjetivo sin realizar cicloplejia. Son siempre refracciones difíciles en las que grandes variaciones en la misma a veces no inducen cambios en la visión.

Topografías: En la inmensa mayoría de los casos se empleó un topógrafo Tomey TMS-2N. Dicho topógrafo se adquirió a finales de 2006, por lo que en los casos que el seguimiento había comenzado antes se emplearon otros aparatos. En 43 casos, todas la topografías se realizaron con él. En cuatro casos la preoperatoria y la de los tres meses se realizaron con un PCT-110, y la última con TMS-2N. En dos casos se realizaron las tres exploraciones con PCT-110, y en 1 ojo , la preoperatoria con Atlas, la de 3 meses con PCT-110, y la última con TMS-2N. En estos casos solo se emplearon los índices que se correspondían con los de TMS-2N (tan solo los relativos a los datos queratométricos como SimK1, SimK2, ejes y cilindro queratométrico) y para valorar los patrones morfológicos. Eso hace que la "n" en algunos parámetros sea inferior a otros. Estos tres aparatos son topógrafos de elevación, y los datos se obtienen mediante programas informáticos que evalúan el reflejo de discos de Plácido. Estos datos sí que son correlacionables entre diferentes topógrafos, como ha sido publicado (86).

Los topógrafos basados en disco de Plácido sólo recogen información de la cara anterior de la córnea. Pese a ello, los topógrafos Tomey han sido los principales usados en la bibliografía y con los que se han desarrollado los índices empleados para

el diagnóstico de ectasias en las décadas de los 90 y 2000 (65,67,72,77,79,80,82,85,89,191). Actualmente se encuentran superados por los topógrafos que dan información de cara anterior y posterior y aberraciones, basados en OCT, lámpara de hendidura o cámara de Scheimpflug (17,87,93,96,100). Pese a todo, los resultados obtenidos son de gran utilidad ya que estos índices no han desaparecido, sino que han sido complementados.

La **clasificación de los patrones morfológicos** elegida fue la modificación de Sinjab de 13 patrones (66) a la original de 10 patrones de Rabinowitz (1,191); se hizo así porque, siendo iguales, añade 3 patrones más que completan aún más la clasificación original. Sin embargo, esto provoca una limitación, y es que los resultados no son comparables a las series ya publicadas, que se basan principalmente en la clasificación de Rabinowitz (22). Esta clasificación ha mostrado una gran reproductibilidad inter e intra observador (67).

La **clasificación en estadios del queratocono** elegida fue la de Amsler Krumeich (Tabla 2) (66,100) por dos motivos: por ser la más empleada en la literatura y por solo necesitar del historial clínico y topografía de elevación. Las nuevas clasificaciones precisan de imágenes de cara posterior y aberrometría (Tabla 3, Tabla 4) (5,22,90,91).

OCT de segmento anterior: se empleó un OCT de la marca Topcon (3D OCT 2000) válido para segmento anterior, pero con capacidad tan solo de realizar un cubo de 6 mm de lado. Esto hizo que el análisis de los segmentos implantados en área de 5 mm se realicen sin problemas, pero los implantados en área de 6 mm quedan en el extremo del cubo; para poderlos analizar se debe desplazar algo el punto de mira, cosa que no siempre se hizo, lo que provocó que no todos los datos estuvieran disponibles en cinco casos. La medida de la profundidad del implante de los segmentos se basó en las descritas en la literatura (150,167,169), pero tomando como referencia para la profundidad el extremo externo del segmento en lugar del interno, al ser más sencilla ahí la medida en segmentos de sección de triángulo escaleno con base paralela al iris. Los publicados en la literatura son todos Intacs, de sección hexagonal e inclinación de 23°, es decir, paralelas a la curva de la córnea, con lo que la deformación es mínima. Los segmentos de sección triangular empleados de tipo Ferrara o Keraring son paralelos al iris y provocan una deformación en los extremos del segmento, en especial en el lado interno. Para la medida del espesor total de la córnea también se empleó el lado externo, por los mismos motivos además de porque es el punto más próximo al de la medida de la profundidad del segmento. Algunos estudios emplean directamente las medidas por OCT a través del propio ICRS (125).

En este estudio se ha descartado por el riesgo que supone esto en la alteración de las medidas (168).

La **profundidad de la incisión intentada** se basó en las medidas paquimétricas ultrasónicas intraoperatorias. La profundidad realmente conseguida se midió con OCT. Para minimizar el sesgo del aparato de medida, y poder achacar las diferencias entre ambas al método de paquimetría o a la técnica quirúrgica, se compararon los datos de los dos aparatos en la zona de la incisión.

La **medida de los ejes de incisión y de los centros de los segmentos reales** se realizaron en la lámpara de hendidura, con el sistema de medida de ángulos de la inclinación del haz de luz. Esto es muy exacto para la incisión, que es algo muy definido, pero no tan exacto para el centro de los segmentos, pues la decisión de donde se encuentra éste es subjetiva. Algunos segmentos llevan una pequeña marca en su centro lo que facilita la localización de éste; pero esto no es así en todos los casos.

Las **complicaciones** se obtuvieron de los historiales clínicos; sin embargo, las complicaciones menores no siempre estaban anotadas (desepitelizaciones transitorias, especialmente), por lo que no fueron reflejadas en la recogida de datos. Tampoco se midió el desplazamiento del centro de la circunferencia de cada segmento y la falta de concordancia del mismo entre segmentos del mismo ojo. Aquellas complicaciones más importantes por su frecuencia o agrupamiento, fueron estudiadas estadísticamente con la prueba exacta de Fischer para comprobar su asociación.

1.4 PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

1.4.1 Técnica quirúrgica

La técnica quirúrgica es la descrita en numerosos artículos (110,139), y aprendida directamente por el autor del Dr. Paulo Ferrara y del Dr. Frederico Bicalho, pioneros en la técnica y que fueron guías en la primeras intervenciones. Solo se estableció una variación, a partir del 8º ojo intervenido, en junio de 2007, y es que la profundidad intentada pasó de ser el 80% del punto de incisión, al 80% del punto más fino en el surco.

El hecho de realizar la tunelización con técnica manual no debe variar los resultados de acuerdo a la literatura, si bien plantea dudas respecto a la fiabilidad de la

localización de los implantes (122,152–154). Dado que el coste de esta técnica es muy inferior al de la tunelización con laser de femtosegundo, es crucial la determinación de la predictibilidad para poder aconsejar su implantación en hospitales de nivel I.

1.4.2 Segmentos de anillo intracorneales (ICRS)

Hay múltiples ICRS disponibles en el mercado español para su implante (Tabla 6). Todos ellos emplean los mismos principios para el tratamiento, si bien sus características físicas varían ligeramente con el fabricante; tanto en longitud de arco como en el espesor de su sección. Algunos fabrican además en diferentes diámetros. Y cada fabricante tiene, además, sus propios nomogramas.

Los cambiantes acuerdos del Hospital con los proveedores ha hecho que en distintos periodos se hayan utilizado ICRS de diferentes fabricantes con criterios alternativos a la hora de indicar número de implantes, longitudes de arco, grosores y diámetros. El objetivo de este estudio no es determinar el efecto de cada uno de los modelos sino, de modo general, el efecto de los supuestamente mejor indicados por su respectivo nomograma.

1.5 PERIODO DE INTERVENCIONES

Para hacer el estudio más próximo a la realidad, se incluyeron en principio todos los pacientes de modo consecutivo desde el primero intervenido con esta técnica, en marzo de 2006, hasta la fecha de cierre del estudio (mayo de 2014). El volumen de pacientes por fechas se estableció en periodos anuales, salvo el último lapso, que fue de 14 meses. Y la fecha que se consideró para cada caso fue la de su última cirugía para aquellos que precisaron más de una.

1.6 TIEMPO DE SEGUIMIENTO

En aquellos casos en que fue preciso realizar más de una cirugía, bien por hipercorrección, como por hipocorrección o complicaciones, se contó el tiempo de seguimiento a partir de la última de ellas, aunque el periodo entre ambas fuese muy dilatado. Fueron en total 7 casos. Cuatro casos se operaron para retirar un ICRS por

hipercorrección, todos al mes de la primera intervención. Uno, a los dos meses para reemplazar un anillo caído a cámara anterior. Uno, para continuar poniendo el segundo segmento tras una suspensión de la cirugía por signo de Seidel positivo durante la misma, al mes de la intervención original. Y finalmente un caso de DMP al que se implantó en enero de 2007 un segmento inferior de 160° cuando no existían de otra medida, y al que se decidió poner un segundo segmento superior de 90° en octubre de 2013 (casi 7 años después) para tratar de disminuir su astigmatismo. Lo que se ha buscado es el efecto definitivo tras dar por terminado el episodio quirúrgico, aunque haya éste constado de varios actos.

En 11 ojos la revisión de los 3 meses fue la última: 6 de ellos por haber sido intervenidos en los meses anteriores al cierre del estudio; 2 por haberse ido el paciente a vivir al extranjero, y 3 por no haber vuelto a revisiones posteriormente. Las pérdidas de seguimiento han sido pues bajas (5 ojos, 10% de los intervenidos). Ésta es una patología en la que se crea un fuerte lazo médico - paciente al precisar múltiples revisiones ya previas a la decisión quirúrgica; además este lazo aumenta al ser intervenidos y seguidos postoperatoriamente por la persona que les revisó desde un principio. En estos casos, al haber incluido los datos de esa revisión también en los de última visita para poder calcular las diferencias "Inicio - 3 meses" e "Inicio - Final", se genera un sesgo en el cálculo de las diferencias entre 3 meses y máxima latencia, ya que quedan atenuadas las diferencias reales que pudieran existir en este plazo (quedando infraestimadas).

Este seguimiento fue muy variable, entre 3 y 102 meses, con la mediana en 13 meses aunque la media sea de 29 meses, por lo que la valoración del efecto a largo plazo tiene evidentes limitaciones.

1.7 METODOLOGÍA DE ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se ha empleado la prueba t de Student para muestras relacionadas para comparar la situación preoperatoria con la postoperatoria a los tres meses y la última disponible, tanto en las agudezas visuales no corregidas como corregidas, en la refracción y en los índices topográficos, buscando si la media del cambio es distinta de cero. Cualquier dato con una $p < 0.05$ nos muestra que ha sido significativa la media del cambio. Esta prueba se utiliza para contrastar hipótesis sobre medias en poblaciones con distribución normal (192).

Los cambios cualitativos en la morfología se evalúan a través de una tabla de contingencia en la que se cruzan los resultados previos y posteriores a la cirugía. Si la morfología no cambiase todas las observaciones deberían estar en la diagonal principal de la tabla. En la medida en que esto no sea así indicará cambios en la morfología. El principal problema es que al haber 13 categorías, nos encontramos con una tabla 13x13, en total 169 casillas para 50 elementos, que va dar lugar a que la mayor parte de las casillas se encuentren en blanco, y no nos va a permitir realizar ningún test estadístico con ellas.

En los cambios en la estadificación de Amsler Krumeich en los casos con queratocono, comparamos los grados pre y postoperatorios con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para aceptar o rechazar la hipótesis de igualdad. La utilizamos como alternativa a la prueba t de Student al ser una variable discontinua. Es una prueba no paramétrica que compara dos muestras relacionadas que no necesita una distribución específica, tan solo el nivel ordinal de la variable dependiente. Compara dos mediciones de rangos (medianas) (192).

También se empleó la prueba t de Student en las pruebas de fiabilidad del implante (coincidencia del eje de la incisión; centro de los segmento; paquimetría US intraoperatoria con OCT postoperatoria; profundidad intentada vs conseguida; proporción de profundidad intentada en incisión vs conseguida a lo largo del segmento). Tras describir sus medias e intervalos de confianza del 95% se buscó si las medias de las diferencias eran distintas de 0.

Estas comparaciones se muestran con los gráficos de Bland-Altman que son una herramienta utilizada habitualmente cuando se quiere evaluar la concordancia entre los resultados alcanzados con una técnica y los resultados teóricos, o los alcanzados con otra técnica. Para cada paciente tenemos dos observaciones una es lo conseguido y otra lo que teóricamente debería haberse conseguido. Lo que hacemos es calcular para cada paciente el promedio de las dos observaciones y la diferencia entre las dos observaciones. Con esto se realiza el gráfico mostrando en el eje X las medias de cada par de observaciones y en el eje Y las diferencias. Si las dos observaciones fueran iguales para todos los pacientes los puntos del gráfico deberían situarse a lo largo de la línea horizontal trazada a la altura del valor 0. En el gráfico se muestra esta línea y además se muestran otras tres más. La línea discontinua más gruesa es el valor medio de las diferencias. Las dos líneas más finas corresponden al valor de la media ± 2 veces la desviación estándar. En ausencia de error sistemático los puntos deberían situarse de forma aleatoria por encima y por debajo de la línea

horizontal trazada en cero. Si no es así quiere decir que de forma sistemática los valores conseguidos son inferiores o superiores a los valores que realmente se deberían conseguir. Este tipo de gráfico permite una identificación de las diferencias extremas, así como una valoración de la tendencia mediante un análisis de regresión lineal, y permite una valoración de la significación clínica de los resultados obtenidos (193). Sin embargo, la estimación del grado de acuerdo observado sigue siendo totalmente subjetiva, sólo se aplica a pares de comparaciones y no proporciona un índice objetivo como el coeficiente de correlación intraclase (CCI) que puede ser especialmente necesario en el caso de comparar más de dos métodos (194).

Los coeficientes de correlación intraclase (CCI) se han empleado para dar un grado de acuerdo entre las dos medidas; no se empleó el coeficiente de correlación de Pearson (r), ya que mide únicamente la intensidad de asociación lineal entre dos variables y no da información sobre el acuerdo observado. La obtención del CCI que permite evaluar la concordancia general entre dos o más métodos u observaciones diferentes se basa en un modelo de análisis de la variancia (ANOVA) con medidas repetidas (194).

Para el estudio estadístico de las complicaciones se empleó una prueba de asociación con el fin de ver si la complicación estudiada guarda relación con el grupo. Se escogió la prueba exacta de Fisher, en lugar de chi cuadrado, al haber alguna de las categorías con menos de 5 elementos. Esta es una prueba de asociación para tablas de contingencia 2x2 con variables cualitativas. Se empleó para determinar la posible asociación de la rotura de segmentos con el diámetro o el fabricante, y para valorar las posible relación entre la inversión del astigmatismo con el tipo de ICRS implantados.

2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

2.1 EPIDEMIOLOGÍA.

El objetivo de este estudio no es valorar la presencia de patologías ectásicas en una población concreta, sino la de pacientes que precisan una intervención quirúrgica por ese motivo. Por ello estudiamos las características de estos pacientes. El área de población, 139.313 habitantes en diciembre de 2011, referida en la Tabla 7, es parte de la originalmente conocida como área VI.2 de la Comunidad de Madrid, área rural de montaña, previamente a la inauguración del Hospital General de Villalba, al que se ha asignado parte de ese área. Dadas las malas comunicaciones de varios de los pueblos con el Hospital "El Escorial", parte de la población acude tradicionalmente al Hospital Universitario Puerta de Hierro con el que tiene comunicación directa por autovía y transporte público. Esto hace que la población real que se atiende en el Hospital "El Escorial" sea inferior a la realmente asignada. De los 35 pacientes intervenidos, 30 pertenecían al área sanitaria asignada, 4 al área correspondiente al Hospital Universitario Puerta de Hierro (área limítrofe), y 1 al área del Hospital del Tajo. Los pacientes que no pertenecían al área del Hospital "El Escorial", bien fueron remitidos por conocidos que habían tenido contacto previo con el Servicio de Oftalmología de ese hospital, o bien eran pacientes tradicionalmente seguidos en el centro cuando tenía un área asignada mayor, y que no habían pasado a su nuevo hospital de referencia. Esto hace que sea difícil calcular la necesidad concreta de un área de esas dimensiones.

En esta zona hay áreas con una fuerte inmigración, y así un 34,29 % de los pacientes tratados son de origen extranjero. En junio de 2011 concretamente, el 16.3% de los habitantes de la Comunidad de Madrid eran extranjeros; en los municipios del área osciló entre el 13.7% de los habitantes de Valdemaqueda al 27,51% de Navalagamella o el 39.69% de los de Fresnedillas de la Oliva (195). En el total del área en enero de 2011 residían 27.145 extranjeros, lo que supone un 19.68% de la población total (196). Además, la población inmigrante predominante en el área es de origen marroquí y rumano variando según los municipios (195). Aún así, el porcentaje de extranjeros intervenidos es superior al esperado, especialmente entre la comunidad latinoamericana (9 entre 26 pacientes con queratocono, un 34.61% de ellos). La prevalencia establecida en la literatura del queratocono varía ampliamente

dependiendo de los criterios diagnósticos, la localización geográfica y la cohorte de pacientes seleccionados. Va desde el 0.0003% descrita en Rusia hasta el 2.3% de la zona de India Central (197), semejante a la encontrada en Jerusalén entre una población estudiantil (15). Hay factores ambientales que pueden contribuir, especialmente en localizaciones geográficas con muchas horas de sol y clima cálido (India, Oriente Medio, América Latina), a esta mayor prevalencia que en otros lugares como Finlandia, Dinamarca, Japón o Rusia. La luz ultravioleta induce estrés oxidativo, lo que puede hacer que córneas predispuestas al queratocono se vean inducidas a su desarrollo (197). Pero el factor étnico también importa, como se ha demostrado en dos series que muestran una prevalencia en el Reino Unido de entre 4.4 y 7.5 veces superior entre población de origen asiático que entre los de origen caucásico (197). Dado que se trata de una serie corta no se pueden sacar conclusiones, pero sí apuntar a que se necesitarían estudios más amplios poblacionales acerca de la prevalencia en latinoamericanos de esta patología.

La proporción de pacientes tratados con queratocono (74.29%), DMP (17.14%), ectasia post LASIK (5.71%) y ectasia post cirugía incisional (2.86%) es difícil de evaluar si realmente corresponde a la proporción de incidencias de estas patologías en la población. Especialmente porque se desconoce la incidencia y prevalencia de la DMP, sospechándose que está infraestimada, ya que muchos casos se confunden con queratoconos. En un estudio en la India sobre 1133 ectasias primarias, tan sólo un 3% resultaron ser DMP (17). En cualquier caso, tampoco debemos confundir la incidencia de estas patologías con los casos que finalmente se intervienen quirúrgicamente.

Las edades a las que fueron intervenidos los dos principales grupos (queratoconos y DMP) no difirieron esencialmente. El subgrupo de pacientes con queratocono estaban en un rango de 15 a 52 años, con una media de 30.58 +/-10.85 años (mediana de 31.5 años); el de DMP el rango estaba entre 26 y 51 años, con una media de 36.83 +/- 9.10 años (mediana de 35 años), siendo algo superior este último, lo que se correlaciona con el diagnóstico más tardío de la DMP descrito en la bibliografía. El queratocono es una enfermedad que aparece habitualmente entre la 2ª y 3ª década de la vida, mientras que la degeneración marginal pelúcida (DMP) aparece entre la 3ª y la 5ª década (16) si bien el momento en el que precisan cirugía se puede demorar dependiendo de múltiples factores, como la progresión, el acceso a lentes de contacto, al sistema sanitario, o a la experiencia del médico que les sigue.

Los historiales clínicos tenían reflejada de manera irregular la asociación de patología sistémica, así como la historia familiar de los pacientes. 2 pacientes tenían familiares

directos diagnosticados de queratocono, que es un 7.7% de los pacientes con queratocono intervenidos; esto está en consonancia con lo descrito en la bibliografía, entre un 6 y un 23,5% de los pacientes con queratocono tiene historia familiar positiva para esta enfermedad (4,21,22). Los pacientes con DMP no tenían familiares afectos, que concuerda con lo sabido hasta la fecha, que esta enfermedad no tiene un componente familiar.

Respecto a los factores de riesgo conocidos, dos casos reconocían frotamiento intenso, uno por conjuntivitis alérgica (DMP), y otra con retraso mental, como "hábito" (queratocono). Uno de los casos familiares de queratocono tiene tres hermanos afectos, que además son celíacos y padecen un déficit de Ig A. La reducción de niveles de Ig A en la lágrima se ha descrito en pacientes con queratocono (198,199), aunque estos datos no han podido ser confirmados por todos los autores (200,201), ni asociarlos a la presencia de enfermedad atópica (198). Y respecto a la celiaquía, se buscó su asociación al queratocono junto con otras enfermedades autoinmunes, sin haber podido hallarse dicha asociación celiaquía-queratocono (202). En cualquier caso, no se ha encontrado la asociación entre estas tres patologías en la red PubMed ni en el catálogo de genes y enfermedades genéticas OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men). Además, de los dos casos que asociaban retraso psicomotor (ambos queratoconos), uno de ellos padecía un raro trastorno de la elastina, el síndrome de Williams-Beuren (número MIM 194050). Tampoco ha sido posible hallar descrita en la literatura dicha asociación. La elastina sí ha sido implicada en la aparición del queratocono, concretamente asociada al síndrome del párpado hiperlaxo (floppy eyelid syndrome) (41), en el que por causas desconocidas disminuyen las fibras elásticas palpebrales y del velo del paladar (203).

Se ha empleado la modificación de Sinjab (Ilustración 1) a la clasificación morfológica de las topografías corneales (mapa axial) de Rabinowitz (1,66,67,191). Como ya se ha descrito en la discusión de la metodología, al seguir esta clasificación, siendo más completa, ya no podemos compararlo a otros estudios en la bibliografía, pues se basan en la de Rabinowitz (22). El propio Rabinowitz encontró como los patrones más frecuentes entre la población normal el 1 (redondo), 2 (oval), 6 (pajarita simétrica) y 4 (incurvamiento inferior), en este orden (191); y Rasheed encuentra como los patrones más frecuentes entre los queratoconos, y también por orden, el 1, 6, 4 y 2 (67). En un estudio en Nueva Zelanda con 532 ojos, los principales patrones morfológicos detectados entre los queratoconos fueron el 8 (pajarita asimétrica), 1 y 4 (22). En la degeneración marginal pelúcida, sin embargo, los patrones más encontrados son el 11 (mariposa) y el 12 (pinza de cangrejo) (66,68). En nuestra serie, nos encontramos

con una proporción algo distinta entre los queratoconos, con los patrones 10 (pajarita asimétrica de ejes inclinados), 4, 13 (juncional) y 1 como más frecuentes, siendo el patrón 10 el más frecuente de largo (40%). Entre nuestra serie y la neozelandesa coincidimos en los grupos 1 (redondo) y 4 (incurvamiento inferior) entre los más frecuentes; en la nuestra aparece además el 13 (juncional), que es una morfología que no se contempla en otras clasificaciones; la diferencia esencial estriba en el patrón 10 (pajarita asimétrica de ejes inclinados), frecuente en nuestros casos, frente al 8 (pajarita asimétrica no inclinada) de los neozelandeses, dos patrones muy semejantes. Posiblemente se traten de casos similares en diferentes estadios o diferencias de criterio acerca de lo que es un "eje inclinado". En nuestro caso, hemos empleado la definición de Rabinowitz de que los ejes se deben separar más de 30° (191). Entre las DMP, no se encuentran diferencias con lo descrito en la literatura: todas ellas tenían un patrón 11 (mariposa), 12 (pinza de cangrejo) o 13 (juncional).

El criterio de decisión quirúrgica fue el avanzado estado de la enfermedad, su progresión, su baja AV o la intolerancia a las lentes de contacto. En los queratoconos, esto afecta al estadio en que se reclutaron los pacientes: un criterio más amplio habría introducido más pacientes, sobre todo en los estadios iniciales. Aquí incluimos una mayoría de estadios 1 (42.5%) y estadios 2 (32.5%). Otras series presentan proporciones semejantes, como la de Alfonso, que incluye un 52.5% en estadio 1 y un 38.3% en estadio 2, y muestra el mejor pronóstico de aquellos casos intervenidos en estos dos estadios frente a los de estadio 3 (155). Otras series presentan otras proporciones, como la de Tunc (124), en la que predominan los estadios 2 o la de Hamdi (136) o Ertan (123) con solo casos por encima de estadio 2 (Tabla 33).

Tabla 33. Estadios de los pacientes con queratocono en diferentes series

Autor	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4
Alfonso(155)	52.5%	38.3%	9.8%	-
Tunc(124)	26.6%	46.8%	26.6%	-
Ertan (123)	-	50.7%	27.1%	22.2%
Bedi(134)	15.2%	34.3%	50.5%	-
López-Ferrando	42.5%	32.5%	20%	5%

Este dato es importante pues no todos los estadios se benefician por igual de los ICRS, y por tanto, la composición de las series las hace o no comparables. Sabemos que los pacientes que mejoran más son aquellos que tenían una peor agudeza

preoperatoria (102,130,156). Incluso los pacientes que empeoran su visión, tienen mejorías en los datos queratométricos y de equivalente esférico (102). La agudeza visual no siempre se correlaciona con parámetros geométricos (topográficos, paquimétricos, aberrométricos). Esto significa que un paciente con muy mala agudeza visual no siempre tiene una morfología extremadamente alterada. Y eso, junto con que la clasificación de Amsler Krumeich no utiliza la agudeza visual, explica la aparente contradicción de que tengan peor pronóstico con ICRS los estadios 4, y mejor pronóstico las peores visiones (102,117).

2.2 VARIACIÓN TRAS LA CIRUGÍA DE INDICADORES DE ESTADO DEL PACIENTE Y DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD, RESPECTO AL ESTADO PREOPERATORIO

Los resultados muestran la mejoría significativa de la agudeza visual a los tres meses de la cirugía, y el mantenimiento de estos resultados en el tiempo de seguimiento. Esto sucede tanto en la agudeza no corregida (UCVA) (mejora de 0.128) como en la agudeza con la mejor corrección (BCVA); sin embargo, esta última se muestra que sigue mejorando con el tiempo (mejora de 0.186 a tres meses y de 0.245 a última fecha) (Tablas 14 y 15, Ilustraciones 25 y 26). Esto se debe muy probablemente a que la mejor visión a los tres meses es la que se toma graduando en consulta, con la mejor corrección posible sobre la montura de pruebas, mientras que la de la última revisión accesible es, en algunos casos, la que se toma al paciente con lentes de contacto que ya trae puestas. Con este tipo de corrección se pueden obtener mejores agudezas visuales que con montura de pruebas. Este sesgo también aparece en la BCVA preoperatoria, ya a que algunos pacientes se les tomó este dato con lentes de contacto. Esto hace que el dato BCVA a los tres meses, esté en "desventaja" respecto al preoperatorio y al dato final. Aún así, la mejora es significativa. Estos resultados son consistentes con los que se han logrado en queratoconos en otros estudios (7,20,108,110,111,118,120,121,123–138), también en DMP (7,162–164), en ectasia post-LASIK (11,20,64,165), y en altos astigmatismos en queratoplastias (151,204). Esta mejora es persistente en el tiempo (108,121,126–128,136,139), y parece detener la progresión de la evolución de la enfermedad, al menos en queratoconos estables(139), incluso en aquellos que se intervienen cuando la ectasia está en progresión (134), aunque algunos estudios recientes contradicen estos resultados tanto en el total de la población en progresión(130), como en el subgrupo de pacientes menores de 30 años(159). Se debe tener precaución especial por tanto en pacientes

con la ectasia en progresión y de edades más jóvenes. Al no haberse discriminado ni por estabilidad previa ni por grupos de edad no se puede concluir de forma segura que no hay progresión a largo plazo, así como porque hay patologías diferentes, y también porque la mediana de seguimiento es corta (13 meses).

También se ha obtenido una reducción significativa en la refracción; tanto en la esfera (1.95 D a 3 meses y 2.11 al final) como en el cilindro (1.09 y 1.33D), como en el equivalente esférico (2.36 y 2.62 D), a tres meses y en la última revisión (Ilustraciones 29 y 30, Tablas 16 y 17). Esto es debido sin duda al aplanamiento de la curvatura corneal producido por los ICRS (Tablas 18 y 19), aunque de modo no homogéneo, pues de lo contrario no se habría reducido el astigmatismo. En ello influye el diferente efecto que se produce en el extremo y en el centro del ICRS, aunque este punto sea controvertido (147,148). La ausencia de análisis vectorial solo permite hablar de la reducción del astigmatismo en valores absolutos, pero no de sus ejes, ni del efecto absoluto de los ICRS sobre el vector astigmatismo. Estos resultados son también congruentes con los encontrados por diferentes autores en las distintas ectasias: en queratoconos (7,20,108,110,111,118,120,121,123–138), en DMP (7,162–164) y en ectasia post-LASIK (11,20,64,165).

No hay ningún estudio publicado acerca de los cambios en la clasificación morfológica corneal inducida por los ICRS; nuestro estudio, aunque los describa, no llega a ninguna conclusión por falta de número suficiente de casos. Sin embargo, sí que podemos describir como una proporción preoperatoria entre los queratoconos, con los patrones 10 (pajarita asimétrica de ejes inclinados), 4 (incurvamiento inferior), 13 (juncional) y 1 (redondo) como más frecuentes, se transforma en un predominio de los patrones 10, 1, 4 y 8 (pajarita asimétrica no inclinada), siendo lo más llamativo el aumento de número de patrones tipo 1 y 8 (Tabla 20, Ilustración 34, Ilustración 35, Ilustración 36). Esto nos puede llevar a pensar que esta técnica puede ser capaz de centrar el cono (aumento del patrón 1) y regularizar el astigmatismo irregular (aumento de patrón 8) aunque no podamos afirmarlo.

Tampoco en la bibliografía encontramos nada publicado acerca del cambio tras la intervención en el estadio clasificatorio de Amsler Krumeich de los queratoconos (Tabla 2). Posiblemente porque carece de utilidad práctica el estadio postoperatorio frente a la importancia que tiene el preoperatorio a la hora de tomar decisiones terapéuticas y de dar pronósticos. Sin embargo, los cambios significativos que hemos demostrado en este apartado (Tabla 21, Ilustración 39, Ilustración 40) hablan acerca

de la mejoría general que se produce tras el implante de ICRS, sin entrar en los detalles específicos de los diferentes índices y datos.

La mayoría de índices topográficos están muy bien caracterizados para el diagnóstico (5,74,77,80,83,92,96,190,191), pero no se han descrito sus cambios tras la cirugía de ICRS.

Uno de los principales factores que han cambiado significativamente son los referidos a la cara anterior de la curvatura corneal. Se produce un descenso estadísticamente significativo tanto en la Sim K1 (máxima potencia en los anillos 6 a 8)(-3.02 D a tres meses y -3.01 D al final), como en la K máxima (-2.42 y -2.78 D), la K media (-1.83 y -1.85 D) y la K mínima (-0.98 y -1.21 D). Estos cambios se reflejan a su vez en el descenso de la potencia corneal media ante la pupila (ACP, -1.57 a 3 meses y -1.88 al final), que representa el equivalente esférico queratométrico y, por tanto, de evolución paralela al equivalente esférico refractivo (+2.36 D a tres meses y +2.62 al final). Curiosamente, el descenso de la SimK2 (-0.65 y -0.70 D) no llega, por muy poco ($p=0.052$) a ser significativo (aunque sí lo sea la K mínima, -0.98 y -1.21 D). Este asimétrico descenso en las potencias queratométricas es lo que se encuentra detrás del descenso del cilindro queratométrico (-2.74 y -2.80 D), y es paralelo al descenso del astigmatismo refractivo (1.09 y 1.33 D)(Tablas 18 y 19, Ilustraciones 31 y 32). La reducción queratométrica debida al aplanamiento corneal (205) ya se ha comprobado en diferentes estudios aunque en diferentes grados en el queratocono (7,120–124,126,127,129,130,132,133,135–140,146,152–154,206), en la DMP (122,164), y en la ectasia post LASIK (11,20,64).

Estas potencias corneales, además de reducirse a nivel general, también reducen su variabilidad en la superficie corneal, lo que es un indicador indirecto de regularización de la misma. Esto se comprueba mediante la disminución significativa de dos indicadores, SDP (desviación estándar de la potencia corneal) que baja -0.72 D a 3 meses y -0.89 D al final; y de CVP (coeficiente de variación de la potencia corneal) que baja -12.12 y -14.68 respectivamente. Otros dos valores también reflejan esta variabilidad de la potencia a nivel de la pupila son el EDP (potencia de elevación/depresión) y el EDD (diámetro de elevación/depresión) que miden la potencia y área respectivamente de las islas o valles que se separan más de 1 D de la moda de potencia en el área pupilar. En ambos casos también hay una reducción significativa tras la intervención quirúrgica, obteniéndose un reducción en EDP de -0.88 D a 3 meses y -1.10 D al final, y en EDD de -0.28 mm que se mantienen estables al final de las revisiones. Sin embargo, indicadores como CEI (índice de excentricidad

corneal), un valor que mide lo prolato /oblato de la córnea, no muestra variaciones significativas, aunque el dato se haya modificado ligeramente de modo positivo (0.08 a 3 meses y 0.11 al final); esto podría explicarse posiblemente por el acoplamiento que tienen sobre este índice de modo opuesto el aplanamiento central de la córnea con el desplazamiento hacia el centro del cono. Ese desplazamiento (Dist K max) se reduce tras la intervención (-0.14 mm a 3 meses y -0.18 al final) pero no de modo significativo ($p=0.11$). También puede influir sobre el CEI la deformidad que produce la simple ocupación de espacio que hacen los ICRS en el área entre 4 y 6 mm, y la mezcla en la casuística de queratoconos y DMP que tienen índices CEI opuestos.

Hay otros índices que marcan la irregularidad corneal, y aquí los resultados han sido contradictorios: mientras que no se observan cambios significativos en SRI (índice de regularidad de superficie) y en SAI (índice de asimetría de superficie), sí que se han encontrado en otros índices que miden características semejantes, como OSI (índice de sectores opuestos) y DSI (índice de sectores diferenciales). OSI mide la máxima diferencia entre 2 sectores opuestos, semejante a SAI que hace lo mismo pero con puntos a 180° de los anillos de las miras en los diferentes meridianos; OSI presenta un descenso de -3.09 D a 3 meses y -3.52 al final, pero el descenso en SAI no es lo suficientemente significativo (-0.18 a tres meses y -0.27 al final, $p=0.47$ y 0.28 respectivamente). SAI tiende a 0 en simetría total, y aumenta con la asimetría (5) y se ha correlacionado con la BCVA(74). En una serie se han encontrado diferencias en los resultados de SAI entre los pacientes que mejoraron y los que no tras el implante de ICRS (156). DSI representa la máxima diferencia entre dos sectores cualquiera, y desciende a 3 meses -3.74 D y al final -4.15 D. SRI que mide las fluctuaciones en la potencia a lo largo de un meridiano no desciende significativamente. CSI (índice de centro/periferia) tampoco disminuye con valor estadístico, y en esto se comporta como CEI y como la Dist Kmax: indica que no hay un cambio significativo en las diferencias de potencia del centro respecto a la periferia. Esto es, la reducción en los valores queratométricos, o bien es homogénea por dentro de los ICRS, o bien se compensan los datos con la propia deformidad que genera el ICRS en la zona suprayacente a ellos. PVA (agudeza visual potencial) tampoco mejora, al ser un dato que se correlaciona directamente con SRI (72). Hay otros estudios que, de modo opuesto, muestran mejoras en SRI y SAI en queratoconos tras la intervención quirúrgica (153). Sin embargo, IAI (índice de astigmatismo irregular) presenta cambios significativos, y a peor: aumenta 0.25 a 3 meses y 0.23 al final de las revisiones. Esto podría explicarse por la deformidad que produce el ICRS en su área de colocación, que entra dentro del área de medida. También esta irregularidad de superficie que producen los ICRS

suprayacente al túnel puede estar detrás del empeoramiento significativo del índice AA (área analizada): disminuye -12.50 a 3 meses y -10.80 al final, ya que las miras del topógrafo se deforman en esa zona y no permiten tomas fiables.

Finalmente, hay una reducción significativa en los índices desarrollados para dar un dato general sobre la sospecha de queratocono: KPI (índice de predicción de queratocono) y KCI (índice de queratocono clínico). Estos índices emplean en su formulación los datos anteriormente relatados, y su mejora en general se traduce en mejora de estos índices. Sin embargo, no se obtienen cambios significativos en KSI (índice de gravedad de queratocono). Estos datos pueden estar contaminados por la presencia sobre todo de DMP en la casuística, ya que al tener una morfología diferente, estos índices no se contemplaron para ellas.

En resumen, encontramos una disminución en los índices de curvatura corneal central, indicando aplanamiento corneal especialmente en las zonas más inclinadas (SimK1, Kmedia, Kmax, Kmin, ACP). No sucede por igual en toda la córnea, al aplanarse menos las zonas que ya eran más planas (reducción no significativa de SimK2), lo que genera una reducción del cilindro queratométrico. De este modo, la curvatura corneal anterior se hace más homogénea (disminución de los parámetros SDP, CVP, EDP, EDD). Sin embargo, no se aprecian cambios en los índices que miden la relación centro-periferia, como CEI (prolato / oblató), CSI (índice de centro/periferia) y Dist Kmax (distancia al centro de la K máxima), lo que quiere decir que la reducción en los valores queratométricos, o bien es homogénea por dentro de los ICRS, o bien se compensan los datos con la propia deformidad que genera el ICRS en la zona suprayacente a ellos. Finalmente, los datos que miden irregularidad de superficie son contradictorios, con reducción de aquellos que la miden en base a áreas (OSI y DSI) pero no variando los que se basan en relaciones punto a punto (SRI, SAI, PVA); y empeorando aquellos que incluyen en las medidas las propias zonas del implante (IAI, AA)

En todos los datos en general se muestra que aquello que se obtiene a los tres meses de la intervención se mantiene en el tiempo, aunque se ha de destacar la alta variabilidad en el seguimiento de los diferentes casos. Se ha señalado que la redistribución de los grosores corneales puede ser un mecanismo de retraso de la progresión de la enfermedad (168), lo que explicaría la estabilidad clínica a largo plazo en múltiples estudios (108,126,127,129,134,139,204).

2.3 PREDICTIBILIDAD DE LA TÉCNICA

El estudio de la fiabilidad de la técnica se ha basado en saber si el segmento se encontraba en el lugar en que se intentó colocar. Para ello se ha estudiado la localización de la incisión, pues si esta se encuentra ya mal situada, la referencia para la colocación del ICRS será errónea; en segundo lugar, si el centro del ICRS coincide con el lugar donde se deseaba colocar; en tercer lugar, si la profundidad (en micras) a la que se intentó hacer el túnel a nivel de la incisión coincide con la que se mide a ese nivel en el túnel real postoperatorio; y como la medida del espesor corneal a nivel de la incisión postoperatoria se realizó con OCT y la intraoperatoria con ultrasonidos, se hizo en cuarto lugar la comparación entre ambas medidas para valorar que parte del error asignado de profundidad se debe en realidad a una diferencia de medición entre ambos aparatos. Y en quinto lugar, comparar la profundidad relativa intentada en la incisión (profundidad intentada / paquimetría US en la incisión) con la profundidad relativa media del segmento obtenida. De este modo sabemos si la profundidad relativa a la que hemos intentado colocar el segmento se consigue en el túnel.

Respecto al eje de la incisión, no se aprecia significación estadística entre las medias de las diferencias del eje en que se intentó y en el que realmente se realizó. Esto indica que el sistema de marcado empleado es fiable y contrastado con la medida del eje en la lámpara de hendidura. De hecho, el coeficiente de correlación es muy alto, de 0.991, esto es en la categoría "casi perfecto".

El eje de los centros de los segmentos tampoco muestra diferencias significativas entre lo intentado y lo conseguido; aquí las diferencias son ligeramente superiores, especialmente por la dificultad de decidir intraoperatoriamente cuál es el centro del ICRS; algunos modelos de ICRS cuentan por ello con una muesca en esa zona para poder identificarlo mejor. Además, tampoco es sencillo decidir cuál es el punto central exacto del segmento cuando calculamos su eje en la lámpara de hendidura (ver Ilustración 9), con lo que las diferencias halladas puede que no sean totalmente reales, sino en parte un artificio del sistema de medida. Además, encontramos dos "outliers" muy llamativos: uno por realizar la diferencia entre dos datos a los extremos de la circunferencia (un dato a 3° y otro a 330° , dan una diferencia de 327° cuando la real es de 33°), y otro porque los datos anotados en el historial posiblemente sean erróneos (centro intentado 305° , y el real, 125° , una diferencia de 180° exactos). Pese a ello, el coeficiente de correlación intraclase de 0.857 indica un grado de concordancia "casi perfecto".

La profundidad intentada (esto es, la medida aplicada al bisturí de diamante), al ser comparada a la finalmente conseguida medida en OCT postoperatorio, mostró que sí había diferencias significativas entre ambas ($p=0.0007$), con un coeficiente de correlación intraclase de 0.513 (grado "moderado"). Una diferencia de media -26.69 micras, lo que significa que la profundización a nivel de la incisión es de manera sistemática más superficial de lo que marcamos en el bisturí. Esto puede tener varias explicaciones. En primer lugar, que se trate de un problema del bisturí calibrado (siempre se usó el mismo): que tenga una mala calibración, o bien que corte menos de lo deseado. Otra posibilidad es que el instrumental que se emplea para comenzar la tunelización no penetre correctamente hasta el fondo de la incisión, y por tanto el inicio del túnel sea más superficial que la incisión completa. Y la última opción es que el sistema de medida con OCT de la zona no sea congruente con el que se utiliza para tomar las decisiones de profundidad (paquimetría ultrasónica), y que estemos dando por sentadas medidas erróneas.

Para comprobar esto último, se ha comparado las tomas de espesor corneal a nivel de la incisión intraoperatorias con ultrasonidos, y las medidas postoperatorias con OCT. No se encontraron diferencias significativas entre ambas ($p=0.2044$), aunque se obtuvo una media de -7.70 (es decir, el grosor medido por OCT levemente mayor que por US). Si la diferencia entre las profundidades medidas a nivel de la incisión (entre lo intentado con el bisturí y lo conseguido finalmente) fueran debida a que el OCT las infravalora, esto se debería trasladar también a la medida del espesor corneal, cosa que queda demostrado que no sucede. Esto nos descarta que la medida por OCT sea responsable de un dato irreal al medir las incisiones, y que por tanto la diferencia entre la profundidad intentada y la conseguida son debidas a la técnica quirúrgica.

Y finalmente, comparamos si la profundidad relativa del túnel a nivel de la incisión, se mantiene en el segmento. Profundizamos en la incisión el 80% del punto más fino corneal a lo largo del recorrido del túnel. Pero esa profundidad a nivel de la incisión, al ser esa zona más gruesa que el recorrido, siempre es una profundidad relativa menor del 80% (<0.8). Y se ha querido averiguar si el ICRS se mantiene a ese espesor relativo o no, y ahí hemos hallado que no hay diferencias significativas entre las medias de la profundidad relativa del túnel en la incisión, y la media de las medias de la profundidad relativa del ICRS en tres puntos del túnel, si bien el índice de correlación intraclase es regular (0.357). En la gráfica de Bland Altman (Ilustración 42) vemos que aunque los datos se agrupan en torno a 0, la dispersión es amplia (baja correlación), pero se descarta un error sistemático.

Hay diferentes estudios que evalúan la profundidad de implantación de los ICRS, así como la influencia de su posición en diferentes parámetros corneales, en túneles realizados mediante técnica manual (125,167), como con femtosegundo (150), así como comparando los dos tipos de túneles (168,169); y esto realizado mediante tomografía de coherencia óptica(OCT) (167–169), o con cámara de Scheimpflug rotatoria (Pentacam®) (125,150). Hay una gran variabilidad en esto en ellos: algunos estudios han mostrado que el implante con ambas técnicas tiende a ser más superficial que lo planeado (169,207,208), pero en otros, que con femtosegundo quedan más profundos de lo planeado (150); y en otro que con sistema mecánico se obtiene una gran exactitud y correlación entre lo intentado y conseguido (125); en los comparativos refieren más fiabilidad en los realizados con laser de femtosegundo, aunque de modo muy leve (168,169), y no han encontrado diferencias significativas entre ellos (169). Los túneles manuales según unos, tienden a superficializarse en la parte distal a la incisión (se trata de solo 4 casos) (167), aunque en otros artículos se muestre constante (125,208), cosa que también sucede con laser de femtosegundo (150,207). Algunos de los estudios que hablan de una exagerada superficialización de los ICRS se debe a que toman la distancia a la superficie corneal desde la punta del segmento (207,208), y no tienen en cuenta que en ese punto se produce una compresión, que se mide mediante el índice de compresión (167). Es posiblemente más exacto tomar las medidas desde los vértices laterales de los segmentos. Un estudio aprovecha la utilización de un OCT 3D de dominio espectral customizado para mostrar que en el postoperatorio se produce una aplanación de la córnea mayor en el meridiano horizontal que en el vertical; y es superior en la superficie anterior si el diámetro del segmento es menor, y lo mismo sucede en la superficie posterior aunque en menor medida. Se debe a que en algunos casos en lugar de aplanarse la curvatura posterior se profundiza, y es en aquellos casos tratados mediante un anillo de 90° añadido a uno de 160°. También mostraron que el punto de mínima paquimetría tiende a centrarse tras el implante (168).

2.4 COMPLICACIONES

2.4.1 Complicaciones intraoperatorias

No se han producido complicaciones intraoperatorias importantes ni irreversibles. No ha habido casos de complicaciones por segmentos excesivamente superficiales, aunque sí por excesiva profundización (4 ojos, 8% ojos y 5.33% de ICRS

implantados). Se puede achacar a la curva de aprendizaje, pues todos ellos sucedieron en los primeros 14 casos. 3 casos fueron microfiltraciones en la incisión, de las que solo 1 necesitó posponer la intervención. Y el otro caso hubo una caída del segmento a cámara anterior en los primeros días postoperatorios. En la bibliografía es una complicación variable, yendo desde el 0.6% de Coskunseven (850 túneles con láser de femtosegundo) (186) y el 0.61% de Ruckhoffer con implante manual (114) al 1.16% de Haddad (láser de femtosegundo) (133) hasta el 6% de Hamdi (implante mecánico), de los que 3% eran perforación en la incisión y otros 3 por el ICRS; en esta serie también coincidían estas complicaciones con la curva de aprendizaje del cirujano (136). También influye en la desaparición de estas complicaciones en nuestra serie el cambio en el criterio de profundidad a partir de julio de 2007, pasando del 80% de la profundidad en la zona de la incisión, al 80% del punto más fino a lo largo del surco.

La realización en un caso de un surco de diámetro inadecuado (2% ojos, 1.33% de los surcos para ICRS) por un error en la elección de la espátula tunelizadora, no ha sido hallado en la bibliografía y enfatiza la necesidad de diferenciar muy claramente en las cajas de instrumental las trefinas de 5 mm de las de 6 mm, además de comprobar estos diámetros cada vez que se vayan a usar.

2.4.2 Complicaciones postoperatorias

Se produjo una extrusión de segmento (2% de los ojos, 1.43% de los ICRS) en un caso de DMP en que la profundidad media del ICRS fue del 60%. En este caso la paciente estaba avisada del riesgo que se corría dada la extrema delgadez de su córnea en esa zona (325 μ m), pero decidió seguir adelante con la intervención para intentar evitar la necesidad de un trasplante de córnea. No se trata pues de un caso de extrusión por segmentos demasiado superficiales o cercanos a la incisión, que son las causas más descritas en la bibliografía. Y van desde el 0% en 173 casos de Haddad (133), pasando por el 1% de Coskunseven (186) o el 1.84% de Ruckhofer (114), el 3% de Hamdi (136), al 10% de Zare (137), el 12.4% de Ferrer (sobre 250 implantes de ICRS)(178) o el 19.35% de Khan (120). Es por tanto esta serie baja en esta complicación, característica del implante superficial de los segmentos, y alta en la perforación a cámara anterior (típica de un exceso de profundización). Sin embargo, el análisis de la profundidad intentada frente a la conseguida, muestra como los segmentos se implantaron más superficialmente de lo deseado. Esto podría explicarse por incisiones que profundizan demasiado pero luego el túnel no se consigue a la misma profundidad.

Se han encontrado 3 roturas de ICRS a largo plazo (6% de los ojos, 4.35% de los 69 segmentos que persistieron más de tres meses), un dato no encontrado en la bibliografía, donde lo que se halla son roturas intraoperatorias o en el postoperatorio inmediato, especialmente alrededor de los orificios de los extremos del segmento (133,136,209). Las roturas en esta serie fueron entre los 2 y 6 años tras el implante, y en todos los casos fueron próximas al centro del segmento y de espesor completo, en segmentos de 5 mm y fabricados por Visiontech, aunque bajo diferentes nombres comerciales. Estas roturas no modificaron el efecto en aquellos casos en los que no hubo desplazamiento de los fragmentos, aunque el caso en que sí lo hubo se percibió un cambio topográfico, con aumento de la curvatura corneal y del astigmatismo. Los segmentos de 5 mm son más finos (600 μm) que los de 6 mm (800 μm) lo que puede explicar su mayor fragilidad. Pero la prueba exacta de Fischer solo muestra significación en la agrupación cuando comparamos los fabricados por Visiontech (sea de la marca que sea) con otros fabricantes ($p=0.0281$); no llega a la significación estadística por poco la agrupación entre anillos de 5 mm y de 6 mm ($p=0.0742$) si nos referimos al total de segmentos, aunque ya no hay un p tan baja si solo investigamos entre aquellos seguidos al menos 2 años ($p=0.5304$); y comparando dentro del grupo de los segmentos de 5 mm no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los fabricados por Visiontech y los del otro fabricante de segmentos de 5 mm, AJL ($p=0.5448$). Con estos datos resulta complejo achacar una causa a este fenómeno, ya que Visiontech es el fabricante del que se han implantado más segmentos de 5 mm, y las comparaciones pueden estar sesgadas al ser los segmentos de Visiontech los más antiguos (implantados entre 2006 y 2011, y los de AJL se empezaron a colocar en 2013). Esto tiene especial importancia en el estudio, ya que se trata de una complicación muy tardía (superior a 2 años en todos los casos). En cualquier caso, es un fenómeno a vigilar y que precisará de una serie más larga de casos para poder establecer conclusiones.

La inversión de astigmatismo está pobremente recogida en la bibliografía, en algunos casos bajo el epígrafe de "retirada de segmentos por inadecuado efecto refractivo" (114,140). El estudio de la variación vectorial del astigmatismo está asimismo mínimamente descrito en estos tratamientos, basado bien en el método de Thibos y Horner (210) calculando el astigmatismo inducido por el método de Alpíns (211), presente en dos artículos en la literatura (111,146), o bien por análisis con el método de Kaye y Harris (212) como realizan Tu y colaboradores (147,148), poniendo en duda la validez del método Alpíns al tratar la esfera y el cilindro como variables independientes. Dada la escasa y contradictoria bibliografía, se decidió realizar una

definición de inversión de astigmatismo para tratar de encontrar aquellos casos con significación clínica y buscar en ellos posibles asociaciones. Por tanto, se ha tenido que definir la complicación, y se ha hecho como "variación en el eje más curvo de más de 40° respecto al preoperatorio". El 40% de los ojos tuvieron un giro en el eje del astigmatismo de 40° o superior, aunque solo en 4 casos (8%) provocaba agudezas visuales bajas y/o intolerancia a la graduación, por lo que debió ser explantado uno de los dos segmentos. En estos cuatro casos se habían implantado 2 ICRS en área de 6 mm, en todos ellos combinados un anillo largo (de 120° a 160°) con otro corto (90°-120°). Al realizar el agrupamiento de todos los casos según su inversión, el número de anillos y el diámetro de área de su implante, se obtiene por la prueba exacta de Fischer una significación estadística ($p=0.0019$) acerca de la forma de agrupación, quedando en evidencia el 76.5% de inversiones en el grupo de 2 anillos en área de 6 mm. Grupo en el que además se encuentran los 4 casos peores que precisaron explante de uno de los dos segmentos. Al realizar el explante de un solo segmento (el menor), los 4 casos redujeron su astigmatismo acercándose de nuevo a su situación preoperatoria pero sin llegar a ella. Se ha descrito que la retirada de todos los segmentos vuelve a la córnea a su punto de partida preoperatorio (119). Es consecuente con ello que la retirada de un solo segmento mantenga un efecto parcial respecto al implante de 2 segmentos. Dado que estos implantes se realizaron bajo dos diferentes nomogramas (KeraRing y AJL), queda claro que se deben revisar los mismos, y mantener la cautela cuando se prescriba este tipo de indicación. Ya había avisado de respuestas variables a la combinación de segmentos de 160° + 90° en diámetro de 6 mm el grupo de Pérez-Merino (168).

Solo se ha encontrado una referencia en la bibliografía a las reacciones inflamatorias estériles respondedoras a esteroide, en la serie de Hamdi, 2 casos entre 100 ojos implantados (2%) (136). En la serie que aquí se presenta, también ha habido dos casos (4%), que del mismo modo han respondido a corticoides sin dejar secuelas mayores que una leve nubécula que no afectaba al eje visual. Al igual que los dos casos de Hamdi, nuestros casos presentaron la inflamación en el área de la incisión, y los cultivos fueron estériles. Podría haberse tratado de formas incipientes de melting corneal abortado por el tratamiento precoz, ya que en las series publicadas aparece también en el área incisional. Según un metaestudio de 1835 ojos con ICRS, se presentó un melting corneal en el 0.7% de los casos, y asociado a la incisión, especialmente si el ICRS se encuentra muy próximo a la misma (182). Ningún caso de melting franco se presentó en nuestra serie.

Otras complicaciones referidas en la bibliografía no han aparecido en esta serie. No han aparecido infecciones, que en diferentes artículos aparecen como casos aislados (140,183,186), y que series largas estiman en 0.1% de los casos (186); tampoco han aparecido quistes epiteliales en la incisión, ni queratopatías bullosas.

Otras complicaciones menores y muy frecuentes, como los depósitos lipídicos en el lado interno de los segmentos, o defectos epiteliales postoperatorios transitorios, se recogieron irregularmente en los historiales clínicos, y tampoco aparecen referidos en la mayor parte de la bibliografía, por lo que no se han tenido en cuenta en este análisis.

VII. CONCLUSIONES

1. En el área sanitaria referencia del Hospital "El Escorial" entre 2006 y 2014 se intervinieron 50 ojos de 35 pacientes con ectasia corneal, predominando entre ellas los queratoconos (80%) sobre las degeneraciones marginales pelúcidas (14%), las ectasias post-LASIK (4%) y las ectasias tras cirugía corneal incisional (2%). Proporcionalmente se intervino en mayor medida a pacientes de origen extranjero (34.29% de los operados frente al 19.68% de extranjeros censados en el área), principalmente debido al alto número de queratoconos en hispanoamericanos.

2. El tratamiento mediante implante con técnica manual de segmentos de anillo intracorneales se asocia a mejoría de la visión de los pacientes afectados de ectasias corneales, ya que:

2.1 Mejora la agudeza visual corregida y no corregida. También mejora la refracción, disminuyendo en valores absolutos tanto la esfera como el cilindro y el equivalente esférico; todo ello a los tres meses de la intervención y a medio plazo.

2.2 Modifica los indicadores topográficos de enfermedad, con disminución en aquellos indicadores de curvatura corneal central (indicando aplanamiento corneal) y disminución en los indicadores de variabilidad de la curvatura central, aunque con resultados contradictorios en los marcadores de irregularidad, a los tres meses y a medio plazo. También se producen modificaciones en la morfología topográfica de superficie anterior.

2.3 Mejora la clasificación del estadio de la enfermedad en los queratoconos.

3. El tratamiento mediante implante manual intracorneal de segmentos de anillo en estos pacientes es predecible:

3.1 Predecible en la localización de la incisión

3.2 El centro de los segmentos queda situado en la posición planeada

3.3 La profundidad del implante de los ICRS ha mostrado una concordancia moderada con la intentada, aunque con un error sistemático hacia la superficialización. La realización del túnel ha sido paralela al punto de su inicio.

4. El tratamiento mediante implante manual intracorneal de segmentos de anillo en estos pacientes es seguro, tiene escasas complicaciones. Las complicaciones que han aparecido han sido de escasa entidad y ninguna irreversible:

4.1 Intraoperatorias: Las complicaciones ligadas a la curva de aprendizaje son escasas y limitadas en el tiempo, y asociadas principalmente a la perforación a cámara anterior.

4.2 La rotura tardía de segmentos, complicación no recogida en la bibliografía hasta la fecha, debe ser estudiada en series mayores para tratar de asociarla a traumatismos o diseño del segmento; y la asociación de la inversión de astigmatismo al implante de 2 segmentos en área de 6 mm debe hacer revisar los nomogramas con estas indicaciones.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297–319.
2. Barraquer RI, De Toledo MC, Torres E. Alteraciones corneales ectásicas. In: Barraquer RI, De Toledo MC, Torres E, editors. *Distrofias y degeneraciones corneales Atlas y texto.* Barcelona: ESPAXS, SA; 2004. p. 269–352.
3. Zadnik K, Steger-May K, Fink BA, Joslin CE, Nichols JJ, Rosenstiel CE, et al. Between-Eye Asymmetry in Keratoconus. *Cornea.* 2002;21(7):671–9.
4. Wheeler J, Hauser MA, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The Genetics of Keratoconus: A Review. *Reprod Syst Sex Disord.* 2012;(Suppl 6):1–19.
5. Piñero DP, Nieto JC, Lopez-Miguel A. Characterization of corneal structure in keratoconus. *J Cataract Refract Surg [Internet].* 2012 Dec [cited 2013 Nov 9];38(12):2167–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23195256>
6. Cohen EJ. Keratoconus and Corneal Noninflammatory Ectasias. In: Albert DM, editor. *Albert: Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology.* 3rd ed. Philadelphia, PA (USA): Elsevier Inc.; 2008. p. 553–62.
7. Piñero DP, Alió JL, Morbelli H, Uceda-Montañés A, El Kady B, Coskunseven E, et al. Refractive and corneal aberrometric changes after intracorneal ring implantation in corneas with pellucid marginal degeneration. *Ophthalmology [Internet].* Elsevier Inc.; 2009 Sep [cited 2013 Dec 1];116(9):1656–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19643482>
8. Cameron J. Keratoglobus. *Cornea.* 1993;12:124–130.
9. Waring G, Rodrigues M, Laibson P. Anterior chamber cleavage syndrome. A stepladder classification. *Surv Ophthalmol.* 1975;20:3–27.
10. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 1998;14:312–7.
11. Tunc Z, Helvacioğlu F, Sencan S. Evaluation of intrastromal corneal ring segments for treatment of post-LASIK ectasia patients with a mechanical implantation technique. *Indian J Ophthalmol [Internet].* 2011 [cited 2014 May 22];59(6):437–43. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3214413&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Hofstetter H. A keratoscopic survey of 13,395 eyes. *Am J Optom Arch Am Acad Optom.* 1959;36:3–11.
13. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study

- of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(3):267–73.
14. Kok Y, Tan G, Loon S. Keratoconus in Asia. *Cornea*. 2012;31:581–93.
 15. Millodot M, Shneor E, Albou S, Atlani E, Gordon-Shaag A. Prevalence and associated factors of keratoconus in Jerusalem: A cross-sectional study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2011;18:91–97.
 16. Kenyon KR, Starck T, Cockerham G, Hersh PS. Corneal Dysgeneses, Dystrophies, and Degenerations. In: Albert DM, editor. *Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology*. 3rd ed. Philadelphia, PA (USA): Elsevier Inc.; 2008. p. 497–551.
 17. Tummanapalli SS, Maseedupally V, Mandathara P, Rathi VM, Sangwan VS. Evaluation of corneal elevation and thickness indices in pellucid marginal degeneration and keratoconus. *J Cataract Refract Surg [Internet]*. ASCRS and ESCRS; 2013 Jan [cited 2013 Nov 20];39(1):56–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107832>
 18. Macsai M, Lemley H, Schwartz T. Management of oculus fragilis in Ehlers-Danlos Type VI. *Cornea*. 2000;19:104–107.
 19. Ortega-Usobiaga J, Cobo-Soriano R, Llovet-Osuna F, Linke S, Beltrán-Sanz J, Baviera-Sabater J. Description of iatrogenic corneal ectasia in patients without traditional risk factors. *J Emmetropia*. 2012;3:83–9.
 20. Piñero DP, Alió JL, Kady BE, Pascual I. Intracorneal Ring Segment Implantation in Corneas with Post-Laser In Situ Keratomileusis Keratectasia. *Ophthalmology [Internet]*. Elsevier Inc.; 2009;116(9):1665–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.05.030>
 21. Karimian F, Aramesh S, Rabei H, MA J, Rafati N. Topographic evaluation of relatives of patients with keratoconus. *Cornea*. 2008;27:874–8.
 22. Jordan CA, Zamri A, Wheeldon C, Patel D V, Johnson R, McGhee CNJ. Computerized corneal tomography and associated features in a large New Zealand keratoconic population. *J Cataract Refract Surg [Internet]*. ASCRS and ESCRS; 2011 Aug [cited 2013 Dec 1];37(8):1493–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21782092>
 23. Szczotka-Flynn L, Slaughter M, McMahon T, Barr J, Edrington T, Fink B, et al. Disease severity and family history in keratoconus. *Br J Ophthalmol [Internet]*. 2008 Aug [cited 2014 May 6];92(8):1108–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653604>

24. Tang YG, Rabinowitz YS, Taylor KD, Li X, Hu M, Picornell Y, et al. Genomewide linkage scan in a multigeneration Caucasian pedigree identifies a novel locus for keratoconus on chromosome 5q14.3-q21.1. *Genet Med*. 2005;7(6):397–405.
25. Bisceglia L, Bonis P De, Pizzicoli C, Fischetti L, Laborante A, Perna M Di, et al. Linkage Analysis in Keratoconus : Replication of Locus 5q21.2 and Identification of Other Suggestive Loci. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(3):1081–6.
26. Tynisma H, Sistonen P, Tuupanen S, Tervo T, Dammert A, Latvala T, et al. A locus for autosomal dominant keratoconus: linkage to 16q22.3-q23.1 in finnish families. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:3160–4.
27. Heon E, Mathers W, Alward W, Weisenthal R, Sunden S. Linkage of posterior polymorphous corneal dystrophy to 20q11. *Hum Mol Genet*. 1995;4:485–8.
28. Gasset A, Zimmerman T. Posterior polymorphous dystrophy associated with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1974;78:535–7.
29. Chow R, Volgyi B, Szilard R, Ng D, McKerlie C. Control of late off-center cone bipolar cell differentiation and visual signaling by the homeobox gene VSX1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:1754–9.
30. Hughes A, Bradley D, Campbell M, Lechner J, Dash D. Mutation altering the miR-184 seed region causes familial keratoconus with cataract. *Am J Hum Genet*. 2011;89:628–33.
31. Gajecka M, Radhakrishna U, Winters D, Nath S, Rydzanicz M. Localization of a gene for keratoconus to a 5.6-Mb interval on 13q32. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:1531–9.
32. Udar N, Atilano S, Brown D, Holguin B, Small K. SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:3345–51.
33. Li X, Bykhovskaya Y, Haritunians T, Siscovick D, Aldave A. A genome-wide association study identifies a potential novel gene locus for keratoconus, one of the commonest causes of corneal transplantation in developed countries. *Hum Mol Genet*. 2012;21:421–9.
34. Burdon K, Macgregor S, Bykhovskaya Y, Javadiyan S, Li X. Association of polymorphisms in the hepatocytic growth factor gene promoter with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:8514–9.
35. Veerappan S, Pertile K, Islam A, Schache M, Chen C. Role of the hepatocytic growth factor gene in refractive error. *Ophthalmology*. 2010;(117):239–45.
36. Rosenfeld J, Drautz J, Clericuzio C, Cushing T, Raskin S. Deletions and

- duplications of developmental pathway genes in 5q31 contribute to abnormal phenotypes. *Am J Med Genet A*. 2011;155A:1906–16.
37. Klintworth GK. Advances in the molecular genetics of corneal dystrophies. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:747–54.
 38. Elder MJ. Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1994;31:38–40.
 39. Shapiro M, France T. The ocular features of Down's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1985;99:659–63.
 40. Balasubramanian S, Pye D, Willcox M. Are proteinases the reason for keratoconus? *Curr Eye Res*. 2010;35:185–191.
 41. Ezra DG, Beaconsfield M, Sira M, Bunce C, Wormald R, Collin R. The associations of floppy eyelid syndrome: a case control study. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010 Apr [cited 2013 Dec 13];117(4):831–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097427>
 42. Beckh U, Schonherr U, Naumann G. Autosomal dominant keratoconus as the chief ocular symptom in Lobstein osteogenesis imperfecta tarda. *Klin Monbl fur Augenheilkd*. 1995;206:268–272.
 43. Wajntal A, Koiffmann C, Mendonça B, Epps-Quaglia D, Sotto M, Al E. GAPO syndrome (McKusick 23074)--a connective tissue disorder: report on two affected sibs and on the pathologic findings in the older. *Am J Med Genet*. 1990;37:213–223.
 44. Robertson I. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med J Aust*. 1975;1:571–3.
 45. Tretter T, Rabinowitz YS, Yang H. Aetiological factors in keratoconus. *Ophthalmology*. 1995;102:156.
 46. Krachmer J. Eye rubbing can cause keratoconus. *Cornea*. 2004;23:539–540.
 47. Gasset A, Houde W, Garcia- Bengochea M. Hard contact lens wear as an environmental risk in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1978;85:339–341.
 48. Fink B a, Sinnott LT, Wagner H, Friedman C, Zadnik K. The influence of gender and hormone status on the severity and progression of keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2010 Jan;29(1):65–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19907298>
 49. Krachmer J, Feder R, Belin M. Keratoconus and related noninflammatory

- corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984;28(4):293–322.
50. Meghpara B, Nakamura H, Macsai M, Sugar J, Hidayat A, Yue B, et al. Keratectasia after laser in situ keratomileusis; a histopathologic and immunohistochemical study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1655–1663.
 51. Dawson D, Randleman J, Grossniklaus H, O'Brien T, Dubovy S, Schmack I, et al. Corneal ectasia after excimer laser keratorefractive surgery: histopathology, ultrastructure, and pathophysiology. *Ophthalmology*. 2008;115:2181–2191.
 52. Brenner LF, Alió JL, Vega-Estrada A, Baviera J, Beltrán J, Cobo-Soriano R. Clinical grading of post-LASIK ectasia related to visual limitation and predictive factors for vision loss. *J Cataract Refract Surg [Internet]*. 2012 Oct [cited 2014 May 6];38(10):1817–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22920505>
 53. Zimmermann D, Fischer R, Winterhalter K, Witmer R, Vaughan L. Comparative studies of collagens in normal and keratoconus corneas. *Exp Eye Res*. 1988;46:431–42.
 54. Wilson S, He Y, Weng J, Li Q, McDowall A, Vital M, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res*. 1996;62:325–7.
 55. Sawagamuchi S, Twinning S, Yue B, et al. Alpha 2 macroglobulin levels in normal human and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:4008–14.
 56. McGhee CNJ. 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea-what have we learned? *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37:160–76.
 57. McMonnies C, Boneham G. Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance. *Clin Exp Optom*. 2003;86:376–84.
 58. Nichols JJ, Steger-May K, Edrington TB, Zadnik K, Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. The relation between disease asymmetry and severity in keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:788–92.
 59. McMahon TT, Edrington TB, Szczotka-Flynn L, Olafsson HE, Davis LJ, Schechtman KB. Longitudinal changes in corneal curvature in keratoconus. *Cornea [Internet]*. 2006 Apr;25(3):296–305. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16633030>

60. Wagner H, Barr JT, Zadnik K, Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: Methods and Findings to Date. *Cont Lens Anterior Eye*. 2007;30(4):223–32.
61. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Gordon MO. Quality of life in keratoconus. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2004 Oct [cited 2014 May 2];138(4):527–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15488776>
62. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Sterling J, Gordon MO, Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study Group. Changes in the quality-of-life of people with keratoconus. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2014 May 6];145(4):611–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2753249&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
63. Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis N. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:1796–1802.
64. Brenner LF, Alió JL, Vega-Estrada A, Baviera J, Beltrán J, Cobo-Soriano R. Indications for intrastromal corneal ring segments in ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2012 Dec [cited 2014 May 6];38(12):2117–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23073479>
65. Smolek M, Klyce S, Hovis J. The Universal Standard Scale; proposed improvements to the American National Standard Institute (ANSI) scale for corneal topography. *Ophthalmology*. 2002;109:361–9.
66. Sinjab MM. *Quick Guide to the Management of Keratoconus*. Berlin: Springer; 2012.
67. Rasheed K, Rabinowitz YS, Remba D, Remba MJ. Interobserver and intraobserver reliability of a classification scheme for corneal topographic patterns. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1998 Dec;82(12):1401–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1722448&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
68. Lee B, Jurkunas U, Harissi-Dagher M. Ectatic disorders associated with a claw-shaped pattern on corneal topography. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:154–6.
69. Belin MW, Khachikian SS, Ambrosio R. The use of intracorneal rings for pellucid marginal degeneration. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 Mar

- [cited 2013 Dec 1];151(3):558–9; author reply 559. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21335111>
70. Piñero DP, Alió JL, Alesón A, Escaf Vergara M, Miranda M. Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2010 May [cited 2015 Apr 5];36(5):814–25. Available from:
<http://www.mendeley.com/catalog/corneal-volume-pachymetry-correlation-anterior-posterior-corneal-shape-subclinical-different-stages/>
 71. Hansen D. Evaluating the eye with corneal topography. *Contact Lens Spectr.* 2003;18(8):27–32.
 72. Wilson S, Klyce S. Quantitative descriptors of corneal topography; a clinical study. *Arch Ophthalmol.* 1991;109:349–53.
 73. Holladay J. Corneal topography using the Holladay Diagnostic Summary. *J Cataract Refract Surg.* 1997;23:209–21.
 74. Dingeldein S, Klyce S, Wilson S. Quantitative descriptors of corneal shape from computer-assisted analysis of photokeratographs. *Refract Corneal Surg.* 1989;5:372–8.
 75. Tomey Corporation USA. Manual del usuario Tomey TMS-2N. 1998.
 76. McMahon TT, Anderson RJ, Roberts C, Mahmoud AM, Szczotka-Flynn LB, Raasch TW, et al. Repeatability of corneal topography measurement in keratoconus with the TMS-1. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2005 May;82(5):405–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15894916>
 77. Rabinowitz YS. Videokeratographic Indices to Aid in Screening for Keratoconus. *J Refract Surg.* 1995;11:371–9.
 78. Rabinowitz YS, McDonnell P. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg.* 1989;5:400–8.
 79. Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2009 Sep [cited 2013 Dec 1];35(9):1597–603. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3712873&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 80. Maeda N, Klyce S, Smolek M, Thompson H. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:2749–57.
 81. Twa MD, Parthasarathy S, Roberts C, Mahmoud AM, Raasch TW, MA B.

- Automated decision tree classification of corneal shape. *Optom Vis Sci*. 1995;82:1038–46.
82. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25:1327–35.
 83. Maeda N, Klyce S, Smolek M. Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:870–4.
 84. Oculus, editor. Pentacam. Guía de interpretación clínica.
 85. Ramos-López D, Martínez-Finkelshtein A, Castro-Luna G, Piñero DP, Alió JL. Placido-Based Indices of Corneal Irregularity. *Optom Vis Sci*. 2011;88(10):1220–31.
 86. Mahmoud AM, Roberts C, Lembach R, Herderick EE, McMahon TT. Simulation of machine-specific topographic indices for use across platforms. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2006 [cited 2014 May 6];83(9):682–93. Available from: http://journals.lww.com/optvissci/Abstract/2006/09000/Simulation_of_Machine_Specific_Topographic_Indices.13.aspx
 87. Schlegel Z, Hoang-Yuan 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;34:789–95.
 88. Fam H-B, Lim K-L. Corneal elevation indices in normal and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:1281–7.
 89. Arntz A, Duran J, Pijoan J. Diagnóstico del queratocono subclínico por topografía de elevación. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2003;78:659–64.
 90. Alió JL, Shabayek M. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg* [Internet]. 2006 [cited 2014 May 6];22(6):539–45. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/16805116>
 91. Alió JL, Piñero DP, Aleson A, Teus MÁ, Barraquer RI, Murta J, et al. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37:552–68.
 92. Pauné Fabrè J, Palomar Mascaro F. Índices actuales en la detección del queratocono por análisis de la topografía corneal. *Gac Óptica* [Internet]. 2009 [cited 2013 Dec 13];436(abril):22–6. Available from: <http://europa.sim.ucm.es/compludoc/AA?articuloid=678714>

93. Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:5546–55.
94. Reinstein D, Archer D, Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25:604–10.
95. Ortiz D, Piñero DP, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Alió JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33:1371–5.
96. Smadja D, Touboul D, Cohen A, Doveh E, Santhiago MR, Mello GR, et al. Detection of subclinical keratoconus using an automated decision tree classification. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 Aug [cited 2013 Nov 26];156(2):237–246.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23746611>
97. Arbelaez MC, Versaci F, Vestri G, Barboni P, Savini G. Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 Nov [cited 2013 Nov 26];119(11):2231–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22892148>
98. Arbelaez MC, Versaci F, Vestri G, Barboni P, Savini G. Author reply. *Ophthalmology* [Internet]. 2013 Aug [cited 2013 Dec 1];120(8):e57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916089>
99. Saad A, Gatinel D. Subclinical keratoconus: the need for an objective classification system. *Ophthalmology* [Internet]. 2013 Aug [cited 2013 Dec 1];120(8):e56-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23916087>
100. Choi JA, Kim M-S. Progression of Keratoconus by Longitudinal Assessment with Corneal Topography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* [Internet]. 2012 Feb [cited 2015 Apr 7];53(2):927–35. Available from: <http://www.mendeley.com/catalog/progression-keratoconus-longitudinal-assessment-corneal-topography/>
101. McMahon T, Szczotka-Flynn L, Barr J, Anderson RJ, Slaughter ME, Lass JH, et al. A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea* [Internet]. 2006 [cited 2014 May 6];25(7):794–800. Available from: http://journals.lww.com/corneajrnl/Abstract/2006/08000/A_New_Method_for_Grading_the_Severity_of.7.aspx

102. Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, et al. Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 Mar [cited 2013 Dec 1];155(3):575–584.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23218702>
103. Kanellopoulos A, Pe L. An alternative surgical procedure for the management of keratoglobus. *Cornea*. 2005;24:1024–1026.
104. Bromley JG, Randleman JB. Treatment strategies for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2013 Dec 1];21(4):255–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20489623>
105. Moreira LB, Canto Bardal RA, Crisigiovanni LR. Contact lenses fitting after intracorneal ring segments implantation in keratoconus. *Arq Bras Oftalmol*. 2013;76(4):215–7.
106. Mannis MJ. Keratoconus: why and when do we turn to surgical therapy? *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2006 Dec [cited 2014 May 6];142(6):1044–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17157588>
107. Gordon MO, Steger-May K, Szczotka-Flynn L, Riley C, Joslin CE, Weissman B a, et al. Baseline factors predictive of incident penetrating keratoplasty in keratoconus. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2006 Dec [cited 2014 May 6];142(6):923–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17157577>
108. Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2009 Oct [cited 2013 Dec 1];35(10):1768–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19781474>
109. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2000 [cited 2014 May 6];26(0):1117–22. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S088633500000451X>
110. Siganos D, Ferrara P, Chatzinikolas K, Bessis N, Papastergiou G. Ferrara intrastromal corneal rings for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2002 Nov;28(11):1947–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12457667>
111. Alfonso JF, Lisa C, Merayo-Llodes J, Fernández-Vega Cueto L, Montés-Micó R.

- Intrastromal corneal ring segment implantation in paracentral keratoconus with coincident topographic and coma axis. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2012 Sep [cited 2013 Dec 1];38(9):1576–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22906444>
112. Barraquer J. Queratoplastia refractiva, estudios e informaciones. *Oftalmol*. 1949;2:10–30.
 113. Barraquer J. Modification of refraction by means of intracorneal inclusion. *Int Ophthalmol Clin*. 1966;6(1):53–78.
 114. Ruckhofer J, Stoiber J, Alzner E, Grabner G, Multicenter European Corneal Correction Assessment Study. One year results of European Multicenter Study of intrastromal corneal ring segments. Part 1: refractive outcomes. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2001 Feb;27(2):277–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11226796>
 115. Ruckhofer J, Stoiber J, Alzner E, Grabner G, Multicenter European Corneal Correction Assessment Study. One year results of European Multicenter Study of intrastromal corneal ring segments. Part 2: complications, visual symptoms, and patient satisfaction. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2001 Feb;27(2):287–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11226797>
 116. Güell JL. Are intracorneal rings still useful in refractive surgery? *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2005 Aug;16(4):260–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16000901>
 117. Park J, Gritz DC. Evolution in the use of intrastromal corneal ring segments for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol* [Internet]. 2013;24(4):296–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23665526>
 118. Ertan A, Colin J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2007 Jul [cited 2013 Dec 1];33(7):1303–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17586391>
 119. Asbell PA, Uçakhan OO, Abbott RL, Assil KA, Burris TE, Durrie DS, et al. Intrastromal corneal ring segments: reversibility of refractive effect. *J Refract Surg* [Internet]. 2001;17(1):25–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11201774>
 120. Khan MI, Injarie A, Muhtaseb M. Intrastromal corneal ring segments for advanced keratoconus and cases with high keratometric asymmetry. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2012 Jan [cited 2013 Dec

- 1];38(1):129–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22055076>
121. Alió JL, Shabayek MH, Artola A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction : Long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(JUNE):978–85.
122. Piñero DP, Alió JL, El Kady B, Coskunseven E, Morbelli H, Uceda-Montañés A, et al. Refractive and aberrometric outcomes of intracorneal ring segments for keratoconus: mechanical versus femtosecond-assisted procedures. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Sep [cited 2013 Dec 1];116(9):1675–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19643498>
123. Ertan A, Kamburoglu G. Intacs implantation using a femtosecond laser for management of keratoconus: Comparison of 306 cases in different stages. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2008 Sep [cited 2013 Dec 1];34(9):1521–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18721713>
124. Tunc Z, Helvacioğlu F, Sencan S. Evaluation of intrastromal corneal ring segments for treatment of keratoconus with a mechanical implantation technique. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2013 May [cited 2014 May 6];61(5):218–25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3730505&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
125. Ancèle E, Malecaze F, Arné J-L, Fournié P. [Predictive factors for successful Ferrara intracorneal ring segment implantation in keratoconus]. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2014 May 6];34(8):513–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632148>
126. Kymionis GD, Siganos CS, Tsiklis NS, Anastasakis A, Yoo SH, Pallikaris AI, et al. Long-term Follow-up of Intacs in Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(2):236–44.
127. Torquetti L, Ferrara G, Almeida F, Cunha L, Araujo L, Machado A, et al. Intrastromal Corneal Ring Segments Implantation in Patients With Keratoconus: 10-Year Follow-Up. *J Refract Surg* [Internet]. 2014 [cited 2014 May 6];30(1):22–6. Available from: <http://www.healio.com/ophthalmology/journals/jrs/%7Bdb8e0677-d7cd-48d0-bd44-30a8bc4d4e3e%7D/intrastromal-corneal-ring-segments-implantation-in-patients-with-keratoconus-10-year-follow-up>
128. Pesando P, Ghiringhello M, Di Meglio G, Romeo S. Treatment of keratoconus

- with Ferrara ICRS and consideration of the efficacy of the Ferrara nomogram in a 5-year follow-up. *Eur J ...* [Internet]. 2010 [cited 2014 May 6];20(5):865–73. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/20491049>
129. Ferrara G, Torquetti L, Ferrara P, Merayo-Lloves J. Intrastromal corneal ring segments: visual outcomes from a large case series. *Clin Exp Ophthalmol* [Internet]. 2012 [cited 2014 May 6];40(5):433–9. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1442-9071.2011.02698.x/full>
130. Alio JL, Vega-Estrada A, Esperanza S, Barraquer RI, Teus M a, Murta J. Intrastromal corneal ring segments: how successful is the surgical treatment of keratoconus? *Middle East Afr J Ophthalmol* [Internet]. 2014;21(1):3–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3959038&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
131. Dauwe C, Touboul D, Roberts CJ, Mahmoud AM, Kérautret J, Fournier P, et al. Biomechanical and morphological corneal response to placement of intrastromal corneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2009 Oct [cited 2013 Dec 1];35(10):1761–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19781473>
132. Kaya V, Utine CA, Karakus SH, Kavadarli I, Yilmaz OF. Refractive and visual outcomes after Intacs vs ferrara intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus: a comparative study. *J Refract Surg* [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 May 6];27(12):907–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21919431>
133. Haddad W, Fadlallah A, Dirani A, El Rami H, Fahd D, Khanafer D, et al. Comparison of 2 types of intrastromal corneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2012 Jul [cited 2013 Dec 1];38(7):1214–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22727290>
134. Bedi R, Touboul D, Pinsard L, Colin J. Refractive and topographic stability of Intacs in eyes with progressive keratoconus: five-year follow-up. *J Refract Surg* [Internet]. 2012 Jun [cited 2014 May 5];28(6):392–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22589292>
135. Sansanayudh W, Bahar I, Kumar NL, Shehadeh-Mashour R, Ritenour R, Singal N, et al. Intrastromal corneal ring segment SK implantation for moderate to severe keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2010 Jan [cited 2013

- Dec 1];36(1):110–3. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20117713>
136. Hamdi IM. Preliminary results of intrastromal corneal ring segment implantation to treat moderate to severe keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2011 Jun [cited 2013 Dec 1];37(6):1125–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21596256>
 137. Zare M a, Hashemi H, Salari MR. Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: safety and efficacy. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2007 Nov [cited 2014 May 6];33(11):1886–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17964393>
 138. Ferrara P, Torquetti L. Clinical outcomes after implantation of a new intrastromal corneal ring with a 210-degree arc length. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2009 Sep [cited 2013 Dec 1];35(9):1604–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19683160>
 139. Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Burguera N. Outcomes of intrastromal corneal ring segments for treatment of keratoconus: five-year follow-up analysis. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2013 Aug [cited 2013 Dec 1];39(8):1234–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23747207>
 140. Piñero DP, Alió JL, El Kady B, Pascual I. Corneal aberrometric and refractive performance of 2 intrastromal corneal ring segment models in early and moderate ectatic disease. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2010 Jan [cited 2014 May 6];36(1):102–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20117712>
 141. Jabbarvand M, Salamatrad A, Hashemian H, Mazloumi M, Khodaparast M. Continuous intracorneal ring implantation for keratoconus using a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2013 Jul [cited 2013 Dec 1];39(7):1081–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706931>
 142. Jabbarvand M, Salamatrad A, Hashemian H, Khodaparast M. Continuous corneal intrastromal ring implantation for treatment of keratoconus in an Iranian population. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013 May [cited 2013 Dec 1];155(5):837–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23336932>
 143. Daxer A, Mahmoud H, Venkateswaran RS. Intracorneal continuous ring implantation for keratoconus: One-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*

- [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2010 Aug [cited 2013 Dec 1];36(8):1296–302. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20656151>
144. Alió JL, Piñero DP, Daxer A. Clinical outcomes after complete ring implantation in corneal ectasia using the femtosecond technology: a pilot study. *Ophthalmology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;118(7):1282–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.12.012>
 145. Sedaghat M, Zarei-Ghanavati M. Vertical versus oblique implantation of intrastromal corneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2010;37(1):161–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.07.026>
 146. Piñero DP, Alió JL, Teus MÁ, Barraquer RI, Michael R, Jiménez R. Modification and refinement of astigmatism in keratoconic eyes with intrastromal corneal ring segments. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2010 Sep [cited 2013 Dec 1];36(9):1562–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692571>
 147. Tu KL, Sebastian RT, Owen M, Batterbury M, Kaye SB. Quantification of the surgically induced refractive effect of intrastromal corneal ring segments in keratoconus with standardized incision site and segment size. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2011 Oct [cited 2013 Dec 1];37(10):1865–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21930047>
 148. Tu KL, Batterbury M, Kaye SB. Intrastromal corneal ring segments: effect of relationship between alignment and topographic keratometric meridians. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2012 Aug [cited 2013 Dec 1];38(8):1432–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814050>
 149. Ratkay-Traub I, Ferincz IE, Juhasz T, Kurtz RM, Krueger RR. First clinical results with the femtosecond neodymium-glass laser in refractive surgery. *J Refract Surg* [Internet]. 2003;19(2):94–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12701713>
 150. Kamburoglu G, Ertan A, Saraçbasi O. Measurement of depth of Intacs implanted via femtosecond laser using Pentacam. *J Refract Surg* [Internet]. 2009 Apr;25(4):377–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19431929>
 151. Arriola-Villalobos P, Díaz-Valle D, Güell JL, Iradier-Urrutia MT, Jiménez-Alfaro I, Cuiña-Sardiña R, et al. Intrastromal corneal ring segment implantation for high astigmatism after penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg* [Internet].

- 2009 Nov [cited 2013 Dec 1];35(11):1878–84. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19878819>
152. Kubaloglu A, Sari ES, Cinar Y, Cingu K, Koytak A, Coskun E, et al. Comparison of mechanical and femtosecond laser tunnel creation for intrastromal corneal ring segment implantation in keratoconus; prospective randomized clinical trial. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2010 Sep [cited 2013 Dec 1];36(9):1556–1561. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20692570>
 153. Rabinowitz YS, Li X, Ignacio T, Maguen E. Intacs inserts using the femtosecond laser compared to the mechanical spreader in the treatment of keratoconus. *J Refract Surg*. 2006;22:764–71.
 154. Kubaloglu A, Sari ES, Cinar Y, Koytak A. Intrastromal Corneal Ring Segment Implantation for the Treatment of Keratoconus. *Cornea*. 2011;30(1):11–7.
 155. Alfonso JF, Lisa C, Fernández-Vega L, et al. Intrastromal corneal ring segment implantation in 219 keratoconic eyes at different stages. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249:1705–12.
 156. Peña-García P, Vega-Estrada A, Barraquer RI, Burguera-Giménez N, Alió JL. Intracorneal ring segment in keratoconus: A model to predict visual changes induced by the surgery. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(13):8447–57.
 157. Gorgun E, Kucumen RB, Yenerel NM. Influence of intrastromal corneal ring segment implantation on corneal biomechanical parameters in keratoconic eyes. *Jpn J Ophthalmol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2014 May 6];55(5):467–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21766238>
 158. Carballo J, Puell MC, Cuiña R, Vázquez JM, Benítez-del-Castillo JM. Changes in visual function under mesopic and photopic conditions after intrastromal corneal ring segment implantation for different stages of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2013 Mar [cited 2013 Dec 1];39(3):393–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23245506>
 159. Vega-Estrada A, Alió JL, Plaza-Puche A. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation in young patients: Five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(6):1145–52.
 160. Rodríguez-Prats J, Galal A, García-Lledó M. Intracorneal rings for the correction of pellucid marginal degeneration. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29:1424–1424.
 161. Rasheed K, Rabinowitz YS. Surgical treatment of advanced pellucid marginal degeneration. *Ophthalmology*. 2000;107:1836–40.

162. Mularoni A, Torreggiani A, di Biase A, Laffi GL, Tassinari G. Conservative treatment of early and moderate pellucid marginal degeneration; a new refractive approach with intracorneal rings. *Ophthalmology* [Internet]. 2005 Apr [cited 2015 Apr 11];112(4):660–6. Available from:
<http://www.mendeley.com/research/conservative-treatment-early-moderate-pellucid-marginal-degeneration-new-refractive-approach-intraco/>
163. Ertan A, Bahadir M. Intrastromal ring segment insertion using a femtosecond laser to correct pellucid marginal corneal degeneration. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2006 Oct [cited 2015 Apr 11];32(10):1710–1716. Available from:
<http://www.mendeley.com/research/intrastromal-ring-segment-insertion-using-femtosecond-laser-correct-pellucid-marginal-corneal-degene/>
164. Kubaloglu A, Sari ES, Cinar Y, Koytak A, Kurnaz E, Piñero DP, et al. A single 210-degree arc length intrastromal corneal ring implantation for the management of pellucid marginal corneal degeneration. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2010 Aug [cited 2013 Dec 1];150(2):185–192.e1. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20570241>
165. Carrasquillo KG, Rand J, Talamo JH. Intacs for keratoconus and post-LASIK ectasia: mechanical versus femtosecond laser-assisted channel creation. *Cornea*. 2007;26(8):956–62.
166. Yildirim A, Uslu H, Kara N, Cakir H, Gurler B, Colak HN, et al. Same-day intrastromal corneal ring segment and collagen cross-linking for ectasia after laser in situ keratomileusis: long-term results. *Am J Ophthalmol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014 May [cited 2014 May 31];157(5):1070–6. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24513095>
167. Lai MM, Tang M, Andrade EMM, Li Y, Khurana RN, Song JC, et al. Optical coherence tomography to assess intrastromal corneal ring segment depth in keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2006 Nov [cited 2014 May 6];32(11):1860–5. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1802100&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
168. Pérez-Merino P, Ortiz S, Alexandre N, Jiménez-Alfaro I, Marcos S. Quantitative OCT-Based Longitudinal Evaluation of Intracorneal Ring Segment Implantation in Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(9):6040–51.
169. Kouassi F-X, Buestel C, Raman B, Melinte D, Touboul D, Gallois A, et al. [Comparison of the depth predictability of intra corneal ring segment implantation

- by mechanical versus femtosecond laser-assisted techniques using optical coherence tomography (OCT Visante®)]. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2012 Feb [cited 2014 May 6];35(2):94–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664715>
170. Craig JA, Mahon J, Yellowlees A, Barata T, Glanville J, Arber M, et al. Epithelium-Off Photochemical Corneal Collagen Cross-Linkage Using Riboflavin and Ultraviolet A for Keratoconus and Keratectasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ocul Surf*. 2014;12(3):202–14.
 171. Chunyu T, Xiujun P, Zhengjun F, Xia Z, Feihu Z. Corneal collagen cross-linking in keratoconus: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2014;4(Table 1):5652. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25007895>
 172. Ertan A, Karacal H, Kamburoglu G. Refractive and topographic results of transepithelial cross-linking treatment in eyes with Intacs. *Cornea*. 2009;28:719–23.
 173. Yeung SN, Ku JYF, Lichtinger A, Low S a W, Kim P, Rootman DS. Efficacy of single or paired intrastromal corneal ring segment implantation combined with collagen crosslinking in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2013 Aug [cited 2013 Dec 1];39(8):1146–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790529>
 174. Saelens IEY, Bartels MC, Bleyen I, Van Rij G. Refractive, Topographic, and Visual Outcomes of Same-Day Corneal Cross-Linking With Ferrara Intracorneal Ring Segments in Patients With Progressive Keratoconus. *Cornea* 2011 p. 1406–8.
 175. Coskunseven E, Jankov M, Hafezi F, et al. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:2084–91.
 176. Yeung SN, Low S a W, Ku JYF, Lichtinger A, Kim P, Teichman J, et al. Transepithelial phototherapeutic keratectomy combined with implantation of a single inferior intrastromal corneal ring segment and collagen crosslinking in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2013 Aug [cited 2013 Dec 1];39(8):1152–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706927>
 177. Kremer I, Aizenman I, Lichter H, et al. Simultaneous wavefront-guided photorefractive keratectomy and corneal collagen crosslinking after intrastromal

- corneal ring segment implantation for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:1802–7.
178. Ferrer C, Alió JL, Uceda-Montañés A, Pérez-Santonja JJ, Diaz del Rio MA, Alvarez de Toledo J, et al. Causes of intrastromal corneal ring segment explantation: clinicopathologic correlation analysis. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2010 Jun [cited 2013 Dec 1];36(6):970–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494769>
 179. Park S, Ramamurthi S, Ramaesh K. Late dislocation of intrastromal corneal ring segment into the anterior chamber. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2010 Nov [cited 2013 Dec 1];36(11):2003–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21029911>
 180. Güell JL, Verdaguer P, Elies D, Gris O, Manero F. Acute corneal hydrops after intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:2192–5.
 181. Kaya V, Kaynak P, Basarir B. Corneal hydrops after intrastromal corneal ring segment implantation. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. ASCRS and ESCRS; 2013 May [cited 2013 Dec 1];39(5):816. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23608582>
 182. Kugler LJ, Hill S, Sztipanovits D, Boerman H, Schroeder Swartz T, Wang MX. Corneal melt of incisions overlying corneal ring segments: case series and literature review. *Cornea*. 2011;30(9):968–71.
 183. Galvis V, Tello A, Delgado J, Valencia F. Late bacterial keratitis after intracorneal ring segments (Ferrara ring) insertion for keratoconus. *Cornea* [Internet]. 2007 [cited 2013 Dec 13];26(10):1282–4. Available from: [http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Late+Bacterial+Keratitis+After+Intracorneal+Ring+Segments+\(Ferrara+Ring\)+Insertion+for+Keratoconus#0](http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Late+Bacterial+Keratitis+After+Intracorneal+Ring+Segments+(Ferrara+Ring)+Insertion+for+Keratoconus#0)
 184. McAlister JC, Ardjomand N, Ilari L, Mengher LS, Gartry DS. Keratitis after intracorneal ring segment insertion for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2006 Apr [cited 2013 Dec 1];32(4):676–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16698494>
 185. Torquetti L, Ferrara P. Reasons for intrastromal corneal ring segment explantation. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36:2014.
 186. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, Atun S, Arslan E, Siganos CS, et al.

- Complications of intrastromal corneal ring segment implantation using a femtosecond laser for channel creation: a survey of 850 eyes with keratoconus. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2013 Nov 26];89(1):54–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19681760>
187. Torquetti L, Ferrara G, Almeida F, Cunha L, Ferrara P, Merayo-Llodes J. Clinical outcomes after intrastromal corneal ring segments reoperation in keratoconus patients. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(6):796–800.
 188. Twa MD, Kash RL, Costello M, Schanzlin DJ. Morphologic characteristics of lamellar channel deposits in the human eye: a case report. *Cornea* [Internet]. 2004 May;23(4):412–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15097142>
 189. Salustiano R, Avila MP, Silva DS, Rannouche RZ, Salustiano LX, Paula AC. Endothelial Analysis in Patients Having Corneal Intrastromal Surgery with Cornealring for Correction of Keratoconus. *Semin Ophthalmol*. 2013;28(1):19–24.
 190. Smolek MK, Klyce SD. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(11):2290–9.
 191. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, Akkina J, Riley C, Rotter JI, et al. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:610–6.
 192. Carrasco JL. *El método estadístico en la investigación médica*. 3rd ed. Madrid: Editorial Ciencia 3; 1986.
 193. Altman D, Bland J. Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *Stat*. 1983;32:307–317.
 194. Prieto L, Lamarca R, Casado A. La evaluación de la fiabilidad en las observaciones clínicas: el coeficiente de correlación intraclase. *Med Clin*. 1998;110:142–5.
 195. Consejería de Asuntos Sociales. Informe de la población extranjera empadronada en la Comunidad de Madrid. Junio 2011 [Internet]. 2011. Available from: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application/pdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename=INFORME+DE+POBLACION+JUNIO+2011.pdf&blobheadervalue2=language=es&site=Po>

rtall

196. Consejería de Empleo Mujer e Inmigración. Comunidad de Madrid. Informe demográfico de la población extranjera en la Comunidad de Madrid. Enero 2011 [Internet]. Madrid; 2011. Available from:
<http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application/pdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename=Informe+Poblaci+n+ENERO+2011.pdf&blobheadervalue2=language=es&site=Portallnmi>
197. Gokhale N. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2015 Apr 5];61(8):382. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3775068&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
198. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MDP. Levels of lactoferrin, secretory IgA and serum albumin in the tear film of people with keratoconus. *Exp Eye Res* [Internet]. 2012 Mar [cited 2015 Feb 13];96(1):132–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22197752>
199. Easty D, Entwistle C, Funk A, Witcher J. Herpes simplex keratitis and keratoconus in the atopic patient. A clinical and immunological study. *Trans Ophthalmol Soc U K* [Internet]. 1975 Jul [cited 2015 Apr 5];95(2):267–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/775699>
200. Gorskova EN, Sevost'ianov EN, Teplova SN. [Characterization of immunological parameters of the lacrimal fluid in patients with various types of the course of keratoconus]. *Vestn Oftalmol* [Internet]. 2001 Jan [cited 2015 Apr 5];117(4):23–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11569175>
201. Rahi A, Davies P, Ruben M, Lobascher D, Menon J. Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br J Ophthalmol* [Internet]. 1977 Dec [cited 2015 Apr 5];61(12):761–4. Available from:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1043115&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
202. Nemet AY, Vinker S, Bahar I, Kaiserman I. The Association of Keratoconus With Immune Disorders. *Cornea* [Internet]. 2010 Nov [cited 2015 Apr 5];29(11):1261–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20802320>
203. Ezra DG, Beaconsfield M, Collin R. Floppy eyelid syndrome: stretching the limits. *Surv Ophthalmol* [Internet]. 2010 [cited 2013 Dec 13];55(1):35–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19818978>

204. Krumeich JH, Duncker G. Intrastromal corneal ring in penetrating keratoplasty: Evidence-based update 4 years after implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(6):993–8.
205. Ertan A, Muftuoglu O. Intracorneal Ring Segments for Keratoconus. *Expert Rev Ophthalmol* [Internet]. 2008 Oct [cited 2015 Apr 12];3(5):585–91. Available from: https://www.mendeley.com/research/intracorneal-ring-segments-keratoconus-2/?utm_source=desktop&utm_medium=1.13.8&utm_campaign=open_catalog&userDocumentId=%7B743993c7-be38-4230-a648-0400495aa73e%7D
206. Kubaloglu A, Cinar Y, Sari ES, Koytak A, Ozdemir B, Ozertürk Y. Comparison of 2 intrastromal corneal ring segment models in the management of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2010;36(6):978–85. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0886335010003676>
207. Gorgun E, Kucumen RB, Yenerel NM, Ciftci F. Assessment of intrastromal corneal ring segment position with anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmic Surgery, Lasers, and Imaging* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Apr 19];43(3):214–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22390964>
208. Naftali M, Jabaly-Habib H. Depth of intrastromal corneal ring segments by OCT. *Eur J Ophthalmol*. 2013;23(2):171–6.
209. Kouassi FX, Touboul D, Pinsard L, Mesplié N, Malet F, Colin J. Les longs anneaux intracornéens : une efficacité améliorée, une fragilité augmentée [Long intracorneal rings: improved efficacy, increased fragility]. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2012 Apr [cited 2014 Apr 22];35(4):313–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22018710>
210. Thibos L, Horner D. Power vector analysis of the optical outcome of refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(1):80–5.
211. Alpíns N. Astigmatism analysis by the Alpíns method. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(1):31–49.
212. Kaye S, Harris W. Analyzing refractive data. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(12):2109–16.

