



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

Grado en Óptica y Optometría

MEMORIA TRABAJO FIN DE GRADO TITULADO

Desarrollo de un modelo multicapa de la
córnea con herramientas de diseño óptico y
su aplicación en miopía

Presentado por Ángel del Pozo Velasco

Tutelado por: M. Carmen Martínez García
Pablo Pérez Merino

Tipo de TFG: Revisión X Investigación

En Valladolid a, 29 de mayo de 2021

ÍNDICE

Resumen.....	1
1.-Introducción.....	2
1.1. Hipótesis	4
1.2. Objetivos	4
1.3. Justificación.....	4
2.-Material y métodos	5
2.1. Modelo multicapa de cornea	5
2.2. Análisis óptico	7
2.3. Modelo de ojo en paciente de miopía magna	8
3.-Resultados	9
3.1. Estado del arte: espesor corneal y epitelial (centro y periferia).....	9
3.2. Modelo multicapa de córnea: radios y asfericidades.....	9
3.3. Validación de los modelos multicapa de córnea	10
3.4. Impacto de la córnea en el desarrollo de la miopía.....	11
3.5. Modelo de ojo de miopía magna.....	12
4.-Discusión	14
5.-Conclusiones	16
6.-Bibliografía	16

Resumen

Durante el crecimiento del ojo existe un acople entre las potencias de la córnea y cristalino y la longitud axial, es decir, la distancia focal se va ajustando para proporcionar la mejor calidad óptica. Sin embargo, hay ocasiones en las que este mecanismo de acople falla y se desarrolla un error refractivo, siendo la miopía uno de los errores de refracción más comunes. A pesar de su alta prevalencia, todavía desconocemos las razones de la miopía. Estudios recientes han asociado los cambios axiales en pacientes miopes con cambios estructurales en la zona anterior de la esclera y en la córnea periférica; pero los resultados descritos no se han mostrado concluyentes y a día de hoy desconocemos el papel que desempeña la córnea, principal elemento refractivo del ojo, en la progresión de la miopía.

En el presente Trabajo de Fin de Grado se ha desarrollado un modelo multicapa de córnea, utilizando herramientas matemáticas y de diseño óptico, con el fin último de estudiar el impacto de la córnea en el desarrollo de la miopía. Los modelos se generaron con los datos morfológicos de la córnea y epitelio en la zona central y periférica utilizando los datos experimentales de distintas publicaciones científicas y de dos pacientes con miopía magna. Los resultados obtenidos muestran que el impacto de los cambios geométricos y estructurales de la córnea sobre el error refractivo son mínimos (menor de 0.1 dioptría) y su contribución se considera residual en desarrollo de la miopía.

Palabras clave: córnea, miopía, diseño óptico, asfericidad, óptica visual

Abstract:

During ocular growth the eye balances optical changes with its increasing axial length to ultimately achieve emmetropia. However, in the presence of degraded image quality this tuning mechanism fails and the eye continues to grow in the axial dimension, resulting in myopia. Despite high prevalence and much research, the mechanisms underlying the development of myopia are unknown. Recent studies indicate that the changes in the anterior sclera and corneal periphery are associated with an axial modification in increasing levels of myopia; but these changes were not conclusive and, to date, the potential role of the cornea in myopia development is not fully understood.

In this study, a multilayer corneal model based on morphological data from the literature was developed to study the impact of the cornea in the development of myopia. The models were also generated with real data measured in two high-myope patients. The results show that the impact of the geometrical and structural changes of the cornea on the refractive error are minimal (less than 0.1 diopters) and their contribution could be considered residual in the development of myopia.

Keywords: cornea, myopia, optical design, asphericity, visual optics

1.- Introducción

El ojo humano es un sistema óptico con unas prestaciones increíbles, no solo es capaz de formar una imagen nítida en la retina, sino que además tiene la habilidad de enfocar a distintas distancias con una calidad optimizada. Sin embargo, el ojo dista de ser un sistema óptico perfecto ya que irregularidades en la córnea o el cristalino y alteraciones en su alineamiento con la retina suponen un claro deterioro en la calidad visual, siendo las imperfecciones oculares predominantes el desenfoque (miopía e hipermetropía) y el astigmatismo. De estas imperfecciones oculares, la miopía ha adquirido proporciones de problema de Salud Pública en algunas zonas urbanas del sudeste asiático, como Singapur, Seúl o Hong Kong, donde el 80-90% de los adolescentes son miopes. En Europa la incidencia de miopía es menor, pero su crecimiento ha sido exponencial en los últimos años y, aproximadamente, la mitad de los jóvenes son ya miopes [1-5].

La prevención y la corrección de la miopía requiere un conocimiento de los mecanismos de su desarrollo. Aunque existe una predisposición genética a la miopía, cada vez parece más claro que las condiciones ambientales (baja exposición a la luz natural o realización de trabajo en tareas cercanas) están detrás de este aumento en la prevalencia de la miopía [6,7]. No obstante, todavía existe un debate abierto sobre si hay un proceso activo visualmente guiado en el desarrollo de la miopía o si un desajuste entre los componentes ópticos y el aumento de la longitud axial del ojo son un primer indicador de progresión de miopía [8-15].

Hay evidencia en modelos animales de que el desenfoque afecta al crecimiento del ojo, donde una degradación en la percepción de la imagen produce niveles elevados de miopía axial [16-18]. Además de una mayor longitud axial en el ojo miope [19], también se han descrito cambios estructurales en la parte posterior de la esclera [20,21] y, recientemente, se ha observado que estos cambios de forma y estructura también suceden en su parte anterior, en la zona de transición córneo-escleral [22-25].

La esclera en sujetos miopes es más delgada que en emétopes y biomecánicamente más inestable, fruto de una mayor desorganización de las fibras de colágeno y un menor número de ellas, estos cambios biomecánicos son los que parecen facilitar el crecimiento axial del ojo en el desarrollo de la miopía [22,23]. En este aspecto, es necesario remarcar que la esclera se sobrepone sobre la córnea en su margen de unión y que estudios publicados con los últimos desarrollos de topografía corneo-escleral (incluyendo el mapeado de espesor en centro y periferia de la córnea, tanto de epitelio como de estroma) han relacionado cambios morfológicos en la córnea periférica con el error refractivo [25]. Sin embargo, estos estudios no se han mostrado concluyentes, ya que algunos describen un mayor grosor del epitelio y del estroma en la córnea periférica en pacientes miopes [26-31] pero otros estudios no han observado cambios en la geometría o espesor de la córnea [32-36]. Puesto que la córnea es el principal elemento refractivo del ojo y su integridad estructural y organización determina gran parte de la calidad óptica del sistema visual, es preciso estudiar los cambios estructurales con gran nivel de detalle para determinar su posible implicación en el crecimiento axial y en el desarrollo de la miopía.

La córnea posee una estructura anatómica relativamente simple pero con una exquisita organización interna de sus capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio. Básicamente, la córnea está compuesta por agua, fibras de colágeno dispuestas de manera ordenada y queratocitos [37,38], pero es necesario entrar en más detalle en sus tres capas celulares (epitelio, estroma y endotelio) y definir sus características ópticas en términos de curvatura, espesor e índice de refracción, como se detallará a continuación.

El *epitelio* está compuesto por 5-6 capas en el que se encuentran tres tipos de células (basales, cilíndricas y aladas), presenta una membrana basal compuesta de colágeno tipo III, IV y VII, proteoglicanos y laminina y tiene un espesor aproximado de 55 micras (μm) en el centro de la córnea. Por su parte, el *estroma* representa el 90% del espesor total de la córnea (450-500 μm en el centro en córneas no patológicas) y está compuesto primordialmente por una matriz lamelar de pequeño diámetro y altamente organizada de fibras de colágeno de tipos I y V, a la que se suma una matriz de proteoglicanos cuya función es mantener el espacio interfibrilar uniforme. Además, en el estroma, se encuentran los fibroblastos especializados de la córnea, los queratocitos. La disposición de las lamelas varía según su localización: en la parte anterior del estroma presentan una disposición oblicua y un mayor entrecruzamiento, mientras que en la parte posterior las lamelas presentan una mayor regularidad y orden, orientándose en las direcciones superior-inferior y nasal-temporal. En la zona limbar, se localiza un anillo de fibras de colágeno, el cual es responsable de aportar la fuerza mecánica que mantiene la curvatura corneal, y cuyo grosor es de 1.5 a 2.0 mm. Esta estructura, que se debe a la disposición circunferencial y al giramiento de las fibras de colágeno, es la responsable del mayor espesor en la periferia. Por último, como capa más interna, se encuentra el *endotelio*, compuesto por una monocapa de células planas hexagonales de unos 5 μm de espesor [37-41].

La superficie anterior de la córnea, la interfaz entre el aire y la superficie anterior del epitelio (despreciando el menisco lagrimal, pues, ópticamente hablando, es una lamina plano-paralela a la superficie epitelial) aporta una potencia paraxial de alrededor de +48 dioptrías (D), su potencia positiva se debe a su geometría y la diferencia de índice de refracción entre la córnea (1.37, aproximadamente) y el aire (1.00); mientras que la superficie posterior de la córnea, correspondiente a la superficie posterior del endotelio, tiene una potencia paraxial de -6 D. La potencia total de la córnea es de +42 D, lo cual supone un 70% del poder refractivo total del ojo. Esta gran contribución se debe a que el cambio de índice de refracción entre el aire y el epitelio, descrito antes, es el más pronunciado. Por lo general, la forma más común de sus superficies es la de una elipse prolata, es decir, que partiendo de la curvatura central, a medida que nos desplazamos hacia la periferia, se observa una disminución de la curvatura, o lo que es lo mismo, un aumento del radio de curvatura. Los valores promedio de las superficies anterior y posterior son: 7.87 ± 0.27 mm – radio, -0.18 ± 0.18 – asfericidad, Q (anterior); 6.54 ± 0.28 mm – radio, -0.38 ± 0.27 – asfericidad, Q (posterior) [42-45].

El espesor de la córnea no es uniforme a lo largo de su extensión, siendo significativamente más grueso en la periferia que en su centro: 53.7 μm en el centro y 56.2 μm a 1.5 mm del centro para el epitelio; 473 μm en el centro y, aproximadamente, 550 μm a 3 mm del centro para estroma [46]. Finalmente, en cuanto al índice de refracción, cada capa de la córnea tiene su propio índice: 1.401 ± 0.05 (epitelio), 1.38 ± 0.05 (estroma anterior) y 1.373 ± 0.01 (estroma posterior). Aunque también se han descrito valores promedio para el estroma de 1.369 ± 0.05 y para el complejo lágrima-epitelio de 1.432 [47].

Los últimos desarrollos en técnicas de imagen de topografía corneal de alta resolución espacial y temporal, como por ejemplo, el tomógrafo de coherencia óptica (OCT) de dominio espectral, han permitido la cuantificación tridimensional de la superficie y espesor de la córnea (tanto del epitelio como del estroma) y nos abre la puerta al desarrollo de un modelo multicapa de córnea donde podamos estudiar el impacto de su forma e índice de refracción en el desarrollo de la miopía.

1.1.-Hipotesis

En los últimos años se han descrito cambios estructurales en la zona anterior de la esclera asociados al ajuste axial. Estos cambios pueden ejercer tracción sobre la zona periférica de la córnea y modificar tanto la forma de sus superficies (asfericidad) como su estructura interna (índice de refracción), así que cabe preguntarse si el estroma, en particular, y la córnea en su conjunto sufre alguna modificación estructural en el desarrollo de la miopía y si esta modificación repercute significativamente en el error refractivo.

1.2.-Objetivos

El presente trabajo plantea como objetivo principal el desarrollo de un modelo multicapa de córnea utilizando herramientas matemáticas y de diseño óptico, con el fin último de estudiar el impacto de la córnea en el desarrollo de la miopía. Para ello, a partir de los datos experimentales descritos en publicaciones científicas de ojos emétopes y de ojos con distintos grados de miopía (leve, moderada y magna), se desarrollará una representación matemática de las tres capas celulares: epitelio, estroma y endotelio.

Asimismo, en este trabajo también se plantean los siguientes objetivos:

- (1) desarrollar un algoritmo que permita enlazar Matlab (Mathworks, Natick, MA) y ZEMAX (Focus Software, Tucson, AZ) para la generación automática de modelos ópticos basado en la representación matemática de las tres capas corneales;
- (2) evaluar el impacto de la asfericidad y del índice de refracción en los coeficientes de Zernike de desenfoque y aberración esférica;
- (3) analizar el cambio en potencia efectiva, efecto debido a la interacción de la aberración esférica y la potencia paraxial;
- (4) generar los modelos de ojo con datos reales de pacientes con alta miopía y estudiar para dichos casos los parámetros anteriores.

1.3-Justificación

El aumento galopante de las tasas de miopía nos insta a investigar los factores que intervienen en su desarrollo para así poder actuar sobre ellos y frenar esta pandemia refractiva. La posibilidad de combinar modelos personalizados de córnea y ojo, generados con los datos obtenidos a partir de los últimos desarrollos en técnicas de imagen (OCT), nos permite explorar el papel que juegan los elementos ópticos del ojo en el desarrollo de la miopía e incrementar la base en su conocimiento.

2.-Material y métodos

2.1-Modelo multicapa de córnea

En primer lugar, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en los siguientes buscadores de publicaciones científicas: Pubmed, Google Scholar y Elsevier. Se recopilaron aquellos artículos que reportaron los datos de error refractivo, espesor central y periférico del epitelio y de la córnea [28-31] y se descartaron aquellos que no contuviesen alguna de estas variables, así como los que presentaban estos valores en ojos patológicos (por ejemplo, queratocono) y en ojos tratados quirúrgicamente o con ortoqueratología.

A partir de los datos experimentales de los espesores de epitelio y el total de la córnea (o en su defecto estroma) en centro y periferia nasal (figura 1), se estimó el radio y la asfericidad de la interfaz epitelio-estroma y de la superficie endotelial. Para ello, siguiendo distintas publicaciones sobre ajuste de superficies [46,48], se consideró un modelo rotacionalmente simétrico ya que los cambios en espesor periférico presentarán una cónica con distinta asfericidad y, con ello, distinta aberración esférica. El modelo se completó considerando los valores promedio de radio y asfericidad publicados por Dubbelman et al. y Barbero [44-46] para la superficie anterior de la córnea (epitelio: $R=7.87$ mm; $k=-0.18$) y de radio para la superficie posterior ($R=6.53$ mm).

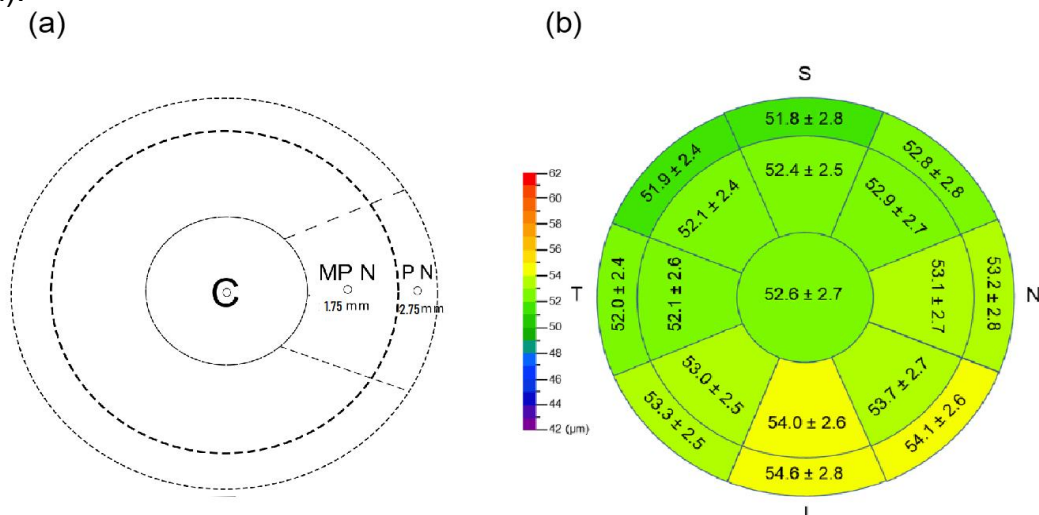


Figura 1. (a) Representación de las zonas del área corneal utilizadas para la reconstrucción de las superficies, donde C representa la zona central (área de 2 mm de diámetro), MP N la zona medio-periferia nasal situada a 1.75 mm del centro de la córnea y PN la zona periférica nasal situada a 2.75 mm del centro de la córnea. (b) Representación del mapa de espesor epitelial en uno de los pacientes incluidos en el estudio de Kim et al. [29].

Utilizando la ecuación 1 (standard ISO 10110, donde se omitió la serie polinomial), se realizó el ajuste con los datos del área nasal de cada grupo de su respectivo estudio.

$$\text{Ecuación 1: } s(r) = \frac{r^2}{R \left(1 + \sqrt{1 - (1 + \kappa) \frac{r^2}{R^2}} \right)}$$

Donde r denota la distancia radial al eje de rotación, $s(r)$ es la sagita en r , R es el radio de curvatura y κ es el coeficiente de asfericidad de dicha superficie. Tomando de punto de partida este formalismo, en la ecuación 2 se representa la variación de espesor centro-periferia.

$$\text{Ecuación 2: } e_{n,n+1}(r) = s_{n+1}(r) - s_n(r) + ec_{n,n+1}$$

Donde $e_{n,n+1}(r)$ es el espesor entre la capa enésima y la posterior, $s_n(r)$ es la sagita de la enésima superficie, $s_{n+1}(r)$ es la sagita de la superficie posterior a la enésima y $ec_{n,n+1}$ el espesor de centro entre la enésima superficie y la siguiente, todo esto referido a una distancia r del centro óptico.

Por lo tanto, para calcular la expresión analítica de las superficies del modelo multicapa, el problema se reduce a resolver el sistema no lineal de ecuaciones (sistema de ecuaciones 3) para $n=1$ y $n=2$.

$$\text{Sistema de ecuaciones 3: } \begin{cases} e_{n,n+1}(1.75) = s_{n+1}(1.75) - s_n(1.75) + ec_{n,n+1} \\ e_{n,n+1}(2.75) = s_n(2.75) - s_{n+1}(2.75) + ec_{n,n+1} \end{cases}$$

Para la obtención de los resultados se barajaron distintas posibilidades: (1) método de mínimos cuadrados por descenso de gradiente para hallar las funciones s_2 y s_3 que minimizaran la función de error para las variables κ tanto de la interfaz epitelio-estroma como de la superficie posterior; (2) la función *fsolve* del módulo de optimización de Matlab.

Para aplicar el método de mínimos cuadrados por descenso de gradiente se desarrolló un código en Matlab (figura 2) que minimizase la función de la suma del cuadrado de los errores a 1.75 y a 2.75 mm del centro (ecuación 4).

$$\text{Ecuación 4: } f(k) = \left(e_{n,n+1}(1.75) - \bar{e}_{n,n+1}(1.75) \right)^2 + \left(e_{n,n+1}(2.75) - \bar{e}_{n,n+1}(2.75) \right)^2$$

Donde f es la función de error, $e_{n,n+1}(r)$ denota el espesor a una distancia r del centro y $\bar{e}_{n,n+1}(r)$ denota el valor experimental de ese espesor a esa misma distancia. Esta función podría ser representada también por la sumatoria de los valores absolutos de los errores ya que el mínimo de esta función será el mismo que para la función de error definida previamente (ecuación 4), sin embargo, matemáticamente es más sencillo de manipular esta última.

Para minimizar la función basta con hallar el punto crítico, es decir, en el que su primera derivada sea 0 y su segunda derivada presente valor positivo. Para llegar a este mínimo sin emplear una solución analítica, se empleó como método numérico el algoritmo del descenso por gradiente, adaptado al caso de las funciones univariadas, reduciéndose a usar la primera derivada de la

función.

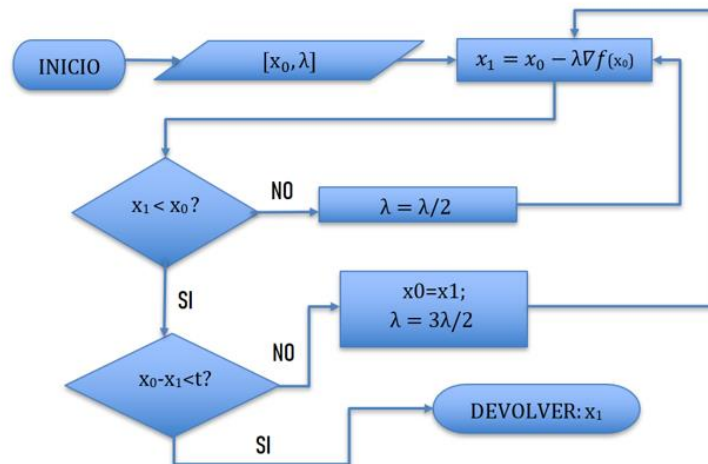


Figura 2. Diagrama de flujo que expone el proceso del algoritmo de descenso por gradiente. En el, se escoge un punto de partida del dominio de la función (x_0) y un salto (λ). Entonces, se aprovecha que el gradiente de la función en dicho punto indica el sentido de máximo crecimiento, y al ser una función continua, ha de ser cierto que se da el máximo decrecimiento en la misma dirección pero sentido opuesto. Dependiendo de si el siguiente término de la sucesión es menor que el anterior, se disminuye el salto para garantizar la convergencia, o se aumenta para aumentar la eficiencia del algoritmo. El bucle termina una vez la diferencia entre x_0 y x_1 es lo suficientemente pequeña, por debajo de una tolerancia (t).

2.2.-Análisis óptico

Se desarrolló un algoritmo para conectar Zemax y Matlab (utilizando el módulo MZDDE) con el objetivo de generar de forma automática los modelos multicapa de córnea y realizar el trazado de rayos. La figura 3 ilustra el diagrama de flujo del código desarrollado, donde se exportan las variables de un programa a otro a través de inputs matriciales y un bucle por cada caso. Las variables de entrada para el algoritmo fueron: radio y asfericidad de epitelio, estroma y endotelio; espesor central (epitelio y estroma); índices de refracción (aire: 1.0; epitelio: 1.401; estroma: 1.38 – 1.373; humor acuoso: 1.336); longitud de onda: 550 nm (correspondiente a la parte del espectro visible del verde); diámetro de pupila: 6 mm (ya que el tamaño de pupila promedio es de 5.5 mm en sujetos jóvenes entre 20 y 29 años en condiciones fotópicas). Se optimizó el sistema dejando como variable la distancia de la superficie posterior de la córnea (endotelio) y se analizaron los coeficientes de Zernike de desenfoque (Zernike Standard Coefficients: Z4) y aberración esférica (Zernike Standard Coefficients: Z11) y distancia focal del sistema (Thickness of Surface 3, endotelio). A modo de ilustración, en la sección de resultados se representará en algunos ejemplos el propio trazado de rayos sobre las superficies y el mapa de frente de onda. Finalmente, para el cálculo de la potencia refractiva se utilizó el resultado obtenido de potencia paraxial en cada modelo y el error refractivo de los coeficientes de Zernike (interacción de desenfoque y aberración esférica) de la definición descrita por Thibos (M) [49]:

$$\text{Ecuación 5: } M = \frac{-4\sqrt{3} * Z4 + 12\sqrt{5} * Z11}{R^2}$$

Donde Z_4 es el coeficiente de Zernike de desenfoque, Z_{11} el coeficiente de Zernike de aberración esférica y R es el radio de pupila.

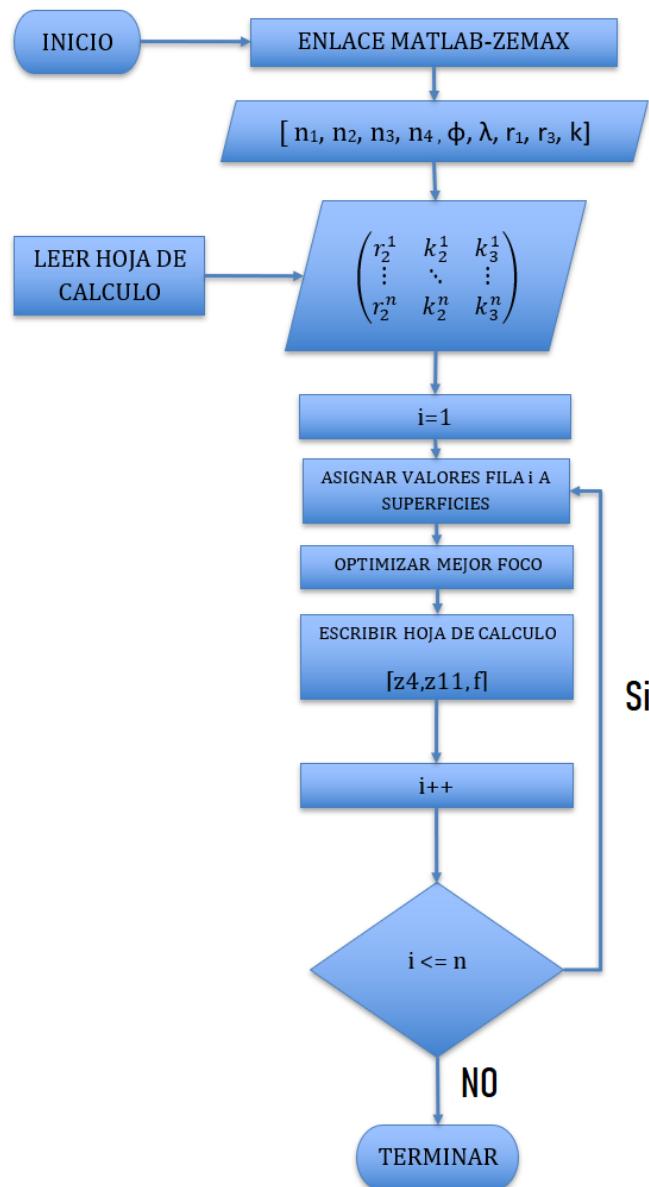


Figura 3. Diagrama de flujo que expone el proceso de comunicación entre matlab y zemax. La información de matlab a zemax se exporta por medio de inputs matriciales y un bucle por cada caso

2.3.-Modelo de ojo en paciente con miopía magna

Se generaron cuatro modelos de ojo basados en los parámetros oculares medidos en dos pacientes con miopía magna (paciente 1: -8D en ambos ojos, 30 años; paciente 2: -13.75D en ojo derecho, -9D en ojo izquierdo, 38 años). Además de los valores de radio y asfericidad de las superficies anterior y posterior de la córnea, se incorporaron al modelo los parámetros medidos de cristalino (radios de curvatura y espesor), la profundidad de cámara anterior y la longitud axial. Estos parámetros se midieron con el OCT CASIA2 (Tomey, Nagoya, Japan) y el biómetro IOL Master 700 (Carl Zeiss Meditec AG, Jena, Germany).

Para el cálculo del índice de refracción equivalente del cristalino en función de la edad (ecuación 6) se utilizó la ecuación descrita por Ulhorn [50]:

$$\text{Ecuación 6: } n = 1.415 - 0.000159 * \text{edad}$$

3.-Resultados

3.1-Estado del arte: espesor corneal y epitelial (centro y periferia)

En la tabla 1 se muestran los valores del espesor corneal descritos en la bibliografía y los grupos de estudio en función del error refractivo. En todos los estudios reflejados en la tabla, la técnica de medida utilizada para analizar el espesor en las capas de epitelio y estroma en el centro y periferia fue el tomógrafo de coherencia óptica (OCT) comercial RTVue (Optovue Inc, Fremont, CA). El espesor corneal en la periferia presentó valores más altos en todos los casos, en promedio estos valores fueron de $15.26 \pm 5.7 \mu\text{m}$ [rango: 14-31 μm] a 1.75 mm del centro y $32.52 \pm 10.06 \mu\text{m}$ [rango: 32-61 μm] a 2.75 mm del centro. Sin embargo, la variación de espesor epitelial fue en todos los estudios inferior a 3 μm , encontrándose este valor en los límites de resolución espacial de la técnica de imagen. Los valores descritos en la tabla serán la base para el desarrollo del modelo multicapa de córnea.

	Grupos de estudio	Espesor corneal centro	Espesor corneal medio-periferia	Espesor corneal periferia	Espesor epitelio centro	Espesor epitelio centro-periferia	Espesor epitelio periferia
Wang et al., 2015 [28]	#1: <5D	#1: 526±29	#1: 540±31	#1: 558±33	#1: 56±3.6	#1: 54±3.8	#1: 53±4.0
	#2: >6D	#2: 539±34	#2: 555±35	#2: 573±36	#2: 55±2.9	#2: 54±2.7	#2: 53±2.9
Kim et al., 2018 [29]	-2.2±1 D	538±33	558±33.2	580±35	52.6±2.72	52.9±2.40	53±2.27
B Kim et al., 2016 [30]	#1: <3D	#1: 544.1*	#1: 575.1	#1: 605*	#1: 53.9±3.9	#1: 53.7*	#1: 54.1
	#2: -3,-6 D	#2: 538.3	#2: 566	#2: 594.8	#2: 53.9±3.6	#2: 54.2	#2: 54.6
	#3: >-6D	#3: 527.0	#3: 551.9	#3: 579	#3: 52.5±3.3	#3: 52.5	#3: 52.8
Zhang et al., 2020 [31]	<5D	536.67±24	556.1±25	581.16±25	52.04±2.35	51.86±2.2	51.81±2.0

Tabla 1. Valores de espesor córnea y epitelio vs. error refractivo.

3.2-Modelo multicapa de córnea: radios y asfericidades

La tabla 2 muestra los valores de radio y asfericidad utilizados para el desarrollo del modelo multicapa de córnea a partir de los datos descritos en la bibliografía recogida. Para el radio de curvatura y asfericidad de la superficie del epitelio y el radio de curvatura de la superficie del endotelio se utilizaron los valores promedios descritos en la bibliografía para las superficies anterior y posterior de la córnea [44-46]. Los valores de radio de curvatura y asfericidades del estroma y endotelio se calcularon según la metodología descrita en la sección 2.1.

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
Epitelio			R: 7.87 k= -0.18	
Estroma	R= 7.97 (#1); 7.91 (#2) k= -0.166 (#1); -0.175 (#2)	R= 7.85 k= -0.182	R= 7.88 (#1); 7.85 (#2); 7.87 (#3) k= -0.176 (#1); -0.181 (#2); -0.178 (#3)	R= 7.88 k= -0.178
Endotelio	R= 6.53 (#1 y #2) K= -1.513 (#1); -1.505 (2)	R= 6.53 K= -1.466	R= 6.53 (#1, #2 y #3) K= -1.424 (#1); -1.435 (#2); -1.449 (#3)	R= 6.53 K= -1.478

Tabla 2. Valores de radio de curvatura (R) y asfericidad (k) de los modelos multicapa de córnea. Las unidades del radio de curvatura son milímetros. Modelo 1: Wang et al., 2015 [28]; Modelo 2: Kim et al., 2018 [29]; Modelo 3: B. Kim et al., 2016 [30]; Modelo 4: Zhang et al., 2020 [31].

3.3-Validación de los modelos multicapa de córnea

Se validó la precisión en la reconstrucción de los modelos multicapa con los parámetros calculados para las superficies de estroma y endotelio analizando el espesor de epitelio y de la córnea en la zona periférica a 1.75 mm y 2.75 mm de la centro. Las figuras 4 y 5 muestran la reconstrucción de los valores experimentales del espesor para las excentricidades de 1.75 y 2.75 mm. Como era esperable, el error medio de los modelos en la reconstrucción del epitelio fue de 0 μm tanto a 1.75 mm del centro como a 2.75 mm del centro. Esto se debe a la metodología empleada que impone la condición de que la función s_2 ha de ser interpoladora para esos puntos y que la variabilidad de los resultados en el epitelio no mostró cambios significativos. El error del estroma fue de $1.46 \pm 0.58 \mu\text{m}$ y $1.55 \pm 2.68 \mu\text{m}$ a 1.75 mm del centro y a 2.75 mm del centro, respectivamente.

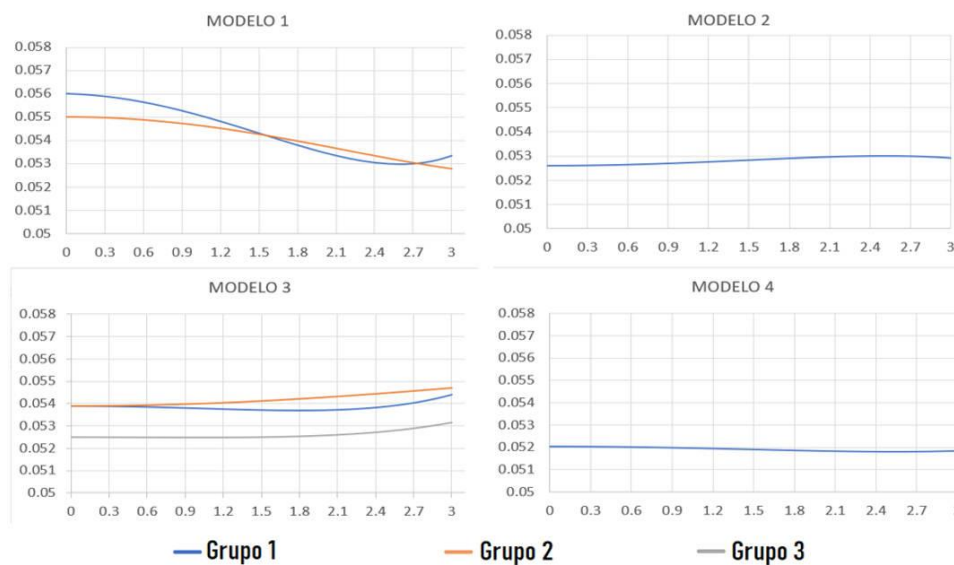


Figura 4. Función que describe el espesor del epitelio corneal para todos los modelos desarrollados.

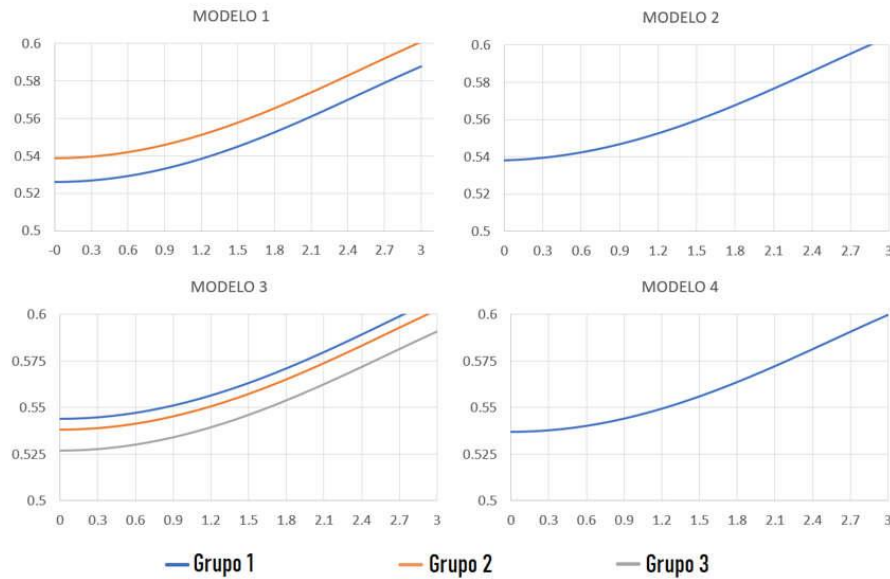


Figura 5. Función que describe el espesor de la córnea para todos los modelos desarrollados.

3.4-Impacto de la córnea en desarrollo de la miopía

Las figuras 6 y 7 muestran dos modelos de córnea multicapa generados con los resultados obtenidos en la tabla 2, con su correspondiente trazado de rayos, mapa de frente de onda generado con los términos de Zernike de desenfoque y aberración esférica y los valores numéricos representativos. En la figura 6 se ilustra el efecto de cambio de índice de refracción en estroma (1.38 vs 1.373) con los datos del modelo 2; mientras que la figura 7 muestra dos modelos característicos dos grupos distintos de miopía (modelo 3.1: <3D; modelo 3.3: >6D). En ambas figuras se aprecia un impacto residual de la córnea en el error refractivo, tanto por modificación en el índice de refracción del estroma como por la geometría corneal en grupos con distintos grados de miopía.

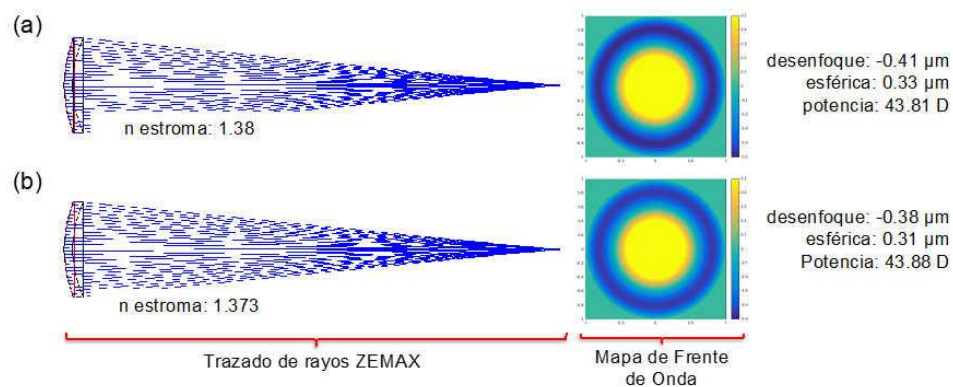


Figura 6. (a) Representación del trazado de rayos sobre el modelo multicapa 2 para el índice de refracción del estroma de 1.38, representación del mapa de frente de onda y análisis de datos: desenfoque, aberración esférica y potencia del modelo; (b) Representación del trazado de rayos sobre el modelo multicapa 2 para el índice de refracción del estroma de 1.373, representación del mapa de frente de onda y análisis de datos: desenfoque, aberración esférica y potencia del modelo.

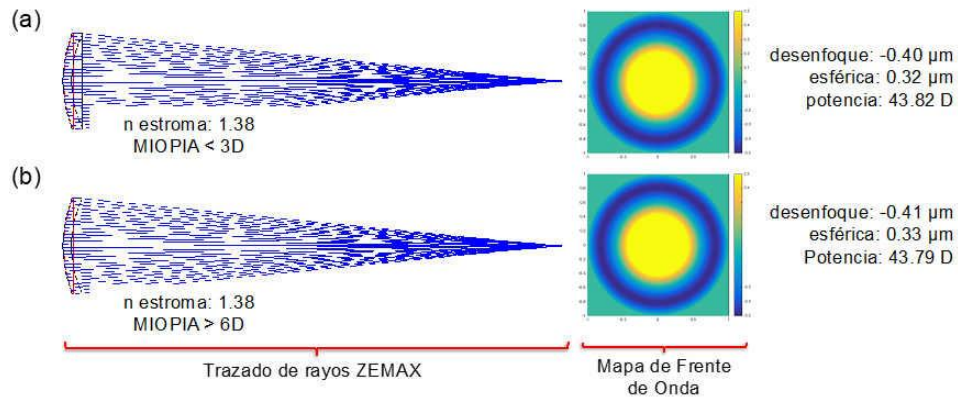


Figura 7. (a) Representación del trazado de rayos sobre el modelo multicapa 3.1 (miopía <3D), representación del mapa de frente de onda y análisis de datos: desenfoco, aberración esférica y potencia del modelo; (b) Representación del trazado de rayos sobre el modelo multicapa 3.1 (miopía >6D), representación del mapa de frente de onda y análisis de datos: desenfoco, aberración esférica y potencia del modelo.

La potencia efectiva promedio fue de 43.82 ± 0.02 D [rango: 43.79 – 43.85 D] ($n=1.38$) y 43.90 ± 0.02 D [rango: 43.87 – 43.93 D] ($n=1.373$), mostrando una diferencia asociada a un posible cambio de índice de refracción en el estroma de 0.08 ± 0.003 D, siendo este valor residual en comparación con la diferencia de error refractivo que presentan los modelos analizados. Asimismo, los términos de desenfoco y aberración esférica tampoco muestran cambios significativos entre los distintos modelos (diferencia promedio entre índices: $0.02 \mu\text{m}$ tanto el coeficiente de desenfoco como el de aberración esférica). Por lo tanto, estos resultados indican que los cambios geométricos de la córnea (radio y asfericidad de sus capas) y estructurales (índice de refracción) tienen un impacto mínimo en la progresión de la miopía.

3.5-Modelo de ojo de miopía magna: desenfoco, aberración esférica y potencia efectiva

Con el propósito de ampliar el análisis se desarrollaron cuatro modelos de ojo con los datos biométricos y refractivos de dos pacientes con miopía magna. En los modelos, además de los datos corneales (radios, asfericidades y espesor) se incluyeron los parámetros geométricos del cristalino (radios y espesor) y las distancias axiales de los elementos oculares (profundidad de cámara anterior y longitud axial) y se analizó el impacto de cambio de índice de refracción del estroma en la refracción. La figura 8 muestra el trazado de rayos en los ojos derechos de ambos sujetos, ya que son los que presentan la mayor diferencia de refracción (-8D vs. -13.75D). La tabla 3 muestra la refracción subjetiva, la longitud axial y los resultados de los modelos de ojo para los índices de refracción del estroma de 1.38 y 1.373 (aberración esférica, distancia axial en el mejor foco, potencia efectiva y error refractivo estimado).

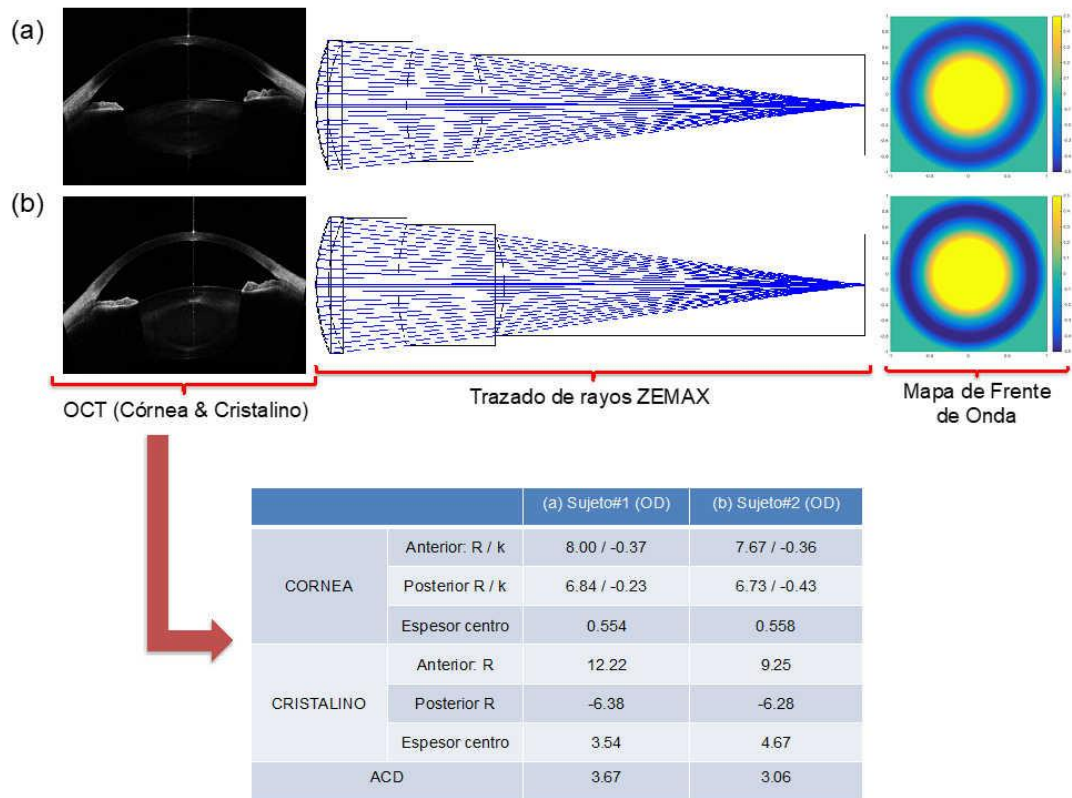


Figura 8. (a) Sección transversal del segmento anterior, representación del trazado de rayos sobre el modelo de ojo en el sujeto#1-OD (miopía -8D) y mapa de frente de onda; (b) Sección transversal del segmento anterior, representación del trazado de rayos sobre el modelo de ojo en el sujeto#2-OD (miopía -13.75D) y mapa de frente de onda. Además, en ambos casos se muestran los datos geométricos y biométricos de las medidas realizadas con OCT con las que se generaron los modelos de ojo.

	Rx (D)	Longitud Axial (mm)	Aberración Esférica (µm)	Distancia Focal (mm)	Potencia Efectiva (D)	Error refractivo – distancia focal(D)	Error refractivo – longitud axial (D)
#1 (OD)	-8.00	27.48	0.31 (n=1.38)	25.51 (n=1.38)	52.37 (n=1.38)	-2.26 (n=1.38)	-6.56
			0.32 (n=1.373)	25.45 (n=1.373)	52.48 (n=1.373)	-2.13 (n=1.373)	
#1 (OS)	-8.00	27.36	0.31 (n=1.38)	25.26 (n=1.38)	52.88 (n=1.38)	-2.27 (n=1.38)	-6.91
			0.31 (n=1.373)	25.20 (n=1.373)	53.00 (n=1.373)	-2.13 (n=1.373)	
#2 (OD)	-13.75	28.29	0.35 (n=1.38)	24.14 (n=1.38)	55.33 (n=1.38)	-2.32 (n=1.38)	-11.65
			0.35 (n=1.373)	24.11 (n=1.373)	55.41 (n=1.373)	-2.23 (n=1.373)	
#2 (OS)	-9.00	28.11	0.41 (n=1.38)	23.96 (n=1.38)	55.76 (n=1.38)	-2.21 (n=1.38)	-10.72
			0.41 (n=1.373)	23.92 (n=1.373)	55.84 (n=1.373)	-2.12 (n=1.373)	

Tabla 3. Resultados clínicos de dos sujetos con miopía magna y análisis de los parámetros ópticos en los modelos de ojo generados.

Como era de esperar por los resultados obtenidos en la sección anterior, un cambio de índice de refracción en estroma entre los valores descritos en la bibliografía (1.38 y 1.373) presenta un efecto residual tanto en el error refractivo [0.09 - 0.14 D] como en la potencia efectiva [0.08 - 0.13 D]. El error refractivo

de los modelos generados en ZEMAX muestra una discrepancia promedio con la refracción subjetiva de 1.58 ± 0.37 D [1.09 – 2.10 D], esta diferencia de dioptrías puede ser debida a la realización del cálculo con un índice homogéneo para el cristalino en lugar de un gradiente de índice y que no pudimos incorporar al modelo las asfericidades de las superficies del cristalino, al no tener sus valores. Por último, se optimizó la magnitud de índice de refracción en el estroma para que los modelos generados ajustaran su distancia con la longitud axial del ojo. El valor resultante fue de 1.652 (OD) y 1.644 (OS) para el sujeto#1 y 2.23 (OD) y 2.26 (OS) para el sujeto#2, siendo estos valores incompatibles con una hipotética reestructuración estromal provocada por los cambios estructurales de la esclera en la parte anterior.

4.-Discusión

En este estudio se ha analizado, por primera vez, la contribución de los cambios estructurales de la córnea en la progresión de la miopía. Para ello, se desarrolló una metodología propia donde se generó de forma automática modelos multicapa de córnea a partir de los datos de espesor periférico del epitelio y del estroma. Como resultados, se han presentado los cambios en potencia efectiva (interacción entre la potencia paraxial y la aberración esférica) en función del grado de miopía y del índice de refracción del estroma, consecuencia de una hipotética reestructuración de esta capa debida a los cambios estructurales en la zona anterior de la esclera que se han descrito recientemente en pacientes con miopía [23-25].

El impacto de la córnea en el desarrollo de la miopía ha sido objeto de estudio en distintas publicaciones, sin embargo, los resultados descritos en ellas no muestran una evidencia clara sobre su papel en el desarrollo de la miopía. Si bien algunas de estas publicaciones relacionaron el aumento en el grado de miopía con una mayor potencia corneal, asociado a un radio de curvatura más curvo de la superficie anterior de la córnea [26,27], otras no mostraron correlación o la correlación fue la opuesta, es decir, una disminución en la potencia corneal [51,52]. Aunque también se publicaron estudios longitudinales donde se indicó que los cambios en la curvatura corneal durante la infancia fueron mínimos y no estuvieron asociados a la progresión de la miopía [53-55], en otros estudios se describió que la correlación entre el equivalente esférico y la longitud axial fue un 15-20% mayor al considerar el ratio longitud axial-radio corneal, mostrando su posible contribución en el desarrollo de la miopía [56-59]. En cuanto al espesor de la córnea, se ha descrito cierta discrepancia entre los resultados en función del error refractivo [25-36] y, recientemente, se ha relacionado el incremento de los niveles de miopía con una menor histéresis corneal (parámetro biomecánico) [60,61]. La naturaleza de estos cambios es desconocida y queda abierto su planteamiento a una asociación con los cambios biomecánicos de la esclera [62].

Con el objetivo de evaluar el impacto óptico de los cambios descritos en la córnea se revisitó el estudio publicado por Barbero [46] y se incorporaron los resultados del espesor corneal y epitelial periférico en un diámetro de análisis de 6-mm. Con estos datos de entrada para distintos niveles de miopía se calcularon los radios de curvatura y asfericidades de la interfaz epitelio-estroma y de la superficie endotelial posterior y se generaron los modelos multicapa de córnea sobre los que se realizó el trazado de rayos y el análisis de los

parámetros ópticos (desenfoque, aberración esférica y potencia). Nuestro estudio presentó diferencias en radio y asfericidad respecto al modelo de Barbero [46], ya que: (i) el área de análisis en nuestro caso fue de 6-mm vs. 3-mm y las diferencias en grosor epitelial descritas en los estudios incluidos en este trabajo fueron menores (disminución media de $0.3 \mu\text{m}$ a 1.75 mm del centro) que el incluido en la publicación de Barbero (aumento de $3 \mu\text{m}$ a 1.5 mm del centro), (ii) al contar con los valores corneales en la periferia en este trabajo también se calculó el valor de la asfericidad para la superficie endotelial mientras que Barbero [46] en su publicación utilizó para esta superficie el valor promedio en radio y asfericidad descrito en el estado del arte. Además, se partió de la hipótesis de una posible remodelación del estroma asociada a una menor histéresis corneal [60,61] y se estudió en el modelo el cambio refractivo asociado a una posible modificación del índice de refracción. Los resultados del presente trabajo muestran que el impacto de los cambios geométricos y estructurales de la córnea (radio de curvatura, asfericidad e índice de refracción) sobre el error refractivo son mínimos (menor de 0.1 D) y su contribución se considera residual en desarrollo de la miopía. Los resultados obtenidos en los modelos de ojo de miopía magna también muestran un cambio de alrededor de 0.1 D en el error refractivo para una variación de índice de refracción en el estroma de 1.38 a 1.373 .

Las principales limitaciones del trabajo fueron: (i) la existencia de pocos estudios en el estado del arte que presentaran las variables de interés (error refractivo y espesor central corneal y epitelial en centro y periferia), ya que la obtención de los mapas de espesor epitelial en centro y periferia requieren la utilización de técnicas de imagen con alta resolución espacial y temporal, como el OCT, y éstos se han incorporado a la práctica clínica en los últimos años. (ii) la generación de los modelos multicapa de córnea asumiendo una simetría de revolución; si bien un modelo rotacionalmente simétrico permite determinar el cambio en potencia efectiva como un efecto de segundo orden debido a la interacción entre aberración esférica y potencia paraxial; la incorporación de los datos tridimensionales de espesor permitiría evaluar la contribución tanto del astigmatismo como del resto de aberraciones de alto orden (por ejemplo, coma) y analizar la diferencia asociada a la asimetría nasal-temporal.

Los cambios descritos en la biomecánica de la esclera con la progresión de la miopía [20-23] podrían tener su implicación en el desarrollo del cristalino por medio del músculo ciliar. Distintos estudios relacionaron un mayor grosor del músculo ciliar en pacientes con miopía [63-66], cuyo crecimiento podría estar mediado por los mismos mecanismos que producen los cambios en la esclera [63]. Además, hay varios estudios que han relacionado el error refractivo con los cambios en la geometría del cristalino [14,67], por lo que su estudio es una vía idónea para ser explorada con futuros trabajos donde se puedan desarrollar modelos completos de ojo en función del error refractivo, que contengan los parámetros geométricos tanto de la córnea como del cristalino, las distancias axiales y el gradiente de índice del estroma corneal y del cristalino.

Personalmente, la realización de este trabajo me ha permitido aprender y desarrollar nuevas competencias en el campo del diseño óptico más allá de la óptica paraxial, con la interacción de las aberraciones de bajo y alto orden (desenfoque y aberración esférica) y su impacto en la calidad óptica. También

me ha permitido ahondar en descripciones geométricas de superficies, que aunque la mayor parte no han sido empleadas durante el desarrollo del trabajo, sí que pueden formar parte de una continuación natural de éste. Además, he aprendido a utilizar Matlab con un tratamiento programado y automático de los datos a través de bucles y diversas estructuras para mantener un adecuado flujo de trabajo y resolver algunos problemas numéricos como el citado descenso por gradiente. Finalmente, en este trabajo he implementado un algoritmo que enlaza Matlab y el programa de diseño óptico Zemax con el que he podido realizar el trazado de rayos sobre los modelos multicapa de córnea y analizar sus aberraciones y potencia.

5.-Conclusiones

En este estudio se ha desarrollado una metodología propia para generar de forma automática modelos multicapa de córnea con gran precisión en la reconstrucción de las superficies (inferior a 2 μm) y se ha demostrado que el impacto de la córnea es residual en el desarrollo de la miopía. Los cambios en el espesor central y periférico descritos en el estado del arte entre distintos grupos de miopía fueron mínimos y estos se tradujeron en un insignificante impacto en el error refractivo.

6.-Bibliografía

1. Cooper J, Tkatchenko A. A Review of Current Concepts of the Etiology and Treatment of Myopia. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*. 2018;44(4):231-247.
2. Foster P, Jiang Y. Epidemiology of myopia. *Eye*. 2014;28(2):202-208.
3. Wu P, Huang H, Yu H, Fang P, Chen C. Epidemiology of Myopia. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2016;5(6):386-393.
4. Dolgin E. The myopia boom. *Nature*. 2015; 519(7543):276-8.
5. Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, et al. Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology*; 2015;122(7):1489-97 .
6. Mountjoy E, Davies N, Plotnikov D, Smith G, Rodriguez S, Williams C et al. Education and myopia: assessing the direction of causality by mendelian randomisation. *BMJ*. 2018;k2022.
7. Schaeffel F, Feldkaemper M. Animal models in myopia research. *Clinical and Experimental Optometry*. 2015;98(6):507-517.
8. N. A. McBrien, A. Gentle, and C. Cottrill, "Optical correction of induced axial myopia in the tree shrew: implications for emmetropization," *Optometry Vision Sci*. 1999; 76(6), 419–427
9. C. F. Wildsoet, "Active emmetropization — evidence for its existence and ramifications for clinical practice," *Oph. Phys. Optics*. 1997; 17(4), 279–290 .
10. D. O. Mutti, K. Zadnik, and A. J. Adams, "Myopia. The nature versus nurture debate goes on," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*.1996;37(6), 952–957.
11. D. O. Mutti, L. T. Sinnott, G. L. Mitchell, L. A. Jordan, N. E. Friedman, S. L. Frane, and W. K. Lin, "Ocular component development during infancy and early childhood," *Optometry Vision Sci*. 2018; 95(11), 976–985 .
12. D. O. Mutti, G. L. Mitchell, L. T. Sinnott, L. A. Jones-Jordan, M. L. Moeschberger, S. A. Cotter, R. N. Kleinstein, R. E. Manny, J. D. Twelker, K. Zadnik, and C. S. Group, "Corneal and crystalline lens dimensions before and after myopia onset," *Optometry Vision Sci*. 2012; 89(3), 251–262 .
13. D. A. Atchison, C. E. Jones, K. L. Schmid, N. Pritchard, J. M. Pope, W. E. Strugnell, and R. A. Riley, "Eye Shape in Emmetropia and Myopia," *Invest.*

- Ophthalmol. Visual Sci. 2004; 45(10), 3380–3386 .
14. Muralidharan G, Martínez-Enríquez E, Birkenfeld J, Velasco-Ocana M, Pérez-Merino P, Marcos S. Morphological changes of human crystalline lens in myopia. *Biomed Opt Express*. 2019;10(12):6084-6095.
 15. H. E. Bowrey, A. P. Metse, A. J. Leotta, G. Zeng, and S. A. McFadden, “The relationship between image degradation and myopia in the mammalian eye,” *Clin. Exp. Optom*. 2015; 98(6), 555–563 .
 16. M. H. Howlett and S. A. McFadden, “Form-deprivation myopia in the guinea pig (*Cavia porcellus*),” *Vision Res*. 2006; 46(1-2), 267–283 .
 17. García de la Cera E, Rodríguez G, Marcos S. Longitudinal changes of optical aberrations in normal and form-deprived myopic chick eyes. *Vision Res*. 2006 ;46(4):579-89.
 18. P. Pérez-Merino, M. Velasco-Ocana, E. Martínez-Enríquez, L. Revuelta, S. A. McFadden, and S. Marcos, “Three-dimensional OCT based guinea pig eye model: relating morphology and optics,” *Biomed. Opt. Express* 8(4), 2173–2184 (2017).
 19. Meng W, Butterworth J, Malecaze F, Calvas P. Axial Length of Myopia: A Review of Current Research. *Ophthalmologica*. 2011;225(3):127-134.
 20. McBrien N. Role of the sclera in the development and pathological complications of myopia. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2003;22(3):307-338.
 21. Schmid, GF. Variability of retinal steepness at the posterior pole in children 7-15 years of age. *Current Eye Research* 2003; 27: 61-8
 22. McBrien N, Jobling A, Gentle A. Biomechanics of the Sclera in Myopia: Extracellular and Cellular Factors. *Optom Vis Sci* 2009; 86:E23-E30.
 23. Dhakal R, Vupparaboina KK, Verkicharla PK. Anterior sclera undergoes thinning with increasing degree of myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Apr 9;61(4):6.
 24. Kim W, Kim B, Ryu I, Kim J, Kim S. Corneal epithelial and stromal thickness changes in myopic orthokeratology and their relationship with refractive change. *PLOS ONE*. 2018;13(9):e0203652.
 25. Niyazmand H, Read SA, Atchison DA, Collins MJ. Anterior eye shape in emmetropes, low to moderate myopes, and high myopes. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020 ;21:S1367-0484(20)30157-0.
 26. Li SM, Iribarren R, Kang MT, et al. Corneal power, anterior segment length and lens power in 14-year-old Chinese children: the Anyang Childhood Eye Study. *Sci Rep*. 2016;6:20243.
 27. AlMahmoud T, Priest D, Munger R, Jackson WB. Correlation between refractive error, corneal power, and thickness in a large population with a wide range of ametropia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1235–42.
 28. Wang X, Dong J, Wu Q. Corneal thickness, epithelial thickness and axial length differences in normal and high myopia. *BMC Ophthalmology*. 2015;15(1).
 29. Kim W, Kim B, Ryu I, Kim J, Kim S. Corneal epithelial and stromal thickness changes in myopic orthokeratology and their relationship with refractive change. *PLOS ONE*. 2018;13(9):e0203652.
 30. Kim B, Ryu I, Lee J, Kim S. Correlation of Sex and Myopia With Corneal Epithelial and Stromal Thicknesses. *Cornea*. 2016;35(8):1078-1083.
 31. Zhang J, Li J, Li X, Li F, Wang T. Redistribution of the corneal epithelium after overnight wear of orthokeratology contact lenses for myopia reduction. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2020;43(3):232-237.
 32. Pekel, G. et al. Comparison of corneal layers and anterior sclera in emmetropic and myopic eyes. *Cornea*. 2015; 34, 786–790 ().
 33. Ortiz S, Mena L, Rio-San Cristobal A, Martín R. Relationships between central and peripheral corneal thickness in different degrees of myopia. *J Opt*. 2014;7:44–50.

34. Pedersen L, Hjortdal J, Ehlers N. Central corneal thickness in high myopia. *Acta Ophthalmol Scand.* 2005;83:539–42.
35. Tong L, Saw SM, Siak JK, Gazzard G, Tan D. Corneal thickness determination and correlates in Singaporean schoolchildren. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:4004–9.
36. Fam HB, How AC, Baskaran M, Lim KL, Chan YH, Aung T. Central corneal thickness and its relationship to myopia in Chinese adults. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1451–3.
37. 15. Eghrari A, Riazuddin S, Gottsch J. Overview of the Cornea. *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* 2015;:7-23.
38. Bron AJ. The architecture of the corneal stroma. *British Journal of Ophthalmology.* 2001; 85: 379-381
39. Berhmanson J. *Anatomy and Physiology of the Cornea and Related Structures. Contact Lenses, 6^aed.* 2019; (3): p. 33-43.
40. Espana E, Birk D. Composition, structure and function of the corneal stroma. *Experimental Eye Research.* 2020;198:108137.
41. Meek K, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2015;49:1-16.
42. LeGrand Y, ElHage S. *Physiological Optics.* Berlin: Springer Berlin; 2013. p. 29-31.
43. Atchison D, Smith G. *Optics of the human eye.* 1st ed. Oxford: Butterworth Heinemann; 2000. p. 13
44. Dubbelman M, Sicam VA, Van der Heijde GL. The shape of the anterior and posterior surface of the aging human cornea. *Vision Res.* 2006;46(6-7):993-1001.
45. Dubbelman M, Weeber HA, van der Heijde RG, Völker-Dieben HJ. Radius and asphericity of the posterior corneal surface determined by corrected Scheimpflug photography. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002 ;80(4):379-83.
46. Barbero S. Refractive power of a multilayer rotationally symmetric model of the human cornea and tear film. *Journal of the Optical Society of America A.* 2006;23(7):1578
47. Patel S, Tutchenko L. The refractive index of the human cornea: A review. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2019; 42: 575-580
48. Pérez-Escudero A, Dorrornosoro C, Marcos S. Correlation between radius and asphericity in surfaces fitted by conics. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 2010 Jul 1;27(7):1541-8.
49. Thibos L, Hong X, Bradley A, Applegate R. Accuracy and precision of objective refraction from wavefront aberrations. *Journal of Vision.* 2004;4(4):9.
50. Uhlhorn SR, Borja D, Manns F, Parel JM. Refractive index measurement of the isolated crystalline lens using optical coherence tomography. *Vision Res.* 2008;48(27):2732-8.
51. Xie R, Zhou XT, Lu F, et al. Correlation between myopia and major biometric parameters of the eye: a retrospective clinical study. *Optom Vis Sci.* 2009;86:E503–8.
52. Zhang YY, Jiang WJ, Teng ZE, et al. Corneal curvature radius and associated factors in Chinese children: the Shandong Children Eye Study. *PLoS One.* 2015;10:e0117481.
53. Breslin KM, O'Donoghue L, Saunders KJ. A prospective study of spherical refractive error and ocular components among Northern Irish schoolchildren (the NICER study). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:4843–50.
54. Saw SM, Chua WH, Gazzard G, Koh D, Tan DT, Stone RA. Eye growth changes in myopic children in Singapore. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:1489–94.
55. Scheiman M, Gwiazda J, Zhang Q, et al. Longitudinal changes in corneal curvature and its relationship to axial length in the Correction of Myopia Evaluation Trial (COMET) cohort. *J Opt.* 2016;9:13–21.

56. Ojaimi E, Rose KA, Morgan IG, et al. Distribution of ocular biometric parameters and refraction in a population-based study of Australian children. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2748–54.
57. He X, Zou H, Lu L, et al. Axial length/corneal radius ratio: association with refractive state and role on myopia detection combined with visual acuity in Chinese schoolchildren. *PLoS One.* 2015;10:e0111766.
58. Gonzalez Blanco F, Sanz Fernandez JC, Munoz Sanz MA. Axial length, corneal radius, and age of myopia onset. *Optom Vis Sci.* 2008;85:89–96.
59. Foo VH, Verkicharla PK, Ikram MK, et al. Axial length/corneal radius of curvature ratio and myopia in 3-year-old children. *Transl Vis Sci Technol.* 2016;5:5.
60. Jiang Z, Shen M, Mao G, et al. Association between corneal biomechanical properties and myopia in Chinese subjects. *Eye.* 2011;25:1083–9.
61. Wang W, He M, He H, Zhang C, Jin H, Zhong X. Corneal biomechanical metrics of healthy Chinese adults using Corvis ST. *Cont Lens Anterior Eye.* 2017;40:97–103.
62. Chakraborty R, Read S, Vincent S. Understanding Myopia: Pathogenesis and Mechanisms. *Updates on Myopia.* 2019;:65-94.
63. Bailey M, Sinnott L, Mutti D. Ciliary Body Thickness and Refractive Error in Children. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2008;49(10):4353.
64. Muftuoglu O, Hosal B, Zilelioglu G. Ciliary body thickness in unilateral high axial myopia. *Eye.* 2008;23(5):1176-1181.
65. Oliveira C, Tello C, Liebmann J, Ritch R. Ciliary Body Thickness Increases With Increasing Axial Myopia. *American Journal of Ophthalmology.* 2005;140(2):324-325.
66. Buckhurst H, Gilmartin B, Cubbidge R, Nagra M, Logan N. Ocular biometric correlates of ciliary muscle thickness in human myopia. *Ophthalmic and Physiological Optics.* 2013;33(3):294-304.
67. Mutti D, Mitchell G, Sinnott L, Jones-Jordan L, Moeschberger M, Cotter S et al. Corneal and Crystalline Lens Dimensions Before and After Myopia Onset. *Optometry and Vision Science.* 2012;89(3):251-262.