



Universidad de Valladolid



MÁSTER UNIVERSITARIO  
DE SUBESPECIALIDADES OFTALMOLÓGICAS  
- CIRUGÍA REFRACTIVA -

**TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**CARACTERIZACIÓN BIOMÉTRICA  
DE LOS DISTINTOS GRADOS CLÍNICOS  
DEL QUERATOCONO**

AUTORA: **Clara Marcos García**

TUTOR: **Miguel José Maldonado López**

Septiembre 2014



## AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

*(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)*

D. MIGUEL JOSÉ MALDONADO LÓPEZ en calidad de Tutor de la alumna

Dña. CLARA MARCOS GARCÍA del Máster en:

SUBESPECIALIDADES OFTALMOLÓGICAS(CIRUGÍA REFRACTIVA) Curso académico: 2013-2014

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado

\* CARACTERIZACIÓN BIOMÉTRICA DE LOS  
DISTINTOS GRADOS CLÍNICOS DEL QUERATOCONO

y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de Septiembre.

En VALLADOLID a 25 de Agosto de 2014

Vº Bº

Fdo.:

El Tutor:

Agradecimientos:

*Al Dr. Maldonado, mi tutor, por su orientación, apoyo y dedicación en su tiempo libre. A Rubén porque siempre está ahí. A los profesionales del IOBA y el Hospital Clínico Universitario de Valladolid que me aconsejaron y me ayudaron a reclutar pacientes. Con especial cariño a todos los compañeros ópticos, fellows, residentes y enfermeras, por ayudarme a recoger datos, animarme y resolver mis dudas. A mi familia y amigos por su tolerancia a mi falta de tiempo para ellos. A todos los pacientes que de forma desinteresada participaron en el estudio. Muchas gracias.*

# Índice

---

	Página
RESUMEN _____	1
GLOSARIO DE ABREVIATURAS _____	2
1. INTRODUCCIÓN _____	3
1.1 El queratocono, concepto	
1.2 Epidemiología del queratocono	
1.3 Etiopatogenia del queratocono	
1.4 Genética de las enfermedades del colágeno y el queratocono	
1.5 El colágeno en el globo ocular	
1.6 Alteraciones histológicas y de la biomecánica corneo-escleral en los ojos con queratocono	
1.7 Clasificación de severidad del queratocono	
2. JUSTIFICACIÓN _____	10
3. HIPÓTESIS _____	12
4. OBJETIVOS _____	13
5. MATERIAL Y MÉTODOS _____	14
5.1 Diseño del estudio	
5.2 Aspectos éticos	
5.3 Selección de la muestra	
5.4 Recogida de datos de las historias clínicas	
5.5 Recogida de datos topográficos y biométricos	
5.5.1 Materiales	
5.5.2 Recogida de datos	
5.6 Medida indirecta de parámetros biométricos	
5.7 Subgrupos de pacientes con queratocono	

## 5.8 Análisis estadístico

6. RESULTADOS	25
6.1 Base de datos Excel de pacientes con queratocono en el IOBA y en el HCUV.	
6.2 Descripción demográfica de la muestra a estudio	
6.3 Distribución de los ojos con queratocono en subgrupos según su grado de severidad	
6.4 Afectación clínica (visual y morfológica) según el grado de severidad del queratocono, en función de la agudeza visual y los hallazgos en la biomicroscopía de polo anterior	
6.5 Descripción de parámetros refractivos de la muestra a estudio	
6.6 Descripción de parámetros queratométricos de la muestra a estudio	
6.7 Descripción de parámetros de paquimetría corneal medida con el Galilei de la muestra a estudio. Análisis de correlación entre espesor corneal y grado de queratocono	
6.8 Análisis de índices topográficos de probabilidad de queratocono (KPI, Kprob, PPK e I/ S)	
6.9 Descripción de parámetros biométricos de la muestra a estudio	
6.10 Análisis de correlación entre parámetros biométricos y grado de queratocono	
6.11 Análisis comparativo de las medidas queratométricas y biométricas del IOL-Master versus Galilei	
6.11.1 Medidas de queratometría corneal	
6.11.2 Medidas de diámetro corneal blanco-blanco (WTW)	
6.11.3 Medidas de la profundidad de la cámara anterior	
7. DISCUSIÓN	40
8. CONCLUSIONES	44
9. BIBLIOGRAFÍA	45
ANEXO 1: Consentimiento informado	49

# Resumen

---

**Introducción:** El queratocono es una enfermedad distrófica clasificada dentro de las ectasias corneales, que cursa con adelgazamiento progresivo, protrusión anterior en forma cónica de la córnea y empeoramiento gradual de la visión.

**Justificación:** La prevalencia de queratocono entre los pacientes solicitantes de cirugía refractiva es más elevada que en la población general y su presencia es el principal factor de riesgo para presentar una ectasia post-cirugía refractiva con Láser Excimer, por ello clásicamente los estudios se han centrado únicamente en la caracterización de las alteraciones corneales. Sin embargo nuevas líneas de investigación valoran el queratocono como una alteración del conjunto de la biomecánica del globo ocular, lo cual tiene consecuencias también sobre la esclera y, por tanto, sobre el polo posterior.

**Hipótesis:** En los ojos con queratocono, las características biométricas del globo ocular (longitud axial, profundidad de cámara vítrea, y otras), no solo las propias de la córnea, varían según el grado de severidad de la enfermedad ectásica.

**Objetivo principal:** Caracterizar la muestra de ojos de pacientes con queratocono en relación a su severidad clínica, utilizando distintos parámetros e índices de discriminación refractivos, queratométricos, topográficos, tomográficos y biométricos.

**Material y Métodos:** Se diseñó un estudio de investigación clínica observacional retrospectivo. Mediante la historia clínica y los instrumentos IOL-Master y Galilei se analizaron 40 parámetros (refractivos, queratométricos, topográficos, tomográficos y biométricos) de 100 ojos con queratocono en diferentes estadios clínicos de severidad según la clasificación de Amsler-Krumeich.

**Conclusión principal:** La severidad del grado del queratocono no solo afecta a parámetros refractivos y morfológicos de la córnea, sino también a aspectos biométricos del resto del dioptrio ocular.

## Glosario de abreviaturas

---

AA = *Area Analyzed*

ACD (mm) = *Anterior Chamber Depth*

ACV (mm<sup>3</sup>) = *Anterior Chamber Volume*

AL (mm) = *Axial Length*

AVcc = *Agudeza Visual con corrección*

CCT (μm) = *Central Corneal Thickness*

CH= *Corneal Hysteresis*

CSI = *Center/Surround Index*

DSI = *Differential Sector Index*

EE (D) = *Equivalente Esférico (en dioptrías)*

HCUV= *Hospital Clínico Universitario de Valladolid*

IAI = *Irregular Astigmatism Index*

IOBA = *Instituto de Oftalmo-Biología Aplicada*

I-S o ISVAL - *Inferior-Superior Index*

MCT (μm) = *Minimal Corneal Thickness*

OD = *Ojo Derecho*

OI = *Ojo Izquierdo*

OSI = *Opposite Sector Index*

QC = *Queratocono*

QFF = *Queratocono Fruste*

SAI = *Surface Asymmetry Index*

SimK = *Simulated Keratometry*

WTW (mm) = *White to White*

# 1. Introducción

---

## 1.1 El queratocono, concepto

Queratocono (del griego κέρατο- "cuerno, córnea" y κώνος "cono") literalmente significa "córnea en forma de cono".

Se trata de una enfermedad distrófica clasificada dentro de las ectasias corneales, que cursa con adelgazamiento progresivo, protrusión anterior en forma cónica de la córnea y empeoramiento gradual de la visión.<sup>1,2</sup>

Fue descrito por primera vez en 1748 por el oftalmólogo alemán Burchard Mauchart que realizó una descripción temprana de un caso de queratocono y lo denominó *staphyloma diaphanum* (estafiloma = prominencia, diáfano = transparente), aunque no se distinguió de otras ectasias corneales hasta 1854, cuando el inglés Nottingham reportó los casos de "córnea cónica" que había observado y describió varias de las características clásicas de la enfermedad.

## 1.2 Epidemiología del queratocono en la población general y en los candidatos a cirugía refractiva

El queratocono clásicamente se ha considerado una enfermedad poco frecuente pero actualmente los datos epidemiológicos son muy dispares. La *incidencia* del queratocono en la población general oscila entre 1,4 y 2,2 por 100.000 habitantes entre los diferentes países. No se han encontrado diferencias entre sexos.<sup>3</sup>

La edad de comienzo suele ser alrededor de la segunda década de la vida, estabilizándose aproximadamente en la cuarta década, si bien el diagnóstico suele retrasarse y encubrirse como un astigmatismo o miopía progresiva hasta que se realiza una topografía corneal. Es por este motivo que la *prevalencia* de esta enfermedad muestra un comportamiento menos estable, porque en la población general es de 54,5 por 100.000 habitantes mientras que entre los solicitantes de cirugía refractiva (a los que por protocolo se les realiza un

examen topográfico de la córnea) es de 1700 por 100.000 habitantes.<sup>4</sup> La prevalencia es similar para ambos sexos.<sup>5</sup>

Con la edad los cambios biomecánicos tienden a estabilizarse y, según los estudios, la prevalencia del queratocono a disminuir. Pero aun así hay estudios que consideran que el queratocono en la población anciana está infradiagnosticado.<sup>5</sup>

### **1.3 Etiopatogenia del queratocono**

La etiopatogenia exacta del queratocono aún es desconocida.

Se ha asociado con diversas enfermedades sistémicas tales como el síndrome de Down, el síndrome de Marfán, la amaurosis congénita de Leber, el síndrome de Ehler-Danlos, la atopía, el prolapso de la válvula mitral o la osteogénesis imperfecta, entre otras. De particular interés son las asociaciones con aquellas enfermedades que se caracterizan por alteraciones del tejido conectivo y en concreto del colágeno.<sup>1</sup>

### **1.4 Genética de las enfermedades del colágeno y el queratocono**

Ya Rabinowitz et al. en 1998 sugería que algunos genes implicados en la síntesis del colágeno<sup>1</sup> estaban involucrados en la patogenia del queratocono.

Existe un porcentaje de queratoconos que tienen una presentación familiar y estos casos han sido normalmente los elegidos para la búsqueda de genes candidatos.<sup>6</sup>

### **1.5 El colágeno en el globo ocular**

El colágeno es una proteína fibrosa insoluble que se caracteriza por contener grandes cantidades de una estructura regular formando un cilindro de una gran longitud y se encuentra en todos los tejidos, en los que sirve de almacén y sostén. Su importancia se corresponde con su elevado porcentaje. Por ejemplo supone el 4% del hígado, el 10% de los pulmones, el 50% del cartílago y el 70% de la piel. En el ojo se calcula que el porcentaje de colágeno es del 64%.<sup>1</sup>

### El colágeno en la córnea.<sup>7</sup>

La córnea es un tejido altamente diferenciado para permitir la refracción y la transmisión de la luz y el colágeno juega un papel esencial.

- La capa de Bowman es acelular y está constituida por una condensación de fibras de colágeno tipo I y tipo III, así como por proteoglicanos producidos por los queratinocitos del estroma.
- El estroma supone más del 90% del espesor de la córnea. Para ser transparente, posee una estructura peculiar, conteniendo fibras de colágeno fundamentalmente de los tipos I (70%) y V. Estas fibras se ordenan en láminas paralelas a la superficie, teniendo todas ellas una dirección igual dentro de cada lámina. El diámetro estrecho de las fibras (entre 30 y 38 nm) es una característica que contribuye a la transparencia y se debe a la proporción de colágeno V. El espacio interfibrilar contiene proteoglicanos. La característica disposición de las fibras y de las láminas, aunque no se entiendan los mecanismos moleculares que la regulan, asegura una tensión uniforme en toda la estructura de la córnea. Los proteoglicanos se unen a las fibras colágenas de forma ordenada (un proteoglicano a un punto específico de unión), lo que es esencial para el ordenamiento y el espaciamiento fibrilar. Los queratocitos, componentes celulares del estroma, se acomodan entre las láminas y mantienen la estructura al sintetizar proteoglicanos y colágeno.
- La Membrana de Descemet se puede considerar la membrana basal del endotelio y está compuesta principalmente por colágeno tipo IV y laminina, así como fibronectina.

### El colágeno en la esclera

La esclera mide aproximadamente 1 mm de espesor, disminuyendo de posterior a anterior.<sup>8</sup> Compuesta por haces de fibras desordenadas, irregulares, de colágeno y en menor proporción, de fibras elásticas. El colágeno es más

rígido que la elastina, por lo que la esclera sirve de armazón y sostén para el resto de estructuras.

- Epiesclera: entre la cápsula de Tenon y el estroma escleral. Sus fibras de colágeno continúan con las dos capas adyacentes.
- Estroma escleral: es la capa más gruesa, con tejido fibroso denso, relativamente avascular, con más fibras elásticas, y mayor diversidad de diámetro en las fibras de colágeno (28-280µm).
- Lámina fusca: la lámina más profunda y delgada, de color oscuro por su contenido de melanocitos. Une la esclera a la capa vascular, coroides y cuerpo ciliar, a través de débiles trabéculas.

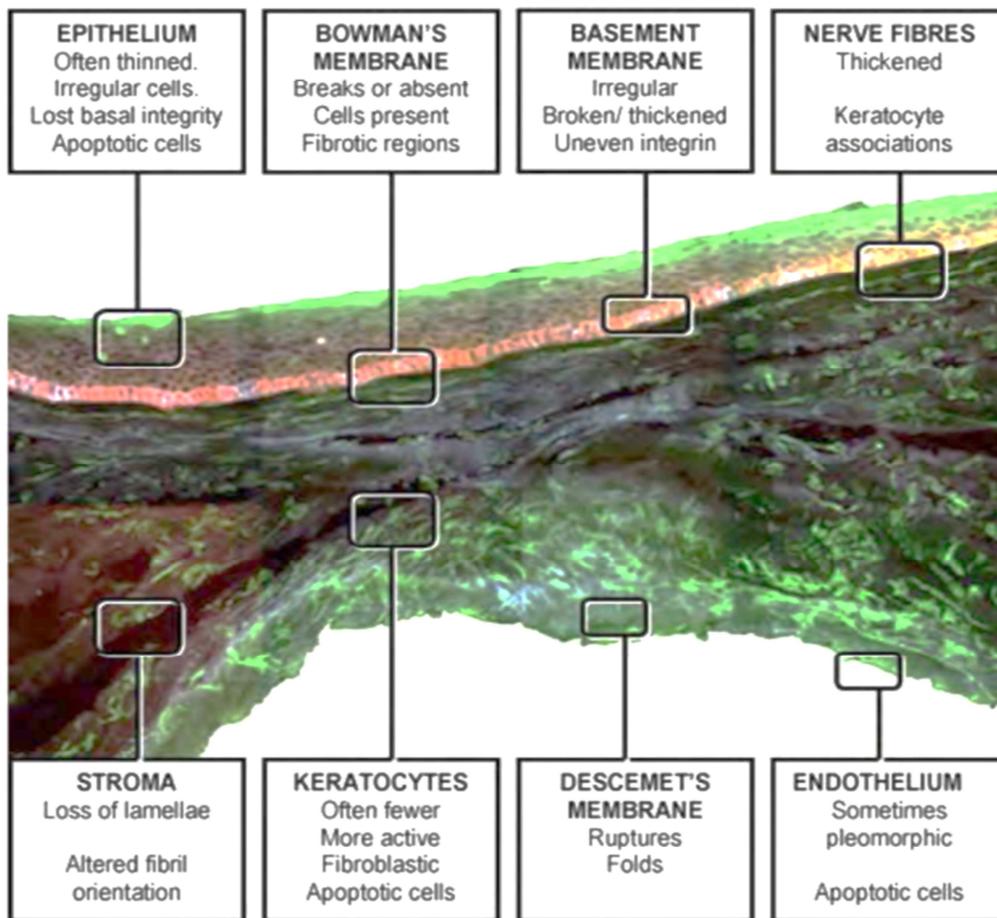
## 1.6 Alteraciones histológicas y de la biomecánica corneo-escleral en los ojos con queratocono

Las alteraciones histopatológicas que se producen en las córneas con queratocono son diversas.<sup>9</sup>

En el epitelio puede haber degeneración de sus células basales y depósito de hierro en la capa basal, que se traduce clínicamente en el anillo de Fleischer. También hay variaciones en su grosor.<sup>28</sup> En la membrana de Bowman se pueden presentar roturas, que dejan como secuelas cicatrices subepiteliales.

La membrana de Descemet, generalmente, solo se afecta en estadios avanzados, en los que la deformación corneal la somete a una tensión elevada, pudiendo originar roturas en la misma que se traducen clínicamente en un hydrops.

Pero sin duda la característica más destacada es el adelgazamiento estromal por una disminución de las fibras de colágeno y de los queratocitos.



**Figura 1:** Cambios histológicos en las capas de una córnea con queratocono.<sup>9</sup>

Para mantener la rigidez de la córnea varios autores han verificado la importancia del colágeno del estroma y especialmente del estroma anterior.<sup>7</sup>

A este respecto, es bien conocida la Ley de Laplace,  $P=2T/r$  que relaciona la P (presión en el interior de una esfera de radio r) con la tensión en su pared (T).

Por lo tanto, teóricamente, la fuerza de la presión intraocular unida a la pérdida de tejido corneal pudieran ser factores patogénicos de desarrollo del queratocono. Por su parte la pared escleral consta de células que contienen dos tipos principales de materiales elásticos: elastina y colágeno.

La elastina, que es de fácil dilatación, determina la elasticidad de la pared. En cambio la función de sostén viene determinada por el colágeno, que posee una rigidez mucho mayor que la elastina, por lo que ante una alteración en la

ultraestructura del colágeno la pared escleral ganará elasticidad y por tanto será más distensible. Según la Ley de Laplace, la fuerza ejercida será mayor en un ojo más pequeño ante la misma presión intraocular.<sup>10</sup>

Por lo tanto, la curvatura corneal y su capacidad para mantener una forma óptica constante son muy importantes a la hora de conseguir una buena calidad de visión. Tanto la etiología como la patogénesis del queratocono son desconocidas, pero de confirmarse su relación con una alteración sistémica en la síntesis de colágeno, la progresiva deformación de la córnea bien pudiera deberse a una deformación elástica y la esclera no estaría exenta de dicha deformación, produciendo cambios cuantificables en los parámetros biométricos del globo ocular.

### 1.7 Clasificación de severidad del queratocono

La clasificación del estado evolutivo del queratocono es importante de cara al tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

Existen diversas clasificaciones y la terminología en ocasiones puede resultar confusa. El queratocono en su forma inicial se denomina fruste (del latín "*Frustrum-fruste*"; rudimentario, primitivo). La palabra *fruste*, no existe en castellano y con frecuencia se emplea también "frustre" o "frustro" por calco semántico del latín *frustrum*, pero este uso no es correcto. Se refiere a la presencia en la córnea de datos topográficos anormales sugestivos de queratocono en sus fases iniciales cuando aún no hay hallazgos clínicos. Otras denominaciones empleadas actualmente en la literatura como sinónimos serían "sospecha de queratocono" o "queratocono subclínico".

El caso típico sería el de un candidato a cirugía refractiva que en el examen preliminar de rutina, presente datos anormales en la topografía. La agudeza visual con corrección suele ser normal. La refracción es habitualmente miópica o de astigmatismo miópico con cilindro oblicuo aunque en ocasiones existe astigmatismo mixto.

Existen diversas clasificaciones del queratocono, atendiendo a criterios paquimétricos, queratométricos, aberrométricos...

Una de las clasificaciones clínicas más universalmente aceptada, es la de Amsler-Krumeich.<sup>11</sup>

Estadio clínico	Características clínicas
<b>Grado I</b>	Abombamiento del cono excéntrico Miopía y astigmatismo < 5.00 D Queratometría promedio central < 48.00 D
<b>Grado II</b>	Miopía y astigmatismo entre 5.00 y 8.00 D Queratometría promedio central <53.00 D Ausencia de cicatriz corneal Espesor corneal mínimo > 400 µm
<b>Grado III</b>	Miopía y astigmatismo entre 8.00 y 10.00D Queratometría promedio central >53.00 D Ausencia de cicatriz corneal Espesor corneal entre 300- 400 µm
<b>Grado IV</b>	No es posible medir la refracción Queratometría promedio central >55.00 D Cicatriz corneal central Espesor corneal mínimo <200 µm
El grado se establece si se cumple al menos una de las características. La paquimetría es la medida en el punto más fino de la córnea (espesor corneal mínimo).	

**Tabla 1:** Clasificación de severidad del queratocono de Amsler-Krumeich<sup>11</sup>

## 2. Justificación

---

El volumen creciente de pacientes interesados en cirugía refractiva y las nuevas opciones disponibles para el tratamiento del queratocono han generado un gran interés en conseguir cada vez un mayor conocimiento de esta patología.<sup>12</sup>

Son ya conocidas las consecuencias corneales que tienen las patologías ectásicas y sobre todo el queratocono, que es la principal causa de trasplante de córnea en personas jóvenes de los países occidentales,<sup>13</sup> y que dada su prevalencia constituye unos costes importantes para los sistemas sanitarios.

Con los nuevos topógrafos corneales que proporcionan mapas de elevación anterior y posterior, la potencia corneal y la aberrometría corneal (*coma-like*), se recaba suficiente información para una caracterización exacta de la córnea en los pacientes con queratocono.<sup>14</sup>

Es por ello que la gran mayoría de publicaciones sobre queratocono han versado sobre el estudio y caracterización de las alteraciones corneales. Sin embargo, recientemente se están abriendo nuevas líneas de investigación básica que contemplan el queratocono como una alteración del conjunto de la biomecánica del globo ocular, lo cual tiene consecuencias también sobre la esclera y, por tanto, sobre el polo posterior y especialmente sobre la cabeza del nervio óptico, haciendo a los pacientes con queratocono probablemente más susceptibles de desarrollar otras enfermedades como por ejemplo glaucoma.<sup>15</sup> Sin embargo, hay muy pocos estudios de investigación clínica sobre biomecánica corneo-escleral publicados al respecto.

Además, el hecho de que según los datos epidemiológicos actuales el queratocono tienda a considerarse una “enfermedad de jóvenes”<sup>16</sup> y la catarata una patología de pacientes mayores hace que el papel de la biometría en los pacientes con queratocono no sea un tema considerado de importancia por las grandes revistas internacionales, a la vista de las pocas publicaciones que existen al respecto, y todas ellas muy recientes.<sup>17</sup>

Sin embargo, al igual que sucede con los pacientes candidatos a cirugía refractiva, cada vez es más frecuente diagnosticar alteraciones ectásicas corneales al realizar el preoperatorio de una cirugía de catarata.<sup>5,17,18</sup> Por otra parte, el gran número de pacientes jóvenes diagnosticados de queratocono en los últimos años (coincidiendo con el auge de la cirugía refractiva corneal) van envejeciendo y por tanto aumenta el número de pacientes con queratocono candidatos a cirugía de facoemulsificación o triples procedimientos, a menudo con implante de lente intraocular tórica.<sup>17</sup> Son necesarios pues, estudios clínicos sobre biometría previa a implante de lente intraocular diseñados específicamente para pacientes con queratocono.

La motivación para llevar a cabo este estudio fue arrojar datos preliminares de caracterización global (no únicamente corneal)<sup>18</sup> de los ojos con queratocono en sus diferentes grados de severidad, incluyendo variables topográficas, tomográficas y biométricas del globo ocular en su conjunto, que permitan encauzar nuevas líneas de investigación sobre la biometría ocular y el queratocono en el futuro.

## 3. Hipótesis

---

En los ojos con queratocono, las características biométricas del globo ocular (longitud axial, profundidad de cámara vítrea, y otras), no solo las propias de la córnea, varían según el grado de severidad de la enfermedad ectásica.

## 4. Objetivos

---

### OBJETIVO PRINCIPAL:

- Caracterizar la muestra de ojos de pacientes con queratocono en relación a su severidad clínica, utilizando distintos parámetros e índices de discriminación refractivos, queratométricos, topográficos, tomográficos y biométricos.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Analizar cuáles de los parámetros estudiados permiten discriminar el grupo de queratocono subclínico de los demás estadios.
- Conocer el grado de intercambiabilidad de las medidas obtenidas con el sistema IOL-Master versus Galilei:
  - Medidas de queratometría corneal
  - Medidas de diámetro corneal blanco-blanco (WTW)
  - Medidas de la profundidad de la cámara anterior

## 5. Material y Métodos

---

### 5.1 Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de investigación clínica observacional retrospectivo.

### 5.2 Aspectos éticos

Este estudio se llevó a cabo en cumplimiento con el protocolo, la declaración de Helsinki y de acuerdo con los procedimientos de trabajo e investigación del IOBA, aprobados por la Comisión de Investigación. Éstos están diseñados para asegurar la adhesión a las buenas prácticas clínicas. Los pacientes a los que se solicitó participar para completar la adquisición de datos recibieron un consentimiento informado (Anexo 1). Así mismo se garantiza la confidencialidad de los datos de las historias clínicas revisadas para cualquier presentación pública de los resultados, cumpliendo con la legislación vigente (LOPD) en materia de protección de datos.

### 5.3 Selección de la muestra

Se revisaron de forma sistemática y por el mismo investigador todas las topografías almacenadas por orden alfabético en la base de datos de los topógrafos Galilei en el IOBA y en el HCUV, realizadas entre Diciembre de 2012 y Julio de 2014.

#### **Criterios de inclusión:**

- Ojos a los que se les hubiera realizado al menos una biometría con IOL-Master de buena calidad en los últimos 3 meses.
- Para los grupos de queratocono I, II, III y IV:
  - Ojos con queratocono topográfico en el Galilei, según los criterios de Rabinowitz<sup>1</sup> y KPI (*Keratoconus Prediction Index*) > 23%.
- Para el grupo de queratoconos subclínicos:
  - Pacientes con topografía “sospechosa” por asimetría infero-superior o astigmatismo elevado.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con enfermedades sistémicas con manifestación ocular que influyan en la capacidad de adquirir medidas oculares con precisión.
- Ojos con otro tipo de enfermedades ectásicas como por ejemplo; degeneración marginal pelúcida.
- Ojos con antecedente de cualquier tipo de cirugía ocular previa.
- Ojos con opacidades corneales ocasionadas por cicatrices subepiteliales o por hydrops previos.

Mediante el método aleatorio simple se seleccionó para el estudio únicamente un ojo de cada paciente para evitar la correlación intrasujeto.

- Se seleccionaron un total de 78 ojos con valores de KPI\* claramente anormales (> 23%) y que cumplieron los criterios clásicos de Rabinowitz<sup>1</sup> modificados,
  - K central > 47,2 D
  - Valor I-S > 1,4 D
  - Diferencia K central de ambos ojos > 1D
- Además se incluyeron 12 ojos con patrones topográficos “sospechosos”.

\* El KPI se obtiene de otros ocho índices queratométricos <sup>18</sup>

(SimK1, SimK2, OSI, CSI, DSI, SAI, IAI, y AA).

$$\text{KPI} = 4.62 \times [0.30 + 0.01 \times (-41.23 - 0.15 \times \text{DSI} + 1.18 \times \text{OSI} + 1.49 \times \text{CSI} + 4.13 \times \text{SAI} - 0.56 \times (\text{Steep SimK}) + 1.08 \times (\text{Flat SimK}) - 3.74 \times \text{IAI} + 0.10 \times \text{AA}] - 60.25$$

Se consideran sospechosos valores KPI > 21% y valores anormales KPI > 23%.

Posteriormente se revisaron por el mismo investigador todos los historiales clínicos de los 119 pacientes seleccionados y se excluyeron aquellos que no cumplieron los criterios que se habían establecido para el estudio.

## 5.4 Recogida de datos de las historias clínicas

Se revisaron las historias clínicas de los 100 pacientes seleccionados, recogiendo los siguientes datos (Tabla 1) resumidos en 10 variables a estudio: edad, sexo, existencia de diagnóstico previo de queratocono en el ojo derecho, en el ojo izquierdo o en ambos (bilateralidad), antecedentes familiares positivos para queratocono, antecedentes de cirugías o tratamientos específicos para queratocono en el ojo adelfo al seleccionado para el estudio, agudeza visual en escala decimal (corregida con la mejor graduación con gafas o lentes de contacto), refracción subjetiva esférica y cilíndrica (equivalente esférico) y hallazgo o no por parte de un oftalmólogo experto de signos de queratocono en la córnea mediante la biomicroscopía de polo anterior con lámpara de hendidura (estrías de Vogt y/o anillo de Fleischer).

### Historia clínica

- Edad (años)
- Sexo (hombre/mujer)
- Diagnóstico de queratocono, bilateralidad (Sí/No OD/OI)
- Antecedentes familiares positivos para queratocono
- Cirugías o tratamientos para el queratocono en el ojo adelfo.
- AVcc (Agudeza visual corregida, en escala decimal)
- Esfera (Refracción esférica subjetiva en dioptrías)
- Cilindro (Refracción cilíndrica subjetiva en dioptrías)
- EE (Equivalente esférico en dioptrías)
- Signos biomicroscópicos de queratocono: Estrías de Vogt y/o anillo de Fleicher (Sí/No).

**Tabla 1:** Datos para el estudio recogidos de la historia clínica

## 5.5 Recogida de datos topográficos y biométricos

### 5.5.1 Materiales

Se utilizaron dos aparatos de medida:

1. Topógrafo Galilei G2 y G4 (Ziemer Ophthalmology Co, Suiza)
2. Biómetro IOL-Master Versión 5.4.4.0006 (Carl Zeiss Meditec AG)

#### 1. Topógrafo Galilei G2-G4 Dual-Scheimpflug Analyzer (GSA) (Ziemer Ophthalmic Systems)

El Galilei es un sistema que utiliza dos cámaras de Scheimpflug ubicadas a 180° una de la otra y un disco de Plácido. Analiza 122000 puntos del segmento anterior del ojo en un modelo tridimensional.



Figura 2: Topógrafo Galilei G4

El sistema de análisis por trazado de rayos de todos los datos en una reconstrucción 3D de la córnea y la cámara anterior le permite calcular la elevación de ambas superficies de la córnea y de ello estima la paquimetría y queratometría.<sup>19</sup>

La topografía corneal es una herramienta muy útil en la caracterización de la estructura corneal en el queratocono.<sup>1</sup> Existen evidencias de que tanto la curvatura anterior como la posterior de la córnea están afectadas en los pacientes con queratocono.<sup>20</sup> El Galilei genera diversos mapas tanto de la superficie anterior como posterior de la córnea, pero dado que los mapas tangenciales (Figura 3) son los que proporcionan mayor información sobre cambios locales en la curvatura corneal, son los más adecuados para identificar patrones topográficos compatibles con queratocono.<sup>12</sup>

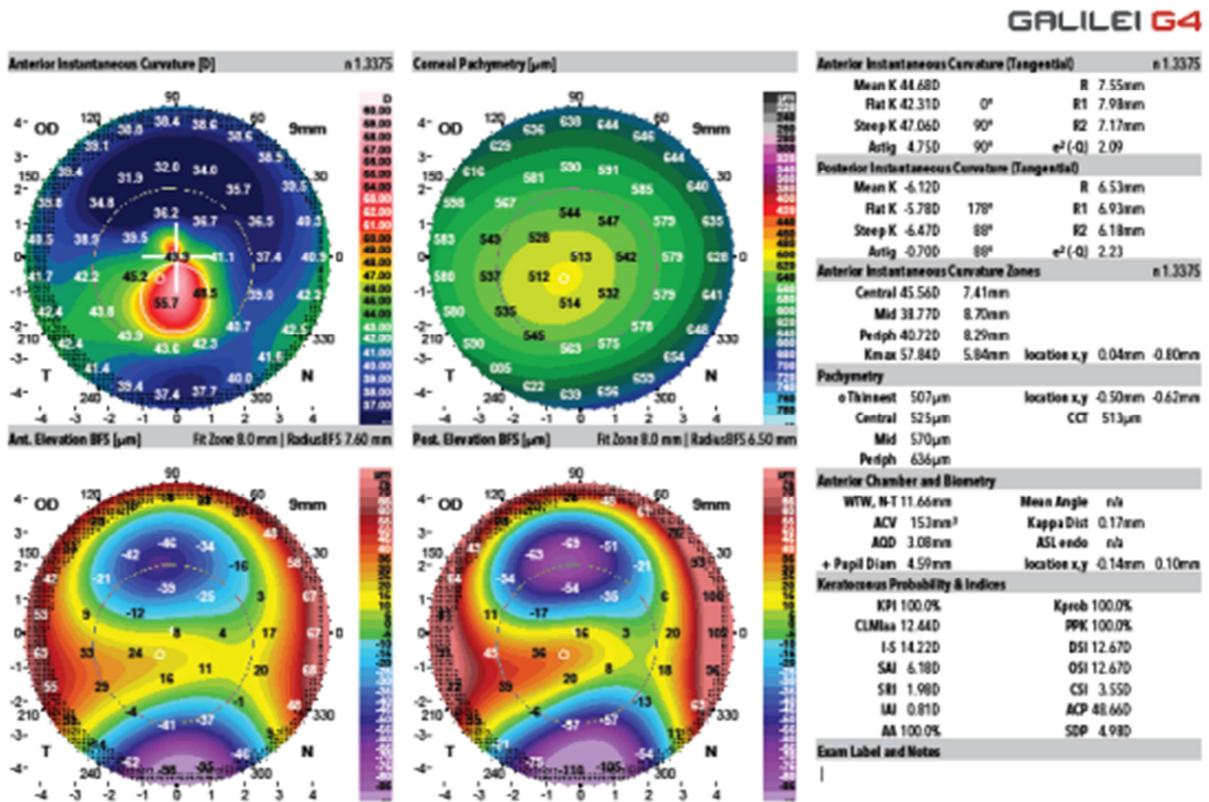


Figura 3: Mapas topográficos de la opción *Keratoconus report* del Galilei.

Así mismo el Galilei aporta información sobre algunos parámetros biométricos y de la cámara anterior (Figura 4):

- Profundidad del humor acuoso: es la distancia desde el endotelio hasta la superficie anterior del cristalino.
- Volumen de cámara anterior: es el volumen en milímetros cúbicos de la cámara anterior, definido desde el endotelio hasta la superficie anterior del iris por una curva imaginaria.

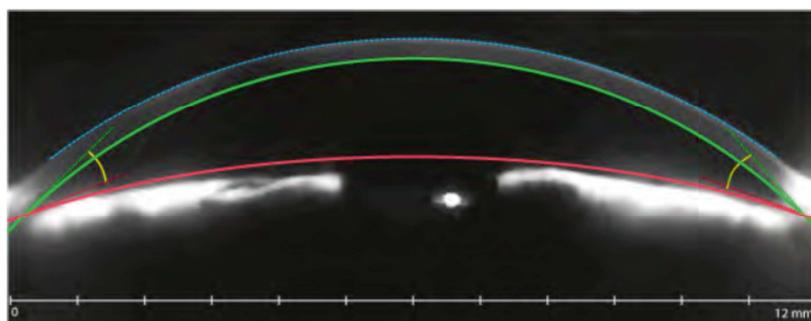
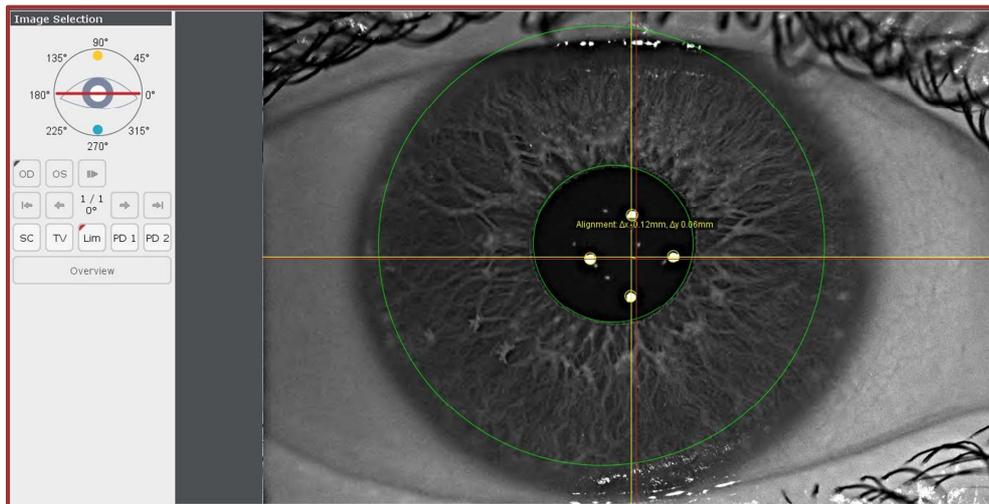
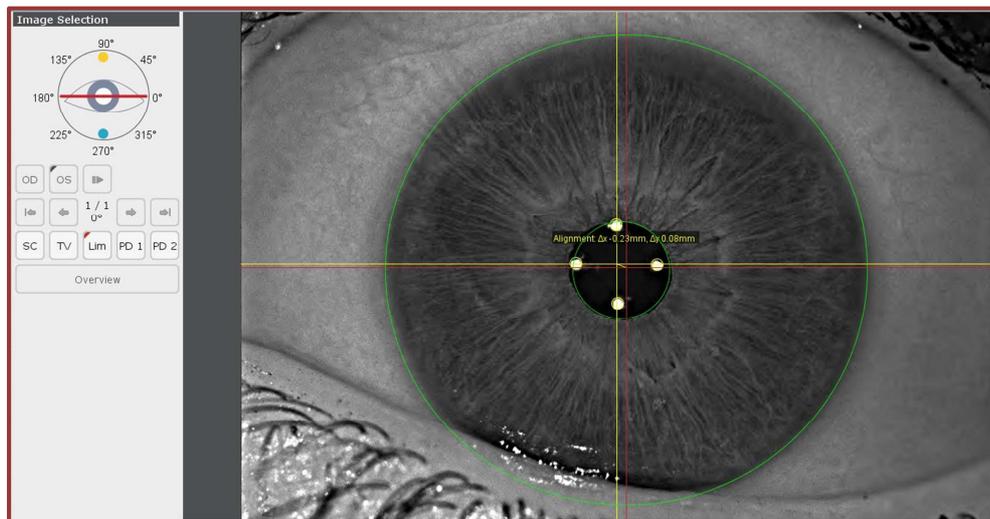


Figura 4: Límites que definen el volumen de cámara anterior.

- Diámetro corneal blanco-blanco: permite medir la distancia corneal de limbo a limbo analizando una escala digital de grises en la superficie ocular. Para asegurar la calidad de esta medida se verificó la calidad y el centrado de todas las tomas con la herramienta de software “verify”, excluyendo aquellas de mala calidad por descentramiento, fijación excéntrica o compresión palpebral (Figuras 5 y 6).



**Figura 5:** Ejemplo de medida de mala calidad, con descentramiento.



**Figura 6:** Ejemplo de medida de buena calidad, correctamente centrada.

Estudios recientes afirman que la tecnología que combina doble cámara de Scheimpflug con discos de plácido tiene buena fiabilidad y repetibilidad tanto en la medida de la forma corneal como en otros parámetros anatómicos tanto en pacientes sanos como en pacientes con queratocono.<sup>19,20</sup>

## 2. Biómetro IOL-Master Versión 5.4.4.0006 (Carl Zeiss Meditec)

Realiza biometrías oculares basándose en el principio físico de la interferometría. Concretamente utiliza un sistema conocido como *interferometría de coherencia parcial*, que realiza medidas sin contacto con el ojo, lo que resulta muy cómodo y seguro para el paciente.



Figura 7: Biómetro IOL-Master

Parámetros biométricos que mide:

- Longitud axial: distancia desde el vértice corneal hasta el epitelio pigmentario de la retina.
- Profundidad de cámara anterior: se basa en el principio de “sección óptica” a través de la cámara anterior. El ojo derecho se ilumina desde la derecha y el ojo izquierdo desde la izquierda, con un ángulo aproximado de 30 grados respecto al eje óptico. Mide desde el epitelio corneal hasta la cristaloides anterior.
- Diámetro corneal blanco-blanco: permite medir la distancia corneal de limbo a limbo analizando una escala digital de grises en la superficie ocular.
- Calidad de la medida WTW

### 5.5.2 Recogida de datos

De las bases de datos almacenadas en ambos instrumentos (Galilei e IOL-Master), para todos los pacientes se recogieron los siguientes datos (Tablas 2 y 3):

### Galilei G2-G4

- Parámetros queratométricos (dioptrías; D)
  - Mean K anterior (Tangencial)
  - Mean K posterior (Axial)
  - Sim K (Axial)
  - K central
  - K máxima
  - Total Corneal Power (astigmatismo)
- Parámetros paquimétricos (micras;  $\mu\text{m}$ )
  - CCT (espesor corneal central)
  - MCT (espesor corneal mínimo)
- Parámetros biométricos y de cámara anterior (milímetros; mm)
  - $\text{WTW}_{\text{G2-G4}}$  (diámetro corneal blanco-blanco)
  - ACV ( $\text{mm}^3$ ) (volumen de cámara anterior)
  - AQD (distancia entre endotelio y cristalino)
- Índices de probabilidad de queratocono:
  - KPI (%) (*Keratoconus Prediction Index*)
  - Kprob (%) (*Keratoconus Probability Index*)
  - PPK (%) (*Percent Probability of Keratoconus*)
  - I/S (D) (cociente potencia corneal Inferior/Superior)

**Tabla 2:** Datos recogidos de la base de datos del Galilei

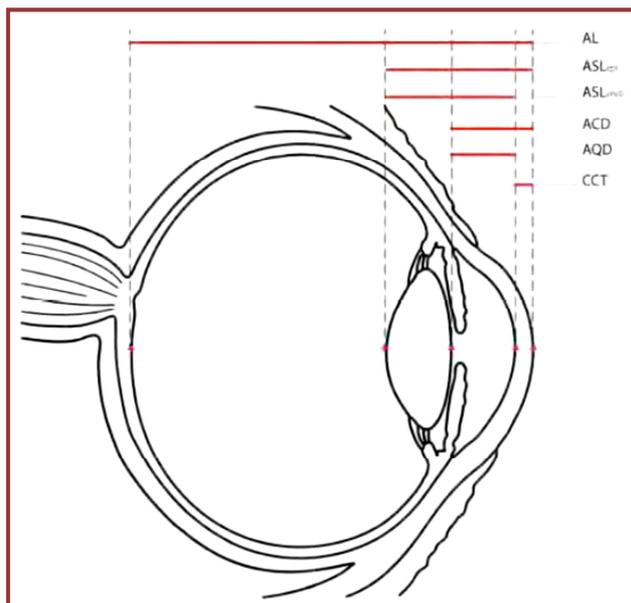
### IOL- Master

- Parámetros biométricos y de cámara anterior: (milímetros; mm)
  - AL (longitud axial desde superficie corneal hasta el epitelio pigmentario de la retina)
  - $WTW_{IOL-Master}$  (diámetro corneal blanco-blanco)
  - ACD (distancia entre epitelio y cristalino)
- Parámetros queratométricos (dioptrías; D)
  - $K1_{IOL-Master}$  (queratometría más plana)
  - $K2_{IOL-Master}$  (queratometría más curva)
  - $Kmedia_{IOL-Master}$  (queratometría media)

Tabla 3: Datos recogidos de la base de datos del IOL-Master

## 5.6 Medida indirecta de parámetros biométricos

Algunos parámetros se obtuvieron mediante cálculos a partir de otras variables. Las dimensiones de la cámara anterior se definen por varios parámetros <sup>21</sup> (Figura 8):



$AL_{IOL-Master} = Axial\ Length$  (Longitud axial)

$ASL = Anterior\ Segment\ Length.$   
(Longitud del segmento anterior)  
desde epitelio  $ASL_{epit}$   
desde endotelio  $ASL_{end}$   
A la cristaloides posterior.

$ACD_{IOL-Master} = Anterior\ Chamber\ Depth.$   
(Profundidad de la cámara anterior)  
Distancia desde el apex corneal  
hasta la superficie anterior del cristalino.

$AQD_{Galilei} = Aqueous\ Depth.$   
(Profundidad del humor acuoso)  
Distancia entre endotelio y cristaloides anterior.

$CCT_{Galilei} = Corneal\ central\ thickness$   
(Espesor corneal central)

Figura 8: Definición de parámetros biométricos.

Para poder comparar la profundidad de cámara anterior medida con el IOL-Master (ACD) desde la superficie epitelial y la profundidad del acuoso (AQD) desde endotelio medida con el Galilei, es necesario descontar al primero el grosor corneal central mediante la siguiente fórmula:

$$AQD_{\text{Galilei}} = ACD_{\text{IOL-Master}} - CCT_{\text{Galilei}}$$

Para conocer la distancia entre cristaloides anterior y epitelio pigmentario de la retina (es decir, incluyendo la cavidad vítrea y el grosor cristalino) se aplicó la siguiente fórmula:

$$\text{Distancia cristaloides anterior a epitelio pigmentario} = AL_{\text{IOL-Master}} - ACD_{\text{IOL-Master}}$$

En adelante nos referiremos a esta distancia como **DCEP** (milímetros).

### 5.7 Subgrupos de pacientes con queratocono

Los ojos de la muestra a estudio con fueron asignados a subgrupos de *grado de queratocono* según la severidad de la enfermedad establecida por la Clasificación de Amsler-Krumeich.<sup>11</sup>

### 5.8 Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software SPSS para Windows versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) y Microsoft Office Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA).

Se resumieron con medias y desviaciones típicas las variables numéricas, (que mostraron una distribución normal en el test de Kolmogórov-Smirnov) y con proporciones las cualitativas. Para contrastar diferencias en los diferentes grupos se utilizó un análisis tipo de ANOVA.

Se obtuvieron las representaciones de tipo Bland y Altman para evaluar la concordancia de las medidas con IOL-Master versus Galilei. Se calcularon los coeficientes de correlación intraclase para medir el grado de concordancia en las mediciones.

Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson y el de Spearman, dependiendo de las características de las variables, y su correspondiente p-valor para medir el grado de relación entre variables y contrastar la correspondiente hipótesis de existencia de relación lineal entre ellas.

Se consideraron estadísticamente significativos valores de  $p < 0,05$ .

## 6. Resultados

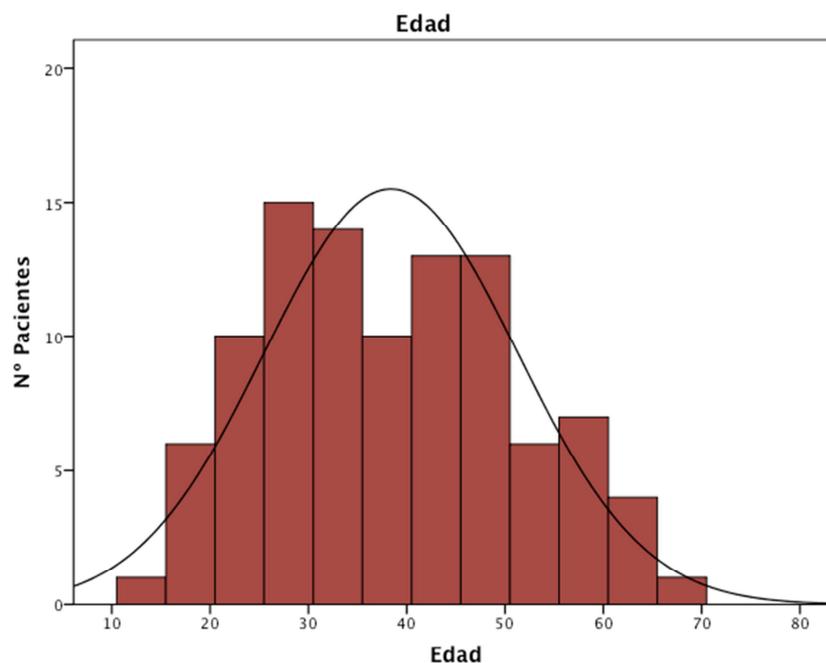
### 6.1 Base de datos Excel de pacientes con queratocono en el IOBA y el HCUV

Se creó una base de datos en software Microsoft Office Excel (Microsoft, Redmond, Washington, USA) que incluyó el número de historia, nombre y edad de 119 pacientes diagnosticados de queratocono en el IOBA y HCUV entre Diciembre de 2012 y Junio de 2014.

### 6.2 Descripción demográfica de la muestra a estudio

Para el estudio se incluyeron un total de 100 ojos de 100 pacientes (32 procedentes del Área Clínica del IOBA y 68 procedentes de la Unidad de Córnea del HCUV).

La muestra estaba formada por 59 hombres y 41 mujeres. La edad de la muestra tuvo una distribución normal, con una media de edad para el conjunto de los pacientes de 38,39 años  $\pm$  12,87 DE, en un rango de entre 13 y 68 años de edad. Gráfica 1.



Gráfica 1: Distribución por edad

Del total de la muestra, un 13% de los pacientes referían antecedentes familiares de queratocono, no encontrándose correlación en esta muestra entre el grado de queratocono y la presencia de antecedentes familiares positivos ( $p=0,65$ ). Tabla 4.

	Subclínico <i>n</i> =12 ojos	Grado I <i>n</i> =33 ojos	Grado II <i>n</i> =30 ojos	Grado III <i>n</i> =21 ojos	Grado IV <i>n</i> =4 ojos
<b>Antecedentes familiares de queratocono</b>	16,7%	15,2%	16,7%	4,8%	0%

**Tabla 4:** Porcentajes de antecedentes familiares de queratocono para cada grupo de severidad.

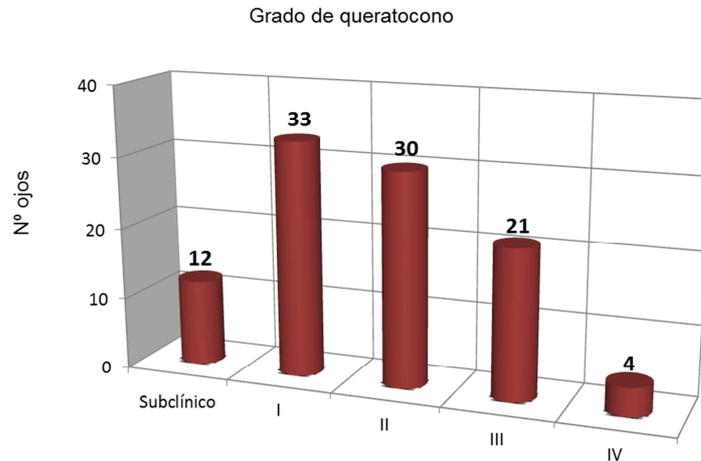
El 91% de los pacientes presentaban queratocono bilateral, aunque en diferente grado de evolución para cada ojo.

Para el estudio se seleccionó por el método aleatorio simple un solo ojo de cada paciente, con la excepción de los 18 pacientes que presentaban antecedentes quirúrgicos en uno de los ojos (queratoplastia, *cross-linking* o segmentos intraestromales). En estos pacientes se incluyó en el estudio el ojo no intervenido quirúrgicamente. El 55% fueron ojos derechos y el 45% ojos izquierdos.

### 6.3 Distribución de los ojos con queratocono en subgrupos según su grado de severidad

Se distribuyeron los ojos en subgrupos siguiendo la clasificación de severidad del queratocono de Amsler-Krumeich.<sup>11</sup>

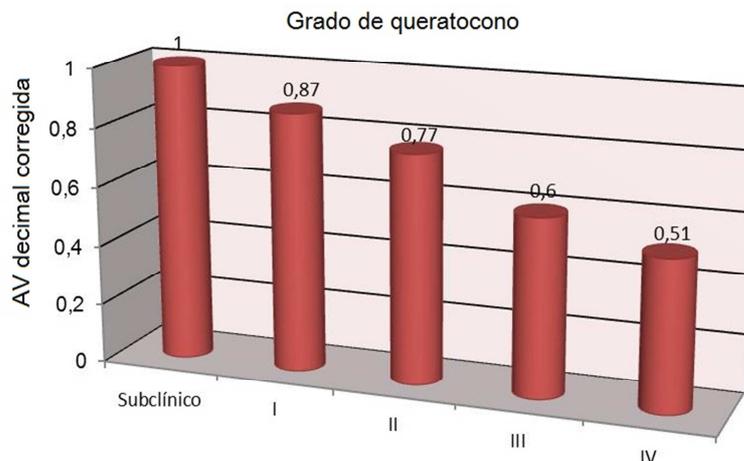
La distribución resultante de menor a mayor severidad fue la siguiente: queratocono fruste o subclínico 12 ojos, grado I: 33, grado II: 30, grado III: 21, grado IV: 4. Gráfica 2.



**Gráfica 2:** Distribución en subgrupos de queratocono según el grado de severidad

#### 6.4 Afectación clínica (visual y morfológica) según el grado de severidad del queratocono, en función de la agudeza visual y los hallazgos en la biomicroscopía de polo anterior

Para cuantificar la afectación clínica visual en los ojos con queratocono se estableció la agudeza visual con la mejor corrección (lentes de contacto o gafas). La media de agudeza visual decimal fue de  $0,78 \pm 0,24$  DE (Tabla 5). Se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre el grado de queratocono y la agudeza visual ( $p < 0,05$ ). Observándose claramente como disminuye la agudeza visual conforme aumenta el grado de severidad de la enfermedad. Gráfica 3.



**Gráfica 3:** Distribución de la agudeza visual corregida, según el grado de queratocono

Afectación clínica morfológica: a mayor grado de queratocono aumentó el porcentaje de hallazgos positivos en la biomicroscopía de polo anterior. Mientras que en los ojos con grado I, solo un 30,3% de pacientes presentaban signos clínicos (estrías de Vogt y/o anillo de Fleischer), en el grupo grado IV, estos hallazgos estaban presentes en el 100% de los pacientes.

## 6.5 Descripción de parámetros refractivos de la muestra a estudio

Se recogieron de la historia clínica los datos referentes a las variables de refracción subjetiva (AVcc, esfera y cilindro) y objetiva (astigmatismo total corneal medido con el Galilei).Tabla 5.

Con el test ANOVA se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para todos los parámetros refractivos ( $p < 0,01$ ).

Se encontró correlación significativa inversa entre el equivalente esférico y el grado de queratocono ( $r = -0,75$ ,  $p < 0,001$ ).

Parámetros refractivos	Medias (DE)
	[rango] n=100 ojos
AVcc (decimal)	0,78 (0,24) [0,05 a 1]
Esfera (D)	-4,66 (4,74) [-20,0 a +4,00]
Cilindro (D)	-3,40 (2,29) [-10,00 a 0,00]
Equivalente esférico (D)	-6,36 (5,03) [-23,00 a +3,13]
Astigmatismo TCP(D) Galilei	2,97 (2,52) [0,36 a 19,66]

**Tabla 5:** Medias de los parámetros refractivos de toda la muestra

## 6.6 Descripción de parámetros queratométricos de la muestra a estudio

En la Tabla 6 se muestran los valores de queratometría corneal medios medidos tanto con IOL-Master como con Galilei.

Parámetros queratométricos Dioptrias (D)	Medias (DE) [rango] n=100 ojos
<b>K1</b> IOL-Master	45,63 (3,80) [38,27 a 56,72]
<b>K2</b> IOL-Master	49,27 (4,99) [41,62 a 67,23]
<b>Kmedia</b> IOL-Master	47,45 (4,26) [ 40,28 a 61,19]
<b>Sim K (Axial)</b> Galilei	47,31 (3,90) [41,04 a 60,20]
<b>Astigmatismo TCP</b> Galilei	2,97 (2,52) [0,36 a 19,66]
<b>Mean K anterior (Tangencial)</b> Galilei	45,55(2,56) [37,97 a 45,55 ]
<b>Mean K posterior (Axial)</b> Galilei	-6,89 (0,84) [-8,97 a -5,50]
<b>K central</b> Galilei	46,26(3,01) [39,95 a 55,27]
<b>K máxima</b> Galilei	53,84(6,60) [44,23 a 92,99 ]

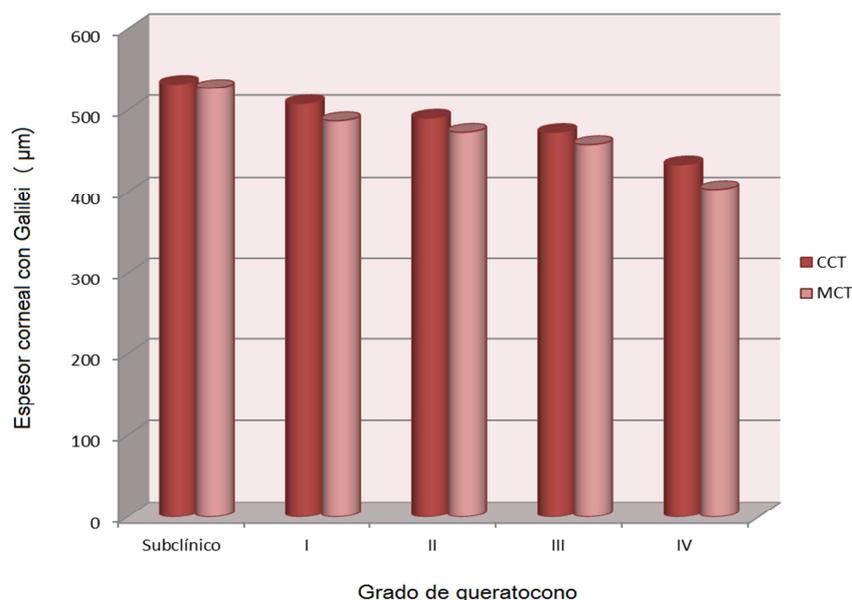
**Tabla 6:** Medias de los parámetros queratométricos de toda la muestra

## 6.7 Descripción de parámetros de paquimetría corneal medida con el Galilei de la muestra a estudio. Análisis de correlación entre espesor corneal y grado de queratocono

Se analizaron los valores medios de la paquimetría corneal referidos a grosor central de la córnea (CCT) y grosor mínimo (MCT) para todos los grupos. Tabla 7. Se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre el grado de queratocono y el grosor corneal ( $p < 0,05$ ), observándose claramente como disminuye la paquimetría medida con el Galilei conforme aumenta el grado de severidad de la enfermedad.

Medias de subgrupo	Subclínico (DE) [rango] n=12 ojos	Grado I (DE) [rango] n=33 ojos	Grado II (DE) [rango] n=30 ojos	Grado III (DE) [rango] n=21 ojos	Grado IV (DE) [rango] n=4 ojos
<b>CCT</b> ( $\mu\text{m}$ )	<b>532,25</b> (31,07) [485 a 579]	<b>507,97</b> (38,90) [438 a 598]	<b>490,17</b> (41,96) [426 a 565]	<b>472,76</b> (31,41) [400 a 527]	<b>433,50</b> (31,65) [393 a 470]
<b>MCT</b> ( $\mu\text{m}$ )	<b>527,08</b> (27,3) [484 a 571]	<b>487,03</b> (52,90) [349 a 590]	<b>473,0</b> (24,11) [369 a 562]	<b>457,95</b> (31,53) [386 a 508]	<b>403,25</b> (24,11) [378 a 432]

**Tabla 7:** Medias de valores paquimétricos en córneas con queratocono según el grado de severidad



**Gráfica 4:** Disminución del espesor corneal central (CCT) y el espesor corneal mínimo (MCT) según el grado de severidad de queratocono

## Subespecialidad Oftalmológica en Cirugía Refractiva 2013- 2014

Se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre el espesor corneal central medido con el Galilei (CCT) y el grado de queratocono ( $r = -0,45$ ,  $p = 0,034$ ). Gráfica 4. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa para discriminar los ojos del grupo de queratocono subclínico de los del grupo Grado I ( $p = 0,57$ ) Tabla 8.

Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de queratocono subclínico y todos los demás grupos con respecto al espesor corneal mínimo medido con el Galilei (MCT) ( $p < 0,05$  para todos los grupos).

P-valor para diferencias con el grupo subclínico	Grado I <i>n</i> =33 ojos	Grado II <i>n</i> =30 ojos	Grado III <i>n</i> =21 ojos	Grado IV <i>n</i> =4 ojos
CCT ( $\mu\text{m}$ )	0,57	0,01	<0,01	<0,01
MCT ( $\mu\text{m}$ )	<b>0,047</b>	<b>0,02</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla 8:** Significación estadística de las diferencias paquimétricas entre el grupo de queratocono subclínico y los demás grupos.

### 6.8 Análisis de índices topográficos de probabilidad de queratocono (KPI, Kprob, PPK e I/ S)

Se compararon cuatro índices topográficos de probabilidad de queratocono (KPI, Kprob, PPK e I/S). Tabla 9. Todos ellos mostraron una media en niveles muy por encima de la normalidad: KPI, Kprob, PPK > 23% e I-S > 1,4 D.

Índices topográficos <sup>Galilei</sup> de probabilidad de queratocono	Medias (DE) [rango] <i>n</i> =100 ojos
<b>KPI (%)</b> (Keratoconus Prediction Index)	99,96 (34,68) [0 a 100]
<b>Kprob (%)</b> (Keratoconus Probability Index)	89,92 (32,35) [0,5 a 100]
<b>PPK (%)</b> (Percent Probability of Keratoconus)	76,75 (38,25) [0,4 a 100]
<b>I/S (Dioptrías)</b>	7,17 (4,49) [0,36 a 25,48]

**Tabla 9:** Índices de topográficos de probabilidad de queratocono

## 6.9 Descripción de parámetros biométricos de la muestra de ojos a estudio

En la Tabla 10 se muestran los valores biométricos medios medidos con IOL-Master y Galilei, y el parámetro DECP (distancia entre la cristaloides anterior y el epitelio pigmentario de la retina) calculado con la fórmula:

$$DCEP = LA_{IOL-Master} - ACD_{IOL-Master}$$

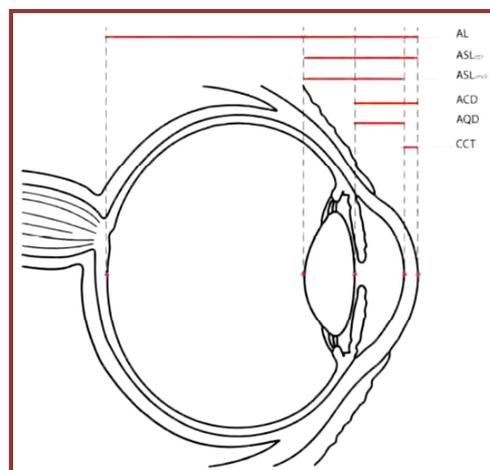


Figura 8

Parámetros biométricos del globo ocular	Medias (DE) [rango] n=100 ojos
AL (mm) IOL-Master	<b>24,83</b> (1,62) [21,11 a 30,92]
DCEP (mm)	<b>21,11</b> (1,51) [17,09 a 26,83]
ACV (mm <sup>3</sup> ) Galilei	<b>141,13</b> (29,98) [71 a 212]
AQD(mm) Galilei	<b>3,28</b> (0,36) [2,33 a 4,07]
ACD (mm) IOL-Master	<b>3,72</b> (0,35) [2,57 a 4,49]

Tabla 10: Medias de parámetros biométricos del globo ocular para los ojos con queratocono

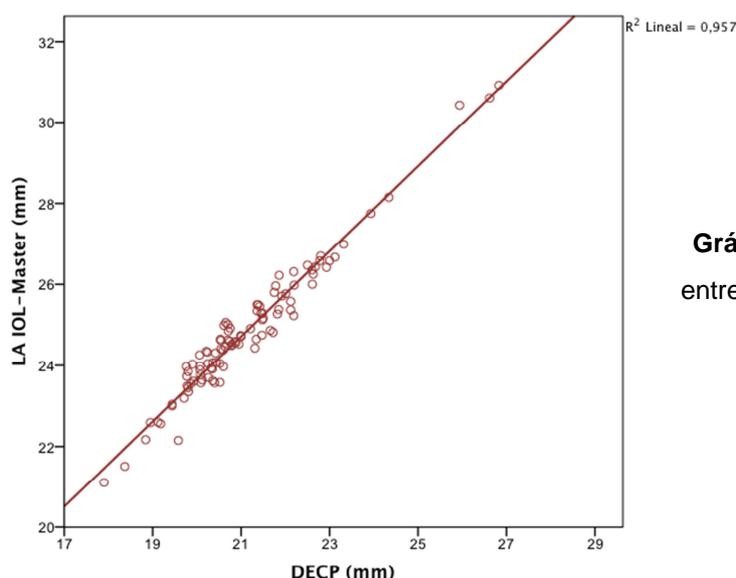
## 6.10 Análisis de correlación entre parámetros biométricos y grado de queratocono

No se encontró ninguna correlación entre la severidad del queratocono y los parámetros de medida de la cámara anterior: ACD ( $p=0,42$ ), AQD ( $p=0,43$ ) ACV ( $p=0,41$ ). Tabla 11. Se encontró una correlación positiva entre el grado de queratocono y la longitud axial, que resultó ser estadísticamente significativa ( $r= 0,56$   $p=0,006$ ), (Gráfica 5) así como entre el grado de queratocono y la longitud calculada entre la cristaloides anterior y el epitelio pigmentario de la retina DCEP ( $r= 0,57$   $p=0,005$ ) Gráfica 6.

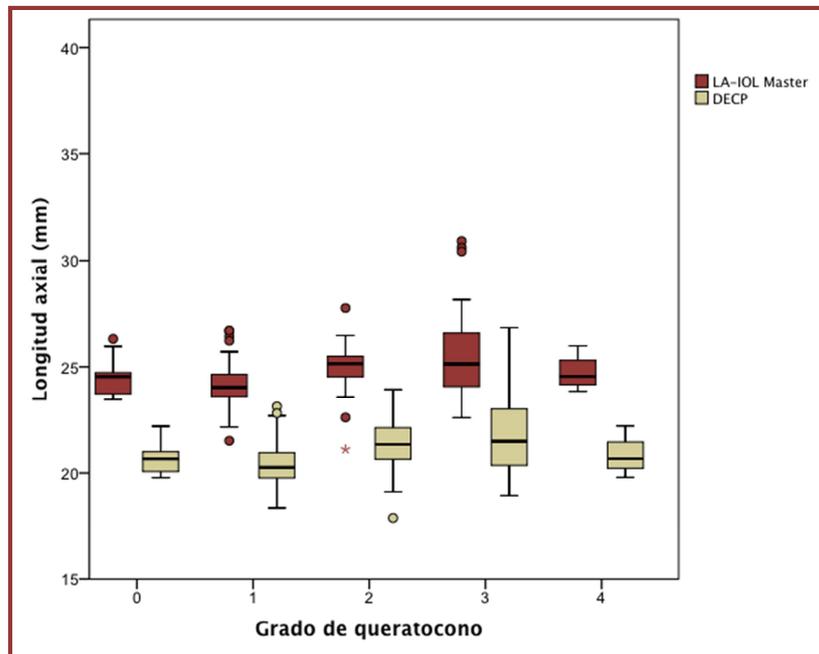
	Subclínico (DE) [rango] <i>n</i> =12	Grado I (DE) [rango] <i>n</i> =33	Grado II (DE) [rango] <i>n</i> =30	Grado III (DE) [rango] <i>n</i> =21	Grado IV (DE) [rango] <i>n</i> =4	{ <i>r</i> } p-valor
<b>AL (mm)</b> IOL-Master	24,48(0,9)	24,18(1,27)	25,03(1,22)	25,80(2,4)	24,73(0,89)	{0,56} 0,006
<b>ACD (mm)</b> IOL-Master	3,79(0,27)	3,69(0,38)	3,72(0,38)	3,70(0,3)	3,89(0,11)	0,42
<b>DCEP (mm)</b>	20,69 (0,75)	20,49(1,13)	21,31(1,18))	22,1 (2,2)	20,84 (0,9)	{0,57} 0,005

**Tabla 11:** Medias de parámetros biométricos según el grado de severidad de queratocono.

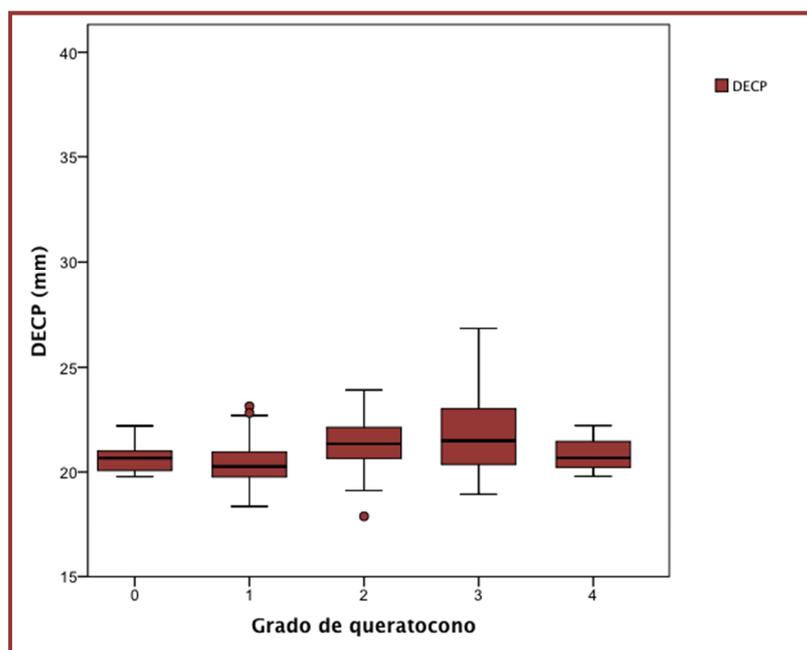
Para determinar si existe una clara correlación entre LA-IOL Master y DCEP en los ojos con queratocono, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson porque ambas muestra tenían una distribución normal. El coeficiente de correlación fue 0,978, siendo  $p<0,001$ .



**Gráfica 5:** Correlación lineal entre la LA y el DCEP en mm



**Gráfica 6:** Distribución de la Longitud Axial medida con IOL-Master (LA-IOL Máster) según el grado de queratocono (0= Subclínico, 1,2,3,4= Grados I,II,III,IV de Amsler-Krumeich)<sup>11</sup>



**Gráfica 7:** Distribución del parámetro DCEP según el grado de queratocono

## 6.11 Análisis comparativo de las medidas queratométricas y biométricas del IOL-Master versus Galilei

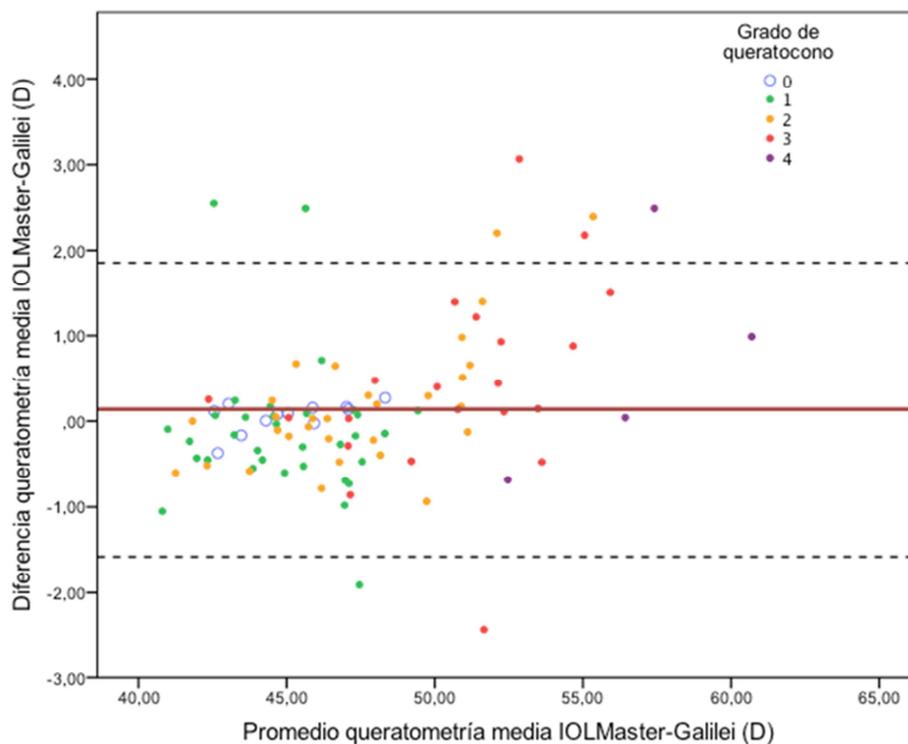
### 6.11.1 Medidas de queratometría corneal

En la Tabla 12 se muestran los valores queratométricos medios principales medidos con IOL-Master y Galilei.

K (Dioptías)	Medias (DE) [rango]
	n=100 ojos
<b>K Media</b> IOL-Master	47,45 (4,26) [40,28 a 61,19]
<b>SimK</b> Galilei	47,31 (3,90) [41,04 a 60,2]

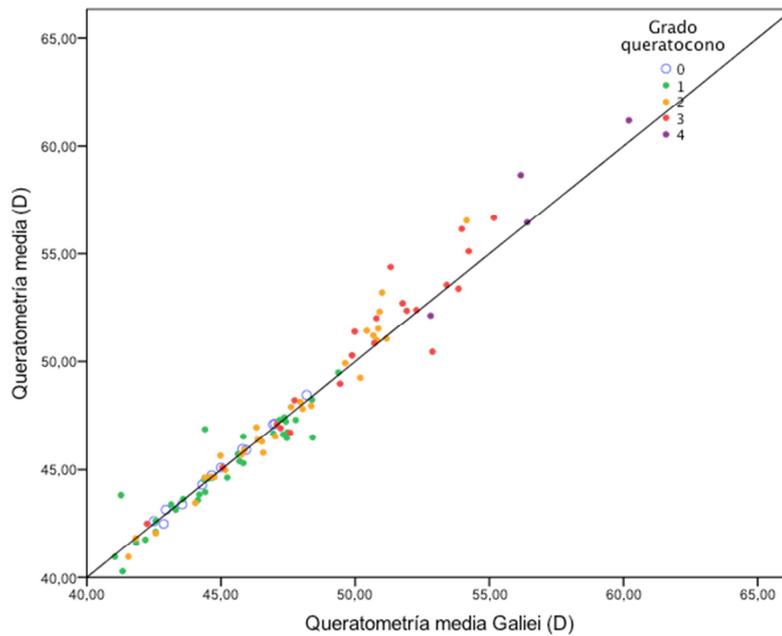
**Tabla 12:** Medias de queratometría (K) en dioptías con IOL-Master vs Galilei

La diferencia de medias respecto a la queratometría fue de 0,14 D. Gráfica 8.



**Gráfica 8:** Diferencias en la queratometría corneal medida con Galilei vs IOL-Master

Para la queratometría con IOL-Master y con Galilei, el coeficiente de correlación intraclase para la concordancia entre los dos procedimientos para calcular la queratometría (media de la K más plana y la K más curva) fue de 0.962, indicando una buena concordancia entre ellos. Gráfica 9.



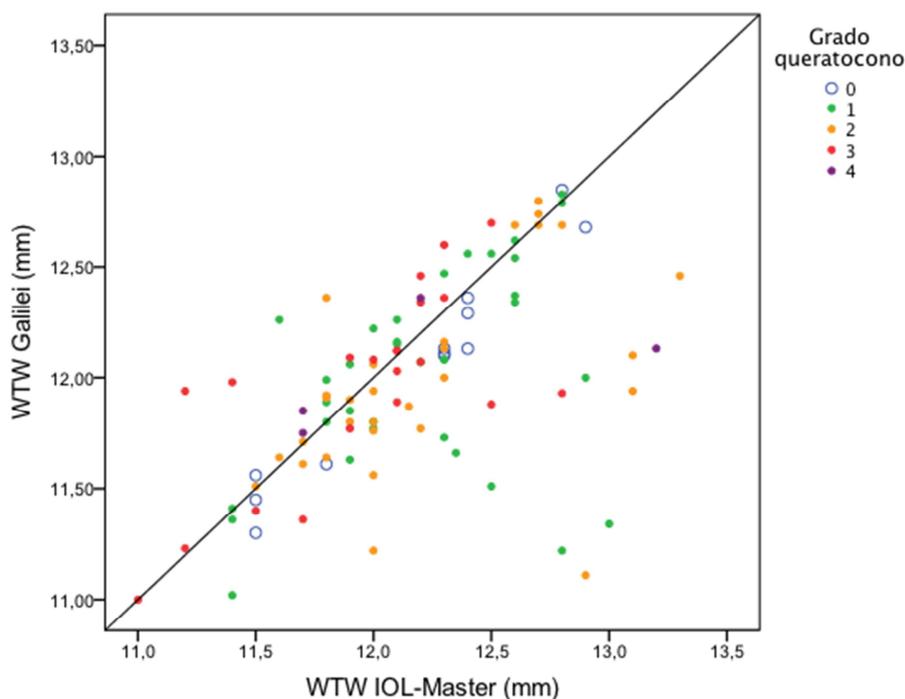
**Gráfica 9:** Queratometría corneal medida con Galilei vs IOL-Master

### 6.11.2 Medidas de diámetro corneal blanco-blanco (WTW)

El IOL-Master estimó el diámetro corneal WTW en una media de 12,15 mm ( $\pm 0,48$  DE), frente a la media de 11,99 mm ( $\pm 0,30$  DE) del Galilei (Tabla 12) y ésta diferencia fue significativa.

Medias (DE) [rango]	
n=100 ojos	
WTW (mm)	12,15 (0,48)
IOL-Master	[11,0 a 13,3]
WTW (mm)	11,99 (0,44)
Galilei	[11,00 a 12,85]

**Tabla 12:** Medias de distancia blanco-blanco (WTW)



**Gráfica 10:** Diámetro corneal WTW medido con Galilei vs IOL-Master

El coeficiente de correlación fue de 0,56 indicando una insuficiente concordancia entre ambos instrumentos para estimar el diámetro blanco-blanco (WTW). Gráfica 10.

### 6.11.3 Medidas de la profundidad de la cámara anterior

La profundidad de la cámara anterior medida con el IOL-Master desde el epitelio, no es directamente comparable con el parámetro AQD (profundidad del acuoso) que puede medirse con el topógrafo Galilei, como puede verse en el esquema de la Figura 6. Para hacer una comparativa entre ambos instrumentos fue necesario eliminar el factor del grosor corneal central mediante la siguiente fórmula:

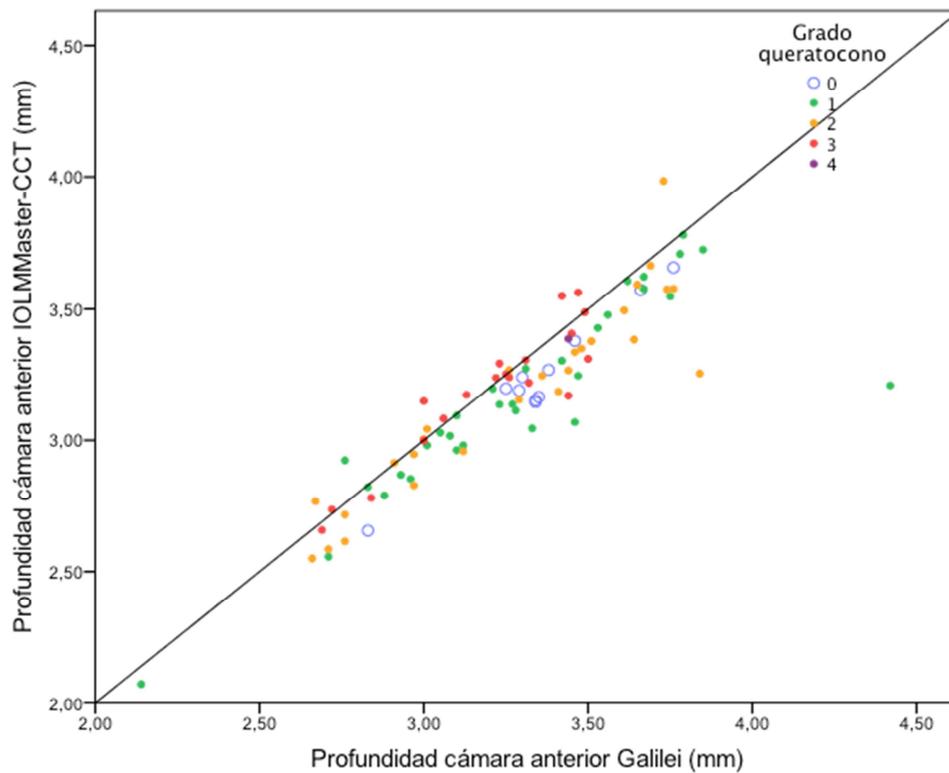
$$AQD_{\text{Galilei}} = ACD_{\text{IOL-Master}} - CCT_{\text{Galilei}}$$

El Galilei midió la AQD con una media de 3,28 mm ( $\pm 0,36$ DE) para todos los ojos de la muestra. La media de la profundidad de la cámara anterior con la fórmula ( $ACD_{\text{IOL-Master}} - CCT_{\text{Galilei}}$ ) fue 3,23 mm ( $\pm 0,34$ ).

	Medias (DE) [rango]
	<i>n</i> =100 ojos
<b>AQD(mm)</b> Galilei	<b>3,28</b> (0,36) [2,14 a 4,42]
<b>ACD (mm)</b> IOL-Master	3,72 (0,35) [2,57 a 4,49]
<b>CCT (<math>\mu</math>m)</b> Galilei	475 (42,8) [393 a 598]
<b><math>ACD_{\text{IOL-Master}} - CCT_{\text{Galilei}}</math></b> (mm)	<b>3,23</b> (0,34) [2,07 a 4,00]

**Tabla 13:** Medias de los parámetros de medida de la cámara anterior

En la mayoría de los casos la medida directa de la AQD con el Galilei fue mayor que la calculada de forma indirecta. Gráfica 11. Esta diferencia fue de media 0,05 mm ( $\pm 0,02$  DE).



**Gráfica 11:** Profundidad de cámara anterior desde endotelio medida con Galilei (AQD) versus medida indirecta  $ACD_{IOL-Master} - CCT_{Galilei}$

El coeficiente de correlación intraclase para la concordancia entre los dos procedimientos para medir la profundidad de cámara anterior desde endotelio fue de 0,83 indicando una alta concordancia entre ellos. Las mediciones están sesgadas en el sentido de observar valores más altos para el Galilei ( $p < 0.001$ ).

## 7. Discusión

---

El queratocono es una enfermedad poco frecuente en la población general, pero su prevalencia aumenta entre los pacientes candidatos a cirugía refractiva.<sup>3</sup>

La característica histopatológica más destacada en el queratocono es la alteración de la estructura del colágeno en el estroma corneal,<sup>1</sup> que en la mayoría de los casos se produce de forma bilateral y a menudo se asocia con alteraciones en la estructura del colágeno en otros órganos.<sup>1</sup> Parece pues biológicamente plausible la hipótesis de que el colágeno presente en la esclera<sup>15</sup> también pueda verse afectado en estos pacientes.

Por lo tanto la alteración de las propiedades biomecánicas de la córnea y la esclera, aumentando su elasticidad, podría alterar los parámetros biométricos en los pacientes con queratocono y por lo tanto no sería suficiente con caracterizar las alteraciones corneales sino que habría que valorar el globo ocular en su conjunto, de la forma más completa posible y mediante varios instrumentos, como establece la hipótesis que sentó la base de este trabajo.

La principal dificultad que se encontró a la hora de llevar a cabo este estudio fue el reclutamiento de los pacientes. Hasta 2012 el topógrafo de que disponía el área clínica del IOBA había sido el Orbscan II (Bausch & Lomb, Claremont, CA). Dado que el topógrafo Galilei no fue instalado en el IOBA hasta finales de 2012, no se reclutó ningún paciente cuya última visita fuera anterior a esas fechas, ya que estudios recientes concluyen que las diferencias existentes entre las medidas de Orbscan II y Galilei hacen que no puedan ser considerados equivalentes.<sup>22,23</sup>

De los casi 180 pacientes con queratocono preseleccionados inicialmente en el listado del Galilei, la mayoría fueron excluidos porque no se les había realizado biometría con IOL-Master en ninguna de sus visitas y no fue posible realizarla durante el tiempo que duró este estudio. En cualquier caso, dicha revisión del listado sirvió para crear una base de datos de pacientes con queratocono que podrá ser usada para futuros proyectos de investigación clínica en el IOBA.

Sobre las medidas de la topografía corneal con Galilei, para la selección de los ojos con queratocono topográfico no existe ningún criterio, ni combinación de ellos, 100 % sensible y específico en diagnóstico de queratocono por lo que se requiere un alto índice de sospecha y comprensión de la topografía por parte del clínico. Sin embargo los índices de Rabinowitz y Klyce/Maeda<sup>1</sup> han sido verificados por diversos autores como un sistema válido de despistaje de ojos con queratocono.<sup>18,24</sup> Los resultados de este estudio coincidieron con la bibliografía existente, en cuanto a la sensibilidad de los índices topográficos para hacer despistaje de ojos con queratocono, ya que en todos los índices topográficos de probabilidad de queratocono del Galilei analizados en este estudio las medias fueron claramente patológicas.

Los pacientes fueron distribuidos en subgrupos (Subclínico, Grado I, Grado II, Grado III y Grado IV) según los criterios de la Clasificación de Amsler-Krumeich<sup>11</sup>. El hecho de que el grupo IV incluyera pocos pacientes pudo deberse a que entre los criterios de exclusión estaban las cicatrices corneales que dificultaran la medida biométrica, y eso es una característica clínica típica del grado IV.

Sobre las medidas realizadas con el IOL-Master, hay que tener en cuenta que aunque este instrumento se utiliza principalmente para medidas de longitud axial, también puede medir profundidad de cámara anterior, el blanco-blanco y los radios corneales (Queratometría). Para ésta última, en este estudio demostró una buena fiabilidad de medida queratométrica respecto al Galilei.

El diámetro corneal blanco-blanco (medido manualmente, con biómetros y con topógrafos) se ha utilizado en muchos aspectos de la oftalmología, sobre todo para el estudio previo al implante de lentes intraoculares fáquicas.<sup>27</sup>

A pesar de ello, el IOL-Máster no es la mejor medida para establecer la distancia exacta sulcus-sulcus, ya que con ese fin existen métodos más precisos, como la BMU (Biomicroscopía Ultrasónica), pero que presenta los inconvenientes de ser incómoda para el paciente y no estar disponible en la clínica diaria habitual. Es por ese motivo en el presente estudio, el diámetro corneal blanco-blanco fue medido con el IOL-Master y el Galilei.

Dado que el estudio se realizó de forma retrospectiva, las biometrías con IOL-Master fueron realizadas por distintos, aunque experimentados, operadores. Aunque hubiera sido deseable que todas las medidas las hubiera realizado un mismo investigador, la literatura existente afirma que el IOL-Master tiene una buena repetibilidad y que a diferencia de los biómetros ultrasónicos, es poco operador-dependiente.<sup>28</sup>

Respecto a las diferencias encontradas en la medida del diámetro corneal con IOL-Master y con Galilei, los resultados del estudio fueron concordantes con la literatura previa existente. Las medias fueron homogéneas para ambos grupos con cada instrumento, se observó que el diámetro corneal estimado por el IOL-Master era mayor<sup>27</sup> que con el Galilei para casi todos los pacientes.

Respecto al grosor corneal, medido con el Galilei, de media, ambos valores paquimétricos (CCT y MCT) se encontraron disminuidos en los ojos con queratocono, lo que ya está descrito en la bibliografía clásica.<sup>1</sup> Así mismo se encontró una correlación negativa estadísticamente significativa entre el espesor corneal central (CCT) y el grado de queratocono ( $r = -0,45$ ,  $p = 0.033$ ). En relación al análisis comparativo del espesor corneal se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el parámetro de espesor corneal mínimo (MCT) del grupo de queratocono subclínico respecto al resto de grupos, lo cual quizá podría tener aplicaciones en un diagnóstico temprano de la patología ectásica.

Por lo tanto, a la vista de estos resultados, podemos afirmar, que si bien la paquimetría es un buen indicador para el diagnóstico del queratocono, no es un criterio absoluto de modo aislado, ya que hay excepciones puntuales descritas en la literatura reciente de casos de queratoconos incipientes-moderados en ojos con espesor corneal mínimo de más de 600 micras, lo que resta valor a la paquimetría, a favor de la importancia de los cambios en la biomecánica de la córnea en la aparición y progresión de esta patología.<sup>15</sup>

Respecto a los valores biométricos de cámara anterior (ACD, ACV y AQD) para poder comparar la profundidad de la cámara anterior medida con el IOL-Master desde el epitelio con la AQD del Galilei, fue necesario restar a la ACD

del IOL-Master el factor del grosor corneal central. En la comparación de los resultados, la medida directa con el IOL-Master y la indirecta mediante la fórmula de cálculo, resultaron ser muy similares para todos los pacientes, hecho que ya ha sido verificado por otros autores.<sup>29</sup>

El presente estudio sí se encontró una correlación positiva ( $p=0,006$ ) entre el grado de queratocono y la longitud axial, y entre el grado de queratocono y la distancia cristaloides anterior epitelio pigmentario de la retina ( $p=0,005$ ) lo que sugiere una elongación del ojo, a expensas fundamentalmente del polo posterior<sup>30</sup> conforme va progresando el queratocono. Sin embargo, dado el tamaño muestral en el presente estudio, este resultado estadístico debe ser interpretado con prudencia. Sería deseable un estudio con mayor tamaño muestral para tener mayor potencia estadística.

Este resultado tiene diversas implicaciones clínicas, ya que aunque actualmente existen tratamientos corneales para frenar la progresión del queratocono en la córnea,<sup>58</sup> no los hay para frenar la progresión en el polo posterior, si la hubiera.

Esta asociación, puede sugerir que una córnea y esclera más deformable que está sometida a mayor presión según la Ley de Laplace, tendrá a su vez mayor debilidad en la lámina cribosa, lo que puede llevar a una mayor predisposición a daño glaucomatoso como ya apuntan algunos estudios.<sup>10</sup>

Una limitación del presente trabajo fue que dado que el IOL-Master no proporciona una medida del grosor del cristalino,<sup>25</sup> la longitud de la cámara vítrea que se acuñó como DCEP (distancia cristaloides anterior epitelio pigmentario), hubo de incluir el grosor del cristalino, y lo ideal hubiera sido lo contrario. Por otro lado, la naturaleza retrospectiva del estudio ha limitado la disposición de valores biométricos de longitud axial en todos los pacientes preseleccionados, y por tanto el tamaño muestral definitivo de los sujetos incluidos en el estudio.

## 8. Conclusiones

---

### CONCLUSIÓN PRINCIPAL

- La severidad del grado del queratocono no solo afecta a parámetros refractivos y morfológicos de la córnea, sino también a aspectos biométricos del resto del dioptrio ocular.

### CONCLUSIONES EN RELACIÓN A LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Por un lado, los índices topográficos para detección de queratocono generados por el topógrafo Galilei, demuestran una buena sensibilidad como sistema de despistaje de queratocono. Sin embargo, la paquimetría corneal, pese a mostrar una capacidad discriminativa muy marcada, no puede ser utilizada de modo aislado y absoluto para diagnosticar el queratocono ni su severidad, sino integrada con otros parámetros también útiles.
- Respecto a la intercambiabilidad de las medidas obtenidas con IOL-Master versus Galilei:
  - La medida de queratometría central (Kmedia) obtenida con el IOL-Máster y con el Galilei resultan equiparables clínicamente en ojos con queratocono.
  - La medida del diámetro corneal blanco-blanco obtenida con el sistema IOL-Master sobreestima aquella calculada con el topógrafo Galilei de forma sistemática.
  - Los parámetros biométricos de la cámara anterior medidos con el biómetro IOL-Master y con el topógrafo Galilei resultan intercambiables. Además, la presencia de queratocono no parece ser un factor que modifique la precisión de dicha medida.

## 9. Bibliografía

---

1. Rabinowitz YS. *Keratoconus*. Surv Ophthalmol 1998; 42:297–319.
2. Han-Born Fam, FRCSE, Kooi-Ling Lim, BOptom. *Corneal elevation indices in normal and keratoconic eyes*. J Cataract Refract Surg 2006 Aug; 32: 1281-1286.
3. Varssano D, Kaiserman I, Hazarbassanov R. *Topographic Patterns in Refractive Surgery Candidates*. Cornea 2004; 23: 602-7.
4. Sharma N, Singhvi A, Sinha R, et al.. *Reasons for not performing LASIK in refractive surgery candidates*. J Refract Surg 2005;21:496–8.
5. Ertan A, Muftuoglu O. *Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups*. Cornea 2008 Dec;27(10):1109-13.
6. Rabinowitz YS. *The genetics of keratoconus*. Ophthalmol Clin North Am. 2003;16:607–620.
7. Del Monte DW, Kim T. *Anatomy and physiology of the cornea*. J Cataract and Refract Surg 2011;37:588-98.
8. Grytz R, Fazio MA, Girard MJ, Libertiaux V, Bruno L, Gardiner S, Girkin CA, Crawford Downs J. *Material properties of the posterior human sclera*. J Mech Behav Biomed Mater. 2013 Apr 20.
9. Sherwin T, Brookes NH. *Morphological changes in keratoconus: pathology or pathogenesis*. Clin Experiment Ophthalmol. 2004; 32(2):211-7.
10. Cahane M, Bartov E. *Axial length and scleral thickness effect on susceptibility to glaucomatous damage: A theoretical model implementing Laplace's law*. Ophthalmic Res 1992;24:280-84.

11. Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, Igarashi A. *Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification*. Br J Ophthalmol. 2014 Apr;98(4):459-63.
12. Piñero DP, Nieto JC, Lopez-Miguel A. *Characterization of corneal structure in keratoconus*. J Cataract Refract Surg. 2012 Dec;38(12):2167-83.
13. Eye Banking Statistical Report. (2008) Eye Bank Association of America, Washington, DC.
14. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, et al. *Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics*. J Cataract Refract Surg. 2011 Mar;37(3):552-68.
15. Palko JR, Iwabe S, Pan X, Agarwal G, Komáromy AM, Liu J. *Biomechanical properties and correlation with collagen solubility profile in the posterior sclera of canine eyes with an ADAMTS10 mutation*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Apr 12;54(4):2685-95..
16. McMonnies CW. *Quo vadis older keratoconus patients? Do they die at younger ages?* Cornea. 2013 Apr;32(4):496-502.
17. Park do Y, Lim DH, Chung TY, Chung ES. *Intraocular lens power calculations in a patient with posterior keratoconus*. Cornea. 2013 May;32(5):708-11.
18. Holladay JT. *Keratoconus detection using corneal topography*. J Refract Surg. 2009 Oct;25(10 Suppl):S958-62.
19. Aramberri J, Araiz L, Garcia A, Illarramendi I, Olmos J, Oyanarte I, Romay A, Vigara I. *Dual versus single Scheimpflug camera for anterior segment analysis: Precision and agreement*. J Cataract Refract Surg. 2012 Nov;38(11):1934-49.

20. Tomidokoro A, Oshika T, Amano S, Higaki S, Maeda N, Miyata K. *Changes in anterior and posterior corneal curvatures in keratoconus.* Ophthalmology. 2000 Jul;107(7):1328-32.
21. Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ *Anterior segment biometry: a study and review of resolution and repeatability data.* J Refract Surg. 2012 Jul;28(7):509-20.
22. Crawford AZ, Patel DV, McGhee CN *Comparison and repeatability of keratometric and corneal power measurements obtained by Orbscan II, Pentacam, and Galilei corneal tomography systems.* Am J Ophthalmol. 2013 Jul;156(1):53-60.
23. Rao SN, Raviv T, Majmudar PA, Epstein RJ. *Role of Orbscan II in screening keratoconus suspects before refractive corneal surgery.* Ophthalmology. 2002 Sep;109(9):1642-6.
24. John AK, Asimellis G. *Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases.* Clin Ophthalmol. 2013;7:1539-48.
25. Kielhorn I, Rajan MS, Tesha PM, Subryan VR, Bell JA. *Clinical assessment of the Zeiss IOLMaster.* J Cataract Refract Surg 2003; 29:518–522.
26. Sheng H, Bottjer CA, Bullimore MA. *Ocular component measurement using the Zeiss IOLMaster.* Optom Vis Sci 2004; 81:27–34.
27. Martin R, Ortiz S, Rio-Cristobal A. *White-to-white corneal diameter differences in moderately and highly myopic eyes: partial coherence interferometry versus scanning-slit topography* J Cataract Refract Surg. 2013 Apr;39(4):585-9.
28. Findl O, et al. *Influence of operator experience on the performance of ultrasound biometry compared to optical biometry before cataract surgery.* J Cataract Refract Surg. 2003 Oct;29(10):1950-5.

29. Patel RP, Pandit RT. *Galilei Dual Scheimpflug Analyzer with IOLMaster*. J Ophthalmol. 2012;2012:430249.
30. Touzeau O, Scheer S, Allouch C, Borderie V, Laroche L. *The relationship between keratoconus and axial myopia*. J Fr Ophtalmol. 2004 Sep;27(7):765-71.

# Anexo 1: Consentimiento informado



Consentimiento informado: *Estudio de parámetros biométricos en pacientes con queratocono topográfico.*

D/dña \_\_\_\_\_

con DNI \_\_\_\_\_ y años de edad residente en \_\_\_\_\_ manifiesto que he sido informado/a por Clara Marcos sobre los siguientes aspectos respecto a mi participación en el estudio arriba mencionado:

1. Mi participación en este estudio es de forma voluntaria
2. Acepto que se me realicen las exploraciones oftalmológicas y optométricas necesarias para el desarrollo del estudio.
3. He podido realizar preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el estudio.
4. He hablado con el equipo investigador abajo firmante.

Por lo que declaro que todas mis dudas y preguntas han sido aclaradas, que he comprendido que mi participación es voluntaria y que comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos. Por ello doy mi consentimiento para participar en el estudio.

En Valladolid, a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201

Firma del sujeto

Firma del Testigo

Firma del investigador

Estoy de acuerdo en que mis datos personales relativos a este trabajo sean almacenados, procesados electrónicamente y transmitidos, con propósitos de análisis de los datos derivados de este estudio. Doy mi consentimiento para que el personal autorizado del IOBA o las autoridades sanitarias revisen que el estudio se está llevando a cabo de manera correcta e inspeccionen mi historial referente a mi colaboración en el mismo.

Así mismo autorizo a mi investigador a que revele la información necesaria recogida en el estudio para que pueda ser procesada, sin que revele mi identidad.

Fecha

