



Universidad de Valladolid



MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA VISIÓN

TRABAJO FIN DE MÁSTER:

**DESARROLLO DE UN SISTEMA DE ANÁLISIS
AUTOMÁTICO DEL FLUOROGRAMA EN
ORTOQUERATOLOGÍA**

Presentada por Marta Moñivas Vaquero

Dirigida por:
Raúl Martín Herranz

Fecha: 21 de junio de 2023

DECLARACIÓN:

Marta Moñivas Vaquero presenta esta memoria de TFM titulado “*Desarrollo de un sistema de análisis automático del fluorograma en ortoqueratología*” que cuenta con el visto bueno del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del área de salud Valladolid, a fecha de 13 de octubre de 2022 y de la Comisión de Investigación del IOBA a fecha de 29 de septiembre de 2022, tal y como se muestra en los anexos 1 y 2, respectivamente.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, Raúl, por todo el tiempo y dedicación empleada desde el minuto uno, por abrirme las puertas de su consulta, incentivar en mí el pensamiento crítico y ampliar la curiosidad por investigar acerca de prácticas que sirvan para mejorar el desarrollo de nuestra profesión de cara al futuro.

Al IOBA por permitirme el acceso a consulta y a todas sus instalaciones para poder llevar a cabo todas las medidas y mejorar mi experiencia profesional y a todos los profesionales y trabajadores por el trato recibido.

A Conóptica, por prestarnos la licencia de OCULUS con la que hemos podido realizar todo el análisis topográfico.

A los ingenieros de la Escuela Técnica Superior de Ingenieros de Telecomunicación de la UVa que desarrollaron el programa de MatLab gracias al cual se ha podido realizar este TFM.

A mis padres y mi hermano, por acompañarme, apoyarme y empujarme en cada paso que doy.

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. Historia de la Ortoqueratología	8
1.2. Topografía Corneal	9
1.3. Fluorograma	11
1.4. Ortoqueratología en el Control de Miopía	12
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS	13
4. RESULTADOS	16
4.1. Prueba de normalidad, casos descartados y análisis descriptivo	16
4.2. Comparación entre valores de topografía axial y tangencial	18
4.3. Comparación entre las medidas topográficas y las del fluorograma	19
4.4. Modelo de regresión para estimar el diámetro topográfico	21
5. DISCUSIÓN.....	23
6. CONCLUSIONES	25
7. BIBLIOGRAFÍA.....	26
ANEXOS	28
Anexo 1.- Aprobación del CEIm del Área de Salud Valladolid Este.	28
Anexo 2.- Conformidad de la Comisión de Investigación del IOBA.	30

RESUMEN

Objetivo: La ortoqueratología (orto-K) ha mostrado ser eficaz para disminuir la progresión de la miopía adaptando lentes de geometría inversa en régimen de uso nocturno. Para adaptar estas lentes es necesario valorar el fluorograma (zonas de toque central, reserva lagrimal periférica, toque periférico y levantamiento de borde), si bien se recomienda valorar el efecto ortoqueratológico mediante topografía tras su uso al menos una noche. El objetivo de este trabajo es valorar si es posible estimar el efecto ortoqueratológico (diámetro de aplanamiento central) a partir de las medidas del fluorograma.

Material y método: Se han comparado las medidas del diámetro horizontal de las zonas central y medioperiférica nasal y temporal correspondientes al efecto ortoqueratológico medidas en el mapa topográfico axial y tangencial (OCULUS) con las del fluorograma (toque central y reservas lagrimales nasal y temporal) medidas con un algoritmo propio (MatLab) en 80 ojos adaptados con orto-K, proponiendo un modelo de regresión (step-wise) a partir de las medidas del fluorograma y parámetros de las lentes de contacto adaptadas.

Resultados: Las medidas del mapa axial y tangencial (centrales y de la medioperiferia) mostraron diferencias estadísticamente significativas ($P \leq 0,01$). El diámetro topográfico central no correlaciona ($P = 0,08$ con topografía axial y $R^2 = 0,09$, $P = 0,02$ con topografía tangencial) con el diámetro de toque central del fluorograma ($P \leq 0,01$). Tras su ajuste con un modelo de regresión lineal (fluorograma central y zonas de reserva lagrimal nasal y temporal) esta correlación mejoró ($R^2 > 0,24$) estimando el valor topográfico central axial o tangencial ($P > 0,199$). Finalmente se ha mejorado el modelo ($R^2 = 0,41$; $P < 0,01$ para la topografía axial y $R^2 = 0,34$; $P < 0,01$ para la topografía tangencial) que estima un diámetro horizontal de tratamiento similar ($P = 0,82$ para la topografía axial y $P = 0,97$ para la tangencial) introduciendo diferentes variables del fluorograma o las lentes adaptadas.

Conclusiones: El análisis del fluorograma podría permitir estimar el efecto ortoqueratológico, si bien las diferencias entre los valores topográficos axiales y tangenciales sugieren que es necesaria más investigación para determinar que mapa topográfico emplear en la valoración del efecto ortoqueratológico. También es necesario validar los modelos encontrados (nueva muestra) y optimizar y automatizar el análisis del fluorograma que permitirá disponer de datos objetivos para futuros estudios y/o ensayos clínicos.

Palabras clave: Ortoqueratología, efecto topográfico, análisis objetivo del fluorograma.

ABSTRACT

Aim: Orthokeratology is an effective procedure to control myopia progression overnight wearing reverse geometry gas permeable contact lenses. Fitting these lenses, it is necessary to assess fluorescein pattern (central bearing, tear reservoir, mid-peripheral bearing and edge lift) is compulsory in clinical practice to fit reverse geometry contact lenses, although it is recommended to assess topographical orthokeratological effect after at least one night's use. The objective of this work is to assess if it is possible to estimate the orthokeratological effect (central flattening diameter) with fluorogram pattern measurements.

Materials and methods: Horizontal diameter of the central and midperipheral nasal and temporal axial and tangential topographical maps (OCULUS) corresponding with the orthokeratological effect were compared with those of the fluorogram (central bearing and nasal and temporal tear reservoir) measured with an own algorithm (MatLab) in 80 eyes fitted with ortho-K. A regression model (step-wise) based on the fluorogram's measurements and parameters of the adapted contact lenses was proposed.

Results: Axial and tangential map measurements (central and midperiphery) showed statistically significant differences ($P \leq 0,01$). Central topographic diameter does not correlate ($P = 0,08$ with axial topography and $R^2 = 0,09$; $P = 0,02$ with tangential topography) with central touch fluorescein pattern diameter ($P \leq 0,01$). A linear regression model (central fluorogram and nasal and temporal tear reservoir zones) improved this correlation ($R^2 > 0,24$) to estimate axial or tangential central topographic diameter ($P > 0,199$). Finally, the model has been improved ($R^2 = 0,41$; $P < 0,01$ for axial topography and $R^2 = 0,34$; $P < 0,01$ for tangential topography), estimating a similar treatment's horizontal diameter ($P = 0,82$ for axial topography and $P = 0,97$ for tangential topography) with different variables from the fluorescein pattern and fitted contact lenses.

Conclusions: Fluorescein pattern analysis could help to estimate the orthokeratology effect, although the differences between axial and tangential topographic values suggest that further research is needed to determine which topographic map should be used in orthokeratology effect assessment. It is also necessary to validate the found models (with new sample in prospective design study) and to optimise and automatise the analysis of fluorescein pattern, which could provide objective data for future studies and/or clinical trials.

Keywords: Orthokeratology, topographical effect, objective fluorescein pattern assessment.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Historia de la ortoqueratología.

La ortoqueratología es una técnica reversible en la que mediante el uso nocturno de lentes de contacto de geometría inversa permite realizar un aplanamiento de la córnea central que compensa la refracción miópica del paciente durante el día¹ y que también ha demostrado ser eficaz para controlar la progresión de la miopía.²

Los comienzos de esta técnica se pueden situar en torno a 1962, cuando Jessen describió lo que denominó “orthofocus” tras observar que con el uso diario de lentes de contacto rígidas de polimetilmetacrilato (PMMA) se deformaba la córnea permitiendo que el paciente miope viera con claridad al retirar las lentes de contacto.² En los años 70-80 se acuñó el término ortoqueratología convencional, para referirse al uso de lentes durante el día, que conseguía una discreta reducción de la miopía por lo que poco a poco fue perdiéndose el interés en esta técnica, además de inducir astigmatismo principalmente por el descentramiento de la lente.²

El diseño de lentes de contacto de geometría inversa, con un radio central más plano que el corneal y un radio de las bandas periféricas menor que el radio de la zona óptica, permitió retomar esta técnica a principios de los años 90. En ese momento se denominó ortoqueratología acelerada ya que acortaba significativamente el tiempo necesario para disminuir la miopía, si bien en la práctica profesional se mantenía el uso diurno de las lentes de contacto. En la primera década de los 2000, los avances en topografía corneal y en materiales de alta permeabilidad al oxígeno (Dk/t) posibilitó el uso durante las horas de sueño de estas lentes (uso nocturno), manteniendo una buena visión a lo largo del día, y la técnica pasó a denominarse ortoqueratología nocturna o simplemente orto-K.² Finalmente, en la última década se ha demostrado que esta técnica ralentiza la progresión de la miopía¹ lo que ha popularizado su uso en población pediátrica con miopías leves o moderadas.

Actualmente, las lentes permeables al gas de geometría inversa constan de tres radios de curvatura principales que definen cuatro zonas relevantes en el fluorograma de adaptación (si bien algunos fabricantes permiten fabricar lentes con más radios de curvatura)³:

- **Curva base:** presenta un radio más plano que el radio corneal central con el objetivo de aplanar la zona central corneal disminuyendo su potencia refractiva. Define la zona central de “toque” en el fluorograma (Figura 1 derecha A) al situar la lente de contacto muy próxima a la córnea impidiendo la entrada de fluoresceína entre lente y córnea. Debido a este aplanamiento central se crea una zona de encorvamiento en la zona medio- periférica de la córnea⁴ (Figura 1 derecha B).
- **Curva de alineamiento** con un radio menor que el radio de la curva base que facilita que la lente quede bien asentada, estable y centrada. Definen la zona de apoyo periférico (Figura 1 derecha C).
- **Curva de levantamiento periférico**, con un radio más plano que el de las curvas de alineamiento permiten elevar ligeramente la periferia de la lente para facilitar un mínimo intercambio lagrimal.

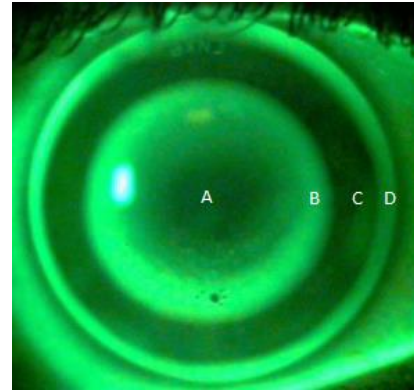
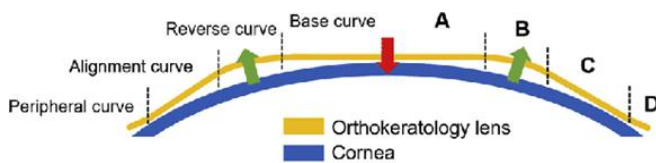


Figura 1.- Representación de las diferentes zonas corneales que proporcionan las distintas curvaturas de una lente de geometría inversa (izquierda) y su correspondencia con las zonas del fluorograma (derecha). (A) representa el toque central que da lugar al aplanamiento del ápex corneal, (B) representa la zona de reserva lagrimal donde se produce el encorvamiento medio-periférico, (C) representa el toque periférico en el que los radios de la lente y la córnea están alineados y, finalmente (D) corresponde con el levantamiento de borde. Imagen izquierda tomada de Vincent et al. ² y la imagen derecha corresponde a un fluorograma de un paciente con un equivalente esférico de -2,50 D.

1.2. Topografía corneal.

La topografía corneal representa las características de la superficie de la córnea mediante el uso de diferentes algoritmos, principalmente a partir de imágenes de discos de Plácido reflejadas en la superficie corneal anterior. Permite diagnosticar y monitorizar la evolución de diferentes patologías corneales, evaluar al paciente en cirugía refractiva tanto previa como posteriormente al tratamiento, y también es ampliamente usada en la adaptación de lentes de contacto, principalmente en pacientes con córneas irregulares o en tratamientos de ortoqueratología.⁵

Existen diferentes tecnologías con aplicación clínica, desde la clásica topografía corneal (basada en el análisis de discos de Plácido reflejados en la superficie anterior de la córnea) útil para analizar la superficie anterior corneal, hasta las tomografías corneales (que analizan secciones corneales obtenidas mediante diversas tecnologías, como cámaras de Scheimpflug, tomografía de coherencia óptica, etc.) que también permiten estudiar la superficie posterior corneal además de la anterior.⁶

En general mediante topografía o tomografía corneal se pueden obtener numerosos mapas de resultados entre los que destacan⁷:

- **Mapa axial:** calcula los radios de curvatura de cada punto de la superficie corneal considerando que su centro de curvatura se sitúa en el eje óptico.
- **Mapa tangencial:** calcula los radios de curvatura sin suponer que su centro de curvatura tenga que situarse sobre el eje óptico, asumiendo que el centro de curvatura estará en la normal a la tangente que pasa por cada punto de la superficie corneal. Permite mostrar diferencias de curvatura locales con mayor detalle que el mapa axial.

- Mapa de elevación: compara cada punto corneal con una superficie de referencia representando las zonas elevadas con colores cálidos y las deprimidas con colores fríos. Dependiendo de la superficie de referencia que se escoja se reflejarán distintos detalles, si se elige una esfera se apreciará más marcada la irregularidad corneal que si se elige un elipsoide que se adapte mejor a esa córnea. En general, se considera que los mapas obtenidos con tomógrafos corneales son más útiles en la clínica que los obtenidos con topógrafos de Plácido que se basan en algoritmos menos precisos para estimar la elevación.
- Mapa paquimétrico: muestra el espesor corneal en cada punto de la superficie corneal. Solo son posibles con tomógrafos corneales.
- Mapa refractivo: representa la potencia corneal en cada uno de sus puntos.

El uso de la topografía corneal en ortoqueratología es muy útil en diferentes situaciones clínicas. Por ejemplo, en la consulta previa a la prescripción de las lentes de contacto para analizar la idoneidad del paciente, es relevante para el cálculo de los parámetros de la lente a adaptar (definición de los radios de curvatura y diámetros de zona óptica, total de la lente, etc.) y también, durante el proceso de adaptación para valorar si el efecto ortoqueratológico es el deseado (cantidad de aplanamiento central, presencia de descentramientos, etc.) y finalmente, también permite el seguimiento de los pacientes para monitorizar los cambios en la topografía corneal.⁵

La topografía clásica que se obtiene en un paciente usuario de lentes de geometría inversa se muestra en la Figura 2 y suele denominarse en “ojo de buey”⁸, ya que muestra una zona más o menos circular en la zona central de aplanamiento, representada con colores fríos, rodeada de un anillo de mayor curvatura que se muestra con colores cálidos en la zona medio-periférica corneal.

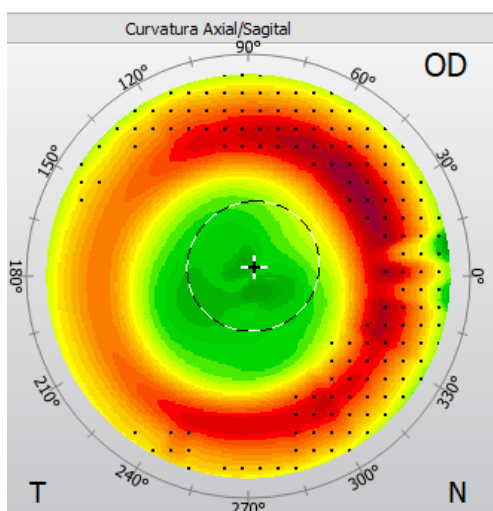


Figura 2.- Topografía típica en patrón de “ojo de buey” en ortoqueratología correspondiente a un paciente miope de equivalente esférico de 3,50 D.

1.3. Fluorograma.

La realización e interpretación del fluorograma es una de las pruebas básicas en la técnica de orto-K, ya que permite valorar el ajuste entre las diferentes zonas de la lente y la curvatura corneal.⁹ Se evalúa de forma subjetiva por parte del profesional instilando fluoresceína sódica y explorando, normalmente con la lámpara de hendidura bajo luz azul cobalto que se mejora con un filtro amarillo (Figura 1 derecha). Permite determinar la idoneidad de la adaptación, aunque suele ser necesario esperar a analizar el cambio topográfico tras la primera noche de uso para poder determinar si la adaptación es aceptable o si es preciso modificar algún parámetro para mejorarla. Su valoración se realiza de forma subjetiva, si bien el Grupo de Investigación en Optometría del IOBA ha desarrollado junto al Grupo de Ingeniería Biomédica de la UVa una herramienta para la medida del fluorograma que ha mostrado buena repetibilidad y acuerdo entre profesionales.¹⁰

La fluoresceína es una molécula que consigue su excitación máxima con luz de una longitud de onda entre los 465 y 490 nm¹¹ y tiene un tamaño aproximado de 20 μm . De manera que al teñir la película lagrimal post lente cuanto mayor fluorescencia haya mayor será la distancia entre la córnea y la lente. Si el espesor de la película de lágrima post lente es menor de 20 μm , se suele apreciar una zona sin fluorescencia (zona negra) que usualmente se denomina “zona de toque” aun cuando la lente de contacto realmente no tiene que contactar con la superficie corneal anterior.^{2,9}

El fluorograma esperado en orto-K se representa en la Figura 1 derecha y muestra la relación entre las curvas de la lente y su alineamiento con la superficie corneal anterior. La zona central (A) representa la zona de toque central o de aplanamiento corneal que se espera por situar la zona central de la lente muy cerca del ápex corneal (Figura 1 izquierda A) de manera que no es posible que entre la fluoresceína en el menisco lagrimal situado entre la lente y la córnea y por ese motivo, se aprecia una completa ausencia de fluorescencia (Figura 1 derecha A). El objetivo es conseguir el aplanamiento de la zona central corneal. Anexo a esta, se aprecia la zona de reserva lagrimal (representada en la Figura 1 derecha B) en la que la superficie posterior de la lente se aleja de la superficie anterior corneal a medida que se aleja del ápex corneal (Figura 1 izquierda B) permitiendo que se acumule el menisco lagrimal con fluoresceína entre la lente y la córnea lo que facilita un aumento en la fluorescencia que se aprecia en el fluorograma como un anillo verde intenso (Figura 1 derecha B). Seguidamente se encuentra la zona de alineamiento periférico (Figura 1 izquierda C) que se corresponde con el radio periférico de la lente (más curvo que el radio base) lo que favorece que se acerque a la superficie corneal impidiendo que se acumule fluoresceína en el menisco lagrimal entre lente y córnea, por lo que se aprecia en el fluorograma como un anillo oscuro o también llamado de toque periférico (Figura 1 derecha C). Finalmente, la zona del levantamiento de borde de la lente (Figura 1 izquierda D) se corresponde con un radio de la lente mayor que provoca que la superficie de la lente se aleje de la córnea permitiendo el acúmulo de fluoresceína en el menisco lagrimal que se aprecia como un anillo periférico fluorescente (Figura 1 derecha D).

Se hipotetiza que esta adaptación induce cambios en el espesor epitelial corneal motivados por fuerzas hidráulicas creadas por la lágrima situada entre la lente y la córnea, de

manera que en el centro se produciría una fuerza positiva que disminuiría el espesor epitelial, mientras que en la zona de la reserva lagrimal se crearía una fuerza negativa que lo engrosaría, de tal forma que se produce un aplanamiento de la curvatura central y un encorvamiento en la medio-periferia^{2,12,13} que se muestra en la topografía con el patrón típico de ojo de buey (Figura 2).

1.4. Ortoqueratología en el control de miopía.

La miopía es un error refractivo del ojo en el cual los pacientes ven borroso en distancias lejanas por un exceso de potencia refractiva de los dioptrios oculares.⁷ Su etiología es multifactorial, destacando la genética (principalmente raza y antecedentes familiares) y diferentes factores ambientales (tiempo de trabajo en visión próxima, tareas al aire libre, etc.).¹⁴ Su prevalencia está aumentando significativamente situándose entre el 20-50% en Europa y Estados Unidos, pero alcanzando el 70-80% en Asia oriental.¹⁵

Este aumento de su prevalencia y el hecho de que la miopía patológica se relacione con un mayor riesgo de comorbilidad al presentar patologías oculares como desprendimiento de retina, retinopatía miópica, cataratas precoces o glaucoma^{15,16} ha motivado un aumento del interés en esta técnica para disminuir la progresión de la miopía en población pediátrica.

La hipótesis que explica la eficacia de la orto-K en el control de la miopía es que el desenfoque miópico periférico provocado por el encorvamiento corneal en la zona medio-periférica permite disminuir el crecimiento de la longitud axial del ojo que provoca la miopía, tal y como se ha demostrado en modelos animales de miopía y en estudios clínicos o meta-análisis.^{15,16}

Por tanto, el objetivo de este trabajo es valorar la correlación entre las medidas del meridiano horizontal del fluorograma en ortoqueratología y el cambio topográfico para valorar la aplicación del algoritmo de medida del fluorograma en orto-K como herramienta de análisis del fluorograma en la práctica clínica para estimar el cambio topográfico ortoqueratológico.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La hipótesis de este trabajo es que la medida objetiva del fluorograma correlaciona con el cambio topográfico en ortoqueratología.

El principal objetivo de este trabajo es determinar la relación entre los parámetros del fluorograma y los cambios topográficos producidos por las lentes de geometría inversa en orto-K.

Los objetivos específicos de este trabajo son:

1. Comparar las diferencias entre los mapas de topografía corneal axial o tangencial del cambio topográfico (aplanamiento central y encorvamiento medio-periférico) en orto-K.
2. Comparar la anchura horizontal central del fluorograma con el diámetro horizontal de aplanamiento central topográfico axial y tangencial.

3. Comparar la anchura horizontal central y las reservas lagrimales nasal y temporal del fluorograma con el diámetro horizontal de aplanamiento central topográfico axial y tangencial.
4. Determinar un modelo que permita estimar la anchura horizontal de la zona de aplanamiento topográfico corneal a partir de los datos de las lentes adaptadas y características del fluorograma.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo de series de casos en el que se han analizado las topografías y fluorogramas de los pacientes adaptados con la técnica de orto-K (lentes de contacto Seefree, Conóptica, España) en la consulta del Grupo de Optometría del IOBA desde el 1 de enero de 2019 hasta el 31 de diciembre de 2022.

Las topografías se realizaron con el topógrafo de reflexión Allegro Topolyzer Vario (versión 1.76r72 FW1.19(4)(2), ALCON-OCULUS, España) y se analizaron con el software OCULUS (versión 6.09r46) determinando el cambio topográfico producido entre la topografía previa y la topografía tras 4-6 semanas de uso de lentes de orto-K. Se empleó el mapa diferencial axial (Figura 3) y tangencial para medir el diámetro horizontal de aplanamiento central mediante la distancia entre los puntos nasales y temporales en los que la diferencia topográfica es nula (representados en la Figura 3 como puntos P2 y P3). Igualmente se midió la anchura horizontal de la zona de encorvamiento medio-periférico nasal y temporal, determinado desde los puntos P2 y P3 hasta las zonas en las que el cambio topográfico volvió a ser nulo (representado por los puntos P1 y P4 en la Figura 3). El programa del topógrafo muestra las distancias en milímetros. Además, se empleó el mapa refractivo para anotar el cambio en la refracción (aplanamiento refractivo) en el ápex corneal.

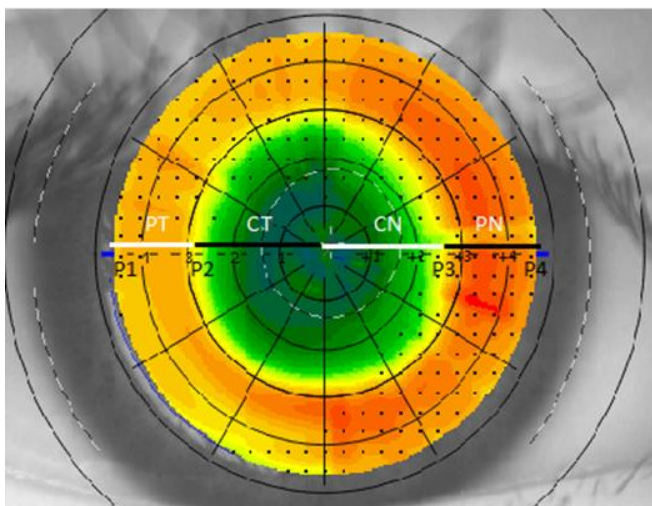


Figura 3.- Topografía axial comparativa del mes en la que se muestran las diferentes zonas del moldeo corneal, siendo PT: periferia temporal, CT: centro temporal, CN: centro nasal y PN: periferia nasal. P1: fin del encorvamiento medio-periférico temporal, P2: fin de la zona central temporal, P3: fin de la zona central nasal y P4: fin del encorvamiento medio-periférico nasal.

El análisis del fluorograma se realizó con los registros multimedia de cada paciente (vídeo en formato AVI), grabados en el momento de la adaptación de la lente (Lámpara de hendidura SL4 con luz azul y filtro amarillo con el programa Imagenet de Topcon). Se empleó el programa VLC media player (versión 3.0.18) seleccionando el mejor fotograma del fluorograma que fue exportado en formato JPG para su lectura con un programa propio¹⁰ en MatLab (versión R2022b).

El procedimiento de análisis del fluorograma con el programa MATLAB es el siguiente:

- 1º. Se obtiene el canal del verde.
- 2º. Se redimensiona la imagen para reducir el tiempo de procesamiento.
- 3º. Se obtiene la altura de la imagen redimensionada.
- 4º. Se reprocesa de nuevo la imagen para corregir la iluminación local y disminuir el ruido local.
- 5º. Se maximiza el contraste.
- 6º. Se obtiene el perfil de intensidad.
- 7º. Se calcula la derivada del perfil de intensidad, mostrando los bordes de la imagen y corrigiendo el pequeño ruido resultante de hacer la derivada.
- 8º. Se hallan los picos de cambio de intensidad y se seleccionan los 8 correspondientes con las zonas principales del fluorograma.

Se anotaron los 8 puntos correspondientes a las distancias de las diferentes zonas del fluorograma en su meridiano horizontal (expresados en píxeles) como se muestra en la Figura 4 y se convirtió la distancia de píxel a milímetros a partir del valor del diámetro de la lente de contacto facilitado por el fabricante.

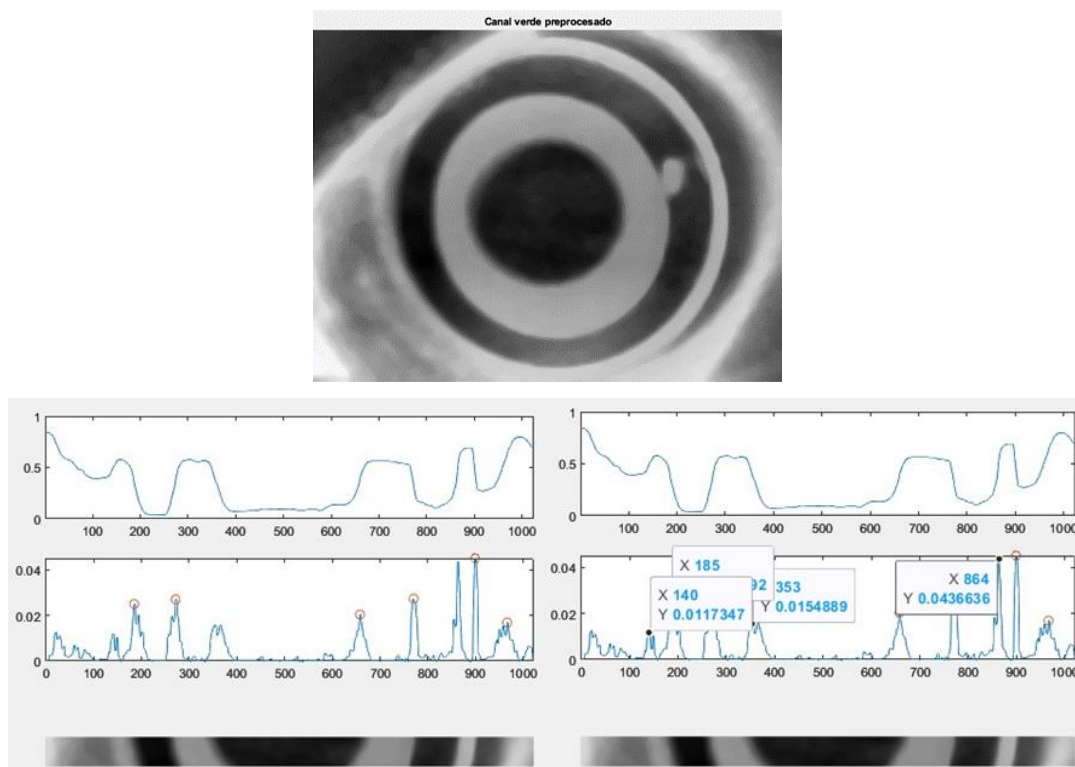


Figura 4.- La imagen superior corresponde a un fluorograma con el canal de verde procesado por el algoritmo de MATLAB. En las imágenes inferiores, se muestran en las gráficas superiores el perfil de intensidad del fluorograma en el meridiano horizontal; en las gráficas centrales el resultado tras hacer la derivada del patrón de intensidad y donde se marcan los cambios de intensidad que permiten identificar las partes principales del fluorograma y finalmente en la imagen inferior, se muestra el meridiano horizontal del fluorograma. En la imagen inferior derecha, se representan los píxeles a los que se encuentra cada pico de intensidad que permiten calcular las dimensiones del fluorograma.

Análisis estadístico.

Los registros de los pacientes (datos demográficos, refractivos y parámetros de las lentes de contacto adaptadas) así como las medidas de las distancias en el meridiano horizontal tanto de la topografía de la zona de aplanamiento central y del encorvamiento medio-periférico nasal y temporal, como del fluorograma (toque central y zonas de reserva lagrimal nasal y temporal del fluorograma) se registraron en una hoja Excel (Versión 2304) para su posterior análisis estadístico con el programa SPSS (versión 24 para Mac).

Se determinó la normalidad de los datos mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los datos descriptivos se presentan como la media \pm la desviación estándar y el intervalo de confianza al 95%.

Se compararon las distancias obtenidas mediante topografía axial y la tangencial para cada zona topográfica, con el fin de observar las diferencias que hay entre ambas y ver si alguna de las dos sería más fiable a la hora de analizar el efecto tras orto-K, mediante la T de Student para datos pareados o el test de rangos de Wilcoxon en función de la normalidad de las variables. Igualmente se realizó un modelo de regresión lineal para determinar el grado de correlación entre las mediciones obtenidas con ambos mapas topográficos para la zona de aplanamiento central y las de encorvamiento nasal y temporal, determinando el coeficiente de correlación R^2 .

También se compararon las medidas del ancho de la zona central de tratamiento medido con el mapa topográfico axial y tangencial con el ancho del toque central del fluorograma medido con el algoritmo de MatLab con la T de Student para datos pareados para las variables que siguieron una distribución normal y con la prueba de rangos de Wilcoxon para aquellas que no tenían una distribución normal, tomando un valor de $P < 0,05$ como diferencias estadísticamente significativas. También se determinó el coeficiente de correlación (R^2) entre la medida de la zona central de tratamiento topográfica con el ancho del toque central del fluorograma, tomando un valor de $P < 0,05$ como correlación lineal estadísticamente significativa.

Finalmente se realizó un modelo de regresión lineal para determinar si el valor del ancho de la zona topográfica central (axial o tangencial) se podría estimar a partir de las mediciones de las diferentes zonas del fluorograma (zona de toque central más reservas lagrimales nasal y temporal) mediante una ecuación de ajuste lineal, ya que se espera que todas ellas estén relacionadas con el aplanamiento corneal que se logra en orto-K, como sugiere el esquema de la Figura 5. Se determinó la diferencia entre el ancho de la zona central topográfica con la estimada mediante el modelo de regresión lineal tomando un valor de $P < 0,05$ como diferencias estadísticamente significativas.



Figura 5.- Esquema de una lente de contacto de geometría inversa sobre la córnea y a la derecha el resultado del aplanamiento corneal que produce tras su uso.

4. RESULTADOS

4.1. Prueba de normalidad, casos descartados y análisis descriptivo.

Todos los valores medidos con las topografías, tanto con mapas axiales como tangenciales mostraron una distribución normal ($P > 0,07$; prueba Kolmogorov-Smirnov), mientras que las mediciones de las zonas del fluorograma no ($P < 0,04$; prueba Kolmogorov-Smirnov) excepto las zonas de reserva lagrimal nasal y temporal y el toque periférico nasal ($P > 0,05$, prueba Kolmogorov-Smirnov).

Se han revisado las historias clínicas de 80 ojos de 40 pacientes adaptados con lentes de geometría inversa, de los cuales hubo que descartar 11 ojos por falta de vídeos del fluorograma, 2 por ser una adaptación en un paciente post cirugía LASIK y 13 debido a la imposibilidad de delimitar los anchos de las distintas zonas, ya sea en la topografía o en el fluorograma, (por calidad insuficiente de las topografías o las imágenes clínicas).

Por tanto, finalmente se han analizado los datos de 54 ojos, (un 67,5% del número inicial) correspondientes a 29 pacientes con una media de edad de $19,24 \pm 8,70$ años (rango de 7 a 41 años), de los cuales el 48% fueron hombres ($P = 0,785$), y una refracción esférica de $-2,87 \pm 1,12$ D (rango de -5,50 a 0,00 D) con un cilindro medio de $-0,93 \pm 0,53$ D (rango de -2,25 a -0,50 D). Los diámetros de las lentes de contacto adaptadas se resumen en la Tabla 1.

Los datos correspondientes al cambio topográfico medido con los mapas de las topografías axial y tangencial se muestran en la Tabla 2. La Tabla 3 resume los valores de las distancias correspondientes al fluorograma.

Tabla 1.- Diámetros de las lentes de geometría inversa (Seefree, Conóptica, España) adaptadas en este estudio. Se muestran el valor de la media \pm desviación estándar y rango. Ø Zona 1 corresponde al diámetro de zona óptica más las bandas periféricas.

	Media \pm SD (mm)	Rango (mm)
Ø Total	11,06 \pm 0,31	10,50 a 11,80
Ø Zona óptica	6,36 \pm 0,39	5,50 a 7,50
Ø Zona 1	7,78 \pm 0,38	7,00 a 8,80

Tabla 2.- Resumen de las distancias correspondientes al cambio topográfico tras orto-K. Se muestra el valor medio \pm desviación estándar, intervalo de confianza del 95% y rango de los anchos de la zona central y de las zonas medio periféricas nasal y temporal, medidos con la topografía axial y tangencial. M= Media, SD= Desviación estándar, IC95%= intervalo de confianza al 95%.

		M \pm SD (mm)	IC 95% (mm)	Rango (mm)
Aplanamiento central	Axial	5,64 \pm 0,54	5,50 a 5,79	4,38 a 7,22
	Tangencial	3,48 \pm 0,47	3,35 a 3,61	2,71 a 4,87
	P valor	<0,01	-	-
Medio periferia nasal	Axial	1,54 \pm 0,45	1,42 a 1,66	0,54 a 2,50
	Tangencial	1,69 \pm 0,34	1,60 a 1,78	0,68 a 2,50
	P valor	0,01	-	-
Medio periferia temporal	Axial	1,08 \pm 0,45	0,95 a 1,20	0,39 a 2,34
	Tangencial	1,65 \pm 0,26	1,58 a 1,72	0,54 a 2,24
	P valor	<0,01	-	-

Tabla 3.- Resumen de las distancias correspondientes al fluorograma. Se muestra el valor medio \pm desviación estándar, intervalo de confianza del 95% y rango de los anchos de cada zona medidos en el meridiano horizontal del fluorograma. M= Media, SD= Desviación estándar, IC95%= intervalo de confianza al 95%.

	M \pm SD (mm)	IC 95% (mm)	Rango (mm)
Toque central	3,98 \pm 0,86	3,75 a 4,22	2,37 a 5,61
Reserva lagrimal nasal	1,60 \pm 0,51	1,46 a 1,74	0,60 a 2,78
Reserva lagrimal temporal	1,48 \pm 0,50	1,34 a 1,62	0,38 a 2,59
Alineamiento periférico nasal	1,59 \pm 0,27	1,51 a 1,66	1,13 a 2,46
Alineamiento periférico temporal	1,46 \pm 0,36	1,36 a 1,56	0,79 a 2,37
Levantamiento de borde nasal	0,50 \pm 0,19	0,45 a 0,55	0,19 a 1,06
Levantamiento de borde temporal	0,45 \pm 0,15	0,41 a 0,49	0,26 a 1,13

4.2. Comparación entre valores de topografía axial y tangencial.

Se ha encontrado una buena correlación ($R^2=0,60$; $P<0,01$) entre los valores del diámetro de aplanamiento central medido con el mapa topográfico axial (mapa diferencial previo y post orto-K) y los medidos con el mapa topográfico tangencial (Figura 6 izquierda), si bien la zona de aplanamiento central es $2,16 \pm 0,34$ mm mayor ($P<0,01$) al medirla con el mapa axial (Figura 6 derecha).

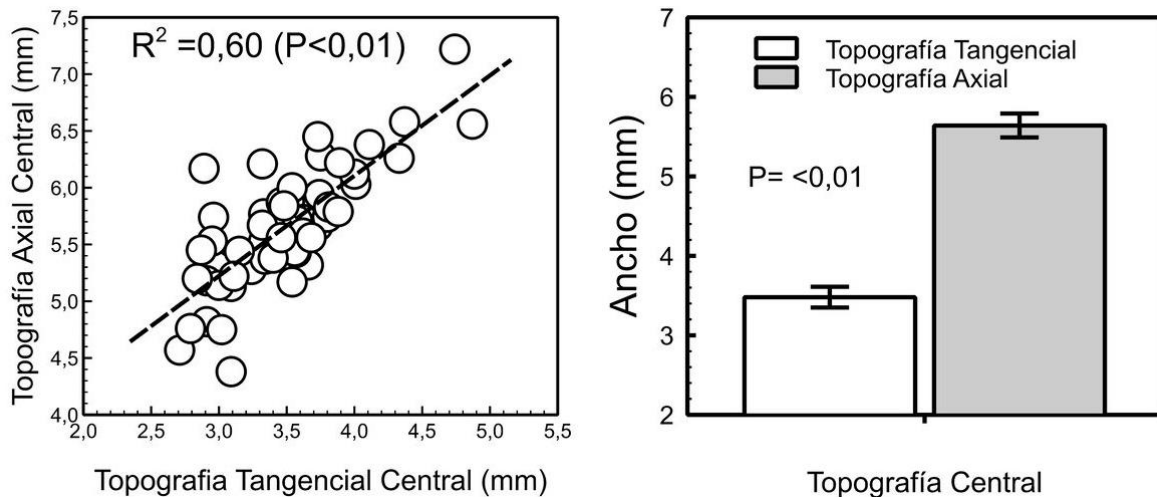


Figura 6- Comparación entre las medidas del diámetro horizontal de la zona central de aplanamiento medida con el mapa axial y el tangencial. A la izquierda se muestra la correlación lineal entre ambas medidas y a la derecha el histograma muestra la diferencia entre la medida de ambos mapas.

Las medidas de la zona de encorvamiento nasal también muestran una relación lineal significativa ($R^2=0,21$; $P<0,01$) representada en la Figura 7 izquierda, siendo la medida obtenida con el mapa topográfico axial estadísticamente menor ($-0,15 \pm 0,42$ mm, $P=0,01$) que la obtenida con el mapa tangencial (Figura 7 derecha).

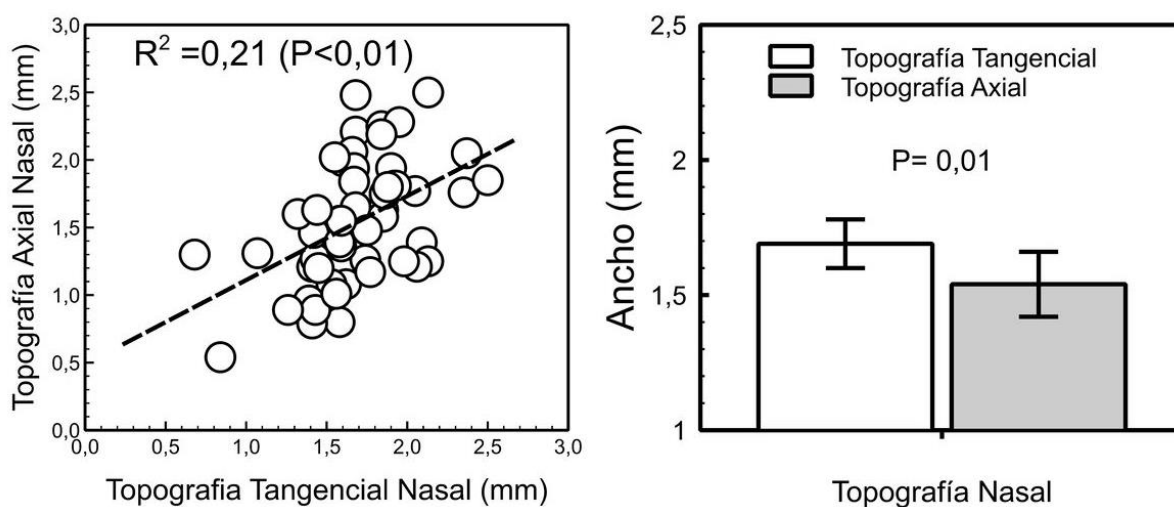


Figura 7.- Comparación entre las medidas del ancho de la zona de encorvamiento nasal medidas con el mapa topográfico axial y el tangencial. A la izquierda se muestra la correlación lineal entre ambas medidas y a la derecha el histograma muestra la diferencia entre las medidas de ambos mapas.

Por su parte, la zona de encorvamiento temporal muestra un patrón diferente al no mostrar una relación lineal entre los valores medidos con la topografía axial y la tangencial ($R^2=0,08$; $P=0,34$), si bien los valores medidos con el mapa topográfico tangencial son estadísticamente mayores ($+0,57 \pm 0,49$ mm, $P<0,01$) a los medidos con el mapa axial (Figura 8 derecha).

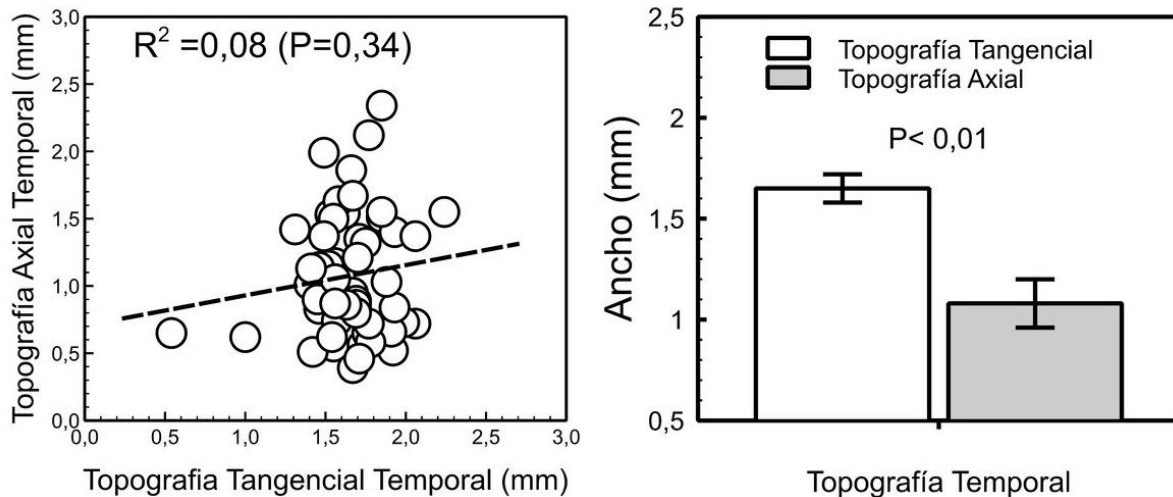


Figura 8.- Comparación entre las medidas del ancho de la zona de encorvamiento temporal medidas con el mapa topográfico axial y el tangencial. A la izquierda se muestra la ausencia de correlación lineal entre ambas medidas y a la derecha el histograma refleja la diferencia entre las medidas de ambos mapas.

4.3. Comparación entre las medidas topográficas y las del fluorograma.

Se ha encontrado una baja correlación entre el diámetro horizontal de la zona de tratamiento medido en el mapa topográfico axial con el diámetro de toque central medido en el fluorograma ($R^2=0,04$, $P=0,08$; Figura 9 arriba izquierda) de manera que el diámetro medido en el mapa topográfico axial es estadísticamente mayor ($1,66 \pm 0,90$ mm, $P<0,01$) al diámetro de la zona de toque central del fluorograma (Figura 9 arriba derecha). Sin embargo, después de estimar el valor con el modelo de regresión lineal a partir de los valores del fluorograma (toque central y reserva lagrimal nasal y temporal) se encuentra una correlación lineal estadísticamente significativa ($R^2=0,26$, $P<0,01$; Figura 9 abajo izquierda) que permite estimar el valor de la zona de tratamiento ($P=0,995$; Figura 9 abajo derecha).

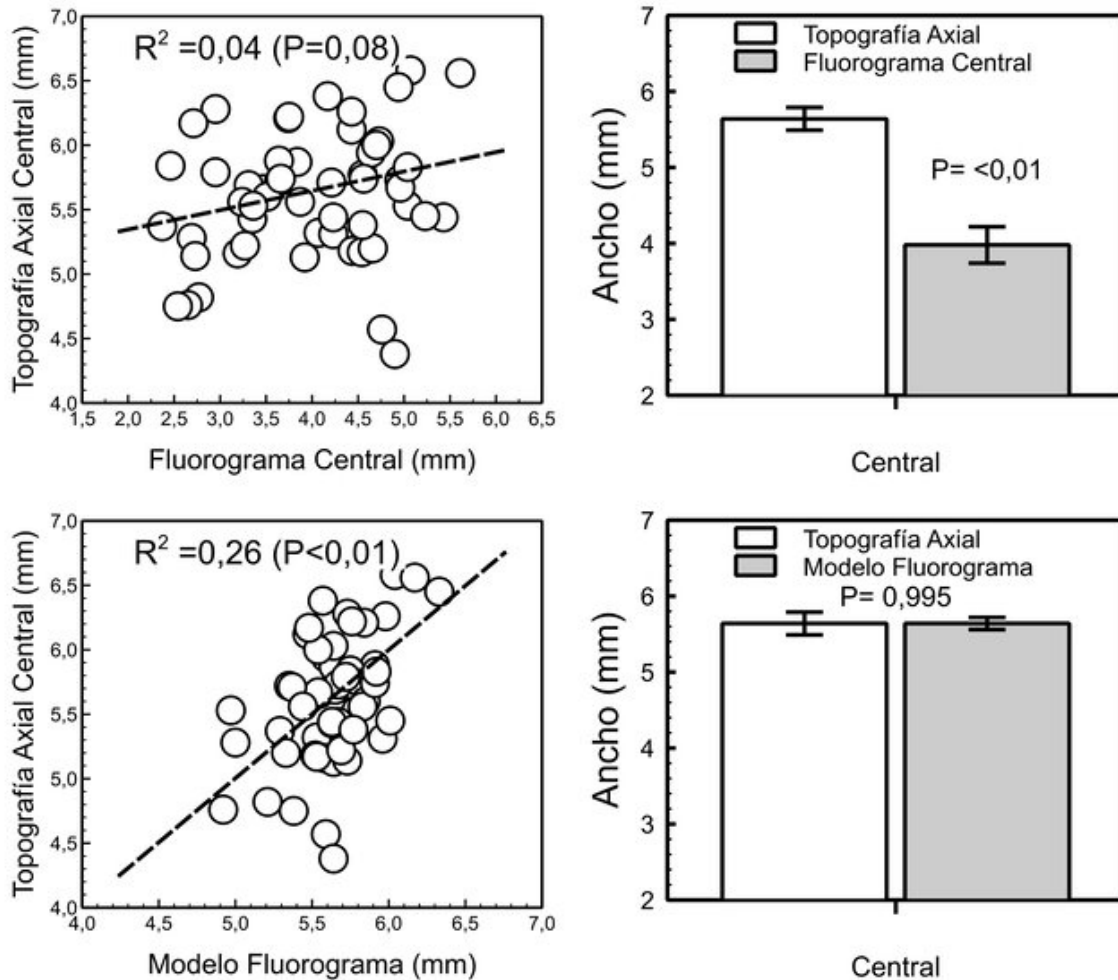


Figura 9.- Comparación del diámetro horizontal de la zona de aplanamiento central medido con el mapa topográfico axial con los valores del fluorograma. Arriba izquierda se muestra la correlación entre la zona central topográfica y el toque central del fluorograma. Arriba derecha se comparan los anchos centrales topográficos y toque central del fluorograma. Abajo izquierda se muestra la correlación entre la zona central topográfica y la estimada a partir de un modelo de regresión lineal con los datos de toque central más las reservas lagrimales nasal y temporal del fluorograma (modelo fluorograma). Abajo derecha se muestra la comparación del ancho central topográfico con el estimado por el modelo fluorograma.

Por su parte, el diámetro horizontal de la zona de tratamiento medido en el mapa topográfico tangencial muestra una débil correlación lineal ($R^2=0,09$, $P=0,02$) con el diámetro de toque central medido en el fluorograma (Figura 10 arriba izquierda). Sin embargo, en este caso el diámetro medido en el mapa topográfico tangencial es estadísticamente menor ($-0,51 \pm 0,84$ mm, $P < 0,01$) al diámetro de la zona de toque central del fluorograma (Figura 10 arriba derecha). Al igual que ocurre con los valores topográficos axiales, después de estimar el valor con el modelo de regresión lineal a partir de los valores del fluorograma (toque central y reserva lagrimal nasal y temporal) mejora la correlación lineal ($R^2=0,24$, $P < 0,01$; Figura 10 abajo izquierda) que permite estimar el valor de la zona de tratamiento ($P=0,199$; Figura 10 abajo derecha).

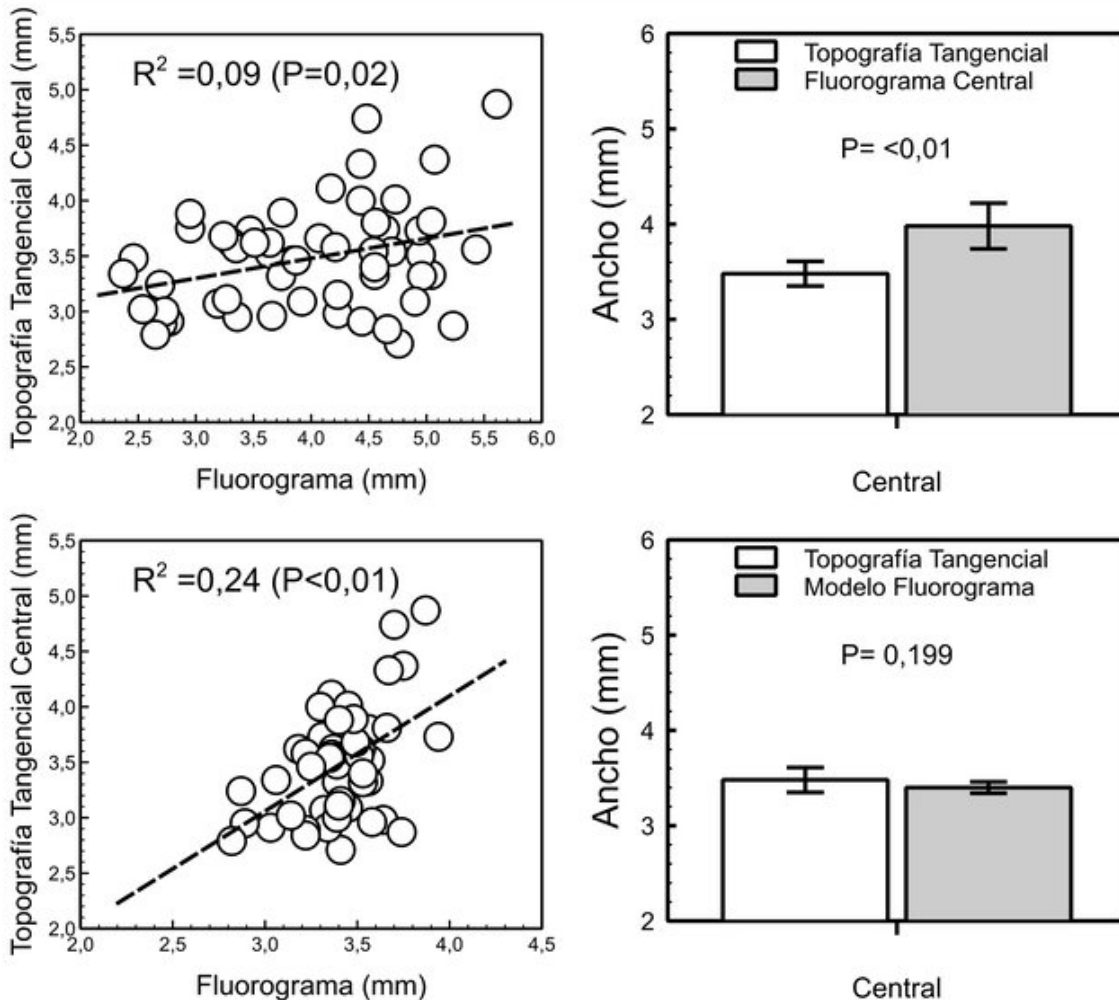


Figura 10.- Comparación del diámetro horizontal de la zona de aplanamiento central medido con el mapa topográfico tangencial con los valores del fluorograma. Arriba izquierda se muestra la correlación entre la zona central topográfica y el toque central del fluorograma. Arriba derecha se comparan los anchos centrales topográficos y toque central del fluorograma. Abajo izquierda se muestra la correlación entre la zona central topográfica y la estimada a partir de un modelo de regresión lineal con los datos de toque central más las reservas lagrimales nasal y temporal del fluorograma (modelo fluorograma). Abajo derecha se muestra la comparación del ancho central topográfico con el estimado por el modelo fluorograma.

4.4. Modelo de regresión para estimar el diámetro topográfico.

El modelo de análisis de regresión lineal para calcular el diámetro de la zona de aplanamiento central corneal, que se va a producir a partir de los parámetros de las lentes de contacto adaptadas y las medidas tomadas del fluorograma, mostró resultados dispares al usar los datos obtenidos con el mapa topográfico axial o tangencial.

El mejor modelo de regresión lineal para estimar el ancho de la zona de tratamiento con la topografía axial incluyó las variables del toque central del fluorograma, la reserva lagrimal temporal y el diámetro de zona 1 de la lente ($R^2 = 0,41$, $P < 0,01$) que se representa en la Figura 11 izquierda. El valor calculado con el modelo permite estimar el ancho de la zona central de tratamiento de la topografía axial ($P = 0,82$; Figura 11 derecha).

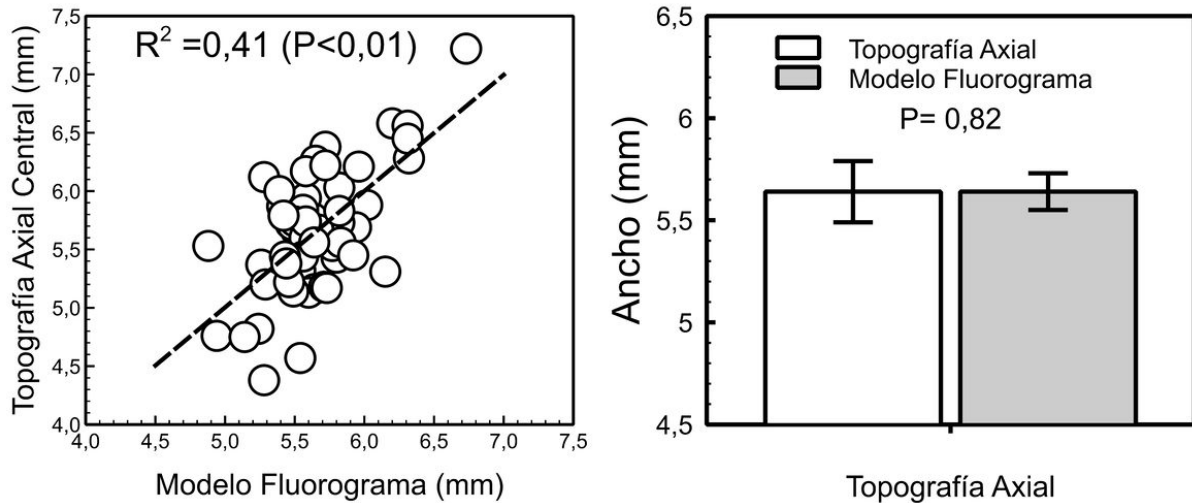


Figura 11.- Representación del modelo para estimar el valor horizontal de la zona de tratamiento con topografía axial. A la izquierda se representa la relación lineal entre el valor calculado por el modelo y la medida central tomada del mapa de topografía axial. A la derecha se muestra la comparación del resultado del ancho central calculado con el modelo y el medido directamente en la topografía axial.

Sin embargo, el análisis realizado con los valores obtenidos con la topografía tangencial muestra resultados ligeramente diferentes. En primer lugar, el modelo encontrado incluye las variables del diámetro de zona óptica de la lente y el ancho de la reserva lagrimal temporal del fluorograma ($R^2=0,34$; $P<0,01$) excluyendo el valor del ancho del toque central del fluorograma (Figura 12 Izquierda), si bien parece que también podría estimar el valor de la zona de tratamiento central ($P=0,97$, Figura 12 Derecha).

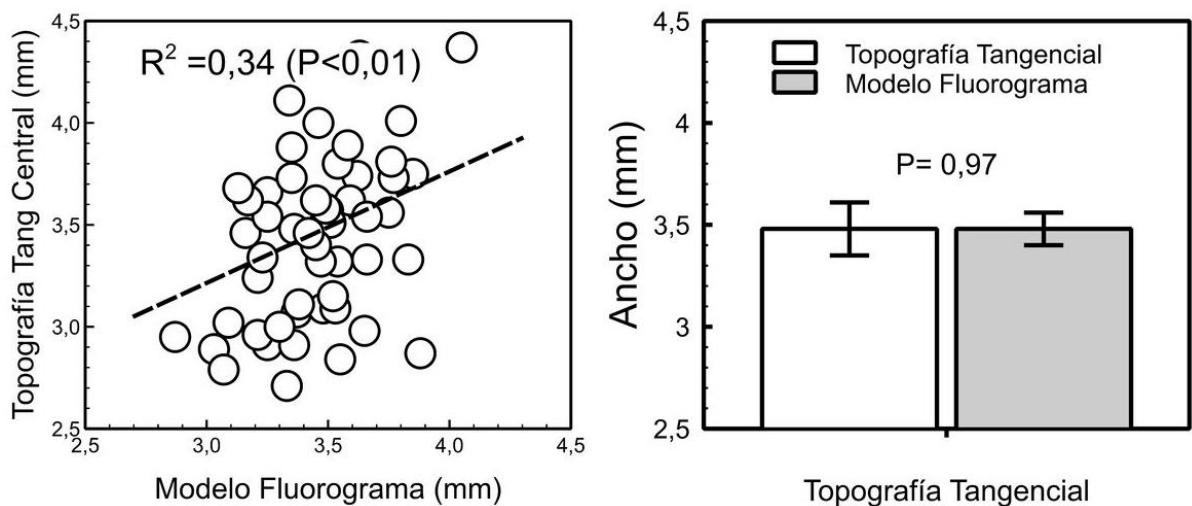


Figura 12.- Representación del modelo para estimar el valor horizontal de la zona de tratamiento con topografía tangencial. A la izquierda se representa la relación lineal entre el valor calculado por el modelo y la medida central tomada del mapa de topografía tangencial. A la derecha se muestra la comparación del resultado del ancho central calculado con el modelo y el medido directamente en la topografía tangencial.

5. DISCUSIÓN

La evaluación del fluorograma es una práctica imprescindible en la adaptación de lentes de contacto rígidas y gas permeable en general y en orto-K en particular para valorar la idoneidad de la geometría de la lente sobre la superficie corneal. Sin embargo, es una prueba de análisis subjetivo que depende de la experiencia del adaptador por lo que algunos autores han cuestionado su validez. Por ejemplo, Mountford et al.¹⁷ estudiaron el acuerdo entre el análisis del fluorograma por parte de profesionales con experiencia y sin experiencia en orto-K, sin encontrar diferencias significativas en la interpretación de ambos grupos y que patrones (fluorogramas) con cambios de 20 μm en el menisco lagrimal que supuestamente debían ser percibidos no eran tan notables para los profesionales que participaron en el estudio.

Por este motivo puede ser necesario desarrollar herramientas que ayuden al profesional en la valoración del fluorograma en orto-K, al ser una de las adaptaciones de lentes de contacto más recomendadas para el control de la miopía² y minimizar la subjetividad en este análisis. Este trabajo intenta continuar la línea de investigación del Grupo de Optometría del IOBA¹⁰ para mejorar este análisis y además de minimizar su subjetividad, poder relacionar las mediciones de los anchos de las distintas zonas del fluorograma con los cambios estimados en la topografía corneal tras el uso de lentes de orto-K. Así, se podría predecir de forma objetiva el resultado esperado ayudando a la toma de decisiones a la hora de valorar la lente seleccionada ya que, con un simple análisis, que podría realizarse a través de un programa informático del fluorograma en la primera visita, se podría averiguar si la adaptación va a ser favorable o no sin depender de la experiencia y subjetividad del profesional que esté realizando la adaptación.

Sin embargo, actualmente no hay trabajos que intenten relacionar los parámetros del fluorograma en orto-K con los cambios en la topografía, pero sí existen estudios en los que se han analizado las características topográficas de la zona central de tratamiento y las zonas de encorvamiento periférico en orto-K. Gruhl et al.¹⁸ encontraron una relación porcentual similar entre el incremento del área de la zona óptica de la lente y el del área central de tratamiento en la topografía (analizando el mapa tangencial) proponiendo un modelo de predicción del área de tratamiento con las variables del diámetro de zona óptica, el radio corneal más curvado, el radio más curvado de la lente y la toricidad de la curva de alineación de la lente, encontrando una correlación de $R^2=0,389$ ($P<0,001$) con el área central medida, que está de acuerdo con los datos encontrados en este trabajo que ha encontrado varios modelos regresión lineal (con valores de correlación lineal similares de $R^2=0,41$ con topografía axial y de $R^2=0,34$ con topografía tangencial) que permiten estimar el cambio topográfico (axial o tangencial) incluyendo los valores de diámetro de zona óptica o zona 1 de la lente adaptada (Figuras 11 y 12).

Conocer el diámetro de la zona de tratamiento que va a producir una lente de geometría inversa antes de su uso puede servir para mejorar la selección de los parámetros optimizando su geometría para provocar un patrón topográfico que permita optimizar el control de la miopía. Varios estudios han investigado el efecto topográfico de lentes de orto-K con distintos diámetros de zonas ópticas y/o han comparado la progresión de la longitud axial

(como variable de indicación de buen o mal control de la miopía) usando diferentes tamaños de zonas ópticas. Carracedo et al.¹⁹ encontraron que las lentes con zonas ópticas de 5 mm producían, en miopías entre -4,00 y -7,00 D, anillos de encorvamiento periférico más anchos, tanto en la parte nasal ($P<0,037$) como en la temporal ($P<0,049$), y un mayor aplanamiento central ($P<0,05$) con una zona de tratamiento de menor diámetro ($P<0,024$) respecto a los valores encontrados con lentes con zona óptica de 6 mm, sugiriendo que estas lentes producirían mejor control de la miopía.

Por otro lado, Pauné et al.³ observaron una menor progresión de la miopía (crecimiento de la longitud axial) con lentes con zonas ópticas más pequeñas ($P<0,01$) y también, con diámetros de encorvamiento periférico menores ($P<0,03$) encontrando una correlación significativa entre el aumento de la zona óptica y el crecimiento de la longitud axial. Igualmente, Li et al.²⁰ obtuvieron diferencias significativas ($P<0,01$) en el incremento de la longitud axial a los 6 y 12 meses que fue menor en el grupo que había usado lentes con zona óptica de 5 mm, frente a los que usaron lentes con zonas ópticas de 6,2 mm y haciendo un análisis de regresión múltiple encontraron una correlación estadísticamente significativa del alargamiento axial del ojo con la zona de tratamiento ($P=0,03$). Aunque el papel del diámetro de la zona óptica en el control de la miopía no está claramente dilucidado, estos trabajos parecen apuntar que un mejor control de la miopía vendría dado por una zona de tratamiento menor que provoque un mayor encorvamiento periférico que permita el desenfoque miópico dentro de la pupila. Sin embargo, dos lentes con la misma zona óptica podrían provocar diferente zona de aplanamiento central -en función de la topografía corneal de cada paciente, por ejemplo- por lo que, la estimación de la zona de tratamiento a partir del fluorograma podría mejorar las predicciones a partir del valor de la zona óptica de la lente, de manera que disponer de herramientas de medida del fluorograma ayudará en la realización de ensayos clínicos que valoren objetivamente el impacto de la zona óptica de la lente, el diámetro de la zona de tratamiento topográfico, y los de las zonas de encorvamiento medio-periférica en la progresión de la miopía, ayudando a la selección de la geometría de la lente más adecuada a la topografía de cada paciente.

Las principales limitaciones de este trabajo están relacionadas con su diseño retrospectivo y el programa MatLab de análisis del fluorograma empleado. Por un lado, el análisis retrospectivo presenta los inconvenientes de este tipo de estudios al depender de la calidad de los registros de los pacientes, imágenes, anotaciones, etc.²¹ Por su parte, el programa de análisis del fluorograma permite la medida manual y su uso en clínica precisa de mejoras e implementaciones para facilitar el análisis automático del fluorograma y también, podría permitir no solo la medida de las distancias en el meridiano horizontal, sino en diferentes orientaciones lo que permitiría comparar con la zona de tratamiento de forma global e incluso, determinar las diferencias relacionadas con el astigmatismo corneal.

Por tanto, se necesitan más trabajos que mejoren esta herramienta de análisis del fluorograma, que automaticen las mediciones en todos los meridianos para facilitar la comparación con el cambio topográfico y puedan facilitar variables objetivas, que ayuden a mejorar la toma de datos en ensayos clínicos sobre control de miopía y que permitan optimizar los diseños de las lentes de geometría inversa a la topografía corneal del paciente para

provocar el patrón topográfico que permita el desenfoque periférico adecuado a cada paciente para el mejor control de la progresión de su miopía.

6. CONCLUSIONES

Las diferencias estadísticamente significativas encontradas para las medidas de las zonas topográficas en ortoqueratología centrales y medio-periféricas nasales y temporales entre el mapa axial y tangencial, sugieren que es necesario realizar futuros estudios para determinar cuál de los dos mapas sería más útil a la hora de valorar el efecto ortoqueratológico y valorar su impacto en la refracción periférica.

Tanto con la topografía axial como con la tangencial, se han encontrado diferencias significativas con la zona de toque central del fluorograma. Sin embargo, es posible estimar la zona central de aplanamiento topográfico con modelos que tienen en cuenta las medidas de las zonas de reserva lagrimal (nasal y temporal) del fluorograma además de la zona de toque central.

También se han obtenido varios modelos que permiten predecir el aplanamiento central topográfico, a partir de los datos del fluorograma y de la lente adaptada, con unas correlaciones aceptables, que sugieren mejor ajuste con los valores de la topografía axial que con los de la tangencial. Estos modelos requieren de una futura validación con una muestra nueva, además de perfeccionar y conseguir automatizar el análisis objetivo del fluorograma para el desarrollo de nuevos estudios.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Huang J, Wen D, Wang Q, et al. Efficacy Comparison of 16 Interventions for Myopia Control in Children: A Network Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2016;123(4):697-708. doi:10.1016/j.ophtha.2015.11.010
2. Vincent SJ, Cho P, Chan KY, et al. CLEAR - Orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye*. 2021;44(2):240-269. doi:10.1016/j.clae.2021.02.003
3. Pauné J, Fonts S, Rodríguez L, Queirós A. The Role of Back Optic Zone Diameter in Myopia Control with Orthokeratology Lenses. *J Clin Med*. 2021;10(2):336. doi:10.3390/jcm10020336
4. Cho P, Cheung SW, Mountford J, White P. Good clinical practice in orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye*. 2008;31(1):17-28. doi:10.1016/j.clae.2007.07.003
5. Martin R. Cornea and anterior eye assessment with placido-disc keratoscopy, slit scanning evaluation topography and scheimpflug imaging tomography. *Indian J Ophthalmol*. 2018;66(3):360-366. doi:10.4103/ijo.IJO_850_17
6. Sridhar U, Tripathy K. *Corneal Topography*. Treasure Island. FL (EEUU); 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31780331>
7. Martin R, Vecilla G. *Manual de Optometría*. 2ª. Ed. Panamericana; 2018.
8. Kim WK, Kim BJ, Ryu IH, Kim JK, Kim SW. Corneal epithelial and stromal thickness changes in myopic orthokeratology and their relationship with refractive change. Li W, ed. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203652. doi:10.1371/journal.pone.0203652
9. Gasson A, Morris JA. *The Contact Lens Manual. A Practical Guide to Fitting*. 4th ed. Butterworth-Heinemann-Elsevier; 2015.
10. López García Rosuero M, Arranz Bombin A, Romero R, Hornero R, Martin R. Clinical tool to measure fluorescein patterns in orthokeratology. *PeerJ*. 2022;10:e14068. doi:10.7717/peerj.14068
11. Srinivas SP, Rao SK. Ocular surface staining: Current concepts and techniques. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(4):1080-1089. doi:10.4103/ijo.IJO_2137_22
12. Gidosh N, Morgan B, Norman C. Elevate your orto-k fitting to the next level. *Contact Lens Spectrum*. 2017;32:32-34.
13. Choo JD, Caroline PJ, Harlin DD, Papas EB, Holden BA. Morphologic changes in cat epithelium following continuous wear of orthokeratology lenses: a pilot study. *Cont Lens Anterior Eye*. 2008;31(1):29-37. doi:10.1016/j.clae.2007.07.002
14. VanderVeen DK, Kraker RT, Pineles SL, et al. Use of Orthokeratology for the Prevention of Myopic Progression in Children: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126(4):623-636. doi:10.1016/j.ophtha.2018.11.026

15. Si JK, Tang K, Bi HS, Guo DD, Guo JG, Wang XR. Orthokeratology for myopia control: a meta-analysis. *Optom Vis Sci.* 2015;92(3):252-257. doi:10.1097/OPX.0000000000000505
16. Santodomingo-Rubido J, Villa-Collar C, Gilmartin B, Gutiérrez-Ortega R. Myopia control with orthokeratology contact lenses in Spain: refractive and biometric changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(8):5060-5065. doi:10.1167/iovs.11-8005
17. Mountford J, Cho P, Chui WS. Is fluorescein pattern analysis a valid method of assessing the accuracy of reverse geometry lenses for orthokeratology? *Clin Exp Optom.* 2005;88(1):33-38. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15658924>
18. Gruhl J, Widmer F, Nagl A, Bandlitz S. Factors influencing treatment zone size in orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye.* Published online May 1, 2023:101848. doi:10.1016/j.clae.2023.101848
19. Carracedo G, Espinosa-Vidal TM, Martínez-Alberquilla I, Batres L. The Topographical Effect of Optical Zone Diameter in Orthokeratology Contact Lenses in High Myopes. *J Ophthalmol.* 2019;2019:1-10. doi:10.1155/2019/1082472
20. Li N, Lin W, Zhang K, et al. The effect of back optic zone diameter on relative corneal refractive power distribution and corneal higher-order aberrations in orthokeratology. *Cont Lens Anterior Eye.* 2023;46(1):101755. doi:10.1016/j.clae.2022.101755
21. Talari K, Goyal M. Retrospective studies - utility and caveats. *J R Coll Physicians Edinb.* 2020;50(4):398-402. doi:10.4997/JRCPE.2020.409