



Tesis Doctoral

**Diseño, desarrollo y validación
de un cuestionario para evaluar
el compromiso subjetivo visual
y emocional en pacientes con
Queratocono**

Kepa Balparda MD



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid

Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión

Tesis Doctoral

Diseño, desarrollo y validación de un cuestionario para evaluar el compromiso subjetivo visual y emocional en pacientes con queratocono

Trabajo de investigación presentado por D. Jon Kepa Balparda Arias,
para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid

Director:

Dr. David José Galarreta Mira

Tutor:

Dr. José María Herreras Cantalapiedra

Valladolid, España, 2022





Universidad de Valladolid



Impreso 1T

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/A DE TESIS

(Art. 7.2 de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

D./D^a David José Galarreta Mira, con D.N.I./Pasaporte 32802259G, investigador colaborador del departamento de Cirugía, Oftalmología. Otorrinolaringología y Fisioterapia, Facultad de Medicina, con dirección a efecto de notificaciones: Instituto Oftalmobiología Aplicada, Paseo de Belén 17, 47011, Valladolid, con e-mail: davidgalarreta@hotmail.com, como director de la Tesis Doctoral titulada:

“Diseño, desarrollo y validación de una encuesta para evaluar el compromiso visual y emocional subjetivos en pacientes con queratocono”,

realizada por D. Jon Kepa Balparda Arias, alumno del Programa de Doctorado en Ciencias de la visión

Autoriza su presentación, considerando que el trabajo de Investigación realizado, con su documento final, cumple todos los requisitos necesarios para presentarlo como una tesis doctoral y que es **APTA** para su defensa.

D./D^a David José Galarreta Mira (*Director de la tesis doctoral*)¹:

Declara que cumple los requisitos para poder ejercer la dirección de la tesis doctoral que establecen el RD 99/2011 (modificado por el RD 195/2016) y el Acuerdo del Comité de Dirección de la Escuela de Doctorado de la Universidad de Valladolid del 17 de febrero de 2014, es decir, que posee “al menos un período de actividad investigadora reconocido de acuerdo con las previsiones del RD 1086/1989 de 28 de agosto”².

Valladolid, 24 de Junio de 2021.

El Director de la Tesis,

Fdo.: Dr. David José Galarreta Mira.



SR/SRA. PRESIDENTE/A DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

¹ Esta declaración deben realizarla todos los codirectores de la tesis, en el caso de que haya más de un director.

² En el caso de que la figura contractual no sea evaluable por tramos o se trate de un profesor de una universidad extranjera, deberá haber aportado a la Comisión académica del Programa de doctorado un CV u otro documento acreditativo de poseer méritos equivalentes a un tramo de actividad investigadora.



CERTIFICADO DE ESTANCIA EN UNA INSTITUCIÓN EXTRANJERA

1. Solicitante
Nombre y apellidos: Jon Kepa Balparda Arias.
D.N.I. AR630640.
Centro de aplicación de la beca: Universidad de Valladolid
2. Centro en el que se ha realizado la estancia
Nombre: Universidad Pontificia Bolivariana, Grupo de Investigación en Oftalmología.
Dirección: Calle 78 B # 72 A 109.
Localidad: Medellín, Colombia.
3. Investigador responsable en el centro de la estancia
Institución: Universidad Pontificia Bolivariana
Nombre: Dr. Carlos Felipe Castaño
Cargo: Director del Grupo de Investigación en Oftalmología
CERTIFICO: que el becario arriba mencionado ha realizado una estancia en este centro en las siguientes fechas: desde 05 / 07 / 2018 hasta 05 / 05 / 2020
Firma y Sello
 





CURRICULUM VITAE ACORTADO





Curriculum Vitae abreviado

Estudios académicos

- **Estudiante del Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión.** Universidad de Valladolid, Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada IOBA. Valladolid, España. 2022.
- **Máster en Subespecialidades Oftalmológicas en Cirugía Refractiva.** Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada IOBA. Valladolid, España. Julio 2016.
- **Especialista en Oftalmología.** Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. Agosto 2015.
- **Licenciado en Medicina y Cirugía.** Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. Diciembre 2010.

Observership

- **Observership en el servicio de Córnea y Cirugía Refractiva.** Instituto de Microcirugía Ocular (IMO). Barcelona, España. Marzo de 2014.

Publicaciones más recientes. Últimos cinco años

- **Balparda K,** Silva-Quintero LA, Herrera-Chalarca T. Protocols to avoid bilateral complications after same-day intraocular surgery do work in the real world setting: A Toxic Anterior Segment Syndrome case. *Journal of Cataract and Refractive Surgery Online Case Reports* 2022 [En Prensa].
- **Balparda K,** Maya MI, Mora C. Distrofia polimorfa posterior vista por medio de tomografía Scheimpflug y retroiluminación, *Revista Sociedad Colombiana de Oftalmología* 2022 [En Prensa].
- **Balparda K,** Galarreta DJ, Vanegas-Ramírez CM, Silva-Quintero LA, Botero-Giraldo M, Maya-Naranjo MI, *et al.* Both subscales of the “Keratoconus End-Points Assessment

Questionnaire” have excellent test-retest reliability. *Indian Journal of Ophthalmology* 2021;69(9):2430-5.

- **Balparda K**, Herrera-Chalarca T, Cano-Bustamante M, Gómez-González T, Nicholls-Molina MA. Rasch development and validation of a new faces scale for measuring pain, and its comparison to a gold standard: the Balparda-Herrera Pain Scale. *Pain Management* 2021;11(6):689-703.
- **Balparda K**, Vanegas-Ramírez CM, Herrera-Chalarca T, Silva-Quintero LA. Early results with the EyeCryl Phakic Toric intraocular lens implantation in keratoconus patients. *Romanian Journal of Ophthalmology* 2021;65(2):163-70.
- **Balparda K**, Vanegas-Ramírez CM, Márquez-Tróchez J, Herrera-Chalarca T. Unilateral Toxic Anterior Segment Syndrome resulting in cataract and Urrets-Zavalía Syndrome after sequential uneventful implantation of a posterior chamber phakic toric intraocular lens at two different surgical facilities: a series of unfortunate events. *Case Reports in Ophthalmological Medicine* 2020;(2020):1216578.
- **Balparda K**, Herrera-Chalarca T, Torres-Soto SA, Silva-Quintero LA. Both sub-scales of the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ) are unidimensional and reliable. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2020;258(10):2233-9.
- **Balparda K**, Herrera-Chalarca T, Silva-Quintero LA, Torres-Soto SA, Segura-Muñoz L, Vanegas-Ramírez CM. Both subjective emotional distress and visual handicap correlate with Belin ABCD Classification in the worse eye as measured with the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ). *Clinical Ophthalmology* 2020;14:1839-45.
- **Balparda K**, Galarreta-Mira D, Vanegas-Ramírez CM. Traducción y validación del “Cuestionario para Investigación de Resultados en Queratocono” (KORQ) en población Colombiana. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2020;S0365-6691(20)30219-7.

- **Balparda K**, Herrera-Chalarca T, Silva-Quintero LA, Torres-Soto SA, Vanegas-Ramírez CM. Development and validation of the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ), a disease-specific instrument for evaluating subjective emotional distress and visual function through Rasch Analysis. *Clinical Ophthalmology* 2020;14:1287-96.
- **Balparda K**, Vanegas-Ramirez CM, Segura-Muñoz L, Gómez-Londoño M. Contralateral posterior chamber phakic intraocular lens implantation as rehabilitation of refractive lens exchange with a monofocal intraocular lens in a young, nonpresbyopic, bilateral highly-myopic patient. *Case Reports in Ophthalmological Medicine* 2019;(2019):8791071.

Reconocimientos académicos

- **Premio 'Los Mejores en Educación 2011'**. Presidencia de la República de Colombia, Ministerio de Educación Nacional. Bogotá, Colombia. Diciembre 2011.
- **Matrícula de Honor por Mejor Trabajo de Grado**. Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia. Septiembre 2011.
- **Premio Alcaldía de Medellín a la Investigación**. Alcaldía de la Ciudad de Medellín. Medellín, Colombia. Noviembre 2010.



*A Tatiana,
Porque me enseñaste a ver las rosas,
Cuando yo sólo alcanzaba a ver las espinas.
Sin ti la vida no sólo sería imposible,
Sino que, más importante aún, no tendría sentido.*

-“After all this time?”

- “Always...”







AGRADECIMIENTOS





Agradecimientos

En realidad, esta ha sido la sección más difícil de escribir de toda esta tesis doctoral. Y no es porque falten agradecimientos; en realidad, es todo lo contrario. Es imposible resumir en algunas cortas líneas el efecto tan poderoso que han tenido las distintas personas e instituciones que me han brindado no sólo una mano amiga; sino crecimiento académico, personal y espiritual a través de estos años de crecimiento investigador.

Primero, agradecer inmensamente a mi director, el **Dr. David Galarreta**. Sus profundas enseñanzas durante mi proceso de Máster fueron las que me inspiraron a ir más allá, y perseguir este loco sueño del doctorado. Siempre tuvo una palabra amable, un gesto reconfortante, y sobre todo muchísimo conocimiento que me brindó sin medida y sin pedir nada a cambio.

Al **Dr. José María Herrerás**, por ser siempre un libro abierto lleno de conocimientos, dispuesto a compartirlos y a permitirme crecer como profesional y como ser humano.

A la **Dra. Yolanda Diebold**, por creer y confiar en que alguien como yo podría hacer un buen trabajo y que estaría a la altura de un proceso tan exigente. Sin esta confianza, mi ingreso a este programa no habría sido posible y no estaría escribiendo estas líneas.

Al **Dr. Miguel Maldonado**, figura intachable e infaltable en estos caminos. De él no sólo aprendí la labor fina de la cirugía sino el arte de cómo hablarle a un paciente antes, durante y después de una intervención. Con los años, aprendí de él que el trabajo del cirujano de córnea tiene un poco de médico, un poco de psicólogo y también un poco de sacerdote cuando se necesita.

A todo el personal del **Instituto de Oftalmobiología Aplicada IOBA** (oftalmólogos, optometristas, enfermeros, administrativos), porque durante el tiempo que estuve allí jamás faltó una enseñanza, y tampoco faltó el cariño. Vivir y trabajar lejos del hogar no es fácil, pero ciertamente me habéis hecho sentir como en casa.

En Colombia, todo mi cariño y agradecimiento van a mis docentes, especialmente al **Dr. Carlos Restrepo Peláez**, de quien aprendí a ser un buen cirujano, pero más importante, a ser buena persona. Recuerdo que en primer año de Residencia le dije

“cuando sea grande quiero ser como usted”. Van siete u ocho años y aún lo sigo pensando.

A mis **residentes y estudiantes de la Universidad Pontificia Bolivariana**, especialmente a la **Dra. Claudia Marcela Vanegas**, mi mano derecha en investigación a través de los años. Ella y yo sabemos muy bien que mis investigaciones no habrían sido posibles sin su amable y desinteresada ayuda.

A mi grupo de investigación y mis coautores, especialmente a la **Dra. Laura Andrea Silva**, quien fue absolutamente fundamental para la organización y el desarrollo de los distintos proyectos que componen esta tesis. Ella piensa que yo le ayudé en su carrera profesional, pero en realidad ella me ayudó más a mí.

A la **Clínica de Oftalmología Sandiego**, por ser mi segundo hogar. En sus quirófanos y sus pasillos he vivido lo bueno y lo malo, lo bonito y lo feo de las cirugías oculares. Confiaron en mí desde el principio de mi carrera, cuando no era más que un oftalmólogo recién graduado y aterrorizado, y eso jamás podré pagarlo. Me llena de orgullo llevar lejos el nombre de esta institución.

También agradecer a la industria, que tanta confianza me ha brindado, permitiéndome y obligándome, en un buen sentido, a estar a la vanguardia del conocimiento. Me encuentro especialmente agradecido con las compañías que han decidido tenerme como conferencista y *speaker* de sus productos a través de los años: **Laboratorios iLab** (línea de ácidos grasos esenciales), **Laboratorios Invertecnológica SAS** (anillos intracorneales *KC Solutions*), **Laboratoires Théa** (línea de lubricación ocular), **Biotech Vision Care** (lentes intraoculares *EyeCryl Phakic*) y **Laboratorios Retina** (línea de lentes intraoculares *Hanita Lenses*).

Imposible no agradecer póstumamente al **Capitán Kepa**, mi padre. De él aprendí el trabajo honesto y el sacrificio por los sueños propios. En mis momentos mas oscuros ha sido su recuerdo y su legado lo que me ha permitido salir avante y conquistar las adversidades. Sigue timoneando en ese mar eterno del arcoíris, mi amado capitán. Algún día volveremos a navegar juntos.

Finalmente, los agradecimientos mas grandes, extensos y profundos van a mi familia poco ortodoxa: **Tatiana** (“Unicornio Aurelio”), **Piggy Ruperto**, **Don Horacio**, **Amy Patasgordas**, **Nube de Tormenta**, **Albus Percival** y **Juanita**. A través de estos años, mi doctorado les robó incontables horas de mi compañía que debieron ser sólo para

ellos, y aún así estuvieron siempre allí para mí. Sin esta red familiar, no habría sobrevivido un sólo día. Sostuvieron mi mano cuando mi corazón flaqueó, y me ayudaron a levantarme cada vez que caí. Este y todos los logros de mi vida son para ustedes, a cada instante, y en cada respiración. Gracias infinitas, por siempre y para siempre.





MOTIVACIÓN Y ESTRUCTURA DE LA TESIS DOCTORAL





Motivación y estructura de la tesis doctoral

El queratocono (QC) es una patología relativamente frecuente que afecta al segmento anterior del ojo. Se caracteriza por un adelgazamiento progresivo y un aumento irregular en la curvatura de la córnea, pudiendo originar una pérdida visual importante. Además, se ha encontrado que se relaciona con disminución en la calidad de vida de los pacientes que lo sufren, por lo que medir este parámetro es importante para el seguimiento adecuado de los individuos con la enfermedad.

A pesar de que se han usado un número amplio de encuestas generales de calidad de vida en pacientes con QC, hasta ahora sólo existe un instrumento diseñado y validado específicamente para este tipo de pacientes, el *Keratoconus Outcomes Research Questionnaire* (KORQ). Sin embargo, existen dos problemas significativos con la aplicación de este instrumento. Primero, hasta ahora no ha sido jamás traducido ni validado al castellano para su uso en población hispanoparlante, por lo que es imposible usarlo en pacientes que no hablen inglés. Segundo, el KORQ no evalúa el aspecto de la afectación emocional en pacientes con QC, un componente que se ha demostrado se altera en este tipo de población. Teniendo en cuenta estos aspectos, se ha planteado que sería útil realizar una traducción y una validación al castellano del KORQ que permitiese usarlo en población hispanoparlante. De la misma manera, se considera que sería conveniente desarrollar y construir una nueva escala de medición de la calidad de vida, que además de tener en cuenta el compromiso funcional, permitiese evaluar el compromiso emocional de los pacientes con QC. Con estos objetivos finales en mente se ha desarrollado una serie de trabajos que soportan la presente tesis doctoral.

La presente tesis doctoral ha sido estructurada siguiendo la normativa de las tesis *por compendio de publicaciones*. Los cinco artículos incluidos en ella pertenecen a la misma línea de investigación, y ya han sido publicados en revistas indexadas.

A continuación, se detallan los artículos, enumerados según el orden por el que aparecen en este trabajo, que constituyen el cuerpo de la presente tesis doctoral:

- **Balparda K**, Galarreta-Mira D, Vanegas-Ramirez CM. Traducción y validación del “Cuestionario para Investigación de Resultados en Queratocono” (KORQ) en

población Colombiana. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2020;S0365-6691(20)30219-7.

- **Balparda K**, Herrera-Chalarca T, Silva-Quintero LA, Torres-Soto SA, Vanegas-Ramírez CM. *Development and validation of the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ), a disease-specific instrument for evaluating subjective emotional distress and visual function through Rasch Analysis*. *Clinical Ophthalmology* 2020;14:1287-96.
- **Balparda K**, Herrera-Chalarca T, Torres-Soto SA, Silva-Quintero LA. *Both sub-scales of the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ) are unidimensional and reliable*. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2020;258(10):2233-9.
- **Balparda K**, Galarreta DJ, Vanegas-Ramírez CM, Silva-Quintero LA, Botero-Giraldo M, Maya-Naranjo MI, et al. *Both sub-scales of the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ) have excellent test-retest reliability*. *Indian Journal of Ophthalmology* 2021;69(9)2430-5.
- **Balparda K**, Herrera-Chalarca T, Silva-Quintero LA, Torres-Soto SA, Segura-Muñoz L, Vanegas-Ramírez CM. *Both subjective emotional distress and visual handicap correlate with Belin ABCD Classification in the worse eye as measured with the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ)*. *Clinical Ophthalmology* 2020;14:1839-45.



MENCIÓN INTERNACIONAL





Mención internacional

Esta tesis se adhiere a la reglamentación para la solicitud de mención “*doctorado internacional*” de acuerdo a la normativa de la Universidad de Valladolid. Los capítulos “*estado actual del tema*”, “*calidad de vida y su medición*”, “*discusión*” y “*conclusiones*” así como el diseño teórico y autorización del primer estudio de la presente tesis doctoral han sido íntegramente realizados en la ciudad de Valladolid, España, bajo la supervisión y tutela del director de este trabajo, el Dr. David Galarreta Mira.

Por su parte, el trabajo de campo y análisis estadístico de los estudios que componen la presente tesis han sido realizados en la ciudad de Medellín, Colombia, bajo la tutela directa del Dr. Carlos Felipe Castaño, coordinador del grupo de investigación en oftalmología de la Universidad Pontificia Bolivariana.





RESUMEN





Resumen

El queratocono es una enfermedad que ocasiona una disminución en la calidad de vida de las personas que lo sufren, por lo que las encuestas para evaluar el compromiso emocional y/o funcional subjetivos en estos pacientes son útiles y necesarias. La presente tesis doctoral desarrolla la primera traducción y validación al castellano de la encuesta *Keratoconus Outcomes Research Questionnaire* (KORQ), la única que estaba disponible en la literatura hasta el momento de la redacción de la presente tesis. Además, la tesis desarrolla y valida el *Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire* (KEPAQ), la primera encuesta de calidad de vida específica para pacientes con queratocono, que evalúa tanto el componente de afectación funcional como el emocional. Este trabajo demuestra que el KEPAQ es un instrumento psicométricamente robusto, bien realizado, con fiabilidad test-retest, y que se correlaciona con parámetros tomográficos, lo que apoya la validez del constructo evaluado. Son necesarios estudios a mayor escala que permitan determinar mejor los puntos de corte precisos para la clasificación de la afectación de calidad de vida según los resultados obtenidos con el KEPAQ.

Keratoconus is a condition related to an affection in the quality of life in patients with the disease. Questionnaires to evaluate subjective compromise in these patients are both helpful and necessary. The present doctoral thesis develops the first translation and validation of the Keratoconus Outcomes Research Questionnaire (KORQ) into Spanish. Additionally, the present study develops and validates the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ), the fist quality of life scale to evaluate both subjective functional and emotional compromise specifically in patients with keratoconus. Through a few studies, the author demonstrates that KEPAQ is psychometrically robust, well-developed scale, with test-retest reliability, and with a good correlation to tomographic parameters, which supports the validity of the evaluated construct. Additional studies are mandatory in order to determine the optimal cut-off points for classifying the quality of life compromise in keratoconus patients as measured by the KEPAQ.





ÍNDICE





ÍNDICE

1.	Glosario de abreviaturas	39
2.	Índice de figuras	43
3.	Índice de tablas	47
4.	Justificación	51
5.	Hipótesis de trabajo	55
6.	Objetivos	59
7.	Estado actual del tema	63
8.	Orden lógico de los artículos que componen la presente tesis doctoral	121
9.	Pacientes, material y método	129
10.	Publicación número 1	137
11.	Publicación número 2	171
12.	Publicación número 3	205
13.	Publicación número 4	237
14.	Publicación número 5	265
15.	Discusión	293

16.	Limitaciones del trabajo	299
17.	Conclusiones	303
18.	Futuros proyectos de investigación	307
19.	Anexos	311
21.	Bibliografía	335



1. GLOSARIO DE ABREVIATURAS





1. Glosario de Abreviaturas

CDVA	<i>Corrected distance visual acuity</i> – Término anglosajón que significa “agudeza visual de lejos corregida”.
CKI	<i>Center Keratoconus Index</i> – Término anglosajón que significa “índice de queratocono central”.
CVI	<i>Content Validity Index</i> – Término anglosajón que significa “índice de validez del contenido”.
D	Dioptrías.
DMP	Degeneración marginal pelúcida.
HOA	<i>Higher Order Aberrations</i> – Término anglosajón que significa “aberraciones de alto orden”.
IC₉₅	Intervalo de confianza del 95%.
IHA	<i>Index of Height Asymmetry</i> – Término anglosajón que significa “índice de asimetría de la altura”.
IHD	<i>Index of Height Descentration</i> – Término anglosajón que significa “índice de descentramiento de la altura”.
ISV	<i>Index of Surface Variance</i> – Término anglosajón que significa “índice de variación en la superficie”.
IVA	<i>Index of Vertical Variance</i> – Término anglosajón que significa “índice de variación vertical”.
KEPAQ	<i>Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire</i> – Término anglosajón que significa “cuestionario de evaluación de resultados en queratocono”.
KI	<i>Keratoconus Index</i> – Término anglosajón que significa “índice de queratocono”.

Kmax	Queratometría máxima de la cara anterior, expresada en dioptrías.
KMO	Kaiser Meyer Olkin.
KORQ	<i>Keratoconus Outcomes Research Questionnaire</i> – Término anglosajón que significa “cuestionario de investigación de resultados en queratocono”.
K1	Queratometría más plana de la cara anterior, expresada en dioptrías.
K2	Queratometría más curva de la cara anterior, expresada en dioptrías.
QC	Queratocono.
SAIE	Segmentos de anillos intraestromales.
UVA	<i>Ultraviolet Type A Light</i> – Término anglosajón que significa “luz ultravioleta de tipo A”.
WTW	“ <i>White-To-White</i> ” – Término anglosajón que significa “blanco a blanco”. Es la distancia entre los limbos nasal y temporal medida en milímetros.



2. ÍNDICE DE FIGURAS





2. Índice de Figuras

Figura 1.

Representación esquemática de las zonas de adelgazamiento corneal encontrados en la degeneración marginal pelúcida y el queratocono.

Figura 2.

Curvatura sagital frontal de un paciente con degeneración marginal pelúcida, mostrando la clásica imagen de “pinza de cangrejo”.

Figura 3.

Mapa paquimétrico de un paciente con queratoglobo, demostrando importante adelgazamiento corneal de limbo a limbo.

Figura 4.

Tomografía corneal de un paciente con ectasia post-LASIK en el ojo derecho.

Figura 5.

Dibujo de una córnea con forma cónica por Dr. James Wardrop, 1808.

Figura 6.

Características de una córnea con queratocono avanzado en contraste con una córnea normal.

Figura 7.

Sistema de clasificación ABCD de Belin para pacientes con queratocono.

Figura 8.

Imagen clínica de un paciente con secuelas que queratoconjuntivitis vernal.

Figura 9.

Imagen clínica de un paciente con queratocono.

Figura 10.

Fibrosis estromal anterior en un paciente con queratocono.

Figura 11.

Hydrops corneal agudo en un paciente con queratocono.

Figura 12.

Mecanismo de acción propuesto para el crosslinking corneal (entrecruzamiento del colágeno corneal).

Figura 13.

Representación de discos de Plácido sobre la córnea en un equipo Wavelight ALLEGRO Topolyzer Vario®.

Figura 14.

Representación simulada de las características de una imagen tomada con una cámara normal.

Figura 15.

Disposición esquemática comparativa entre una cámara convencional y una cámara con sistema Scheimpflug.

Figura 16.

Representación de la información queratométrica mostrada por el Pentacam®.

Figura 17.

Representación de la información paquimétrica mostrada por el Pentacam®.



3. ÍNDICE DE TABLAS





3. Índice de Tablas

Tabla 1.

Valores anatómicos promedio normales en córneas sanas.

Tabla 2.

Características de las distintas capas de la película lagrimal en el ojo humano.

Tabla 3.

Criterios de Amsler-Krumeich para clasificación del queratocono.

Tabla 4.

Puntuación de gravedad del queratocono (KSS, del inglés *Keratoconus Severity Score*) propuesto originalmente por el Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK).

Tabla 5.

Clasificación ABCD de Belin para pacientes con queratocono.

Tabla 6.

Puntuación del *Dutch Crosslinking for Keratoconus* (DUCK) para determinar la necesidad de crosslinking corneal en pacientes con queratocono.

Tabla 7.

Especificaciones técnicas del equipo Galilei G4®.

Tabla 8.

Índices de queratocono mostrados por el Pentacam®.





4. JUSTIFICACIÓN



4. Justificación

El queratocono (QC) es la ectasia corneal primaria más frecuente,[1] y en la actualidad es intensamente investigada.[2] Diversos estudios han demostrado que genera una notable alteración en la calidad de vida de las personas que lo padecen, [3-5] asociándose también a patologías psiquiátricas como la depresión.[6]

Actualmente, la aplicación de cuestionarios para evaluar la calidad de vida en pacientes con distintas patologías es una técnica habitual en los procesos de investigación. Esto está basado en que evaluar la calidad de vida permite determinar el efecto que tiene la enfermedad desde el punto de vista del paciente, por lo que ofrece una información única, que no puede ser obtenida mediante pruebas diagnósticas convencionales, como las obtenidas mediante técnicas de imagen o el examen físico.[7]

Sin embargo, hasta ahora, existen pocos trabajos que evalúen el efecto del QC sobre la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. Aún más, la gran mayoría de estos estudios han sido realizados con encuestas no diseñadas ni validadas específicamente en sujetos con esta ectasia corneal, por lo que sus resultados son cuestionables. Hasta ahora, la única encuesta de evaluación de calidad de vida desarrollada específicamente para el paciente con QC es el *Keratoconus Outcomes Research Questionnaire* (KORQ),[8, 9] la cual ha demostrado tener unas buenas características psicométricas.

Sin embargo, existen dos inconvenientes importantes para la aplicación rutinaria del KORQ en la clínica diaria. Primero, hasta la fecha sólo ha sido evaluado en población australiana[9] y danesa,[8] y nunca ha sido traducido ni validado en individuos hispanoparlantes, por lo que es imposible usarlo con confianza en países como España o Colombia. Segundo, y quizá más importante, el KORQ ha sido criticado recientemente[5] por carecer de una evaluación del componente emocional de los pacientes, algo que parece necesario dada la alta prevalencia de trastornos psiquiátricos en los individuos con QC.[6, 10]

Contar con un instrumento de evaluación de calidad de vida específico para pacientes con QC, y que, además, considerase su esfera emocional, sería un adelanto sumamente importante, ya que ofrecería una herramienta de medición útil para

determinar la forma en que la enfermedad y sus distintos tratamientos afectan en el día a día de los pacientes que la sufren.

Por este motivo, se propone no sólo traducir y validar el que, hasta ahora, es la única encuesta de calidad de vida validada específicamente en pacientes con QC; sino también crear y validar un nuevo cuestionario enfocado específicamente en esta población, que permita evaluar no sólo su esfera funcional, cosa que ya hace el KORQ, sino también la emocional.



5. HIPÓTESIS DE TRABAJO



5. Hipótesis de Trabajo

Es posible desarrollar y validar una herramienta psicométrica robusta, fiable y repetible que evalúe los componentes emocional y funcional del paciente con queratocono y que se correlacione con la gravedad de esta patología.





6. OBJETIVOS





6. Objetivos

1. Realizar la validación del *Keratoconus Outcomes Research Questionnaire* (KORQ, cuestionario para investigación de resultados en queratocono) para población hispanoparlante con queratocono.
2. Realizar el diseño, el desarrollo y la validación de un nuevo cuestionario específico para evaluar los componentes funcional y emocional de la calidad de vida en pacientes con queratocono.
3. Determinar la unidimensionalidad y la validez del nuevo cuestionario para su empleo en la clínica.
4. Determinar si el nuevo cuestionario posee la suficiente fiabilidad test-retest como para garantizar que los resultados que se obtienen son verdaderos y no están generados por el azar.
5. Definir si existe correlación entre los resultados obtenidos por el nuevo cuestionario y la gravedad del queratocono de acuerdo con la clasificación ABCD de Belin.





7. ESTADO ACTUAL DEL TEMA





7. Estado actual del tema

7.1 La córnea normal y las ectasias corneales

Anatomía general de la córnea

La córnea es una estructura localizada en el segmento anterior del globo ocular, con funciones estructurales, protectoras y refractivas. Representa, junto con la esclerótica o esclera, la capa estructural más externa del ojo, conjunto que ha sido denominado como *túnica ocular*. Sin embargo, a pesar de su cercanía anatómica y de estar ambas constituidas principalmente por un tejido conectivo denso, las características, funcionamiento y objetivo de la córnea y la esclera son muy diferentes. Mientras la córnea es una estructura transparente encargada de actuar como una ventana a través de la cual los haces de luz pueden entrar en el ojo, la esclera es opaca y actúa como una *caja oscura*, permitiendo la adecuada formación de la imagen óptica en la retina.[11]

La córnea es una estructura transparente y avascular bajo condiciones fisiológicas, que está en contacto anteriormente con la película lagrimal y posteriormente con el humor acuoso.[12] La transición histológica con la esclera la constituye una estructura denominada limbo esclerocorneal, en la cual residen las células madre del epitelio corneal, que permiten su continua renovación. La superficie anterior de la córnea es convexa, prolata esférica y con una forma oval transversal. La medida entre los limbos esclerocorneales temporal y nasal medidos a nivel del ecuador, es lo que se denomina “distancia blanco a blanco” (WTW, por sus siglas en inglés), con valores promedio de 11.77 ± 0.37 mm en hombres y 11.64 ± 0.47 mm en mujeres[11].

La córnea tiene un engrosamiento desde el centro, con un valor de unas $540 \mu\text{m}$ en la zona apical, a la periferia, con un grosor cercano a las $700 \mu\text{m}$. El valor de la paquimetría central media en población española sana, determinada por ultrasonidos, es de $548.21 \pm 30.7 \mu\text{m}$, considerándose como normal un valor entre 486.8 y $609.6 \mu\text{m}$. [13].

Los valores anatómicos promedio de la córnea humana sana adulta, se reflejan en la **Tabla 1**. [14]

Parámetro	Valor
Diámetro (horizontal x vertical; mm)	11.7 x 10.6
Radio de curvatura anterior (mm)	7.8
Radio de curvatura posterior (mm)	6.2 – 6.8
Poder refractivo de la superficie anterior (D)	44.83
Poder refractivo de la superficie posterior (D)	-5.88
Poder refractivo total (D)	43.05
Índice de refracción	1.376
Contenido en agua (%)	78
Contenido en colágeno (%)	15
Contenido en otras proteínas (%)	5

Tabla 1. Valores anatómicos promedio en córneas sanas. Adaptado de Villa y Santodomingo[14].
D: Dioptrías

La córnea es una estructura sumamente compleja, compuesta tanto por elementos celulares como acelulares, como el colágeno y los glicosaminoglicanos[11]. Actualmente, se considera que la córnea se encuentra compuesta por un total de cinco capas con características histológicas claramente diferenciables: epitelio, capa de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio corneal. Recientemente, se ha propuesto la presencia de una sexta capa, con implicaciones quirúrgicas, ubicada en la parte posterior del estroma, conocida como capa de Dua.[15]

La superficie ocular se encuentra bañada por la película lagrimal, que tiene como objetivo proteger a las diferentes estructuras de la deshidratación, y obtener una superficie homogénea para la adecuada refracción de la luz en la córnea. El volumen total de la película lagrimal es de aproximadamente 6.8 μL , mientras que su grosor es algo inferior a 7 μm . La mayor parte de la película lagrimal, más del 98%, está compuesta por agua. Para su mejor comprensión, clásicamente se divide en tres capas diferentes que le propician estabilidad y que deben estar presentes en proporciones adecuadas para el mantenimiento de la homeostasis en la superficie ocular [Tabla 2]. No obstante, las capas mucínica y acuosa actúan como una unidad

funcional, con un gradiente de concentración negativo de mucinas hacia la superficie, y es lo que se conoce como gel hidro-mucínico.

Capa	Origen	Componentes Principales	Funciones Fisiológicas
Lipídica	Glándulas de Meibomio, glándulas lagrimales accesorias	Colesterol, ésteres de ácidos grasos	Lubricación, prevención de la evaporación, estabilización lagrimal
Acuosa	Glándula lagrimal, glándulas lagrimales accesorias	Agua, electrolitos, proteínas, inmunoglobulinas, glucosa, entre otros	Lubricación, bacteriostasis, oxigenación, nutrición, regulación de funciones celulares
Mucinosas	Células caliciformes, células epiteliales conjuntivales, células epiteliales corneales, glándulas lagrimales accesorias	MUC-1, 2, 3A/B, 4, 5B, 5AC, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 15, 16, 17, 19, 20, 21 y 22	Disminución de la tensión superficial, estabilización de la capa acuosa

Tabla 2. Características de las distintas capas de la película lagrimal en el ojo humano. MUC = Mucina asociada a la superficie celular. Adaptado de Nishida y Saika.

Ectasias corneales: generalidades

Las ectasias corneales representan un grupo de patologías relativamente infrecuentes que afectan el segmento anterior del ojo, teniendo como característica común un adelgazamiento y protrusión generalmente progresivas de la córnea[16]. En este grupo se incluyen patologías como el queratocono (QC), la degeneración marginal pelúcida (DMP), el queratoglobo, la ectasia post-LASIK y la ectasia post-queratoplastia. Las ectasias corneales tienen potencial para inducir alteraciones visuales severas, principalmente por originar un aumento en las aberraciones de alto orden (*Higher Order Aberrations*, HOA por sus siglas en inglés) y una disminución variable en la agudeza visual.[17] A pesar de que una parte importante de su tratamiento incluye abordajes refractivos sin la necesidad de realizar una cirugía, como es el porte de gafas o de lentes de contacto, un porcentaje notable de pacientes pueden requerir en algún momento de su vida alguna intervención quirúrgica.[18]

Degeneración Marginal Pelúcida

La DMP es una condición clínica relativamente rara, típicamente bilateral, caracterizada por un adelgazamiento localizado principalmente en la zona paralimbar inferior de la córnea, generalmente entre las 4 y las 8 horas[19]. De forma característica, tiende a dejar una banda de 1 a 2 mm de córnea sana entre la zona de adelgazamiento y el limbo esclerocorneal [Figura 1][20].

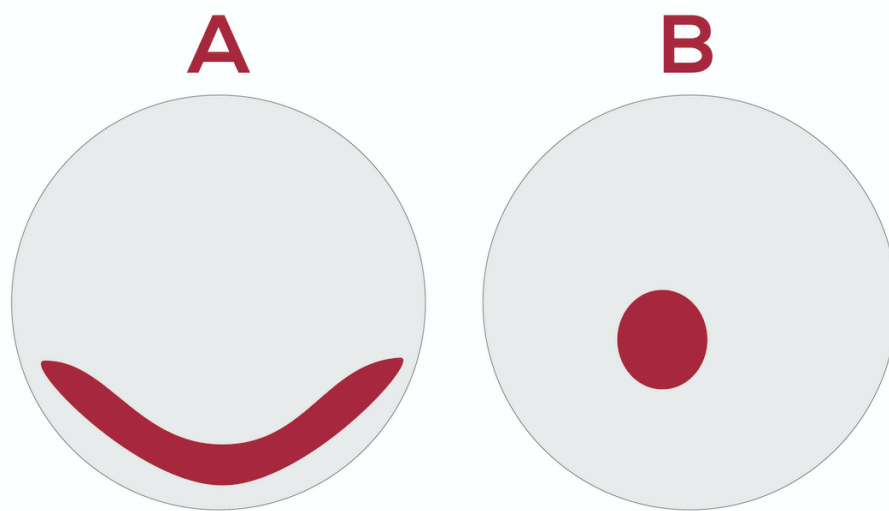


Figura 1. Representación esquemática de las diferentes zonas de adelgazamiento corneal encontrados en la degeneración marginal pelúcida (“A”) y en el queratocono en un ojo derecho (“B”).

Dentro de la presentación típica de la enfermedad, se encuentra un aplanamiento marcado del meridiano vertical, por encima de la banda de adelgazamiento, generando un astigmatismo “contra-la-regla” que puede llegar a ser severo. Esta situación genera una imagen clásica y típica en el mapa de curvatura anterior que ha sido descrita por diversos autores como en “*mariposa*”, “*palomas besándose*” o “*pinza de cangrejo*” [Figura 2][19].

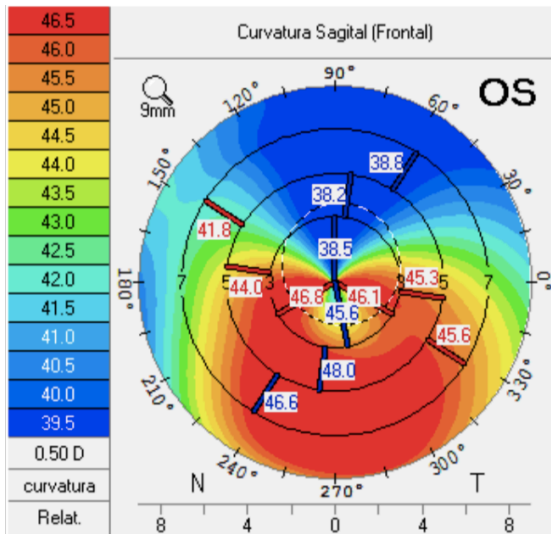


Figura 2. Mapa topográfico de la curvatura sagital de la cara anterior de la córnea de un paciente con degeneración marginal pelúcida, mostrando la clásica imagen de “pinza de cangrejo”.

En la práctica clínica, en ocasiones puede ser difícil diferenciar la DMP de cuadros atípicos de QC, que pueden mostrar imágenes de curvatura anterior similares[21]. De hecho, en el último consenso global sobre queratocono y enfermedades ectásicas, los integrantes del panel plantean la posibilidad de que sean diferentes manifestaciones clínicas de un mismo problema.[22]

Otra diferencia entre estas entidades es que la pérdida de la mejor agudeza visual corregida en la DMP tiende a ser más lenta que en el QC, presentándose sólo en estadios moderados o severos.[19] De la misma forma, signos clínicos clásicos de QC, como las estrías de Vogt, el anillo de Fleischer, o el reflejo en “tijeras” en la retinoscopia, se encuentran ausentes en la DMP.

Queratogloblo

El queratogloblo es una ectasia corneal no inflamatoria, muy rara, generalmente bilateral, que puede deteriorar de forma muy severa la agudeza visual. A pesar de que se considera una patología habitualmente congénita y presente desde el nacimiento, se han documentado también formas adquiridas[23]. No es rara la asociación de esta enfermedad con otras patologías como la esclera azul, las

anormalidades musculoesqueléticas, la hipoacusia o la hipermotilidad articular, entre otras[23, 24].

A diferencia de la DMP y el QC, que se caracterizan por tener zonas relativamente bien definidas de adelgazamiento y protrusión corneal, el queratoglobo genera un adelgazamiento difuso de limbo a limbo, afectando la totalidad de la córnea [Figura 3][25]. Esta situación genera una protrusión marcada de toda la córnea, habitualmente con una miopía secundaria severa con astigmatismo irregular asociado, lo que hace complejo su manejo con gafas.

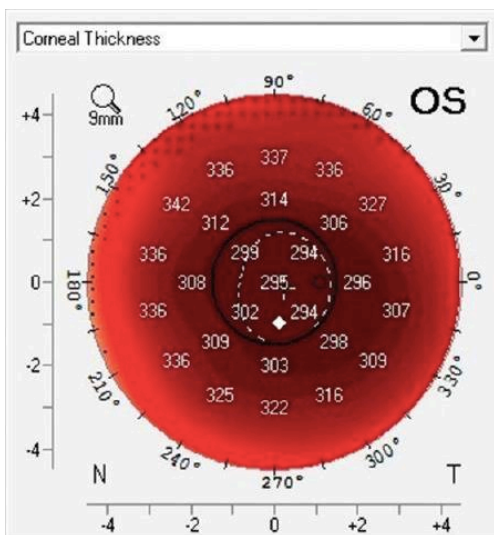


Figura 3. Mapa paquimétrico de un paciente con queratoglobo, demostrando importante adelgazamiento corneal de limbo a limbo.[24].

Las perforaciones con traumatismos menores puede ser la primera manifestación de la enfermedad hasta en un 21.4% de los casos debido al extremado adelgazamiento corneal en estos pacientes.[25] Su manejo quirúrgico puede ser muy complejo.

Ectasia Post-LASIK

La ectasia post-LASIK, es una condición clínica relativamente infrecuente, pero de consecuencias potencialmente nefastas. Se trata de un adelgazamiento y deformidad corneales progresivos, secundarios a un debilitamiento corneal exagerado inducido por una técnica de corrección visual con láser excimer [Figura 4]. La deformidad origina un defecto refractivo y una caída en la mejor visión corregida, principalmente por el aumento de la HOA de origen corneal. La primera descripción de esta

condición fue en 1998, cuando se documentaron tres ojos que habían sido sometidos a ablación de miopía alta con LASIK y que posteriormente habían desarrollado protrusiones corneales centrales y miopías secundarias severas.[26] En ese momento los autores recomendaron dejar un lecho residual postquirúrgico de por lo menos $250 \mu\text{m}$ para intentar prevenir esta complicación. Sin embargo, ese mismo año se comprobó que incluso dejando lechos residuales superiores podría ocurrir esta complicación, especialmente si está presente una forma frustrada de QC, como fue en ese caso.[27] Este tipo de ectasias es menos frecuente en técnicas de cirugía refractiva corneal como la ablación de superficie con láser excimer o en la extracción de lenticula por pequeña incisión (SMILE) realizada con láser de femtosegundo, pero también puede ocurrir si no se respetan las indicaciones.

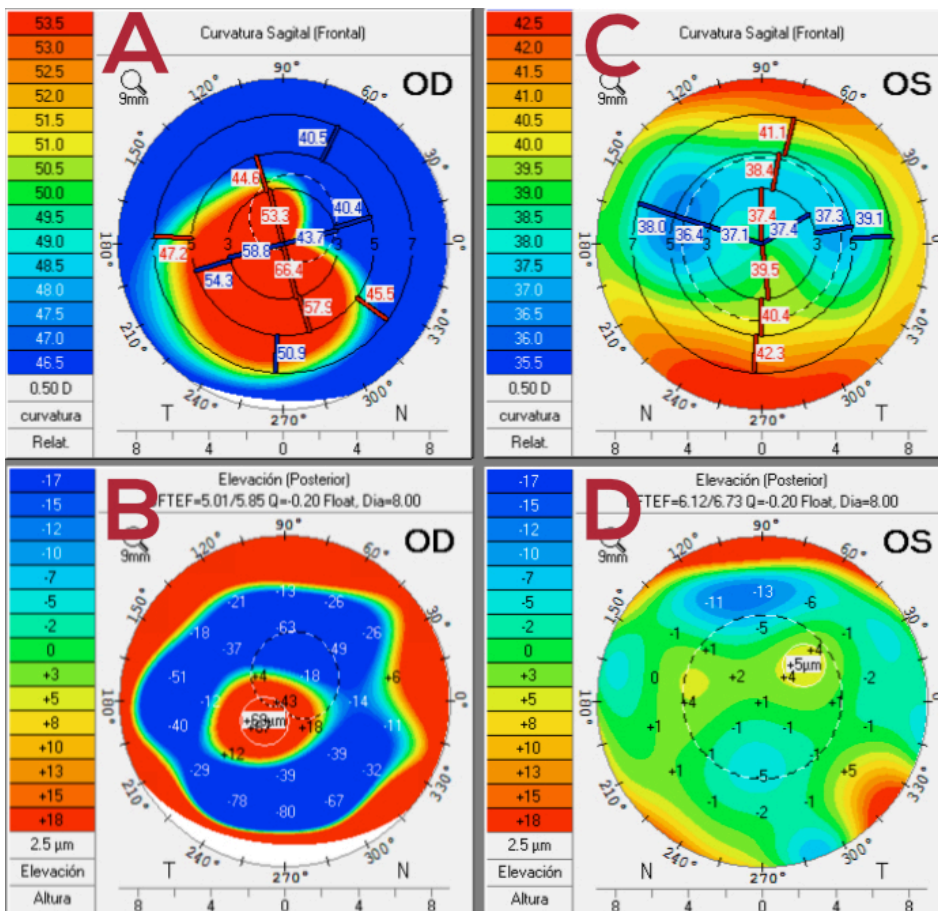


Figura 4. Tomografía corneal de un paciente con ectasia post-LASIK en el ojo derecho. Se puede apreciar la gran alteración en la curvatura sagital del ojo derecho (A) asociado a una elevación francamente patológica de la cara posterior de la córnea (B). Las imágenes del ojo izquierdo muestran un aplanamiento central compatible con una ablación miópica previa (C) asociado a una cara posterior de la córnea normal (D). El paciente tenía antecedente de LASIK miópico siete años antes.

Queratocono: introducción

Los primeros registros de córneas afectadas con una forma anormalmente cónica provienen de manuscritos fechados cerca de 1736 por Duddell, siendo la primera descripción gráfica por Wardrop en 1808 [Figura 5]. No obstante, el primer documento pormenorizado de lo que hoy se conoce como QC se le atribuye a Nottingham, con su publicación del “*Practical observations on conical cornea and on the short sight and other defects of vision connected with it*” (“Observaciones prácticas sobre la córnea cónica y sobre la miopía y otros defectos de la visión conectados con ella”) en 1854[28]. Sin embargo, la mayor parte de los conocimientos que se tienen sobre la enfermedad vienen de estudios realizados durante los últimos 50 años, principalmente debido a los avances tecnológicos que han permitido una mejor caracterización de los parámetros anatómicos y topográficos/tomográficos del QC.

Conical formed Cornea



Figura 5. Dibujo de una córnea con forma cónica por Dr. James Wardrop, 1808. Adaptado de Grzybowski y McGhee[29].

El QC, cuyo nombre deriva de las palabras griegas *Keratos* (“córnea”) y *Konos* (“cono”) es una enfermedad relativamente frecuente, típicamente bilateral,[22] aunque habitualmente asimétrica, de etiología no del todo conocida, caracterizada

por un adelgazamiento y protrusión progresivos de la córnea, generando una disminución en la agudeza visual [Figura 6]. A pesar de que las definiciones diagnósticas pueden cambiar entre los distintos autores, el consenso global en queratocono y enfermedades ectásicas[22] ha señalado que la ectasia posterior anormal, la distribución anormal de grosores corneales, y el adelgazamiento corneal no inflamatorio son hallazgos obligatorios para diagnosticar QC.

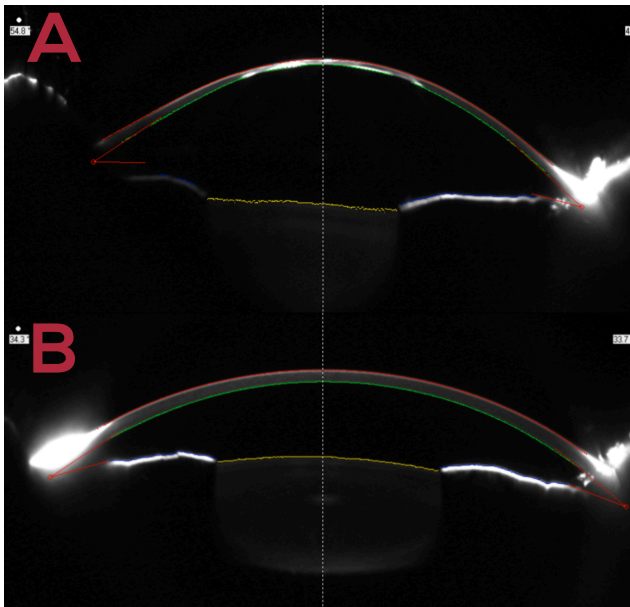


Figura 6. Características de una córnea con queratocono avanzado (A) en contraste con una córnea normal (B). La córnea con ectasia manifiesta deformidad, adelgazamiento, y presencia de cicatrices estromales anteriores, que se ven como imágenes hiper-reflectantes.

El QC, tal y como se acaba de comentar, clásicamente se ha considerado como una entidad de origen no inflamatorio[30], pero recientemente se ha sugerido que el QC podría tratarse en realidad, al menos en parte, de una condición inflamatoria[31]. En la actualidad, su fisiopatología se considera una “teoría de dos pasos” (*2-hit hypothesis*)[32], en la cual deben asociarse una predisposición genética de base y ciertos factores ambientales externos, principalmente el rascado crónico. De acuerdo a esta teoría, se ha sugerido que es obligatoria la presencia de ambos factores, predisposición genética y rascado, para que pueda manifestarse la ectasia en un paciente.[33] Si uno de los dos factores no está presente, sería más complejo que se presentasen las anomalías corneales.[34]

Queratocono: epidemiología

El QC es la ectasia corneal primaria más común, y su prevalencia está aumentando de forma importante. Es probable que no se deba a un aumento real de los enfermos como tal, sino al hecho de que hoy en día, gracias a las mejores técnicas de imagen, se diagnostican casos de QC que previamente hubiesen pasado inadvertidos. La epidemiología varía dependiendo de factores como la distribución geográfica, la etnia, y de los criterios diagnósticos que se utilicen.[35]

El primer estudio poblacional sobre QC fue publicado en 1959[36], evaluando una población de Indiana, Estados Unidos, por medio de queratoscopia con discos de Plácido, encontrando una prevalencia de ectasia de 0.6% (600 de cada 100.000). Sin embargo, el que ha sido el artículo clásico sobre prevalencia de QC ha sido el publicado por Kennedy y colaboradores[37], en el cual se encontró una prevalencia de 0.054% (54.5 de cada 100.000) en una población de Olmsted County, Minnesota, Estados Unidos. En este estudio se usaron como criterios diagnósticos solamente los reflejos en tijera en la retinoscopia, asociado a una alteración en la queratometría por lo que es posible que no se diagnosticaran los casos leves.

En la actualidad, no existe un estudio epidemiológico de QC en Colombia, aunque existen estudios en otras regiones de Suramérica como en Entre Ríos, Argentina,[38] en donde la prevalencia de la enfermedad es del 0.26% (260 de cada 100.000).

Los factores ambientales también pueden influir en la prevalencia del QC. Las zonas cálidas y con alta exposición solar como la India[39] y Arabia Saudita[40] han demostrado tener tasas más altas de QC que zonas más frías y con menor exposición solar como Rusia[41]. Parte de esta variabilidad podría ser explicada por el hecho de que los fenómenos alérgicos oculares tienden a ser más prevalentes y marcados en zonas con climas más cálidos y húmedos[42]. El fenómeno del rascado ocular, de una importancia esencial en la fisiopatología del QC[43], es más frecuente en la conjuntivitis alérgica, y la mayor prevalencia de alergia en zonas cálidas podría relacionarse con mayor presencia de la ectasia.

En la misma dirección, estudios recientes[44] han demostrado que la presencia de asma, una enfermedad de fondo atópico importante, es un factor de riesgo para ser diagnosticado de QC, con una *Odds Ratio* (OR) de 1.31.

Finalmente, mencionar que la raza también puede tener importancia en la génesis del QC. Un estudio reciente[44] comparó un total de 16053 pacientes Norteamericanos con QC con un número igual de sujetos sin ectasia. Los autores encontraron que las personas de raza negra (OR = 1.57) y latina (OR = 1.43) tenían mayor riesgo de ser diagnosticados de QC que los sujetos caucásicos, viviendo todos en la misma zona geográfica de una manera estable. Igualmente, estudios en población británica[45] han evidenciado que pacientes de ascendencia asiática, especialmente india, tienden a tener una mayor prevalencia de QC (4 vs 1) y de ser diagnosticados a una edad más temprana (22.3 ± 6.5 vs 26.5 ± 8.5 años) que los pacientes de raza caucásica, a pesar de vivir habitualmente en la misma zona geográfica.

Clasificación del queratocono

La clasificación del QC en diferentes estadios permite una mejor organización no sólo en el diagnóstico, sino en la toma de decisiones clínicas respecto a las mejores opciones de tratamiento. Generalmente, la clasificación del QC depende tanto de criterios clínicos, como la visión y los signos a la biomicroscopía, como topográficos/tomográficos.

Hasta ahora, probablemente la clasificación más utilizada ha sido la clásica de *Amsler-Krumeich* [Tabla 3], la cual toma en cuenta las queratometrías de la cara anterior de la córnea, la paquimetría corneal en el punto más delgado y el nivel de defecto refractivo del paciente. Recientemente, Alió y Shabayek[46] modificaron esta clasificación agregando un criterio de HOA, concretamente de las aberraciones *coma-like* en la cara anterior de la córnea como buenos indicadores para la detección temprana y la clasificación[46] del QC.

Estadio	Criterios
I	<ul style="list-style-type: none"> - Protrusión excéntrica. - Miopía y/o astigmatismo < 5.00 D. - Queratometrías centrales < 48.00 D. - Estrías de Vogt, ausencia de opacidades corneales.
II	<ul style="list-style-type: none"> - Miopía y/o astigmatismo entre 5.00 y 8.00 D. - Queratometría central superior a 48.00 D pero inferior a 53.00 D. - Paquimetría mínima $\geq 400 \mu\text{m}$. - Ausencia de cicatrices corneales.
III	<ul style="list-style-type: none"> - Miopía y/o astigmatismo entre 8.00 y 12.00 D. - Queratometría central superior a 53.00 D pero inferior a 55.00 D. - Paquimetría mínima entre 200 y 400 μm.
IV	<ul style="list-style-type: none"> - Refracción no medible. - Queratometría central superior a 55.00 D. - Cicatrices corneales centrales. - Paquimetría mínima por debajo de 200 μm.

Tabla 3. Criterios de Amsler-Krumeich para clasificación del queratocono. Adaptado de Ortiz-Toquero y colaboradores.[47]

Algunos autores han propuesto también el uso del *Keratoconus Severity Score* (KSS), el cual se basa igualmente en criterios clínicos y topográficos [Tabla 4].

Estadio	Criterios
0 Sin enfermedad Topografía normal	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de cicatrices corneales congruentes con queratocono. - Ausencia de signos biomicroscópicos congruentes con queratocono. <ul style="list-style-type: none"> - Patrón axial típico. - Poder corneal promedio ≤ 47.75 D. - RMS de aberraciones de alto orden ≤ 0.65.
1 Sin enfermedad Topografía atípica	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de cicatrices corneales congruentes con queratocono. - Ausencia de signos biomicroscópicos congruentes con queratocono. - Patrón axial atípico (patrón irregular; o corbatín con asimetría inferior-superior; o un encurvamiento inferior o superior <3.00 D más incurvado que el poder corneal promedio. <ul style="list-style-type: none"> - Poder corneal promedio ≤ 48.00 D. - RMS de aberraciones de alto orden ≤ 1.00 μm.
2 Topografía Sospechosa	<ul style="list-style-type: none"> - Ausencia de cicatrices corneales congruentes con queratocono. - Ausencia de signos biomicroscópicos congruentes con queratocono. - Patrón axial con áreas aisladas de encurvamiento (patrón encurvado inferior, superior o central). <ul style="list-style-type: none"> - Poder corneal promedio ≤ 49.00 D. - RMS de aberraciones de alto orden > 1.00 μm y ≤ 1.50 μm.
3 Afectado Enfermedad leve	<ul style="list-style-type: none"> - Patrón axial congruente con queratocono. - Puede tener signos biomicroscópicos positivos. - Ausencia de cicatrices corneales congruentes con queratocono. <ul style="list-style-type: none"> - Poder corneal promedio ≤ 52.00 D. - RMS de aberraciones de alto orden > 1.50 μm y ≤ 3.50 μm.
4 Afectado Enfermedad moderada	<ul style="list-style-type: none"> - Patrón axial congruente con queratocono. - Debe tener signos biomicroscópicos positivos. - Poder corneal promedio > 52.00 D y ≤ 56.00 D. - RMS de aberraciones de alto orden > 3.50 μm y ≤ 5.75 μm.
5 Afectado Enfermedad severa	<ul style="list-style-type: none"> - Patrón axial congruente con queratocono. - Debe tener signos biomicroscópicos positivos. <ul style="list-style-type: none"> - Poder corneal promedio > 56.00 D. - RMS de aberraciones de alto orden > 5.75 μm.

Tabla 4. Puntuación de gravedad del queratocono (KSS) propuesto originalmente por el Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK). RMS: Root Mean Square: suma de los errores cuadráticos medios.

Sin embargo, a pesar de haber sido utilizadas en múltiples estudios recientes de investigación, se ha postulado que estas clasificaciones podrían tener un defecto importante, y es el hecho de que fueron propuestas hace muchos años usando los equipos de medición de esa época, y que no incorporan datos derivados de la nueva

tecnología de tomografía corneal. Especialmente, se ha criticado que estas clasificaciones no toman en cuenta el estado de la cara posterior de la córnea, ya que los equipos de esa época no podían medirla directamente, sino que debían asumir su estado de acuerdo a la cara anterior de la córnea.

Recientemente, Belin y Duncan[48] han propuesto un nuevo sistema de clasificación del QC, llamado clasificación ABCD de Belin [Figura 7], que toma en cuenta datos de la cara anterior (Criterio A – *Anterior*), de la cara posterior (Criterio B – *Back*), de la paquimetría más delgada (Criterio C – *Corneal Thickness*) y de la visión lejana con la mejor refracción posible (Criterio D – *Distance Vision*) [Tabla 5]. Adicionalmente, este sistema de clasificación tiene en cuenta la presencia o ausencia de opacidades corneales, determinándose tres formas: “–”, “+” y “++”. En este sistema, “–” representa la ausencia de opacidades corneales, mientras que “+” y “++” representan la presencia de opacidades corneales que permiten y que impiden ver los detalles del iris, respectivamente. Los dos primeros criterios (A y B) se basan en la elevación de la cara anterior y posterior, respectivamente, en una zona con un radio central de 3mm.[49] Los criterios tomográficos (A, B y C) son tomados directamente del Pentacam® apoyándose en una base de datos previamente validada por Belin y colaboradores. El Criterio D es mostrado también por el Pentacam® cuando el técnico ingresa el valor de la CDVA del paciente, aunque esta también puede ser tomada de forma manual por medio de la tabla publicada en la descripción original de la clasificación.[48] Lo importante y novedoso de este sistema es que tiene en cuenta los datos de cara posterior medidos por el Pentacam®, lo que permitiría, teóricamente, una mejor sensibilidad no sólo en el diagnóstico sino en el seguimiento del QC.[50]

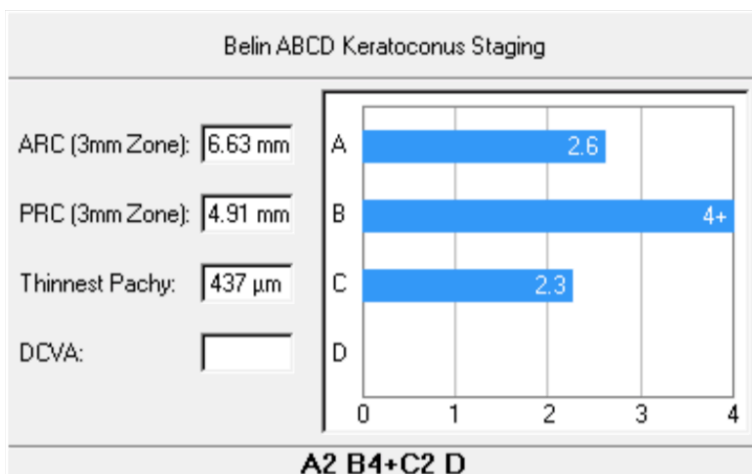


Figura 7. Sistema de Clasificación ABCD de Belin para pacientes con queratocono. Se evidencian los datos mostrados por el equipo (criterios A, B y C). Adicionalmente la presencia de opacidad corneal que permite ver los detalles del iris, queda reflejada por el símbolo “+” en el criterio B. En este caso específico aún no se ha introducido la visión del paciente, por lo que el equipo no muestra el valor del Criterio D.

Grad.	A ARC (zona 3mm)	B PRC (zona 3mm)	C Paquimetría	D CDVA	Cicatrices
0	> 7.25 mm (<46.5 D)	> 5.90 mm	> 490 μ m	\geq 20/20 (\geq 1.0)	-
1	> 7.05 mm (< 48.0 D)	> 5.70 mm	> 450 μ m	< 20/20 (< 1.0)	-, +, ++
2	> 6.35 mm (< 53.0 D)	>5.15 mm	> 400 μ m	< 20/40 (< 0.50)	-, +, ++
3	> 6.15 mm (< 55.0 D)	> 4.95 mm	> 300 μ m	< 20/100 (< 0.20)	-, +, ++
4	< 6.15 mm (> 55.0 D)	<4.95 mm	\leq 300 μ m	< 20/400 (< 0.05)	-, +, ++

Tabla 5. Clasificación ABCD de Belin para pacientes con queratocono. ARC = Radio de Curvatura Anterior. PRC = Radio de Curvatura Posterior. CDVA = Agudeza visual con corrección. - = Ausencia de cicatriz corneal. + = Cicatriz corneal que permite la visualización del iris. ++ = Cicatriz corneal que impide la visualización del iris. Adaptado de Belin y Duncan. [48]

Anamnesis en el queratocono

La presencia de una ectasia puede no ser detectable por medio del examen clínico en estadios muy tempranos, especialmente, si no se tiene un alto índice de sospecha. Debido a esto, resulta importante interrogar a todos los pacientes respecto a elementos que pudiesen orientar hacia el diagnóstico de QC.

Los pacientes con QC tienden a referir disminución progresiva en la calidad visual en uno o en ambos ojos. Cuando la pérdida de la visión es bilateral, lo más habitual es que sea asimétrica, y se ha sugerido que en algunos casos la pérdida visual es mayor en el ojo del mismo lado de la mano dominante del paciente[51]. Generalmente, existe el antecedente de uso de gafas o lentes de contacto, habitualmente con cambios repetidos en la refracción[52]. Son también habituales las quejas de fotofobia, deslumbramiento nocturno, y cefalea.

Es habitual encontrar la historia de rascado ocular frecuente[51], asociado a episodios repetitivos de congestión conjuntival, ardor, lagrimeo y fluctuaciones visuales.

Los antecedentes de sintomatología alérgica como los relacionados con rinitis alérgica como la rinorrea, el prurito nasal o los estornudos; con la dermatitis atópica como el prurito cutáneo, las manchas hipopigmentadas en piel; y con el asma, como los estornudos, la disnea, la tos y las sibilancias, pueden estar presentes. En ocasiones, puede haber un cuadro estacional claro. En países tropicales sin estaciones, como Colombia, la sintomatología tiende a estar presente durante todo el año[53].

Es importante preguntar sobre la presencia de otras condiciones sistémicas relacionadas con la presencia de ectasia, como se ha especificado en apartados anteriores. Dada la asociación del QC con el síndrome de apnea obstructiva del sueño[54], también podría ser útil interrogar respecto a los patrones de sueño-vigilia y a otros síntomas que puedan orientar a este diagnóstico, como el sueño no reparador, el ronquido y la somnolencia diurna.

También es fundamental preguntar al paciente sobre la presencia de ectasias corneales en la familia, ya que, como se ha mencionado, cerca del 10% de los pacientes con QC tienen historia familiar positiva para la enfermedad.

Signos clínicos en el queratocono

En sus estadios más iniciales, el QC puede no presentar ningún tipo de signo ni manifestación clínica, y sólo ser detectable por medio de estudios topográficos/tomográficos corneales.

Los QC leves pueden presentarse con un astigmatismo miópico compuesto, generalmente con un eje oblicuo, y/o la presencia de sombras en tijera a la retinoscopia. En casos leves la mejor agudeza visual con el foróptero puede ser buena, pero en casos más avanzados habrá una disminución en la mejor visión corregible debido al aumento de las HOA y el astigmatismo irregular.

En los pacientes con antecedente de queratoconjuntivitis vernal, frecuentemente asociada al QC, es habitual encontrar signos de insuficiencia limbar localizada, con neovasos que pueden originar depósitos lipídicos que pueden ser la causa de un pseudogerontoxon.[Figura 8],[55].

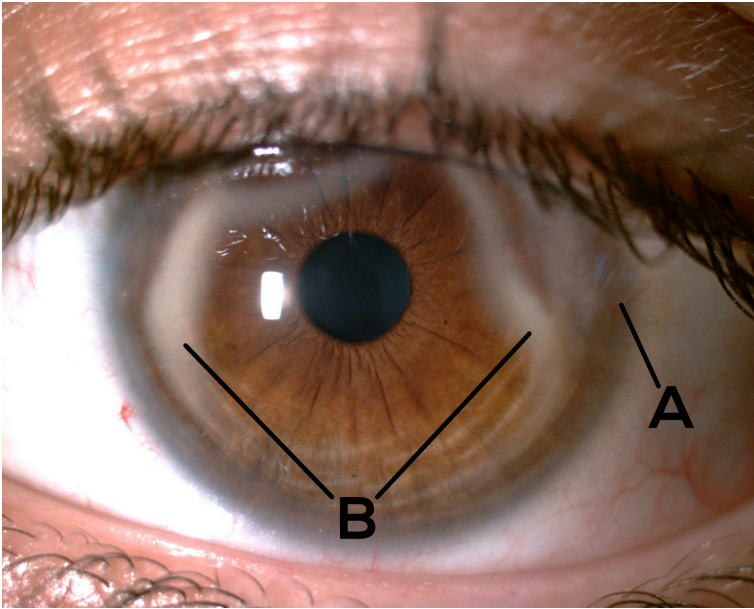


Figura 8. Imágen clínica de un paciente con secuelas de queratoconjuntivitis vernal. Se puede apreciar la presencia de insuficiencia limbar leve localizada (A) y de pseudogerontoxon (B).

El anillo de Fleischer es uno de los signos clínicos clásicos del QC. Se trata de una línea de coloración marrón, generalmente tenue, que puede ser en la forma de un aro completo o incompleto [Figura 9]. Corresponde a depósitos férricos generados desde la lágrima, que se depositan por decantamiento en la base del cono en forma de hemosiderina sobre las células basales epiteliales.

Las estrías de Vogt [Figura 9] son otro de los signos clásicos del QC. Son pequeñas y repetidas imágenes lineales blancas localizadas entre el estroma posterior y la membrana de Descemet. A pesar de que se han descrito raramente de forma horizontal, en la mayoría de los pacientes son verticales. Se cree que se generan por fuerzas de estrés localizadas que radian desde el ápex del cono y, de forma característica, desaparecen de forma temporal al generar el examinador presión sobre el globo ocular.

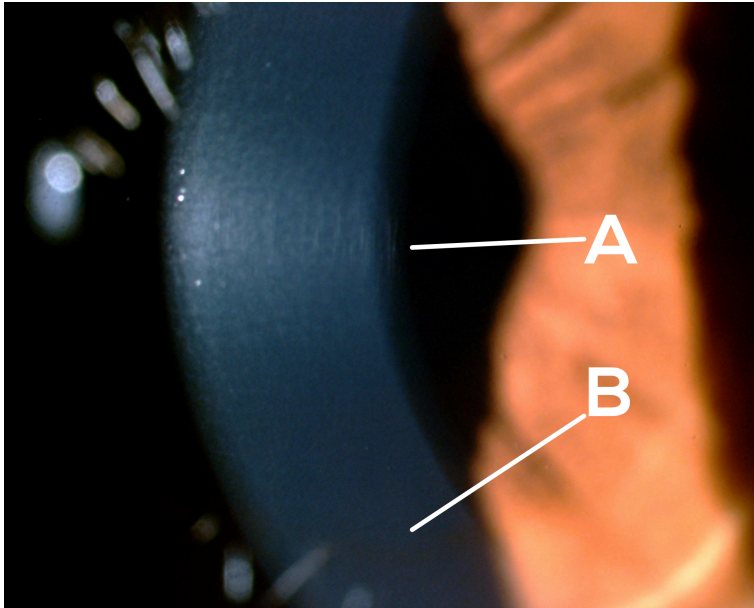


Figura 9. Imagen clínica de un paciente con queratocono. Se evidencia la presencia de estrías de Vogt (A) y de un anillo de Fleischer (B).

La presencia de nervios corneales prominentes es otro de los hallazgos biomicroscópicos posibles, y se manifiestan como ramificaciones delgadas, con distribución centrípeta, observables a la lámpara de hendidura con iluminación difusa.

En los casos de QC más severos pueden aparecer zonas de adelgazamiento y fibrosis estromal, principalmente a nivel del ápex del cono [Figura 10]. Esto se genera por daños microestructurales del estroma corneal y de la capa de Bowman, derivados de las fuerzas de estrés, con activación de queratocitos superficiales y un remodelamiento anormal de la matriz extracelular[56].

Otro signo clínico que se puede apreciar en el QC es el signo de Munson. Consiste en una imagen en forma de V del párpado inferior cuando el paciente mira hacia abajo. Igualmente, también se puede encontrar el signo de la gota de aceite o signo de Charleux, obtenido cuando se hace retroiluminación con un oftalmoscopio directo, o en la lámpara de hendidura, que delimita el área del cono.

Finalmente, el signo de Rizzutti, visible en QC avanzados, es el que se obtiene al proyectar un haz fino de luz con la lámpara de hendidura desde el lado temporal y debido a la forma del cono, el haz se estrecha en el lado nasal.

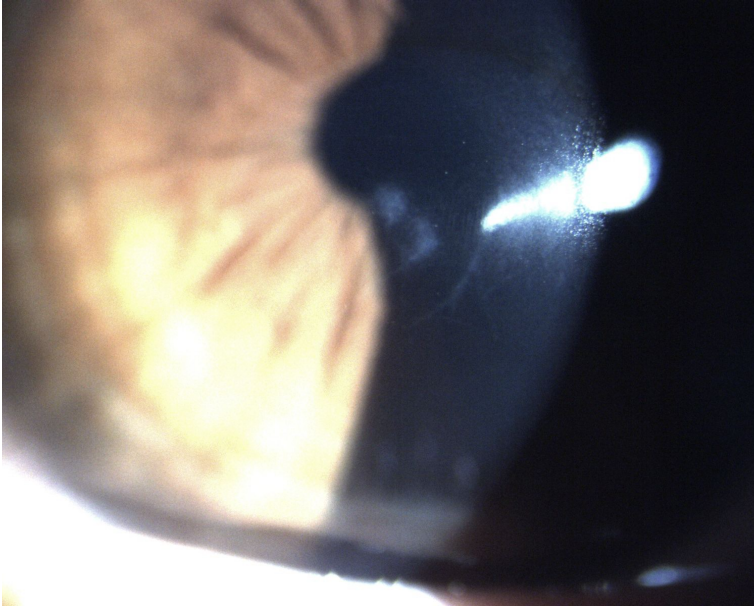


Figura 10. Fibrosis estromal anterior en un paciente con queratocono.

Algunos casos de QC con un adelgazamiento corneal extremo pueden originar una ruptura en la membrana de Descemet, y de las capas profundas del estroma, con una hidratación aguda y agresiva del estroma con el consecuente desarrollo de un hydrops corneal agudo[57][**Figura 11**]. En general, el hydrops se considera un signo de mal pronóstico pues representa un estadio muy avanzado de deformidad corneal, por lo que comúnmente suele ser necesaria la realización de una queratoplastia una vez el cuadro se ha estabilizado. No obstante, en ocasiones, la cicatrización del ápex origina un aplanamiento que puede provocar una mejoría en la agudeza visual.

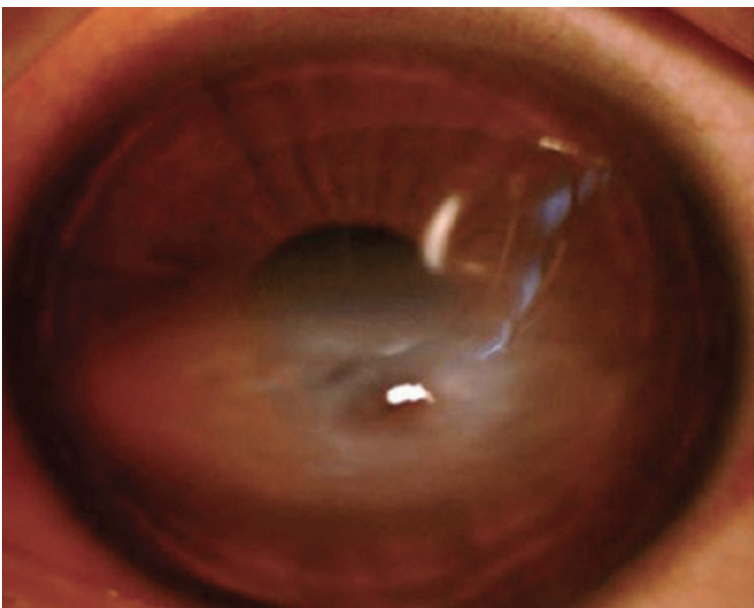


Figura 11. Hydrops corneal agudo en un paciente con queratocono. Adaptado de Dwivedi y Vohra[57].

Manejo del queratocono

El QC es una patología compleja, que requiere un manejo multidisciplinario, en el cual destacan el cirujano de córnea y el óptico/optometrista.

En los estadios iniciales, el manejo se basa en acciones no quirúrgicas, como el uso de gafas y lentes de contacto en sus distintas modalidades para la corrección del defecto refractivo, así como el manejo farmacológico de enfermedades acompañantes como puede ser la alergia ocular y que son imprescindibles para el control del frotamiento ocular.

Las actuaciones quirúrgicas se limitan a situaciones en las que la progresión de la enfermedad no se pueda controlar, o su evolución origine cambios en la calidad o cantidad de visión, que no sean susceptibles de mejorar con corrección óptica.

El apoyo de otras especialidades médicas puede ser importante dependiendo de cada paciente de forma individual. Por ejemplo, se ha encontrado que los trastornos depresivos se encuentran directamente relacionados con la presencia y gravedad del QC[6], por lo que el apoyo por parte de psicología y psiquiatría podría resultar útil. Adicionalmente, el apoyo clínico por parte del alergólogo puede ser importante cuando las manifestaciones atópicas oculares no pueden ser controladas con las primeras líneas de manejo farmacológico, o se puedan beneficiar de una inmunoterapia que mejore su condición.

Manejo del rascado y la atopia ocular

Como ya se ha mencionado, los síntomas alérgicos son altamente prevalentes en la población general y especialmente en los pacientes con QC. Existen algunos estudios que muestran que hasta un 24.3% de los pacientes con QC tienen queratoconjuntivitis vernal, mientras que el 18.2% tienen conjuntivitis alérgica[58].

El rascado ocular, muy característico de la enfermedad alérgica ocular, se ha asociado a un aumento de proteasas de matriz 13 (MMP-13), interleuquina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)[59]; y se considera uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo[60] y progresión de las ectasias corneales[61].

En este sentido, el adecuado control de los síntomas alérgicos y del rascado son elementos fundamentales en el manejo de las ectasias corneales. McMonnies[62] ha sugerido un esquema metódico para modificar el comportamiento de rascado compulsivo en los pacientes con QC, dividiéndolo en cuatro fases.

La primera fase consiste en hacer consciente al paciente del hábito del rascado. Este consiste en una explicación detallada de la importancia que el rascado tiene en el desarrollo y la progresión de la ectasia, así como de la necesidad de detener el comportamiento si se pretende lograr un adecuado control de la enfermedad. El generar consciencia del comportamiento patológico es importante ya que los pacientes con QC tienden a volverse menos conscientes de su rascado ocular con el tiempo, ya que este se incorpora en sus actividades diarias como un comportamiento habitual repetitivo[61].

El segundo paso es buscar respuestas competitivas, es decir, encontrar actividades que puedan sustituir el rascado ocular o distraer al paciente de su impulso por el rascado. Se ha sugerido[62] entre las alternativas el uso de lavado palpebral con compresas frías o calientes, la instilación de lubricantes oculares fríos o el rascado en los lóbulos de las orejas o en el puente de la nariz.

El tercer paso consiste en desarrollar una alta motivación que le permita al paciente mejorar su adherencia al no rascado.

Finalmente, la cuarta acción sería la creación de un soporte social que facilite al paciente suspender el rascado y mantener así los cambios en el estilo de vida que ha establecido.

Entrecruzamiento del colágeno corneal

En menos de 20 años desde su descripción original[63], el crosslinking corneal (CXL, entrecruzamiento del colágeno corneal) ha pasado de ser una técnica experimental a convertirse en una terapia estándar en el manejo de las ectasias corneales[64]. El CXL incluye la utilización de riboflavina (Vitamina B₂) como un fotosensibilizador, acoplado a una irradiación con luz ultravioleta tipo A (UVA) sobre la córnea. Por UVA se entiende un segmento de luz invisible para el ojo humano que se encuentra en el espectro de longitud de onda comprendido entre 320 y 400nm, que abarca

aproximadamente el 95% de la radiación ultravioleta total que llega a la superficie terrestre[65].

El objetivo final de la técnica es generar un incremento en la rigidez de la córnea.

Aunque a la fecha no se conoce exactamente el mecanismo de acción del CXL, se ha sugerido que la irradiación de luz ultravioleta, especialmente UVA, se relacionaría con la generación de especies reactivas de oxígeno y la inducción de un estrés oxidativo localizado[66]. Esta reacción oxidativa daría como resultado la producción de enlaces covalentes intra e interfibrilares en el colágeno del estroma corneal anterior, aumentando así su fortaleza y disminuyendo la tendencia a la progresión característica en las ectasias corneales [Figura 12].



Figura 12. Mecanismo de acción propuesto para el crosslinking corneal (CXL). La realización de la cirugía conllevaría a la generación de radicales libres de oxígeno que a su vez provocarían un aumento en las uniones covalentes intrafibrilares (una fibra de colágeno consigo misma) e interfibrilares (una fibra de colágeno con otra). Líneas negras = Fibras de colágeno. Líneas azules = Uniones interfibrilares previas a la cirugía. Líneas verdes = Uniones interfibrilares nuevas luego de la cirugía. Líneas borgoña = Uniones intrafibrilares nuevas tras la cirugía.

La riboflavina desempeña un doble papel. Por un lado, actúa como un fotosensibilizador que facilita este proceso de fotopolimerización, al pasar a una forma excitada como respuesta a la estimulación con luz UVA. Por otro lado, impide que el efecto tóxico de la radiación UVA afecte de forma significativa las estructuras oculares[64].

En la actualidad existen distintos protocolos de CXL que son utilizados a nivel mundial. Estas técnicas varían en diversos aspectos como la retirada o no del epitelio corneal (técnicas *epi-off* y *epi-on*, respectivamente), el tiempo de impregnación con riboflavina y el tiempo de exposición a la luz UVA. El protocolo de Dresden, el primero en ser descrito,[63] incluye la retirada del epitelio corneal, seguido de la

aplicación de una solución de riboflavina 0.1% durante 30 minutos, y finaliza con la irradiación con luz UVA con una longitud de onda de 370nm y una irradiación de $3\text{mW}/\text{cm}^2$ ($5.4\text{J}/\text{cm}^2$) durante otros 30 minutos[64].

Con miras a disminuir la marcada sintomatología postoperatoria típica de los protocolos *epi-off*, y para disminuir el ya mínimo riesgo de infección que estos traen, se han evaluado protocolos en los cuales no se retire el epitelio corneal (*epi-on*), ya sea con modificaciones en los compuestos de la riboflavina, o con el uso de una corriente eléctrica para intentar mejorar la penetración del compuesto a través del epitelio corneal, técnica conocida como iontoforesis[64, 67].

Basándose en la ley de Bunsen-Roscoe, la cual indica que una reacción fotoquímica permanecerá constante si la energía total es constante, algunos autores han postulado el uso de un CXL acelerado. Estas variaciones implican una irradiación UVA por tiempos más cortos, compensándolos con irradiaciones mayores, entre 9 y $18\text{ mW}/\text{cm}^2$. Este abordaje ha sido recientemente criticado por algunos autores, quienes han postulado que la ley de Bunsen-Roscoe no puede ser completamente aplicable a un proceso biológico *in vivo*, por lo que reducir los tiempos de irradiación podría disminuir la efectividad de la técnica[68, 69].

Algunos autores están actualmente evaluando la posibilidad de un nuevo protocolo de CXL incluyendo rosa de Bengala irradiada con luz verde, y han publicado unos resultados iniciales alentadores[70].

Respecto a la aplicabilidad de esta técnica, el consenso global en queratocono y enfermedades ectásicas[22] ha sugerido que el CXL es extremadamente importante en el tratamiento del QC con progresión clínica documentada. De igual manera, es importante para el tratamiento del QC con un riesgo percibido de progresión, en el cual no se ha confirmado progresión clínica, y también en ojos con QC que previamente han recibido otras formas de cirugía corneal. El objetivo primario de la técnica sería el de parar la progresión de la enfermedad, sin buscar mejoría visual en sí misma.

Uno de los problemas en la indicación de esta técnica es la variabilidad, actualmente existente, en lo que se considera como un criterio de progresión, ya que distintos autores usan definiciones variables. Una definición simple y frecuentemente usada en la clínica es un aumento igual o superior 1.00 D en la queratometría máxima

(Kmax) de la tomografía corneal[71]. Otros autores han postulado definiciones más complejas. En un ensayo aleatorizado reciente,[72] los autores definieron progresión como la aparición de al menos uno de los siguientes factores en los 12 meses previos: un incremento de al menos 1.00 D en la queratometría simulada (SimK) más curva medida con técnica de Scheimpflug; o en el meridiano más curvo, medido con un queratómetro manual. Igualmente se consideró un incremento de al menos 1.00 D en el astigmatismo a la refracción manifiesta; o una disminución de 0.1 mm en el radio de las lentes de contacto que mejor se adaptaban al paciente. Por su parte, otros autores[73] han definido progresión como la aparición de cualquiera de los siguientes durante un periodo de 24 meses: un incremento de 1.00 D o más en la queratometría más curva, un incremento de 1.00 D o más en el cilindro a la refracción manifiesta, o un incremento de 0.50 D o más en el equivalente esférico a la refracción manifiesta.

Recientemente, se ha publicado[71] la evaluación y validación de la puntuación “*Dutch Crosslinking for Keratoconus*” (DUCK: puntuación holandesa de crosslinking para queratocono). La puntuación DUCK [Tabla 6] evalúa cambios en los últimos 12 meses en cinco elementos definidos: edad, calidad visual, diferencias en la visión lejana sin corrección medidas con Snellen, diferencia en el equivalente esférico y diferencia en la queratometría máxima. Según los autores, utilizar la puntuación DUCK podría prevenir indicaciones innecesarias de CXL, mejorando la costo-efectividad del tratamiento de manera global.

Variable	0 Puntos	1 Punto	2 Puntos
Edad (años)	> 35	18 – 35	< 18
Calidad de visión (subjetivo)	No impacto en la vida diaria	Leve impacto en la vida diaria	Severo impacto en la vida diaria
Diferencia en la AVLSC (líneas Snellen)	< 1	1 – 2	> 2
Diferencia en el equivalente esférico (D)	< 0.5	0.5 – 1.0	>1.0
Diferencia en la queratometría máxima (D)	< 1.0	1.0 – 2.0	> 2.0

Tabla 6. Puntuación DUCK para determinar la necesidad de crosslinking corneal en pacientes con queratocono. Una puntuación superior a 5 indica necesidad de realizar entrecruzamiento corneal. AVLSC = Agudeza Visual Lejana Sin Corrección. D = Dioptrías. Adaptado de Wisse y colaboradores[71].

Recientemente, Belin ha descrito un nuevo esquema de vigilancia de progresión tomográfica, basado en tres factores objetivos: elevación de la cara anterior (criterio A), elevación de la cara posterior (criterio B) y adelgazamiento corneal (criterio C) [74]. Este esquema se basa en los mismos criterios tomográficos que se usan para la nueva clasificación del QC propuesta por el mismo autor.

Hasta ahora, un gran número de estudios han demostrado la seguridad y efectividad del CXL en los pacientes con QC en progresión demostrada o sospechada.

Un meta-análisis[75] comparó recientemente los resultados obtenidos con protocolos de CXL convencional con los de protocolos acelerados. En total se incluyeron 22 estudios con 1158 ojos (577 ojos en protocolo convencional y 581 en el acelerado). Los autores no encontraron diferencias significativas entre ambas técnicas con respecto a la mejor visión corregida, la refracción manifiesta o el equivalente esférico manifiesto. Se encontró que el protocolo convencional generaba un mayor aplanamiento queratométrico y un mayor adelgazamiento corneal posquirúrgico que el protocolo acelerado. Se ha postulado que el menor adelgazamiento iatrogénico causado por el CXL acelerado podría representar un menor nivel de inducción de apoptosis en queratocitos con este protocolo. La estabilización corneal brindada por ambos enfoques fue similar. Resultados similares habían sido documentados

previamente[76] en un estudio comparativo intrapaciente, en el cual un ojo había sido seleccionado al azar para CXL con protocolo convencional y el otro para acelerado.

Láser excimer y entrecruzamiento del colágeno corneal

El láser excimer permite la modificación de la forma corneal con una alta predictibilidad. El uso de la topografía para guiar la ablación láser permite personalizar el tratamiento, de forma que se compensen en gran medida las irregularidades de la cara anterior corneal[77]. Hasta hace poco, se consideraba que la presencia de una ectasia corneal era una contraindicación absoluta para todos los tipos de ablación con láser excimer[78]. Actualmente, basados en los estudios de Kanellopoulos y colaboradores[79-81], se considera que existen abordajes refractivos con láser que podrían ser efectivos y seguros en pacientes con QC y con otras anomalías corneales (incluyendo ectasia post-LASIK)[79].

Hoy en día, el abordaje más conocido de este tratamiento es el denominado “protocolo de Atenas”, descrito por primera vez en 2010[82] en dos pacientes con QC en progresión, los cuales fueron sometidos a una ablación parcial (70% del cilindro y la esfera hasta ajustar 50 μm) por medio de excimer guiado por topografía, seguido por la realización inmediata de un CXL. Ambos pacientes obtuvieron una mejoría en la visión y en la tolerancia a las lentes de contacto, además de estabilización de la ectasia hasta 30 meses después de la intervención.

Implante de segmentos de anillos intraestromales

El implante de SAIE es uno de los procedimientos más habitualmente usados en la actualidad para el tratamiento del QC, con el objetivo de mejorar la visión, y permitir una mejor adaptación a las lentes de contacto.

Los SAIE son estructuras de distintas amplitudes de arco, simétricos o asimétricos y con diferentes alturas y perfiles contruidos de polimetilmetacrilato, que son implantados en el estroma corneal para inducir cambios en la distribución de fuerzas tensionales de la córnea,[83] modificando secundariamente otros elementos como el poder refractivo corneal.

El concepto del implante de SAIE aparece inicialmente como tratamiento refractivo de las bajas miopías en 1978,[84] aunque posteriormente este concepto migró a su uso en pacientes con ectasia corneal. En el año 2000,[85] se describió por primera vez el uso de los SAIE para el manejo del QC, en un grupo de 10 pacientes con ectasia que no toleraban el uso de lentes de contacto. Tras 10.6 meses de seguimiento de promedio, se encontró que el implante de SAIE generaba una reducción en el astigmatismo y en la corrección esférica, y un incremento en la regularidad topográfica y un incremento en la agudeza visual no corregida[85].

El efecto del implante de SAIE en las córneas de pacientes con QC puede ser hasta cierto punto explicado por lo que se ha denominado como la ley de los espesores de Barraquer[86, 87]. Esencialmente, se postula que cuando se adiciona material en la periferia de la córnea, o se retira material en el centro de la misma, ocurrirá un aplanamiento corneal central, con una consiguiente disminución en el poder dióptrico efectivo de la estructura. Lo opuesto también ocurre, cuando se retira material en la periferia o se añade material en el centro de la córnea.

El efecto de aplanamiento central inducido por el implante de los SAIE dependerá del grosor y de la longitud del arco implantado, ya sea mediante uno o dos segmentos[87]. A pesar de que en la actualidad existen distintos tipos y marcas de SAIE, quizá los más usados son los Intacs® y los anillos de Ferrara®. Los primeros tienen una forma hexagonal en el corte transversal, mientras que los de Ferrara, al igual que la mayor parte de las demás marcas, poseen una morfología piramidal en el perfil.

Existe un número importante de publicaciones evaluando múltiples tipos de anillos como los Intacs®,[88] Ferrara®,[89] Keraring®[90] y otros, que demuestran que el uso de este tipo de implantes mejora no sólo la morfología corneal, sino también la calidad visual de los pacientes. Los datos apoyan el beneficio del implante de SAIE en pacientes con QC que no toleren adecuadamente las lentes de contacto y que no tengan contraindicación para la cirugía.

El efecto estabilizador en el tiempo de los SAIE en la progresión de la enfermedad es más discutido.

Queratoplastias

Las queratoplastias constituyen el último escalón terapéutico del QC. Existen distintas técnicas quirúrgicas dependiendo de la cantidad del tejido corneal trasplantado y pueden ser de espesor parcial o completo. Son cirugías que buscan una mejoría visual en pacientes con cuadros severos de la enfermedad, que no son susceptibles a otras técnicas quirúrgicas menos agresivas.

La queratoplastia penetrante es la técnica con la que se tiene más experiencia en el tratamiento quirúrgico del QC. Consiste en el reemplazo completo de la córnea enferma por la de un donante. Los resultados suelen ser muy buenos, con hasta el 80% de los pacientes obteniendo una agudeza visual corregida de 20/40[91], y una mejoría en la calidad de vida en el 79% de los pacientes, siendo más prevalente esta mejoría en los pacientes más jóvenes, en aquellos con peor visión en el ojo contralateral, y en aquellos en los que se adapta una lente de contacto postquirúrgica.[92]

A pesar de ser la queratoplastia penetrante una técnica de buen pronóstico, la posibilidad de tener un rechazo siempre existe, del que la forma endotelial es la más frecuente. Precisamente, debido a que los endotelios de estos pacientes suelen estar sanos, aparecieron las técnicas laminares para conservarlos y con ellos disminuir mucho la frecuencia de rechazos. La queratoplastia laminar anterior profunda (DALK, del inglés *Deep Anterior Lamellar Keratoplasty*) pretende conservar el endotelio del paciente con QC, acompañado solamente de la capa de Descemet, de la capa de Dua o de una fina capa de estroma profundo dependiendo de la técnica empleada en su ejecución. El resto del tejido corneal, la mayor parte constituido por el estroma enfermo, es sustituido por una córnea donante a la que se le retira el complejo Descemet-endotelio. La realización de la DALK mejora significativamente el nivel de calidad de vida de los pacientes con QC, especialmente tras la retirada de los puntos de sutura y la estabilización del astigmatismo corneal.[93] Además de proporcionar una buena mejoría visual y en la calidad de vida, la DALK es una técnica costo-efectiva, por lo que se ha sugerido que sea considerada como la técnica de elección en pacientes con QC que requiere de un trasplante de córnea.[94]

Recientemente han aparecido nuevas técnicas como el trasplante de membrana de Bowman, en sus dos formas de *inlay* y *onlay*, como una técnica menos invasiva de queratoplastia en pacientes con QC. Es una técnica que no requiere la retirada de tejido corneal del paciente, y en la que no se ha descrito la posibilidad de un rechazo inmunológico del tejido trasplantado. Algunos autores lo han considerado como una técnica potencialmente prometedora aunque aún hace falta más evidencia científica para demostrar sus resultados.[95, 96]

Generalidades en topografía y tomografía corneal

La córnea es una estructura refractiva de forma esférica, con una curvatura mayor en el centro que en la periferia. En un paciente sano y sin antecedente quirúrgico, la córnea tiende a tener un valor de asfericidad (Q) cercano a -0.23 , lo que clasifica a este tejido dentro de las estructuras elipsoides prolatas.

La medición de los parámetros corneales, especialmente de su curvatura, ha avanzado significativamente desde los esfuerzos iniciales de realizar una medición completamente subjetiva de una serie de anillos reflejados sobre la superficie anterior de la córnea, los que, posteriormente, serían conocidos como discos de Plácido.

El uso de ordenadores permitió la automatización y optimización de las mediciones, y la creación de los llamados topógrafos de reflexión. Estos topógrafos usan la reflexión de un grupo de discos de Plácido [Figura 13] sobre la córnea para medir variaciones de los mismos y poder obtener información de los valores queratométricos de forma más fiable. Estos valores pueden ser expresados en milímetros o convertidos a dioptrías teniendo en cuenta un índice de refracción estandarizado de 1.3375.

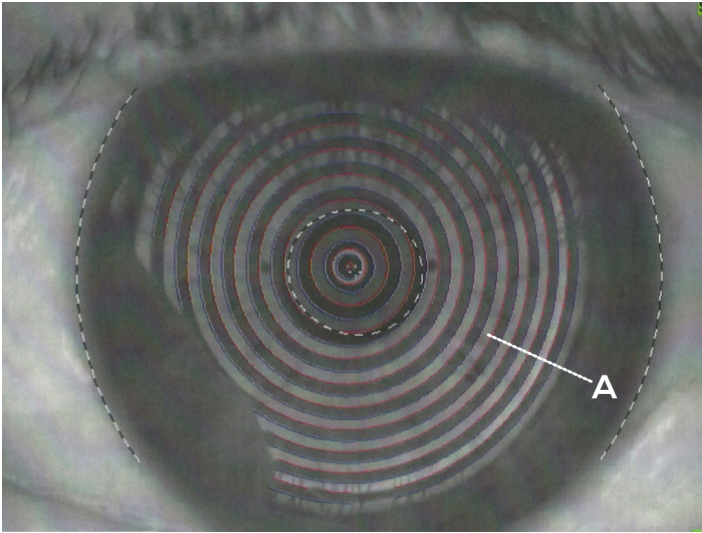


Figura 13. Representación de Discos de Plácido (A) sobre la córnea en un equipo Wavelight® ALLEGRO Topolyzer® Vario (Alcon Inc; Forth Worth, Texas, Estados Unidos).

Sin embargo, los equipos basados únicamente en reflexión poseen una desventaja importante, y es su incapacidad para poder medir directamente parámetros relacionados con la cara posterior de la córnea.

Diversos estudios han demostrado que las ectasias corneales no inflamatorias, en sus estadios leves, tienden a mostrar sus primeros signos preferentemente en la cara posterior de la córnea. Por este motivo, los topógrafos de reflexión no son buenos instrumentos para evaluar a los pacientes con QC, especialmente cuando se trata de casos leves o subclínicos.

Para solventar esta desventaja, han sido desarrollados una serie de equipos con capacidad para realizar mediciones tanto de la cara anterior como posterior de la córnea, y poder así realizar reconstrucciones tridimensionales de la misma. Los tomógrafos corneales comercialmente disponibles que cuentan con más estudios clínicos de validación son el Orbscan IIz®, el Galilei®, el Sirius® y el Pentacam®. El primero se basa en un concepto denominado *barrido de hendidura*, mientras que los otros tres utilizan una o dos cámaras *Scheimpflug*, combinadas en los dos primeros dispositivos con un análisis de discos de Plácido.

Sistema Orbscan IIz®

El Orbscan IIz® es un sistema de tomografía corneal comercializado por la casa Bausch & Lomb® (Rochester, New York, Estados Unidos) que utiliza un sistema de

toma de imágenes conocido como *barrido de hendidura*, acoplado a un sistema de discos de Plácido para la toma de datos de la cara anterior de la córnea. El equipo proyecta un total de 40 haces de luz de hendidura, 20 desde la derecha y 20 desde la izquierda, tomando 240 puntos de medida de cada uno, por lo que la evaluación completa permite la toma de unos 9.600 puntos de medición en total.[97]

Gracias a ecuaciones de triangulación, el equipo puede obtener información de la anatomía del polo anterior como la paquimetría corneal, o la profundidad de cámara anterior entre otros. El principal inconveniente con este tipo de equipos es su alta dependencia en muchos factores extrínsecos e intrínsecos para lograr una medición fidedigna. Las pérdidas, incluso leves, en la transparencia corneal pueden resultar en alteraciones marcadas en la fiabilidad de los resultados del equipo,[98] por lo que su utilidad es menor en pacientes con leucomas o infiltrados corneales.

El Orbscan IIz[®] es el único equipo comercialmente disponible que utiliza esta tecnología, la cual ha tendido a ser desplazada por los sistemas basados en el sistema con cámara de Scheimpflug, como el Galilei[®], el Sirius[®] y el Pentacam[®]. A pesar que los valores queratométricos de cara anterior y la paquimetría han demostrado ser hasta cierto punto equivalentes entre ambas tecnologías, los datos de cara posterior corneal mostrados por el Orbscan IIz[®] no son comparables con los obtenidos con el Galilei[®]. [99]

En general, no todos los datos pueden ser intercambiables, extrapolables o comparables entre los distintos modelos de topógrafos de elevación.

Sistema Scheimpflug

El sistema Scheimpflug fue postulado para uso en fotografía por primera vez por Theodor Scheimpflug, un cartógrafo de la naval austriaca. A pesar de que Drews ya propuso su uso para el estudio del segmento anterior ocular en la década de 1950, no fue hasta la llegada de los ordenadores más avanzados en la década de los 90 que fue posible su utilización en la práctica clínica.[100]

Una cámara con sistema Scheimpflug se basa en una construcción diferente a una cámara fotográfica convencional. En los sistemas para la toma de imágenes, normalmente la lente y el plano de la imagen se encuentran en el mismo nivel,

generando que el plano de foco sea también paralelo a estos dos. De esta forma, un objeto plano, por ejemplo, la pared de un edificio puede ser tomada totalmente dentro del plano de foco, si es colocado de forma paralela a la lente y al plano de la imagen. Sin embargo, los elementos que se alejen de este plano se irán viendo progresivamente distorsionados por estar por fuera del plano de foco. De esta forma, en un objeto no paralelo, sólo una pequeña región se encuentra enfocada mientras que el resto, a medida que se alejan de la zona enfocada, se van mostrando cada vez más borrosos [Figura 14].

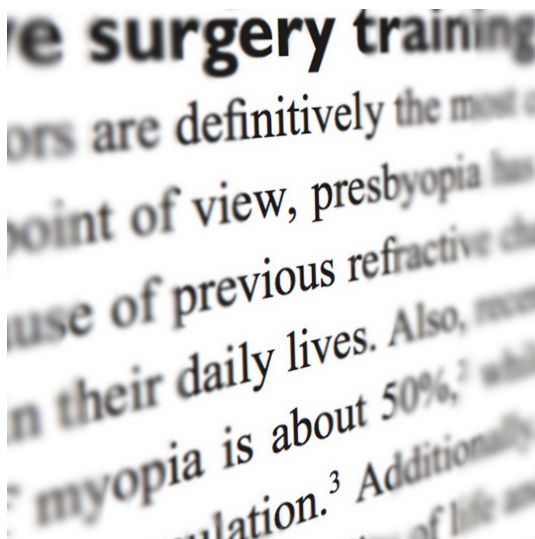


Figura 14. Representación simulada de las características de una imagen tomada con una cámara normal. Cuando un objeto no se encuentra paralelo al plano de la imagen, sólo una parte estará enfocada mientras el resto se hace progresivamente borroso.

En una cámara con sistema Scheimpflug [Figura 15], la lente y la imagen no se encuentran en el mismo plano, sino que sus respectivos planos se encuentran a un ángulo determinado el uno del otro. De esta forma, el plano de foco cambia, y un objeto planar que no esté totalmente paralelo al plano de la imagen puede ser enfocado completamente. Si se traza una línea desde cada uno de estos planos, las líneas se cruzan en un punto llamado *punto de Scheimpflug*. Se trata de una construcción que genera un cambio esencialmente en la amplitud de foco del sistema de fotografía, por ello, permite la toma de múltiples puntos de una estructura compleja como es la córnea, con un excelente nivel de precisión y exactitud.

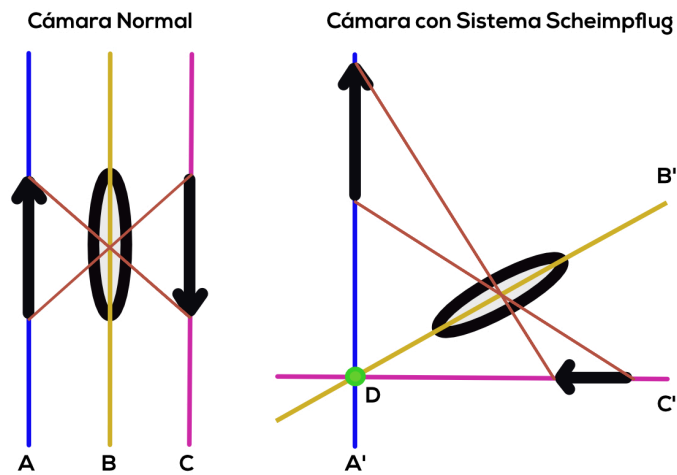


Figura 15. Disposición esquemática comparativa entre una cámara convencional y una cámara con sistema Scheimpflug. A y A' = Plano de la imagen, en cámara convencional y Scheimpflug, respectivamente. B y B' = Plano de la lente, en cámara convencional y Scheimpflug, respectivamente. C y C' = Plano de la imagen, en cámara convencional y Scheimpflug, respectivamente. D = Punto de Scheimpflug. Explicación en el texto.

En el mercado, existen varios sistemas de imágenes de segmento anterior basados en el sistema Scheimpflug. Los más conocidos son el Galilei®, el Sirius® y el Pentacam®. A continuación, se enumerarán los aspectos más importantes de los mismos, haciendo un énfasis especial en el sistema Pentacam®, ya que fue el equipo de imágenes utilizado en este trabajo.

Sistema Galilei®

El Galilei® en sus distintas generaciones G2, G4 y G6[**Tabla 7**] es un sistema de tomografía corneal diseñado y comercializado por la casa Ziemer Ophthalmic Systems AG (Port, Suiza). Utiliza dos cámaras de Scheimpflug acopladas a 180° una de la otra. Para la iluminación de las cámaras de Scheimpflug utiliza una luz monocromática LED azul en el rango de 470-475 nm.[97] Cuenta adicionalmente con un sistema de discos de Plácido que brinda información adicional sobre la cara anterior de la córnea. El sistema de doble cámara Scheimpflug aporta información concisa sobre la paquimetría y la cara posterior de la córnea, mientras el análisis de los discos de Plácido genera datos sobre la curvatura anterior.

Es un sistema que integra y analiza hasta 122.000 puntos del segmento anterior del ojo, y extrapola un modelo tridimensional de la córnea y la cámara anterior a partir de los datos obtenidos. Cuenta con un sistema patentado de compensación de

movimiento basado en evaluación del iris para disminuir la posibilidad de errores por movimientos involuntarios del paciente durante la exploración.

Característica	Valor
Resolución de cada cámara de Scheimpflug (píxeles)	1000 x 1000
Resolución de la cámara de visión frontal (píxeles)	1024 x 786
Discos de Plácido (número de anillos)	20
Número de imágenes por estudio	15 a 60
Número máximo de puntos de medición por estudio	>122.000
Diámetro corneal máximo a evaluar (mm)	14
Rangos de queratometría a evaluar (D)	25 – 75
Rangos de paquimetría a evaluar (mm)	0.250 – 0.800

Tabla 7. Especificaciones técnicas del equipo Galilei® G4. Adaptado de Oliveira y colaboradores.[97]

Sistema Schwind Sirius®

El Schwind Sirius® es un sistema dual de tomografía corneal diseñado y comercializado por la casa Schwind (Kleinostheim, Alemania), que incluye datos obtenidos por medio de anillos de Plácido, combinado con un sistema de una única cámara Scheimpflug para obtener datos fiables tanto de la cara anterior como posterior de la córnea. El equipo usa un sistema de trazado de rayos para documentar las aberraciones corneales, separándolas incluso para la cara anterior y posterior de la córnea. Cuenta adicionalmente con un sistema de control de ciclorotación. Analiza aproximadamente 12 milímetros de la córnea, tomando 21.632 puntos de la superficie anterior de la cornea, y 16.000 puntos de la cara posterior, con una resolución, según la casa fabricante, de $\pm 0.01D$.

Un estudio reciente con el Sirius® obtiene resultados concordantes con los del Pentacam®, excepto para las medidas de grosor corneal.[101] Recientemente se encontró que el índice Baiocchi-Calossi-Versaci del Sirius® tiene un excelente rendimiento en el diagnóstico de QC sub-clínico, con una sensibilidad y especificidad de 87.7% y 83% respectivamente.[102]

Sistema Pentacam®

El Pentacam® es un sistema de tomografía corneal producido y comercializado por la casa Oculus Optikgeräte GmbH (Wetzlar, Alemania), el cual consta de una única cámara de Scheimpflug rotativa. Es un equipo con capacidad para realizar análisis tomográficos tanto de la cara anterior como posterior de la córnea, generando datos acerca de sus valores queratométricos, su grosor y anatomía general de segmento anterior.

Cuenta con modelos matemáticos avanzados para la detección de queratocono, especialmente el denominado “visualización mejorada de Belin-Ambrosio” (*Belin Ambrosio Enhanced Display, BAD*), que combina datos de ambas caras de la córnea junto con parámetros que evalúan la progresión centro-periférica del grosor corneal, sugiriendo la posible existencia de ectasia cuando los valores exceden los contenidos en unas bases de datos propiedad del fabricante. Cuenta también con el sistema de clasificación de QC ABCD de Belin, que ya ha sido explicado previamente.

Actualmente están disponibles cuatro modelos que varían en sus características técnicas. Los dos modelos más usados son el Pentacam® y el Pentacam HR®, los cuales pueden medir hasta 25.000 y hasta 138.000 puntos corneales diferentes en cada prueba, respectivamente. Por su parte, el Pentacam AXL® permite adicionalmente la medición de la longitud axial ocular con el cual se brinda la posibilidad de cálculo de lentes intraoculares en pacientes con córneas complejas. Recientemente, se ha iniciado la comercialización del Pentacam AXL Wave®, el cual incluye además un aberrómetro tipo Hartmann-Shack que permite la medición de las aberraciones oculares totales, y su separación en aberraciones corneales y aberraciones internas del ojo.

El equipo no cuenta con tecnología de discos de Plácido, por lo que la totalidad de la información de la cara anterior de la córnea la obtiene de los datos mostrados por la cámara Scheimpflug.

El sistema Pentacam® obtiene una enorme cantidad de datos con cada medición, muchos de los cuales tienen gran utilidad para el oftalmólogo y el optometrista. A continuación se enumeran algunos de ellos:

Queratometría Simulada (SimK, por sus siglas en inglés): Es un índice calculado por defecto en la mayoría de los topógrafos y tomógrafos corneales. Consiste en una medición del valor queratométrico, expresado en dioptrías, de los 3mm centrales de la córnea. Se expresan los valores queratométricos de dos meridianos, el primero (K1) es directamente medido, siendo el meridiano de mayor poder dióptrico. Se mide igualmente el índice K2, que corresponde al poder queratométrico del meridiano ubicado a 90 grados del K1. No se trata de una medición exacta en los 3mm centrales ya que el área varía un poco dependiendo de la curvatura de cada córnea. Además, se muestra también la queratometría media (Km), que es el promedio de los valores K1 y K2 [Figura 16].

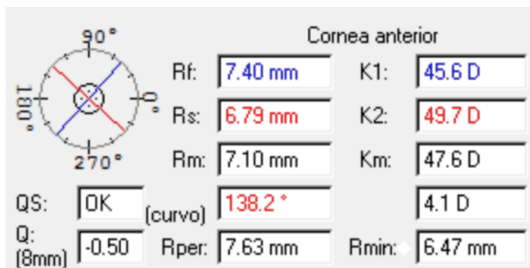


Figura 16. Representación de la información queratométrica mostrada por el Pentacam®.

Queratometría Máxima: Es el máximo valor dióptrico en toda la córnea estudiada, representando la zona más incurvada de la misma. Por este motivo, ha sido uno de los criterios más considerados a la hora de evaluar la progresión de la ectasia corneal, ya que representa la curvatura más potente.

Grosor corneal o paquimetría: Es la distancia entre la cara anterior y la cara posterior de la córnea en cada punto específico evaluado por el equipo [Figura 17]. El Pentacam® muestra una serie de parámetros importantes de la paquimetría de la córnea en distintos segmentos. Por defecto se expresa el valor de la paquimetría en el centro de la pupila, representada en el display como una cruz “+”; la paquimetría en el ápex de la córnea, representada como un punto “•”; y la paquimetría en la posición más fina de la córnea, representada como un círculo “○”. Cada valor absoluto de paquimetría, expresado en micras, va acompañado de un sistema de

posicionamiento en un plano cartesiano, en meridianos horizontal “x” y vertical “y”, donde se especifica cómo de alejados, en milímetros, se encuentran los puntos expresados, cuando se comparan con el ápex corneal. Generalmente, se acepta que, en condiciones normales, la diferencia entre la paquimetría en el ápex y la más fina no debería ser superior a 25 μm .

	Paqui:	x[mm]	y[mm]
Centro pupila:	+ 519 μm	-0.20	+0.24
Paqui. ápex :	• 518 μm	0.00	0.00
Posición más fina:	○ 507 μm	-0.77	-0.45
K Max. (Front):	◆ 52.2 D	-0.06	+0.06

Figura 17. Representación de la información paquimétrica mostrada por el Pentacam®.

Belin Ambrosio Display: Se trata de una serie de datos encaminados a mejorar de forma significativa la sensibilidad y la especificidad del Pentacam® a la hora de detectar pacientes con elevaciones patológicas, tanto en la cara anterior como posterior de la córnea. Lo anterior se logra combinando una evaluación paquimétrica y de elevación en una sola pantalla, permitiendo una visión global del estado corneal. Este algoritmo toma en cuenta la esfera mejor adaptada de la córnea del paciente y la compara con la esfera mejor adaptada “optimizada”, que resulta de eliminar una zona de 3.5 a 4.0 mm alrededor de la zona más delgada de la córnea. Con este proceso, las córneas normales tienen un mayor aplanamiento en la visualización “optimizada” y permite apreciar una magnificación de las elevaciones patológicas. De allí se obtiene, además de las imágenes interpretables por el profesional, una serie de desviaciones numéricas: D_f : desviación de la elevación anterior, D_b : desviación de elevación posterior, D_p : desviación de la progresión paquimétrica, D_t : desviación de la paquimetría en el punto más delgado y D_y : desviación del desplazamiento vertical del punto más delgado con respecto al ápex corneal.[103] Todos los datos son combinados en una D final, conocida también como $BAD-D$ que representa cómo la córnea examinada varía de una “normal” cuando se compara con un grupo con QC. [104]

Índices de queratocono en la zona de 8mm: Se trata de una serie de índices para la detección temprana del QC, propuestas por OCULUS, y obtenidas mediante una

serie de ecuaciones no publicadas por la casa fabricante. En la **Tabla 8** se expresan los distintos índices junto con su descripción clínica y sus valores normales, y patológicos.

Índice	Correlación	Sugestivo	Patológico
ISV “ <i>Index of Surface Variance</i> ”	Muestra la desviación del radio corneal respecto a la normalidad	≥ 37.0 – <41.0	≥ 41.0
IVA “ <i>Index of Vertical Variance</i> ”	Muestra la asimetría entre la mitad superior e inferior de la córnea	≥ 0.28 – <0.32	≥ 0.32
KI “ <i>Keratoconus Index</i> ”	Índice de queratocono calculado con base en índices previos	>1.07	>1.07
CKI “ <i>Center Keratoconus Index</i> ”	Índice de queratocono calculado con base en índices previos	≥1.03	≥1.03
IHA “ <i>Index of Height Asymmetry</i> ”	Muestra la asimetría en la elevación de la córnea superior con la de la córnea inferior	≥19.0 – <21.0	≥21.0
IHD “ <i>Index of Height Descentration</i> ”	Muestra el grado de descentramiento vertical en los datos de elevación corneal	≥0.014 – <0.016	≥0.016
Rmin	Muestra el menor radio de curvatura en toda el área evaluada	<6.71	<6.71

Tabla 8. Índices de queratocono mostrados por el Pentacam®. Adaptado de Mateus y Martínez.[105]

Tomografía corneal basada en OCT

En los últimos años han aparecido en el mercado sistemas que obtienen datos tomográficos del segmento anterior del ojo, incluyendo la córnea, por medio de un sistema de tomografía de coherencia óptica (OCT) tipo *swept-source*. Este tipo de equipos brindan información de la córnea, acoplándola a otros datos como la medición de la longitud axial, con lo que pretenden mejorar la evaluación global de los pacientes con enfermedades corneales.

El Anterior® (Heidelberg Engineering; Alemania) cuenta con un sistema de evaluación corneal, denominado “*Cornea App*”, el cual brinda datos respecto a las elevaciones corneales, el astigmatismo corneal, el poder corneal total y la paquimetría. Previamente se ha encontrado que los valores de WTW obtenidos por el Anterior® son clínicamente comparables con los del Pentacam®,[106] al igual que

con respecto a las queratometrías.[107] Sin embargo, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de profundidad de cámara anterior y de grosor corneal obtenidos por estos dos equipos.[107] Hasta ahora no hay ningún estudio publicado que haya determinado el comportamiento del Anterior® en pacientes con QC.

Por su parte, el equipo MS-39® de la casa CSO (Scandicci, Firenze, Italia) combina la topografía corneal con imágenes de alta resolución del segmento anterior del ojo por medio de tomografía de coherencia óptica, permitiendo una medición de 31232 y 25600 puntos de las caras anterior y posterior de la córnea, respectivamente.

De manera similar, el Casia 2® (Tomey, Nishi-Ku, Nagoya, Aichi-ken, Japón), obtiene también imágenes del segmento anterior del ojo mediante la tecnología *swept-source*.

La evaluación del QC mediante esta tecnología está todavía en sus etapas iniciales, aunque es probable que sea la que finalmente se va a imponer. El OCT permite obtener datos adicionales muy interesantes como los mapas epiteliales, que permiten apreciar los cambios compensatorios del epitelio ante mínimos cambios de elevación de la cara anterior de la córnea.

7.2 Calidad de vida y su medición

Generalidades

En la actualidad, no existe un consenso global respecto a lo que se define bajo el concepto de “calidad de vida”. Hasta ahora, muchos autores se han centrado en connotaciones puramente subjetivas, definiéndolo, por ejemplo, como “un juicio cognitivo consciente sobre la satisfacción con la vida propia”.[108] Sin embargo, otros han considerado que se deben incluir elementos objetivos dentro de la definición de lo que representa la calidad de vida. Por ejemplo, otros autores[109] lo han definido como “un promedio general de bienestar que incluye descriptores objetivos y evaluaciones subjetivas del bienestar físico, material, social y emocional”. Aún más, es necesario tener en cuenta que lo que se considera “calidad de vida” no debe representar una medida arbitraria y fría, sino que es necesario contextualizarla dentro de los elementos específicos de cada paciente de forma individual. Al respecto, cabe resaltar la definición de la Organización Mundial de la Salud,[110] que ha sugerido que la calidad de vida comprende “la percepción de un individuo sobre su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores en que vive; y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones”.

Dados estos elementos aparentemente tan dispares, no resulta extraño que la calidad de vida sea algo intrínsecamente difícil de medir en las ciencias médicas, y la oftalmología no es una excepción. Uno de los principales problemas lo representa la dificultad misma en medir un elemento intangible y no fácilmente definible, conocido en la literatura internacional como un “*Latent Trait*” (“rasgo latente”). Es probable que por este motivo existan un sinnúmero de diferentes cuestionarios enfocados a medir la calidad de vida en distintos contextos clínicos y epidemiológicos, todos con distintas aplicaciones y alcances.

El cuestionario de calidad de vida más usado en medicina es el cuestionario de salud SF-36, adaptado y validado para población española por López-García en 2003[111]. Este cuestionario incluye 36 preguntas genéricas sobre salud global, y se ha demostrado su utilidad clínica en pacientes españoles con distintas patologías

sistémicas.[112] Una versión acortada de este cuestionario es el SF-12, el cual también ha sido validado en población española.[113]

A pesar de que este tipo de cuestionarios genéricos han sido utilizados en estudios de oftalmología, como por ejemplo en pacientes con catarata,[114] glaucoma[115] y patología retiniana,[116] para algunos autores este tipo de instrumentos genéricos no exploran adecuadamente los problemas relacionados con la visión[117] y podrían no ser recomendables en estudios que evalúan patologías que cursan con una disminución visual, como es obviamente el caso del QC y la mayoría de las enfermedades oculares.

Para subsanar este problema, se han diseñado cuestionarios enfocados directamente a pacientes con patologías oftalmológicas. Uno de los primeros instrumentos en desarrollarse fue el índice de función visual - 14 (VF-14, del inglés *Visual Function - 14*),[117] que consiste en 14 preguntas, enfocadas primordialmente en evaluar las limitaciones funcionales causadas por las cataratas o la intervención quirúrgica de las mismas en pacientes adultos.[118] Este cuestionario ha sido utilizado y validado en población española por diversos autores, como Alió y colaboradores[119] y otros.[120] El cuestionario de calidad de vida específico más usado, probablemente, en pacientes oftalmológicos es el “índice de enfermedad de la superficie ocular” (OSDI, del inglés *Ocular Surface Disease Index*). Es un test que se encuentra enfocado en evaluar la calidad de vida y en establecer una clasificación en pacientes con ojo seco, y es tal la importancia, que hasta se ha usado como criterio diagnóstico de la enfermedad.[118, 121] Este instrumento fue traducido y validado para población colombiana en 2015[122] en 132 pacientes con diagnóstico de enfermedad de ojo seco encontrando una adecuada calidad de los constructos, y una buena fiabilidad interna.

La enfermedad de ojo seco es la que, probablemente, está mejor cubierta en cuanto a cuestionarios diagnósticos, y son múltiples los que podemos encontrar en la literatura además del OSDI. Algunos de los instrumentos diseñados y validados son: el de los “cambios en síntomas derivados del síndrome de ojo seco” (*CDES-Q*, del inglés *Change in the Dry Eye Symptoms Questionnaire*);[123] el de “impacto del ojo seco en la vida diaria” (*IDEEL*, del inglés *Impact of Dry Eye on Everyday Living*); la “puntuación de la calidad de vida en ojo seco” (*DEQS*, del inglés *Dry Eye-Related*

Quality-of-Life Score); o la “escala de síntomas visuales por uso de ordenador 17” (*CVSS17*, del inglés *Computer-Vision Symptoms Scale*).[124]

En cuanto a calidad de vida específicamente en pacientes con corrección de ametropías, la encuesta de calidad de vida más utilizada es el “instrumento de calidad de vida en defecto refractivo del Instituto Nacional Ocular” (*NEI-RQL-42*, del inglés *National Eye Institute Refractive Error Quality of Life Instrument*). A pesar que la validez interna de su construcción ha sido puesta en duda recientemente,[125] se ha utilizado en estudios tanto en población colombiana[126] como española.[127] El NEI-RQL-42 contiene 13 categorías evaluadas de forma individual, que son las de “claridad de visión”, “expectativas”, “visión cercana”, “visión lejana”, “fluctuaciones diurnas”, “limitación de actividades”, “glare/deslumbramiento”, “síntomas”, “dependencia de la corrección”, “preocupación”, “corrección subóptima”, “apariencia” y “satisfacción con la corrección”. Cada categoría obtiene una puntuación de 0 a 100 puntos, siendo 100 la mejor puntuación aunque no hay rangos descritos para considerar un buen o mal resultado.[126]

Sin embargo, a pesar de los múltiples cuestionarios existentes para pacientes con diversas patologías oftalmológicas, hasta hace poco no existía ningún tipo de encuesta de calidad de vida enfocada específicamente para los pacientes con QC. Debido a ello, las investigaciones en su calidad de vida se realizaban con instrumentos no diseñados directamente para sujetos con esta condición.[128] Como es de esperar, el comportamiento de los cuestionarios estandarizados no es fiable cuando se aplican en poblaciones diferentes de aquellas para las que fueron diseñados y validados.

Esta hipótesis se refrenda en un estudio reciente,[129] en donde evaluaron la utilización del cuestionario NEI-RQL-42 en 44 pacientes con QC antes y después del implante de SAIE. Los autores encontraron que sólo una de las 13 categorías del cuestionario mostró un comportamiento adecuado en la población estudiada, por lo que concluyeron que no era un instrumento que fuese aplicable en pacientes con esta ectasia corneal.

De la misma forma, resultan interesantes los resultados de otro estudio,[130] en donde evaluaron el efecto que la queratoplastia penetrante tiene sobre la calidad de vida en pacientes con QC cuantificada con el cuestionario VF-14. En este estudio no

se demostró que la mejoría en la agudeza visual corregida se correlacionara con un aumento en los resultados de dicho cuestionario (*Pearson* $r = -0.394$, $p = 0.163$). Una de las explicaciones potenciales para este hallazgo es el hecho que el VF-14, al ser un cuestionario no diseñado específicamente para pacientes con ectasia corneal, podría carecer de la sensibilidad necesaria para registrar cambios derivados de las intervenciones corneales en este grupo de pacientes.

Este tipo de situaciones ponen de manifiesto la necesidad de contar con instrumentos específicos de medición para pacientes con QC, una situación que sólo ha sido parcialmente solventada en la actualidad.

Hasta ahora, el único cuestionario diseñado y evaluado específicamente en pacientes con ectasia corneal era el “cuestionario de investigación de resultados en queratocono” (KORQ, del inglés *Keratoconus Outcomes Research Questionnaire*), desarrollado y validado inicialmente en población australiana, y publicado en 2017 por Khadka y colaboradores.[131] Se trata de un cuestionario desarrollado por medio de análisis Rasch, que consta en total de 29 preguntas divididas en dos secciones independientes entre sí; una que estudia la “limitación de la actividad”, con 18 preguntas, y otra que indaga sobre los “síntomas”, con 11 preguntas. El cuestionario investiga sobre la percepción de sus limitaciones ante distintas situaciones de la vida cotidiana, y son respondidas en base a una secuencia de respuestas tipo Likert,[132] las cuales son, en su idioma original “*not applicable*”, “*not at all*”, “*a little*”, “*quite a bit*” y “*a lot*”. Los resultados son registrados en unas tablas de excel creadas por los autores que generan un resultado final. Las tablas de excel se encuentran disponibles online de forma separada para la sección de “limitación de la actividad” (<http://links.lww.com/OPX/A287>) y la de “síntomas” (<http://links.lww.com/OPX/A288>). Ni los autores, ni la literatura disponible han dado rangos para determinar un buen o un mal resultado en el cuestionario.

Un nuevo estudio muy reciente,[133] en 189 pacientes australianos con QC, encontró que el cuestionario KORQ era robusto, y que permitía la recogida rutinaria y la monitorización de datos[133] en los pacientes con esta ectasia corneal. Por su parte, otros autores[8] han recientemente realizado un estudio de validación transcultural del KORQ en población danesa, alcanzando parámetros psicométricos aceptables según

el análisis Rasch tras hacer algunas modificaciones a la escala original, como el colapso de algunos pares de preguntas y la eliminación de algunos ítems.

Una de las grandes limitaciones de la aplicación del KORQ en otras latitudes es que este no ha sido nunca traducido ni validado en una población hispanoparlante, por lo que sería el primer paso para su uso, y es uno de los objetivos de este trabajo.

Además, existe una limitación importante con respecto a la utilización clínica del KORQ, y es que en su diseño sólo han tenido en cuenta alteraciones funcionales, pero no se ha incluido ningún apartado enfocado en la salud emocional de los pacientes.[134]

La importancia de incluir el aspecto emocional en la evaluación de la calidad de vida en pacientes con QC ha sido recientemente enfatizada,[5] al mencionar que medir el bienestar emocional podría ser particularmente importante en el QC ya que la naturaleza progresiva de la enfermedad y la posible necesidad de una queratoplastia podrían causar ansiedad.[135]

Además, en los pacientes con QC, hay evidencia de que en ellos predomina la ansiedad, que puede ser generalizada, el trastorno cognitivo y la aceptación pasiva del estrés. Este compromiso emocional ha sido estudiado recientemente[6] al comparar 65 pacientes con QC frente a 47 sujetos sanos, ajustados por edad y sexo, encontrando que los trastornos depresivos parecen estar directamente relacionados con el QC, tanto en frecuencia como en intensidad. Este grupo encontró que sólo el 12.5% de los pacientes con QC no mostraban ningún tipo de síntoma depresivo, mientras que en el 28.6% y 12.5% la depresión era moderada y severa, respectivamente. De acuerdo a los datos recogidos, este grupo encontró igualmente que existía una correlación directa entre la disminución de la visión, medido según la mejor agudeza visual corregible en escala LogMAR, y los síntomas depresivos medidos según la prueba de depresión de Zung ($\rho = 0.672$; $p < 0.001$).[6] Teniendo en cuenta que la disminución de la visión en el QC puede llegar a ser severa, la necesidad de la evaluación emocional de estos pacientes parece que es evidente.
[136]

Considerando todo lo anterior, parecería de suma importancia poder contar con un cuestionario de calidad de vida que fuese específico para QC y que, además, contase

con una evaluación de los síntomas emocionales del paciente, y no sólo de su funcionamiento visual.

Es precisamente por este vacío teórico, que nace la idea de realizar un nuevo cuestionario que permita brindar información importante sobre el bienestar emocional en los pacientes con QC, lo cual no se había generado nunca hasta ahora.

Se ha decidido llevar a cabo el diseño, desarrollo y validación de un cuestionario de calidad de vida que cumpla con dos características definidas bastante claras: primero, que sea diseñado y validado específicamente para el paciente con QC; y segundo, que pueda brindar información no sólo del estado funcional, sino también del estado emocional de los pacientes con esta ectasia.

Desarrollo y validación de cuestionarios

Diseñar y validar un cuestionario nuevo para su uso en ciencias de la salud es un proceso largo, y exigente. Una de las principales dificultades es que incluye análisis estadísticos específicos que no se usan en otro tipo de procesos de investigación, por lo que la experiencia de la mayoría de los bioestadísticos en ellos tiende a ser relativamente pobre. Además, se requiere de un proceso escalonado que permita dar génesis a una idea inicial y posteriormente desarrollarla hasta terminar en un cuestionario listo para su validación en un contexto clínico definido. Por este motivo, la mayor parte de los autores pasan por alto este complicado proceso, tal y como indica una revisión sistemática reciente de sesenta estudios publicados que usaban cuestionarios para evaluar el conocimiento de nutrición en atletas, encontrando que el 70% de los estudios incluidos usaban herramientas de validez y fiabilidad desconocidas, y el 67% usaban herramientas que no habían sido sometidas a evaluación piloto.[137] Evidentemente, el uso de cuestionarios que no cuentan con los suficientes soportes de fiabilidad y calidad limita de forma importante las conclusiones que se pueden extraer de los estudios que los usan.

Para el desarrollo y validación adecuados de un cuestionario, Trakman y colaboradores[137] han descrito de forma detallada una serie de pasos que son imprescindibles.

Definición del *constructo* y desarrollo del plan de evaluación

Un *constructo*, conocido también como *rasgo latente*, se considera habitualmente como una idea, o teoría, que contiene elementos de origen puramente subjetivo, y que no se basa en la evidencia empírica. El primer paso en el desarrollo formal de un cuestionario para investigación biomédica incluye definir cuál es el o los *constructos* que se desean medir con el mismo.[138, 139] Una vez que se ha definido teóricamente el *constructo* que se quiere evaluar, debe procederse a especificar las sub-secciones que quieren tenerse en cuenta en el cuestionario para lograr una adecuada medición del *constructo* inicial. Este último proceso ha sido denominado como *plan de evaluación* y puede ser tan diverso y extenso como el autor considere pertinente.[137]

Generación de la reserva de ítems

Una vez que el *constructo* y el *plan de evaluación* han sido definidos y determinados desde un punto de vista teórico, se debe realizar una *reserva de ítems* para cada subsección.[140] Este paso consta esencialmente en diseñar un grupo numeroso de preguntas que potencialmente podrían ser utilizadas por el investigador para evaluar los rasgos latentes objetivo. Se recomienda un cierto grado de redundancia en las preguntas, de manera que aquellas que no se comporten como es esperado puedan ser retiradas en estadios más tardíos de la validación.[137] Algunos autores[137] han sugerido que el número de preguntas a incluir en la *reserva* debería ser de por lo menos tres a cuatro veces la cantidad final que se espera tener en el cuestionario definitivo. Por su parte, otros autores[139] recomiendan unos valores más modestos, requiriendo como mínimo, el doble del número final esperado.

Idealmente, la construcción de las preguntas debe realizarse basada en la opinión de al menos un experto sobre el tema en el cual versa el *constructo* que se desea evaluar. Adicionalmente, se ha considerado ideal contar con la colaboración y

recomendaciones de sujetos que se espera tengan altos niveles del rasgo latente que se pretende evaluar.[141]

El lenguaje empleado para las preguntas debe ser tan simple y conciso como sea posible, evitando en lo posible el uso de dobles negativos o de preguntas que evalúen dos puntos al mismo tiempo,[2] ya que podrían llegar a generar confusión en la persona que está siendo evaluada, y por lo tanto generar resultados menos fiables.

Selección del formato de respuestas y sistema de calificación

Los cuestionarios pueden contar con preguntas *abiertas*, las cuales permiten que la persona evaluada escriba la respuesta que desee; *cerradas*, en las cuales sólo se le da un número limitado de opciones, de entre las cuales debe escoger la que más se ajuste a su pensamiento; o una *unión* de ambas.

A pesar que las preguntas abiertas pueden dar más flexibilidad en la información recogida, su calificación y análisis son significativamente más complejos, por lo que en general se considera que son ítems menos fiables.[142]

Para las preguntas con respuestas cerradas, existe una decisión extra que debe ser tomada por el diseñador del cuestionario, y es el tipo de respuestas potenciales que ofrecerá al entrevistado. Uno de los tipos más comunes son las respuestas *dicotómicas*, en las cuales sólo se ofrece un total de dos respuestas mutuamente excluyentes entre sí, siendo el ejemplo más fácil las respuestas “sí/no” o también la de “verdadero/falso”. Por ello, uno de los principales problemas de las respuestas dicotómicas es que brindan relativamente poca información.

Una forma mediante la que se ha buscado mejorar el rendimiento diagnóstico de las preguntas es la utilización de formatos *politómicos*, como por ejemplo las escalas tipo Likert: “*fuertemente de acuerdo*”, “*de acuerdo*”, “*en desacuerdo*”, “*fuertemente en desacuerdo*”. El uso de este tipo de respuestas permite brindar más posibilidades, lo que genera una cierta cuantificación o, al menos, una cierta relativización de lo contestado por las personas evaluadas.

Evaluación de la validez del contenido

Una vez que las preguntas han sido desarrolladas, estas deben ser revisadas por un panel de expertos[140] que permita determinar que el contenido de las mismas es válido, importante y que, efectivamente, sea adecuada para la población objeto del cuestionario que se pretende validar. Lo que pretende este paso es verificar que las preguntas midan el *rasgo latente* que se pretende estudiar.

A pesar de que existen muchos artículos que mencionan la participación de un grupo de expertos para determinar la validez del contenido de las preguntas, son pocos los que lo verifican de alguna forma objetiva.[137] El uso de herramientas estadísticas redundante en una evaluación más objetiva de la validez de las distintas preguntas que componen potencialmente un cuestionario.

En la actualidad, existen múltiples mecanismos cualitativos y cuantitativos para determinar la validez del contenido de las preguntas potenciales para un cuestionario. El método de validación recomendado por varios autores[137][143] es el *índice de validez de contenido* (CVI, *Content Validity Index*, por sus siglas en inglés), ampliamente utilizado en la literatura científica[144, 145]. Según el protocolo del CVI, un grupo de entre tres y diez expertos en el tema debe revisar cada una de las preguntas de la reserva de ítems y puntuar su relevancia de acuerdo con una escala tipo Likert de cuatro puntos, de la siguiente manera: “*muy irrelevante*” = 1; “*irrelevante*” = 2; “*relevante*” = 3; “*muy relevante*” = 4). De esta forma, el CVI de cada pregunta es calculado dividiendo el número de calificadores que puntuaron dicho ítem como ‘3’ o ‘4’ dividido por el número total de calificadores. En la literatura actual, existe cierto consenso en aceptar 0.8 como el valor mínimo de CVI para aceptar una pregunta como suficientemente relevante para la medición del *rasgo latente* en cuestión.[146, 147]

Pre-evaluación y determinación de la validez facial

Además de someter las distintas preguntas potenciales a una evaluación por parte de expertos, es de la máxima importancia contar adicionalmente con las impresiones y opiniones de un pequeño grupo similar a la población objetivo del cuestionario. Se ha

sugerido[137] que se incluyan entre 10 y 20 participantes, con el fin de obtener información respecto a la dificultad técnica que plantean las instrucciones y cumplimentación del cuestionario, así como permitir la determinación de su *validez facial*, conocida también como *validez de apariencia*.

La *validez facial* ha sido definida por los autores colombianos Castillo-Sierra y colaboradores[148] como el grado en que una situación de medida parece ser válida desde el punto de vista del observador. Se ha enfatizado también que la importancia de determinar la *validez facial* de una escala radica en que esto permite determinar la aceptabilidad que puede tener la escala en el escenario de aplicación.[149]

Hasta ahora, no hay un consenso absoluto sobre la forma correcta de evaluar la *validez facial* de una encuesta, y en la mayoría de los estudios publicados no se especifica con demasiada exactitud el proceso llevado a cabo.[137] Para esto se ha sugerido[137] la utilización de *grupos de enfoque*; es decir, reuniones con los sujetos posteriormente a la aplicación del cuestionario para obtener una retroalimentación respecto a sus conceptos y opiniones sobre las preguntas respondidas con anterioridad.

Otra opción ha sido el denominado *modelo de pensamiento en voz alta*,[150] en donde los sujetos verbalizan los procesos de pensamiento que han tenido al interpretar y responder cada pregunta. El objetivo de este modelo es revelar los procesos de pensamientos implicados en interpretar una pregunta y llegar a su respuesta. Estos pensamientos son posteriormente analizados para diagnosticar problemas con la pregunta.[150]

Dada la poca objetividad que existe en la evaluación de la *validez de apariencia* en la construcción de cuestionarios, autores como Bolarinwa[151] y Younas y Porr[139] han criticado este concepto por ser altamente subjetivo.[139]

Análisis de Rasch: Generalidades

El análisis de Rasch, descrito en su forma inicial en 1960 por el matemático y psicometrista danés Georg Rasch (1901-1980),[152] es actualmente considerado como el *gold standard* de las pruebas para medición de características psicométricas

de cuestionarios en cualquier rama del conocimiento,[153] y ha sido extensamente utilizado en oftalmología.[154, 155]

El modelo matemático básico tras el análisis de Rasch asume que cuando se está tratando de evaluar un solo rasgo, los encuestados tendrán mayores posibilidades de responder correctamente las preguntas fáciles que las preguntas difíciles; aún más, todas las preguntas tendrán mayores posibilidades de ser respondidas correctamente por personas con una habilidad superior en el *constructo* que se está evaluando que por aquellas con una habilidad más baja.[156] La definición anterior es claramente derivada de la aplicabilidad original del análisis de Rasch, que eran los conceptos de calificación académica de sujetos en evaluaciones, en donde existen respuestas correctas, que determinan “*conocimiento sobre un tema*” e incorrectas “*ausencia de conocimiento sobre el tema*”.

En este contexto de evaluación académica, resulta fácil entender las palabras de Boone y Noltemeyer,[156] al comprender, como lo enfatiza Clark,[157] que las preguntas más fáciles serán contestadas correctamente con mayor probabilidad que las más difíciles, a la vez que los sujetos con mayor conocimiento sobre el tema tenderán a responder correctamente más preguntas que un sujeto con menor conocimiento del mismo.[158]

Cuando se extrapola este tipo de modelo matemático a las evaluaciones de “*calidad de vida*”, la interpretación es bastante similar, aunque requiere adaptación de las expresiones que se utilizan para su construcción.

Con respecto a la aplicación del modelo Rasch en cuestionarios de “*calidad de vida*”, podría entenderse que las preguntas con mayor dificultad, entiéndase como aquellas preguntas que demuestran mayor exigencia o capacidad funcional por parte del paciente, mostrarán resultados inferiores cuando se comparan con las preguntas más fáciles, es decir, las que tienen menos exigencia o que demandan menos capacidad funcional por parte del paciente.

De la misma forma, aquellos sujetos con mayor capacidad, es decir, con mayor calidad de vida, dado por menor afectación por la enfermedad, tendrán una mayor tendencia a obtener una mayor puntuación en todas las preguntas, tanto las fáciles como las difíciles, cuando se compara con un sujeto con menor capacidad, es decir, aquel que tiene menor calidad de vida o mayor afectación por la enfermedad.[2]

Comprender e interiorizar el anterior concepto es de la máxima importancia para la persona que pretende leer, evaluar o desarrollar un estudio en donde se utiliza el análisis de Rasch, ya que ahí estriba la mayor parte de la carga para comprender los resultados y la importancia de este enfoque matemático.

Para una mejor comprensión de lo anteriormente mencionado se expone el siguiente ejemplo. Se evalúan dos pacientes con QC: el sujeto A con un estadiaje de la enfermedad A4B4C4D4 bilateral según la clasificación de Belin,[48] y un sujeto B con estadiaje A1B1C1D1 bilateral. Basándose en las características morfológicas y visuales extrapolables por la clasificación de Belin,[48] resultaría esperable que el sujeto A tuviese una calidad de vida derivada de la enfermedad muy inferior a la del sujeto B. Usando términos anglosajones, el sujeto A tendría una menor “*ableness*” o capacidad [2] que el sujeto B.

De la misma manera, si se consideran dos preguntas de un cuestionario, una más difícil o pregunta A, por ejemplo, la capacidad para ver objetos lejanos, y otra, más sencilla o pregunta B, por ejemplo, la capacidad para leer la pantalla de un ordenador. De acuerdo al alineamiento básico del análisis de Rasch,[158] la pregunta B, más fácil, tendrá mayor probabilidad de obtener un resultado más alto que la pregunta A, más difícil. Igualmente, el sujeto B, con mayor calidad de vida, o mayor “*ableness*”, tendrá mayor posibilidad de obtener resultados más altos en ambas preguntas que el sujeto A, con menor calidad de vida, o menor “*ableness*”.

Una de las principales ventajas de las puntuaciones de las pruebas desarrolladas por medio del análisis de Rasch se desprende cuando se compara con las puntuaciones de encuestas en donde simplemente se realiza una suma de puntos de forma arbitraria, conocidas en la literatura Rasch como *puntuaciones brutas* (“*raw scores*”). [159]

En una encuesta convencional, en la que simplemente se hace un sumatorio de *puntuaciones brutas*, se podría asumir erróneamente que los resultados representan una *medida de intervalo* cuando en realidad son meramente de tipo ordinal.[156, 158] Es por ello por lo que es imposible utilizar esos datos para análisis estadísticos paramétricos convencionales, los cuales, obviamente, no pueden ser usados en variables ordinales.

El ejemplo sería una encuesta de calidad de vida no diseñada ni puntuada por medio del modelo Rasch, sino diseñada meramente para dar una puntuación arbitraria a las distintas preguntas, y tras la que se procede a un sumatorio de las mismas. Tras la aplicación de este cuestionario ficticio, se tiene a un sujeto A que obtuvo una puntuación de 15, un sujeto B que obtuvo una puntuación de 30 y un sujeto C que obtuvo una puntuación de 60. Tal como se ha indicado,[160] aunque a primera vista pareciese que estas puntuaciones finales tienen las características de *medida de intervalo*, en realidad sólo son *medidas ordinales*. De las puntuaciones es posible concluir que el sujeto C tiene mayor calidad de vida que el sujeto B, y este tiene a su vez mayor calidad de vida que el sujeto A. Lo anterior es fácilmente representable en datos ordinales sin ningún tipo de problema. Sin embargo, no puede asumirse, por ejemplo, que la diferencia entre la calidad de vida del sujeto C y la del sujeto B ($60 - 30 = 30$) sea el doble que la diferencia entre la calidad de vida entre el sujeto B y el sujeto A ($30 - 15 = 15$). Lo anterior se debe a que los datos medidos en un nivel ordinal pueden ser ordenados o categorizados, pero la diferencia entre las categorías es desconocida o no es igual. Por lo tanto, al categorizar los datos, la única información que puede ser obtenida es si ese valor es mayor o menor con relación a los demás. Dado que la distancia entre los números asignados a las distintas categorías es altamente improbable que sean iguales, no se pueden sumar los valores.[160]

Esta discusión, respecto a las limitaciones de los datos ordinales y la forma en que no pueden ser analizados como datos de intervalo, ha sido descrita en varios artículos, [161] desde el primero en 1946 por Stevens.[162] Este tipo de conceptos ha sido aplicado, por ejemplo, en la conocida *escala visual análoga*,[163] la que califica el dolor de un sujeto entre 0 y 10. El análisis de la misma ha demostrado que el comportamiento de los resultados de esta escala no son de intervalo sino que son de naturaleza ordinal, por lo que sólo es posible saber que un sujeto con una puntuación de 4 tiene más dolor que uno con valor de 2, pero no es posible saber si la distancia entre un dolor de 6 y uno de 4 es igual a la distancia entre uno de 4 y uno de 2.[163]

La ventaja de los estudios desarrollados y calificados por medio del análisis de Rasch es que brindan un resultado con características de intervalo,[164] por lo que existe una relación lineal entre los distintos resultados, y, por ello, existe la posibilidad de

realizar análisis estadísticos paramétricos convencionales. Nuevas escalas de dolor diseñadas recientemente por metodología Rasch, como la *escala de dolor de Balparda-Herrera*, [165] han pretendido solventar las limitaciones ordinales inherentes a la *escala visual análoga*.

Medida de persona y medida de ítem

Los dos parámetros básicos mostrados por un análisis de Rasch son la *medida de persona* (“*person measure*”), expresado por la letra griega *Theta* (θ) y la *medida de ítem* (“*item measure*”), expresado por la letra griega *Beta* (β). [159] Ambos parámetros son expresados de manera adecuada en la misma unidad, la escala *logit*. [166] La *medida de persona* constituye probablemente el valor más importante obtenido por un cuestionario evaluado mediante análisis de Rasch ya que expresa el desempeño de quién responde la encuesta. [166] Teniendo en cuenta lo mencionado, se entiende que la *medida de persona* representa el valor final que cada individuo recibe como medición del rasgo latente que se está evaluando. Por ello, en los cuestionarios que miden calidad de vida, la *medida de persona* representa precisamente el nivel de afectación por la enfermedad de cada individuo. A mayor valor obtenido en la *medida de persona*, mayor será el nivel de calidad de vida.

Por ejemplo, una persona que al ser sometida a un cuestionario desarrollado mediante el análisis de Rasch obtiene una puntuación de $\theta = 1.5 \text{ logit}$, tiene una mejor calidad de vida que aquel cuya puntuación es de $\theta = 0.5 \text{ logit}$. Además, como los datos obtenidos con el Rasch son de naturaleza de intervalo es factible inferir que la diferencia entre la calidad de vida de un paciente con una *medida de persona* de $\theta = 2.5 \text{ logit}$ y uno de $\theta = 1.5 \text{ logit}$ es igual que la diferencia entre un paciente con una *medida de persona* de $\theta = 1.5 \text{ logit}$ y otro de $\theta = 0.5 \text{ logit}$. Según lo anterior, los resultados de calidad de vida obtenidos por el cuestionario tienen una excelente aplicabilidad estadística ya que la métrica intervalar tiene gran importancia, puesto que es una condición necesaria para usar con rigor los análisis paramétricos más frecuentemente empleados y, además, garantiza la invariancia de las puntuaciones diferenciales a lo largo del continuo, un requisito imprescindible en el análisis del cambio. [167] Esta característica brindaría al cuestionario no sólo la posibilidad de

medir adecuadamente el rasgo latente de interés, calidad de vida, sino que además permitiría determinar su evolución en el tiempo, permitiendo por ejemplo, evaluar cambios en la calidad de vida antes y después de una intervención quirúrgica o un tratamiento.

Aunque desde un punto de vista teórico, las medidas expresadas en escala *logit* pueden ir desde menos infinito ($-\infty$) hasta más infinito (∞), la mayoría de las mediciones reales se encuentran entre $\theta = \pm 7.0$ *logit*.

Por otra parte, la *medida de ítem* (β) representa la dificultad relativa de cada pregunta del cuestionario de forma individual. Si se toma la denominación más básica de un análisis de Rasch, una escala dicotómica, considera que, por ejemplo, una pregunta con una *medida de ítem* de $\beta = 1.0$ *logit*, es aquella en la cual un sujeto con una *medida de persona* de $\theta = 1.0$ *logit* tiene el 50% de posibilidades de contestarla correctamente. En las escalas politómicas, la interpretación básica es que las preguntas con mayor *medida de ítem* son más exigentes, y por lo tanto, tendrán más posibilidad de mostrar valores más alterados en pacientes en cualquier lugar del espectro de la calidad de vida, es decir, el rango de θ . La determinación de la *medida de ítem* tiene extrema importancia en los estudios iniciales de validación de un cuestionario,[2] para determinar el adecuado diseño y la distribución de las preguntas. Resulta importante contar con preguntas que incluyan un amplio espectro de valores de β , para que se puedan medir adecuadamente, tanto pacientes con alta cantidad del *constructo* de interés, en este caso, calidad de vida, como aquellos con baja cantidad del mismo *constructo*.

Medición del ajuste de las preguntas

Otro punto importante para decidir qué preguntas deben o no ser incluidas en la versión final de un cuestionario es la medición de su *ajuste*, denominado “*fit*” en la literatura anglosajona.

En el corazón de su análisis, el modelo de Rasch es inamovible, y no se modifica. El objetivo mismo del diseño es generar un orden normal con el cual comparar las observaciones obtenidas empíricamente. En realidad, lo que se realiza con un análisis de Rasch es determinar hasta qué punto las respuestas dadas por los

distintos sujetos a las diferentes preguntas se ajustan al modelo de Rasch. Es decir, si un cuestionario está adecuadamente desarrollado, el comportamiento de las respuestas debe ajustarse de una forma suficientemente adecuada a las expectativas del modelo. Evidentemente, es esperable que exista un cierto nivel de desvío de este ajuste perfecto, pero se han definido unos límites aceptables, y otros que determinan si una pregunta del cuestionario no se está comportando de forma adecuada, por lo que conviene revisarla o incluso eliminarla.

Se han propuesto varios parámetros estadísticos para determinar el grado de ajuste de las preguntas al modelo de Rasch. Actualmente, las dos más usadas son el *Weighted Mean Square* (WMS) y el *Unweighted Mean Square* (UMS), como medidas del *infit* y el *outfit* respectivamente. Lo habitual es que al hablar de las medidas de ajuste, se utilicen las denominaciones anglosajonas, incluso en los artículos publicados en castellano.[168] Mientras que el *infit* es un índice de ajuste interno que evalúa el ajuste entre los parámetros próximos entre sí, el *outfit* es un índice de ajuste con respecto a parámetros alejados.[168] Ambos parámetros evalúan factores relativamente similares, aunque el *outfit* es significativamente más sensible a la presencia de valores atípicos, y algunos autores[158] han recomendado evaluarlo primero para la determinación del ajuste de las preguntas al modelo.

En un cuestionario bien validado, todas las preguntas deberían ser sometidas a medición del *infit* y el *outfit*. Un valor de *infit* y *outfit* entre 0.50 y 1.50 es adecuado. [169] Cuando alguna de las mediciones se encuentra entre 1.51 y 2.00, la causa de la falta de ajuste debe ser cuidadosamente evaluada y debe tomarse una decisión respecto a si eliminar, o no, la pregunta de mal ajuste. Cuando la medida de *infit* o la de *outfit* es superior a 2.00, se recomienda retirar la pregunta inmediatamente debido a su potencial para degradar los datos de la encuesta.[169] Por su parte, las preguntas con valores por debajo de 0.50 podrían considerarse redundantes y se pueden retirar.





8. ORDEN LÓGICO DE LOS ARTÍCULOS QUE COMPONEN LA PRESENTE TESIS DOCTORAL





8. Orden lógico de los artículos que componen la presente tesis doctoral

La presente tesis doctoral, se presenta por compendio de una serie de cinco artículos, todos publicados en revistas evaluadas por pares, en los cuales se desarrolla y evidencia de forma lógica todo el proceso de creación de un cuestionario con evidencia epidemiológica robusta.

El orden en que se presentan los artículos representa un orden lógico de progresión metodológica, en la cual cada estudio se fundamenta en resultados obtenidos en el inmediatamente anterior. Sin embargo, el orden cronológico en el cual fueron publicados es distinto debido a correcciones y distintos tiempos de evaluación-aceptación-publicación de las revistas. De esta forma, entre todos construyen un hilo conductor definido y fácilmente determinado, desde el hallazgo de un vacío en la literatura científica actual, hasta la publicación de una correlación clínica que brinda evidencia sobre la utilidad del cuestionario.

Artículo 1: [*“Traducción y validación del ‘Cuestionario para Investigación de Resultados en Queratocono’ (KORQ) en población colombiana”*][170]

En este artículo se decidió realizar un proceso formal de traducción del inglés al castellano del que hasta entonces era el único cuestionario diseñado para evaluación de calidad de vida en pacientes con QC: el KORQ. Posteriormente, se realizó su validación en un total de 200 sujetos colombianos con diagnóstico confirmado de la enfermedad. Durante este estudio, se logró demostrar que la versión en castellano del KORQ mostraba una adecuada validez interna según el Alfa de Cronbach, mientras que un análisis de factores principales mostró que este cuestionario era lo suficientemente unidimensional como para permitir su uso clínico en la población estudiada. Adicionalmente, un subgrupo de 50 pacientes fueron sometidos al mismo cuestionario una semana tras la encuesta inicial, encontrando mediante la prueba de Spearman que existía una adecuada confiabilidad test-retest. Los datos anteriores sugieren fuertemente que el cuestionario KORQ en su versión traducida al castellano es un instrumento fiable para la medición de la calidad de vida en pacientes con QC.

Sin embargo, durante la revisión de la literatura necesaria para el diseño y escritura del artículo anterior, se detectó un vacío en la literatura, que ya había sido enfatizado previamente,[5] y es el hecho que el KORQ ignora completamente el aspecto emocional en la medición de la calidad de vida en los pacientes con QC. La presencia de ectasia corneal se correlaciona en proporción e intensidad con la aparición de síntomas depresivos y ansiedad[6]. Por este motivo, la revisión de la literatura sirvió de inspiración para determinar la necesidad de crear un nuevo cuestionario que sirviese para evaluar la calidad de vida en los pacientes con QC, pero que incluyese un apartado que evaluase el componente emocional, para no dejar de lado un aspecto tan fundamental en este grupo de pacientes.

Artículo 2: [*“Development and validation of the ‘Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire’ (KEPAQ), a disease-specific instrument for evaluating subjective emotional distress and visual function through Rasch Analysis”*].[2]

En este artículo se describe cómo se ha realizado el desarrollo teórico inicial de un nuevo cuestionario y cómo se ha procedido posteriormente a su validación en un grupo de pacientes colombianos con QC. El estudio comienza describiendo paso a paso cómo se han seguido todos los lineamientos propuestos por Trakman y colaboradores[137], empezando por la definición del *constructo*, seguido por la generación de la reserva de ítems, la elección del formato de respuesta y el sistema de puntuación, la evaluación de la validez de contenido y la evaluación de la validez de apariencia. Tras este proceso, se desarrolló una versión preliminar del KEPAQ consistente en un total de 20 preguntas, la cual fue aplicada en un total de 150 pacientes colombianos con QC. Posteriormente, se procedió a realizar un análisis de Rasch para obtener una evaluación psicométrica detallada de todos los parámetros de esa versión preliminar del cuestionario. Por medio de la evaluación del ajuste de las respuestas obtenidas al modelo de Rasch, se eliminaron algunas preguntas que no demostraban un comportamiento psicométrico adecuado, dejando una versión final del KEPAQ constituida por siete preguntas del área emocional (KEPAQ-E) y nueve del área funcional (KEPAQ-F).

El análisis psicométrico de la versión final del KEPAQ, demostró que el cuestionario cumplía todas las expectativas del modelo de Rasch, como un *índice de separación*

de personas por encima de 2.00, una *varianza explicada por el modelo* por encima del 50%, y no tener ningún ítem que no se ajustara al modelo. Con toda esta información, se concluyó que el KEPAQ es una escala científicamente robusta, con un excelente perfil psicométrico, que puede ser usada con confianza para medir la calidad de vida en pacientes con queratocono, tanto para su uso clínico como para investigación.[2]

Sin embargo, durante la revisión de la literatura necesaria para la escritura de artículo, se determinó que existía un elemento que hasta ahora no había sido estudiado a profundidad respecto al KEPAQ, y era su unidimensionalidad. La unidimensionalidad se refiere a la característica de una encuesta de medir sólo un constructo y nada más que uno. “Investigar la unidimensionalidad de los datos de respuesta a los ítems es un componente esencial de la validez del constructo”,[171] por lo que su evaluación es absolutamente necesaria para brindar confianza sobre la validez clínica de una encuesta que pretenda ser usada para investigación.

Artículo 3: [*“Both sub-scales of the ‘Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire’ (KEPAQ) are unidimensional and reliable”*].[172]

En este artículo se evaluó la unidimensionalidad del KEPAQ mediante una metodología de análisis de componentes principales, similar a la utilizada en el **Artículo 1**. [170] Para llevarlo a cabo, se incluyeron 249 sujetos con diagnóstico confirmado de QC, que fueron sometidos a la versión final del KEPAQ, y sus respuestas fueron evaluadas primero por medio de un nuevo análisis de Rasch y, finalmente, por medio de un análisis de componentes principales. Ambas sub-escalas del KEPAQ demostraron una unidimensionalidad completa e inequívoca según todos los criterios evaluados: el criterio de Kaiser, el criterio del Guijarro y el criterio de variabilidad. Este tipo de estabilidad y unanimidad en el comportamiento de la escala es de hecho poco habitual, y mostró un comportamiento incluso superior al que se encontró con el KORQ en el **Artículo 1**. [170]

Al final del **Artículo 3**, se concluye que este estudio demuestra que ambas sub-escalas, tanto la que evalúa el componente emocional como la del funcional, del KEPAQ tienen buena unidimensionalidad y ofrecen datos fiables. El KEPAQ puede

ser usado con confianza para medir la calidad de vida en pacientes con queratocono, tanto con objetivos clínicos como de investigación.[172]

Sin embargo, a pesar de los datos anteriores, hasta ese momento sólo se habían publicado datos respecto a una realización única del KEPAQ. No existía evidencia de que los datos obtenidos por este se mantenían estables ante una nueva realización del cuestionario cuando ningún elemento clínico hubiese cambiado, característica conocida como “fiabilidad test-retest”. Si una escala no demuestra una adecuada confiabilidad test-retest, entonces significa que hay un gran nivel de azar envuelto en los datos que muestra, por lo que sus resultados podrían no ser fiables para la medición de datos clínicos.

Artículo 4: [*“Both sub-scales of the ‘Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire’ (KEPAQ) have excellent test-retest reliability”*].[173]

En este artículo se evaluó la fiabilidad test-retest del KEPAQ en un total de 100 pacientes con QC. Para lograrlo, se les realizó el cuestionario KEPAQ telefónicamente en dos ocasiones, separadas por siete días de diferencia. Siete días fue seleccionado de forma arbitraria como una diferencia de tiempo lo suficientemente grande para que los pacientes no recordaran exactamente lo que habían contestado en la primera llamada, pero siendo lo suficientemente pequeña como para garantizar que no hubiese cambios clínicos significativos en la visión del paciente. Mediante un análisis de correlación de Spearman y un coeficiente de correlación intra-clase, se encontró que el KEPAQ demostraba una fiabilidad test-retest adecuada para la medición clínica.

Artículo 5: [*“Both subjective emotional distress and visual handicap correlate with Belin ABCD classification in the worse eye as measured with the ‘Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire’ (KEPAQ)”*][134]

En este artículo se realizó una correlación entre los datos obtenidos por el KEPAQ y la clasificación de QC de Belin, la cual toma en cuenta tres parámetros tomográficos, la elevación de la cara anterior de la córnea, la elevación de la cara posterior de la córnea, y la paquimetría; y un criterio clínico, la agudeza visual corregida.

Para esto, se les realizó a un total de 114 pacientes con QC una tomografía corneal bilateral con un Pentacam® y un cuestionario de la versión final del KEPAQ. El mejor ojo fue definido arbitrariamente como aquel que tuviera el menor valor de queratometría máxima (Kmax), lo cual representaría una menor distorsión corneal debido a la enfermedad. La correlación de Pearson mostró que los criterios A, B y D de Belin en el peor ojo tenían una correlación inversa y estadísticamente significativa con la puntuación de calidad de vida del KEPAQ. Es decir, a mayor distorsión corneal y peor calidad visual, hay una menor calidad de vida según el cuestionario evaluado.

[134]





9. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO



9. Pacientes, material y método

A continuación, para una mejor comprensión por parte del lector, se describen aspectos metodológicos del presente trabajo. No obstante, las peculiaridades de cada uno de los trabajos no se repiten ya que están detalladas en cada uno de los artículos publicados y adjuntos en el próximo apartado, describiéndose en ellos la relación cronológica de este trabajo. La lectura de cada uno de los artículos es imprescindible para disponer de todos los datos correspondientes al material y método de esta tesis doctoral.

Diseño de los estudios

Se trata de estudios analíticos, prospectivos, incluyendo pacientes con diagnóstico comprobado de QC. En todos los estudios se aplicó la encuesta que se estuviese evaluando, fuese el KORQ o el KEPAQ, y se realizó el análisis pertinente de acuerdo a los objetivos de cada uno de los estudios.

Pacientes

La totalidad de los pacientes incluidos fueron sujetos con una edad superior a los 15 años y que se encontraban bajo el cuidado médico del doctorando al momento de la realización de cada uno de los trabajos de investigación.

Criterios de inclusión

Para ser incluido en los estudios, un paciente debía tener un diagnóstico confirmado de QC y tener una edad igual o superior a los 15 años al momento de firmar el consentimiento informado. En el caso de los menores de edad, también su tutor legal firmó la autorización.

Para el estudio de traducción y validación del KORQ, se exigió además que el paciente hubiese sido nacido en Colombia y que hubiese vivido en el país por lo menos 183 días del último año.

Para diagnosticar QC, se tuvieron en cuenta los requerimientos del consenso global en QC y ectasias,[22] el cual exige la presencia de alteraciones corneales posteriores, una distribución anormal del grosor corneal y un adelgazamiento corneal. Para el diagnóstico tomográfico se usó la proyección mejorada de Belin/Ambrosio y los índices de QC propios del Pentacam®.

Criterios de exclusión

Se excluyeron todos aquellos sujetos que, por cualquier motivo, se negasen a participar en el estudio o a firmar el consentimiento informado. Igualmente se excluyeron aquellos en los cuales el castellano no fuera su lengua materna y aquellos con compromiso cognitivo de cualquier nivel y etiología.

Cuestionario KORQ

El cuestionario KORQ es una encuesta auto-aplicada, específicamente desarrollada para el paciente con QC.[170] Los pacientes pertenecientes al primer estudio fueron sometidos al KORQ según la traducción al castellano realizada por el autor, de acuerdo a los protocolos estándar **[Anexo 1]**. El cuestionario está compuesto por dos sub-escalas o apartados definidos, una denominada *limitación de la actividad* y la otra *síntomas*, contando la primera con 18 preguntas y la segunda con 11. El cuestionario se basa en una serie de preguntas cortas que preguntan al paciente respecto a cuánto le afecta su calidad visual para el desarrollo de ciertas actividades, y cuánto le generan molestias. Todas las preguntas son contestadas mediante un sistema *Likert*: nada, un poco, bastante y mucho. Adicionalmente se le dio al paciente la opción de contestar no aplica si siente que la pregunta específica no se asocia a su estado visual actual. El KORQ se puntúa según dos archivos de excel diseñados por los autores originales, con una mayor puntuación en los casos en los que existe una mayor afectación en la calidad de vida.

El cuestionario KORQ fue ofrecido y utilizado por los pacientes con QC para obtener ideas con las que generar preguntas para el nuevo cuestionario KEPAQ.

Cuestionario KEPAQ

El KEPAQ es un cuestionario auto-aplicado, específicamente desarrollado para el paciente con QC.[174] Desde sus inicios, la encuesta fue diseñada tanto en castellano como en inglés por el autor, siendo realizada su forma inglesa en conjunto con otros dos médicos bilingües. En el estudio inicial de desarrollo y validación de la escala, se usó un instrumento con mayor número de preguntas, pero la versión final del KEPAQ se compone de un total de 16 preguntas repartidas en dos sub-escalas o apartados. La sub-escala de afección emocional tiene siete preguntas, mientras que la de afección funcional consta de nueve preguntas. Al paciente se le pregunta de forma clara y sencilla cuánto siente que su enfermedad ocular ha afectado a su componente emocional y a su funcionamiento diario. Todas las preguntas son contestadas mediante un sistema Likert diseñado de manera intencionada para ser idéntico al usado en el KORQ: nada, un poco, bastante y mucho. A los pacientes se les ofrece igualmente la opción de responder no aplica si creen que la pregunta específica no se adapta a su estado funcional actual. El KEPAQ se puntuó por medio de unas tablas de puntuación publicadas por el autor, con una mayor puntuación en los casos en los que exista una mejor calidad de vida. Dado que la totalidad de los estudios publicados fueron realizados en pacientes colombianos, en todos los estudios se usó la versión en castellano del cuestionario.

Análisis de datos

El análisis de datos específico varió en función de los objetivos específicos de cada uno de los estudios realizados.

En todos los estudios, se inició con una analítica descriptiva, usando medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, mientras que se usaban proporciones absolutas y relativas para las variables cualitativas. Todas las variables cuantitativas fueron sometidas a una evaluación del supuesto de distribución normal por medio de la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Aquellas variables que cumplieran el supuesto de normalidad eran expresadas por medio de la

media y la desviación estándar; mientras que aquellas con una distribución no normal eran expresadas por medio de la mediana y el rango intercuartílico.

Para los estudios que incluyeron análisis de componentes principales, el procedimiento fue el siguiente: la fiabilidad era calculada por medio de la prueba de alfa de Cronbach, interpretándose como adecuado un valor por encima de 0.70. Posteriormente, se evaluaba la factibilidad de análisis factorial de los datos por medio de la prueba de esfericidad de Barlett y la prueba de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO). Se consideró como adecuado un valor de $p < 0.05$ para la prueba de Barlett, y un valor igual o superior a 0.60 para el KMO. Posteriormente, se procedió a realizar un análisis de componentes principales para determinar el número potencial de factores subyacentes a la medición. Primero, se generó una matriz de correlación y se verificó la correlación entre todas las preguntas, considerándose adecuado si este valor fue igual o superior a 0.30 para todos los ítems evaluados. Posteriormente, el número de factores potenciales fue extraído por tres métodos diferentes. Primero, se usó el criterio de Kaiser, que dictamina que sólo deben tomarse en cuenta aquellos factores potenciales con un *eigenvalue* por encima de 1.0. Segundo, se realizó una evaluación gráfica de la prueba del guijarro de Catell, determinando como el número óptimo de factores aquel donde se encontrara una angulación marcada en los valores de los *eigenvalues*. Finalmente, se consideró también como óptimo el número mínimo de factores necesarios para explicar al menos el 60% de la varianza de la medición. En caso de encontrarse más de un factor, se realizó una rotación ortogonal de tipo *varimax*, para determinar qué preguntas se correlacionan mejor con cada factor potencial.

Con respecto a aquellos estudios que utilizaron modelamiento de Rasch, el procedimiento fue el siguiente: se inició evaluando la polaridad de las preguntas de acuerdo a la correlación *Point-Measure* de cada una, determinando como adecuadas las correlaciones por encima de 0.50. Posteriormente, se evaluaron los parámetros de calidad del cuestionario, por medio del índice de separación de persona, el cual se espera sea superior a 2.0, y la fiabilidad de persona, el cual debe estar por encima de 0.80. El efecto techo y piso se definió como la proporción de pacientes que obtuvieran la puntuación máxima y mínima posibles, respectivamente, y se determinó como adecuada una proporción por debajo de 5% en cada uno de ellos. Posteriormente, el

funcionamiento de las categorías fue determinado por medio del ordenamiento de los límites de Andrich, esperando un aumento monótonico del uso de las categorías con respecto al cambio en el nivel final de la *medida de persona*. En caso de desorganización en los límites de Andrich, se evaluó la posibilidad de realizar un colapso de categorías para mejorar el funcionamiento intrínseco de la escala. Posteriormente se obtenía la *medida de ítem*, que representa la calibración relativa de cada una de las preguntas del cuestionario. Se tomó igualmente los valores de *infit* y de *outfit*, tomando como adecuados valores entre 0.50 y 1.50. Finalmente, se realizó un estudio de *funcionamiento diferencial de ítems* (DIF, del inglés *Differential Item Functioning*) para comparar el comportamiento de las distintas preguntas en los diferentes grupos de antecedentes quirúrgicos y en los distintos sexos.

Para todas las pruebas, se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Para el almacenamiento primario de todas las bases de datos se usó el programa *Numbers* versión 10.3.5 (Apple Inc; Cupertino, CA, Estados Unidos). Los análisis descriptivos y el análisis de componentes principales se realizaron por medio del programa *IBM SPSS Statistics* versión 23 (International Business Machines Corporation; Armonk, NY, Estados Unidos). Para el modelamiento Rasch se usó tanto *jMetrik* versión 4.1.1 (Psychomeasurement Systems LLC; Charlottesville, VA, Estados Unidos) como *Winsteps* versión 4.7.1 (J. M. Linacre; Bevaerton, OR, Estados Unidos). Los gráficos de los límites de Andrich se realizaron mediante *IRT Illustrator* versión 2017.1 (Psychomeasurement Systems LLC; Charlottesville, VA, Estados Unidos). Todos los análisis estadísticos fueron realizados en un ordenador *MacBook Air* con sistema operativo *MacOS Catalina* versión 10.15.2 (Apple Inc; Cupertino, CA, Estados Unidos). Para la utilización de *Winsteps* se realizó una emulación de *Windows 10 Home* versión 20H2 (Microsoft; Redmond, WA, Estados Unidos) por medio de una máquina virtual creada con *Parallels Desktop 16 for Mac* versión 16.1.2 (Parallels Inc; Bellevue, WA, Estados Unidos).

Bioética

Los protocolos de investigación fueron evaluados y aprobados con anterioridad a su realización por los respectivos comités éticos. Uno de los protocolos fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid-Este con la referencia PI 17-785, y los demás fueron evaluados y aprobados por el Comité de Ética en Investigación de la Clínica de Oftalmología Sandiego, con las referencias “Keratoconus-01”, y “KEPAQ-01”.

Cuando se realizó una aplicación presencial de la encuesta a investigar, los pacientes firmaron un consentimiento informado escrito **[Anexo 3]**. Cuando se trataba de pacientes por debajo de los 18 años de edad, tanto el paciente como su persona responsable firmaban el consentimiento.

En los casos de la realización telefónica de una encuesta, al paciente le era leído un guión de consentimiento informado, tras lo cual brindaba su autorización verbal, que era registrada en su historia clínica, de acuerdo a lo permitido en la normativa colombiana legal vigente a la fecha **[Anexo 4]**.

Todos los estudios fueron llevados a cabo de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki. La privacidad de la identidad de todos los pacientes fue plenamente respetada.



10. PUBLICACIÓN NÚMERO 1



10. Publicación número 1

Autores:

Kepa Balparda, David Galarreta-Mira, Claudia Marcela Vanegas-Ramírez.

Título:

Traducción y validación del “Cuestionario para Investigación de Resultados en Queratocono” (KORQ) en población Colombiana.

Revista:

Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología.

Referencia:

2020;95(12):579-85.

PMID:

32788064.

DOI:

10.1016./j.oftal.2020.05.037.

Factor de Impacto:

0.335.

SJR:

0.238 (Q4)

Índice H:

22.

Resumen:

Esta publicación presenta la traducción y validación al castellano del cuestionario KORQ. Inicialmente, el cuestionario fue sometido a un procedimiento de traducción y retro-traducción de acuerdo con los guías convencionales actuales, y se realizó una prueba piloto en un total de 10 sujetos. Posteriormente, se buscó evaluar las características psicométricas del cuestionario por medio de un análisis de factores principales. Para ello se reclutaron de forma prospectiva 200 pacientes con diagnóstico comprobado de QC, y todos contestaron el KORQ. Un sub-grupo de 50 pacientes fue seleccionado posteriormente para repetir la aplicación de la encuesta una semana después, con miras a evaluar la fiabilidad test-retest del instrumento.

La muestra presentó una mayor prevalencia del sexo femenino ($n = 116$; 58.0%), con una edad promedio de 28.36 ± 11.33 años. La mayoría de los pacientes ($n = 121$; 60.5%) tenían al menos una cirugía para QC en al menos un ojo, siendo la más prevalente el implante de SAIE.

Con respecto a la sección de *habilidad visual*, la *medida de persona* fue de $\theta = -0.527 \pm 1.375$ *logit*, con una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Por su parte, la sección de *síntomas* tuvo una *medida de persona* de $\theta = -0.342 \pm 1.204$ *logit*, con una distribución no normal según la misma prueba ($p = 0.006$). La consistencia interna de ambas sub-escalas, o apartados del cuestionario, fue buena, con un alfa de Cronbach de 0.908 para *habilidad visual* y 0.813 para *síntomas*.

Al realizar el análisis de factores principales, se encontró que ambas sub-escalas eran susceptibles de evaluación de acuerdo con los criterios de prueba de asfericidad de Bartlett y la prueba de Kaiser-Meyer-Orlin. Por medio del análisis se encontró que ambas sub-escalas tenían un comportamiento explicado esencialmente por un único factor cada una, lo cual determina la presencia de unidimensionalidad.

Cuando se evaluó la fiabilidad test-retest entre las dos realizaciones del cuestionario, se encontró que la correlación de Spearman era de $\rho = 0.989$ para la sub-escala de *habilidad visual* y de $\rho = 0.979$ para la de *síntomas*, siendo ambas correlaciones estadísticamente significativas.

Dados los resultados de las pruebas anteriores, se concluyó que la escala KORQ, en su versión en castellano [**Anexo 1**], es lo suficientemente unidimensional para

permitir su uso libre en la población hispanoparlante. Adicionalmente, se determinó que goza de una excelente fiabilidad test-retest por lo que sus resultados pueden ser usados en la clínica y en investigación.

A continuación, se adjunta la versión publicada del artículo en la que se ofrecen todos los detalles del trabajo. Para cumplir con los lineamientos legales, el artículo se incluye en su versión preprint, previo a las modificaciones gráficas de la revista en la cual se publicó.



Traducción y Validación del “*Cuestionario para Investigación de Resultados en Queratocono*” (KORQ) en Población Colombiana

Kepa Balparda

Departamento de Córnea y Cirugía Refractiva, Clínica de Oftalmología Sandiego. Medellín, Colombia.

Corresponding author

Dirección postal: Clínica de Oftalmología Sandiego, Avenue 43 (Poblado Avenue) # 29 – 35, office 712, Medellín, Colombia. Zip code: 050016

Email: kb@kepabalparda.com

David Galarreta-Mira

Departamento de Córnea y Cirugía Refractiva, Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Instituto Oftalmológico Recoletas. Valladolid, España.

Dirección postal: Centro Médico Recoletas Paracelso, Calle del General Ruiz, 4, 47004 Valladolid, España

Email: davidgalarreta@hotmail.com

Claudia Marcela Vanegas-Ramírez

Departamento de Oftalmología, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Dirección postal: Calle 27 #41 – 86 APT 1403, Medellín, Colombia.

Email: claudia2791@hotmail.com

Resumen:

Objetivo: Se plantea realizar un proceso de traducción y adaptación del Cuestionario KORQ al castellano y su validación en una población hispanoparlante como es la Colombiana. Con ello se pretende brindar una herramienta, para la medición y control del compromiso en la calidad de vida de los pacientes con esta ectasia corneal.

Metodología: Estudio prospectivo, analítico, en el cual 200 sujetos con diagnóstico de queratocono completaron una versión traducida del cuestionario KORQ. La validez interna del cuestionario se evaluó por medio el Alfa de Cronbach, mientras que su construcción fue evaluada por un Análisis Exploratorio de Factores, incluyendo un Análisis Paralelo de Horn para la selección del número de factores subyacentes. Posteriormente, 50 pacientes fueron seleccionados nuevamente para volver a completar el cuestionario una semana después. La repetibilidad del cuestionario fue medida por la prueba de Spearman.

Resultados: El cuestionario KORQ en su versión en castellano mostró cierta validez interna en ambas secciones. La sección de “habilidad visual” presentaba dos factores, uno de “limitación de las actividades” y otro de “Conducción”, que entre ambos explicaban el 51.5% de la varianza. La sección de “síntomas” recoge tres factores: “mala visión”, “Gafas/Lentillas” y “fotofobia”, que entre ellos explicaban el 62.2% de la varianza. La repetibilidad test-retest de la prueba fue excelente (Spearman rho > 0.95).

Conclusiones: Primera traducción al castellano y la validación de un cuestionario específico para medir la calidad de vida en pacientes con queratocono que podría mostrar varios factores, pero se conserva una unidimensionalidad para permitir su uso clínico.

Palabras clave: Queratocono; Calidad de Vida; Trastornos de la Visión; Oftalmología; Córnea; Encuestas y Cuestionarios

Abstract:

Objective: A translation and adaptation process of translation and adaptation of the KORQ Questionnaire into Spanish and its validation in a Spanish-speaking population such as the Colombian one is proposed. This is intended to provide a tool for measuring and monitoring the commitment to quality of life of patients with corneal ectasia.

Methodology: Prospective, analytical study, in which 200 subjects diagnosed with keratoconus completed a translated version of the KORQ questionnaire. The internal validity of the questionnaire was evaluated using Cronbach's Alpha, while its construction was evaluated by an Exploratory Factor Analysis, including a Parallel Horn Analysis for the selection of the number of underlying factors. Subsequently, 50 patients were selected again to complete the questionnaire one week later. The repeatability of the questionnaire was measured by the Spearman test.

Results: The KORQ questionnaire in its Spanish version showed some internal validity in both sections. The “visual ability” section presented two factors, one of “limitation of activities” and the other of “Driving”, which between them explained 51.5% of the variance. The “symptoms” section includes three factors: “poor vision”, “Glasses / Lenses” and “photophobia”, which among them explained 62.2% of the variance. The test-retest repeatability of the test was excellent (Spearman rho > 0.95).

Conclusions: First translation into Spanish and the validation of a specific questionnaire to measure the quality of life in patients with keratoconus that could show several factors, but one-dimensionality is preserved to allow its clinical use.

Keywords: Keratoconus; Quality of Life; Vision Disorders; Ophthalmology; Cornea; Surveys and Questionnaires

INTRODUCCIÓN:

El queratocono (QC) es la ectasia corneal primaria más común a nivel mundial (1), motivo por el cual es intensamente investigada. Diversos estudios han demostrado que genera extensas alteraciones, no sólo en la calidad de vida de las personas que lo sufren,(2-4) sino también en cuanto a costos de su tratamiento y seguimiento.

El conocimiento actual sobre el QC en países hispanoparlantes, como es el caso de Colombia y España, presenta ciertos inconvenientes hasta ahora no solventados en la literatura. Primero, no existe una herramienta que permita determinar de forma específica el nivel de afectación en la calidad de vida de los pacientes con QC residentes en países hispanoparlantes. Este problema es debido a que los cuestionarios traducidos y validados en castellano, son generales y no han sido diseñados ni miden de forma específica los elementos visuales que se afectan en las ectasias corneales. El único cuestionario (2, 5) diseñado específicamente para medir la calidad de vida en pacientes con QC es el *cuestionario para investigación de resultados en queratocono* (KORQ: acrónimo del inglés, Keratoconus outcomes research questionnaire), que no ha sido nunca traducido ni validado en población hispanoparlante . Tener una forma adecuada y específica de medir la alteración en la calidad de vida de los pacientes hispanoparlantes con QC, brindaría una herramienta sumamente valiosa para estandarizar la medición de los estados clínicos, y para comparar los resultados de las distintas intervenciones clínicas y quirúrgicas. Además, permitiría comparar de forma fiable los resultados obtenidos con aquellos publicados en lengua inglesa, lo cual hasta ahora no ha sido posible.(2)

Considerando estos antecedentes, se plantea realizar un proceso de traducción y adaptación del Cuestionario KORQ al castellano y su validación en una población hispanoparlante como

es la Colombiana. Con ello se pretende brindar una herramienta, para la medición y control de la afectación en la calidad de vida de los pacientes con esta ectasia corneal.

MÉTODOLOGÍA:

Para el presente estudio, se incluyeron pacientes con edad igual o superior a 15 años , que tuvieran un diagnóstico confirmado de QC dado por adelgazamiento y protrusión corneal, acompañado por elevaciones patológicas de la cara posterior de la córnea, y que se encontrasen actualmente en seguimiento por el mismo. Sólo fueron incluidos pacientes nacidos en Colombia y que hubiesen permanecido en este país por lo menos la mitad del ultimo año. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de cualquier otra patología ocular, con antecedentes de cualquier cirugía oftalmológica no derivada directamente del QC, aquellos con trastornos cognitivos de cualquier nivel, y aquellos que por cualquier motivo no pudieran comprender bien el cuestionario. En aquellos pacientes con una edad inferior a los 18 años al momento de la realización del estudio, el consentimiento informado era firmado tanto por el sujeto a investigar como por su acompañante, el cual debía ser familiar y contar con una edad igual o superior a 18 años.

Tamaño Muestral:

En la actualidad no existe un consenso global respecto al tamaño muestral ideal para un estudio de traducción y validación de un cuestionario. Algunos autores han sugerido que, idealmente, debe contarse con entre cinco y 10 sujetos por cada ítem del cuestionario que se desea evaluar. Debido a esto, se determinó realizar inicialmente una prueba piloto con 10 sujetos con QC, y posteriormente proceder al estudio con una muestra por conveniencia de 200 sujetos, lo que correspondería a 6.89 pacientes por cada ítem del cuestionario KORQ. Un total de 50 sujetos fueron contactados y citados una semana después para la repetición del cuestionario, con miras a determinar la repetibilidad test-retest.

Traducción y Retro-traducción:

La versión original en inglés del cuestionario KORQ fue tomada íntegramente de la descripción inicial de Khadka et al (5) y fue traducida al castellano de forma independiente por dos médicos colombianos bilingües, diferentes al autor.. Estas dos versiones fueron confrontadas y analizadas por el autor y por los dos traductores, para determinar la existencia o no de diferencias importantes entre las versiones, y poder proponer una versión unificada del cuestionario KORQ en idioma castellano. Se verificó que la forma en que se tradujeron las preguntas fuese acoplado a la usanza habitual del castellano en población colombiana.

Posteriormente, esta versión en castellano del KORQ fue retro-traducida por un traductor norteamericano bilingüe, quien no conocía la existencia de la versión original del KORQ en inglés. Estas dos versiones en inglés del KORQ (la original y la retro-traducida) fueron nuevamente evaluadas por el autor y por los dos traductores originales, nuevamente buscando determinar la existencia o no de diferencias importantes entre ellas.

Prueba Piloto:

Se realizó una prueba piloto con un total de 10 pacientes con diagnóstico de QC. El objetivo de este paso fue determinar en la práctica si las preguntas del cuestionario eran fácilmente comprensibles por la población general, y para definir la dificultad de la comprensión del mismo. Se inició verificando la consistencia interna por medio de un *Coefficiente Alfa (α) de Cronbach*, considerando como adecuado un valor de α por encima de 0.70 de acuerdo a la recomendación de Bland y Altman.(6).

Análisis por Factores:

Para la evaluación del cuestionario en población completa, se definió realizar un *análisis exploratorio de factores*. Se inició verificando nuevamente la consistencia interna de la población completa mediante el α de *Cronbach*. Luego, la adaptabilidad de los datos a un análisis factorial fue determinadas por la *prueba de asfericidad de Bartlett* y la medida de *Kaiser Meyer Olkin* (KMO). En la prueba de *Barlett* se consideró como adecuado si se obtenía un resultado estadísticamente significativo ($p < 0.05$), mientras que en el KMO se determinó como adecuado si se obtenía un índice por encima de 0.60.

Posteriormente, se pasó a una etapa de “extracción de factores” para determinar el número y calidad de los mismos que pudiesen explicar la varianza de los distintos ítems que componían cada uno de los dos segmentos del cuestionario KORQ. Para esto se inició con un *análisis de componentes principales*, preseleccionando el número de criterios que tuvieran un valor propio por encima de 1.0, de acuerdo al *criterio de Kaiser*.

Este número de factores fue posteriormente optimizado por medio del *análisis paralelo de Horn*, de la siguiente forma: Por medio de la página web www.analytics.gonzaga.edu/parallelengine se generó un total de 100 matrices de correlación aleatoria, todas con el mismo número de sujetos e ítems de la población en estudio. Posteriormente, se seleccionaron sólo aquellos factores que mostraran un valor propio por encima de los derivados de las matrices aleatorias, según recomendaciones de Kaufman y Dunlap.(7) Esta selección fue confirmada posteriormente por la *prueba del Guijarro de Catell* (*Catell's Scree Test*) según ha sido revisado recientemente por Ledesma et al.(8)

Finalmente se determinó que, en caso de encontrarse más de un factor por cada segmento del cuestionario, se realizaría una rotación ortogonal de los datos según el esquema *varimax*.

Con respecto a los sujetos a los cuales se les repitió el cuestionario una semana después, se buscó establecer la fiabilidad test-retest del mismo. Inicialmente, el supuesto de igualdad de varianzas de cada valor global de la encuesta fue determinado por medio de la *prueba de Levene*, y el supuesto de distribución normal fue comprobado por medio de la *Prueba de Shapiro-Wilk*. Se evaluó la correlación de los resultados por medio del *coeficiente de correlación de Pearson* o su contraparte no paramétrica, *Spearman* en caso que los datos mostraran una distribución normal o no normal, respectivamente.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados en el paquete estadístico *IBM SPSS Statistics* versión 23 [*International Business Machines Corporation*; Armonk (NY), Estados Unidos]. Se consideró como significativo cuando el valor de la *p* era inferior a 0.05.

RESULTADOS:

Traducción y Retro-traducción:

La reunión realizada para comparar las versiones traducidas del cuestionario no demostró la existencia de diferencias en la forma y la dinámica de las preguntas. Tampoco se encontró que hubiese una discrepancia en la forma de escritura de las preguntas y respuestas con la usanza habitual del idioma castellano en Colombia. En conjunto se definió una versión estandarizada del cuestionario de común acuerdo.

Prueba Piloto:

La prueba piloto del cuestionario KORQ fue aplicada a un total de 10 sujetos con diagnóstico confirmado de QC. Todos los sujetos confirmaron que las preguntas eran comprensibles, fáciles de leer e interpretar, y que el cuestionario no presentaba ningún tipo de dificultad para su cumplimentación. La consistencia interna del cuestionario en la prueba piloto fue adecuada para la sección de habilidad visual ($\alpha = 0.84$), y pobre para la sección de síntomas ($\alpha = 0.50$).

Descripción de la Población Estudiada:

Se incluyó una muestra de 200 sujetos, todos con un diagnóstico comprobado de QC. De ellos, 116 pacientes (58.0%) eran de sexo femenino, y la edad promedio era de 28.36 ± 11.33 años (rango 15 – 74). Más de la mitad de los pacientes (105:52.5%) refirieron que, subjetivamente, el ojo por el que tenían peor visión era el izquierdo, mientras que el resto consideró que era el derecho.

Al evaluar los antecedentes quirúrgicos, 121 sujetos (60.5%) refirieron haber tenido al menos una cirugía por su QC en al menos un ojo. La Tabla 1 muestra las tasas de prevalencia de las distintas intervenciones quirúrgicas en la cohorte estudiada según cada ojo.

Con respecto a la corrección refractiva, 132 (66.0%) pacientes refirieron que su principal método de corrección eran las gafas, mientras que 54 (27.0%) refirieron usar lentes de contacto como método principal de corrección. El 7% restante ($n = 14$) refirieron no usar habitualmente ningún tipo de corrección refractiva.

Resultado del Cuestionario KORQ en Español:

Con respecto a la sección de “habilidad visual”, el resultado global de la prueba según la hoja de cálculo diseñada por los autores originales de la escala, fue de -0.527 ± 1.375 (mínima -3.12 , máxima 2.85). La Prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors arrojó una $p = 0.200$ por lo que se considera que la distribución es normal.

Con respecto a la sección de “síntomas”, el resultado global de la prueba según la hoja de cálculo diseñada por los autores originales de la escala, fue de -0.342 ± 1.204 (mínima -2.73 , máxima 2.39). La Prueba de Kolmogorov-Smirnov con corrección de Lilliefors arrojó una $p = 0.006$ por lo que se considera que la distribución es no normal.

Consistencia interna del cuestionario:

Al evaluar la consistencia interna del cuestionario por medio de la α de Cronbach, se encontró que este valor era de $\alpha = 0.908$ (18 ítems) para el área de “habilidad visual” y de $\alpha = 0.813$ (11 ítems) para el área de “síntomas”. Ambos valores muy por encima del $\alpha = 0.70$ recomendado como mínimo para considerar buena consistencia por Bland y Altman.(6)

Análisis de factores: sección “habilidad visual”:

La prueba de asfericidad de Bartlett arrojó un valor de $p < 0.01$, mientras que el valor de $KMO = 0.898$. Ambos valores determinan unos datos adecuadamente susceptibles de análisis factorial.

El análisis de componentes principales por medio del criterio de Kaiser preseleccionó un total de tres factores, todos con un valor propio por encima de 1.0.

Posteriormente, mediante el análisis paralelo de Horn y sus matrices aleatorias se determinó que dos factores superaban el valor propio de las matrices aleatorias. La prueba del Guijarro de Catell [Figura 1], en su morfología, supondría la presencia de un componente principal.

Se realizó posteriormente una rotación de los datos por medio del método Varimax con normalización de Kaiser asumiendo presuntivamente un total de dos componentes, encontrando los resultados que se encuentran en la Tabla 2.

Dados los anteriores resultados, y el contenido tanto de la pregunta número 2 (“¿Qué tanto interfiere su visión con la conducción durante el día?”) y la pregunta número 3 (“¿Qué tanto interfiere su visión con la conducción durante la noche?”), se definió que el componente subyacente a la sección “habilidad visual” del Cuestionario KORQ en castellano era uno solo.

Análisis de factores: sección “síntomas”:

La prueba de asfericidad de Bartlett arrojó un valor de $p < 0.01$, mientras que el valor de $KMO = 0.814$. Ambos valores determinan unos datos adecuadamente susceptibles de análisis factorial.

El análisis de componentes principales por medio del criterio de Kaiser preseleccionó un total de tres factores, todos con un valor propio por encima de 1.0.

Posteriormente, mediante el análisis paralelo de Horn y sus matrices aleatorias se determinó que dos factores superaba el valor propio de las matrices aleatorias. La prueba del Guijarro de Catell [Figura 2], en su morfología, supondría la presencia ya fuese de uno o, de forma menos clara, de tres factores.

Se realizó posteriormente una rotación ortogonal de los datos por medio del método varimax con normalización de Kaiser asumiendo presuntivamente un total de tres componentes, encontrando los resultados que se encuentran en la Tabla 3.

Repetibilidad de la Prueba:

Un total de 50 sujetos que hubiesen participado en el presente estudio fueron seleccionados de forma aleatoria, y fueron citados una segunda vez, una semana tras la primera realización del cuestionario. En dicho momento se les entregó nuevamente el Cuestionario KORQ.

En esta segunda ocasión, con respecto a la sección de “habilidad visual”, el resultado global de la prueba en la segunda aplicación, fue de -0.563 ± 1.621 (mínima -3.12, máxima 2.51). La prueba de Shapiro-Wilk arrojó una $p = 0.019$ por lo que se considera que la distribución es no normal.

Tomando solamente aquellos sujetos que hubiesen sido sometidos a ambas aplicaciones del cuestionario, la Correlación de Spearman arrojó un $\rho = 0.989$, $p < 0.001$ para la sección de “habilidad visual”.

Con respecto a la sección de “síntomas”, el resultado global de la prueba en la segunda aplicación, fue de -0.541 ± 1.335 (mínima -2.58, máxima 2.39). La prueba de Shapiro-Wilk arrojó una $p = 0.033$ por lo que se considera que la distribución es no normal. la correlación de Spearman arrojó un $\rho = 0.979$, $p < 0.001$ para la sección de “Síntomas”.

DISCUSIÓN

Para que una escala sea útil en la práctica clínica y en la investigación, esta debe ser específica, enfocada a la población que se pretende estudiar, y validada para los pacientes en los cuales se pretende usar. A la fecha, el que es quizá el cuestionario de calidad de vida más usado en Medicina a nivel mundial es el *cuestionario de salud SF-36*, adaptado y validado para población Española por López-García en 2003(9). Este cuestionario incluye preguntas genéricas sobre salud global, y se ha demostrado su utilidad clínica en pacientes de habla hispana con distintas patologías sistémicas.(10) Una versión acortada del cuestionario (*SF-12*) también ha sido validada en población española.(11) A pesar de que este tipo de cuestionarios genéricos han sido utilizados en estudios de pacientes con glaucoma(12) y patología retiniana,(13) para algunos autores este tipo de instrumentos “*no exploran adecuadamente los problemas relacionados con la visión*”(14) y podrían no ser recomendables en estudios que evalúan patologías que cursan con disminución visual, como es obviamente el caso del QC.

Para subsanar este problema, se han diseñado otros cuestionarios para patologías concretas en oftalmología, como el *Índice de Función Visual (VF-14)* por Mangione en 1992,(14) que es un instrumento de 14 preguntas, enfocado inicialmente en “*evaluar las limitaciones funcionales causadas por las cataratas o su intervención quirúrgica en adultos*”.(15) Este cuestionario ha sido utilizado en población española por diversos autores, como Alió et al(16) y García-Gutiérrez et al.(17). De la misma forma, se emplea el “*Índice de Enfermedad en la Superficie Ocular*” (OSDI), que está enfocado directamente en “*evaluar la calidad de vida en pacientes con ojo seco y establecer una clasificación del ojo seco*”.(15) Este instrumento fue traducido y validado para población Colombiana en 2015 por González y colaboradores(18) en 132 pacientes con diagnóstico de ojo seco.

En cuanto a calidad de vida específicamente en pacientes con corrección de trastornos de refracción, la encuesta de calidad de vida más utilizada es el *Instrumento de Calidad de Vida en Defecto Refractivo del Instituto Nacional Ocular* (NEI-RQL-42). A pesar que la validez de su construcción ha sido puesta en duda por McAlinden y colaboradores,(19) se ha utilizado en estudios tanto en población colombiana(20) como española.(21) El NEI-RQL-42 contiene 13 categorías evaluadas de forma individual, a saber: “claridad de visión”, “expectativas”, “visión cercana”, “visión lejana”, “fluctuaciones diurnas”, “limitación de actividades”, “glare/deslumbramiento”, “síntomas”, “dependencia de la corrección”, “preocupación”, “corrección subóptima”, “apariencia” y “satisfacción con la corrección”. Cada categoría obtiene una puntuación de 0 a 100 puntos, siendo 100 la mejor puntuación pero sin rangos descritos para considerar un buen o mal resultado”.(20)

Hasta hace algunos años no existía ningún tipo de encuesta de calidad de vida enfocada específicamente en los pacientes con QC, por lo que los investigadores se veían obligados a utilizar instrumentos no diseñados para sujetos con esta condición.(22) Sin embargo, como es de esperar, el comportamiento de los cuestionarios estandarizados no es fiable cuando se aplican en poblaciones diferentes de aquellas para las que fueron diseñados y probados. Lo anterior se encuentra evidenciado en el estudio de McAlinden y colaboradores,(23) quienes evaluaron la utilidad del cuestionario NEI-RQL-42 en 44 pacientes con QC antes y después del implante de segmentos de anillos intraestromales (SAIE). Los autores encontraron que sólo una de las 13 categorías del cuestionario mostró un comportamiento adecuado en la población estudiada, por lo que concluyeron que no era un instrumento que fuese aplicable en pacientes con ectasia corneal.

Este tipo de situaciones ponen de manifiesto la necesidad de contar con instrumentos específicos de medición para pacientes con QC. A la fecha, el único cuestionario diseñado y

evaluado específicamente en pacientes con ectasia corneal es el *Keratoconus Outcomes Research Questionnaire* (KORQ), creado inicialmente en población Australiana, y publicado en 2017 por Khadka y colaboradores.(5) Se trata de un cuestionario desarrollado por medio de análisis Rasch, que consta en total de 29 preguntas divididas en dos secciones independientes: "*habilidad visual*" con 18 preguntas y "*síntomas*" con 11 preguntas. Todas las preguntas preguntan al paciente sobre la percepción de sus limitaciones ante distintas situaciones de la vida cotidiana, y son respondidas en base a una secuencia de respuestas, las cuales son, en su idioma original "*not applicable*", "*a little*", "*quite a bit*" y "*a lot*". Los resultados son registrados en unas tablas de excel creadas por los autores, las cuales generan el resultado final del paciente. Las tablas de excel se encuentran online de forma separada para la sección de *habilidad visual* (<http://links.lww.com/OPX/A287>) y la de *síntomas* (<http://links.lww.com/OPX/A288>). En la actualidad no existen rangos descritos para determinar un buen o un mal resultado en el cuestionario.

Un nuevo estudio muy reciente,(24) en 189 pacientes también Australianos con QC, encontró que el cuestionario KORQ era robusto, y permitía la recolección rutinaria y el monitorización de datos significativos"(24) en pacientes con esta ectasia corneal.

Dada la situación anterior, se definió que a la fecha no existía ningún instrumento fiable que pudiese medir la calidad de vida en pacientes con QC que hablasen castellano. Por este motivo, se decidió realizar una traducción y validación del *Cuestionario KORQ* al español según la usanza de la población colombiana, con miras a poder brindar una herramienta útil en la práctica clínica y en la población hispanoparlante.

Traducción y Prueba Piloto:

La traducción y validación de un cuestionario estandarizado es un proceso sumamente complejo, principalmente desde un punto de vista metodológico y estadístico. Habitualmente,

tras el proceso de traducción y retro-traducción y de la prueba piloto, se realiza una serie de análisis denominados “*de Factores*”, que pretenden explorar los resultados de la encuesta, y determinar un número de potenciales *factores* o *componentes* que pudiesen explicar la mayor parte de la varianza de cada una de las preguntas. Es decir, se pretende determinar la existencia de uno o más elementos “*homogenizantes*”, no directamente medibles, que expliquen las respuestas de los pacientes.

En el presente estudio, se encontró que el proceso de traducción y retro-traducción era adecuado, y que se había generado un cuestionario fácil de leer y de interpretar por una persona colombiana promedio. Ninguno de los sujetos reportó dificultades con la cumplimentación del cuestionario. Durante la prueba piloto se encontró que en general la consistencia interna del cuestionario era adecuada para la sección de *habilidad visual*, aunque subóptima para la sección de *síntomas* ($\alpha = 0.50$). De todas formas, es bien conocido con el α de *Cronbach* es una prueba muy susceptible a los tamaños muestrales, y con poblaciones pequeñas pueden obtenerse resultados falsamente bajos. En su momento se consideró que los valores eran lo suficientemente buenos como para permitir seguir adelante con la prueba formal en población completa.

Sección de “habilidad visual”

Los datos cumplieron completamente con los presupuestos de *asfericidad* y de *KMO* requeridos para considerarlos válidos para análisis factorial.

Las pruebas estadísticas determinaron que podría existir la presencia ya fuese de uno o de dos factores subyacentes a la prueba y que explicaran su varianza. Al evaluar los datos específicos de la sección, se encontró que esta era mayoritariamente unidimensional, con un solo factor explicando cerca del 42% de la varianza. Se ha sugerido que, idealmente, una

prueba verdaderamente unidimensional debería explicar por lo menos el 50% de su varianza por medio de un factor único.

Al adicionar un segundo factor al análisis, se concluyó que se explicaba el 51.5% de la varianza. La presencia de dos factores era también sugerido por el *Análisis Paralelo de Horn*. Lo importante en este aspecto es que, al evaluar detalladamente las dos preguntas que se relacionaban directamente con este segundo factor, se definió que eran la pregunta 2 “¿Qué tanto interfiere su visión con la conducción durante el día?” y la pregunta 3 “¿Qué tanto interfiere su visión con la conducción durante la noche?”. Evidentemente, ambas preguntas se refieren específicamente a la funcionalidad visual al conducir, lo cual es un aspecto que puede verse severamente afectado en los pacientes con ectasia corneal.(25) Es importante mencionar que un aspecto importante con respecto a este subgrupo es que, en nuestra población estudiada, el 50.5% de los encuestados respondieron “no aplica” a esta pregunta, lo que significa que no conducen. Esta alta proporción de pacientes que no conducen, conlleva a un comportamiento diferente en estas dos preguntas con respecto a las otras que sí aplican a la mayoría de los sujetos por ser situaciones más habituales en la vida diaria. Esto justificaría el comportamiento diferencial en estas dos preguntas específicas, lo que explicaría la aparición de un segundo factor en medio del análisis estadístico. El resto de las preguntas se asociaron de forma importante a un único factor.

Dado este comportamiento, parece adecuado asumir que la sección “*habilidad visual*” del cuestionario KORQ en castellano tiene un comportamiento esencialmente unidimensional, con una adecuada validez de sus preguntas, y con una excelente validez interna. Podría haber un segundo factor que corresponde a la calidad visual durante la conducción, pero esto evidentemente sólo aplica para los sujetos que conducen activamente, y representa poco en la puntuación final de la escala, explicando menos del 10% de la varianza.

Sección de “síntomas”:

Los datos cumplieron completamente con los presupuestos de *asfericidad* y de *KMO* requeridos para considerarlos válidos para análisis factorial.

Las pruebas estadísticas determinaron que, si se consideraba un solo factor, se explicaba sólo el 38.1% de la varianza. Un segundo factor explicaría un 12.7% adicional de la varianza, para un total acumulado de 50.8%. Finalmente, el hecho de añadir un tercer factor explicaría un 11.4% adicional de la varianza, para un total acumulado de 62.2%. El *análisis paralelo de Horn* sugiere la presencia de dos factores, mientras que la *prueba del Guijarro de Catell* es compatible ya sea con uno o con tres factores.

Sin embargo, al evaluar los resultados de la prueba de rotación *varimax* tanto para los modelos de dos como de tres factores, se encuentra que la distribución de pesos de las diferentes preguntas muestra un comportamiento significativamente más adecuado cuando se consideran tres que cuando se consideran dos factores.

Al evaluar las preguntas que se asocian con un tercer factor, se encuentra que corresponden a la pregunta 2 “*¿Qué tanto le molesta el deslumbramiento o el tener que usar anteojos de sol todo el tiempo?*” y la pregunta 3 “*¿Qué tanto interfiere un día soleado e iluminado con su capacidad para ver y para realizar sus tareas?*”. Evidentemente estas dos preguntas van asociadas a un tema común como es la *fotofobia*, un síntoma común en el QC y que no se toca en el resto de las preguntas.

Por otro lado, las preguntas que se asocian a un segundo factor son la número 4 “*¿Qué tanto le molesta el tener que usar lentes de contacto semi-rígidos o rígidos?*” y la pregunta número 5 “*¿Qué tanto le molesta el tener dolores de cabeza cuando usa sus anteojos o lentes de contacto?*”. Estas dos preguntas se asocian también de manera obvia a un tema común, que

es el uso de lentes de contacto o anteojos en los pacientes. Estos elementos no son tocados en las demás preguntas de la sección de “*síntomas*”.

Dada la evidencia y el análisis anterior, se sugiere que la sección de “*síntomas*” sería una escala multidimensional, dada esencialmente por tres factores diferentes: uno, el cual explica la mayor parte de la varianza, determinado por lo que podríamos denominar “*mala visión*”, y otros dos, menos marcados pero también importantes, que podríamos denominar “*gafas/lentillas*” y “*fotofobia*”.

Esta multidimensionalidad de la sección “*síntomas*” ya había sido detectada y discutida por los autores originales del cuestionario,(5) pero su análisis Rash no les permitió separarlo en dos secciones autónomas, por lo que definieron dejarlo como una sección única.

Repetibilidad:

Un total de 50 sujetos fueron seleccionados de forma aleatoria para ser citados una segunda vez, para realizar nuevamente el cuestionario KORQ en castellano. La prueba de *Shapiro-Wilk* demostró que para ambas secciones, los resultados provenían de muestras con distribuciones no normales. El motivo de haber utilizado esta prueba en lugar de *Kolmogorov-Smirnov* es el tamaño muestral relativamente pequeño que se usó para este paso específico. Al haberse encontrado que no había una distribución normal, se definió realizar una prueba no paramétrica (*Spearman*) en lugar de *Pearson*, su contraparte paramétrica.

En ambas secciones, se encontró que la repetibilidad del cuestionario era excelente, con una correlación *rho* por encima de 0.95.

CONCLUSIONES

En este estudio prospectivo de pacientes con QC se logró una traducción y adaptación del cuestionario KORQ al castellano según la utilización del mismo en la población colombiana. Al estudiar una población de 200 pacientes, la más grande hasta ahora en ser evaluada con cualquier versión de este cuestionario, se evidenció que ambas secciones del KORQ tienen una excelente consistencia interna y brindan resultados fiables. La primera sección “*habilidad visual*” tiene un comportamiento bidimensional, con 16 preguntas enfocadas en el aspecto de “*limitación en las actividades*” y dos preguntas enfocadas en el aspecto “*conducción*”. La segunda sección, “*síntomas*”, tiene un componente tridimensional, con siete preguntas enfocadas en el aspecto “*mala visión*”, dos en el aspecto “*gafas/lentillas*” y otras dos enfocadas en el aspecto “*fotofobia*”. Se determinó una adecuada construcción de las preguntas del cuestionario. Además, se constató que el cuestionario tiene una excelente estabilidad test-retest.

Todo lo anterior determina que el cuestionario KORQ, en su versión en castellano es un instrumento relativamente fiable para ser aplicado en población colombiana y podría ser potencialmente utilizado en sujetos hispanoparlantes de otros países con leves modificaciones lingüísticas correspondientes al área.

Cirugía	Ojo Derecho n (%)	Ojo Izquierdo n (%)
Queratoplastia	13 (6.5)	13 (6.5)
Implante de Anillos	70 (35.0)	63 (31.5)
Entrecruzamiento de Colágeno	51 (25.5)	49 (24.5)
Implante de Lente Fáquico	5 (2.5)	4 (2.0)
Protocolo de Atenas	2 (1.0)	2 (1.0)

Tabla 1. Distribución de antecedentes quirúrgicos en pacientes con QC en el estudio.

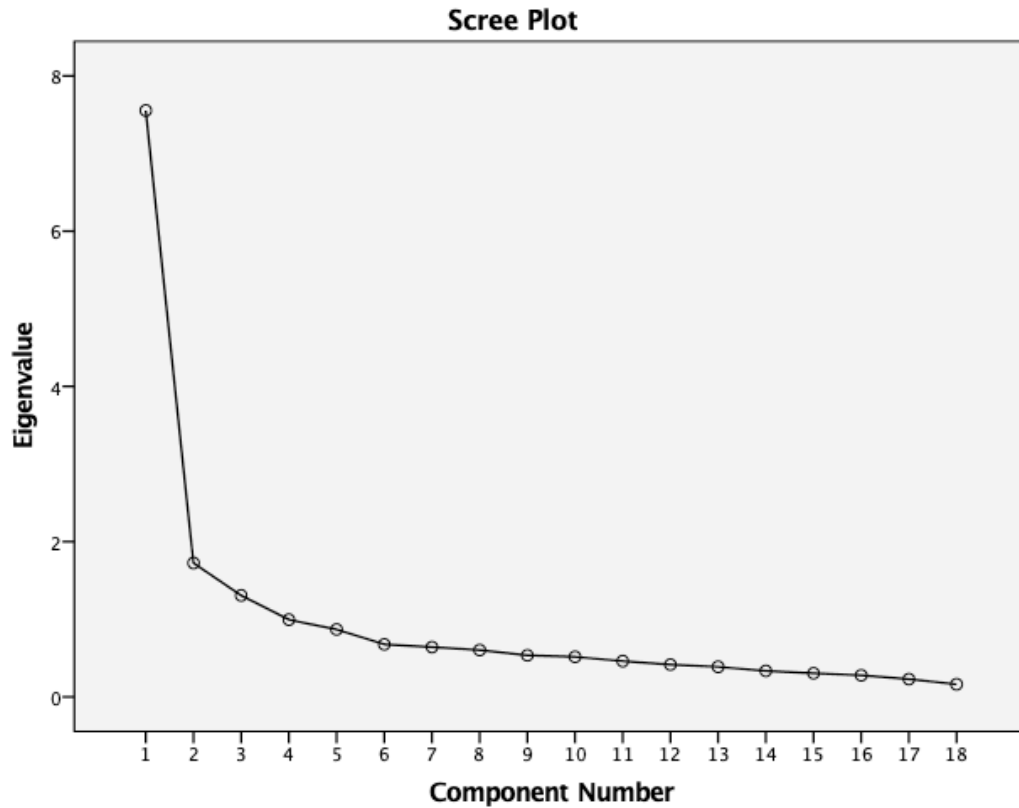


Figura 1. Representación gráfica de la “prueba del Guijarro de Catell” para la sección “Habilidad Visual”. Nótese la gran diferencia en la inclinación entre el primer y el segundo componente, con el subsiguiente aplanamiento en la morfología. Lo anterior supone la presencia de solamente un componente subyacente a esta sección del cuestionario.

Pregunta Número	Componente 1	Componente 2
1	0.678	
2		0.853
3		0.909
4	0.675	
5	0.782	
6	0.699	
7	0.699	
8	0.739	
9	0.646	0.348
10	0.549	
11	0.544	
12	0.815	
13	0.668	
14	0.523	0.403
15	0.610	
16	0.686	
17	0.575	
18	0.602	

Tabla 2. Distribución de coeficientes que relacionan las distintas preguntas de la sección “habilidad visual” con dos potenciales componentes factoriales, según los resultados de una rotación varimax con una normalización de Kaiser. Para mayor claridad, se han suprimido los coeficientes con un valor inferior a 0.3. Nótese cómo el segundo componente sólo se asocia fuertemente a dos preguntas específicas: la número 2 y la número 3.

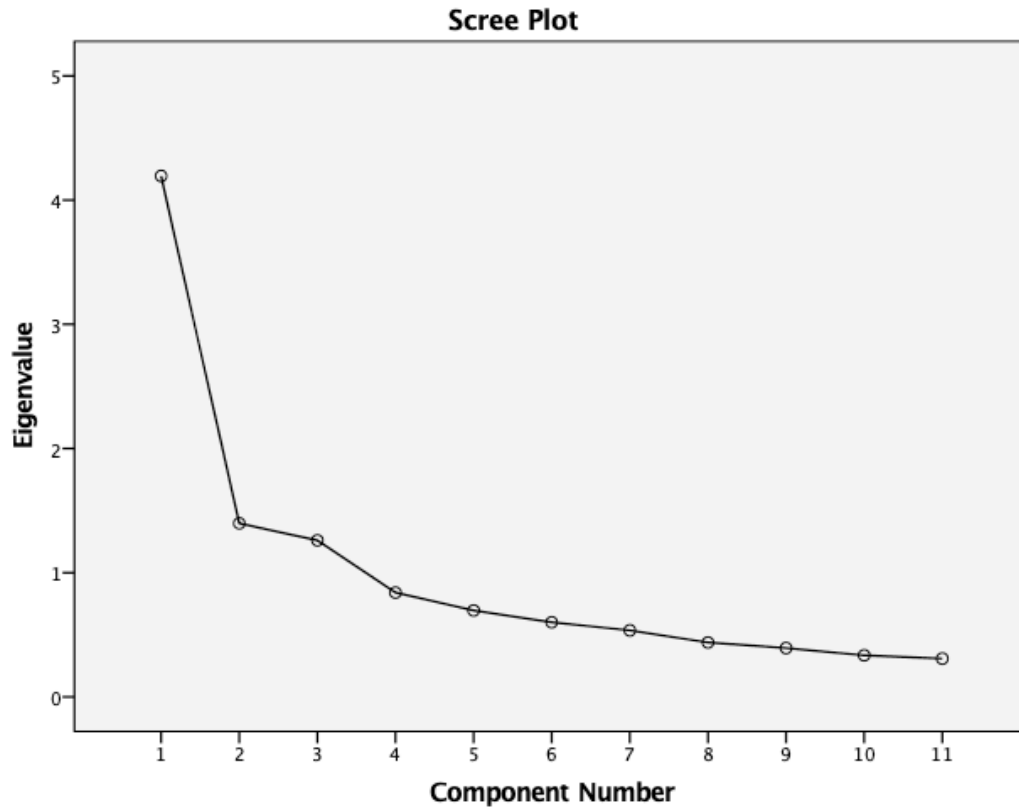


Figura 2. Representación gráfica de la “prueba del Guijarro de Catell” para la sección “síntomas”. Nótese la gran diferencia en la inclinación entre el primer y el segundo componente, con el subsiguiente aplanamiento en la morfología. Existe una segunda diferencia en la inclinación entre el tercer y el cuarto componente. Lo anterior sugiere la presencia de ya sea un componente, o tres componentes de forma subyacente a esta sección del cuestionario.

Pregunta Número	Componente 1	Componente 2	Componente 3
1	0.489	0.457	
2			0.834
3	0.364		0.745
4		0.846	
5		0.720	
6	0.624	0.355	
7	0.808		
8	0.708		
9	0.758		
10	0.762		
11	0.638		

Tabla 3. Distribución de coeficientes que relacionan las distintas preguntas de la sección “síntomas” con tres potenciales componentes factoriales, según los resultados de una rotación varimax con normalización de Kaiser. Para mayor claridad, se han suprimido los coeficientes con un valor inferior a 0.3. Nótese cómo las preguntas número 2 y número 3 se asocian fuertemente con un componente, mientras que las preguntas 4 y 5 se asocian fuertemente con otro. El resto de las preguntas se asocian principalmente a un primer factor. Explicación a profundidad en la sección de “Discusión” de la presente monografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int.* 2015;2015:795738.
2. Kandel H, Pesudovs K, S LW. Measurement of Quality of Life in Keratoconus. *Cornea.* 2019.
3. Kanellopoulos AJ. The impact of keratoconus treatment with the Athens Protocol (partial topography-guided photorefractive keratectomy combined with higher-fluence corneal collagen cross-linking) on quality of life: a long-term study. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:795-803.
4. Tan JCK, Nguyen V, Fenwick E, Ferdi A, Dinh A, Watson SL. Vision-Related Quality of Life in Keratoconus: A Save Sight Keratoconus Registry Study. *Cornea.* 2019;38(5):600-4.
5. Khadka J, Schoneveld PG, Pesudovs K. Development of a Keratoconus-Specific Questionnaire Using Rasch Analysis. *Optom Vis Sci.* 2017;94(3):395-403.
6. Bland JM, Altman DG. Cronbach's alpha. *BMJ.* 1997;314(7080):572.
7. Kaufman JD, Dunlap WP. Determining the number of factors to retain: a Windows-based FORTRAN-IMSL program for parallel analysis. *Behav Res Methods Instrum Comput.* 2000;32(3):389-95.
8. Ledesma RD, Valero-Mora P, Macbeth G. The Scree Test and the Number of Factors: a Dynamic Graphics Approach. *Span J Psychol.* 2015;18:E11.
9. Lopez-Garcia E, Banegas JR, Graciani Perez-Regadera A, Gutierrez-Fisac JL, Alonso J, Rodriguez-Artalejo F. [Population-based reference values for the Spanish version of the SF-36 Health Survey in the elderly]. *Med Clin (Barc).* 2003;120(15):568-73.
10. Villagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit.* 2005;19(2):135-50.
11. Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, Lopez-Garcia E, Alonso J. [Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components]. *Med Clin (Barc).* 2008;130(19):726-35.
12. Wilson MR, Coleman AL, Yu F, Bing EG, Sasaki IF, Berlin K, et al. Functional status and well-being in patients with glaucoma as measured by the Medical Outcomes Study Short Form-36 questionnaire. *Ophthalmology.* 1998;105(11):2112-6.
13. Globe DR, Levin S, Chang TS, Mackenzie PJ, Azen S. Validity of the SF-12 quality of life instrument in patients with retinal diseases. *Ophthalmology.* 2002;109(10):1793-8.
14. Bremond-Gignac D, Tixier J, Missotten T, Laroche L, Beresniak A. [Evaluation of the quality of life in ophthalmology]. *Presse Med.* 2002;31(34):1607-12.
15. Pérez D, Lupón M. Evaluación de la calidad de vida relacionada con la visión. *Gaceta de Optometría y Óptica Oftálmica.* 2017(1):521.
16. Alio JL, Vega-Estrada A, Plaza-Puche AB. Clinical outcomes with a new microincisional diffractive multifocal IOL. *Eye Vis (Lond).* 2015;2:2.
17. Garcia-Gutierrez S, Quintana JM, Aguire U, Barrio I, Las Hayas C, Gonzalez N, et al. Impact of clinical and patient-reported outcomes on patient satisfaction with cataract extraction. *Health Expect.* 2014;17(6):765-75.
18. González J, Ulloa I, Correa OI, Prieto LM. Fiabilidad y validez del cuestionario OSDI (Ocular Disease Surface Index) en pacientes con diagnóstico de síndrome de ojo seco en el Hospital Simón Bolívar, Colombia. *Rev Soc Colomb Oftalmol.* 2015;48(3):262-76.
19. McAlinden C, Skiadaresi E, Moore J, Pesudovs K. Subscale assessment of the NEI-RQL-42 questionnaire with Rasch analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5685-94.

20. Fajardo AM, Aracena MI, Holguín LD. Resultados de la encuesta NEI-RQL-42 en pacientes con catarata operados mediante facoemulsificación más implante de lente trifocal. *Rev Soc Colomb Oftalmol.* 2019;52(1):16-22.
21. Gonzalez-Perez J, Sanchez Garcia A, Villa-Collar C. Vision-Specific Quality of Life: Laser-Assisted in situ Keratomileusis Versus Overnight Contact Lens Wear. *Eye Contact Lens.* 2019;45(1):34-9.
22. Mahdaviazad H, Bamdad S, Roustaei N, Mohaghegh S. Vision-Related Quality of Life in Iranian Patients With Keratoconus: National Eye Institute Vision Function Questionnaire-25. *Eye Contact Lens.* 2018;44 Suppl 2:S350-S4.
23. McAlinden C, Khadka J, de Freitas Santos Paranhos J, Schor P, Pesudovs K. Psychometric properties of the NEI-RQL-42 questionnaire in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(11):7370-4.
24. Kandel H, Pesudovs K, Ferdi A, Mills R, Chen JY, Watson A, et al. Psychometric Properties of the Keratoconus Outcomes Research Questionnaire: A Save Sight Keratoconus Registry Study. *Cornea.* 2019.
25. Jones-Jordan LA, Walline JJ, Sinnott LT, Kymes SM, Zadnik K. Asymmetry in keratoconus and vision-related quality of life. *Cornea.* 2013;32(3):267-72.



11. PUBLICACIÓN NÚMERO 2





11. Publicación número 2

Autores:

Kepa Balparda, Tatiana Herrera-Chalarca, Laura Andrea Silva-Quintero, Sneider Alexander Torres-Soto, Claudia Marcela Vanegas-Ramírez.

Título:

Development and validation of the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ), a disease-specific instrument for evaluating subjective emotional distress and visual function through Rasch Analysis.

Revista:

Clinical Ophthalmology.

Referencia:

2020;14:1287-96.

PMID:

32494119.

PMCID:

PMC7229796.

DOI:

10.2147/OPHTH.S254370.

Factor de Impacto:

2.040.

SJR:

0.957 (Q1)

Índice H:

50.

Resumen:

Esta publicación presenta el desarrollo y validación Rasch de un cuestionario para evaluación de la afectación de los componentes funcional y emocional en pacientes con QC, a la que se le denominó “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ). La primera fase realizó un procedimiento estructurado de definición del constructo a evaluar, a la vez que se determinaron las preguntas que serían incluidas en la escala. Se inició con un total de 86 preguntas potenciales, 38 en el área de compromiso emocional, y 48 en la funcional. Tras un ejercicio de evaluación de relevancia clínica de las distintas preguntas, se terminó con una versión de 20 preguntas, ocho en la sección de compromiso emocional y 12 en la funcional.

Inicialmente se realizó una prueba piloto con 15 sujetos con diagnóstico definitivo de QC, y ante la buena respuesta, se definió realizar un estudio a mayor escala incluyendo 150 pacientes con la enfermedad, los cuales respondieron todas las preguntas del KEPAQ. Posteriormente, los datos fueron sometidos a un análisis de Rasch para determinar las características psicométricas de la escala y su adaptación al modelo matemático.

La muestra tuvo una mayor prevalencia del sexo masculino ($n = 92$; 61.33%), con una edad promedio de 29.84 ± 9.96 años. El antecedente quirúrgico más importante era el implante de SAIE ($n = 69$; 46.00%) seguido por el CXL ($n = 47$; 31.33%). Con respecto al apartado o sub-escala de afectación emocional, se encontró que la pregunta: ¿qué tanto siente que el uso de gafas o lentes de contacto afecta su estética facial?, tenía un pésimo ajuste al modelo, mostrando un valor de *infit* y *outfit* de 2.75 y 3.42, respectivamente. Por este motivo, esta pregunta fue eliminada de la versión final del KEPAQ. El análisis de la versión final de la sub-escala emocional demostró una *medida de persona* de $\theta = 2.22$ *logit*, con un excelente índice de fiabilidad de 0.85. Todos los parámetros de ajuste al modelo de Rasch eran adecuados. Por su parte, con respecto a la sub-escala de afectación funcional, se encontró que tres preguntas, una relacionada con el evitar objetos en el camino, y dos relacionadas con la conducción de noche y de día, tenían un pésimo ajuste al modelo y con una mala utilización de las categorías de la escala de acuerdo con las teorías

de Andrich. Por estos motivos, estas tres preguntas fueron eliminadas de la versión final del KEPAQ. Un análisis definitivo del cuestionario mostró una *medida de persona* de $\theta = 1.38$ *logit*, con un índice de fiabilidad de 0.91. Todos los parámetros evaluados demostraban un excelente ajuste al modelo matemático de Rasch.

De acuerdo a los resultados anteriores, se concluyó que la versión final del KEPAQ **[Anexo 2]** es un cuestionario psicométricamente robusto, que se adapta muy bien a las exigencias matemáticas del modelo de Rasch, y que permite una adecuada medición de la calidad de vida en pacientes con QC.

A continuación, se adjunta la versión publicada del artículo, en la que se ofrecen todos los detalles del trabajo. Para cumplir con los lineamientos legales, el artículo se incluye en su versión *preprint*, previo a las modificaciones gráficas de la revista en la cual se publicó.



Development and Validation of the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ), a Disease-Specific Instrument for Evaluating Subjective Emotional Distress and Visual Function Through Rasch Analysis

Kepa Balparda

Black Mammoth Surgical, Medellín, Colombia.
Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain.

Tatiana Herrera-Chalarca

Department of Clinical Research, Black Mammoth Surgical, Medellín, Colombia.

Laura Andrea Silva-Quintero

General Physician, Medicarte, Medellín, Colombia.

Sneider Alexander Torres-Soto

General Physician, Medicarte, Medellín, Colombia.

Claudia Marcela Vanegas-Ramírez

Department of Ophthalmology, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Corresponding Author:

Dr. Kepa Balparda

Postal Address:

Carrera 43 # 29 - 35
Consultorio 712
Clínica de Oftalmología Sandiego
Medellín, Colombia

Email Address:

kb@kepabalparda.com

Abstract:

Background: Keratoconus is a disease characterized by progressive distortion of the corneal anatomy, coupled with a decrease in vision. Assessing Quality of Life (QoL) in Keratoconus is essential. So far, no instrument in the world has been designed to evaluate both visual function and emotional distress in this population. The purpose of the following study is to develop and validate the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ) in a population of ectatic patients, the very first disease-specific scale to measure emotional latent traits in Keratoconus.

Methods: A last generation, Rasch Analysis method, was used for scale validation. First, a number of focus groups were carried out to create a pool of potential items. Then, a series of processes (such as “Content Validity Index”) was carried out to develop a prior, 20-questions version of the KEPAQ. Then, a study including 150 Keratoconus patients was performed, followed by a careful Rasch Analysis to validate and optimize both sub-scales (*Emotional Compromise*, KEPAQ-E, and *Functional Compromise*, KEPAQ-F).

Results: Initially, 86 items were considered as potential elements. After test optimization, 20 items were retained. A total of 150 patients with a confirmed diagnosis of Keratoconus were included for the Rasch Analysis. The Mean age was 29.84 ± 9.96 years. 12.6% had a history of keratoplasty, 46.0% of corneal rings, and 31.3% of Crosslinking. For both sub-scales, misfitting items were removed until no misfitting was determined by repetitive Rasch runs. For the final version of the KEPAQ-E sub-scale, variance explained by the model was 62.4% with a dimensional scale. Person Separation Index and Person Number of Strata were 2.43 and 3.57 respectively. for the final version of the KEPAQ-F sub-scale, variance explained by the model was 61.3% with a unidimensional scale. Person Separation Index and Person Number of Strata were 3.19 and 4.59, respectively. Both sub-scales showed excellent Person Reliability.

Conclusions: The KEPAQ is a robust scale, developed and validated through the latest theoretical models. It shows excellent psychometric properties, which render it extremely useful for both clinical and research use. To date, the KEPAQ is the only disease-specific scale worldwide to evaluate both functional and emotional compromise in Keratoconus patients.

Key Words:

keratoconus, quality of life, vision ocular

INTRODUCTION

Keratoconus is the most common primary corneal ectasia worldwide[175]. It is characterized by a progressive distortion of the corneal anatomy, associated with a significant decrease in visual quality. Although so far, there are a considerable number of surgeries and optical aids aimed at improving the visual quality of patients with keratoconus, patients with the disease tend to show significant alterations in their ability to perform their daily work normally[176].

At present, the Patient-Reported Outcome Measurements (PROMs) have gained great importance as an effective and straightforward mechanism to collect information on the burden of the disease from the patient's point of view.[7] That means these types of instruments allow to reliably determine how much subjective alteration the patient feels about their quality of life (QoL), according to the disease they suffer. This approach is especially important if considering that the visual alteration is a highly subjective experience and that the visual disturbance referred by the patient is not necessarily associated with the anatomical alteration or with other elements directly measurable by the staff physician. Although general PROMs may be useful in some specific situations, “if the data will be used to provide in-depth information to clinicians and patients on the impact of disease, then a disease-specific measure may be most appropriate”[7]. Until now, the vast majority of studies on QoL in patients with keratoconus have used questionnaires designed for other types of situations,[4, 177] which represents a less than optimal condition.

Nowadays, Keratoconus Outcomes Research Questionnaire (KORQ) is the only questionnaire designed and explicitly validated in patients with keratoconus, developed by Khadka et al[131] and recently evaluated by Kandel et al[133]. However, one of the main limitations of this instrument is that it ignores one of the most important elements in the compromise of QoL in patients with keratoconus and the profound emotional effect that the

disease has on its daily functioning. Moshos and collaborators[6] have shown that the presence of keratoconus is associated not only with a higher prevalence of clinical depression but also with a greater intensity of it. It has also been linked to particular different personality coping mechanisms[178]. Therefore, as has been highlighted before by Kandel et al[177], it is of paramount importance that an instrument for the adequate measurement of the QoL in patients with keratoconus must necessarily include a component of the emotional sphere of the patients.

Given the above reasons, the authors of this manuscript have developed and validated an instrument called "Questionnaire for the evaluation of keratoconus endpoints" (KEPAQ), which aims to include not only the visual functioning of the patient but also the compromise the disease generates on its emotional scale. It is expected to provide a more comprehensive view of the impact that ectasia causes in the patient. To date, there is no keratoconus-specific scale to evaluate the emotional aspects of the patient due to the disease.

METHODS

This is a prospective and analytical study, using the Rasch Methodology, which sought to develop and validate a specific QoL questionnaire for patients with keratoconus, taking into account two constructs: emotional compromise and functional compromise.

The development of the instrument has been careful, taking into account the recommendations of Trakman et al[137] for this type of process. As will be discussed later, a series of successive steps have been taken to obtain a valid and applicable instrument for the population with the disease.

This research adhered to the tenets of the Helsinki's declaration, and proper approval was obtained at the Clínica de Oftalmología Sandiego. All patients signed written informed consent. When the patient was underage, a parent or tutor signed along with the patient.

Definition of the Construct and Development of a Test Plan:

As with any PROM, the development of KEPAQ began by defining from a theoretical point the latent traits (or constructs) that were to be evaluated on it[137]. It was defined that there were two latent traits that should be evaluated to provide an adequate picture of the QoL in patients with keratoconus: the effect of the disease on their emotional aspect (named by the authors as Emotional Compromise, KEPAQ-E) and the effect on its visual functioning (Functional Compromise, KEPAQ-F). From this step, it was defined that both elements were significantly different, so the unidimensionality necessary for a Rasch Analysis could not be preserved if they were joined. For this reason, although the concept of unidimensionality was evaluated by joining both segments of the questionnaire (as will be seen below), from the beginning, it was defined that it would be better to take them and analyze them as separate constructions.

Generation of the Item Pool:

Initially, from a theoretical point of view, the construction of the item pool began as follows: the lead author (KB) met with a total of five patients with a proven diagnosis of keratoconus, who were currently under his medical care, and He asked them to write all the visual and emotional situations in which they felt the disease affected their QoL. They were also given a copy translated into Spanish from KORQ[131] so that they could take ideas, but they were allowed to write down any type of element in which they considered the disease to affect them.

Subsequently, the author made a homogenization of all the ideas of the patients and turned them into questions that evaluated the degree of compromise of each one. For example, if a patient had noticed that the illness affected his ability to drive during the day, this point became a question. How much do you feel the disease affects your ability to drive during the day?. An Effort was made, so all questions were essentially the same in language and method of questioning, being different only in the specific aspect that is evaluated by every item.

According to the recommendations of Trakman et al[137], the language of the questions was "kept as simple and concise as possible", while "double negatives and two-edged questions" were avoided to improve the understanding of the instrument.

In this step, a total of 86 questions potentially included in the KEPAQ were generated, 38 corresponding to the Emotional Compromise area and the remaining 48 to the Functional compromise area.

Choice of the Response Format and Scoring System

Regarding the response format, it was defined to leave the KEPAQ as a completely closed system, that is, with a series of defined responses to be chosen by the patients. Besides, the use of a Likert-Like response system was defined that would allow the patient to express how much or how little they support every given question. In order to keep a standardized language, the authors decided to use the same order and distribution of answers as had been previously used by the Khadka and collaborators before: “Not at all”, “A little”, “Quite a Bit”, and “A Lot”. Another option was given for the patients: “Not Applicable”, for them to use in cases where they felt the question did not directly compel to their regular life.

Regarding scoring, the authors followed Boone and collaborators’ recommendation [156, 158] and scored it with increasing value as the answer represented less compromise (meaning, a “higher value” represents a “better answer”). Therefore, for all questions, answers were scored as follows: “Not at all” = 3; “A little” = 2; “Quite a Bit” = 1; “A Lot” = 0.

Assessment of Content Validity

Once the potential items were developed, these were reviewed by a panel of experts consisting of three Ophthalmologists with experience in managing keratoconus patients. First, all questions that were deemed to be too specific to a certain, reduced group of patients were excluded (for example, the question “how much does your vision interfere with your ability to do cross-stitch” was excluded for this reason). After this step, a total of 72 items remained, 30 for Emotional Compromise and 42 for Functional Compromise.

Then, a Content Validity Index (CVI) was determined as a quantitative way of assessing content validity[137]. Every one of the three Ophthalmology experts was asked to rate every individual item for relevance according to the following 4-point Likert scale criteria: 1 = “Very

Irrelevant”; 2 = “Irrelevant”; 3 = “Relevant”; 4 = “Very Relevant”. As has been suggested, “the CVI for each question is calculated by dividing the number of raters who scored the item as 3 or 4 divided by the total number of raters; a score above 0.8 is considered adequate”[137]. Taking into account the number of expert raters in our group (three), the only way of getting a CVI above 0.8 was having all raters scoring the item as either 3 or 4. All items in which the CVI did not reach this value, were discarded as non-relevant.

After accounting for CVI, a total of 20 potential items were included in the preliminary version of the KEPAQ, eight belonging to the Emotional Compromise sub-scale (KEPAQ-E), and 12 belonging to the Functional Compromise sub-scale (KEPAQ-F).

Pre-Testing and Assessment of Face Validity

Before performing a full-scale evaluation, a small sample of the target audience was selected to perform a pre-testing and face validity evaluation of the KEPAQ. A total of 15 subjects with a confirmed diagnosis of Keratoconus were included and underwent the 20-items version of the KEPAQ. After undergoing testing, they were questioned regarding how easy it was to answer the questions, and if they thought the items were clear enough. Feedback on topics such as clarity and understanding of items was obtained and taken into account.

Rasch Analysis to Evaluate Items

To soundly evaluate the psychometric properties of the KEPAQ, a Rasch Analysis was performed in a sample of patients with Keratoconus. Rasch Analysis is currently regarded as “the standard of modern psychometric evaluations of outcome scales”[179], significantly surpassing prior methods, now known as Classical Test Theory (CTT). Although an in-depth discussion on the characteristics and advantages of Rasch Analysis is well outside the scope

of the present paper, a small briefing is offered. The interested reader is forwarded to the excellent textbooks on this specific topic, especially the one by Boone et al[158] and the one by Andrich and Marais[180].

Rasch Analysis is credited to the Danish mathematician Georg Rasch, and it intends to optimize the way measurement of latent traits is performed. It was originally developed for the Educational area, and its mathematical approach relies upon the assumption that “test takers are more likely to correctly answer easy items than difficult items; furthermore, all items are more likely to be correctly answered by people with a high ability on the construct being assessed than by those with a low ability”[156]. When translating the model into a PROM, the word “ability” could be interpreted as “ableness” or “less disability”. Therefore, as the “ableness” of the patient increases (meaning less disability due to the disease), they will be able to “endorse better answers”, therefore increasing their overall score in a well-constructed test. Rasch analysis also generates a “difficulty” value for every item that comprises the test. Both *Person Measures* and *Item Measures* are expressed in an arbitrary unit called logit. A higher logit value in a *Pearson Measure* represents a better “ableness”, while a higher *Item Measure* represents a more difficult-to-endorse item.

Rasch Analysis was performed in JMetrik version 4.1.1 (Psychomeasurement Systems LLC; Charlottesville, VA, United States) in a MacBook Air computer running macOS Mojave version 10.14.3 (Apple, Inc; Cupertino, CA, United States). Andrich’s polytomous Rating Scale Model was used. Both sub-scales (KEPAQ-E and KEPAQ-F) were analyzed separately. Person Measures and Item Measures were extracted for both sub-scales. For every sub-scale, Unidimensionality and Local Independence Hypothesis were evaluated through a Principal Components Analysis (PCA) of standardized residuals as has been previously suggested by Linacre[181].

Item Fit was evaluated to determine which items fit correctly into the Analysis' standards. Both the Unweighted Mean Square (UMS) and the Weighted Mean Square (WMS) were obtained as measurements of the Outfit and Infit aspects, respectively. as per Linacre recommendations[169], a UMS and WMS value between 0.5 and 1.5 was considered adequate. And when one of the measurements was between 1.51 and 2.0, the cause of misfit was carefully evaluated and a decision on whether to remove the misfitting item or not was reached. Items with a fit value over 2.0 were immediately removed due to their potential for score degradation.

Adequate ordering of the thresholds for all items was determined as per Andrich's Thresholds. In case of disordering of the thresholds, every item was evaluated looking for potential improvement through category collapsing and a decision was made regarding whether to collapse or to remove such item.

As for scale quality statistics, both the Item Separation Index and the Persons Separation Index were obtained, along with the Persons Number of Strata and the Persons Reliability. For both Separation Index, a value over 2.0 was considered as adequate. Cronbach's Alpha was not measured as the Persons Reliability has been demonstrated to be a somewhat better statistic, and they both tend to behave very similarly. A value of over 0.80 was considered reliable enough for clinical measurement.

Finally, a table translating raw scores to linearly transformed Person Measure values was developed, so that clinicians could hand-score their individual patients according to their raw score, so that it can be transformed to a proper interval value.

Sample Size:

Currently, there is no clear consensus regarding the best sample size for the validation of new instruments. Some authors have suggested that the ideal sample size should be somewhere between five and ten subjects for every item to be studied. As the original KEPAQ consisted of 20 items, an arbitrary value of 7.5 subjects for every item was selected; therefore, a sample size of 150 subjects was studied as this is considered enough for proper validation and study through Rasch Analysis.

RESULTS

Study Population

A total of 150 patients with a confirmed diagnosis of Keratoconus were included in the study. The mean age was 29.84 ± 9.96 years (Minimum 14 years – Maximum 70 years). The mean age at the diagnosis of ectasia was 22.33 ± 9.18 years (Minimum 5 years – Maximum 53 years). 92 (61.33%) patients of the cohort were male.

Upon questioning about their refractive situation, 92 (61.33%) patients referred using glasses as their only refractive aid, while 34 (22.66%) patients referred they were not currently using any kind of refractive aid. The rest of the patients used only contact lenses or a combination of contact lenses and glasses.

Regarding prior Keratoconus surgery, 19 (12.66%) patients had had a prior keratoplasty (either penetrating or deep anterior lamellar keratoplasty) while 69 (46.00%) had a corneal ring implanted in at least one of their eyes. A total of 47 (31.33%) patients had a history of corneal crosslinking in at least one of their eyes, while 4 (2.66%) patient had had a phakic toric intraocular lens implantation.

Emotional Compromise (KEPAQ-E)

First analysis of the KEPAQ-E demonstrated an overall good result, but Q8 “How much do you feel the use of glasses or contact lenses alter your facial aesthetics” demonstrated to be highly misfitting, with a UMS of 3.42 and a WMS of 2.75. As per Linacre’s recommendation[169], the item was considered to deter general status of the scale and was removed.

Rasch Analysis was re-run after deleting Q8, and all parameters demonstrated and excellent behavior. Both UMS and WMS for all questions was between accepted values (0.50 to 1.50).

The easiest-to-endorse question was Q4 “How much do you feel your ocular disease has affected your confidence to carry on your daily tasks” with an Item Measure of -0.86 Logit. The hardest-to-endorse question was Q7 “How much do you feel your ocular disease has caused on you fear about the future” with an Item Measure of 1.29 Logit. All items were correctly scaled according to Andrich’s thresholds.

Variance explained by the model was 62.48% , and the eigenvalue of the first PCA contrast was 1.43 , suggesting an unidimensional scale.

Item Separation Index was 4.58 while Person Separation Index and Person Number of Strata were 2.43 and 3.57 respectively. Person Reliability was 0.85 .

DIF analysis was carried out for all items, looking for differences according to sex (male vs female), history of keratoplasty (present vs absent), history of corneal rings (present vs absent) and history of Corneal Crosslinking (present vs absent). All DIF analysis gave out a p value over 0.05 (non-significant) demonstrating a stable scale for all potential groups.

For the total Person Measures of the KEPAQ-E sub-scale in the studied sample, first quartile, median and third quartile were 0.21 , 2.22 and 3.72 Logit, respectively.

Score table for transforming KEPAQ-E raw scores to Person Measures can be found in **Table 1**.

Functional Compromise (KEPAQ-F)

First Rasch analysis of the KEPAQ-F sub-scale demonstrated Q5 “Does your vision interfere with your ability to avoid objects in your way” to be significantly misfitting, with a UMS of 2.75 and a WMS of 1.94 . Upon careful evaluation, the authors determined that the way the question was written may be unclear as it may not be easy for the patient to understand what

kind of “object” they should be avoiding and how far away it would be. Therefore, the question was eliminated.

A new run of the Rasch Analysis demonstrated better values. However, two questions, Q3 “Does your vision interfere with your ability to drive during the day” and Q4 “Does your vision interfere with your ability to drive during the night” were found to be significantly disordered according to Andrich’s thresholds. Removing them from the test significantly improved all aspects of the scale’s parameters, therefore they were removed.

A final run of the Rasch Analysis after having removed Q3, Q4 and Q5 demonstrated excellent results. Both UMS and WMS for all questions was between accepted values (0.50 to 1.50). The easiest-to-endorse question was Q8 “How much does your vision interfere with your ability to perform your daily tasks?” with an Item Measure of -0.38 Logit. The hardest-to-endorse question was, by far, Q10 “How much does your vision interfere with your ability to see objects far away?” with an Item Measure of 1.67 Logit. All items were correctly scaled according to Andrich’s thresholds.

Variance explained by the model was 61.30%, and the eigenvalue of the first PCA contrast was 1.98, suggesting an unidimensional scale.

Item Separation Index was 4.43 while Person Separation Index and Person Number of Strata were 3.19 and 4.59 respectively. Person Reliability was 0.91.

DIF analysis was carried out for all items, looking for differences according to sex (male vs female), history of keratoplasty (present vs absent), history of corneal rings (present vs absent) and history of Corneal Crosslinking (present vs absent). All DIF analysis gave out a p value over 0.05 (non-significant) demonstrating a stable scale for all potential groups.

For the total Person Measures of the KEPAQ-F sub-scale in the studied sample, first quartile, median and third quartile were -0.51 , 1.38 and 5.54 Logit, respectively.

Score table for transforming KEPAQ-F raw scores to Person Measures can be found in **Table 2**.

Final Version of the Scale

After stringent Rasch analysis, a final version of the KEPAQ was achieved and validated. KEPAQ-E ended up consisting of a total of 7 questions, while the KEPAQ-F ended up consisting of a total of 9 questions. Both sub-scales demonstrate a good behavior, complying with the Rasch model expectations as specified by Khadka et al[131] (**Table 3**). For the final version of the KEPAQ, questions in both sub-scales were rearranged from the easiest-to-endorse to the hardest-to-endorse items. Final version of the KEPAQ-E and KEPAQ-F scales can be seen at **Figure 1** and **Figure 2**, respectively.

DISCUSSION

Currently, there is no global consensus on what is defined under the concept of Quality of Life. Many authors have focused on purely subjective connotations, defining it, for example, as "a conscious cognitive judgment about life satisfaction itself." On the other hand, some others have considered that objective elements must be included in the definition of what Quality of Life represents. Moreover, it is necessary to bear in mind that what is considered Quality of Life should not represent an arbitrary and cold measure, but it requires contextualization within the specific elements of each patient individually. In this regard, it is worth highlighting the definition of the World Health Organization, who has suggested that the quality of life includes "the perception of an individual about their position in life in the context of culture and value systems in which they live; and in relation to his objectives, expectations, standards and concerns.

Given these elements, it is not surprising that the quality of life is something intrinsically difficult to measure in medical sciences[182], and ophthalmology is no exception.

However, until a few years ago there was no questionnaire focused specifically on quality of life on patients with Keratoconus, so researchers were forced to use instruments not designed for subjects with this condition[183, 184]. For example, Tatematsu-Ogawa et al[183] studied a sample of Japanese patients with Keratoconus, comparing their quality of life to a sub-set of age-matched controls, as measured with the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25). The same questionnaire was used by Kymes et al[185] in their study including 1166 patients with keratoconus from the CLEK study.

However, as expected, the behavior of standardized questionnaires is not reliable when applied in populations other than those for who they were designed and tested. The above is evidenced in the study by McAlinden et al[125] who evaluated the performance of the NEI-

RQL-42 questionnaire in 44 patients with keratoconus before and after corneal rings implantation. The authors found that only one of the 13 categories of the questionnaire showed adequate behavior in the study population, so they concluded that it was not an applicable instrument in patients with corneal ectasia.

This kind of situations highlight the need for specific measuring instruments for patients with Keratoconus. Until now, the only questionnaire designed and evaluated specifically in patients with corneal ectasia is the Keratoconus Outcomes Research Questionnaire (KORQ), initially developed in the Australian population, and published in 2017 by Khadka et al[131]. This is a questionnaire developed through Rasch Analysis, consisting of a total of 29 questions divided into two independent sections: "Activity Limitation" (with 18 questions) and "Symptoms" (with 11 questions). Its psychometric properties have been recently evaluated by an independent group, how found it to be a good-performing scale[133].

Despite of this, an important limitation of KORQ is the fact that the mental sphere of patients is not taken into account for the measurement of their QoL.[177] The importance of the emotional component of patients with Keratoconus was revealed by recent studies that have shown that patients with ectasia have different personality coping mechanisms[178], and have a higher rate of depression. Given this aspect, it could be suggested that leaving aside the emotional sphere of patients could deprive the researcher and clinician of extremely important information to measure the true QoL of patients with Keratoconus[177].

To solve this problem, the authors of this manuscript have developed and validated the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ), which consists of two sections, one focused on the Functional Compromise (KEPAQ-F), which has a very similar approach to the KORQ. The second section of the KEPAQ focuses on the Emotional Compromise (KEPAQ-E), which represents the newest aspect of the scale. With this in mind, KEPAQ is the

only instrument worldwide that is able to measure QoL both visual functioning and emotional compromise in patients with Keratoconus[177].

The Rasch analysis of the scale demonstrated the need for some small adjustments, especially in the elimination of some of the initially postulated items. After the adjustments, the KEPAQ scale in its final version is a tool that demonstrates very robust, reliable psychometric properties, and that allow a reliable measurement of QoL in patients with Keratoconus. One of the great advantages of KEPAQ is the robustness in its conception and in the epidemiological and mathematical process of creation and validation. The process carried out for its development meets the most advanced and demanding guidelines according to global evidence to date. In addition, the KEPAQ is shorter than the KORQ[131], so its application in the daily practice can be simpler and faster, without causing damage to the psychometric characteristics of the test.

Although patients with a number of different situations were included (history of keratoplasty, contact lens wear, etc), Rasch Analysis demonstrated that different groups of patients behaved non-differently. Therefore, results can be expected to be applicable to these different groups of subjects.

To facilitate both the investigative and clinical use of the scale, a table is provided by which the clinician can quickly transfer the raw score obtained by adding the values of the scale and then converting them to the Person Measures provided by the Rasch scale. For all statistical and follow-up aspects, the value of the Person Measures meets all the characteristics of a reliable final score, and with interval characteristics, so they can be subjected to parametric statistical analysis, which would be impossible if the scale had been designed using less advanced mathematical processes.

The authors are well aware of the limitations of current research work. First, it has been carried out in the Colombian population, so its applicability in other populations is not yet adequately defined. Currently, the authors are making agreements with Argentine and Indian collaborators to be able to carry out validation studies of the questionnaire in these populations. Definitively, more publications in different languages and cultural settings are necessary to adequately determine the applicability of the KEPAQ in other geographic parts. Second, it is not known to date if the KEPAQ score correlates adequately with clinical or anatomical parameters. Currently, the authors are carrying out a study in which it is intended to assess whether the Belin ABCD classification (in both the best and the worst eye) correlates with the results of the KEPAQ scale. A third limitation is the fact that only one person developed the “item pool”, where a plural number of individuals may have been a better option as it may have opened the door for a more variable pool of potential items to include.

CONCLUSIONS

Both the visual function and the emotional distress are important to adequately measure QoL in Keratoconus patients. So far, no disease-specific PROM scale had ever been designed to include the emotional aspect of ectasia patients. The KEPAQ is a scientifically robust scale, with an excellent psychometric profile, which can be confidently used to measure QoL in Keratoconus patients, both for clinical use and for research.

Acknowledgements:

The authors wish to thank Miss Danielle Foss for carefully reviewing the questionnaire and bringing up some important comments from the patient's point of view.

Disclosure:

The authors report no conflicts of interest in this work.

Raw Score	Person Measure Equivalent	Standard Error
0	-5.47	1.89
1	-4.12	1.10
2	-3.22	0.83
3	-2.64	0.71
4	-2.20	0.63
5	-1.83	0.58
6	-1.51	0.55
7	-1.21	0.54
8	-0.93	0.53
9	-0.65	0.53
10	-0.37	0.53
11	-0.09	0.54
12	0.21	0.56
13	0.53	0.58
14	0.88	0.60
15	1.26	0.64
16	1.70	0.69
17	2.22	0.76
18	2.87	0.86
19	3.72	0.99
20	4.89	1.21
21	6.40	1.93

Table 1. Table for transforming KEPAQ-E raw score to *Person Measure*, which is the value that should be used for epidemiological and clinical applications, according to Rasch Analysis theory.

Raw Score	Person Measure Equivalent	Standard Error
0	-5.43	1.84
1	-4.19	1.03
2	-3.45	0.75
3	-2.98	0.63
4	-2.63	0.56
5	-2.33	0.52
6	-2.07	0.50
7	-1.84	0.48
8	-1.61	0.47
9	-1.40	0.46
10	-1.18	0.46
11	-0.97	0.47
12	-0.75	0.47
13	-0.52	0.48
14	-0.28	0.50
15	-0.02	0.51
16	0.24	0.53
17	0.54	0.56
18	0.86	0.58
19	1.21	0.60
20	1.59	0.63
21	2.00	0.66
22	2.47	0.70
23	3.00	0.76
24	3.63	0.83
25	4.41	0.94
26	5.49	1.18

Raw Score	Person Measure Equivalent	Standard Error
27	6.97	1.93

Table 2. Table for transforming KEPAQ-F raw score to *Person Measure*, which is the value that should be used for epidemiological and clinical applications, according to Rasch Analysis theory.

	Rasch Model Expectation	KEPAQ-E	KEPAQ-F
Number of items		7	9
Response Categories	Ordered	Ordered	Ordered
PSI	>2.00	2.43	3.19
Number of misfitting items	0	0	0
Variance explained by measure	>50%	62.48%	61.30%
Eigenvalue First PCA contrast	<3.0	1.43	1.98
DIF	Non-significant	Non-significant	Non-significant

Table 3. Psychometric properties of the final versions of both sub-scales for the KEPAQ. PSI = Person Separation Index. PCA = Principal Component Analysis of residuals. DIF = Differential Item Functioning.

	Not at all	A little	Quite a bit	A lot	N/A
Do you feel your eye disease has affected your confidence to perform your daily tasks?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your confidence to leave the house?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your happiness in general?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your confidence to go from one place to another?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your self-esteem?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your confidence about the future?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has caused you fear about the future?	3	2	1	0	X

Figure 1. Emotional Compromise sub-scale of the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ-E)

	Not at all	A little	Quite a bit	A lot	N/A
Do you feel your eye disease has affected your ability to play sports?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to see objects near you?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to perform your daily tasks?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to go to the movies?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to do your job?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to watch television?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to use the computer?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to read books?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to see objects that are faraway?	3	2	1	0	X

Figure 2. Functional Compromise sub-scale of the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ-F).

Bibliography

1. Romero-Jimenez M, Santodomingo-Rubido J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010;33(4):157-66; quiz 205.
2. Saunier V, Mercier AE, Gaboriau T, Malet F, Colin J, Fournie P, et al. Vision-related quality of life and dependency in French keratoconus patients: Impact study. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(12):1582-90.
3. Braithwaite T, Calvert M, Gray A, Pesudovs K, Denniston AK. The use of patient-reported outcome research in modern Ophthalmology: Impact on clinical trials and routine clinical practice. *Patient Relat Outcome Meas*. 2019;10:9-24.
4. Kandel H, Pesudovs K, Watson SL. Measurement of Quality of Life in Keratoconus. *Cornea*. 2019.
5. Tan JCK, Nguyen V, Fenwick E, Ferdi A, Dinh A, Watson SL. Vision-Related Quality of Life in Keratoconus: A Save Sight Keratoconus Registry Study. *Cornea*. 2019;38(5):600-4.
6. Khadka J, Schoneveld PG, Pesudovs K. Development of a Keratoconus-Specific Questionnaire Using Rasch Analysis. *Optom Vis Sci*. 2017;94(3):395-403.
7. Kandel H, Pesudovs K, Ferdi A, Mills R, Chen JY, Watson A, et al. Psychometric Properties of the Keratoconus Outcomes Research Questionnaire: A Save Sight Keratoconus Registry Study. *Cornea*. 2019.
8. Moschos MM, Gouliopoulos NS, Kalogeropoulos C, Androudi S, Kitsos G, Ladas D, et al. Psychological Aspects and Depression in Patients with Symptomatic Keratoconus. *J Ophthalmol*. 2018;2018:7314308.
9. Mannis MJ, Ling JJ, Kyrillos R, Barnett M. Keratoconus and Personality-A Review. *Cornea*. 2018;37(3):400-4.
10. Trakman GL, Forsyth A, Hoyer R, Belski R. Developing and validating a nutrition knowledge questionnaire: key methods and considerations. *Public Health Nutr*. 2017;20(15):2670-9.
11. Boone WJ, Staver JR, Yale MS. *Rasch Analysis in the Human Sciences*. New York: Springer; 2014.
12. Boone WJ, Noltemeyer A. Rasch analysis: A primer for school psychology researchers and practitioners. *Cogent Education*. 2017;4:1416898.
13. Tennant A, Conaghan PG. The rasch measurement model in rheumatology: what is it and why use it? when should it be applied, and what should one look for in a Rasch paper? *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1358-62.
14. Andrich D, Marais I. *A Course in Rasch Measurement Theory*. New York: Springer; 2019.
15. Linacre JM. Local independence and residual covariance: A study of olympic figure skating ratings. *Journal of Applied Measurement*. 2009;10(2):1-13.
16. Linacre JM. What do infit and outfir, mean-square and standardized mean? *Rasch Measurement Transactions*. 2002;16(2):878.
17. Pines A, Sturdee DW, MacLennan AH. Quality of life and the role of menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2012;15(3):213-6.
18. Tatematsu-Ogawa Y, Yamada M, Kawashima M, Yamazaki Y, Bryce T, Tsubota K. The disease burden of keratoconus in patients' lives: comparisons to a Japanese normative sample. *Eye Contact Lens*. 2008;34(1):13-6.
19. de Freitas Santos Paranhos J, Avila MP, Paranhos A, Jr., Schor P. Evaluation of the impact of intracorneal ring segments implantation on the quality of life of patients with

keratoconus using the NEI-RQL (National Eye Institute Refractive Error Quality of life) instrument. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(1):101-5.

20. Kymes SM, Walline JJ, Zadnik K, Gordon MO, Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus study g. Quality of life in keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(4):527-35.

21. McAlinden C, Skiadaresi E, Moore J, Pesudovs K. Sub-scale assessment of the NEI-RQL-42 questionnaire with Rasch analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5685-94.

22. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* 1995;41(10):1403-9.



12. PUBLICACIÓN NÚMERO 3





12. Publicación número 3

Autores:

Kepa Balparda, Tatiana Herrera-Chalarca, Sneider Alexander Torres-Soto, Laura Andrea Silva-Quintero.

Título:

Both sub-scales of the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ) are unidimensional and reliable.

Revista:

Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.

Referencia:

2020;258(10):2233-9.

PMID:

32556639.

DOI:

10.1007/s00417-020-04802-9.

Factor de Impacto:

2.396.

SJR:

1.265 (**Q1**)

Índice H:

96.

Resumen:

Esta publicación presenta la evaluación de la unidimensionalidad y fiabilidad del KEPAQ mediante un análisis de componentes principales. Para esto, se reclutaron un total de 249 pacientes con diagnóstico confirmado de QC, los cuales respondieron a la versión final del KEPAQ [Anexo 2]. Posteriormente, estos datos fueron sometidos a un análisis por modelamiento de Rasch seguido por un análisis de componentes principales para determinar sus características psicométricas.

La muestra poblacional presentó una mayor prevalencia de pacientes de sexo masculino ($n = 128$; 51.40%), con una edad promedio de 29.19 ± 10.91 años. La mayoría de los pacientes usaban gafas para corregir su defecto refractivo ($n = 111$; 44.57%). El antecedente quirúrgico más habitual era el implante de SAIE ($n = 120$; 48.19%) seguido por el CXL ($n = 83$; 33.33%).

Al evaluar la sub-escala, o apartado, de compromiso emocional del KEPAQ, se encontró que los datos se acoplaban adecuadamente a una medición factorial de acuerdo con la prueba de asfericidad de Bartlett y al coeficiente de Kaiser-Meyer-Olkin. El 67.48% de la varianza era explicada por un único factor, con un *eigenvalue* de 0.83 para un segundo factor potencial, por lo que cumplía con el criterio de Kaiser. La prueba del “guijarro” también demostró la presencia de un único factor. Por su parte, al evaluar la sub-escala de compromiso funcional, también se hallaron datos acoplables a una medición factorial de acuerdo con las pruebas de Bartlett y de Kaiser-Meyer-Olkin. El 67.01% de la varianza era explicable por un solo factor, mientras que un segundo factor potencial tenía un *eigenvalue* de 0.84, cumpliendo con el criterio de Kaiser. La prueba del “guijarro” era compatible con un único factor en el interior de los datos. El alfa de Cronbach fue de 0.851 y 0.875 para las sub-escalas de afectación emocional y funcional, respectivamente. Dado que todos los criterios demostraban la presencia de un único factor subyacente, no se necesitó la realización de rotación *varimax* para ninguna de las sub-escalas o apartados del KEPAQ.

Dados los resultados de las pruebas anteriores, se demostró que el KEPAQ es un cuestionario psicométricamente robusto, unidimensional y fiable, no solo de acuerdo a los criterios del modelamiento de Rasch, sino también mediante el uso de un análisis

de componentes principales. Lo anterior demuestra que el cuestionario puede ser usado por el clínico para recoger datos fiables respecto a la afectación de la calidad de vida en sus componentes emocional y funcional en pacientes con QC.

A continuación, se adjunta la versión publicada del artículo, en la que se ofrecen todos los detalles del trabajo. Para cumplir con los lineamientos legales, el artículo se incluye en su versión preprint, previo a las modificaciones gráficas de la revista en la cual se publicó.



Both Sub-scales of the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ) Are Unidimensional and Reliable

Kepa Balparda

Founder, Black Mammoth Surgical. Department of Cornea and Refractive Surgery, Clínica de Oftalmología Sandiego. Medellín, Colombia.

ORCID: 0000-0002-4041-9370

Tatiana Herrera-Chalarca

Department of Surgical Instrumentation, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Sneider Alexander Torres-Soto

School of Medicine, Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Laura Andrea Silva-Quintero

School of Medicine, Universidad CES. Medellín, Colombia.

Corresponding Author:

Dr. Kepa Balparda

Postal Address:

Carrera 43 # 29 - 35

Consultorio 712

Clínica de Oftalmología Sandiego

Medellín, Colombia

Email Address:

kb@kepabalparda.com

Abstract:

Background: Measuring quality of life in Keratoconus is important, and demands for well-constructed instruments and scales. To date, the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ) is the only disease-specific scale to measure both functional and emotional compromise due to disease. Nevertheless, not much information exists regarding whether both sub-scales of the test show unidimensionality, a necessary condition in well-functioning instruments.

Methods: A sample of patients with a confirmed diagnosis of Keratoconus were administered the full version of the KEPAQ. A Rasch Analysis and Principal Component Analysis was performed.

Results: A total of 249 patients with Keratoconus were included. Their average age was 29.19 ± 10.91 years, and 51.40% were male. Mean score for the KEPAQ-E was 2.51 ± 3.29 logit while it was 2.26 ± 3.70 logit for the KEPAQ-F. For both sub-scales, Kaiser criterion, Scree Plot and variability criterion demonstrated unidimensionality. Reliability as measured by Cronbach's Alpha was 0.85 for the KEPAQ-E and 0.87 for the KEPAQ-F.

Conclusions: The KEPAQ is a robust, well designed disease-specific questionnaire, that shows unidimensionality. It can be reliably used to measure quality of life in Keratoconus patients.

Key Words: Keratoconus – Quality of Life – Visual Acuity – Eyes

Introduction

Keratoconus is the most common primary corneal ectasia worldwide. It is characterized by a progressive distortion of the corneal anatomy, associated with a significant decrease in visual quality. Although so far there are a considerable number of surgeries and optical aids aimed at improving the visual quality of patients with Keratoconus, subjects with the disease tend to show significant alterations in their ability to perform their daily tasks normally.

At present, Patient Reported Outcome Measurements (PROMs) have gained great significance, as an effective and simple mechanism to collect information on the burden of disease from a patient's point of view(1, 2). This kind of instruments allow for a reliable determination of how much subjective alteration patients feel on their Quality of Life (QoL), according to the disease they suffer. This approach is specially important considering that visual alteration is a highly subjective experience, and that visual disturbance referred by the patient is not necessarily associated with the anatomical alteration or with other elements directly measurable by the staff physician. Although general PROMs may be useful in some situations, disease-specific PROMs are preferred for research, as they give much more information regarding the current state of the patient suffering from a determined disease(1).

Nowadays, only two Keratoconus-specific scales have been validated worldwide. The first of them being the Keratoconus Outcomes Research Questionnaire (KORQ), designed by Khadka et al(3) and recently studied by Kandel et al(4). Although the KORQ exhibits adequate psychometric characteristics, a great limitation of this instrument is that it completely ignores the emotional compromise that the disease causes in the patient. In their recent literature review, Kandel et al(5) have stressed that ectatic diseases cause a marked effect in emotional elements, with Keratoconus patients having a greater than normal prevalence of clinical depression(6) and other mental health-related diseases(7). In an effort

to provide a tool for adequate measurement of both functional and emotional compromise in Keratoconus, our group has previously developed, tested and validated the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ). Prior psychometric evaluation through last-generation Rasch analysis has demonstrated the KEPAQ to be a robust, well-constructed instrument(2). Nevertheless, to date no study has performed a Principal Components Analysis (PCA) on the KEPAQ. Although Rasch analysis has some clear advantages over classical test theory, including PCA, it is important to keep in mind that the latter has been extensively used in literature, and most researchers feel more comfortable with it as the results are easier to interpret than those extracted through Rasch Analysis. To date, no validation of the KEPAQ through PCA has ever been published in the literature. Therefore, our group decided to evaluate the characteristics of both sub-scales of the KEPAQ through PCA, in an effort to contribute evidence on its unidimensionality and reliability using an instrument most clinicians are more comfortable with.

METHODS

This is a prospective analytical study, using both Rasch Analysis and PCA, seeking to determine whether both sub-scales of the KEPAQ show enough unidimensionality and reliability as to warrant their use in clinical Ophthalmology practice.

A number of patients with a confirmed diagnosis of Keratoconus underwent application of the full version of KEPAQ. Score was obtained through Rasch analysis, while unidimensionality was assessed through PCA, as will be discussed later.

Sample Size and Study Population:

A convenience sample of 249 subjects was included and was considered to be well over the minimum sample size for this kind of study. The population studied for this paper consisted on patients with a confirmed diagnosis of Keratoconus, who were currently under the medical management of the main author (K. B.) at the Clínica de Oftalmología Sandiego (Medellín, Colombia).

KEPAQ Scale:

The KEPAQ(2) is a self-administered, Keratoconus-specific scale, recently developed and validated by Balparda and collaborators. It consists of a total of 16 questions divided into two sub-scales that measure different constructs. The first part of the scale consists of 7 questions, and evaluates the **Emotional** compromise of the patients secondary to the disease (KEPAQ-E, **Table 1**). The second sub-scale consists of 9 questions revolving around the **Functional** compromise secondary to ectasia (KEPAQ-F, **Table 2**). All questions are written in a clear and concise manner, and ask the patient about how much they feel the disease handicaps them in a number of different situations. All questions use a Likert-Like response

system with a corresponding scoring system, as follows: “*Not at all*” = 3; “*A little*” = 2; “*Quite a Bit*” = 1; “*A Lot*” = 0. All patients are also given the possibility of marking “*Not Applicable*”, if they feel the question does not correlate to any situation in their lives. Then, the sum score is converted to a *Rasch Derived Score* using two tables developed by our group(2) and the subject is given a total of two scores, one for the KEPAQ-E (**Table 3**) and one for the KEPAQ-F (**Table 4**), with a greater score meaning less disability caused by disease. When clinicians have a significant number of patients they want to get scores, they can also perform a Rasch Analysis themselves to get an exact score for their given sample.

Rasch Analysis

Rasch Analysis has recently caused a great change in the way PROM scales are constructed, validate and scored. It allows for a much better evaluation of the different psychometric properties of instruments; and many researchers consider it to be superior to Classical Test Theory.

A Rasch Analysis was performed for both Sub-scales in order to obtain an *interval-level* kind of score expressed in an arbitrary unit called “Logits” (as is customary in this kind of analysis). This converted score has been demonstrated to be much superior when compared to the mere sum score as is suggested in Classical Test Theory. Psychometric properties (such as *Person Separation Index*) according to Rasch were also evaluated to check for a correct distribution of results according to the expectations of the model, but they were not explicitly included in the results of this paper as they are not part of the PCA in which this paper is focused. Rasch Analysis was performed in JMetrik version 4.1.1 (Psychomeasurement Systems LLC; Charlottesville, VA, United States) in a MacBook Air computer running macOS

Mojave version 10.14.3 (Apple Inc; Cupertino, CA, United States) following the same protocol extensively described by our group.

Principal Component Analysis

PCA was performed as a means to determine whether every sub-scale of the KEPAQ actually evaluates one defined construct, called *unidimensionality*, a necessary characteristic of a well-working PROM scale. Analysis was started by calculating a reliability parameter designated as *Cronbach's Alpha*, considering a value over 0.70 as indicative of proper internal consistency as has been suggested by Bland and Altman(8).

Adequacy of data to potential factor analysis was assessed by a *Barlett Sphericity Test* and a *Kaiser Meyer Olkin (KMO) test*, considering as adequate a value of $p < 0.05$ for *Barlett* and a value over 0.60 for *KMO*.

Then, a factor analysis was performed through PCA to determine the number of potential constructs measured by every sub-scale of the KEPAQ. First, a correlation matrix was created and correlations between all questions were evaluated, considering as adequate if every question had at least one correlation of 0.30 or higher with any other item. Then, factors were extracted and the number of them was decided by three different methods: First, only factors with an *Eigenvalue* over 1.0 were considered as valid, according to *Kaiser's Criterion*. Second, a *Catell's Scree Plot* was created, to determine the "*breaking point*" for the *Eigenvalues*. The third means of determining the number of factors took into account the explained variance by every one of them, considering all the factors needed in order to explain at least 60% of variability. In case of disagreement in the results of these three methods, the researcher is always advised to use a critical mind and come to a well-founded theoretical construction on which answers makes more sense.

In case more than one factor was found for a given sub-scale, a *Varimax Orthogonal Rotation* was planned in order to correlate and determine which items correlated better with every factor. This last part of the analysis is not feasible if only one factor is found.

PCA was performed through *IBM SPSS Statistics* version 23 (International Business Machines Corporation; Armonk, New York, United States) in a MacBook Air computer running macOS Mojave version 10.14.3 (Apple Inc; Cupertino, CA, United States).

Ideally, every sub-scale of any scale should measure just one construct (a condition known as *unidimensionality*).

RESULTS

Study Population

A total of 249 patients with a confirmed diagnosis of Keratoconus were included in the study. Mean age was 29.19 ± 10.91 years (minimum 6 years – maximum 75 years). Mean age at the diagnosis of ectasia was 22.09 ± 9.78 years (minimum 5 years – maximum 75 years). 128 (51.40%) patients of the cohort were male.

Upon questioning about their current refractive situation, 111 (44.57%) patients used only glasses, while 54 (21.68%) referred they did not regularly use any kind of refractive aid. The rest of the patients used only contact lenses or a combination of contact lenses and glasses. Regarding prior Keratoconus surgery, 31 (12.44%) patients had a history of keratoplasty in at least one of their eyes (either penetrating or deep anterior lamellar techniques). 120 (48.19%) and 83 (33.33%) patients had a history of corneal rings implantation and corneal collagen crosslinking, respectively.

Emotional Compromise (KEPAQ-E)

All patients answered the KEPAQ-E sub-scale, and none of them referred to have any problem understanding or answering the questions. The mean score for the KEPAQ-E according to Rasch scoring was 2.51 ± 3.29 Logit (First Quartile 0.22; Median 2.41; Third Quartile 5.34). Skewness of the score was -0.31 (Standard Error 0.51), while Kurtosis was -0.85 (Standard Error 0.99). Z-score (resulting from dividing the value by their respective standard error) from Skewness and Kurtosis were -0.60 and -0.85 , respectively, indicating a normal distribution of the score in the sample. Reliability analysis through a *Cronbach's Alpha* was 0.851, so internal consistency was good.

The suitability of data for PCA was assessed prior to analysis. Inspection of the correlation matrix showed that all variables had at least one correlation coefficient greater than 0.30. The overall Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure was 0.85 while Bartlett's test of Sphericity was statistically significant (Chi Square 1443.64; Degrees of Freedom 21; $p < 0.001$). This data indicated that the data was likely factorable.

PCA revealed only one component with a significant Eigenvalue (4.72) which explained 67.48% of the variance. Eigenvalue for a second potential component was 0.83, explaining 11.86% of the variance. Visual inspection of the scree plot (**Figure 1**) also indicated the presence of one component. As only one factor was found, no Varimax Rotation was needed. Component Loadings and Communalities for every question are expressed in **Table 5**.

Functional Compromise (KEPAQ-F)

All patients answered the KEPAQ-F sub-scale, and none of them referred to have any problem understanding or answering the questions. The mean score for the KEPAQ-E according to Rasch scoring was 2.26 ± 3.70 Logit (First Quartile -0.44 ; Median 1.40 ; Third Quartile 5.52). Skewness of the score was -0.24 (Standard Error 0.15), while Kurtosis was -0.77 (Standard Error 0.30). Z-score (resulting from dividing the value by their respective standard error) from Skewness and Kurtosis were -1.60 and -2.56 , respectively. These values suggested a somewhat non-normal distribution with a preponderance of scores towards higher values. Reliability analysis through a *Cronbach's Alpha* was 0.875 so internal consistency was good.

The suitability of data for PCA was assessed prior to analysis. Inspection of the correlation matrix showed that all variables had at least one correlation coefficient greater than 0.30. The overall Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) measure was 0.93 while Bartlett's test of Sphericity was

statistically significant (Chi Square 2026.43; Degrees of Freedom 36; $p < 0.001$). This data indicated that the data was likely factorable.

PCA revealed only one component with a significant Eigenvalue (6.03) which explained 67.01% of the variance. Eigenvalue for a second potential component was 0.84, explaining 9.33% of the variance. Visual inspection of the scree plot (**Figure 2**) also indicated the presence of one component. As only one factor was found, no Varimax Rotation was needed. Component Loadings and Communalities for every question are expressed in **Table 6**.

DISCUSSION

Scale construction and validation is a long and demanding process, in which the final objective is to build a set of questions that adequately measure a latent trait of interest (called a *construct*) and develop a way of measuring a final score that can be both logical and sensitive for statistical analysis. There are numerous steps involved in such a process, and they have been recently reviewed by Trakman et al(9). In general, an item pool bank should be devised, and a panel of experts and (ideally) patients should give some insight on the validity and importance of every potential item. Statistical tests such as a *Content Validity Index* could be used at this step. Then, a number of testings should be performed in order to develop a final version of the scale in which only significant and well-fitting items are kept in order to keep the instrument as short and psychometrically efficient as possible. Post-development analyses are also very useful to determine that the instrument retains its psychometric characteristics under different circumstances and samples.

For many years, the standard for testing scales has been what is now known as *Classic Test Theory* (CTT), a group PCA makes a part of. Recently, a new set of analyses collectively called *Item Response Theory* (IRT) have demonstrated to provide a better picture of the true psychometric properties of scales. Rasch Analysis is probably the most used of the IRT methods and provides excellent insight on how every item provides a different *difficulty* to the global latent trait, and is therefore now considered the gold standard of scale validation.

To date, only two Keratoconus-specific PROMs have been published: the KORQ and the KEPAQ. Although the former (KORQ) has been suggested to have adequate psychometric properties(3, 4), it does not measure the emotional aspect of patients, leaving out very important information, specially taking into account the way Keratoconus is related to mental-health issues(7).

The KEPAQ is a recently developed, disease-specific PROM designed to provide the clinician and researcher a reliable picture of both the *Emotional* and *Functional* compromise from the patient's point of view (KEPAQ-E and KEPAQ-F, respectively). Studying the patient's perceptions is of paramount importance for the Ophthalmologist, as it is clear that vision is an inherently subjective process, and quality of life compromise does not necessarily correlate with easily-measurable elements such as visual acuity or corneal curvature. Therefore, one cannot assume how much subjective handicap the patient feels in their everyday life by extrapolating clinical data. These latent traits should be measured by a well developed and validated instrument, and it should be able to withstand a number of different validation analysis, such as Rasch Analysis and CTT, including PCA.

Our group has already proven the KEPAQ to comply to the Rasch Analysis model expectations, showing excellent psychometric properties(2). Nevertheless, no study to date had ever evaluated how this scale behaved when analyzed through CTT using PCA. This is an important analysis as it provides evidence supporting whether the scale is actually *unidimensional*, meaning every sub-scale measures one construct and one construct only. A well-constructed scale should behave unidimensionally(10) in order to provide an adequate measurement of the construct it is supposed to evaluate.

This article pretended to use PCA to demonstrate whether sub-scales of the KEPAQ were really reliable and unidimensional. Currently, there is no clear consensus regarding the minimum sample size for the validation of new PROM instruments. Some authors have suggested that the ideal sample size should be somewhere between five and ten subjects for every item to be studied. As the original KEPAQ scale consists of 16 items, a minimum sample size was considered to be between 80 and 160 subjects. The number of subjects included in this paper is well above the recommended minimum for this kind of study. A total

of 249 patients underwent self-administration of the scale, and then both sub-scales were scored using Rasch Analysis. Although some evidence for its reliability and unidimensionality can also be extracted from Rasch, the authors arbitrarily decided not to include this data as it was not the objective of the paper. Then, PCA was performed on both sub-scales separately. Feasibility of factorial analysis was determined by the KMO and Barlett's test, with both sub-scales greatly passing the minimum demands of these tests. Then, a total of three methods were used to determine how many potential factors were present in every sub-scale: the *Kaiser Criterion*, the *Variability Criterion* and the *Scree Plot Criterion*. All three methods agreed that only one factor existed in every sub-scale. This kind of complete agreement between the different methods is actually rather unusual. Most of the times, these methods will suggest a slightly different number of factors, and it is regularly up to the researcher to determine which answer makes more sense, and to perform a *Rotation* (generally a *Varimax* one) to determine the correlation of every item to a given number of factors. In the data generated by the KEPAQ, there was complete agreement in that both subscale were completely unidimensional and could be reliably used for latent trait measurement.

CONCLUSIONS

The KEPAQ is a recently developed, disease-specific scale designed to measure both the emotional and functional burden of ectatic disease from the patient's point of view. Rigorous testing by both Rasch Analysis and Principal Component Analysis has shown the scale to have excellent psychometric properties. This paper demonstrates both sub-scales of the KEPAQ to show good unidimensionality and provide reliable data. The KEPAQ can be confidently used to measure quality of life in Keratoconus patients, both for clinical or researching objectives.

Acknowledgments:

The authors are in debt with the patients who participated in this study.

This article is dedicated to the memory of Captain Kepa Balparda Sr.

Compliance with Ethical Standards:

There are no potential conflicts of interests related to this article. This research adhered to the tenets of the Helsinki's declaration and proper ethical approval was obtained at the Comité de Ética en Investigación – Clínica de Oftalmología Santiago. All patients signed a written informed consent accepting their participation. When the subject was underage, one of the parents signed the informed consent. No external funding was received for this research.

	Not at all	A little	Quite a bit	A lot	N/A
Do you feel your eye disease has affected your confidence to perform your daily tasks?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your confidence to leave the house?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your happiness in general?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your confidence to go from one place to another?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your self-esteem?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your confidence about the future?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has caused you fear about the future?	3	2	1	0	X

Table 1. Emotional Compromise sub-scale of the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ-E)

	Not at all	A little	Quite a bit	A lot	N/A
Do you feel your eye disease has affected your ability to play sports?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to see objects near you?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to perform your daily tasks?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to go to the movies?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to do your job?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to watch television?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to use the computer?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to read books?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to see objects that are faraway?	3	2	1	0	X

Table 2. Functional Compromise sub-scale of the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ-F)

Raw Score	Person Measure Equivalent	Standard Error
0	-5.47	1.89
1	-4.12	1.10
2	-3.22	0.83
3	-2.64	0.71
4	-2.20	0.63
5	-1.83	0.58
6	-1.51	0.55
7	-1.21	0.54
8	-0.93	0.53
9	-0.65	0.53
10	-0.37	0.53
11	-0.09	0.54
12	0.21	0.56
13	0.53	0.58
14	0.88	0.60
15	1.26	0.64
16	1.70	0.69
17	2.22	0.76
18	2.87	0.86
19	3.72	0.99
20	4.89	1.21
21	6.40	1.93

Table 3. Table for transforming KEPAQ-E raw score to *Person Measure*, which is the value that should be used for epidemiological and clinical applications, according to Rasch Analysis theory.

Raw Score	Person Measure Equivalent	Standard Error
0	-5.43	1.84
1	-4.19	1.03
2	-3.45	0.75
3	-2.98	0.63
4	-2.63	0.56
5	-2.33	0.52
6	-2.07	0.50
7	-1.84	0.48
8	-1.61	0.47
9	-1.40	0.46
10	-1.18	0.46
11	-0.97	0.47
12	-0.75	0.47
13	-0.52	0.48
14	-0.28	0.50
15	-0.02	0.51
16	0.24	0.53
17	0.54	0.56
18	0.86	0.58
19	1.21	0.60
20	1.59	0.63
21	2.00	0.66
22	2.47	0.70
23	3.00	0.76
24	3.63	0.83
25	4.41	0.94
26	5.49	1.18
27	6.97	1.93

Table 4. Table for transforming KEPAQ-F raw score to *Person Measure*, which is the value that should be used for epidemiological and clinical applications, according to Rasch Analysis theory.

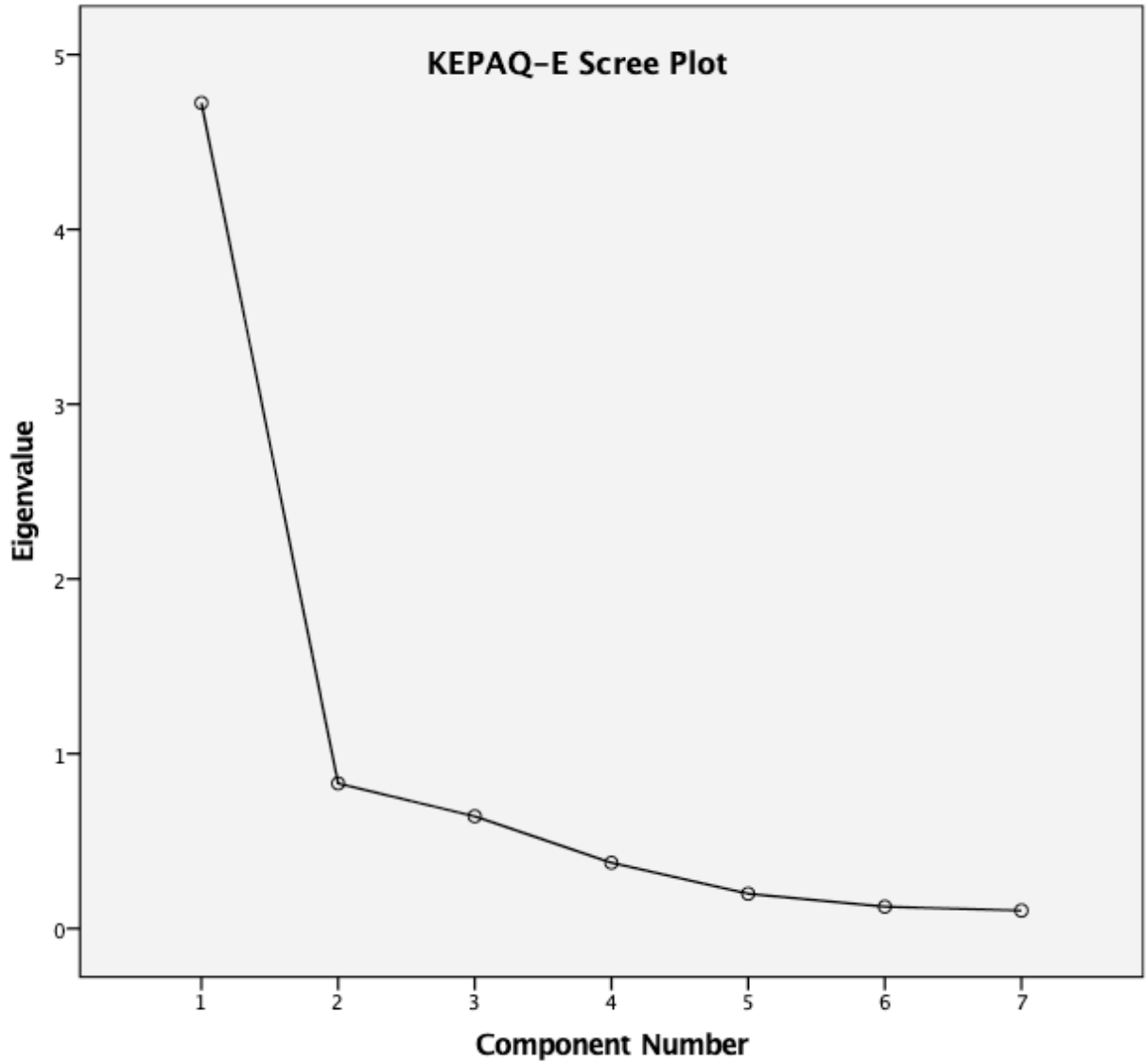


Figure 1. Scree Plot for the KEPAQ-E, demonstrating a clear unidimensionality of the scale.

KEPAQ-E	Component Coefficient	Communalities
Q1	0.902	0.814
Q4	0.900	0.810
Q2	0.894	0.799
Q6	0.856	0.732
Q7	0.821	0.673
Q3	0.820	0.672
Q5	0.473	0.224

Table 5. Component Coefficients and Communalities for the questions in the Emotional Compromise Sub-scale of the KEPAQ (KEPAQ-E).

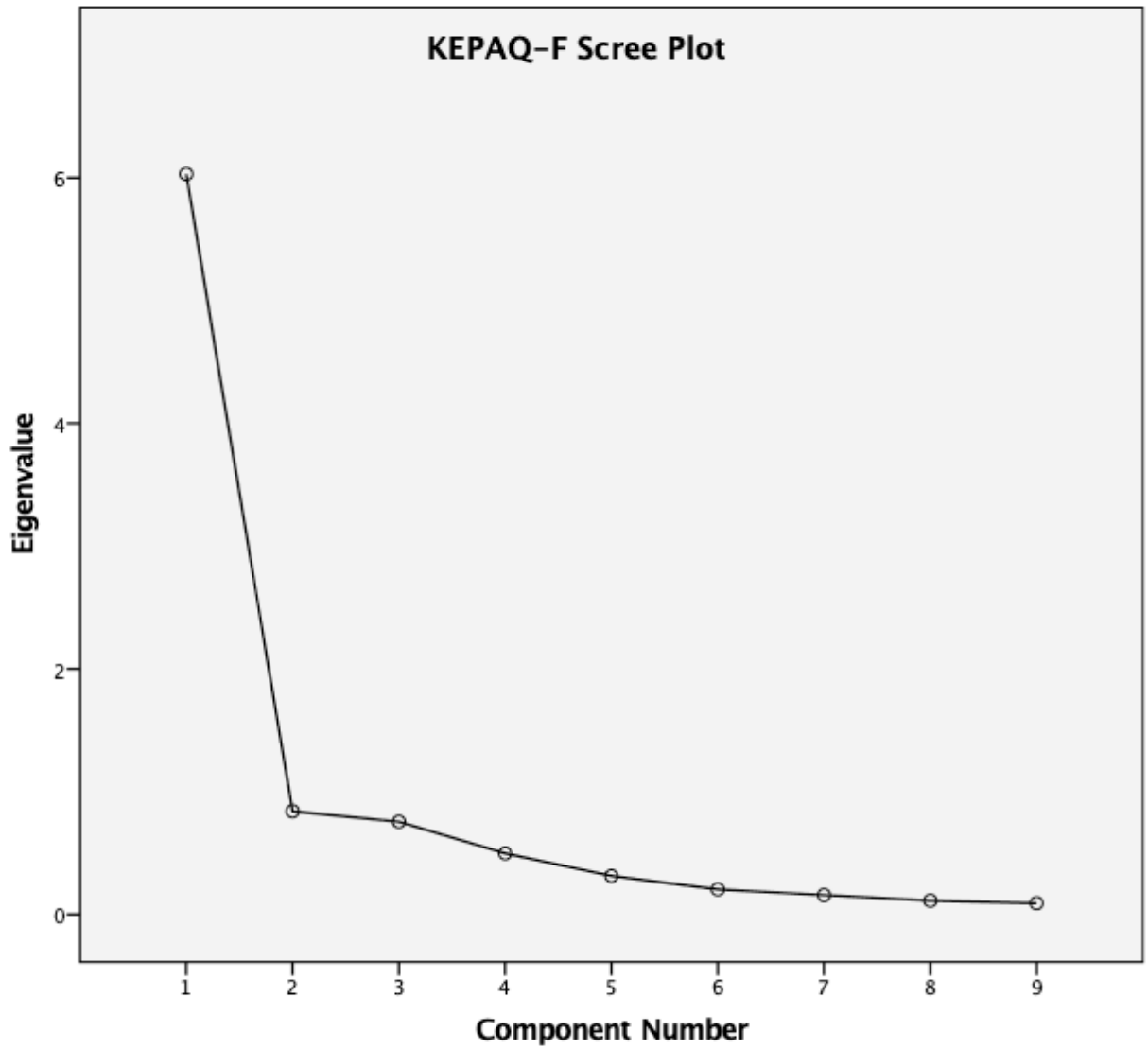


Figure 2. Scree Plot for the KEPAQ-F, demonstrating a clear unidimensionality of the scale.

KEPAQ-F	Component Coefficient	Communalities
Q6	0.948	0.898
Q5	0.921	0.848
Q3	0.921	0.848
Q4	0.919	0.845
Q8	0.883	0.780
Q9	0.824	0.678
Q1	0.798	0.637
Q7	0.525	0.276
Q2	0.469	0.220

Table 6. Component Coefficients and Communalities for the questions in the Functional Compromise Sub-scale of the KEPAQ (KEPAQ-F).

REFERENCES

1. Braithwaite T, Calvert M, Gray A, Pesudovs K, Denniston AK. (2019) The use of patient-reported outcome research in modern ophthalmology: impact on clinical trials and routine clinical practice. *Patient Relat Outcome Meas.* 10:9-24.
2. Balparda K, Herrera-Chalarca T, Silva-Quintero LA, Torres-Soto SA, Vanegas-Ramírez CM. (2020) Development and validation of the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ), a disease-specific instrument for evaluating subjective emotional distress and visual function through Rasch Analysis. *Clin Ophthalmol.* 14:1287-96.
3. Khadka J, Schoneveld PG, Pesudovs K. (2017) Development of a Keratoconus-Specific Questionnaire Using Rasch Analysis. *Optom Vis Sci.* 94(3):395-403.
4. Kandel H, Pesudovs K, Ferdi A, Mills R, Chen JY, Watson A, et al. (2019) Psychometric Properties of the Keratoconus Outcomes Research Questionnaire: A Save Sight Keratoconus Registry Study. *Cornea.*
5. Kandel H, Pesudovs K, Watson SL. (2019) Measurement of Quality of Life in Keratoconus. *Cornea.*
6. Moschos MM, Gouliopoulos NS, Kalogeropoulos C, Androudi S, Kitsos G, Ladas D, et al. (2018) Psychological Aspects and Depression in Patients with Symptomatic Keratoconus. *J Ophthalmol.* 2018:7314308.
7. Mannis MJ, Ling JJ, Kyrillos R, Barnett M. (2018) Keratoconus and Personality-A Review. *Cornea.* 37(3):400-4.
8. Bland JM, Altman DG. (1997) Cronbach's alpha. *BMJ.* 314(7080):572.
9. Trakman GL, Forsyth A, Hoyer R, Belski R. (2017) Developing and validating a nutrition knowledge questionnaire: key methods and considerations. *Public Health Nutr.* 20(15):2670-9.
10. Armstrong D, Alderson AJ, Davey CJ, Elliott DB. (2018) Development and Validation of the Vision-Related Dizziness Questionnaire. *Front Neurol.* 9:379.



13. PUBLICACIÓN NÚMERO 4



13. Publicación número 4

Autores:

Kepa Balparda, David Galarreta, Claudia Marcela Vanegas-Ramírez, Laura Silva-Quintero, Mariana Botero-Giraldo, María Maya-Naranjo, Paula Pizarro-Marín.

Título:

Both sub-scales of the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” have excellent test-retest reliability.

Revista:

Indian Journal of Ophthalmology.

Referencia:

2021;69(9):2430-5.

PMID:

34427237.

DOI:

10.4103/ijo.IJO_3569_20

Factor de Impacto:

1.019.

SJR:

0.54 (Q3)

Índice H:

51.

Resumen:

Esta publicación presenta la determinación de la fiabilidad test-retest del KEPAQ en un grupo de pacientes con QC. En este trabajo se incluyeron de forma prospectiva un total de 100 pacientes con diagnóstico confirmado de la enfermedad. Todos realizaron la encuesta de la versión final del KEPAQ en dos ocasiones separadas por un total de siete días entre la una y la otra. Este periodo fue escogido arbitrariamente como un periodo que fuese lo suficientemente largo para que los pacientes no recordaran exactamente qué habían contestado en la encuesta previa, pero lo suficientemente corto para garantizar que el estado clínico de base no hubiese cambiado. El análisis de los datos incluyó una correlación de Spearman, y la medición del coeficiente de correlación intra-clase.

La muestra poblacional tuvo una preponderancia del sexo masculino ($n = 51$; 51.00%), con una edad promedio de 34.90 ± 11.52 años. Los principales antecedentes quirúrgicos de la cohorte evaluada fueron el implante de SAIE ($n = 52$; 52.00%), seguido por el CXL ($n = 31$; 31.00%).

Al evaluar la sub-escala, o apartado, de compromiso emocional, se encontró que la *medida de persona* para la primera realización del cuestionario era de $\theta = 2.19 \pm 2.66$ *logit* mientras que este valor era de $\theta = 2.28 \pm 2.73$ *logit* para la segunda. En ambas ocasiones los datos no tenían una distribución normal de acuerdo con la prueba de Kolmogorov-Smirnoff. La correlación de Spearman entre la primera y la segunda aplicación era de $\rho = 0.963$ ($p < 0.001$) mientras que el coeficiente de correlación intra-clase era 0.981 (intervalo de confianza 95%: 0.972 - 0.987).

Para la sub-escala de compromiso funcional, la *medida de persona* para la primera aplicación fue de $\theta = 1.20 \pm 2.05$ *logit* mientras que para la segunda fue de $\theta = 1.22 \pm 2.28$ *logit*. En ambas ocasiones los datos no cumplieron el supuesto de distribución normal. La correlación de Spearman entre la primera y la segunda aplicación fue de $\rho = 0.921$ ($p < 0.001$) mientras que el coeficiente de correlación intra-clase era de 0.952 (intervalo de confianza 95%: 0.929 - 0.968).

Dados los resultados de las pruebas anteriores, se concluyó que el KEPAQ es una escala psicométricamente robusta, con fiabilidad test-retest, por lo que se asume que el *ruido de medición* en la escala es mínimo. Lo anterior brinda gran confianza

respecto al potencial de utilización de la escala para la medición de la afectación de la calidad de vida en pacientes con QC.

A continuación, se adjunta la versión aprobada para publicación, actualmente bajo proceso de correcciones menores de estilo, en la que se ofrecen todos los detalles del trabajo. Para cumplir con los lineamientos legales, el artículo se incluye en su versión preprint, previo a las modificaciones gráficas de la revista en la cual se publicó.



Both Sub-Scales of the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ) have Excellent Test-Retest Reliability

Kepa Balparda, MD

Department of Cornea and Refractive Surgery, Black Mammoth Surgical; Medellín, Colombia.

David José Galarreta, MD PhD

Department of Cornea and Refractive Surgery, Instituto Oftalmológico Recoletas; Valladolid, Spain.

Claudia Marcela Vanegas-Ramirez, MD

Department of Ophthalmology, Universidad Pontificia Bolivariana; Medellín, Colombia.

Laura Andrea Silva-Quintero MD

Department of General Medicine, Mediacarte; Medellín, Colombia.

Mariana Botero-Giraldo MD

Department of General Medicine, Mediacarte; Medellín, Colombia.

María Isabel Maya-Naranjo MD

Department of Ophthalmology, Universidad Pontificia Bolivariana; Medellín, Colombia.

Paula Andrea Pizarro-Marín MD

Department of General Medicine, Hospital San Juan de Dios; Santa Fe de Antioquia, Colombia.

Corresponding Author:

Kepa Balparda

Affiliation: Department of Cornea and Refractive Surgery, Black Mammoth Surgical; Medellín, Colombia.

Postal Address: Carrera 43 # 29 - 35, Office 712; Clínica de Oftalmología Sandiego; Medellín, Colombia.

Email: kb@kepabalparda.com

Key Messages:

What was known: The KEPAQ is a robust and reliable scale for measuring quality of life in keratoconus patients.

New Information: The KEPAQ exhibits an excellent test-retest reliability, this information should increase the confidence in the clinician and researcher for using the scale in the everyday practice.

Abstract:

Background: The KEPAQ is a robust, disease-specific scale designed to evaluate quality of life in keratoconus patients. Nevertheless, its Test-Retest reliability has never been evaluated nor published.

Methods: A number of patients with a confirmed diagnosis of keratoconus underwent double application of the KEPAQ, seven days apart. Mean KEPAQ score was obtained through Rasch analysis, while Test-Retest reliability was evaluated through Spearman Rank Order Correlation and Intra-Class Correlation Coefficient.

Results: A total of 100 patients were included. For KEPAQ-E, Spearman correlation was $R = 0.963$ while ICC was 0.981 (95% Confidence Interval 0.972 – 0.987). For KEPAQ-F, Spearman correlation was $R = 0.921$ while ICC was 0.952 (95% Confidence Interval 0.929 – 0.968).

Conclusions: The KEPAQ is a robust, well-developed, extremely reliable scale which can be confidently used for clinical and research endeavours.

Keywords

Eyes – Ophthalmology – Cornea – Keratoconus – Vision

INTRODUCTION

Keratoconus is the most common primary corneal ectasia worldwide. It is characterized by a progressive distortion of the corneal anatomy, associated with a significant decrease in visual quality. Although so far there a considerable number of surgeries and optical aids aimed at improving the visual quality of patients with keratoconus, subjects with the disease tend to show significant alterations in their ability to perform their daily tasks normally.

At present, patient-reported outcome measurements (PROMs) have gained great significance, as an effective and simple mechanism to collect information on the burden of disease from a patient's point of view. This kind of instruments allows for a reliable determination of how much subjective alteration patients feel on their quality of life (QoL), according to the disease they suffer. This approach is especially important considering that visual alteration is a highly subjective experience, and that visual disturbance referred by the patient is not necessarily associated with the anatomical alteration or with other elements directly measurable by the staff physician. Although general PROMs may be useful in some situations, disease-specific PROMs are preferred for research, as they give much more information regarding the current state of the patient suffering from a determined, complex disease.

Nowadays, only two keratoconus-specific scales have been validated worldwide. The first of the being the Keratoconus Outcomes Research Questionnaire (KORQ) designed by Khadka et al.(1) and recently studied by Kandel et al.(2) The KORQ has been recently validated in Colombian population by our group.(3) Although the KORQ exhibits adequate psychometric characteristics, a great limitation of this instrument is that it completely ignores the emotional compromise that the disease causes to the patient. To keep matters clear, it must be mentioned that "psychometrics" refer to all matters of psychological measurement, while

“emotional compromise” refers to just one of the aspects of this psychometric endeavour. Therefore, all subjective aspects evaluated by a PROM are part of the realm of psychometrics. In their recent literature review, Kandel et al(4) have stressed that ectatic diseases cause a marked effect in emotional elements, with keratoconus patients having a greater than normal prevalence of clinical depression and different personality coping mechanisms.

In an effort to provide a tool for adequate measurement of both functional and emotional compromise in keratoconus, our research group has previously developed, tested, and validated the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ). Through extensive study, our group has demonstrated the KEPAQ to be a robust, well-constructed instrument;(5) with excellent unidimensionality and reliability(6) and good clinical correlation. (7) Nevertheless, no study so far has demonstrated whether the KEPAQ demonstrates good test-retest reliability. Results from a PROM designed for clinical use must remain stable when the clinical state of the patient remains stable, and should only change when clinical state does.(8) This is a critical characteristic for a well-constructed instrument to have, as it demonstrates that results obtained in a point in time represent an actual value, instead of a random score generated by mere chance. This is part of the test internal consistency and ensures that data obtained actually represents a given clinical state from a patient.

Therefore, our group decided to evaluate the test-retest reliability of the KEPAQ, in an effort to contribute evidence on its internal consistency and capability of measuring clinical state with minimal inference of random chance.

METHODS

This is a prospective, analytical study, designed to evaluate the test-retest reliability of the KEPAQ through the repeated application of the questionnaire to a group of clinically stable individuals.

A number of patients with a confirmed diagnosis of clinically and topographically stable keratoconus underwent application of the full version of the KEPAQ twice, seven days apart. Seven days was considered as an arbitrary but adequate period of time between repeated applications, as it is long enough for patients not to remember exactly the answers they gave the first time; but short enough for their clinical state to remain stable. KEPAQ score was obtained through Rasch analysis, while test-retest reliability was evaluated through Spearman Rank Order Correlation and especially through an Intra-Class Correlation Coefficient, as has been suggested previously.(9)

Sample Size and Study Population:

A convenience sample of 100 subjects was included as was considered to be over the minimum sample size for this kind of study. The population studied for this paper consisted on patients with a confirmed diagnosis of keratoconus, whose main assigned Cornea specialist was the main author (K. B.) at the Clínica de Oftalmología Sandiego (Medellín, Colombia). Inclusion criteria included: a confirmed diagnosis of keratoconus from both a clinical and a tomographic standpoints, age over 15, and a desire to participate in the study as evidenced by the informed consent. Exclusion criteria included the presence of any other ophthalmological disease such as glaucoma or retinal compromise, and the presence of a cognitive impairment of any level or origin.

KEPAQ Scale:

The KEPAQ is a keratoconus-specific scale, recently developed and validated by Balparda et al.(6) It consists of a total of 16 questions divided into two sub-scales that measure different constructs. The first part of the scale consists of 7 questions and evaluates the *Emotional* compromise of the patients secondary to the disease (KEPAQ-E, **Table 1**). The second sub-scale consists of 9 questions revolving around the *Functional* compromise secondary to ectasia (KEPAQ-F, **Table 2**). All questions are written in a clear and concise manner, and ask the patient about how much they feel the disease handicaps them in a number of different situations. All questions use a Likert-Like response system with a corresponding scoring system, as follows: “Not at all” = 3; “A little” = 2; “Quite a Bit” = 1; “A Lot” = 0. All patients are also given the possibility of marking “Not Applicable” if they feel the question does not correlate with any situation in their lives. Then, the sum score is converted to a *Rasch-derived score* using two tables developed by our group and the subject is given a total of two scores, one for the KEPAQ-E (**Table 3**) and one for the KEPAQ-F (**Table 4**), with a greater score meaning less disability caused by disease. When clinicians have a significant number of patients they want to get scores for, they can also perform a Rasch analysis themselves to get an exact score for their given sample.

Rasch Analysis

Rasch Analysis has recently caused a great change in the way PROM scales are constructed, validated, and scored. It allows for a much better evaluation of the different psychometric properties of instruments; and many researches consider it to be well superior to classical test theory.

A Rasch Analysis was performed for both sub-scales in order to obtain an *interval-level* kind of score expressed in an arbitrary unit called “Logits” as has already been published by our group(5). This converted score has been demonstrated to be much superior when compared with the mere sum score as is suggested in classical test theory. Important elements such as *Person Separation Index, Item Infit, Item Outfit* were evaluated to make sure results complied with Rasch Analysis expectations of a well-constructed instrument(5). Rasch Analysis was performed in JMetrik version 4.1.1 (Psychomeasurement Systems LLC; Charlottesville, VA, USA) in a MacBook Air computer running macOS Catalina version 10.15.2 (Apple Inc.; Cupertino, CA, USA).

Test-Retest Reliability:

Test-Retest Reliability was calculated by comparing the mean Rasch score of every participant during every call for each of the two KEPAQ sub-scales separately. It was assessed in two ways. First, a Spearman Rank Order Correlation between both calls was calculated, obtaining both an *R* and a *p* value. The reason for selecting a Spearman Rank Order instead of a Pearson Correlation was the non-normal nature of most results, as will be explained in the next section.

Second, ICC estimates and their 95% confidence intervals were calculated, based on a mean rating ($k = 2$), absolute-agreement, 2-way mixed-effects model. This kind of model was selected based on Koo and Li's(9) specific recommendation regarding Test-Retest studies. Test-Retest reliability evaluation was performed through *IBM SPSS Statistics* version 23 (International Business Machines Corporation; Armonk, NY, USA) in a MacBook Air computer running macOS Catalina version 10.15.2 (Apple Inc.; Cupertino, CA, USA).

RESULTS

A total of 100 patients with a confirmed diagnosis of keratoconus were included. Mean age of 34.90 ± 11.52 years (minimum 11 – Maximum 64 years). Mean age at the diagnosis of ectasia was 25.00 ± 10.23 years (minimum 8 – Maximum 62 years). 49 (49.00%) of the cohort were female.

Upon questioning about their current refractive status, 45 (45.00%) patients used only glasses, while 21 (21.00%) referred they did not regularly use any kind of refractive aid. The rest of the patients used only contact lenses or a combination of contact lenses and glasses.

Regarding prior keratoconus surgery, 28 (28.00%) patients had a history of keratoplasty in at least one of their eyes (either penetrating or deep anterior lamellar techniques). Fifty two (52.00%) and 31 (31.00%) patients had a history of corneal ring implantation and corneal collagen cross-linking, respectively.

Emotional Compromise (KEPAQ-E):

All of the patients answered the KEPAQ-E in two occasions seven days apart, and none of them referred to have any problem understanding or answering the questions. Regarding the first call, the mean score for the KEPAQ-E according to Rasch scoring was 2.19 ± 2.66 Logit (First Quartile 0.14 Logit – Median 1.95 Logit – Third Quartile 4.23 Logit). Skewness of the score was -0.21 (Standard Error 0.24) while Kurtosis was -0.83 (Standard Error 0.47). According to Kolmogorov-Smirnoff test, results were non-normal ($p < 0.001$). Regarding the second call, the mean score for the KEPAQ-E according to Rasch scoring was 2.28 ± 2.73 Logit (First Quartile 0.12 Logit – Median 2.43 Logit – Third Quartile 5.73 Logit). Skewness of the score was -0.20 (Standard Error 0.24) while Kurtosis was -0.90 (Standard Error 0.48). According to Kolmogorov-Smirnoff test, results were non-normal ($p < 0.001$).

Upon comparing Rasch score for both call, Spearman *Rho* Score was $R = 0.963$ ($p < 0.01$) (**Figure 1**). Average Measures ICC was 0.981 (95% Confidence Interval 0.972 – 0.987).

Functional Compromise (KEPAQ-F):

All of the patients answered the KEPAQ-F in two occasions seven days apart, and none of them referred to have any problem understanding or answering the questions. Regarding the first call, the mean score for the KEPAQ-F according to Rasch scoring was 1.20 ± 2.05 Logit (First Quartile -0.03 Logit – Median 0.91 Logit – Third Quartile 2.24 Logit). Skewness of the score was 0.05 (Standard Error 0.24) while Kurtosis was 0.13 (Standard Error 0.47). According to Kolmogorov-Smirnoff test, results were non-normal ($p = 0.005$). Regarding the second call, the mean score for the KEPAQ-E according to Rasch scoring was 1.22 ± 2.28 Logit (First Quartile -0.01 Logit – Median 0.92 Logit – Third Quartile 2.47 Logit). Skewness of the score was -0.04 (Standard Error 0.24) while Kurtosis was 0.28 (Standard Error 0.47). According to Kolmogorov-Smirnoff test, results were normal ($p = 0.052$).

Upon comparing Rasch score for both call, Spearman *Rho* Score was $R = 0.921$ ($p < 0.001$) (**Figure 1**). Average Measures ICC was 0.952 (95% Confidence Interval 0.929 – 0.968).

DISCUSSION:

Scale construction and validation is a long and demanding process, in which the final objective is to build a set of questions that adequately measure a latent trait of interest (called a *construct*) and develop a way of measuring a final score that can be both logical and sensitive for statistical analysis. Aside from the actual development process (such as Rasch analysis to eliminate misfitting or redundant questions, and Principal Component Analysis to determine unidimensionality)(5, 6), post-development studies are of outmost importance in order to determine that scale results are reliable, that means, that they actually measure what they are designed to measure in the first place. Test-Retest reliability reflects the variation in measurements taken by an instrument on the same subject under the same conditions.(9) It helps determine that results obtained by the scale at any point in time actually correspond to a clinical state of the patient, instead of being caused by mere chance. If Test-Retest reliability is poor (meaning measuring the same subject under the same conditions generates far too different scores) then it would mean that the instrument is poorly designed and is not measuring an actual construct but is being subjected to random noise.

This study was designed precisely to demonstrate whether the KEPAQ was capable of producing comparable results when a patient was measured twice while keeping their clinical conditions stable. In order to achieve this, each patient received a total of two calls, seven days apart, and answered a complete version of the KEPAQ in every call. Seven days was arbitrarily designated as a period long enough for the patient not to be able to exactly remember their original answers; while at the same time being short enough as to ensure their visual and clinical state remained unchanged. If the KEPAQ was found to be well constructed, results between both calls should be very similar as demonstrated by statistical analysis.

A number of different epidemiological and statistical approaches have been proposed to evaluate Test-Retest reliability in clinical scenarios. Some researches have used a paired *Student-t* or a Bland-Altman plot to evaluate reliability. Nevertheless, these tests were developed to analyze only agreement, and not correlation, and hence they are nonideal measures of reliability.(9) Therefore, Spearman/Pearson correlation and, specially ICC, have been proposed as better measures for reliability. ICC is specially useful as it reflects both degree of correlation and agreement between measurements.(9)

Our study starts with obtaining an exact score for the KEPAQ in every one of the two calls through Rasch analysis. Then, correlation between the two calls was initially evaluated through Spearman Rank Order Correlation. The reason for selecting Spearman instead of Pearson was the non-normal distribution of the KEPAQ score, as designated by Kolmogorov-Smirnoff test. For Spearman Rank Order Correlation, an *R* value over 0.90 demonstrates an excellent correlation, and the results obtained in our study are well over this value for both sub-scales. This demonstrates that a greater KEPAQ score in the first call was very predictive of a greater score in the second call, a very suggestive characteristic of adequate Test-Retest reliability. Nevertheless, this test alone does not evaluate agreement between the two scores. To solve this, we have also used ICC based on a mean rating ($k = 2$), absolute-agreement, 2-way mixed-effects model, according to Koo and Li's(9) recommendations. This ensures an adequate evaluation of both correlation and agreement between the score of the two calls. Results from our study demonstrate that mean ICC value is well over 0.90, suggesting excellent reliability. This is further confirmed by looking at the 95% confidence interval, in which the lower limit is also over 0.90 so even in the most pessimistic scenario, Test-Retest reliability is still excellent.

These results support the notion that using the KEPAQ to evaluate quality of life in keratoconus patients provides well-structured, reliable results, which adequately measure both the *Emotional* (KEPAQ-E) and *Functional* (KEPAQ-F) constructs. This should provide the clinician with enough confidence as to warrant use of the KEPAQ for both clinical and research endeavours.

CONCLUSIONS:

The KEPAQ is a robust, well-developed scale designed to measure both emotional and functional handicap due to keratoconus. It has been previously shown to be well-fitting,(5) unidimensional(6) and to correlate with clinical variables(7). Results from this study also demonstrate it to have excellent Test-Retest reliability, showing that the scale measures what it is supposed to measure, and is not subject to random noise which may impair its use. These results suggest the KEPAQ is an excellent scale and can be confidently used for both clinical and research use.

Acknowledgments:

The authors are in debt with the patients who participated in this study.

This article is dedicated to the memory of Captain Kepa Balparda Sr.

Compliance with Ethical Standards:

There are no potential conflicts of interests related to this article. This research adhered to the tenets of the Helsinki's declaration and proper ethical approval was obtained at the Comité de Ética en Investigación – Clínica de Oftalmología Santiago. All patients provided a telephone-based informed consent accepting their participation. When the subject was underage, one of the parents gave the informed consent. No external funding was received for this research.

	Not at all	A little	Quite a bit	A lot	N/A
Do you feel your eye disease has affected your confidence to perform your daily tasks?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your confidence to leave the house?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your happiness in general?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your confidence to go from one place to another?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your self-esteem?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your confidence about the future?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has caused you fear about the future?	3	2	1	0	X

Table 1. Emotional Compromise sub-scale of the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ-E)

	Not at all	A little	Quite a bit	A lot	N/A
Do you feel your eye disease has affected your ability to play sports?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to see objects near you?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to perform your daily tasks?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to go to the movies?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to do your job?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to watch television?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to use the computer?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to read books?	3	2	1	0	X
Do you feel your eye disease has affected your ability to see objects that are faraway?	3	2	1	0	X

Table 2. Functional Compromise sub-scale of the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ-F)

Raw Score	Person Measure Equivalent	Standard Error
0	-5.47	1.89
1	-4.12	1.10
2	-3.22	0.83
3	-2.64	0.71
4	-2.20	0.63
5	-1.83	0.58
6	-1.51	0.55
7	-1.21	0.54
8	-0.93	0.53
9	-0.65	0.53
10	-0.37	0.53
11	-0.09	0.54
12	0.21	0.56
13	0.53	0.58
14	0.88	0.60
15	1.26	0.64
16	1.70	0.69
17	2.22	0.76
18	2.87	0.86
19	3.72	0.99
20	4.89	1.21
21	6.40	1.93

Table 3. Table for transforming KEPAQ-E raw score to *Person Measure*, which is the value that should be used for epidemiological and clinical applications, according to Rasch Analysis theory.

Raw Score	Person Measure Equivalent	Standard Error
0	-5.43	1.84
1	-4.19	1.03
2	-3.45	0.75
3	-2.98	0.63
4	-2.63	0.56
5	-2.33	0.52
6	-2.07	0.50
7	-1.84	0.48
8	-1.61	0.47
9	-1.40	0.46
10	-1.18	0.46
11	-0.97	0.47
12	-0.75	0.47
13	-0.52	0.48
14	-0.28	0.50
15	-0.02	0.51
16	0.24	0.53
17	0.54	0.56
18	0.86	0.58
19	1.21	0.60
20	1.59	0.63
21	2.00	0.66
22	2.47	0.70
23	3.00	0.76
24	3.63	0.83
25	4.41	0.94
26	5.49	1.18
27	6.97	1.93

Table 4. Table for transforming KEPAQ-F raw score to *Person Measure*, which is the value that should be used for epidemiological and clinical applications, according to Rasch Analysis theory.

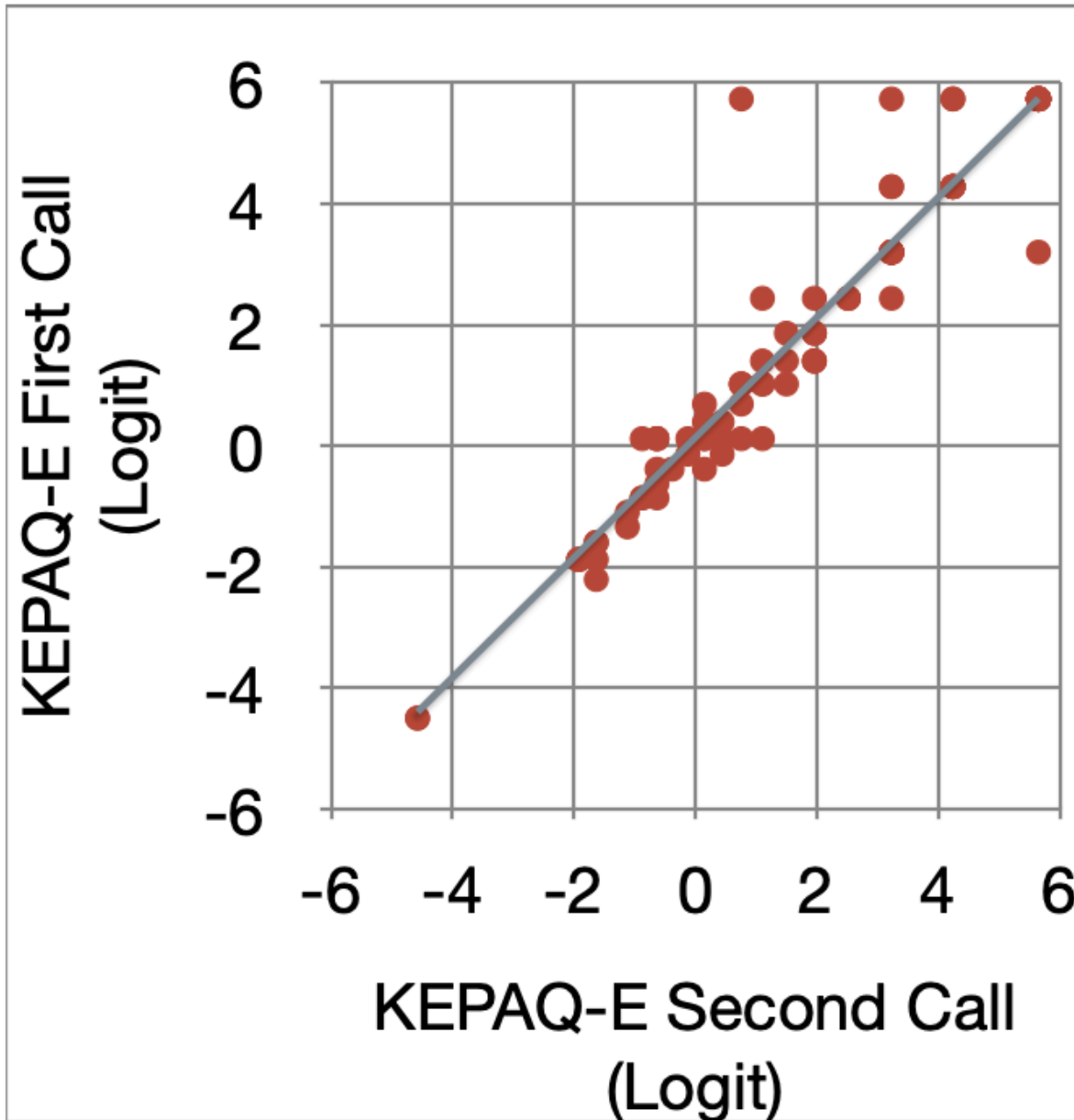


Figure 1. Spearman Rank Order Correlation between the score of the first and the second call for the *Emotional Compromise* subscale of the KEPAQ (KEPAQ-E).

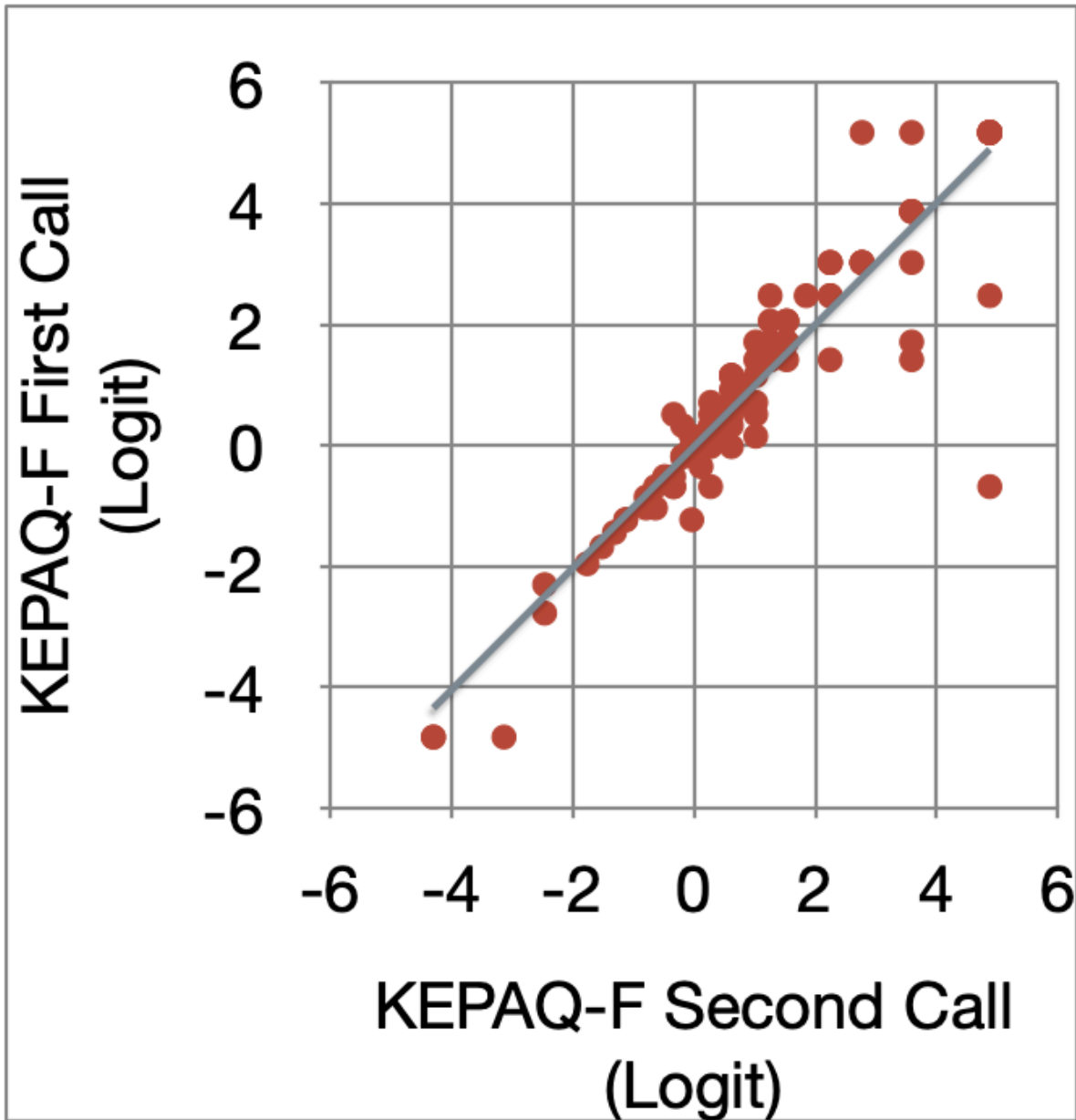


Figure 2. Spearman Rank Order Correlation between the score of the first and the second call for the *Functional Compromise* subscale of the KEPAQ (KEPAQ-F).

References

1. Khadka J, Schoneveld PG, Pesudovs K. (2017) Development of a keratoconus-specific questionnaire using Rasch Analysis. *Optom Vis Sci.* 94(3):395-403.
2. Kandel H, Pesudovs K, Ferdi A, Mills R, Chen JY, Watson A, et al. (2020) Psychometric Properties of the Keratoconus Outcomes Research Questionnaire: A Save Sight Keratoconus Registry Study. *Cornea.* 39(3):303-10.
3. Balparda K, Galarreta-Mira D, Vanegas-Ramirez CM. (2020) Translation and validation of the "Keratoconus "Outcomes Research Questionnaire" (KORQ) in the Colombian population. *Arch Soc Esp Oftalmol.*
4. Kandel H, Pesudovs K, Watson SL. (2020) Measurement of Quality of Life in Keratoconus. *Cornea.* 39(3):386-93.
5. Balparda K, Herrera-Chalarca T, Silva-Quintero LA, Torres-Soto SA, Vanegas-Ramirez CM. (2020) Development and Validation of the "Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire" (KEPAQ), a Disease-Specific Instrument for Evaluating Subjective Emotional Distress and Visual Function Through Rasch Analysis. *Clin Ophthalmol.* 14:1287-96.
6. Balparda K, Herrera-Chalarca T, Torres-Soto SA, Silva-Quintero LA. (2020) Both subscales of the "Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire" (KEPAQ) are unidimensional and reliable. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.*
7. Balparda K, Herrera-Chalarca T, Silva-Quintero LA, Torres-Soto SA, Segura-Munoz L, Vanegas-Ramirez CM. (2020) Both Subjective Emotional Distress and Visual Handicap Correlate with Belin ABCD Classification in the Worse Eye as Measured with the "Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire" (KEPAQ). *Clin Ophthalmol.* 14:1839-45.
8. Paiva CE, Barroso EM, Carneseca EC, de Padua Souza C, Dos Santos FT, Mendoza Lopez RV, et al. (2014) A critical analysis of test-retest reliability in instrument validation studies of cancer patients under palliative care: a systematic review. *BMC Med Res Methodol.* 14:8.
9. Koo TK, Li MY. (2016) A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 15(2):155-63.



14. PUBLICACIÓN NÚMERO 5





14. Publicación número 5

Autores:

Kepa Balparda, Tatiana Herrera-Chalarca, Laura Andrea Silva-Quintero, Sneider Alexander Torres-Soto, Laura Segura-Muñoz, Claudia Marcela Vanegas-Ramírez.

Título:

Both subjective emotional distress and visual handicap correlate with Belin ABCD Classification in the worse eye as measured with the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ)

Revista:

Clinical Ophthalmology.

Referencia:

2020;14:1839-45.

PMID:

32636612.

PMCID:

PMC7335300.

DOI:

10.2147/OPHTH.S261785.

Factor de Impacto:

2.040.

SJR:

0.957 (**Q1**)

Índice H:

50.

Resumen:

Esta publicación presenta la determinación de la correlación entre la clasificación ABCD de Belin tomográfica del QC, y la afectación de la calidad de vida de los pacientes con QC medida con el KEPAQ. Para lo anterior se tomó una población de 114 sujetos con diagnóstico comprobado de QC, siendo todos sometidos a la encuesta KEPAQ y a una tomografía corneal con Pentacam® para su clasificación. A todos los sujetos se les realizó adicionalmente una evaluación oftalmológica completa para determinar, principalmente, la agudeza visual corregible de ambos ojos. El peor ojo fue arbitrariamente definido como el ojo con el mayor valor de queratometría máxima, lo que representaría, aparentemente, una mayor distorsión corneal causada por la enfermedad.

El análisis de la población evaluada mostró una mayor prevalencia del sexo femenino ($n = 69$; 60.53%), con una edad promedio de 28.13 ± 11.57 años. Con respecto a la sub-escala, o apartado, de compromiso emocional, se encontró una *medición de persona* de $\theta = 2.233 \pm 3.40$ logit, con una distribución no normal según la prueba de Shapiro-Wilk. En la sub-escala de compromiso funcional, la *medición de persona* fue de $\theta = 1.85 \pm 3.61$ logit, con una distribución no normal de acuerdo con la misma prueba. Al evaluar los datos del peor ojo se encontró una correlación inversa y estadísticamente significativa entre los criterios A, B y D y la puntuación de ambas sub-escalas del KEPAQ, con un *rho* entre -0.201 y -0.381. No se encontró una correlación estadísticamente significativa entre el grosor corneal, expresado por el criterio C, y la puntuación de ninguna de las dos sub-escalas del KEPAQ. Por su parte, cuando se evaluó el mejor ojo, no se encontró correlación estadísticamente significativa entre ninguno de los criterios de Belin y la puntuación obtenida del KEPAQ.

Según estos resultados, se concluyó que el nivel de distorsión corneal en el peor ojo, expresado por los criterios A, B y D de Belin, se correlacionan de forma inversa y estadísticamente significativa con la puntuación del KEPAQ. Lo anterior podría interpretarse como que a mayor distorsión corneal en el peor ojo, hay una peor calidad de vida según medición con el cuestionario. De ahí podría plantearse que las intervenciones quirúrgicas encaminadas a mejorar el estado del peor ojo serían las

que potencialmente podría tener un mayor peso para mejorar la calidad de vida de los pacientes con QC.

A continuación, se adjunta la versión publicada del artículo, en la que se ofrecen todos los detalles del trabajo. Para cumplir con los lineamientos legales, el artículo se incluye en su versión preprint, previo a las modificaciones gráficas de la revista en la cual se publicó.



Both Subjective Emotional Distress and Visual Handicap correlate with Belin ABCD Classification in the Worse Eye as Measured with the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ)

Kepa Balparda

Department of Cornea and Refractive Surgery, Black Mammoth Surgical, Medellín, Colombia
Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain.

Tatiana Herrera-Chalarca

Department of Clinical Research, Black Mammoth Surgical, Medellín, Colombia.

Laura Andrea Silva-Quintero

General Physician, Medicarte, Medellín, Colombia.

Sneider Alexander Torres-Soto

General Physician, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Laura Segura-Muñoz

General Physician, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Claudia Marcela Vanegas-Ramirez

Department of Ophthalmology, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Corresponding Author:

Kepa Balparda
kb@kepabalparda.com

ABSTRACT

Background: Keratoconus is a disease characterized by progressive corneal distortion and quality of vision. So far, no study using disease-specific scales has evaluated whether different stages of the disease correlate with higher Quality of Life (QoL) compromise.

Methods: A total of 114 patients with a confirmed diagnosis of Keratoconus were included in this retrospective study. All patients underwent a clinical and a Pentacam evaluation. They were also administered the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ). Belin ABCD criteria were used for Keratoconus classification. “Better eye” was defined as the eye with the lowest maximum keratometry value. Spearman Rank Order Correlation was used to determine correlation between the different Belin criteria and the KEPAQ scores in both subscales.

Results: Mean age was 28.13 ± 11.57 years, with 39.47% of patients being male. Mean score for the KEPAQ-E was 2.33 ± 3.40 Logit, while for the KEPAQ-F it was 1.85 ± 3.61 Logit. Criteria A (anterior elevation), B (posterior elevation) and D (visual acuity) in the worse eye correlated significantly with a greater decrease in QoL ($p < 0.05$ for all correlations). No correlation could be found regarding the better eye.

Conclusions: A greater corneal distortion in the worse eye, as determined by Belin ABCD, is associated with a greater decrease in patient’s QoL. Surgical improvement of the worse eye should probably be performed before surgery of the better eye, as it may provide a better response regarding quality of life improvement.

Keywords

Keratoconus, quality of life, vision ocular

INTRODUCTION

Keratoconus is the most common primary corneal ectasia worldwide. It is characterized by a progressive distortion of the corneal anatomy, associated with a significant decrease in visual quality. Although so far there is a considerable number of surgeries and optical aids aimed at improving the visual quality of patients with Keratoconus, subjects with the disease tend to show significant alterations in their ability to perform their daily tasks normally.

At present, Patient Reported Outcome Measurements (PROM) have gained great significance(1), as an effective and simple mechanism to collect information on the burden of disease from a patient's point of view(2). This kind of instruments allow for a reliable determination of how much subjective alteration patients feel on their Quality of Life (QoL), according to the disease they suffer. This approach is especially important considering that visual alteration is a highly subjective experience, and that visual disturbance referred by the patient is not necessarily associated with the anatomical alteration or with other elements directly measurable by the physician.

To date, no paper studying whether corneal distortion correlated with Keratoconus QoL as measured by a disease-specific PROM. All studies have used general PROMs which render "inadequate"(3) results in Keratoconus patients.

This paper studies whether corneal distortion as measured with the Belin ABCD classification correlates with QoL scores as measured with the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ), a previously validated disease-specific scale(4). This is important not only because it will demonstrate construct validity for the scale, but also because it will give good insight as to how different stages of the disease cause greater affections in visual and emotional distress from the patient's point of view.

METHODS

This is a retrospective analytical study, using Rasch Methodology and correlation analysis, seeking to determine whether KEPAQ scores in both subscales correlate in any way with corneal anatomical parameters, including Belin ABCD classification. It included patients with a prior diagnosis of Keratoconus based on an altered corneal curvature (especially posterior one), coupled with corneal protrusion and thickness reduction, associated with a decrease in visual acuity.

Ethical aspects:

This research adhered to the tenets of the Helsinki's declaration and proper ethical approval was obtained at the "Comité de Ética en Investigación" from Clínica de Oftalmología Santiago (Ref. Num. Keratoconus – 01). According to Colombian law, being a retrospective study, no written informed consent was necessary and was not advised by the ethical committee. All patient data accessed complied with relevant data protection and privacy regulations.

Sample size and study population:

As the main objective of this study included a correlation between KEPAQ scores and Belin ABCD Keratoconus classification, a sample size was calculated accordingly. University of California San Francisco's sample size calculator for correlation (available at <http://www.sample-size.net/correlation-sample-size/>) was used to calculate the minimum sample size for the requirements of the investigation. A two-tailed alpha value of 0.05 and a β value of 0.20 were determined to be adequate. As there are no prior studies regarding correlation of Keratoconus-specific questionnaires with corneal values, an arbitrary expected correlation

value of $r = 0.26$ was considered to be clinically important. With these values, a sample size of 114 patients was determined to be required.

Study population was comprised of patients with a confirmed diagnosis of Keratoconus in at least one of their eyes.

Belin ABCD Classification:

Belin ABCD Classification has been recently described as a better way of classifying anatomic y functional compromise in Keratoconus. It is comprised of a total of four criteria which evaluate different aspects of the cornea and vision. A stands for Anterior Elevation (elevation in the anterior wall of the cornea), while B stands por Back Elevation (elevation in the posterior wall of the cornea). C stands for Corneal Thickness while D stands for Distance Visual Acuity. All criteria but D are taken directly from the Pentacam.

Pentacam software version was 1.22r05 (Build 8353).

KEPAQ Scale:

The KEPAQ is a self-administered, Keratoconus-specific scale, recently developed and validated by our group. It consists of a total of 16 questions divided into two sub-scales that measure different constructs. The first part of the scale consists of 7 questions, and evaluated the Emotional compromise of patients secondary to the disease (KEPAQ-E, **Table 1**). The second sub-scale consists of 9 questions revolving around the Functional compromise secondary to ectasia (KEPAQ-F, **Table 2**). All questions are written in a clear and concise manner, and ask the patient about how much they feel the disease handicaps them in a number of different situations. All questions use a Likert-Like response system with a corresponding scoring system, as follows: “Not at all” = 3; “A little” = 2; “Quite a bit” = 1; “A lot”

= 0. All patients are also given the possibility of marking “Not Applicable”, if they feel the question does not pertain to any situation in their daily lives. Then, the sum score is converted to a Rasch Derived Score using two tables developed by our group (article currently under peer review) and the subject is given a total of two scores, one for the KEPAQ-E (**Table 3**) and one for the KEPAQ-F (**Table 4**) with a higher score meaning less disability caused by disease. When clinicians have a significant number of patients they want to get scores for, they can also perform a Rasch Analysis themselves to get an exact score for their given sample.

Study Protocol

All subjects underwent a clinical evaluation by the main author, and an OCULUS Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH; Wetzlar, Germany) was performed on both eyes in order to get corneal anatomy values, including Belin ABCD classification scores. Visual acuity for the “D” aspect of classification was obtained from the clinical evaluation performed before Pentacam. Application of the KEPAQ was performed in all patients

Data Analysis:

A Rasch Analysis was performed for both sub-scales in order to obtain an interval-level kind of score expressed in an arbitrary unit called “Logits” (as is customary in this kind of analysis). This converted score has been demonstrated to be much superior when compared to the mere sum score as has been previously used by studies using prior analysis methods. Although not the direct objective of this study, psychometric properties of the scale (such as Person Separation Index, among others) were evaluated to determine the adequate behaviour of the scale in the study sample. Rasch Analysis was performed in JMetrik version

4.1.1 (Psychomeasurement Systems LLC; Charlottesville, VA, United States) in a MacBook Air computer running MacOS Catalina Version 10.15.2 (Apple Inc; Cupertino, CA, United States) following the standard protocol for this kind of analysis.

Then, the following data was extracted from the Pentacam of every patient: flat anterior keratometry (K1), steep anterior keratometry (K2), mean keratometry (Km), maximum keratometry (Kmax), thinnest pachymetry, Index of Height Asymmetry (IHA), Index of Height Descentration (IHD), Index of Surface Variance (ISV), Index of Vertical Variance (IVA), Keratoconus Index (KI) and Belin ABCD classification. Eyes were separated into a “better eye” and a “worse eye”. The better eye was arbitrarily defined as the eye with the lowest Kmax value.

Correlation analysis included both Pearson’s or Spearman’s Correlation, where either one of them was applicable. For Pearson’s Correlation, all five described assumptions were checked. First, both variables were on a continuous-level (as assured by using a Rasch-derived score), and both variables were paired. The third assumption declares there should be a linear relationship between the variables, and this was checked by means of visual inspection of all the confrontation scatterplots. Fourth assumption states that there should be no significant outliers and this was checked and managed accordingly. Fifth assumption states that both variables should show normal distribution. This was checked by means of a Shapiro Wilk test. In cases when at least one of the variables did not show a normal distribution, a Spearman’s Rank Order Correlation was used.

All descriptive and correlation analysis was performed through IBM SPSS Statistics version 23 (International Business Machines Corporation; Armonk, NY, United States) in a MacBook Air computer running MacOS Catalina Version 10.15.2 (Apple Inc; Cupertino, CA, United States).

RESULTS

A total of 114 patients were included in the study, with 45 (39.47%) subjects being male. Mean age was 28.13 ± 11.57 years. Mean age at the time of ectasia diagnosis was 21.32 ± 9.97 years.

Rasch Analysis: KEPAQ-E:

All patients answered the KEPAQ-E sub-scale, and none of them referred to have any problem understanding or answering the questions. Rasch Analysis demonstrated all items to be well fitting, with Unweighted Mean Square (UMS) values between 0.58 and 1.27, and Weighted Mean Square (WMS) values between 0.96 and 1.14. All items showed adequate ordering as per Andrich's Thresholds. Person Separation Index and Person Number of Strata were 2.74 and 3.98 respectively. Person Reliability (an analog to Cronbach's Alpha) was 0.88. Upon evaluating the principal components analysis of standardized residuals, Eigenvalue for the first contrast was 1.48, suggesting a truly unidimensional sub-scale. Mean Rasch Score for the KEPAQ-E was 2.33 ± 3.40 Logit (First Quartile -0.21 Logit; Median 2.22 Logit; Third Quartile 5.40 Logit). Shaphiro-Wilk statistic suggested a non-normal distribution ($p < 0.001$).

Rasch Analysis: KEPAQ-F:

All patients answered the KEPAQ-F sub-scale, and none of them referred to have any problem understanding or answering the questions. Rasch Analysis demonstrated all items to be well fitting, with UMS values between 0.55 and 1.48, and WMS values between 0.44 and 1.40. All items showed adequate ordering as per Andrich's Thresholds. Person Separation Index and Person Number of Strata were 3.33 and 4.78 respectively. Person Reliability was

0.91. Upon evaluating the principal components analysis of standardized residuals, Eigenvalue for the first contrast was 1.41, suggesting a truly unidimensional sub-scale.

Mean *Rasch Score* for the KEPAQ-F was 1.85 ± 3.61 Logit (First Quartile -1.03 Logit; Median 1.00 Logit; Third Quartile 5.46 Logit). Shapiro-Wilk statistic demonstrated a non-normal distribution ($p < 0.001$).

Worse Eye:

For all patients, the “Worse Eye” was defined as that which had the highest Kmax value, correlating to the greater corneal steepness due to disease. For 60 (52.63%) subjects, the best eye was the left one.

For the Belin A criteria (anterior elevation), median value was 2.06 [Interquartile Range (IR) 1.61]. For B (posterior elevation) it was 2.80 (IR 1.77), while for C (corneal thickness) and D (visual acuity) it was 1.90 (IR 1.32) and 2.10 (IR 1.25), respectively. Shapiro-Wilk test demonstrated a non-normal distribution ($p < 0.05$) for all criteria except for D, which showed normal distribution ($p = 0.063$).

Upon analysis with the Spearman Rank Order Correlation, all criteria, except for Corneal Thickness (Criteria C) showed a significant inverse correlation with both sub-scales of the KEPAQ (**Table 5**), meaning that a higher classification value correlated with a lower KEPAQ score (meaning more subjective disability).

Better Eye:

For all patients, the “Better Eye” was defined as that which had the lowest Kmax value, correlating to the lesser corneal steepness due to disease. For 60 (52.63%) subjects, the best eye was the right one.

For the Belin A criteria (anterior elevation), median value was 0.60 (IR) 1.98. For B (posterior elevation) it was 1.85 (IR 2.13), while for C (corneal thickness) and D (visual acuity) it was 1.20 (IR 1.10) and 1.30 (IR 1.27), respectively. Shapiro-Wilk test demonstrated a non-normal distribution ($p < 0.05$) for all criteria.

Upon analysis with the Spearman Rank Order Correlation, none of the the Belin ABCD values correlated with the score of either sub-scale of the KEPAQ (**Table 6**).

DISCUSSION

QoL is an inherently hard to define concept, as it includes a myriad of social, economic and health-related elements. To date, the best way of measuring QoL in patients is by the use of PROMs(2); validated and standardised instruments that directly question the patient about their subjective experience in different realms of their daily lives. Although general-use PROM could be useful under certain circumstances(1), disease-specific PROMs will give a greater insight on the burden of certain conditions over general QoL from a patient's perspective(2).

To date, only two Keratoconus-specific PROMs have been validated: the Keratoconus Outcomes Research Questionnaire (KORQ) and the KEPAQ. The KORQ was developed and initially validated by Khadka et al(5), and its psychometric parameters were recently analyzed by Kandel et al(6). Both studies used Rasch Analysis, a method that has been demonstrated to be much superior when compared to Classical Test Theory methods, such as Principal Components Analysis. The KORQ has also been recently validated in Colombian population by Balparda and collaborators(7). Nevertheless, a big drawback of the KORQ is that it completely ignores the emotional aspect of patients, a very important realm in QoL measurement. This is specially important as it has been demonstrated that Keratoconus patients have a higher proportion of depressive symptoms(8) and psychological distress(9). Therefore, it would be much desirable to have a PROM that could measure emotional distress in a disease-specific manner. On the other hand, although the KORQ has been demonstrated to correlate to visual acuity and contrast sensitivity(5), no published study has demonstrated whether it correlates with corneal distortion, an important element to demonstrate construct validity.

So far, through two previous studies (articles currently under peer review), Balparda et al have demonstrated the KEPAQ to show excellent psychometric, reliability and unidimensionality properties. Nevertheless, no study had ever demonstrated whether this disease-specific PROM correlates with corneal distortion as measured with the Belin ABCD classification.

In the present study, a group of Keratoconus patients was administered the KEPAQ, and underwent corneal tomographic measurement with a Pentacam in order to classify their ectasia, in order to demonstrate whether both sub-scales of the scale correlated with corneal distortion and visual function. All correlations were performed through a Spearman Rank Order Correlation as KEPAQ's scores demonstrated to be non-normally distributed according to Shapiro-Wilk tests. No element in the better eye demonstrated to correlate with KEPAQ scores in either sub-scale. Nevertheless, A (anterior elevation), B (posterior elevation) and D (Distance visual acuity) in the worse eye all demonstrated to correlate significantly with KEPAQ scores in both sub-scales. The only criteria which did not show a correlation behaviour was C (corneal thickness).

This data demonstrates that corneal distortion and visual function in the patient's worse eye correlates with both emotional distress and subjective functional handicap in Keratoconus patients. Corneal distortion in the better eye did not demonstrate to correlate, at least in the studied sample.

Although no other study has ever been published on the impact of corneal distortion on QoL as measured by a disease-specific questionnaire (such as the KEPAQ or the KORQ), data from this study could be compared to other publications with similar design but using general PROMs. Saunier et al(10) studied 550 French Keratoconus patients, showing that a corrected distance visual acuity worse than 20/40, a steep keratometry higher than 52.0D and a more severe Keratoconus according to the Amsler-Krumeich classification correlated with a

significant reduction in QoL as measured by the National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25). Recently, Tan et al(11) found that best corrected visual acuity in the better eye had the strongest correlation with reading and mobility scores as measured by the Vision Impairment Questionnaire (IVI), while visual acuity in the worse eye correlated significantly with emotional scores. K2 and Kmax in the better eye also displayed significant associations with reading and mobility scores. Finally, Sahebjada et al(12) found that vision in the better eye (but not the worse eye) correlated with a significant decrease in QoL as measured by the Vision and Quality of Life Index (VisQoL).

Although it may seem that these results contrast with those given by the present study, there is an important aspect that needs to be taken into account. These studies were performed using non-disease-specific PROMs, while the present study used a disease-specific scale designed for the Keratoconus patient. As has been highlighted in the past, general PROMs may be prone to erroneous measurement under certain conditions, and do not give the same level of insight as disease-specific questionnaires. Therefore, general PROMs cannot be expected to give the same results as those given by disease-specific scales such as the KEPAQ. This may explain for the differences in results.

It is interesting that only data from the worse eye correlated with QoL decrease in Keratoconus patients. This may be explained because most ectatic patients are young, and engage in highly visual-demanding activities, such as driving and going to the cinema. Visual function in the worse eye will greatly impair depth perception and overall visual comfort, therefore causing a greater strain in QoL. Even more, a greater visual handicap in the worse eye may cause more worry about the future and about their overall health on Keratoconus patients (something that is measured by the KEPAQ); therefore explaining findings in the present study.

CONCLUSIONS

Criteria A, B, and D from the Belin ABCD classification in the worse eye correlate with QoL affection as measured with the KEPAQ. No finding were demonstrated regarding the better eye.

In the light of this data, it could be suggested that interventions in the worse eye may provide a better improvement in patient's QoL and therefore it should be the first eye to be operated on.

	Not at All	A Little	Quite a Bit	A Lot	N/A
1. Do you feel your eye disease has affected your confidence to perform your daily tasks?	3	2	1	0	X
2. Do you feel your eye disease has affected your confidence to leave your house alone?	3	2	1	0	X
3. Do you feel your eye disease has affected your happiness in general?	3	2	1	0	X
4. Do you feel your eye disease has affected your confidence to go from one place to another?	3	2	1	0	X
5. Do you feel your eye disease has affected your self-esteem?	3	2	1	0	X
6. Do you feel your eye disease has affected your confidence about the future?	3	2	1	0	X
7. Do you feel your eye disease has caused you fear about the future?	3	2	1	0	X

Table 1. Emotional Compromise sub-scale of the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ-E).

	Not at All	A Little	Quite a Bit	A Lot	N/A
1. Do you feel your eye disease has affected your ability to play sports?	3	2	1	0	X
2. Do you feel your eye disease has affected your ability to see objects at near?	3	2	1	0	X
3. Do you feel your eye disease has affected your ability to perform your daily tasks?	3	2	1	0	X
4. Do you feel your eye disease has affected your ability to watch a movie?	3	2	1	0	X
5. Do you feel your eye disease has affected your ability to do your job?	3	2	1	0	X
6. Do you feel your eye disease has affected your ability to watch television?	3	2	1	0	X
7. Do you feel your eye disease has affected your ability to use the computer?	3	2	1	0	X
8. Do you feel your eye disease has affected your ability to read books?	3	2	1	0	X
9. Do you feel your eye disease has affected your ability to see objects that are far away?	3	2	1	0	X

Table 2. Functional Compromise sub-scale of the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire (KEPAQ-F).

Raw Score	Person Measure Equivalent	Standard Error
0	-5.47	1.89
1	-4.12	1.10
2	-3.22	0.83
3	-2.64	0.71
4	-2.20	0.63
5	-1.83	0.58
6	-1.51	0.55
7	-1.21	0.54
8	-0.93	0.53
9	-0.65	0.53
10	-0.37	0.53
11	-0.09	0.54
12	0.21	0.56
13	0.53	0.58
14	0.88	0.60
15	1.26	0.64
16	1.70	0.69
17	2.22	0.76
18	2.87	0.86
19	3.72	0.99
20	4.89	1.21
21	6.40	1.93

Table 3. Table for transforming KEPAQ-E raw score to Person Measure, which is the value that should be used for epidemiological and clinical applications, according to Rasch Analysis theory.

Raw Score	Person Measure Equivalent	Standard Error
0	-5.43	1.84
1	-4.19	1.03
2	-3.45	0.75
3	-2.98	0.63
4	-2.63	0.56
5	-2.33	0.52
6	-2.07	0.50
7	-1.84	0.48
8	-1.61	0.47
9	-1.40	0.46
10	-1.18	0.46
11	-0.97	0.47
12	-0.75	0.47
13	-0.52	0.48
14	-0.28	0.50
15	-0.02	0.51
16	0.24	0.53
17	0.54	0.56
18	0.86	0.58
19	1.21	0.60
20	1.59	0.63
21	2.00	0.66
22	2.47	0.70
23	3.00	0.76
24	3.63	0.83
25	4.41	0.94
26	5.49	1.18
27	6.97	1.93

Table 4. Table for transforming KEPAQ-F raw score to Person Measure, which is the value that should be used for epidemiological and clinical applications, according to Rasch Analysis theory.

Belin Criteria	KEPAQ-E Spearman's rho (p value)	KEPAQ-F Spearman's rho (p value)
A	-0.226 (p = 0.019)	-0.247 (p = 0.010)
B	-0.381 (p < 0.001)	-0.272 (p = 0.004)
C	-0.048 (p = 0.620)	-0.008 (p = 0.927)
D	-0.282 (p = 0.003)	-0.201 (p = 0.038)

Table 5. Spearman's Correlation between the Belin ABCD criteria in the worse eye and the score of both sub-scales of the KEPAQ. Statistically significant correlations are highlighted in bold font. A negative correlation means that a greater corneal distortion is associated with a greater QoL compromise.

Belin	KEPAQ-E	KEPAQ-F
Criteria	Spearman's rho (p value)	Spearman's rho (p value)
A	-0.017 (p = 0.855)	-0.041 (p = 0.675)
B	-0.187 (p = 0.054)	-0.075 (p = 0.444)
C	-0.103 (p = 0.293)	-0.082 (p = 0.399)
D	-0.134 (p = 0.168)	-0.035 (p = 0.717)

Table 6. Spearman's Correlation between the Belin ABCD criteria in the better eye and the score of both sub-scales of the KEPAQ. No statistically significant correlation could be found.

Bibliography

1. Miskala PH. Development, Use, and Interpretation of Patient-Reported Outcomes for Clinical Decision Making in Ophthalmology. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(6):690-2.
2. Wallace S, Edmond J. In Support of Ophthalmology-Specific Patient-Reported Outcome Measures. *Ophthalmology.* 2019;126(5):690-1.
3. McAlinden C, Khadka J, de Freitas Santos Paranhos J, Schor P, Pesudovs K. Psychometric properties of the NEI-RQL-42 questionnaire in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(11):7370-4.
4. Balparda K, Herrera-Chalarca T, Silva-Quintero LA, Torres-Soto SA, Vanegas-Ramírez CM. Development and validation of the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ), a disease-specific instrument for evaluating subjective emotional distress and visual function through Rasch Analysis. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:1287-96.
5. Khadka J, Schoneveld PG, Pesudovs K. Development of a Keratoconus-Specific Questionnaire Using Rasch Analysis. *Optom Vis Sci.* 2017;94(3):395-403.
6. Kandel H, Pesudovs K, Ferdi A, Mills R, Chen JY, Watson A, et al. Psychometric Properties of the Keratoconus Outcomes Research Questionnaire: A Save Sight Keratoconus Registry Study. *Cornea.* 2019.
7. Balparda K, Galarreta-Mira D, Vanegas-Ramírez CM. Traducción y validación del “Cuestionario para Investigación de Resultados en Queratocono” (KORQ) en población Colombiana. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2020;[En Prensa].
8. Moschos MM, Gouliopoulos NS, Kalogeropoulos C, Androudi S, Kitsos G, Ladas D, et al. Psychological Aspects and Depression in Patients with Symptomatic Keratoconus. *J Ophthalmol.* 2018;2018:7314308.
9. Cingu AK, Bez Y, Cinar Y, Turkcu FM, Yildirim A, Sahin A, et al. Impact of Collagen Cross-linking on Psychological Distress and Vision and Health-Related Quality of Life in Patients With Keratoconus. *Eye Contact Lens.* 2015;41(6):349-53.
10. Saunier V, Mercier AE, Gaboriau T, Malet F, Colin J, Fournie P, et al. Vision-related quality of life and dependency in French keratoconus patients: Impact study. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43(12):1582-90.
11. Tan JCK, Nguyen V, Fenwick E, Ferdi A, Dinh A, Watson SL. Vision-Related Quality of Life in Keratoconus: A Save Sight Keratoconus Registry Study. *Cornea.* 2019;38(5):600-4.
12. Sahebjada S, Fenwick EK, Xie J, Snibson GR, Daniell MD, Baird PN. Impact of keratoconus in the better eye and the worse eye on vision-related quality of life. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(1):412-6.



15. DISCUSIÓN





15. Discusión

A continuación se realiza una breve discusión que resume las discusiones realizadas en cada uno de los artículos publicados que forman parte de esta tesis doctoral.

El QC es una condición ocular hasta hace no mucho considerada como enfermedad rara. El incremento de su prevalencia en la población se debe, probablemente, al diagnóstico cada vez más preciso y precoz, mediante los nuevos sistemas de tomografía corneal. La evidencia de que esta patología afecta a la calidad de vida de los pacientes que la sufren es cada vez más fuerte,[5] y es necesaria la obtención de cuestionarios específicos para cuantificar esta afectación.

El concepto de *calidad de vida* es un rasgo latente inherentemente difícil de medir. Parte de esta dificultad reside en el hecho que *calidad de vida* es un concepto relativamente abstracto que engloba un número significativo de características del día a día, y en la forma en que la enfermedad se correlaciona con el funcionamiento diaria del individuo.

Durante muchas décadas, se ha resaltado que es difícil crear mediciones de las distintas dimensiones de la calidad de vida a la vez que se mantienen estándares rigurosos de validez y fiabilidad.[186] Sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento importante en la percepción de los investigadores sobre la importancia de las escalas de medición de desenlaces documentados por los pacientes (PROMs, del inglés *Patient-Reported Outcome Measures*), como un mecanismo para reflejar mejor el efecto que tiene el continuo salud-enfermedad sobre la actividad diaria de los pacientes.[7] Clínicos e investigadores parecen haber llegado a la conclusión de que la definición del éxito en oftalmología va más allá de las variables clásicas, como la agudeza visual y la presión intraocular, por lo que cada vez los cuestionarios para evaluar calidad de vida son más utilizados en los diversos estudios.[158]

Evaluar la calidad de vida es particularmente importante en el QC, ya que es una enfermedad que típicamente tiene un comienzo precoz en la vida, es de naturaleza progresiva, y tiene el potencial de generar alteraciones visuales serias.[5] A pesar de que se ha demostrado cierta correlación entre el nivel de distorsión corneal y el compromiso emocional, está claro que el impacto del QC en la calidad de vida parece

desproporcionado cuando se compara con variables clínicas como la mejor agudeza visual corregida.[5] Por ejemplo, se ha demostrado que la calidad de vida se afecta de forma importante en pacientes con QC, incluso en etapas tempranas donde la calidad visual aún está relativamente conservada.[128] Este hallazgo ha sido confirmado incluso en pacientes con QC pero que aún alcanzan una calidad visual dentro de la normalidad con el uso de gafas.[187] De la misma forma, aun cuando se obtiene una importante mejoría visual por medio de queratoplastia penetrante, la calidad de vida de los pacientes con QC severo continúa estando marcadamente afectada.[91] Por lo tanto, medir y clasificar específicamente la calidad de vida en pacientes con QC es importante, ya que este dato ofrece una información más completa sobre el efecto que la enfermedad tiene en la vida diaria del paciente, y eso no se consigue con variables tomográficas como la potencia corneal o la paquimetría.

Una medición adecuada de la calidad de vida exige el uso de escalas de medición estandarizadas, de alta calidad y bien construidas. Lo anterior representa un proceso lento y delicado para el clínico; pero, sin embargo, necesario.

Además, es recomendable que la medición sea realizada por medio de escalas específicas para la enfermedad que se está investigando, ya que el uso de cuestionarios generales podría brindar menos información. Esto ha sido demostrado, por ejemplo, por un estudio reciente que encontró que el cuestionario NEI-RQL-42 tenía un mal comportamiento psicométrico en pacientes con QC, y sólo una de las sub-escalas del cuestionario demostraba ser adecuada.[129]

Kandel y colaboradores han publicado recientemente[5] una interesante revisión sistemática de la literatura sobre el tema de las encuestas para evaluar la calidad de vida en pacientes con QC. Allí, los autores han hecho hincapié sobre la enorme escasez de cuestionarios específicos para usar en población con esta enfermedad, y sobre la necesidad de ahondar en la construcción de mejores encuestas que permitan una más adecuada medición de la calidad de vida en pacientes con QC.

El presente trabajo ha realizado un proceso de traducción y validación del KORQ al castellano, demostrando su excelente comportamiento en población hispanoparlante. Este tipo de adaptaciones lingüísticas y culturales son necesarias para permitir el uso de las escalas en poblaciones diferentes a las que fueron diseñadas inicialmente. No todos los cuestionarios se comportan de igual forma en las distintas poblaciones. Ese

punto ha sido demostrado en un estudio reciente que validó el KORQ en población danesa, encontrando que se requerían varios cambios importantes en la construcción del cuestionario para permitir su uso adecuado en esta población.[8] Nuestro estudio no demostró que fuese necesario este tipo de cambios para adaptarlo y validarlo en población hispanoparlante, por lo que la encuesta no ha tenido que pasar por más modificaciones que la traducción. Resultados muy similares han sido alcanzados recientemente por otro grupo en pacientes italianos.[188]

Adicionalmente, nuestros datos han mostrado un proceso detallado de desarrollo y validación de un nuevo cuestionario para evaluar específicamente los componentes emocional y funcional en pacientes con QC, el KEPAQ.

Por medio de diversos estudios, se ha demostrado que el KEPAQ es una escala psicométricamente robusta, que cumple con los exigentes requisitos del modelo de Rasch, a la vez que provee una medición del nivel de calidad de vida en un formato de intervalo, por lo que los resultados pueden ser sometidos a estadística paramétrica.[159] El uso de metodología Rasch corresponde al paradigma actual que posiciona esta técnica como el *gold-standard* en los sistemas de evaluación de características psicométricas de cuestionarios.[189] Aunque es factible realizar una validación Rasch en cuestionarios diseñados con otras tecnologías metodológicas más antiguas, siempre será ideal que la encuesta en cuestión haya sido creada y validada desde sus inicios con este sistema, lo cual garantizará que cada una de las preguntas que la componen aporten un adecuado peso hacia la puntuación y clasificación final.[190] Dado que algunos investigadores se sentirán más cómodos con metodologías más tradicionales, el KEPAQ ha sido igualmente validado por medio de la metodología de *análisis de componentes principales*, verificando de esta forma su robustez metodológica incluso cuando se usan paradigmas diferentes.

Se ha estudiado además la correlación existente entre la gravedad del QC, expresada por la clasificación ABCD de Belin, y las puntuaciones obtenidas con el KEPAQ, encontrando una relación inversa y significativa con los criterios A, B y D del peor ojo del paciente. Este tipo de correlación entre la gravedad del QC y el nivel de afectación en la calidad de vida de los paciente ya había sido sugerida previamente en un estudio usando el cuestionario NEI VFQ-25,[176] aunque no todos los autores han logrado encontrar este tipo de correlación.[191] La calidad visual en el peor ojo ya

había sido relacionada con el aspecto emocional en un estudio reciente,[4] cuyas conclusiones apoyan nuestros hallazgos.

Los resultados y productos derivados de esta tesis doctoral ayudan en gran medida a disminuir el evidente vacío en el estado actual de los cuestionarios para evaluar el nivel de calidad de vida en pacientes con QC, como había sido enfatizado previamente.[5] Se espera que el KEPAQ represente una herramienta potencialmente útil para la investigación y el seguimiento en pacientes con esta enfermedad corneal.

Hasta la fecha, está claro que existe la necesidad de realizar nuevos estudios con mayor población, y especialmente en otros idiomas, que permita determinar la validez del KEPAQ en otras poblaciones. Por lo tanto, hasta ahora las conclusiones derivadas de nuestros datos sólo son directamente aplicables a nuestra población específica. También se debe determinar si otras variables como el nivel educativo o el género del paciente pueden tener algún tipo de influencia sobre los resultados del cuestionario. Serán necesarios nuevos estudios para poder dar respuesta a estas cuestiones.



16. LIMITACIONES DEL TRABAJO





16. Limitaciones del trabajo

Como todo trabajo científico existen una serie de limitaciones en esta tesis doctoral que merece la pena ser mencionadas. No solo por lo que suponen, sino también porque sirven de idea para la realización de nuevos proyectos de investigación, algunos de los cuales ya están en marcha.

Existe la posibilidad de que existan sesgos de selección, ya que la todos los pacientes encuestados procedían del mismo centro clínico. Este sesgo tiene un punto a favor en cuanto a la homogeneidad de la muestra pero la limitación de saber si las conclusiones podrán ser extrapolables a otras poblaciones.

Existe también la posibilidad de la existencia de un sesgo de memoria, ya que los pacientes podrían no recordar adecuadamente cómo se han sentido, de forma que durante la realización de la encuesta podrían potenciar de forma no voluntaria ya sea los elementos positivos o negativos de su experiencia vital con la enfermedad.

La muestra poblacional que forma parte del estudio tiene ventajas en cuanto a que es un grupo bastante homogéneo en cuanto a edad, etnia, idioma hablado, localización geográfica y sexo. Sin embargo, es, por ejemplo, bastante heterogéneo en cuanto a tratamientos quirúrgicos a los que han sido sometidos estos pacientes.

Aunque el KEPAQ ha demostrado que se comporta de una manera adecuada independientemente de los tratamientos recibidos por esos pacientes, quedan otra serie de cuestiones que todavía no han podido ser contestadas. Desconocemos cómo cambian las puntuaciones de los cuestionarios tras un procedimiento terapéutico, cómo de importante es la edad del diagnóstico y la madurez de ese paciente en el impacto emocional causado por la enfermedad, o como cambia la calidad de vida conforme pasan más años desde el diagnóstico. Estas y otras preguntas están pendientes de ser contestadas.

Igualmente, la validación del KEPAQ en otras poblaciones es esencial para ir disponiendo de más datos. La realización de este cuestionario no solo en poblaciones hispanoparlantes distintas a la colombiana, sino también en población de habla inglesa, al estar disponible el cuestionario tras su publicación en los distintos artículos, son imprescindibles para un mejor conocimiento de esta patología en distintas poblaciones.

Las correlaciones del KEPAQ con otros sistemas tomográficos distintos al Pentacam® son necesarios para poder expandir su uso a centros que dispongan otros medios diagnósticos.

De igual manera, la estandarización de los sistemas medición y clasificación del queratocono según el KEPAQ son necesarios para facilitar y extender su uso.

Dada la relativa novedad del KEPAQ, no existe a la fecha ningún tipo de evidencia que permita dar recomendaciones específicas para su uso. No se conoce exactamente en qué momento de la enfermedad debería utilizarse o con que regularidad debería hacerse. Tampoco existe evidencia que permita usar los resultados obtenidos en el cuestionario para proponer intervenciones definidas. Se requieren otros estudios para poder definir el uso del KEPAQ en la actividad clínica diaria y poder así dar recomendaciones definidas.



17. CONCLUSIONES



17. Conclusiones

1. La versión en castellano del cuestionario de investigación de resultados en queratocono (KORQ) es un instrumento robusto, con validez interna y puede ser utilizado en población hispanoparlante con queratocono para evaluar su calidad de vida.
2. El cuestionario de evaluación de resultados en queratocono (KEPAQ) es un cuestionario que se puede usar en contextos clínicos y de investigación para conocer la afectación del componente emocional y funcional de la calidad de vida de los pacientes con QC, al ser robusto y estar diseñado específicamente para esta patología con metodología Rasch.
3. El investigador que utiliza el cuestionario de evaluación de resultados en queratocono (KEPAQ) tiene la certeza de que cada sub-escala del cuestionario mide un solo constructo, ya que el error de medición se minimiza por su unidimensionalidad.
4. El cuestionario de evaluación de resultados en queratocono (KEPAQ) precisa ser realizado una sola vez en cada momento clínico del paciente debido a su adecuada fiabilidad test-retest.
5. La elección del peor ojo, según la clasificación ABCD de Belin, para ser intervenido en primer lugar, en busca de una mejoría de la calidad de vida, podría estar justificada por su correlación inversa con la puntuación en el cuestionario de evaluación de resultados en queratocono (KEPAQ).





18. FUTUROS PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN



18. Futuros Proyectos de Investigación

1. Estandarización de los sistemas de medición y clasificación del queratocono según el KEPAQ, con la creación de archivos en excel que permitan a los clínicos calcular fácilmente el resultado de la escala. Datos ya analizados, actualmente en etapa de escritura del artículo.
2. Validación del KEPAQ en población peruana. Actualmente en etapa de recolección de datos.
3. Validación del KEPAQ en población española. Actualmente en etapa de recolección de datos.
4. Validación del KEPAQ en población británica. Actualmente en etapa de recolección de datos.
5. Uso de metodología de aprendizaje de máquinas (*machine-learning*) para determinar los mejores puntos de corte del KEPAQ para clasificar la afección emocional y funcional en pacientes con queratocono. Actualmente en etapa de recolección de datos.
6. Comprobar la influencia de la edad de diagnóstico y años de evolución de la enfermedad en las puntuaciones del KEPAQ. Actualmente en etapa de recolección de datos.
7. Cálculo de correlaciones de las puntuaciones obtenidas con el KEPAQ con los índices obtenidos en el sistema de tomografía corneal Galilei®. Actualmente en etapa de recolección de datos.





19. ANEXOS





Anexo 1

Versión final del KORQ en castellano



Nombre:

Universidad de Valladolid

CUESTIONARIO DE INVESTIGACIÓN DE DESENLACES EN QUERATOCONO
(según traducción para población Colombiana por Balparda y colaboradores)

LIMITACIÓN DE LA ACTIVIDAD

Por favor seleccione la categoría que indica qué tanto considera que su visión le afecta su habilidad para realizar las actividades mencionadas.

1. ¿Qué tanto interfiere su visión con el uso de las pantallas del computador?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

2. ¿Qué tanto interfiere su visión con la conducción durante el día?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

3. ¿Qué tanto interfiere su visión con la conducción durante la noche?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

4. ¿Qué tanto interfiere su visión con la lectura de los avisos en la calle?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

5. ¿Qué tanto interfiere su visión con el ver televisión?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

6. ¿Qué tanto interfiere su visión con el subir o bajar escaleras?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

7. ¿Qué tanto interfiere su visión con evitar los objetos que están en su camino?

1 de 4



Nombre:

Universidad de Valladolid

- | | No Aplica | Nada | Un Poco | Bastante | Mucho |
|--|-----------|------|---------|----------|-------|
| 8. ¿Qué tanto interfiere su visión con su capacidad para realizar su trabajo? | No Aplica | Nada | Un Poco | Bastante | Mucho |
| 9. ¿Qué tanto interfiere su visión con la capacidad para ver objetos lejanos? | No Aplica | Nada | Un Poco | Bastante | Mucho |
| 10. ¿Qué tanto interfieren las luces que se acercan con su habilidad para ver, y para realizar sus labores? | No Aplica | Nada | Un Poco | Bastante | Mucho |
| 11. ¿Qué tanto interfiere su visión con su capacidad de hacer tareas finas a distancia cercana? | No Aplica | Nada | Un Poco | Bastante | Mucho |
| 12. ¿Qué tanto interfiere su visión con su capacidad para realizar sus pasatiempos? | No Aplica | Nada | Un Poco | Bastante | Mucho |
| 13. ¿Qué tanto interfiere su visión con su capacidad para reconocer rostros? | No Aplica | Nada | Un Poco | Bastante | Mucho |
| 14. ¿Qué tanto interfiere su visión con su capacidad para ver en condiciones de poca luz? | No Aplica | Nada | Un Poco | Bastante | Mucho |
| 15. ¿Qué tanto interfiere su visión con su capacidad para realizar las actividades del hogar (por ejemplo limpiar, planchar, lavar, ducharse)? | No Aplica | Nada | Un Poco | Bastante | Mucho |



Nombre:

Universidad de Valladolid

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

16. ¿Qué tanto interfiere su visión con su capacidad para percibir la profundidad?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

17. ¿Qué tanto interfiere su visión con su capacidad para ver objetos pequeños a la distancia (por ejemplo pelotas de golf, dardos)?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

18. ¿Qué tanto interfiere su visión con su capacidad para realizar tareas que requieren buena visión (por ejemplo tomar fotografías, usar un microscopio o binoculares)?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

SÍNTOMAS

1. ¿Qué tanto le molesta su visión distorsionada?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

2. ¿Qué tanto le molesta el deslumbramiento o el tener que usar anteojos de sol todo el tiempo?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

3. ¿Qué tanto interfiere un día soleado e iluminado con su capacidad para ver y para realizar sus tareas?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

4. ¿Qué tanto le molesta el tener que usar lentes de contacto semi-rígidos o rígidos?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho



Nombre:

Universidad de Valladolid

5. ¿Qué tanto le molesta el tener dolores de cabeza cuando usa sus anteojos o lentes de contacto?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

6. ¿Qué tanto le molesta tener ojos secos?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

7. Con respecto a sus ojos y su visión: ¿Qué tanto le molestan los días con mucho viento?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

8. Con respecto a sus ojos y su visión: ¿Qué tanto le molestan cuando está cansado?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

9. Con respecto a sus ojos y su visión: ¿Qué tanto le molestan los días secos?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

10. Con respecto a sus ojos y su visión: ¿Qué tanto le molestan los días con mucho polvo?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

11. Con respecto a sus ojos y su visión: ¿Qué tanto le molestan los ambientes con humo?

No Aplica Nada Un Poco Bastante Mucho

Anexo 2

Versión final del KEPAQ en castellano

CUESTIONARIO DE EVALUACIÓN DE DESENLACES EN QUERATOCONO

(Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire)

Según desarrollo y validación por Kepa Balparda y Colaboradores.

Nombre: _____

Tipo Documento: _____

Número: _____

Edad (años cumplidos): _____

Sexo: _____

AFECCIÓN EMOCIONAL (KEPAQ-E)

Por favor seleccione la respuesta que considere que más se acerca a su realidad actual.

Si usa anteojos o lentes de contacto, por favor conteste teniendo en cuenta cómo se siente cuando los está usando.

	No Aplica	Nada	Un Poco	Bastante	Mucho
¿Qué tanto siente que su enfermedad ocular ha afectado su confianza para realizar sus labores diarias?	X	3	2	1	0
¿Qué tanto siente que su enfermedad ocular ha afectado su confianza para salir solo a la calle?	X	3	2	1	0
¿Qué tanto siente que su enfermedad ocular ha afectado su felicidad en general?	X	3	2	1	0
¿Qué tanto siente que su enfermedad ocular ha afectado su confianza para desplazarse de un lugar a otro?	X	3	2	1	0
¿Qué tanto siente que su enfermedad ocular ha afectado su autoestima?	X	3	2	1	0
¿Qué tanto siente que su enfermedad ocular ha afectado su tranquilidad sobre el futuro?	X	3	2	1	0
¿Qué tanto siente que su enfermedad ocular le ha provocado miedo sobre el futuro?	X	3	2	1	0

AFECCIÓN FUNCIONAL (KEPAQ-F)

Por favor seleccione la respuesta que considere que más se acerca a su realidad actual.

Si usa anteojos o lentes de contacto, por favor conteste teniendo en cuenta cómo se siente cuando los está usando.

	No Aplica	Nada	Un Poco	Bastante	Mucho
¿Qué tanto interfiere su visión en su capacidad para hacer deportes?	X	3	2	1	0
¿Qué tanto interfiere su visión en su capacidad para ver objetos cercanos?	X	3	2	1	0
¿Qué tanto interfiere su visión en su capacidad para realizar sus actividades diarias?	X	3	2	1	0
¿Qué tanto interfiere su visión en su capacidad para ir al cine?	X	3	2	1	0
¿Qué tanto interfiere su visión en su capacidad para realizar su trabajo?	X	3	2	1	0
¿Qué tanto interfiere su visión en su capacidad para ver televisión?	X	3	2	1	0
¿Qué tanto interfiere su visión en su capacidad para usar el computador?	X	3	2	1	0
¿Qué tanto interfiere su visión en su capacidad para leer libros?	X	3	2	1	0
¿Qué tanto interfiere su visión en su capacidad para ver objetos lejanos?	X	3	2	1	0

Anexo 3

Muestra de consentimiento informado escrito



Universidad de Valladolid

Consentimiento Informado



Clínica de Especialidades
Oftalmológicas S.A.

CONSENTIMIENTO INFORMADO — HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Apreciado Paciente,

Le ofrecemos participar en el proyecto de investigación titulado "**Validación de la versión en español de un cuestionario para evaluación de la calidad de vida en pacientes con queratocono**", el cual se está llevando a cabo en conjunto entre la Universidad de Valladolid (España) y la Clínica de Especialidades Oftalmológicas (Colombia) en el contexto de una Tesis Doctoral.

Propósito del Estudio:

Está invitado a participar en un estudio de investigación en el que se pretende determinar si la versión en español de un cuestionario para evaluar calidad de vida en pacientes con queratocono puede ser usado con confianza en esta población.

Participación Voluntaria:

Tenga en cuenta que su participación en este estudio es completamente **voluntaria** y que puede decidir no participar en él. De la misma forma, puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento que lo desee, sólo haciéndonos saber su deseo, sin necesidad de realizar ningún tipo de explicación sobre los motivos de su decisión.

El que usted decida participar o no en este estudio no afectará de manera alguna la relación con su médico, ni se producirá perjuicio alguno en el tratamiento a recibir. Su caso será manejado exactamente con el mismo cuidado y exigencia científicas, independiente de su decisión de participar o no en este estudio. Los protocolos de manejo tampoco serán modificados por esta decisión.

Usted no recibirá ningún tipo de compensación económica por la participación en este estudio de investigación, pero sí recibirá copia de los exámenes realizados, y una remisión Médica en caso que se encuentre alguna anomalía en sus ojos.

Pruebas e Intervenciones que se realizarán:

Para realizar el estudio al cual se le invita a participar, debe realizarse una serie de interrogatorios, encuestas y llevar a cabo unas pruebas no invasivas, tal como se especifican a continuación. Ninguna de las pruebas le



Consentimiento Informado



Clínica de Especialidades
Oftalmológicas S.A.

Universidad de Valladolid

generará dolor ni incomodidad, más allá de las luces intensas que en ocasiones es necesario usar para la adecuada evaluación del estado ocular.

Interrogatorio: Se trata de un interrogatorio llevado a cabo por un Médico, en el cual se discutirán distintos elementos de su salud ocular, tales como su capacidad visual, diagnósticos previos de enfermedad ocular, y los distintos métodos que usa para corrección visual (anteojos, lentes de contacto, entre otros). Se le interrogará también sobre sus antecedentes de enfermedades no oculares, incluyendo enfermedades del colágeno (Síndrome de Marfan, Síndrome de Ehlers-Danlos, entre otros).

Encuesta: Se trata de la realización de una encuesta estandarizada que busca medir su nivel de calidad de vida (*Encuesta de Investigación de Desenlaces en Queratocono*, KORQ por sus siglas en inglés). Se trata de una serie de preguntas que evaluarán qué tanto su calidad visual afecta negativamente su capacidad para realizar sus actividades diarias.

Pruebas: Se trata de la realización de una serie de pruebas físicas sobre sus ojos. Ninguna de las pruebas son dolorosas ni representan un riesgo para su salud ocular. Se tiene protocolizado la realización de *Tomografía de Córnea* (OCULUS Pentacam; Oculus Optikgeräte GmbH; Wetzlar, Alemania) y *Biometría Ocular* (AL-Scan; Carl Zeiss Meditec; Jena, Alemania). Todas son pruebas que se utilizan de forma diaria en la práctica clínica, especialmente en la relacionada en la evaluación de Córnea y Cirugía Refractiva.

Riesgos que Entraña el Presente Estudio:

Para la realización del presente estudio, su protocolo y todos los instrumentos de medición han tenido que ser evaluados y aprobados tanto por el Comité de Ética de la Universidad de Valladolid (España) como por el Comité de la Clínica de Especialidades Oftalmológicas (Colombia). Lo anterior se realiza con miras a proteger al máximo sus intereses como paciente y voluntario participante en el estudio. Usted será tratado siempre según los postulados para la investigación clínica en seres humanos recogidos en la Declaración de Helsinki.

Para la realización del presente estudio se tiene presupuestado el uso de pruebas clínicas que no requieren contacto con la superficie del ojo. Debido a lo anterior, se considera que estos no representan un riesgo para su salud ocular ni visual.



Universidad de Valladolid

Confidencialidad:

Sus datos pasarán a formar parte de la base de datos del estudio. En todo momento se seguirán las normativas establecidas en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE número 298, de 14-12-1999, pp. 43088-43099), de la normatividad Española vigente y sus similares según la ley Colombiana vigente. Lo anterior garantiza el que su identificación será siempre confidencial fuera del equipo oftalmológico que cuidará su salud. Sólo se emplearán los datos de su historia clínica para correlacionarlos con los obtenidos en los análisis del estudio, estando en todo momento su nombre desvinculado de los datos individuales obtenidos.

Los resultados de este estudio podrán ser divulgados en revistas científicas, congresos y otro tipo de reuniones médicas, pero siempre guardando la confidencialidad de sus datos personales.

Otra Información Relevante:

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos. También debe saber que puede ser excluido del programa si los responsables del estudio lo consideran oportuno.

**Consentimiento
Informado**



Clínica de Especialidades
Oftalmológicas S.A.



Universidad de Valladolid

Consentimiento Informado



Clínica de Especialidades
Oftalmológicas S.A.

CONSENTIMIENTO INFORMADO — COPIA PARA EL CENTRO

Yo, (nombres y apellidos): _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer todas las preguntas que he considerado apropiadas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con, (nombre y apellidos del Facultativo): _____

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando así lo quiera, sin tener que dar explicaciones sobre mi decisión y sin que esto repercuta en lo más mínimo sobre mis cuidados médicos. Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Consecutivo al que pertenece: _____

Firma del Paciente:	Firma del Facultativo:
Nombre del Paciente:	Nombre del Facultativo:
Fecha (DD/MM/AA):	Fecha (DD/MM/AA):

Anexo 4

Muestra de gui3n para consentimiento informado telef3nico



Médico Oftalmólogo | Cirujano Subespecialista
Córnea | Cirugía Refractiva | Catarata
Universidad de Valladolid (España)

Guion de Consentimiento Telefónico Versión 1.0 – 04/Junio/2020

Apreciado paciente. Por medio de este consentimiento informado se le invita a participar en un proyecto de investigación liderado por el Dr. Kepa Balparda, Oftalmólogo Corneólogo de la Clínica de Oftalmología Sandiego, en Medellín, Colombia. Se trata de una investigación que busca determinar la estabilidad en el tiempo de los resultados obtenidos con una escala de calidad de vida en Queratocono, desarrollada por el mismo autor. Se trata de un cuestionario de 16 preguntas cortas, enfocadas en el nivel en que su Queratocono afecta su calidad de vida en actividades diarias como hacer deporte y leer. Se le preguntará también sobre la forma en que la enfermedad afecta su autoestima y su confianza sobre el futuro. El diligenciamiento completo del cuestionario tomará unos siete minutos aproximadamente. En ningún momento se le realizarán preguntas sensibles ni vergonzosas, y se considera que es un estudio de investigación con riesgo mínimo. Se le realizará una segunda llamada una semana luego de la primera, para aplicar nuevamente el mismo cuestionario.

La participación en esta investigación es completamente voluntaria y usted podrá retirarse del proyecto en el momento que lo desee, sin necesidad de expresar sus razones y sin que esto represente ningún tipo de cambio en la forma en que su enfermedad es manejada por los profesionales de la salud. Su información personal permanecerá anónima y confidencial durante todo el proceso de realización y socialización. Los resultados de la investigación serán publicados en una revista científica médica pero sus datos personales jamás serán revelados.

¿Tiene usted alguna pregunta respecto a lo que acabo de explicarle? [esperar respuesta. Contestar las preguntas que se generen]

1



Médico Oftalmólogo | Cirujano Subespecialista
Córnea | Cirugía Refractiva | Catarata
Universidad de Valladolid (España)

¿Desea usted participar en este proyecto de investigación? [esperar respuesta. Si es afirmativa se le agradece y se continua con el cuestionario. Si es negativa se le agradece su atención y se termina la llamada]



Anexo 5

Renuncia de los coautores no Doctores



Universidad de Valladolid

Anexo II
ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES
TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

(Art. 8.1.f de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la Universidad de Valladolid)

Dña **Laura Andrea Silva Quintero**, con DNI/Pasaporte nº **1.152.442.796** como coautora de las publicaciones:

- Balparda K, Herrera-Chalarca T, Torres-Soto SA, **Silva-Quintero LA**. Both sub-scales of the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ) are unidimensional and reliable. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2020;258(10):2233-9.
- Balparda K, Herrera-Chalarca T, **Silva-Quintero LA**, Torres-Soto SA, Segura-Muñoz L, Vanegas-Ramírez CM. Both subjective emotional distress and visual handicap correlate with Belin ABCD Classification in the worse eye as measured with the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ). *Clinical Ophthalmology* 2020;14:1839-45.
- Balparda K, Herrera-Chalarca T, **Silva-Quintero LA**, Torres-Soto SA, Vanegas-Ramírez CM. Development and validation of the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ), a disease-specific instrument for evaluating subjective emotional distress and visual function through Rasch Analysis. *Clinical Ophthalmology* 2020;14:1287-96.
- Balparda K, Galarreta DJ, Vanegas-Ramírez CM, **Silva-Quintero LA**, Botero-Giraldo M, Maya-Naranjo MI, Pizarro-Marín PA. Both sub-scales of the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ) hace excellent test-retest reliability. [Artículo actualmente en evaluación por pares].

Doy mi consentimiento para que estas formen parte de la Tesis Doctoral, en la modalidad de “compendio de publicaciones”, presentada en la Universidad de Valladolid por D. **Jon Kepa Balparda Arias** y titulada **Diseño, Desarrollo y Validación de una Encuesta para Evaluar el Compromiso Subjetivo Visual y Emocional en Pacientes con Queratocono**.

Asimismo, informo de que la contribución del doctorando ha sido la siguiente: **Concepción del estudio desde sus fases iniciales, diseño de la metodología a utilizar, consecución de los datos para la investigación, análisis de los resultados, escritura del manuscrito y aprobación de la versión final del mismo**.

Y renuncio a la presentación de las publicaciones como parte de otra tesis doctoral, sea en modalidad ordinaria o por compendio.

Firmado en Medellín (Colombia), a los 17 días del mes de Noviembre de 2020.

UVa

Secretaría Administrativa. Escuela de Doctorado. Casa del Estudiante. C/ Real de Burgos s/n. 47011-Valladolid. ESPAÑA
Tfno.: + 34 983 184343; + 34 983 423908; + 34 983 186471 - Fax 983 186397 - E-mail: negociado.esuela.doctorado@uva.es



Universidad de Valladolid

Anexo II
ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES
TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

(Art. 8.1.f de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la Universidad de Valladolid)

D/Dña **Tatiana Herrera Chalarca**, con DNI/Pasaporte nº **1.128.270.317** como coautor/a de las publicaciones:

- Balparda K, **Herrera-Chalarca T**, Torres-Soto SA, Silva-Quintero LA. Both sub-scales of the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ) are unidimensional and reliable. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2020;258(10):2233-9.
- Balparda K, **Herrera-Chalarca T**, Silva-Quintero LA, Torres-Soto SA, Segura-Muñoz L, Vanegas-Ramírez CM. Both subjective emotional distress and visual handicap correlate with Belin ABCD Classification in the worse eye as measured with the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ). *Clinical Ophthalmology* 2020;14:1839-45.
- Balparda K, **Herrera-Chalarca T**, Silva-Quintero LA, Torres-Soto SA, Vanegas-Ramírez CM. Development and validation of the “Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire” (KEPAQ), a disease-specific instrument for evaluating subjective emotional distress and visual function through Rasch Analysis. *Clinical Ophthalmology* 2020;14:1287-96.

Doy mi consentimiento para que estas formen parte de la Tesis Doctoral, en la modalidad de “compendio de publicaciones”, presentada en la Universidad de Valladolid por D. **Jon Kepa Balparda Arias** y titulada **Diseño, Desarrollo y Validación de una Encuesta para Evaluar el Compromiso Subjetivo Visual y Emocional en Pacientes con Queratocono**.

Asimismo, informo de que la contribución del doctorando/a ha sido la siguiente: **Concepción básica del estudio, diseño de la metodología a utilizar, consecución de los datos para la investigación, análisis de los resultados, escritura del manuscrito y aprobación de la versión final del mismo.**

Y renuncio a la presentación de las publicaciones como parte de otra tesis doctoral, sea en modalidad ordinaria o por compendio.

TATIANA H.C.

Firmado en Medellín (Colombia), a los 18 días del mes de Noviembre de 2020.

UVa

Secretaría Administrativa. Escuela de Doctorado. Casa del Estudiante. C/ Real de Burgos s/n. 47011-Valladolid. ESPAÑA
Tfno.: + 34 983 184343; + 34 983 423908; + 34 983 186471 - Fax 983 186397 - E-mail: negociado.escola.doctorado@uva.es



Universidad de Valladolid

Anexo II
ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES
TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

(Art. 8.1.f de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la Universidad de Valladolid)

Dña **Claudia Marcela Vanegas Ramírez**, con DNI/Pasaporte nº **1.017.192.963** como coautora de las publicaciones:

- Balparda K, Herrera-Chalarca T, Silva-Quintero LA, Torres-Soto SA, Segura-Muñoz L, **Vanegas-Ramírez CM**. Both subjective emotional distress and visual handicap correlate with Belin ABCD Classification in the worse eye as measured with the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ). *Clinical Ophthalmology* 2020;14:1839-45.
- Balparda K, Herrera-Chalarca T, Silva-Quintero LA, Torres-Soto SA, **Vanegas-Ramírez CM**. Development and validation of the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ), a disease-specific instrument for evaluating subjective emotional distress and visual function through Rasch Analysis. *Clinical Ophthalmology* 2020;14:1287-96.
- Balparda K, Galarreta DJ, **Vanegas-Ramírez CM**, Silva-Quintero LA, Botero-Giraldo M, Maya-Naranjo MI, Pizarro-Marín PA. Both sub-scales of the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ) have excellent test-retest reliability. [Artículo actualmente en evaluación por pares].

Doy mi consentimiento para que estas formen parte de la Tesis Doctoral, en la modalidad de “compendio de publicaciones”, presentada en la Universidad de Valladolid por D. **Jon Kepa Balparda Arias** y titulada **Diseño, Desarrollo y Validación de una Encuesta para Evaluar el Compromiso Subjetivo Visual y Emocional en Pacientes con Queratocono**.

Asimismo, informo de que la contribución del doctorando ha sido la siguiente: **Concepción del estudio desde sus fases iniciales, diseño de la metodología a utilizar, consecución de los datos para la investigación, análisis de los resultados, escritura del manuscrito y aprobación de la versión final del mismo**.

Y renuncio a la presentación de las publicaciones como parte de otra tesis doctoral, sea en modalidad ordinaria o por compendio.

Firmado en Medellín (Colombia), a los 19 días del mes de Noviembre de 2020.



Universidad de Valladolid

Anexo II
ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES
TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

(Art. 8.1.f de la *Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la Universidad de Valladolid*)

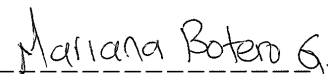
Dña **Mariana Botero Giraldo**, con DNI/Pasaporte nº **1.017.187.698** como coautora de las publicaciones:

- Balparda K, Galarreta DJ, Vanegas-Ramírez CM, Silva-Quintero LA, **Botero-Giraldo M**, Maya-Naranjo MI, Pizarro-Marín PA. Both sub-scales of the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ) hace excellent test-retest reliability. [*Artículo actualmente en evaluación por pares*].

Doy mi consentimiento para que estas formen parte de la Tesis Doctoral, en la modalidad de “compendio de publicaciones”, presentada en la Universidad de Valladolid por D. **Jon Kepa Balparda Arias** y titulada **Diseño, Desarrollo y Validación de una Encuesta para Evaluar el Compromiso Subjetivo Visual y Emocional en Pacientes con Queratocono**.

Asimismo, informo de que la contribución del doctorando ha sido la siguiente: **Concepción del estudio desde sus fases iniciales, diseño de la metodología a utilizar, consecución de los datos para la investigación, análisis de los resultados, escritura del manuscrito y aprobación de la versión final del mismo**.

Y renuncio a la presentación de las publicaciones como parte de otra tesis doctoral, sea en modalidad ordinaria o por compendio.



Firmado en Medellín (Colombia), a los 17 días del mes de Noviembre de 2020.



Universidad de Valladolid

Anexo II
ACEPTACIÓN DE LOS COAUTORES
TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

(Art. 8.1.f de la *Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la Universidad de Valladolid*)

Dña **Paula Andrea Pizarro Marin**, con DNI/Pasaporte nº **1.017.224.734** como coautora de la publicación:

- Balparda K, Galarreta DJ, Vanegas-Ramírez CM, Silva-Quintero LA, Botero-Giraldo M, Maya-Naranjo MI, **Pizarro-Marín PA**. Both sub-scales of the “*Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire*” (KEPAQ) hace excellent test-retest reliability. [*Artículo actualmente en evaluación por pares*].

Doy mi consentimiento para que esta forme parte de la Tesis Doctoral, en la modalidad de “compendio de publicaciones”, presentada en la Universidad de Valladolid por D. **Jon Kepa Balparda Arias** y titulada **Diseño, Desarrollo y Validación de una Encuesta para Evaluar el Compromiso Subjetivo Visual y Emocional en Pacientes con Queratocono**.

Asimismo, informo de que la contribución del doctorando ha sido la siguiente: **Concepción del estudio desde sus fases iniciales, diseño de la metodología a utilizar, consecución de los datos para la investigación, análisis de los resultados, escritura del manuscrito y aprobación de la versión final del mismo**.

Y renuncio a la presentación de las publicaciones como parte de otra tesis doctoral, sea en modalidad ordinaria o por compendio.

Firmado en Medellín (Colombia), a los 18 días del mes de Noviembre de 2020.

UVa

Secretaría Administrativa. Escuela de Doctorado. Casa del Estudiante. C/ Real de Burgos s/n. 47011-Valladolid. ESPAÑA
Tfno.: + 34 983 184343; + 34 983 423908; + 34 983 186471 - Fax 983 186397 - E-mail: negociado.escola.doctorado@uva.es



20. BIBLIOGRAFÍA





20. Bibliografía

1. Gordon-Shaag, A., et al., The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*, 2015. **2015**: p. 795738.
2. Balparda, K., et al., Development and Validation of the "Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire" (KEPAQ), a Disease-Specific Instrument for Evaluating Subjective Emotional Distress and Visual Function Through Rasch Analysis. *Clin Ophthalmol*, 2020. **14**: p. 1287-1296.
3. Kanellopoulos, A.J., The impact of keratoconus treatment with the Athens Protocol (partial topography-guided photorefractive keratectomy combined with higher-fluence corneal collagen cross-linking) on quality of life: a long-term study. *Clin Ophthalmol*, 2019. **13**: p. 795-803.
4. Tan, J.C.K., et al., Vision-Related Quality of Life in Keratoconus: A Save Sight Keratoconus Registry Study. *Cornea*, 2019. **38**(5): p. 600-604.
5. Kandel, H., K. Pesudovs, and S.L. Watson, Measurement of Quality of Life in Keratoconus. *Cornea*, 2020. **39**(3): p. 386-393.
6. Moschos, M.M., et al., Psychological Aspects and Depression in Patients with Symptomatic Keratoconus. *J Ophthalmol*, 2018. **2018**: p. 7314308.
7. Braithwaite, T., et al., The use of patient-reported outcome research in modern Ophthalmology: Impact on clinical trials and routine clinical practice. *Patient Relat Outcome Meas*, 2019. **10**: p. 9-24.
8. Bak-Nielsen, S., et al., The Keratoconus Outcome Research Questionnaire: A Cross-Cultural Validation Study of the Danish Version. *Cornea*, 2020. **39**(8): p. 998-1005.
9. Kandel, H., et al., Psychometric Properties of the Keratoconus Outcomes Research Questionnaire: A Save Sight Keratoconus Registry Study. *Cornea*, 2020. **39**(3): p. 303-310.
10. Yildiz, M., et al., Psychiatric morbidity of patients with keratoconus: A cross-sectional study. *J Psychosom Res*, 2021. **143**: p. 110384.
11. Sridhar, M.S., Anatomy of cornea and ocular surface. *Indian J Ophthalmol*, 2018. **66**(2): p. 190-194.
12. Eghrari, A.O., S.A. Riazuddin, and J.D. Gottsch, Overview of the Cornea: Structure, Function, and Development. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015. **134**: p. 7-23.
13. Gros-Otero, J., C. Arruabarrena-Sanchez, and M. Teus, [Central corneal thickness in a healthy Spanish population]. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2011. **86**(3): p. 73-6.

14. Villa, C. and J. Santodomingo, La córnea. Parte I. Estructura, función y anatomía microscópica. *Gaceta Óptica*, 2010. **454**.
15. Dua, H.S., et al., Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*, 2013. **120**(9): p. 1778-85.
16. Maharana, P.K., et al., Management of advanced corneal ectasias. *Br J Ophthalmol*, 2016. **100**(1): p. 34-40.
17. Woodward, M.A., et al., Visual rehabilitation and outcomes for ectasia after corneal refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*, 2008. **34**(3): p. 383-8.
18. Celik Buyuktepe, T. and O.O. Ucakhan, Long-term visual, refractive, tomographic and aberrometric outcomes of corneal collagen crosslinking (CXL) with or without hypotonic riboflavin solution in the treatment of progressive keratoconus patients with thin corneas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2021.
19. Martinez-Abad, A. and D.P. Pinero, Pellucid marginal degeneration: Detection, discrimination from other corneal ectatic disorders and progression. *Cont Lens Anterior Eye*, 2018.
20. Das, A.V., L.N. Pillutla, and S. Chaurasia, Clinical profile and demographic distribution of pellucid marginal corneal degeneration in India: A study of 559 patients. *Indian J Ophthalmol*, 2021. **69**(12): p. 3488-3493.
21. Lee, B.W., et al., Ectatic disorders associated with a claw-shaped pattern on corneal topography. *Am J Ophthalmol*, 2007. **144**(1): p. 154-156.
22. Gomes, J.A., et al., Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*, 2015. **34**(4): p. 359-69.
23. Wallang, B.S. and S. Das, *Keratoglobus*. *Eye (Lond)*, 2013. **27**(9): p. 1004-12.
24. Imamoglu, S., et al., Congenital keratoglobus with blue sclera in two siblings with overlapping Marshall/Stickler phenotype. *Indian J Ophthalmol*, 2016. **64**(11): p. 856-859.
25. Rathi, V.M., et al., Keratoglobus: An experience at a tertiary eye care center in India. *Indian J Ophthalmol*, 2015. **63**(3): p. 233-8.
26. Seiler, T., K. Koufala, and G. Richter, Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg*, 1998. **14**(3): p. 312-7.
27. Seiler, T. and A.W. Quurke, Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 1998. **24**(7): p. 1007-9.

28. McGhee, C.N., 2008 Sir Norman McAlister Gregg Lecture: 150 years of practical observations on the conical cornea--what have we learned? *Clin Exp Ophthalmol*, 2009. **37**(2): p. 160-76.
29. Grzybowski, A. and C.N. McGhee, The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical cornea: a review. *Clin Exp Optom*, 2013. **96**(2): p. 140-5.
30. McMonnies, C.W., Inflammation and keratoconus. *Optom Vis Sci*, 2015. **92**(2): p. e35-41.
31. Galvis, V., et al., Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (Lond)*, 2015. **29**(7): p. 843-59.
32. McGhee, C.N., B.Z. Kim, and P.J. Wilson, Contemporary Treatment Paradigms in Keratoconus. *Cornea*, 2015. **34 Suppl 10**: p. S16-23.
33. Gatinel, D., Challenging the "no rub, no cone" keratoconus conjecture. *Int J Kerat Ect Cor Dis*, 2018. **7**: p. 66-81.
34. Rabinowitz, Y.S., et al., Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus. *Exp Eye Res*, 2021. **202**: p. 108328.
35. Millodot, M., et al., Prevalence and associated factors of keratoconus in Jerusalem: a cross-sectional study. *Ophthalmic Epidemiol*, 2011. **18**(2): p. 91-7.
36. Hofstetter, H.W., *A keratoscopic survey of 13,395 eyes*. *Am J Optom Arch Am Acad Optom*, 1959. **36**(1): p. 3-11.
37. Kennedy, R.H., W.M. Bourne, and J.A. Dyer, A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 1986. **101**(3): p. 267-73.
38. Pussetto, A.P., et al., Alta prevalencia de pacientes con queratocono en la población de la ciudad de Paraná, Entre Ríos. *Oftalmol Clin Exp*, 2011. **4**(4): p. 138-40.
39. Jonas, J.B., et al., Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study. *Am J Ophthalmol*, 2009. **148**(5): p. 760-5.
40. Assiri, A.A., et al., Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol*, 2005. **89**(11): p. 1403-6.
41. Gorskova, E.N. and E.N. Sevost'ianov, [Epidemiology of keratoconus in the Urals]. *Vestn Oftalmol*, 1998. **114**(4): p. 38-40.

42. Sofi, R.A. and A. Mufti, Vernal Keratoconjunctivitis in Kashmir: A temperate zone. *Int Ophthalmol*, 2016. **36**(6): p. 875-879.
43. Galvis, V., et al., Risk Factors for Keratoconus: Atopy and Eye Rubbing. *Cornea*, 2017. **36**(1): p. e1.
44. Woodward, M.A., T.S. Blachley, and J.D. Stein, The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus: An Analysis of a Nationwide Health Care Claims Database. *Ophthalmology*, 2016. **123**(3): p. 457-65 e2.
45. Pearson, A.R., et al., Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond)*, 2000. **14 (Pt 4)**: p. 625-8.
46. Alio, J.L. and M.H. Shabayek, Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg*, 2006. **22**(6): p. 539-45.
47. Ortiz-Toquero, S., et al., Repeatability of Placido-Based Corneal Topography in Keratoconus. *Optom Vis Sci*, 2014. **91**: p. 1467-73.
48. Belin, M.W. and J.K. Duncan, Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2016. **233**(6): p. 701-7.
49. Sedaghat, M.R., et al., Changes in the ABCD Keratoconus Grade After Intracorneal Ring Segment Implantation. *Cornea*, 2018. **37**(11): p. 1431-1437.
50. Belin, M.W., et al., ABCD: A new classification for keratoconus. *Indian J Ophthalmol*, 2020. **68**(12): p. 2831-2834.
51. McMonnies, C.W. and G.C. Boneham, Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance. *Clin Exp Optom*, 2003. **86**(6): p. 376-84.
52. Shneur, E., et al., Characteristics of 244 patients with keratoconus seen in an optometric contact lens practice. *Clin Exp Optom*, 2013. **96**(2): p. 219-24.
53. Ramírez, R.H., et al., Queratoconjuntivitis vernal refractaria: ¿es el tacrolimus una opción terapéutica? Estudio prospectivo. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 2012. **21**(1): p. 5-12.
54. West, S.D. and C. Turnbull, Eye disorders associated with obstructive sleep apnoea. *Curr Opin Pulm Med*, 2016. **22**(6): p. 595-601.
55. Jeng, B.H., J.P. Witcher, and T.P. Margolis, *Pseudogerontoxon*. *Clin Exp Ophthalmol*, 2004. **32**(4): p. 433-4.

56. Song, P., et al., The Superficial Stromal Scar Formation Mechanism in Keratoconus: A Study Using Laser Scanning In Vivo Confocal Microscopy. *Biomed Res Int*, 2016. **2016**: p. 7092938.
57. Dwivedi, S. and K. Vohra, An unusual hydrops in keratoconus. *Indian J Ophthalmol*, 2018. **66**(2): p. 309-311.
58. Naderan, M., et al., Effect of Allergic Diseases on Keratoconus Severity. *Ocul Immunol Inflamm*, 2017. **25**(3): p. 418-423.
59. Balasubramanian, S.A., D.C. Pye, and M.D. Willcox, Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom*, 2013. **96**(2): p. 214-8.
60. McMonnies, C.W., Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea*, 2009. **28**(6): p. 607-15.
61. Carlson, A.N., Expanding our understanding of eye rubbing and keratoconus. *Cornea*, 2010. **29**(2): p. 245.
62. McMonnies, C.W., Behaviour modification in the management of chronic habits of abnormal eye rubbing. *Cont Lens Anterior Eye*, 2009. **32**(2): p. 55-63.
63. Wollensak, G., E. Spoerl, and T. Seiler, Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2003. **135**(5): p. 620-7.
64. Balparda, K. and M.J. Maldonado, Corneal collagen cross-linking. A review of its clinical applications. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2017. **92**(4): p. 166-174.
65. Cortat, B., et al., The relative roles of DNA damage induced by UVA irradiation in human cells. *Photochem Photobiol Sci*, 2013. **12**(8): p. 1483-95.
66. Santos, A.L., et al., Wavelength dependence of biological damage induced by UV radiation on bacteria. *Arch Microbiol*, 2013. **195**(1): p. 63-74.
67. Lombardo, M., et al., Two-year outcomes of a randomized controlled trial of transepithelial corneal crosslinking with iontophoresis for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*, 2019.
68. Bao, F., et al., Changes in Corneal Biomechanical Properties With Different Corneal Cross-linking Irradiances. *J Refract Surg*, 2018. **34**(1): p. 51-58.
69. Rubinfeld, R.S., C. Caruso, and C. Ostacolo, Corneal Cross-Linking: The Science Beyond the Myths and Misconceptions. *Cornea*, 2019. **38**(6): p. 780-790.

70. Gallego-Munoz, P., et al., Corneal Wound Repair After Rose Bengal and Green Light Crosslinking: Clinical and Histologic Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017. **58**(9): p. 3471-3480.
71. Wisse, R.P.L., et al., Clinical Evaluation and Validation of the Dutch Crosslinking for Keratoconus Score. *JAMA Ophthalmol*, 2019.
72. Wittig-Silva, C., et al., A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*, 2014. **121**(4): p. 812-21.
73. Hersh, P.S., S.A. Greenstein, and K.L. Fry, Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg*, 2011. **37**(1): p. 149-60.
74. Belin, M.W., et al., Determining Progression in Ectatic Corneal Disease. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2020. **9**(6): p. 541-548.
75. Shajari, M., et al., Comparison of standard and accelerated corneal cross-linking for the treatment of keratoconus: a meta-analysis. *Acta Ophthalmol*, 2019. **97**(1): p. e22-e35.
76. Sadoughi, M.M., et al., Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus: an inpatient comparative study. *Int Ophthalmol*, 2018. **38**(1): p. 67-74.
77. Kanellopoulos, A.J. and G. Asimellis, Corneal refractive power and symmetry changes following normalization of ectasias treated with partial topography-guided PTK combined with higher-fluence CXL (the Athens Protocol). *J Refract Surg*, 2014. **30**(5): p. 342-6.
78. Schmitt-Bernard, C.F., C. Lesage, and B. Arnaud, Keratectasia induced by laser in situ keratomileusis in keratoconus. *J Refract Surg*, 2000. **16**(3): p. 368-70.
79. Kanellopoulos, A.J. and P.S. Binder, Management of corneal ectasia after LASIK with combined, same-day, topography-guided partial transepithelial PRK and collagen cross-linking: the athens protocol. *J Refract Surg*, 2011. **27**(5): p. 323-31.
80. Kanellopoulos, A.J. and G. Asimellis, Keratoconus management: long-term stability of topography-guided normalization combined with high-fluence CXL stabilization (the Athens Protocol). *J Refract Surg*, 2014. **30**(2): p. 88-93.
81. Kanellopoulos, A.J., Management of progressive keratoconus with partial topography-guided PRK combined with refractive, customized CXL - a novel technique: the enhanced Athens protocol. *Clin Ophthalmol*, 2019. **13**: p. 581-588.

82. Krueger, R.R. and A.J. Kanellopoulos, Stability of simultaneous topography-guided photorefractive keratectomy and riboflavin/UVA cross-linking for progressive keratoconus: case reports. *J Refract Surg*, 2010. **26**(10): p. S827-32.
83. Vega-Estrada, A. and J.L. Alio, The use of intracorneal ring segments in keratoconus. *Eye Vis (Lond)*, 2016. **3**: p. 8.
84. Burris, T.E., Intrastromal corneal ring technology: results and indications. *Curr Opin Ophthalmol*, 1998. **9**(4): p. 9-14.
85. Colin, J., et al., Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg*, 2000. **26**(8): p. 1117-22.
86. Barraquer, J.I., Modification of refraction by means of intracorneal inclusions. *Int Ophthalmol Clin*, 1966. **6**(1): p. 53-78.
87. Ertan, A. and J. Colin, Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *J Cataract Refract Surg*, 2007. **33**(7): p. 1303-14.
88. Kang, M.J., et al., Long-term outcome of intrastromal corneal ring segments in keratoconus: Five-year follow up. *Sci Rep*, 2019. **9**(1): p. 315.
89. Sandes, J., et al., Clinical outcomes after implantation of a new intrastromal corneal ring with 140-degree of arc in patients with corneal ectasia. *Int J Ophthalmol*, 2018. **11**(5): p. 802-806.
90. Utine, C.A., Z. Ayhan, and C. Durmaz Engin, Effect of intracorneal ring segment implantation on corneal asphericity. *Int J Ophthalmol*, 2018. **11**(8): p. 1303-1307.
91. Yildiz, E.H., et al., Quality of life in keratoconus patients after penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol*, 2010. **149**(3): p. 416-22 e1-2.
92. Mendes, F., et al., Assessment of visual function after corneal transplantation: the quality of life and psychometric assessment after corneal transplantation (Q-PACT) study. *Am J Ophthalmol*, 2003. **135**(6): p. 785-93.
93. Yildiz, E., M. Toklu, and E. Turan Vural, Vision-Related Quality of Life Before and After Deep Anterior Lamellar Keratoplasty. *Eye Contact Lens*, 2018. **44**(3): p. 144-148.
94. Koo, T.S., et al., Incremental cost-utility analysis of deep anterior lamellar keratoplasty compared with penetrating keratoplasty for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2011. **152**(1): p. 40-47 e2.
95. Dragnea, D.C., et al., Bowman layer transplantation in the treatment of keratoconus. *Eye Vis (Lond)*, 2018. **5**: p. 24.

96. Parker, J.S., P.W. Dockery, and G.R.J. Melles, *Bowman Layer Transplantation-A Review*. Asia Pac J Ophthalmol (Phila), 2020. **9**(6): p. 565-570.
97. Oliveira, C.M., C. Ribeiro, and S. Franco, Corneal imaging with slit-scanning and Scheimpflug imaging techniques. Clin Exp Optom, 2011. **94**(1): p. 33-42.
98. López-Miguel, A., et al., Dependability of pachymetry measurements after myopic advanced surface ablation using scanning-slit topography and specular microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013. **54**(2): p. 1054-60.
99. Lee, Y.W., C.Y. Choi, and G.Y. Yoon, Comparison of dual rotating Scheimpflug-Placido, swept-source optical coherence tomography, and Placido-scanning-slit systems. J Cataract Refract Surg, 2015. **41**(5): p. 1018-29.
100. Rio-Cristobal, A. and R. Martín, Corneal assessment technologies: current status. Surv Ophthalmol, 2014. **59**(599-14).
101. De la Parra-Colin, P., M. Garza-Leon, and T. Barrientos-Gutierrez, Repeatability and comparability of anterior segment biometry obtained by the Sirius and the Pentacam analyzers. Int Ophthalmol, 2014. **34**(1): p. 27-33.
102. Heidari, Z., et al., Early diagnosis of subclinical keratoconus by wavefront parameters using Scheimpflug, Placido and Hartmann-Shack based devices. Int Ophthalmol, 2020. **40**(7): p. 1659-1671.
103. Vejarano, F., Obtaining essential performance with the Pentacam system for corneal surgery. Highlights of Ophthalmology, 2010. **38**(5): p. 16-22.
104. Villavicencio, O.F., et al., Independent population validation of the Belin/Ambrosio Enhanced Ectasia Display: implications for keratoconus studies and screening. Int J Kerat Ect Cor Dis, 2014. **3**(1): p. 1-8.
105. Mateus, S. and P.A. Martínez, Comparación de los valores queratométricos de la superficie anterior de la córnea arrojados por el topógrafo corneal Tomey TMS4 y el Pentacam Oculus, in Facultad de Optometría. 2008, Universidad de la Salle: Bogotá, Colombia.
106. Tana-Rivero, P., et al., Agreement of white-to-white measurements with swept-source OCT, Scheimpflug and color LED devices. Int Ophthalmol, 2021. **41**(1): p. 57-65.
107. Tana-Rivero, P., et al., Agreement between two swept-source OCT biometers and a Scheimpflug partial coherence interferometer. J Cataract Refract Surg, 2020.

108. Karimi, M. and J. Brazier, Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics*, 2016. **34**(7): p. 645-9.
109. Felce, D. and J. Perry, Quality of life: its definition and measurement. *Res Dev Disabil*, 1995. **16**(1): p. 51-74.
110. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*, 1995. **41**(10): p. 1403-9.
111. Lopez-Garcia, E., et al., [Population-based reference values for the Spanish version of the SF-36 Health Survey in the elderly]. *Med Clin (Barc)*, 2003. **120**(15): p. 568-73.
112. Villagut, G., et al., El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*, 2005. **19**(2): p. 135-50.
113. Vilagut, G., et al., [Interpretation of SF-36 and SF-12 questionnaires in Spain: physical and mental components]. *Med Clin (Barc)*, 2008. **130**(19): p. 726-35.
114. Espindle, D., et al., Quality-of-life improvements in cataract patients with bilateral blue light-filtering intraocular lenses: clinical trial. *J Cataract Refract Surg*, 2005. **31**(10): p. 1952-9.
115. Wilson, M.R., et al., Functional status and well-being in patients with glaucoma as measured by the Medical Outcomes Study Short Form-36 questionnaire. *Ophthalmology*, 1998. **105**(11): p. 2112-6.
116. Globe, D.R., et al., Validity of the SF-12 quality of life instrument in patients with retinal diseases. *Ophthalmology*, 2002. **109**(10): p. 1793-8.
117. Bremond-Gignac, D., et al., [Evaluation of the quality of life in ophthalmology]. *Presse Med*, 2002. **31**(34): p. 1607-12.
118. Pérez, D. and M. Lupón, Evaluación de la calidad de vida relacionada con la visión. *Gaceta de Optometría y Óptica Oftálmica*, 2017(1): p. 521.
119. Alio, J.L., A. Vega-Estrada, and A.B. Plaza-Puche, Clinical outcomes with a new microincisional diffractive multifocal IOL. *Eye Vis (Lond)*, 2015. **2**: p. 2.
120. Garcia-Gutierrez, S., et al., Impact of clinical and patient-reported outcomes on patient satisfaction with cataract extraction. *Health Expect*, 2014. **17**(6): p. 765-75.
121. Wolffsohn, J.S., et al., TFOS DEWS II Diagnostic Methodology report. *Ocul Surf*, 2017. **15**(3): p. 539-574.
122. González, J., et al., Fiabilidad y validez del cuestionario OSDI (Ocular Disease Surface Index) en pacientes con diagnóstico de síndrome de ojo seco en el Hospital Simón Bolívar, Colombia. *Rev Soc Colomb Oftalmol*, 2015. **48**(3): p. 262-76.

123. Pinto-Fraga, J., et al., Development of a Questionnaire for Detecting Changes in Dry Eye Disease-Related Symptoms. *Eye Contact Lens*, 2020.
124. Okumura, Y., et al., A Review of Dry Eye Questionnaires: Measuring Patient-Reported Outcomes and Health-Related Quality of Life. *Diagnostics (Basel)*, 2020. **10**(8).
125. McAlinden, C., et al., Subscale assessment of the NEI-RQL-42 questionnaire with Rasch analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011. **52**(8): p. 5685-94.
126. Fajardo, A.M., M.I. Aracena, and L.D. Holguín, Resultados de la encuesta NEI-RQL-42 en pacientes con catarata operados mediante facoemulsificación más implante de lente trifocal. *Rev Soc Colomb Oftalmol*, 2019. **52**(1): p. 16-22.
127. Gonzalez-Perez, J., A. Sanchez Garcia, and C. Villa-Collar, Vision-Specific Quality of Life: Laser-Assisted in situ Keratomileusis Versus Overnight Contact Lens Wear. *Eye Contact Lens*, 2019. **45**(1): p. 34-39.
128. Mahdaviazad, H., et al., Vision-Related Quality of Life in Iranian Patients With Keratoconus: National Eye Institute Vision Function Questionnaire-25. *Eye Contact Lens*, 2018. **44 Suppl 2**: p. S350-S354.
129. McAlinden, C., et al., Psychometric properties of the NEI-RQL-42 questionnaire in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012. **53**(11): p. 7370-4.
130. Ziakas, N., et al., The impact of penetrating keratoplasty in patients with keratoconus using the VF-14 questionnaire. *Int Ophthalmol*, 2011. **31**(2): p. 89-92.
131. Khadka, J., P.G. Schoneveld, and K. Pesudovs, Development of a Keratoconus-Specific Questionnaire Using Rasch Analysis. *Optom Vis Sci*, 2017. **94**(3): p. 395-403.
132. Bishop, P.A. and R.L. Herron, Use and Misuse of the Likert Item Responses and Other Ordinal Measures. *Int J Exerc Sci*, 2015. **8**(3): p. 297-302.
133. Kandel, H., et al., Psychometric Properties of the Keratoconus Outcomes Research Questionnaire: A Save Sight Keratoconus Registry Study. *Cornea*, 2019.
134. Balparda, K., et al., Both Subjective Emotional Distress and Visual Handicap Correlate with Belin ABCD Classification in the Worse Eye as Measured with the "Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire" (KEPAQ). *Clin Ophthalmol*, 2020. **14**: p. 1839-1845.
135. Cortés-Sánchez, G., et al., Psychiatric disorders associated with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2009. **50**(13): p. 3545.
136. Costa de Miranda, A.L., et al., Perception of quality of life in patients after keratoconus surgery. *Rev Bras Oftalmol*, 2016. **75**(5)(365-9).

137. Trakman, G.L., et al., Developing and validating a nutrition knowledge questionnaire: key methods and considerations. *Public Health Nutr*, 2017. **20**(15): p. 2670-2679.
138. Parmenter, K. and J. Wardler, Evaluation and design of nutrition knowledge measures. *J Nutr Educ*, 2000. **32**(5)(269-77).
139. Younas, A. and C. Porr, A step-by-step approach to developing scales for survey research. *Nurse Res*, 2018. **26**(3): p. 14-19.
140. MacKenzie, S.B., P.M. Podsakoff, and N.P. Podsakoff, Construct measurement and validation procedures in MIS and behavioral research: integrating new and existing techniques. *MIS Q*, 2011. **35**: p. 293-334.
141. Askari, S., et al., Development of an Item Pool Reflecting Cognitive Concerns Expressed by People With HIV. *Am J Occup Ther*, 2018. **72**(2): p. 7202205070p1-7202205070p9.
142. Rattray, J. and M.C. Jones, Essential elements of questionnaire design and development. *J Clin Nurs*, 2007. **16**(2): p. 234-43.
143. Polit, D.F., C.T. Beck, and S.V. Owen, Is the CVI an acceptable indicator of content validity? Appraisal and recommendations. *Res Nurs Health*, 2007. **30**(4): p. 459-67.
144. Torres-Narvaez, M.R., O.C. Vargas-Pinilla, and E.I. Rodriguez-Grande, Validity and reproducibility of a tool for assessing clinical competencies in physical therapy students. *BMC Med Educ*, 2018. **18**(1): p. 280.
145. Zhou, L.Y., et al., Validity and reliability of the Ocular Motor Nerve Palsy Scale. *Neural Regen Res*, 2018. **13**(10): p. 1851-1856.
146. Carvalho, K.M., et al., Construction and validation of a sleep hygiene booklet for the elderly. *Rev Bras Enferm*, 2019. **72**(suppl 2): p. 214-220.
147. El-Den, S., et al., Content validation of a questionnaire measuring basic perinatal depression knowledge. *Women Health*, 2019. **59**(6): p. 615-630.
148. Castillo-Sierra, D.M., R.V. González-Consuegra, and A. Olaya-Sánchez, *Validez y confiabilidad del cuestionario Florida versión en español*. *Rev Colomb Cardiol*, 2018. **25**(2): p. 131-7.
149. Sánchez, R. and J. Echeverry, Validación de escalas de medición en salud. *Rev Salud Publica*, 2004. **6**(3): p. 302-18.
150. Presser, S., et al., Methods for testing and evaluating survey questions. *Public Opin Q*, 2004. **68**(109-30).

151. Bolarinwa, O.A., Principles and methods of validity and reliability testing of questionnaires used in social and health science researches. *Niger Postgrad Med J*, 2015. **22**(4): p. 195-201.
152. Núñez, D.C. and E.M. Rojas, Uso del model de Rasch para la construcción de tablas de especificaciones: propuesta metodológica aplicada a una prueba de selección universitaria. *Rev Actual Investig Educ*, 2017. **17**(1): p. 1-16.
153. Tennant, A. and P.G. Conaghan, The Rasch measurement model in rheumatology: what is it and why use it? When should it be applied, and what should one look for in a Rasch paper? *Arthritis Rheum*, 2007. **57**(8): p. 1358-62.
154. Seguí Mdel, M., et al., A reliable and valid questionnaire was developed to measure computer vision syndrome at the workplace. *J Clin Epidemiol*, 2015. **68**(6): p. 662-73.
155. Lundstrom, M., et al., Validation of the Spanish Catquest-9SF in patients with a monofocal or trifocal intraocular lens. *J Cataract Refract Surg*, 2016. **42**(12): p. 1791-1796.
156. Boone, W.J. and A. Noltemeyer, Rasch analysis: A primer for school psychology researchers and practitioners. *Cogent Education*, 2017. **4**: p. 1416898.
157. Clark, M., By the numbers: the rationale for Rasch Analysis in placement testing. *Second Language Studies*, 2004. **22**(2): p. 61-90.
158. Boone, W.J., J.R. Staver, and M.S. Yale, *Rasch Analysis in the Human Sciences*. 2014, New York: Springer.
159. Mallinson, T., Why measurement matters for measuring patient vision outcomes. *Optom Vis Sci*, 2007. **84**(8): p. 675-82.
160. Vanhoutte, E.K., et al., *Rasch-ionale for neurologists*. *J Peripher Nerv Syst*, 2015. **20**(3): p. 260-8.
161. Merbitz, C., J. Morris, and J.C. Grip, Ordinal scales and foundations of misinference. *Arch Phys Med Rehabil*, 1989. **70**(4): p. 308-12.
162. Stevens, S.S., On the theory of scales of measurement. *Science*, 1946. **103**: p. 677-80.
163. Thomee, R., et al., Rasch analysis of Visual Analog Scale measurements before and after treatment of Patellofemoral Pain Syndrome in women. *Scand J Rehabil Med*, 1995. **27**(3): p. 145-51.

164. Prieto-Adánez, G. and A. Dias-Velasco, Uso del modelo e Rasch para poner en la misma escala las puntuaciones de distintos tests. *Actualidades en Psicología*, 2003. **19(106)**: p. 5-23.
165. Balparda, K., et al., Rasch development and validation of a new faces scale for measuring pain, and its comparison with a gold standard: the Balparda-Herrera Pain Scale. *Pain Manag*, 2021.
166. Boone, W.J., Rasch Analysis for Instrument Development: Why, When, and How? *CBE Life Sci Educ*. **15(4)**.
167. Prieto, G. and A.R. Delgado, Análisis de un test mediante el modelo de Rasch. *Psicothema*, 2003. **15(1)**: p. 94-100.
168. Cupani, M. and F.D. Cortez, Análisis psicométricos del subset de razonamiento numérico utilizando el Modelo de Rasch. *Revista de Psicología*, 2016. **25(2)**: p. 1-16.
169. Linacre, J.M., What do infit and outfit, mean-square and standardized mean? *Rasch Measurement Transactions*, 2002. **16(2)**: p. 878.
170. Balparda, K., D. Galarreta-Mira, and C.M. Vanegas-Ramírez, Traducción y validación del "Cuestionario para Investigación de Resultados en Queratocono" (KORQ) en población Colombiana. *Arch Soc Esp Oftalmol*, 2020. **[En Prensa]**.
171. Slocum-Gori, S.L. and B.D. Zumbo, Assessing the unidimensionality of psychological scales: using multiple criteria from factor analysis. *Soc Indiic Res*, 2011. **102**: p. 443-61.
172. Balparda, K., et al., Both sub-scales of the "Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire" (KEPAQ) are unidimensional and reliable. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020. **258(10)**: p. 2233-2239.
173. Balparda, K., et al., Both subscales of the Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire have excellent test-retest reliability. *Indian J Ophthalmol*, 2021. **69(9)**: p. 2430-2435.
174. Balparda, K., et al., Development and validation of the "Keratoconus End-Points Assessment Questionnaire" (KEPAQ), a disease-specific instrument for evaluating subjective emotional distress and visual function through Rasch Analysis. *Clin Ophthalmol*, 2020. **14**: p. 1287-96.
175. Romero-Jimenez, M., J. Santodomingo-Rubido, and J.S. Wolffsohn, *Keratoconus: a review*. *Cont Lens Anterior Eye*, 2010. **33(4)**: p. 157-66; quiz 205.

176. Saunier, V., et al., Vision-related quality of life and dependency in French keratoconus patients: Impact study. *J Cataract Refract Surg*, 2017. **43**(12): p. 1582-1590.
177. Kandel, H., K. Pesudovs, and S.L. Watson, *Measurement of Quality of Life in Keratoconus*. *Cornea*, 2019.
178. Mannis, M.J., et al., Keratoconus and Personality-A Review. *Cornea*, 2018. **37**(3): p. 400-404.
179. Tennant, A. and P.G. Conaghan, The rasch measurement model in rheumatology: what is it and why use it? when should it be applied, and what should one look for in a Rasch paper? *Arthritis Rheum*, 2007. **57**(8): p. 1358-62.
180. Andrich, D. and I. Marais, *A Course in Rasch Measurement Theory*. 2019, New York: Springer.
181. Linacre, J.M., Local independence and residual covariance: A study of olympic figure skating ratings. *Journal of Applied Measurement*, 2009. **10**(2): p. 1-13.
182. Pines, A., D.W. Sturdee, and A.H. MacLennan, Quality of life and the role of menopausal hormone therapy. *Climacteric*, 2012. **15**(3): p. 213-6.
183. Tatematsu-Ogawa, Y., et al., The disease burden of keratoconus in patients' lives: comparisons to a Japanese normative sample. *Eye Contact Lens*, 2008. **34**(1): p. 13-6.
184. de Freitas Santos Paranhos, J., et al., Evaluation of the impact of intracorneal ring segments implantation on the quality of life of patients with keratoconus using the NEI-RQL (National Eye Institute Refractive Error Quality of life) instrument. *Br J Ophthalmol*, 2010. **94**(1): p. 101-5.
185. Kymes, S.M., et al., Quality of life in keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 2004. **138**(4): p. 527-35.
186. Aaronson, N.K., Quality of life: what is it? How should it be measured? *Oncology (Williston Park)*, 1988. **2**(5): p. 69-76, 64.
187. Labiris, G., et al., Impact of keratoconus, cross-linking and cross-linking combined with photorefractive keratectomy on self-reported quality of life. *Cornea*, 2012. **31**(7): p. 734-9.
188. Ferrini, E., et al., The Italian version of the Keratoconus Outcomes Research Questionnaire (KORQ): Translation and validation of psychometric properties. *Eur J Ophthalmol*, 2021: p. 11206721211028044.

189. Comins, J.D., et al., Dimensionality of the Knee Numeric-Entity Evaluation Score (KNEES-ACL): a condition-specific questionnaire. *Scand J Med Sci Sports*, 2013. **23**(5): p. e302-12.
190. Aryadoust, V., H.A.H. Tan, and L.Y. Ng, A Scientometric Review of Rasch Measurement: The Rise and Progress of a Specialty. *Front Psychol*, 2019. **10**: p. 2197.
191. Gothwal, V.K., et al., Assessment of the impact of keratoconus on vision-related quality of life. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013. **54**(4): p. 2902-10.
192. Briggs, S.R. and J.M. Cheek, The role of factor analysis in the development and evaluation of personality scales. *Journal of Personality*, 1986. **54**: p. 106-48.

Kepa Balparda, MD, es un Oftalmólogo Subespecialista en Cirugía Refractiva de la Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia) y la Universidad de Valladolid (España). Actualmente se desempeña como miembro del Departamento de Córnea y Cirugía Refractiva de la Clínica de Oftalmología Sandiego y como director de su propia compañía de emprendimiento médico Black Mammoth Surgical.