



Universitat Autònoma de Barcelona

Universidad Autónoma de Barcelona

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

**EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DEL
ASTIGMATISMO TRAS QUERATOPLASTIA
PENETRANTE EN QUERATOCONO:**

Evidencia de recurrencia tardía

Tesis para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por
Juan Pedro Álvarez de Toledo Elizalde

Directores:

Prof. Dr. Joaquín Barraquer Moner

Dr. Jordi L. Reverter Calatayud

Tutor:

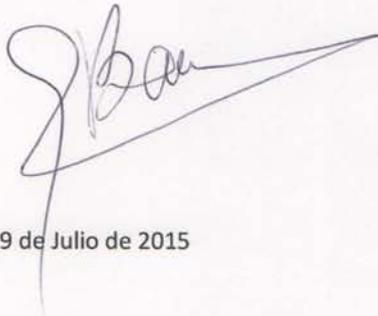
Prof. Dr. Miguel Castilla Céspedes

Barcelona 2015

D. Joaquín Barraquer Moner, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Cirugía Ocular, Universidad Autónoma de Barcelona

CERTIFICA:

Que el trabajo con el título: *"Evolución a largo plazo del astigmatismo tras queratoplastia penetrante en queratocono: evidencia de recurrencia tardía"* ha sido realizado bajo su dirección por el licenciado D. Juan Pedro Alvarez de Toledo Elizalde y considera que puede ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.



Barcelona, 29 de Julio de 2015

D Jorge Luis Reverter Calatayud, Doctor en Medicina i Cirurgia, Professor Associat,
Universitat Autònoma de Barcelona

CERTIFICA:

Que el treball amb títol: *Evolución a largo plazo del astigmatismo tras queratoplastia penetrante en queratocono: evidencia de recurrencia tardía* ha estat realitzat sota la seva direcció pel llicenciat D. Juan Pedro Alvarez de Toledo Elizalde i considera que pot ser presentat i defensat per optar al grau de Doctor en Medicina i Cirurgia.

Barcelona, 22 de juliol de 2015





Universitat Autònoma de Barcelona

D. Miguel Castilla Céspedes, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Titular,
Universidad Autónoma de Barcelona

CERTIFICA:

Que el trabajo con el título : *"Evolución a largo plazo del astigmatismo tras queratoplastia penetrante en queratocono: evidencia de recurrencia tardía"* ha sido realizado bajo su tutoría por el licenciado D. Juan Pedro Álvarez de Toledo Elizalde y considera que puede ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Barcelona 28 de Julio de 2015

Hospital de l'Esperança
Avinguda del Santuari de Sant Josep de la Muntanya, 12
08024 Barcelona

*A mi padre, quién me enseñó el valor del esfuerzo,
y a mi madre, por su amor desinteresado*

*a María, Juan, Clara, Helena y Francesca,
por llenar de sentido mi vida*

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi agradecimiento más profundo a mi Maestro, y Maestro de Maestros, el Profesor Doctor Joaquín Barraquer Moner. Él no sólo me ha transmitido sus vastos conocimientos y experiencia en el campo de la Oftalmología sino también me ha demostrado con su ejemplo personal cuál es el fin principal de todo médico: tratar al paciente como nos gustaría que nos trataran a nosotros mismos, sea para conseguir su curación o aliviar su sufrimiento. Gracias, siempre gracias, de todo corazón.

Al Dr. Rafael Barraquer, por mantener la pasión por la investigación y la docencia y transmitirla a los que tenemos el privilegio de trabajar junto a él.

Al Profesor Doctor Miguel Castilla Céspedes, por su gran apoyo y consejos en la elaboración de esta tesis.

Al Dr. Jordi L. Reverter, por su constante insistencia, ayuda y apoyo en mantener y finalizar este trabajo.

A mis maestros en la cirugía de la queratoplastia, los Drs. José Luis Riquelme, José Temprano Acedo y Emilio Iglesias Touriño, de los que aprendí el arte de la cirugía corneal.

A todos los demás médicos Colaboradores del Centro de Oftalmología Barraquer, por sus enseñanzas y su apoyo en el trabajo clínico-quirúrgico diario.

A los médicos Residentes a los que he tenido la oportunidad de formar, por obligarme con sus preguntas y comentarios a mantenerme siempre actualizado en los conocimientos de nuestra especialidad.

A todo el personal del Centro de Oftalmología Barraquer, desde los departamentos de Quirófano, Enfermería, Optometría, Biometría Ocular, Cirugía Refractiva, Biblioteca, Informática, hasta el departamento de Fotografía, por facilitar la realización de este trabajo.

A los Srs. Andrés Maeso y Álex Barrios, por su amistad sincera y apoyo en mi trabajo diario.

A la Prof. Dra. Ana Beriain, por su ayuda durante el diseño y finalización de esta tesis.

A mi mujer, María, por haber realizado toda la recogida de datos de esta tesis y haberme ayudado en la redacción y publicación de los artículos relacionados con este trabajo, por su paciencia, perseverancia e insistencia en que finalizara el mismo y por soportarme en el día a día.

A mis hijos, por todo el tiempo que les quité y me hubiera gustado dedicarles.

A mi madre, por enseñarme el valor del amor desinteresado, y a mi padre, que aunque se marchó temprano, tuvo tiempo para enseñarme el valor del esfuerzo, del trabajo y la perseverancia para conquistar tus propios objetivos.

ÍNDICE

TABLA DE ABREVIATURAS	1
INTRODUCCIÓN	7
1. CAPÍTULO 1: FUNDAMENTOS	11
1.1. Queratocono	
1.1.1. Definición y epidemiología.....	13
1.1.2. Clínica y hallazgos biomicroscópicos.....	15
1.1.3. Diagnóstico.....	23
1.1.3.1. Historia clínica y anamnesis	23
1.1.3.2. Queratometría	24
1.1.3.3. Topografía corneal computarizada.....	27
1.1.4. Histopatología	38
1.1.5. Patogenia.....	41
1.1.5.1. Asociaciones clínicas.....	41
1.1.5.2. Estudios bioquímicos.....	44
1.1.5.3. Genética y queratocono	48
1.1.5.4. Frotamiento ocular y queratocono	55
1.1.6. Tratamiento del queratocono.....	63
1.1.6.1. Historia.....	63
1.1.6.2. Tratamientos actuales.....	66
1.2. Queratoplastia en el queratocono	
1.2.1. Evolución histórica de la queratoplastia y técnicas actuales	88
1.2.2. Resultados de la queratoplastia en queratocono	113
1.3. Astigmatismo en queratoplastia	
1.3.1. Concepto.....	116
1.3.2. Factores etiopatogénicos del astigmatismo en queratoplastia penetrante	120
1.3.3. Sistemas de medición del astigmatismo post-queratoplastia	132
1.3.4. Análisis matemático del astigmatismo.....	133

2.	CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	139
2.1.	Hipótesis	141
2.2.	Objetivo principal	143
2.3.	Objetivos secundarios	143
3.	CAPÍTULO 3: PACIENTES Y MÉTODOS	145
3.1.	Muestra de pacientes	147
3.1.1.	Criterios de inclusión	147
3.1.2.	Criterios de exclusión	148
3.2.	Protocolo de exámenes pre-operatorios y de seguimiento	149
3.2.1.	Anamnesis e Historia Clínica.....	149
3.2.2.	Examen Funcional.....	150
3.2.3.	Oftalmometría (Queratometría)	153
3.2.4.	Evaluación biomicroscópica con lámpara de hendidura	153
3.2.5.	Exámenes pre-operatorios generales.....	154
3.3.	Técnica quirúrgica e instrumental.....	154
3.4.	Evaluación y seguimiento post-operatorios	163
3.5.	Análisis estadístico.....	166
3.5.1.	Variables analizadas	168
3.5.2.	Métodos de análisis	168
4.	CAPÍTULO 4: RESULTADOS	171
4.1.	Estadística descriptiva	
4.1.1.	Descripción de la muestra	173
4.1.1.1.	Edad.....	173
4.1.1.2.	Sexo	173
4.1.1.3.	Bilateralidad de la cirugía	173
4.1.1.4.	Tiempo de seguimiento.....	174
4.1.1.5.	Diámetro de la queratoplastia penetrante	174
4.1.1.6.	Tipo de sutura continua	175
4.1.1.7.	Tiempo de retirada de suturas	175
4.1.1.8.	Refracción pre-operatoria	176

4.1.1.9.	Evolución del astigmatismo queratométrico	177
4.1.1.9.1.	Astigmatismo queratométrico 1 año tras retirada de suturas	178
4.1.1.9.2.	Astigmatismo queratométrico 3 años tras retirada de suturas.....	179
4.1.1.9.3.	Astigmatismo queratométrico 5 años tras retirada de suturas.....	180
4.1.1.9.4.	Astigmatismo queratométrico 7 años tras retirada de suturas.....	181
4.1.1.9.5.	Astigmatismo queratométrico 10 años tras retirada de suturas.....	182
4.1.1.9.6.	Astigmatismo queratométrico 15 años tras retirada de suturas.....	183
4.1.1.9.7.	Astigmatismo queratométrico 20 años tras retirada de suturas.....	184
4.1.1.9.8.	Astigmatismo queratométrico 25 años tras retirada de suturas.....	185
4.1.1.9.9.	Evolución del astigmatismo queratométrico	186
4.1.1.9.10.	Tipo de astigmatismo queratométrico inicial	188
4.1.1.10.	Evolución del astigmatismo refractivo	189
4.1.1.10.1.	Astigmatismo refractivo 1 año tras retirada de suturas	190
4.1.1.10.2.	Astigmatismo refractivo 3 años tras retirada de suturas.....	191
4.1.1.10.3.	Astigmatismo refractivo 5 años tras retirada de suturas.....	192
4.1.1.10.4.	Astigmatismo refractivo 7 años tras retirada de suturas.....	193
4.1.1.10.5.	Astigmatismo refractivo 10 años tras retirada de suturas.....	194
4.1.1.10.6.	Astigmatismo refractivo 15 años tras retirada de suturas.....	195
4.1.1.10.7.	Astigmatismo refractivo 20 años tras retirada de suturas.....	196
4.1.1.10.8.	Astigmatismo refractivo 25 años tras retirada de suturas.....	197
4.1.1.10.9.	Evolución del astigmatismo refractivo.....	198
4.1.1.10.10.	Tipos de astigmatismo refractivo inicial y final	200
4.1.1.11.	Hallazgos biomicroscópicos	201
4.1.1.12.	Hallazgos topográficos	205
4.1.1.13.	Hallazgos histopatológicos.....	206
4.2.	Estadística analítica	
4.2.1.	Análisis vectorial	207
4.2.1.1.	Cálculo del vector diferencial	207
4.2.1.2.	Grupos de astigmatismo progresivo/no progresivo.....	211
4.2.1.3.	Análisis de diferencias entre grupos.....	212
4.2.1.3.1.	Vector diferencial.....	212
4.2.1.3.2.	Magnitud del astigmatismo.....	213

4.2.1.3.3.	Tipo de astigmatismo	213
4.2.1.4.	Análisis de factores	215
4.2.1.4.1.	Bilateralidad de la cirugía	215
4.2.1.4.2.	Tipo de sutura	216
4.2.1.4.3.	Tiempo de retirada de suturas	217
4.2.1.4.4.	Diámetro de la trepanación	218
4.2.1.4.5.	Relación astigmatismo refractivo/astigmatismo queratométrico	220
5.	CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN	223
5.1.	Recurrencia del queratocono	225
5.2.	Hallazgos biomicroscópicos e histopatológicos	231
5.3.	Resultados refractivos	236
5.4.	Implicaciones clínicas y quirúrgicas futuras	240
6.	CAPÍTULO 6: RESUMEN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES	243
6.1.	Resumen de resultados	245
6.2.	Conclusiones finales	249
7.	CAPÍTULO 7: RELACIÓN DE TABLAS	249
8.	CAPÍTULO 8: RELACIÓN DE GRÁFICOS	253
9.	CAPÍTULO 9: RELACIÓN DE ILUSTRACIONES	261
10.	CAPÍTULO 10: BIBLIOGRAFÍA	271

TABLA DE ABREVIATURAS

- **ACR:** Astigmatismo contra la regla.
- **ASR:** Astigmatismo según la regla.
- **AVCC:** Agudeza visual con corrección. Medición numérica de la visión que alcanza el paciente con corrección. Puede ser medida en visión lejana, intermedia o próxima.
- **AVSC:** Agudeza visual sin corrección. Medición numérica de la visión que alcanza el paciente sin corrección. Puede ser medida en visión lejana, intermedia o próxima.
- **BFS:** (*Best Fit Sphere*). Esfera de referencia utilizada en topografía computarizada para extraer por sustracción los mapas de elevación.
- **BFTA:** (*Best Fit Toric Aspheroid*). Asferoide tórico de referencia utilizado en topografía computarizada para extraer por sustracción los mapas de elevación.
- **BFTE:** (*Best Fit Toric Ellipsoid*). Elipsoide tórico de referencia utilizado en topografía computarizada para extraer por sustracción los mapas de elevación.
- **BSS:** Solución salina balanceada.
- **CH:** Coeficiente de histéresis corneal. Parámetro obtenido mediante el ORA.
- **CRF:** (*Corneal Resistance Factor*). Factor de resistencia corneal. Parámetro obtenido mediante el ORA.
- **CTSP:** (*Corneal Thickness Spatial Profile*). Perfil espacial del espesor corneal.
- **CXL:** (*Corneal Crosslinking*). Acrónimo inglés de foto-reticulación del colágeno.
- **D:** Dioptría/s. Unidad de medida de la potencia de una lente natural o artificial. La dioptría es la unidad que con valores positivos o negativos mide el poder de refracción de una lente o potencia de la lente y equivale al valor recíproco o inverso de su longitud focal (distancia focal) expresada en metros.

- **DALK:** (*Deep Anterior Lamellar Keratoplasty*). Queratoplastia laminar anterior profunda.
- **DLEK:** (*Deep Lamelar Endothelial Keratoplasty*). Queratoplastia laminar endotelial profunda.
- **DMEK:** (*Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty*). Queratoplastia endotelial y de la membrana de Descemet.
- **DE:** desviación estándar.
- **DSAEK:** (*Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty*). Queratoplastia endotelial automatizada con pelado descemético.
- **DSEK:** (*Descemet Stripping Endothelial Keratoplasty*). Queratoplastia endotelial con pelado descemético.
- **DV:** (*Differential Vector*). Vector diferencial, que indica la diferencia vectorial entre el astigmatismo inicial y el final.
- **GWAS:** (*Genomic Wide Association Studies*). Estudios genómicos de asociación amplia.
- **LASIK:** (*Laser Assisted in Situ Keratomileusis*). Acrónimo inglés de fotoqueratomileusis asistida con láser de excímero.
- **LCRGP:** Lentes de contacto rígidas gas-permeables
- **OCT:** (*Optical Coherence Tomography*). Tomografía de coherencia óptica.
- **ORA:** (*Ocular Response Analyzer*[®]). Medidor de la respuesta biomecánica corneal ante un pulso de aire.
- **PIO:** Presión intraocular.
- **PIT:** (*Percentage Increase in Thickness*). Porcentaje de incremento del espesor corneal.
- **PLK:** (*Posterior Lamellar Keratoplasty*). Queratoplastia laminar posterior.
- **SAIC:** Segmento de Anillo Intra-Corneal. Pieza plástica en forma de segmento de anillo de longitud de arco, diámetro y espesor variables que se utiliza en el tratamiento quirúrgico del queratocono.

- **SALK:** (*Superficial Anterior Lamellar Keratoplasty*). Queratoplastia laminar anterior superficial.
- **UV-A:** Ultravioleta A.
- **μ:** Micra. Unidad de medida equivalente a $1 \cdot 10^{-6}$ metros (1 millonésima parte de 1 metro). Se utiliza para medir el espesor corneal y otros parámetros y distancias intraoculares.

INTRODUCCIÓN

Desde que en el inicio del siglo XX se publicaron los primeros resultados de la cirugía de la queratoplastia penetrante para el tratamiento del queratocono, se han desarrollado un numeroso y variado instrumental quirúrgico específico, diversas técnicas de trepanación, tanto mecánicas como asistidas con láser, así como diferentes técnicas de sutura del injerto corneal, todo lo cual ha conseguido convertir este procedimiento quirúrgico en una técnica rápida, sencilla y con excelentes resultados en manos expertas.

En la actualidad, y debido a la eclosión de la moderna cirugía refractiva corneal, han reaparecido tanto el interés por esta frecuente patología corneal como novedosas técnicas alternativas para su tratamiento. Disponemos de sofisticados métodos de diagnóstico precoz que evitan la realización de cirugías refractivas potencialmente dañinas en pacientes con queratocono. Se han desarrollado tratamientos físico-químicos como la foto-reticulación del colágeno corneal asistida con riboflavina (vitamina B₂) y luz ultravioleta-A con el que se consigue detener su evolución, tratamientos biomecánicos como el implante de segmentos de anillo intra-estromales para corregir la morfología corneal y queratoplastias laminares en las que se evita trasplantar el endotelio corneal, reduciéndose dramáticamente la posibilidad de aparición de un rechazo inmunológico.

A pesar de estos avances terapéuticos desarrollados en los últimos 20 años, todavía acuden a consulta numerosos pacientes en estadios avanzados de la enfermedad en los cuales un trasplante penetrante o laminar profundo es la única opción terapéutica disponible para conseguir una rehabilitación visual satisfactoria. Como consideraciones fundamentales que inciden en este grupo de pacientes caben señalar dos: en primer lugar, la gran mayoría son pacientes jóvenes que se encuentran en la segunda o tercera década de su vida con una expectativa de vida cada vez más prolongada. En segundo lugar, dado que en

una queratoplastia penetrante o laminar en un paciente con queratocono no se trasplanta nunca toda la córnea sino únicamente una zona central de entre 7 y 8,5 mm. de diámetro, quedando una zona periférica circular de córnea del propio paciente la cual podría estar afectada por la enfermedad, se desconoce la evolución post-quirúrgica a muy largo plazo.

A mediados de la década de los 90, con la incorporación de la cirugía refractiva laminar intra-estromal asistida con laser de *excimero* (LASIK), asistimos a un incremento en el número de pacientes previamente operados de queratoplastia penetrante una, dos o incluso tres décadas antes, que acudían por cambios significativos en su estado refractivo. Comenzamos a evaluar estos pacientes y nos dimos cuenta que una gran mayoría presentaban un aumento lento y progresivo en el tiempo en los valores de astigmatismo y miopía que habían presentado inicialmente tras el trasplante.

Dada la complejidad de la etiología del queratocono y el alarmante incremento de pacientes que sufrían cambios refractivos tardíos, nos planteamos realizar un estudio retrospectivo de un grupo de pacientes operados de queratoplastia por queratocono con un seguimiento entre 15 y 25 años, para evaluar los resultados evolutivos de los trasplantes efectuados y la posibilidad de la recurrencia de la enfermedad.

El motivo del presente trabajo es presentar los resultados obtenidos en el estudio y análisis a muy largo plazo de la evolución refractiva, anatómica y funcional de los pacientes operados por queratoplastia penetrante por queratocono. Consideramos fundamental dada la edad media de los pacientes que son operados, conocer las expectativas y resultados en el tiempo del trasplante para explicarles cual es la evolución y posibilidades a largo plazo de la cirugía que se les propone.

CAPÍTULO 1: FUNDAMENTOS

1. FUNDAMENTOS

El propósito fundamental de la queratoplastia penetrante en el queratocono es sustituir el tejido corneal enfermo y deformado que provoca una marcada disminución en la visión del paciente por un tejido corneal sano y con una morfología adecuada con el que se consiga una visión óptima. Debemos seguir, consecuentemente, una adecuada técnica quirúrgica en la que se optimicen todos los detalles, tanto pre- como intra- y post-operatorios.

Para poder comprender y analizar los resultados obtenidos a largo plazo es fundamental estudiar en profundidad el queratocono, la técnica quirúrgica de la queratoplastia penetrante realizada en el grupo de pacientes estudiado y la metodología de obtención, evaluación y análisis estadístico de los resultados obtenidos. En el presente capítulo describiremos las principales características clínico-patológicas de la enfermedad corneal conocida como queratocono, la evolución histórica de los distintos tratamientos quirúrgicos que se han empleado, la técnica quirúrgica básica del trasplante corneal penetrante, cirugía de elección durante más de medio siglo y los métodos empleados para valorar los resultados refractivos que se obtienen, haciendo especial referencia al astigmatismo post-queratoplastia.

1.1. QUERATOCONO

1.1.1. Definición y epidemiología

El queratocono (del griego *κερατος*-córnea y *κωνυς*-cono) es una enfermedad de la córnea que se define como una ectasia axial clásicamente considerada de origen no inflamatorio¹, (aunque estudios recientes están

empezando a poner de manifiesto la presencia de marcadores inflamatorios tanto a nivel sistémico² como a nivel local^{3,4}), lo cual se traduce en un aumento progresivo y patológico de la curvatura corneal. La córnea es una de las dos lentes que conforman el sistema óptico del globo ocular, siendo la segunda el cristalino. La lente corneal representa dos terceras partes de la potencia óptica del sistema. Cualquier cambio en su curvatura se traducirá en un cambio importante de la refracción ocular, lo cual repercutirá de forma notable en la visión.

El incremento de la curvatura corneal causada por el queratocono origina dos tipos de defectos refractivos que, habitualmente, se combinan entre sí: el astigmatismo y la miopía. Ambos son generalmente progresivos y originan una degradación de la agudeza visual que, en estadios iniciales, pueden corregirse con gafas pero, en fases más avanzadas, solamente pueden corregirse con lentes de contacto rígidas o procedimientos quirúrgicos. Dentro de las técnicas quirúrgicas más empleadas en el último siglo se encuentra el trasplante de la córnea. Se había pensado hasta la actualidad que el trasplante corneal eliminaba todo el tejido patológico y curaba la enfermedad. La observación de los resultados a largo plazo de los trasplantes y la constatación de que existe una recurrencia del astigmatismo en un gran número de pacientes después de muchos años de realizado el trasplante es el motivo principal de estudio de esta tesis.

El queratocono es una enfermedad relativamente frecuente. La incidencia anual oscila según los distintos estudios entre 1 y 4,6 por 2000 y su prevalencia en 54,5 por 100.000⁵. Suele ser una enfermedad bilateral, aunque de evolución con frecuencia asimétrica. La incidencia de queratocono unilateral se considera actualmente inferior al 2-4,5% de los casos^{6,7} y, aunque estudios previos aumentaban la incidencia de unilateralidad hasta un 19 % de

los casos⁸, los modernos sistemas de topografía corneal ponen de manifiesto cambios significativos sospechosos de la enfermedad en el ojo supuestamente sano⁹ en numerosos casos considerados antiguamente como “normales”.

1.1.2. Clínica y hallazgos biomicroscópicos

El queratocono se suele presentar clínicamente en la adolescencia, aunque puede aparecer desde la infancia^{10,11} hasta la cuarta o quinta década de la vida¹². Los pacientes suelen presentar la aparición de una leve miopía combinada con astigmatismo, siendo inicialmente corregidos con gafas. Posteriormente, ante la evolución de la protrusión corneal, aparece astigmatismo irregular, el cual no puede corregirse con gafas, por lo cual muchos pacientes acuden al especialista y son diagnosticados de su enfermedad. La velocidad de progresión de la enfermedad es muy variable, siendo mayor cuanto más joven sea el paciente, aunque puede variar e incluso detenerse espontáneamente en fases precoces, dando lugar a la llamada forma “frustré” descrita ya hace más de 50 años¹³. La presencia de otras enfermedades oculares o sistémicas asociadas, alteraciones hormonales, embarazos^{14,15} y trastornos genéticos asociados pueden influir incrementando el ritmo de avance y la gravedad de la enfermedad.

Clínicamente se han establecido diversas clasificaciones para valorar el grado de progresión de la enfermedad. Las primeras descritas se basaron en métodos ópticos^{16,17}. La más empleada a mediados siglo XX fue la clasificación de Amsler¹⁸, modificada posteriormente por Krumeich (**Tabla 1**), basada en la evolución del queratocono según refracción, espesor corneal central, presencia o no de opacidades axiales y radio queratométrico medio central.

Tabla 1.- Clasificación en estadios evolutivos de Amsler-Krumeich.

ESTADÍO	HALLAZGOS CLÍNICOS
1	<p>Encurvamiento excéntrico</p> <p>Miopía y/o astigmatismo <5.00 D</p> <p>Radio queratométrico central medio <48 D</p>
2	<p>Miopía y/o astigmatismo entre 5.00 y 8.00 D</p> <p>Radio queratométrico central medio <53.00 D</p> <p>Ausencia de opacidades</p> <p>Espesor corneal >400 μ</p>
3	<p>Miopía y/o astigmatismo entre 8.00 a 10.00 D</p> <p>Radio queratométrico central medio >53.00 D</p> <p>Ausencia de opacidades</p> <p>Espesor corneal 300 – 400 μ</p>
4	<p>Refracción no medible</p> <p>Radio queratométrico central medio >55.00 D</p> <p>Opacidades centrales</p> <p>Espesor corneal < 200 μ</p>

En las últimas décadas se ha empleado la combinación de los hallazgos biomicroscópicos con los modernos sistemas de topografía¹⁹. Incluso se han desarrollado varias clasificaciones las cuales, basándose en los estudios topográficos, intentan obtener una serie de índices matemáticos para diagnosticar y clasificar el queratocono. Se han utilizado además otros métodos de clasificación, como los basados en biomicroscopía ultrasónica^{20,21}, aberrometría²², así como la tecnología de redes neurales para clasificar las topografías de los pacientes de queratocono²³ (**Tabla 2**).

Tabla 2.- Clasificaciones basadas en índices para la detección del queratocono. Un valor superior al valor de corte sugeriría la presencia de queratocono. **K**: radio de curvatura corneal. **I-S**: diferencia de curvatura entre la hemi-córnea superior y la inferior. **KPI**: *Keratoconus Probability Index*, Índice de probabilidad de queratocono. **KCI%**: *Klyce-Maeda Keratoconus Index*, Índice de probabilidad de queratocono de Maeda y Klyce. **KSI**: *Klyce Smolek Index*, Índice de Klyce y Smolek. **Z3**: aberración de tercer orden según polinomios de Zernike. **KISA%**: *Keratoconus Percentage Index*, índice de porcentaje de queratocono. **KSS**: *Keratoconus Severity Score*, puntuación de la severidad del queratocono. **CLMI**: *Cone Location and Magnitud Index*, índice de localización y magnitud del cono.

AUTOR	ÍNDICE	VALOR DE CORTE	DESCRIPCIÓN
Rabinowitz/Mc Donnel ²⁴	Valor de K Valor I-S	47,2 D 1.4 D	El diagnóstico se realiza basado en la queratometría central y la asimetría supero-inferior en poder queratométrico.
Maeda/Klyce ²⁵	KPI KCI%	0,23 0%	El índice KPI se deriva de ocho índices cuantitativos topográficos. El valor KCI% se deriva de KPI y otros cuatro índices.
Smolek/Klyce ²⁶	KSI	0,25	La detección y grado de severidad del queratocono se calcula un sistema de inteligencia artificial.
Schwiegerling/ Greivenkamp ²⁷	Z3	0.00233	El diagnóstico se realiza basado en valores de elevación topográficos descompuestos en polinomios ortogonales de Zernike.
Rabinowitz/Rashid ²⁸	KISA%	100%	El diagnóstico se deriva de los valores de K, valor I-S, AST y SRAX.
Mahmoud y cols ²⁹	KSS	0,5	El diagnóstico se realiza basado en los hallazgos biomicroscópicos, la topografía corneal, el poder refractivo corneal y el error RMS de las aberraciones de alto orden de la superficie corneal anterior.
Li y cols ³⁰	CLMI	>0,45	Basa la detección en la presencia o ausencia de patrones queratocónicos y en determinar la localización y magnitud de la curvatura del cono.

Se ha propuesto también una clasificación³¹ que intenta aunar los hallazgos clínicos y de los distintos métodos de exploración de una forma simplificada y de fácil uso. Divide a los pacientes en función de si son sintomáticos o no, progresivos o no o sospecha de queratocono. Habría pues, cinco estadios clínicos: queratocono asintomático no progresivo, asintomático progresivo, sintomático no progresivo, sintomático progresivo y sospecha de queratocono.

En el examen biomicroscópico con lámpara de hendidura se pueden evaluar las distintas fases en las que se encuentra la enfermedad. Así, en las fases iniciales, no se suele observar ningún hallazgo y solamente se presenta sintomatología visual, apareciendo un defecto refractivo que no puede corregirse completamente con gafas. Si realizamos un examen queratométrico, podemos encontrar una irregularidad en el reflejo de las miras queratoscópicas y distorsión hacia la zona inferior. Si se practica una esquiascopia aparecen las llamadas "sombras en tijeras" y, si realizamos la maniobra de retro-iluminación con la pupila dilatada, se puede observar el fenómeno de la "gota de aceite" de Charleux.

En las fases intermedias ya se pueden observar las alteraciones clásicas en la lámpara de hendidura, tales como la protrusión cónica, que puede ser apical o paracentral ínfero-nasal en las formas llamadas "en pezón" o periférica ínfero-temporal en las formas ovales o "caídas". Aparecen las llamadas estrías de Vogt, líneas verticales que se localizan en el estroma profundo o en la membrana de Descemet, el anillo de Fleischer, depósito epitelial de hemosiderina que forma un arco o una circunferencia completa alrededor de la base del cono, pequeñas opacidades superficiales en el vértice del cono, que pueden adoptar una morfología fibrilar, nodular o numular (**Figuras 1 y 2**) y, finalmente, pueden observarse en ocasiones opacidades profundas por

aumento de la densidad óptica de la membrana de Descemet o cicatrización de la misma en respuesta a micro-roturas.

En las fases ya más avanzadas, el adelgazamiento corneal es muy evidente, aparece una gran distorsión en la curvatura (**Figura 3**), que se puede poner de manifiesto en la mirada inferior con el signo de Munson (**Figura 4**) y se presentan fenómenos de cicatrización, que pueden ser superficiales y de lenta evolución por la rotura de la membrana de Bowman o profundas y de aparición súbita por la macro-rotura espontánea de la membrana de Descemet. Esta última situación, conocida clásicamente como *hydrops* corneal o queratocono agudo, provoca un edema corneal central masivo con pérdida súbita de la visión. El cuadro suele ceder espontáneamente en semanas o meses, dejando una leucoma central de densidad óptica variable. En raras ocasiones se puede producir una perforación completa con salida de humor acuoso al exterior (**Figuras 5 y 6**), circunstancia que requiere una actuación quirúrgica urgente.

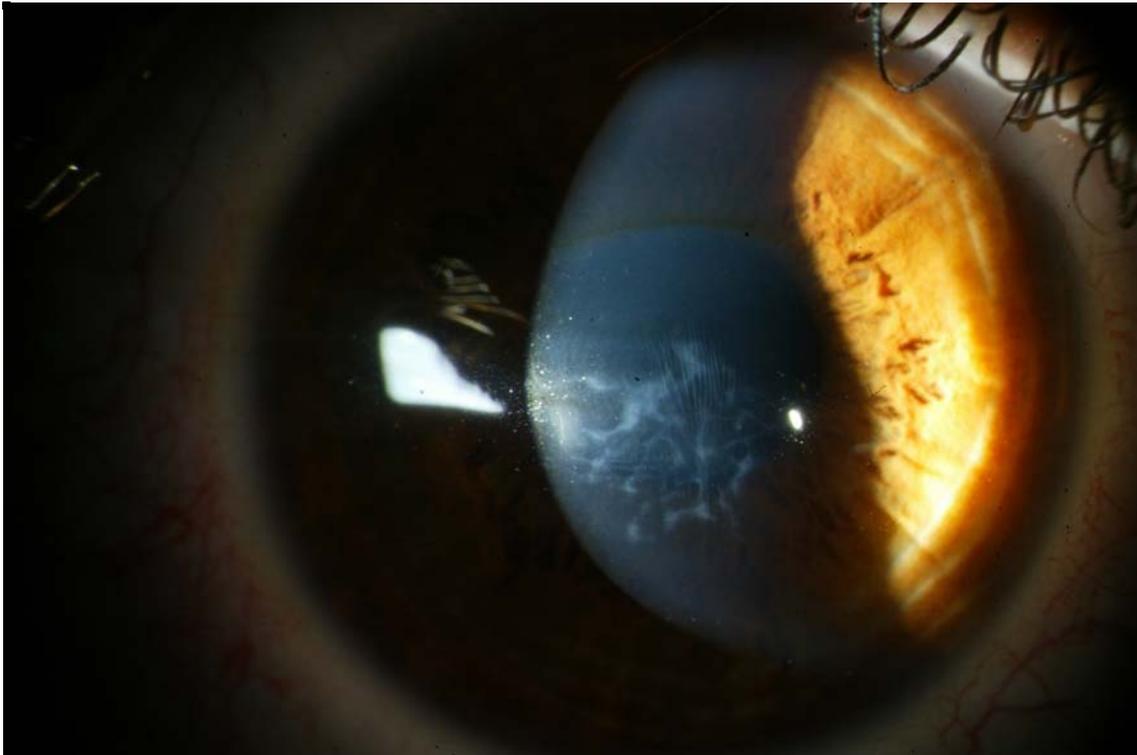


Fig. 1.- Opacidades fibrilares superficiales por roturas en la membrana de Bowman, línea de Fleischer de hemosiderina en la base del cono superior y estrías de Vogt pre-Desceméticas profundas.

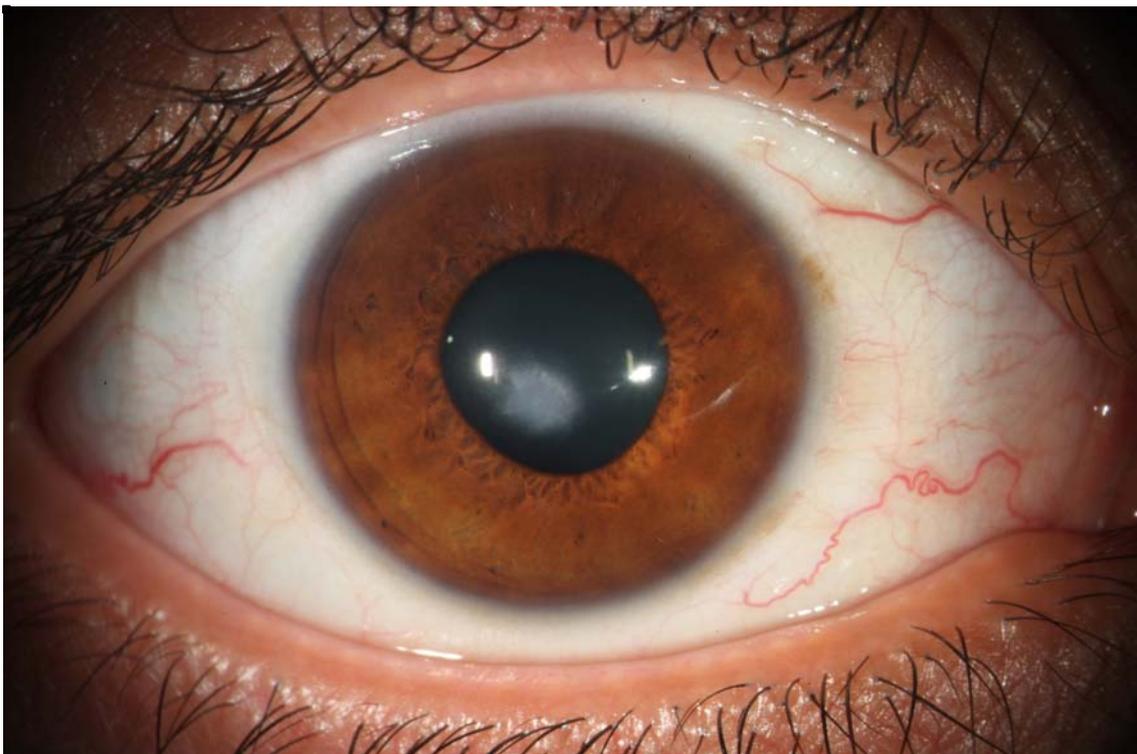


Fig. 2.- Opacidad numular apical en un queratocono en fase intermedia.

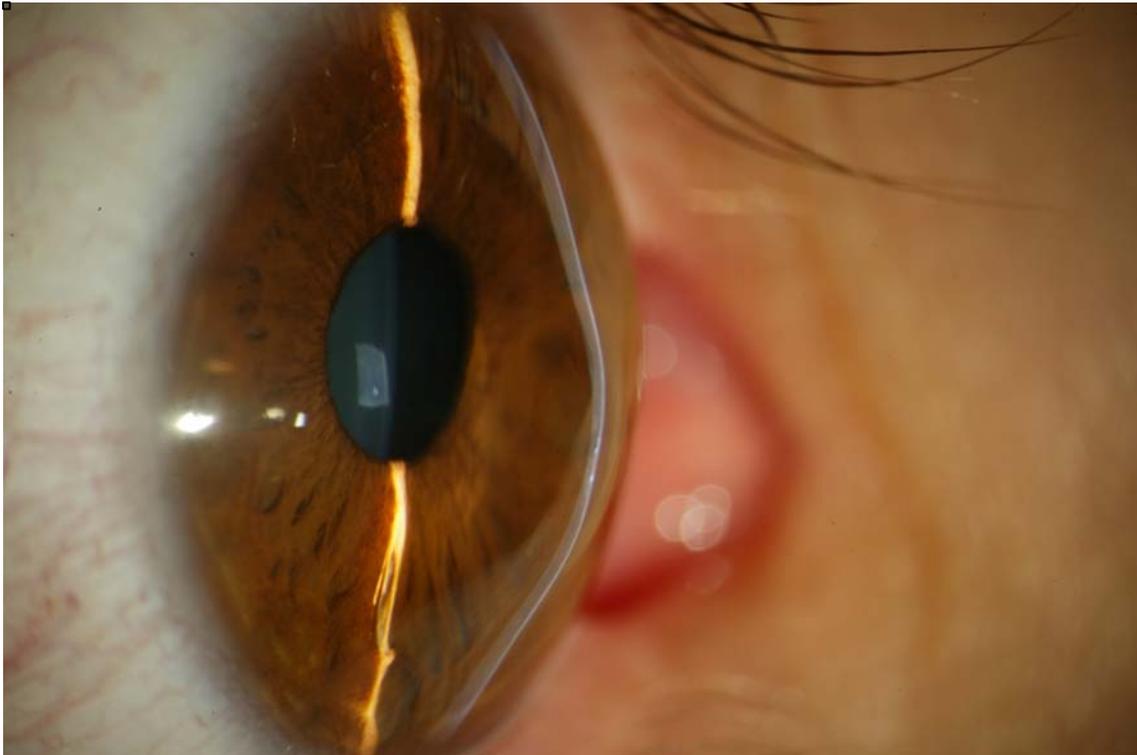


Fig. 3.- Queratocono avanzado con distorsión bi-lobulada en la protrusión central y marcado adelgazamiento.

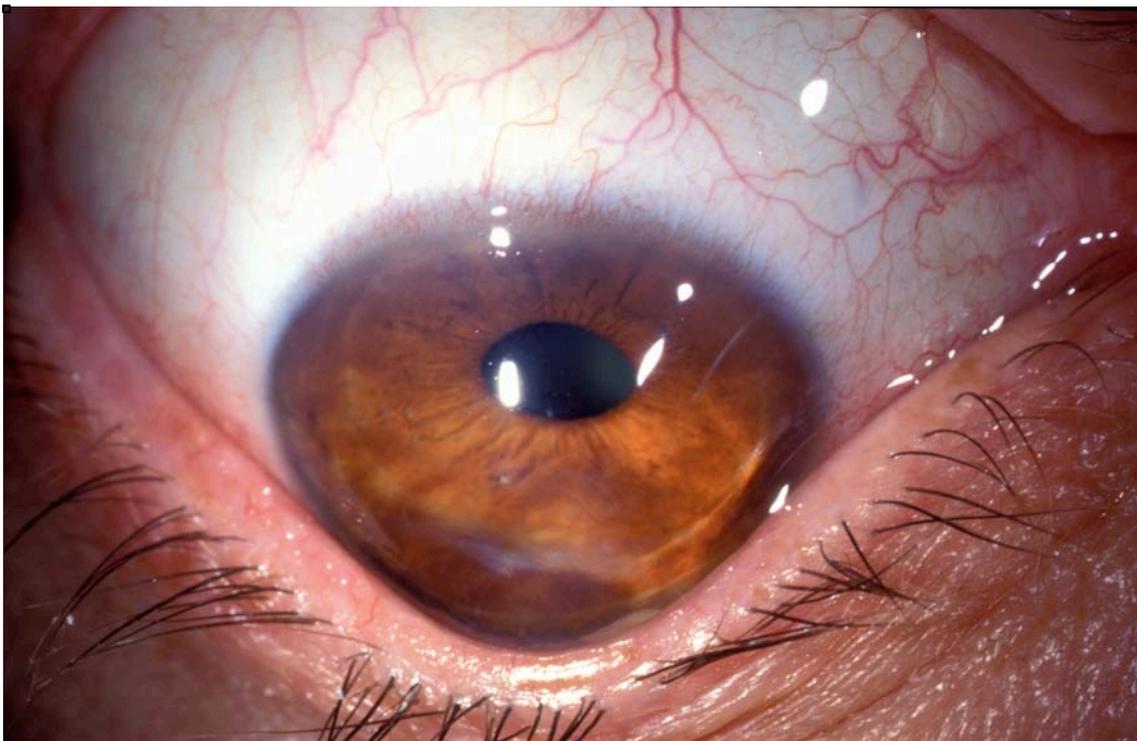


Fig. 4.- Signo de Munson. Obsérvese la deformación que produce la protrusión de la córnea sobre el margen posterior del borde libre del párpado inferior.



Fig. 5.- Perforación espontánea en un caso de *hydrops* circunscrito a la zona central.

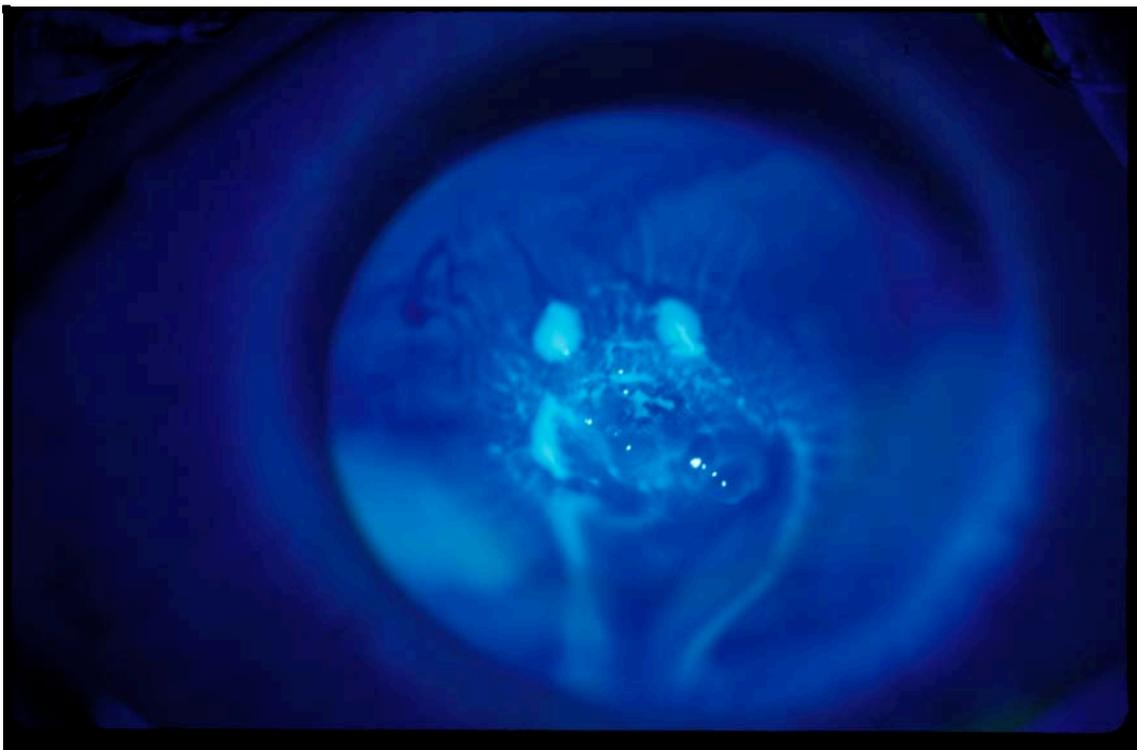


Fig.6.- Test de Seidel positivo demostrando la salida de humor acuoso al exterior por la rotura espontánea de todas las capas de la córnea en el caso de la figura anterior.

1.1.3. Diagnóstico

El diagnóstico del queratocono se realiza básicamente mediante la historia clínica y anamnesis, imprescindible para orientar el problema, la medición de la refracción subjetiva y agudeza visual, la queratometría y la realización de un estudio topográfico computarizado corneal. Existen otras pruebas complementarias que nos pueden ayudar a evaluar la repercusión clínica, como el análisis aberrométrico, o la presencia de una debilidad estructural biomecánica corneal valorada mediante el analizador de respuesta ocular (ORA), que mide los parámetros de histéresis (CH) y factor de resistencia corneal (CRF), que supuestamente miden la rigidez del tejido corneal.

1.1.3.1. Historia clínica y anamnesis

En la historia clínica debemos interrogar al paciente sobre el inicio y características de los síntomas, la presencia de antecedentes de alguna patología ocular o sistémica, haciendo especial hincapié en la patología alérgica, antecedentes familiares de patología ocular y la presencia del hábito de frotamiento ocular. Como se describirá en el apartado de la patogenia, existe un porcentaje muy importante de pacientes que se frotan los ojos de forma pertinaz. Se suele deber a la presencia de problemas alérgicos conjuntivales crónicos, aunque es también frecuente una sintomatología inespecífica de picor y sequedad ocular que les obliga a aliviarla mediante el frotamiento.

Una vez realizado el interrogatorio se procederá a la exploración de la refracción y la agudeza visual. Se medirá primero la queratometría mediante el queratómetro, se medirá la agudeza visual sin corrección (AVSC) y con la mejor corrección que acepte el paciente en gafa (AVCC). La presencia de una

distorsión inferior en las miras queratométricas o la imposibilidad de alcanzar una agudeza visual normal mediante la corrección con cristales en la montura de pruebas ya deben hacernos sospechar de la posibilidad de que el paciente tenga un queratocono incipiente.

1.1.3.2. Queratometría

La queratometría, también denominada oftalmometría, ha sido durante todo el siglo pasado, antes de la aparición de los sistemas de topografía asistidos informáticamente, la prueba complementaria indispensable para la medición y evaluación del astigmatismo corneal. El primer oftalmómetro se ha atribuido al fisiólogo alemán Hermann von Helmholtz³² en 1851, aunque un modelo previo fue desarrollado por Ramsden³³ y Home en 1796. El oftalmómetro más comúnmente empleado en el siglo XIX³⁴ y la primera mitad del siglo XX fue el desarrollado por Javal y Schiotz³⁵ (**Figura 7**). Es un instrumento de dos posiciones que usa una imagen fija y el tamaño de duplicación del objeto ajustable para determinar el radio de curvatura de la superficie reflectante. Utiliza dos imágenes auto-iluminadas, un cuadrado rojo dividido en dos mitades, y una escalera de color verde también dividida en dos (**Figura 8**), que se montan cada una a un lado de un soporte circular para mantener una distancia fija del ojo. Con el fin de obtener mediciones precisas y repetibles, es importante que el instrumento se mantenga enfocado. Utiliza el principio de Scheiner, común en los dispositivos de enfoque automático, en la que los rayos convergentes que se reflejan y llegan hacia el ocular son vistos a través de dos aberturas simétricas separadas.

Posteriormente se desarrolló y presentó en 1932 un oftalmómetro por la empresa Bausch and Lomb. Es un instrumento de una sola posición (**Figura 9**) que da lecturas en dioptrías. Se diferencia del oftalmómetro de Javal-Schiotz

en que el tamaño del objeto está fijo, siendo el tamaño de la imagen (**Figura 10**) la variable manipulable. Los rayos reflejados se transmiten a través de un disco de Scheiner con cuatro aberturas. Como hay dos prismas, cada uno alineados perpendicularmente al otro, las potencias mayores y menores de cada eje se pueden medir de manera independiente sin variar la orientación del instrumento. Para realizar la conversión de las mediciones obtenidas de la superficie de la córnea a un valor de dioptrías, el oftalmómetro utiliza la fórmula general $(n'-n)/R$ y asume un n' de 1,3375 (comparado con el índice de refracción de la córnea aceptado actualmente de $n'= 1,376$). Este es un valor ficticio, que incluye un factor para el escaso aunque significativo poder dióptrico negativo de la cara posterior de la cornea. Esto permite una lectura tanto del poder de refracción en dioptrías como del radio de curvatura.



Fig. 7.- Queratómetro de Javal-Schiötz.

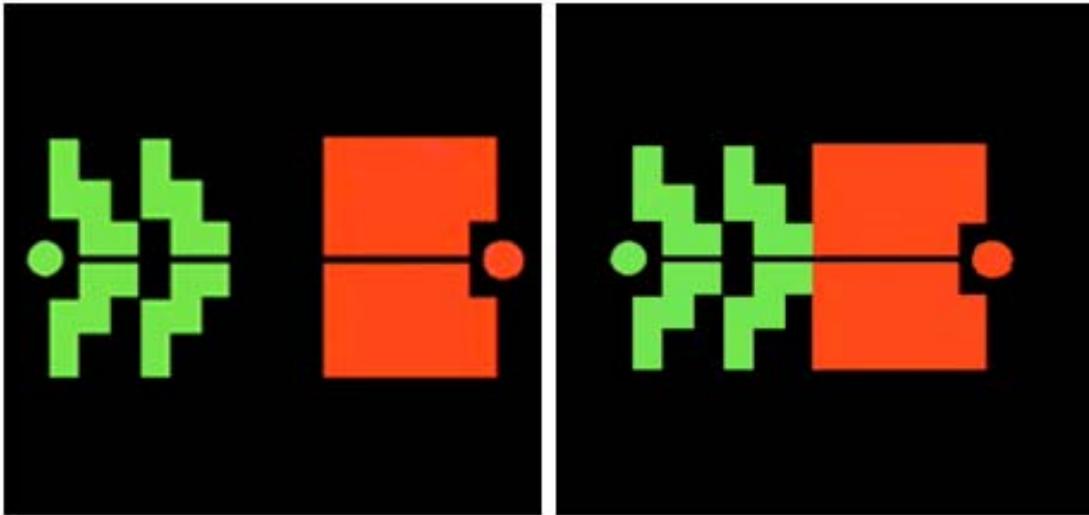


Fig. 8.- Imagen que se observa reflejada sobre la superficie corneal con el queratómetro de Javal (Izda.). Desplazando las lámparas laterales hacia dentro o hacia fuera conjuntamente con la rotación del dispositivo de alineación con el eje de astigmatismo, hemos de conseguir alinear las dos imágenes (Dcha.).



Fig. 9.- Queratómetro de Topcon, basado en el modelo inicial de Bausch and Lomb. Vista del paciente.

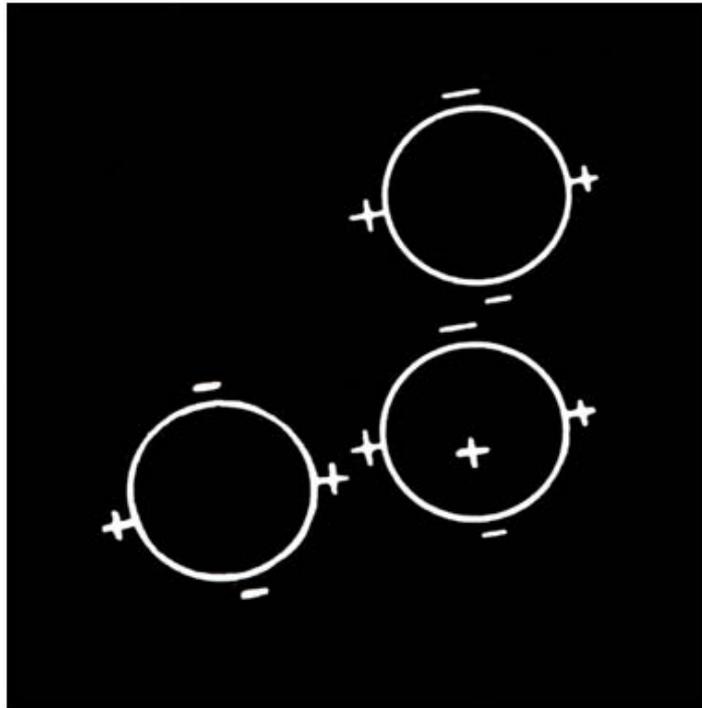


Fig. 10.- Imagen que se observa reflejada en la superficie corneal con el queratómetro de Bausch and Lomb. Moviendo los tornillos de medición se deben alinear los signos positivos externos de la esfera izda. y dcha. inferior y los signos negativos superior e inferior de las esferas derechas.

1.1.3.3. Topografía corneal computarizada

La topografía corneal se ha convertido en la herramienta indispensable de detección, diagnóstico y seguimiento del queratocono y de todos los procedimientos refractivos que se realizan actualmente sobre la cornea. Los primeros topógrafos computarizados se basaron en el análisis digital de la imagen reflejada en la superficie corneal anterior de un disco de Plácido, instrumento ideado por Antonio Plácido da Costa³⁶ en 1880. Se empezaron a describir en la década de 1980 los primeros modelos de video-queratoscopia como el Corneoscope³⁷ desarrollado por Rowsey. Las miras anormalmente distorsionadas ponían de manifiesto las áreas de incurvamiento corneal. En los

pacientes con queratocono encontraron que inicialmente se incurvaba la córnea ínfero-temporal, extendiéndose periféricamente hasta afectar al cuadrante ínfero-nasal, posteriormente hacia la zona supero-temporal y, finalmente, hacia la zona supero-nasal. Este instrumento permitía una mejor exploración de toda la córnea respecto al plano y manual disco de Plácido, pero daba poca información sobre la córnea central. Aparecieron posteriormente los primeros topógrafos como el EyeSys³⁸, TMS³⁹, etc., basados en discos de Plácido y su análisis computarizado⁴⁰. Otros sistemas como el PAR⁴¹ analizaban una rejilla proyectada sobre la córnea en lugar de un disco de Plácido.

Se ha ido desarrollando la tecnología hasta que, actualmente, los sistemas más modernos como el Orbscan II (**Figura 11**) o el Pentacam se basan en el análisis de múltiples imágenes de hendiduras corneales obtenidas en un periodo de tiempo inferior a un segundo. El empleo de múltiples imágenes de Scheimpflug como realiza el Pentacam se puede considerar un auténtico estudio tomográfico de la córnea. Con estos sistemas de topografía actuales se pueden evaluar conjuntamente numerosos mapas y parámetros: los mapas de elevación anterior y posterior, los mapas de curvatura anterior (axial o tangencial), el mapa de la curvatura de la cara posterior, el espesor corneal y mapa paquimétrico, mapas de diferencias entre dos mapas obtenidos en momentos diferentes, los valores de astigmatismo en diferentes regiones, la morfología del mismo, el valor astigmático medio, el poder dióptrico corneal, etc. Con el empleo del ordenador podemos movernos por el mapa que escojamos y conocer el valor que nos interese en el punto de la córnea que deseemos. Asimismo, muchos sistemas incorporan el cálculo de numerosos índices de detección precoz del queratocono.



Fig. 11.- Topógrafo Orbiscan IIz basado en anillo de Plácido y análisis de múltiples hendiduras.

Como hemos descrito anteriormente, el queratocono es una enfermedad comúnmente progresiva, que se inicia de forma insidiosa y con escasos hallazgos biomicroscópicos. El reto que se presenta al oftalmólogo es el realizar un adecuado diagnóstico precoz. Es fundamental por dos motivos: en primer lugar, se dispone en la actualidad de tratamientos conservadores como el CXL o el implante de segmentos de anillos intra-estromales (SAIC) que permiten detener o ralentizar la progresión a fases más avanzadas y, en segundo lugar, para evitar realizar inadvertidamente un procedimiento de cirugía refractiva corneal, la cual induce un debilitamiento biomecánico importante de la córnea, en pacientes en los que no se les haya diagnosticado el queratocono en los exámenes pre-operatorios, lo cual podría incrementar de forma explosiva el ritmo de avance de la patología. El fallo en la detección

pre-operatoria del queratocono antes de una cirugía como la LASIK se encuentra en la patogenia de la gran mayoría de ectasias corneales que se observan en el post-operatorio de esta técnica quirúrgica⁴².

Debido la evidente relevancia que ha adquirido la topografía corneal en el estudio del queratocono, se han publicado numerosos estudios destinados a elaborar índices o programas de detección topográfica del queratocono. Ya desde la introducción de esta tecnología se valoró su importancia en el diagnóstico precoz del queratocono^{43,44}, incluso en el estudio de los familiares de los pacientes afectados para valorar su posible implicación genética^{45,46}. Se han establecido a lo largo de los años numerosos criterios para la detección y valoración del queratocono utilizando la topografía corneal.

Tabla 3. Relación de los primeros índices topográficos generados por video-queratografía con el sistema TMS-1 y su significación⁴⁷.

INDICE	DESCRIPCIÓN	VALORES NORMALES
K	Radio de curvatura central. Calcula la diferencia entre la córnea superior e inferior a una distancia de 3mm del ápex	>47,2 D o > 7,2 mm.
I-S	Asimetría dióptrica ínfero-superior	< 1,4 D
ACP	<i>Anterior Corneal Power</i> . Poder corneal promedio	40,5 a 46,7 D
CEI	<i>Corneal eccentricity index</i> . Índice de excentricidad corneal o factor de forma global. Positivo para formas prolatas y negativo paracórnea oblatas.	-0,114 a 0,806
SDP	<i>Standard deviation of dioptic power</i> . Desviación estándar de la potencia dióptrica. Aumentado cuando hay un amplio rango de poder dióptrico en toda la cornea.	0.37 a 1.33
DSI	<i>Differential sector index</i> . Índice de sector diferencial. Obtiene la mayor diferencia entre la potencia promedio entre dos sectores.	0,21 a 3,51
OSI	<i>Oposite sector index</i> . Índice de sector opuesto. Obtiene la mayor diferencia entre la potencia promedio entre dos sectores opuestos.	-0,55 a 2,09
CSI	<i>Corneal sectorial index</i> . Índice paracentral. Diferencia entre la potencia corneal en el área promedio corregida entre la zona central de 3 mm. y la zona anular 3mm. externa al centro.	-0,28 a 0,80
IAI	<i>Irregular astigmatism index</i> . Índice de astigmatismo irregular. Valora la variación en potencia entre anillos a lo largo de semi-meridianos.	0,19 a 0,49
AA	<i>Analyzed area</i> . Área analizada. Relación entre el área usada para calculo comparada con la que cubre la imagen de los anillos	0,70 a 0,94
SAI	<i>Surface asymmetry index</i> . Índice de asimetría de superficie. Detecta alteraciones en la simetría corneal.	0,10 a 0,42
SRI	<i>Surface regularity index</i> . Índice de regularidad de superficie. Valora la calidad óptica basada en la topografía.	0,0 a 0,56

La mayoría de los índices desarrollados inicialmente (**Tabla 3**) se basaban en el estudio topográfico de la cara anterior de la córnea mediante el análisis de la imagen del disco de Plácido. Los más utilizados han sido el índice I-S de Rabinowitz⁴⁸, el cual representa cuantitativamente la diferencia en encurvamiento entre la córnea inferior y la superior y, cuyos valores iniciales de 1,4-1,9 D, se han reducido actualmente a un valor de 0,8 D. Posteriormente se desarrolló el índice KPI (índice de predicción de queratocono) para intentar diferenciar el queratocono de otras irregularidades corneales⁴⁹. Este índice se deriva de otros 8 índices explicados en la **Tabla 3**, incluyendo el DSI, OSI, CSI, SAI, IAI y AA.

El tercer índice más utilizado es el llamado KISA% propuesto por Rabinowitz⁵⁰. Se calcula a partir de 4 parámetros topográficos, la potencia queratométrica central, el valor I-S, el astigmatismo simulado (Sim-Cyl) y el índice SRAX, el cual es la representación del astigmatismo irregular (ángulo más pequeño entre los dos radios más curvos restado de 180°). Recientemente se ha propuesto un nuevo patrón de curvatura topográfico denominado "patrón en D vertical"⁵¹, que ilustra una posible asimetría en la curvatura horizontal como un signo también sugestivo de queratocono. El índice de localización y magnitud del cono (CLMI) es uno de los últimos índices introducidos en la detección del queratocono mediante topografía⁵². Este índice pretende no sólo detectar el queratocono sino cuantificar la localización del mismo y la magnitud de su curvatura, permitiendo así realizar un seguimiento evolutivo. Tiene la ventaja que es un valor calculable independientemente del aparato de topografía que se utilice, y consiguió una especificidad y sensibilidad del 100% en los casos estudiados.

A pesar de los avances en los sistemas basados en el disco de Plácido, existe un debate sobre si los primeros y sutiles cambios corneales se detectan

inicialmente en la cara posterior de la córnea, la cual no se puede valorar con dichos sistemas. Para ello se han desarrollado sistemas basados en las imágenes de Scheimpflug y en escaneo de hendiduras de luz. Estudios recientes han demostrado la capacidad del epitelio corneal para enmascarar pequeñas irregularidades que se presentan en el estroma anterior⁵³, pudiendo ocultar la presencia de un queratocono muy incipiente. Esta capacidad de enmascaramiento epitelial ha resaltado la importancia de estudiar la cara posterior de la córnea. La llamada tomografía corneal⁵⁴ permite una evaluación más detallada de la arquitectura corneal, el estudio de parámetros derivados de los mapas de elevación y el análisis de la superficie corneal posterior y del perfil paquimétrico tridimensional. Los nuevos tomógrafos corneales utilizan diferentes tecnologías para realizar las mediciones, tales como el escaneo de hendiduras horizontales, el análisis de imágenes de Scheimpflug rotacionales, el escaneo de arco con ultrasonidos de alta frecuencia y la tomografía de coherencia óptica.

Las modificaciones observadas en la cara posterior del queratocono consisten en un aumento de su curvatura, del astigmatismo posterior, en su asimetría y en un desplazamiento anterior de la misma. Existen numerosos estudios que analizan cuáles son los valores de corte en las mediciones realizadas en la cara posterior para detectar el queratocono, aunque existen también abundantes discrepancias entre los mismos debido a los diferentes instrumentos y criterios empleados. En la **Tabla 4** se describen los diferentes parámetros evaluados, con el instrumento que se realizaron las mediciones y la especificidad y sensibilidad de cada uno de los métodos.

Tabla 4. Descripción de los principales parámetros estudiados en la cara posterior y anterior de la córnea mediante los instrumentos de tomografía corneal. **BFS:** *best fit sphere*, esfera mejor adaptada. **BFTE:** *best fit toric ellipsoid*, elipsoide tórico mejor adaptado.

PARAMETRO	Valor	TOMÓGRAFO	ESPECIFICIDAD SENSIBILIDAD	DESCRIPCIÓN
Elevación cara posterior⁵⁵	40 μ	Orbscan IIz		Medición de la elevación en la cara posterior.
Elevación cara posterior⁵⁶	15,5 μ	Pentacam	94,3% 95,1%	Medición de la elevación en la cara posterior.
Elevación cara posterior⁵⁷	38 μ (BFS 5 mm.)	Pentacam	96,9% 97,3%	Medición de la elevación en la cara posterior.
Combinación de: Elevación posterior máxima, depresión posterior máxima y diferencia entre ambas más poder dióptrico corneal⁵⁸	MaxAE5:9,5 μ MaxPE5:20,5 μ	Pentacam	65,1 % 81,8% 66,7% 81,8%	Combinación de mediciones de elevación de cara posterior y anterior, poder dióptrico posterior.
BFS (esfera de referencia)	40 μ	Pentacam	91% 98%	Mapas de elevación en referencia a una esfera ideal.
BFTE (elipsoide tórico ideal)⁵⁹	Auto :9,5 μ 8 mm.: 10,5 μ	Pentacam	97% 95%	Mapas de elevación en referencia a una elipsoide tórico de referencia.

Los mapas de elevación tanto de la superficie anterior como la posterior se representan en relación a unas formas de referencia, por lo que los valores obtenidos son una sustracción respecto a dicha forma, que idealmente representa mejor la córnea examinada. Las principales formas que se han empleado han sido la esfera (BFS: *best fit sphere*, **Figura 12**), el elipsoide tórico (BFTE: *best fit toric ellipsoid*, **Figura 13**) y el asfero-toroide (BFTA: *best fit aspheric toroid*).

□

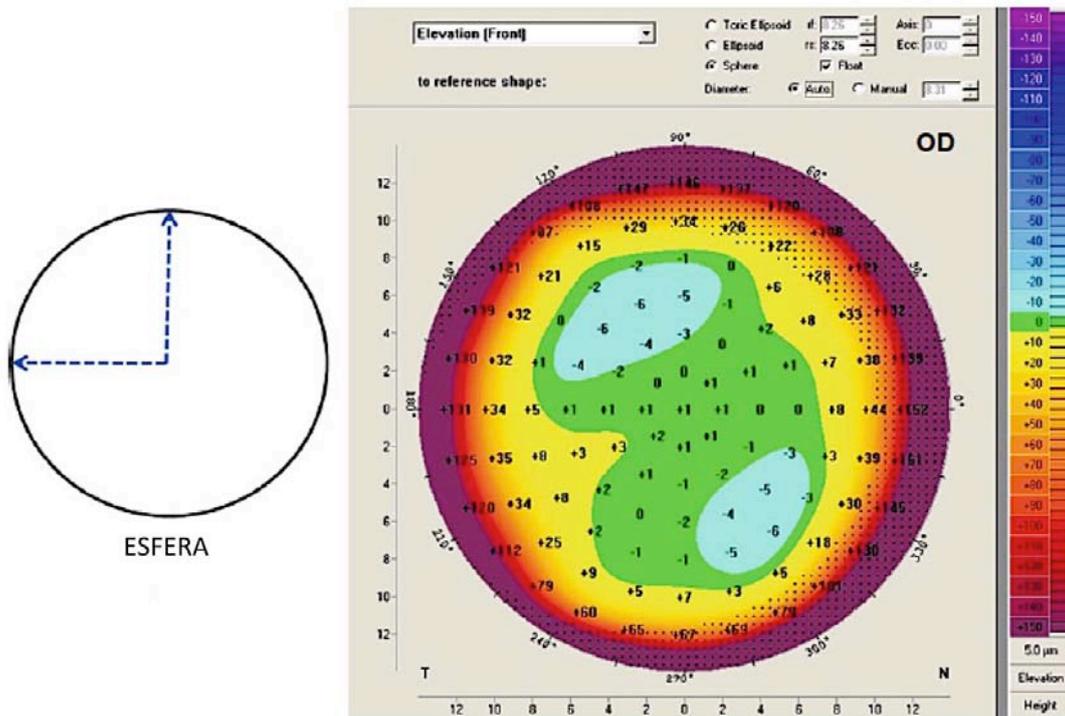


Fig.12.- Mapa de elevación de la cara posterior realizado en relación a una esfera de referencia (BFS).

□

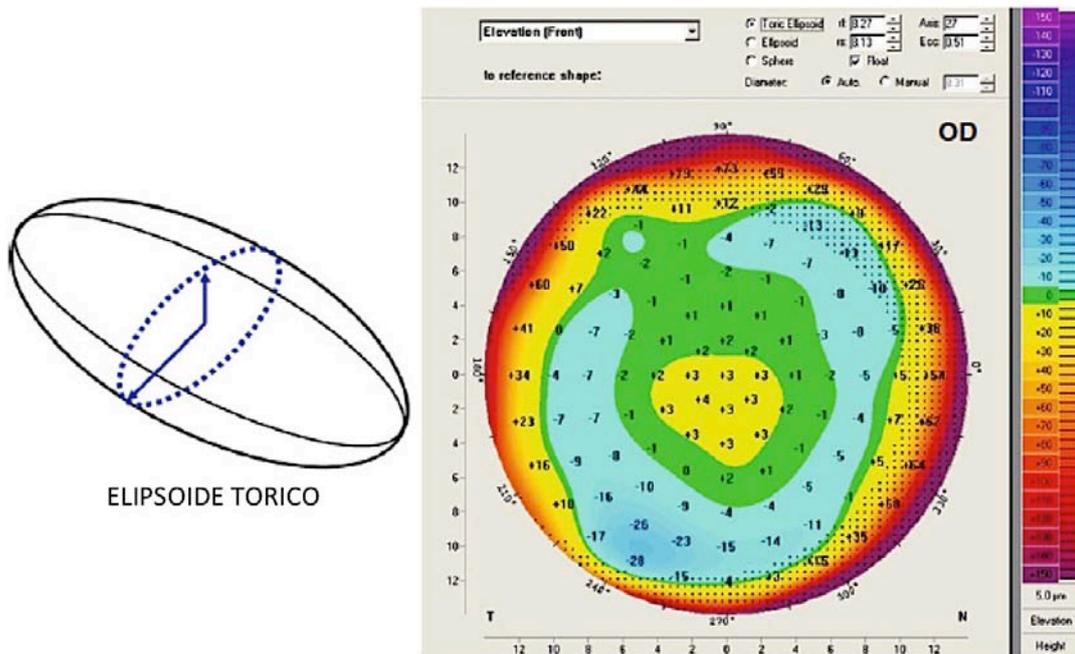


Fig. 13.- Mapa de elevación de la cara posterior realizado en relación a un elipsoide tórico de referencia (BFTE).

También se ha empleado la paquimetría corneal obtenida por los tomógrafos en la elaboración de índices diagnósticos o predictivos de queratocono. El adelgazamiento corneal es un hallazgo básico en la inmensa mayoría de los queratoconos. Los nuevos instrumentos de tomografía corneal permiten una reconstrucción tridimensional de la córnea con la creación de un mapa paquimétrico de la misma en las que se puede identificar la zona más adelgazada y su localización. En base a estos mapas se han descrito índices como el CTSP (*corneal thickness spatial profile*, perfil espacial del espesor corneal)⁶⁰ o el PIT (*percentage increase in thickness* o porcentaje de incremento del espesor)⁶¹ los cuales se encuentran alterados en las córneas afectas de queratocono. En estos estudios se demuestra que las córneas con queratocono son más finas, tienen menos volumen tisular y presentan cambios en los valores de PIT y CTSP más abruptos entre el punto central más fino y la periferia. Otros estudios⁶² han empleado el valor de PIT como criterio

diagnóstico en los queratoconos frustres, subrayando la importancia de no únicamente observar el punto de mínimo espesor y su localización sino valorar también la modificación que hay entre el espesor de la zona más fina y la periferia. Recientemente se ha valorado el índice o relación entre el punto de menor espesor y el espesor corneal central y los valores de PPI (índice de progresión paquimétrico), originando el índice de espesor relacional o ART (*Ambrosio's relational thickness index*), el cual tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 95,6% en el diagnóstico del queratocono incipiente. El estudio paquimétrico también se ha empleado para precisar el estadio del queratocono, sugiriéndose que una córnea con un espesor menor a 461 μ o una diferencia entre el punto de mínimo espesor y el espesor corneal central mayor a 27 μ tiene un 97,5% de posibilidades de sufrir queratocono.

Las modificaciones del epitelio corneal también han sido estudiadas mediante la tomografía. Ya se ha destacado la capacidad de remodelación del epitelio corneal y su capacidad de enmascarar un cono incipiente. Se han desarrollado varios instrumentos para medir el espesor epitelial y realizar un mapa paquimétrico del mismo. Disponemos de la paquimetría epitelial ultrasónica realizada con el paquímetro digital ultrasónico de alta frecuencia Artemis, con el cual se ha demostrado⁶³ la existencia de un patrón paquimétrico epitelial "en donut", en el cual se observa un adelgazamiento epitelial sobre el ápex del cono y un engrosamiento anular compensatorio que lo rodea. Dicho patrón paquimétrico epitelial no está presente en las córneas normales.

El análisis matemático mediante análisis discriminante lineal y redes neurales de los mapas epiteliales obtenido permitiría teóricamente⁶⁴ realizar un diagnóstico de queratocono en un 100% de los casos. También está disponible para el estudio epitelial la tomografía de coherencia óptica (OCT)

corneal, sea en la modalidad de dominio espectral o de dominio de Fourier. Con este método de exploración se han observado hallazgos tales como que el adelgazamiento epitelial se localiza en la zona ínfero-temporal⁶⁵ y una mayor variabilidad en la localización de las zonas de adelgazamiento epitelial en los pacientes con queratocono respecto a las córneas normales^{66,67}.

1.1.4. Histopatología

Típicamente en el queratocono se observan cambios histopatológicos a nivel epitelial, membrana de Bowman y estroma. En el epitelio se ha descrito un aumento progresivo del tamaño de las células superficiales⁶⁸, degeneración de las células basales con la presencia de partículas en las capas epiteliales profundas, depósitos de hierro en la capa basal, cambios inmunohistoquímicos en la expresión de proteínas en la membrana basal⁶⁹, invasión epitelial a través de las roturas en la Bowman las cuales, aunque son típicas, están presentes entre un 80-92% de los casos⁷⁰. Se ha observado la presencia de células apoptóticas en el interior de dichas roturas⁷¹. Se ha observado también la presencia de queratocitos rodeando los axones corneales cuando éstos atraviesan la Bowman, células que en estadíos más avanzados en la degradación de la misma, sobre-expresan los enzimas lisosomales catepsinas B y G, que estarían implicados en la patogenia. También se describen engrosamientos localizados de dichos axones neuronales⁷², cuyo aumento de espesor es posible identificar en el examen biomicroscópico⁷³.

La membrana basal epitelial se encuentra adelgazada en un 58% de casos y en las zonas en las que está ausente, el epitelio se distribuye de forma irregular, aunque no aumenta el número de capas sino el tamaño celular. Otros autores han encontrado que no en todos los casos la membrana basal epitelial

está adelgazada sino que puede aparecer un engrosamiento difuso de la misma en un 5,5% de los casos, incluso con la presencia de depósitos que protruyen hacia el epitelio, lo cual se ha denominado "córnea guttata inversa"⁷⁴. Se han observado células estromales atípicas agranulares conteniendo lisosomas, mitocondrias y alineadas íntimamente con un queratocito en las áreas en las que ha desaparecido la Bowman, con depósitos en el estroma que las rodea. Se ha postulado que podrían estar implicadas en la destrucción y fagocitosis del tejido corneal⁷⁵. Estudios de lentículos de epikeratoplastia realizada en pacientes con queratocono han puesto de manifiesto que las células epiteliales y los queratocitos que repoblaban dichos lentículos presentaban las mismas anomalías bioquímicas que en el queratocono, por lo que el epitelio podría tener un papel fisio-patogénico importante en esta enfermedad⁷⁶.

A nivel estromal se puede apreciar una disminución discreta y progresiva en el número de capas de colágeno con aumento de la distancia entre las fibrillas, sobre todo en el estroma posterior, predominando una reducción del espesor de las laminillas con desorganización y compactación de las mismas en el estroma anterior⁷⁷. El análisis mediante difracción de rayos X pone de manifiesto que la formación del cono se asocia con el desplazamiento de los ejes de las fibrillas colágenas con distorsión de la matriz ortogonal normal⁷⁸. Esto implicaría un cierto grado de fluidez y deslizamiento de las laminillas, provocado quizás por una pérdida de los mecanismos bioquímicos de cohesión inter-fibrilar, o por la influencia de los mecanismos de digestión enzimática⁷⁹. Estos hallazgos han sido confirmados por el estudio con microscopía electrónica de barrido⁸⁰.

La membrana de Descemet y el endotelio suelen verse muy raramente implicadas en los cambios histopatológicos en el queratocono⁸¹. La población celular endotelial sufre una discreta y no significativa reducción a medida que

la enfermedad se encuentra en estadios más avanzados, así como una pérdida de hexagonalidad y aumento en el coeficiente de varianza⁸². El uso continuado de lentes de contacto provoca una disminución en el recuento celular endotelial, sobre todo si son de materiales con escasa permeabilidad al oxígeno⁸³. Se han descrito también asociaciones con otras distrofias endoteliales como la distrofia de Fuchs y la distrofia polimorfa posterior^{84,85}. En fases avanzadas puede producirse el llamado *hydrops* o queratocono agudo. La rotura espontánea de la membrana de Descemet provoca un edema estromal por paso de humor acuoso al espacio inter-fibrilar. Se observa una separación de los bordes de la Descemet en la zona de rotura y enrollamiento de la misma, el endotelio empieza a migrar y cubre el defecto entre 5 y 36 semanas después⁸⁶, formándose una nueva membrana. En raras ocasiones puede formarse como consecuencia un pseudo-quiste intra-estromal⁸⁷, y está descrita la metaplasia fibrosa endotelial localizada formando fibrillas y nueva membrana basal⁸⁸.

1.1.5. Patogenia

El queratocono es una enfermedad corneal cuya causa principal aún no ha sido descubierta. Los mecanismos que conducen al adelgazamiento y deformación corneal, la disminución de las propiedades biomecánicas de la córnea, la aparición de cicatrización apical y sus consecuencias sobre la visión de los pacientes no se conocen con precisión. Clásicamente se han realizado estudios para intentar identificar la causa principal de la enfermedad a través de tres vías: el estudio de las asociaciones clínicas, los estudios de la bioquímica corneal en el queratocono y la implicación que la genética pueda tener en la patogenia de la enfermedad.

1.1.5.1. Asociaciones clínicas

Existe una extensa lista de asociaciones clínicas, aunque la forma de presentación más frecuente del queratocono es idiopática, aislada y esporádica. En las **Tablas 5 y 6** se resumen las principales asociaciones clínicas descritas que se han encontrado en pacientes con queratocono.

Tabla 5. Relación de las principales entidades clínicas oculares que han sido relacionadas con el queratocono. (Tabla cortesía de Barraquer RI y cols¹).

GRUPO	ENTIDAD	REFERENCIA
Distrofias y degeneraciones corneales	Distrofia granular (Groenouw I)	Yoshida y cols. 1980 ⁸⁹
	Distrofia de Avellino (granular-enrejado)	Sassani y cols. 1992 ⁹⁰
	Distrofia en enrejado (<i>lattice</i>)	Hoang-Xuan y cols. 1989 ⁹¹
	Amiloidosis corneal	Klintworth 1994 ⁹²
	Distrofia moteada (<i>fleck</i> , François-Neetens)	Klintworth 1994
	Distrofia filiforme profunda	Maeder & Danis 1947 ⁹³
	Distrofia de Fuchs	Lipman y cols. 1990 ⁹⁴
	Distrofia polimorfa posterior	Gasset & Zimmerman 1974 ⁹⁵
	Atrofia esencial de iris	Blair y cols. 1992 ⁹⁶
	S. de Chandler	Gasset & Worthen 1974 ⁹⁷
	Degeneración marginal pelúcida	Lisch 1970 ⁹⁸
	Degeneración marginal de Terrien	Klintworth 1994
Anomalías congénitas del segmento anterior	Microcórnea	Klintworth 1994
	Anomalía de Axenfeld	Stokes & Parrish 1992 ⁹⁹
	Anomalías ectodérmicas y mesodérmicas	Kremer y cols. 1992 ¹⁰⁰
	Disgenesia iridocorneal	Archer & Sharma 1978 ¹⁰¹
	Escleróticas azules	Badtke 1941 ¹⁰²
	Aniridia	Klintworth 1994
	Persistencia de membrana pupilar	Klintworth 1994
Patología del cristalino	Catarata congénita polar anterior dominante	Sander 1931 ¹⁰³
	Catarata del desarrollo dominante	Silvestre et al. 2002 ¹⁰⁴
	Catarata subcapsular posterior con anetoderma	Brenner et al. 1977 ¹⁰⁵
	<i>Ectopia lentis</i>	Klintworth 1994
	Lenticono posterior	Buiuc et al. 1978 ¹⁰⁶
Otras patologías del segmento anterior	Anquilobléfaron	Brown 1967 ¹⁰⁷
	S. del párpado flácido (<i>floppy</i>)	Negrís 1992 ¹⁰⁸
	Queratoconjuntivitis vernal	Copeman 1965 ¹⁰⁹
	Queratoconjuntivitis atópica	Spencer & Fischer ¹¹⁰
	Iridosquiasis	Eiferman et al. 1994 ¹¹¹
	Hipertensión ocular	Bisaria 1967 ¹¹²
Patologías del segmento posterior	Amaurosis congénita de Leber	Pons y Marqués 1912 ¹¹³
	Atrofia gyrate (hiperornitinemia)	Klintworth 1994
	Coloboma macular bilateral	Freedman & Gombos 1971 ¹¹⁴
	Fibroplasia retrolental	Lorfel & Sugar 1976 ¹¹⁵
	Retinopatía del sarampión	Peduzzi et al. 1991 ¹¹⁶
	Retinosis pigmentaria	Streiff '52 ¹¹⁷ , Franceschetti '65 ¹¹⁸
	S. de inserción retiniana	Shammas & McGaughey 1979 ¹¹⁹
	S. de Kurtz (ceguera congénita)	Zolog 1969 ¹²⁰

Tabla 6. Enfermedades sistémicas que se han relacionado clínicamente con el queratocono. (Tabla cortesía de Barraquer RI y cols¹).

GRUPO	ENTIDAD	REFERENCIA
Anomalías cromosómicas	S. de Down (trisomía 21)	Cullen & Butler 1963 ¹²¹
	S. de Turner (XO)	Nucci y cols. 1991 ¹²²
	S. de Noonan (Turner masculino, Ullrich)	Schwartz 1972 ¹²³
Alteraciones con predominio dermatológico, neurocutáneo o neurológico	Anetoderma (tipo Jadassohn)	Brenner y cols. 1977 ¹²⁴
	Angiomatosis neurocutánea hereditaria	Frasca & Belmonte 1966 ¹²⁵
	Autografismo	Iwaszkiewicz 1989 ¹²⁶
	Esclerosis tuberosa de Bourneville	Vivian & Taylor 1995 ¹²⁷
	Ictiosis	Franceschetti 1965 ¹²⁸
	Neurofibromatosis (enf. de v. Recklinghausen)	Walsh & Hoyt 1969
	Pseudoxantoma elástico	Walsh & Hoyt 1969 ¹²⁹
	S. de Gilles de la Tourette (Enf. de Tourette)	Enoch y cols. 1989 ¹³⁰
	S. de Goltz-Gorlin (hipoplasia dérmica focal)	Zala y cols 1975 ¹³¹
	S. de Rothmund-Thomson	Kirkham & Werner 1975 ¹³²
	Xeroderma pigmentoso	Blanksma y cols. 1986 ¹³³
Alteraciones con predominio del tejido conectivo o esqueléticas	Displasia congénita de cadera	Nucci & Brancato 1991 ¹³⁴
	Hipermobilidad articular	Kumig & Joffe 1977 ¹³⁵
	Osteogénesis imperfecta	McKusick VA 1966 ¹³⁶
	Osteopetrosis (enf. de Albers-Schönberg)	Filip y cols. 1994 ¹³⁷
	Prolapso de válvula mitral	Beardsley & Foulks 1982 ¹³⁸
	Pseudocuerdas tendinosas en ventrículo izdo.	Klintworth 1994 ¹³⁹
	S. de Apert (craneosinostosis + sindactilia)	Geeraets 1969 ¹⁴⁰
	S. de Crouzon (craneosinostosis)	Wolter 1977; ¹⁴¹ Perlman y cols.'94 ¹⁴²
	S. de Ehlers-Danlos (esp. tipo VI)	Robertson 1975 ¹⁴³
	S. de Marfan	Storck 1952 ¹⁴⁴
	S. óculo-dento-digital (+ escleras azules)	Greenfield y cols. 1973 ¹⁴⁵
	S. de Rieger (anomalía + alt. dentales)	Greenfield y cols. 1973
	S. uña-rótula (frec. + glaucoma)	Greenfield y cols. 1973
Otras alteraciones multisistémicas	S. de Alagille (displasia arteriohepática)	Ricci y cols. 1991 ¹⁴⁶
	S. de Angleman	Lund 1991 ¹⁴⁷
	Enf. de Gaucher (portadores)	Slagado Borges y cols. 1995 ¹⁴⁸
	S. de Laurence-Moon-Bardet-Biedl	François y cols. 1982 ¹⁴⁹
	S. de Mulvihill-Smith	Rau & Duncker 1994 ¹⁵⁰
	S. de Rubinstein-Taybi (pulgares gordos)	Nelson & Talbot 1989 ¹⁵¹
	S. de Thalessis	Thalessis & Selim 1991 ¹⁵²
	Retaso mental (no S. de Down)	Haugen 1992 ¹⁵³

Las asociaciones más frecuentes ocurren con el síndrome de Down y la amaurosis congénita de Leber. En ambos casos existe una marcada tendencia al frotamiento ocular; en el caso del síndrome de Down por la frecuente blefaritis asociada y en el caso del Leber por la percepción luminosa que desencadena la maniobra de estimulación oculo-digital. Otras circunstancias menos frecuentes también comparten el hábito del frotamiento (conjuntivitis alérgica, vernal, síndrome del párpado flácido, obesidad, climas extremos) y se observa un aumento en la frecuencia del frotamiento. Según estudios actuales¹⁵⁴ el trauma crónico ocasionado por el frotamiento podría influir en la aparición y evolución del queratocono por múltiples mecanismos que se explicarán detalladamente en el capítulo de la patogenia. En un segundo grupo de asociaciones con enfermedades sistémicas como los síndromes de Ehler-Danlos y Marfan, la osteogénesis imperfecta y el prolapso mitral, sería una posible debilidad sistémica del colágeno la que estuviera implicada en la patogenia.

1.1.5.2. Estudios bioquímicos

La alteración y degradación del colágeno y otros componentes del estroma corneal en el queratocono podría deberse a dos grandes grupos de procesos bioquímicos: un defecto en los procesos de síntesis o una degradación metabólica excesiva¹.

Los defectos o anomalías en la síntesis del colágeno podrían deberse a una formación defectuosa del colágeno y otros componentes extracelulares como los proteoglicanos y/o a un aumento de la distensibilidad del tejido corneal induciendo un deslizamiento entre las fibrillas colágenas o laminillas corneales, lo cual provocaría los cambios biomecánicos y morfológicos en el

tiempo, con la protrusión de la córnea y adelgazamiento de la misma. Aunque algunos estudios de la composición del colágeno corneal en el queratocono no han hallado diferencias respecto de las córneas normales¹⁵⁵, se ha observado una reducción heterogénea de la síntesis de colágeno I por queratocitos de queratocono en cultivo¹⁵⁶, así como un cambio en la expresión del colágeno tipo VI¹⁵⁷. En otro estudio se evidenció una reducción del ARNm para la proteína GRP78 (BiD) que participa en el plegado de las proteínas en el retículo endoplásmico y en su excreción¹⁵⁸. Por otro lado, la queratoepitelina o proteína big-h3, de posible función adhesiva, implicada en varias distrofias anteriores y estromales y que tiende a asociarse al colágeno tipo VI, se halló disminuida en el queratocono, excepto en las zonas con cicatrización, donde estaba aumentada, incluso en los queratocitos subyacentes¹⁵⁹. Se han observado, además, casos de asociación entre el queratocono y diversas distrofias corneales incluyendo la distrofia granular¹⁶⁰⁻¹⁶², de Avellino¹⁶³ y en enrejado¹⁶⁴.

Una reducción en la síntesis también podría deberse a la pérdida de los propios queratocitos por aumento de la *apoptosis* celular, sea ésta mediada por liberación del interleukina-1 (IL-1) u otro mecanismo¹⁶⁵. La densidad de receptores para IL-1 en los queratocitos del queratocono se ha hallado cuadruplicada¹⁶⁶ y es sabido que tanto el epitelio como el endotelio corneal pueden liberar IL-1, especialmente el primero en respuesta a traumatismos (p. ej., raspado). La IL-1 induce *in vitro* quimiotaxis negativa y apoptosis de los queratocitos, así como aumento de sus factores de crecimiento, metaloproteinasas, colagenasa y factores del complemento. Así, factores exógenos como el uso de lentes de contacto, atopia y frotamiento ocular, causando micro-traumatismos epiteliales y por ello liberación de IL-1, actuarían sobre unos queratocitos sensibilizados por un aumento de los receptores para

dicha citoquina, con el resultado de una pérdida progresiva de masa tisular. Se ha propuesto que la localización paracentral ínfero-nasal del cono se debería a la mayor senectud del epitelio en esta zona (a partir de las células madre limbares), y por ello sería el más vulnerable a los citados micro-traumatismos crónicos o al frotamiento¹⁶⁷.

Se ha sugerido que el aumento de la apoptosis de los queratocitos podría estar relacionada con la pérdida de β -actina, una proteína de citoesqueleto celular no muscular implicada en la estructura, integridad y motilidad celular¹⁶⁸. Se encontró una reducción significativa de la expresión del gen responsable de la expresión de la β -actina con una pérdida completa de la misma en el estroma de pacientes con queratocono¹⁶⁹. La pérdida de esta proteína podría inducir una desestabilización de los queratocitos provocando su apoptosis.

Las teorías que abogan por una degradación excesiva como mecanismo patogénico fundamental se apoyan en el hallazgo de niveles aumentados de proteasas como la gelatinasa (colagenasa tipo IV, localizada en los queratocitos) y otros enzimas catabólicos como las catepsinas B y G, estearasa ácida y fosfatasa ácida^{170 - 172}. Estos aumentos parecen ligados a una reducción de los inhibidores de las proteasas (α 1-antiproteasa y α 2-macroglobulina), especialmente en el epitelio corneal¹⁷⁰⁻¹⁷⁵ mientras el inhibidor TIMP-1 no se hallaría implicado^{169,176}. En la lágrima de estos pacientes se han encontrado niveles elevados de factores pro-inflamatorios como la interleukina 6, 1-b e interferón- γ ¹⁷⁷, TNF- α , MMP-9¹⁷⁸ con disminución de factores anti-inflamatorios como la interleukina 10, apoyando las teorías de que existen procesos inflamatorios crónicos implicados en la patogenia. Se demostró que el uso de lentes de contacto rígidas gas-permeables (LC RGP) inducía un aumento más importante de estas moléculas pro-inflamatorias citadas en la lágrima de los

pacientes con queratocono que en los pacientes miopes sanos, sobre todo en casos avanzados¹⁷⁹.

Las propiedades biomecánicas de la córnea dependen en gran medida de la cantidad de enlaces covalentes existente entre las fibrillas de colágeno, mecanismo conocido como reticulación o *cross-linking*¹⁸⁰. Debido a que la lisil-oxidasa (LOX), un enzima crítico en la síntesis del colágeno, cataliza la formación de los enlaces entre el colágeno y la elastina, el gen responsable de la síntesis de LOX podría considerarse un candidato para la susceptibilidad a desarrollar queratocono. En comparación con el grupo control normal, se encontró un incremento en el LOX-ARNm en las córneas afectas de queratocono¹⁸¹. Un cambio en la expresión del enzima LOX podría originar un descenso en la intensidad de la reticulación del colágeno estromal, provocando un debilitamiento biomecánico y contribuir de este modo al desarrollo del queratocono.

En la conjuntiva de estos pacientes se han detectado aumentos de ciertos enzimas lisosomales¹⁸², pero no de las catepsinas ni reducción de los inhibidores¹⁸³. Esto no excluiría un papel de factores exógenos, como hemos visto en la activación de las metaloproteinasas por la IL-1, y sugieren su respuesta a ésteres de forbol¹⁸⁴, o un caso reseñado de queratocono unilateral aparecido en una mujer de 47 años tras un tratamiento con retinoides orales (acitretina)¹⁸⁵.

A pesar de conocerse las numerosas alteraciones bioquímicas presentes en las córneas afectas de queratocono, aun no se ha podido encajar todas las piezas del puzzle en un orden lógico que explique la cascada de acontecimientos que provocan y desarrollan la enfermedad. Probablemente la multi-factorialidad presente en esta enfermedad dificulta la explicación y el ordenamiento causal de todos los mecanismos bioquímicos observados.

1.1.5.3. Genética y queratocono

La mayoría de los casos se presentan como casos aislados, esporádicos, pero existen una serie de hallazgos que sugieren una importante influencia genética en la patogenia de la enfermedad. Es una enfermedad muy frecuentemente bilateral y simétrica respecto al plano sagital medio topográfico. En las parejas de gemelos homocigotos se encontró una afectación en ambos gemelos en un 90% de los casos estudiados¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. Entre un 6-15% de los pacientes tienen familiares afectados^{189,190}.

Los modelos de familias estudiados pueden ser recesivos o dominantes, pero en los casos en los que se cumple un patrón de herencia autosómica dominante, el queratocono se manifiesta con una penetración incompleta y con fenotipo variable¹⁹¹. Parece existir una relación genética, ya que la incidencia en una familia es mayor si uno de los miembros ha sido diagnosticado. Debido a la heterogeneidad genética, diferentes *loci* han sido identificados en las familias con queratocono hereditario mediante análisis genético¹⁹²⁻¹⁹⁴. Se han implicado diferentes genes relacionados con el fenotipo del queratocono y su papel en la patogénesis.

La proteína VS-Homebox-1, codificada por el gen *VSX1* juega un papel en el desarrollo cráneo-facial y ocular. Se han identificado dos mutaciones en el gen *VSX1* en pacientes con queratocono (*R166W* y *L159M*). Esta proteína es un factor de transcripción que puede regular la expresión de la opsina de los conos durante el desarrollo embrionario¹⁹⁵. Aunque también puede modular el desarrollo de inter-neuronas bipolares de la retina, no se ha encontrado expresión en las córneas de ratones o humanas. Aunque se han relacionado estas mutaciones con ciertos casos de queratocono, este gen no parece jugar un papel preponderante en la patogenia de la enfermedad¹⁹⁶.

El dedicator de citoquinesis 9 (*DOCK*) es un posible gen candidato, el cual codifica un miembro de la familia de proteínas DOCK que posee actividad de factor de intercambio de guanosina difosfato y trifosfato (GTP/GDP) y activa específicamente la G-proteína CDC42 implicada en las redes de señales intracelulares. Se estudiaron los patrones de expresión en córneas normales, en córneas con queratocono y en líneas celulares linfoblásticas. Recientemente, se ha descrito una mutación en el *DOCK 9* (Gln754His) secuenciando genes candidatos en un locus de unión previamente identificado, la región cromosómica 13q32¹⁹⁷. Un análisis de 8 genes candidatos en dicha región cromosómica identificó tres variantes en el gen *DOCK9* en una familia con queratocono. Este locus contiene genes adicionales como el *IPO5* (importina 5) y el *STK24* (serina-treonina kinasa 24). Estos tres genes se expresan en la córnea humana con queratocono pero está por dilucidar con un análisis más detallado su papel en la expresión fenotípica del queratocono¹⁹⁸.

Otro gen denominado factor de transformación de crecimiento *TGFβ-1*, el cual codifica una citoquina, se ha implicado en numerosas distrofias de herencia dominante¹⁹⁹. Es un regulador importante de la formación de la matriz extracelular durante las fases de reparación tisular post-traumáticas. Recientemente se ha descrito una mutación de dicho gen (*G535X*) en una familia china con queratocono. Además se ha encontrado un incremento en los marcadores de la ruta del *TGFβ-1* en el epitelio de casos de queratocono grave²⁰⁰.

El stress oxidativo está implicado en numerosas enfermedades incluyéndose las enfermedades corneales entre ellas. El gen *SOD1* (súper-óxido dismutasa 1) se ha descrito como candidato a estar implicado el queratocono familiar²⁰¹. Se identificó una mutación genómica (delección 7bp dentro del intrón 5) en el gen *SOD1* en tres pacientes con queratocono

familiar. Mutaciones en este gen también se han relacionado con casos de esclerosis lateral amiotrófica familiar, pero no se encontró ningún fenotipo de queratocono en este grupo de pacientes²⁰². Algunos estudios han demostrado niveles elevados de productos derivados del stress oxidativo (productos citotóxicos de desecho, lesiones en el DNA mitocondrial) en córneas con queratocono²⁰³.

Otra hipotética explicación para la patogénesis genética del queratocono podría estar relacionada con cambios subyacentes en la estructura o función del colágeno, tanto en la edad adulta como en su desarrollo embriológico. Se conocen más de 11 tipos del mismo con más de 28 genes distribuidos por 12 cromosomas, lo cual no simplifica mucho el estudio de su implicación en el queratocono. En la **Tabla 7** se recogen los tipos de colágeno presentes en la córnea y la localización cromosómica de sus genes. No se observaron mutaciones patogénicas en los genes *COL4A3* y *COL4A4* en un análisis de *screening* mutacional realizado en 107 pacientes con queratocono, aunque se encontraron polimorfismos previamente descritos y significativamente asociados con queratocono bajo modelos dominante, recesivo o aditivo. Concretamente se encontraron ocho polimorfismos en el gen *COL4A3* y seis en el *COL4A4*. Diferencias de alelos en *D326Y* en el *COL4A3*, y *M1237V* y *F1644F* en *COL4A4* son significativamente distintivos de pacientes con queratocono.

Analizando los diferentes genotipos bajo los tres modelos (dominante, recesivo y aditivo) se ha establecido que *P141L*, *D326Y* y *G895G* en *COL4A3*, y *P482S*, *M1327V*, *V1516V* y *F1644* en *COL4A4* tienen diferencias significativas en cuanto a distribución de genotipos entre pacientes con queratocono y sujetos normales²⁰⁴. Otro estudio de cribado genético realizado en 15 familias ecuatorianas²⁰⁵ con queratocono no encontró mutaciones significativas en los genes *COL4A1* y *COL4A2*.

Tampoco se observaron mutaciones en otro estudio de los genes *COL8A1* y *COL8A2*²⁰⁶. Así pues, el papel de la genética del colágeno en el queratocono permanece bajo debate, existiendo más estudios con resultados negativos en cuanto a su implicación que positivos.

Recientemente se ha enfatizado el papel de la apoptosis de los queratocitos en el queratocono. Se ha descrito una mutación en el gen *FLG* (filagrina), factor relacionado con la apoptosis en la dermatitis atópica, pero la frecuencia de las mutaciones encontradas en un grupo de 89 pacientes con queratocono fue mucho más baja de lo esperado en el grupo con dermatitis atópica asociada²⁰⁷.

Tabla 7. Tipos de colágeno y su localización en la córnea, genes que los codifican y localización cromosómica de los mismos. (Tabla cortesía de Barraquer RI y cols¹).

COLÁGENO TIPO	LOCALIZACIÓN EN LA CÓRNEA	CADENAS	GENES	LOCALIZACIÓN CROMOSÓMICA
I	Estroma, Bowman	Alfa-1 (I)	<i>COL1A1</i>	17q21-q22
		Alfa-2 (I)	<i>COL1A2</i>	17q21-q22
III	Estroma, (Bowman)	Alfa-1 (III)	<i>COL3A1</i>	2q31-q32
IV	M. Descemet, ¿M. Basal epitelial?	Alfa-1 (IV)	<i>COL4A1</i>	13q33-q34
		Alfa-2 (IV)	<i>COL4A2</i>	13q33-q34
		Alfa-3 (IV)	<i>COL4A3</i>	2
		Alfa-4 (IV)	<i>COL4A4</i>	2
		Alfa-5 (IV)	<i>COL4A5</i>	X
V	Bowman, Estroma	Alfa-1 (V)	<i>COL5A1</i>	2q31-q32
		Alfa-2 (V)	<i>COL5A2</i>	9p
		Alfa-3 (V)	<i>COL5A3</i>	2q31-q32
VI	Estroma, Bowman	Alfa-1 (VI)	<i>COL6A1</i>	21q22.3
		Alfa-2 (VI)	<i>COL6A2</i>	21q
		Alfa-3 (VI)	<i>COL6A1</i>	6
VII	Bowman (filam. anclaje)	Alfa (VII)	<i>COL7A1</i>	3q
VIII	Descemet	Alfa-1 (VIII)	<i>COL8A1</i>	3q11
		Alfa-2 (VIII)	<i>COL8A2</i>	1p34.3-p32

El ZEB1 es un factor de transcripción que juega un papel en la modulación de la transición epitelio-mesénquima y en la regulación negativa de los sitios de unión de la IL2. Las mutaciones en el gen *ZEB1* se han asociado con pacientes aislados con queratocono²⁰⁸ y distrofia polimorfa posterior con córnea curva con fenotipos variables²⁰⁹. Se ha descrito otra alteración en la región semilla miR-184 en una familia con queratocono y catarata polar anterior de desarrollo temprano²¹⁰, poniendo de manifiesto el papel de las alteraciones en la regulación del micro-RNA en la patología ocular.

Se han empleado diversos métodos de análisis genético denominados Estudios Genómicos de Asociación Amplia (GWAS)²¹¹ para identificar factores genéticos que influyen en enfermedades complejas: secuenciación del genoma completo, de todo el exoma, re-secuenciación dirigida y estudios funcionales a nivel del transcriptoma. Mediante el empleo de GWAS para identificar polimorfismos en un solo nucleótido se ha dilucidado la etiología genética de muchas enfermedades complejas como por ejemplo la distrofia de Fuchs²¹². La frecuencia de alelos difiere significativamente entre los casos y los controles, lo cual se tiene en cuenta para identificar el riesgo asociado o el efecto protector de los factores genéticos analizados. Recientes estudios GWAS han revelado algunos genes candidatos incluyendo *IL1B*, *CDH11*, *NUB1*, *COL27A1* y el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) *RAB3GAP1* y *LOX* los cuales están considerados un factor de riesgo de queratocono.

La Interleukina 1 (IL1) liberada y producida por las células epiteliales durante la apoptosis de los queratocitos se ha descrito en un 60% de las córneas con queratocono²¹³. Se habían descrito previamente en el síndrome de Warburg (llamado también síndrome Micro) con afectación ocular²¹⁴, mutaciones en *RAB3GAP1* (subunidad 1 de la proteína activadora de la guanosina trifosfatasa). En el caso de las agresiones sobre la córnea se detecta

un aumento en la expresión del HGF en los queratocitos, el cual tiene un lugar de unión para la citoquina pro-inflamatoria IL-6, la cual está elevada en los pacientes con queratocono²¹⁵. La asociación de HGF con el queratocono sugiere la posible implicación de la vía inflamatoria en la patogenia; más aún, se ha considerado como un factor de riesgo en el desarrollo de defectos refractivos en subgrupos de población china y caucásica^{216,217}. Otros análisis GWAS han mostrado que dos *loci* asociados con el espesor corneal central, *FOXO1* y *FNDC3B*, otorgan un relativamente mayor riesgo de padecer queratocono²¹⁸.

Recientemente estudios no-paramétricos han identificado una sustitución en *IL1RN* y una delección en *SLC4A11* que se asociaba con una familia ecuatoriana con queratocono²¹⁹. El gen *IL1RN* es miembro de una familia de citoquinas y modulador de la respuesta inflamatoria. Se han asociado las mutaciones en el gen *SLC4A11*, el cual codifica un co-transportador de membrana independiente del bicarbonato y asociado con el borato sódico, con la distrofia endotelial hereditaria congénita (CHED) tipo 2 y la distrofia de Fuchs²²⁰.

Los estudios genéticos realizados hasta la fecha sugieren que el queratocono tiene una variabilidad clínica que puede estar relacionada con múltiples regiones cromosómicas, lo cual es consistente con un modelo poligénico de herencia. A pesar de los diversos *loci* investigados, las mutaciones se han descrito para la susceptibilidad de desarrollar la enfermedad (**Tabla 8**), pero la ausencia de validación de los resultados en series más numerosas sugieren una heterogeneidad genética en el queratocono²²¹.

Tabla 8. Genes candidatos con mutaciones identificadas en pacientes con queratocono²²².
(Tabla cortesía de Barraquer RI y cols¹).

GENES	PAPEL FISIOLÓGICO
VSX1	Desarrollo craneo-facial y ocular
SOD1	Enzima antioxidante intra-citoplasmática que metaboliza los radicales súper-óxido y otorga propiedades defensivas frente al stress oxidativo intracelular
ZEB1	Modula la transición epitelio a mesénquima
TGFβ1	Citoquina que interactúa con proteínas de la matriz extracelular e interviene en los mecanismos de lesión y reparación tisular
MIR184	Expresada en córnea y cristalino, es diana de dos genes, INPPL1 (inositol polifosfato fosfatasa-like 1) e ITGβ4 (integrina β-4) implicados en los mecanismos de reparación corneal
COL4A3/COL4A4	Estructura, funcionalismo y desarrollo embriológico del colágeno corneal
FLG	Gen relacionado con la apoptosis celular que se presenta como factor de riesgo genético para la dermatitis atópica, con su proteína expresada en el epitelio corneal

Las modernas técnicas de análisis genético son útiles para explorar nuevos genes, su función en las vías celulares, lo cual puede dar luz sobre la patogenia exacta del queratocono, ayudando en el diseño de protocolos de tratamiento. Por ejemplo, los polimorfismos en el gen *LOX* (lisil-oxidasa) pueden modificar la susceptibilidad en el desarrollo de queratocono²²³, lo cual permitiría diagnosticar a aquellos pacientes jóvenes en riesgo y realizar un tratamiento con foto-reticulación asistida con UVA y riboflavina (UVA-B2-CXL) más precozmente.

1.1.5.4. Frotamiento ocular y queratocono

El hábito de frotamiento del globo ocular se ha relacionado muy directamente con el desarrollo y la evolución del queratocono. Son muy numerosos los estudios que lo demuestran²²⁴⁻²²⁶. En un estudio caso-control de posibles factores de riesgo se identificaron la atopia, la historia familiar y el frotamiento ocular como factores significativos pero, en el análisis multivariante, únicamente el frotamiento fue un factor predictivo de queratocono²²⁷. En dos grandes estudios sobre queratocono se puso de manifiesto que aproximadamente un 50% de los pacientes admitían frotamiento vigoroso en un ojo como mínimo^{228, 229}. Aunque una fuerte asociación no es suficiente para establecer un papel causal, se han estudiado en profundidad los diversos mecanismos que, inducidos por el frotamiento crónico, pueden contribuir a su aparición y desarrollo en un terreno genéticamente predispuesto²³⁰. Entre estos mecanismos se encuentran:

A. La temperatura, inflamación y mediadores inflamatorios:

Cuando el ojo está cerrado, la temperatura aumenta debido a la falta de evaporación térmica de la superficie ocular y a la proximidad del tejido conjuntival tarsal de los párpados. En estudios experimentales el cierre palpebral durante el frotamiento y la expresión inducida por la presión ha provocado un moderado aumento de la sensación de picor, quemosis, hiperemia y una respuesta inflamatoria conjuntival²³¹. La temperatura corneal puede elevarse de forma significativa durante las fases de frotamiento, lo cual puede provocar un aumento en la actividad de enzimas como las colagenasas y una reducción tixotrópica en la viscosidad de la sustancia fundamental.

B. Queratocitos:

Ya se ha comentado previamente la importancia de la apoptosis de los queratocitos en la evolución del queratocono. La pérdida de estas células reduciría la colagenogénesis y la producción de proteoglicanos, con la consiguiente pérdida de masa estromal. Se ha demostrado que los queratocitos en el queratocono tienen cuatro veces más receptores de la interleukina-1. La liberación de una mayor cantidad de esta citoquina durante el trauma repetido del frotamiento o el uso crónico de lentes de contacto podría contribuir al descenso de la población de queratocitos²³². Se ha observado experimentalmente la reducción de la densidad de los mismos y un aumento en la lágrima de mediadores inflamatorios (interleukina-8 y factor de crecimiento epitelial) en una serie de pacientes a los que se les hizo frotar el ojo con un movimiento circular 10 segundos 30 veces durante un periodo de 30 minutos²³³. Esta respuesta podría ser más importante si se usa mayor fuerza y los episodios de frotamiento son más prolongados.

C. Interacción epitelio-estroma:

Se ha sugerido una etiología epitelial del queratocono, mediante su interacción con el estroma corneal. Durante el frotamiento, se ha observado una reducción del espesor epitelial de un 18,4%, tanto central como periféricamente, con un tiempo promedio de recuperación hasta los valores basales de 15-30 minutos en el ápex y 30-45 minutos en la periferia²³⁴. El adelgazamiento epitelial inducido por el frotamiento provoca aplanamiento celular y desplazamiento en el área frotada de células, fluido extracelular, citoplasma de células lesionadas y/o mucina. Estos cambios hallados en modelos experimentales podrían ser infravalorados si no se tiene en cuenta que los pacientes con hábito de frotamiento realizan estas maniobras multitud

de veces al día y durante periodos más prolongados de tiempo que los utilizados en los modelos experimentales. La presencia de concentraciones mantenidas en lágrima de mediadores inflamatorios debidos a esta repetición del frotamiento podría ser fundamental en la génesis del daño epitelial. La aparición del cono en la zona central-inferior podría ser debida a la exposición crónica a estos mediadores inflamatorios presentes en el menisco lagrimal inferior. La mirada inferior durante la visión próxima aumentaría también el periodo de contacto de la zona central con el menisco lagrimal inferior²³⁵. En la aparición del edema epitelial, el exceso de fluido se acumula en el espacio inter-celular, tendiendo a separar las células y debilitar sus uniones intercelulares. La presencia de un mayor edema epitelial al levantarse por la mañana o al retirar las lentes de contacto, provocaría una mayor vulnerabilidad epitelial frente al frotamiento si éste se produce en esos momentos, como suele ser habitual. Además, en la zona paracentral ínfero-nasal las células epiteliales son más senescentes y, por tanto, más sensibles al trauma del frotamiento. El traumatismo inducido provocaría un desequilibrio en la regulación de la interacción epitelio-estroma mediante señales bioquímicas y enzimas como las metaloproteasas de matriz y la súper-óxido dismutasa. Un ejemplo sería la liberación de TGF- β 2 por parte de las células epiteliales, que induciría cambios fibróticos en los queratocitos.

D. Membrana de Bowman y cicatrización estromal:

Las finas roturas en la membrana de Bowman son características del queratocono. A medida que la enfermedad progresa se observa la aparición de fenómenos de cicatrización. Si el paciente no utiliza lentes de contacto, éstos podrían deberse al trauma originado por el frotamiento. En el estudio CLEK (*Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus*) que enroló a 1209

pacientes²³⁶, se encontró un 19,7 % de pacientes que no usaban lentes de contacto, de los cuales un 15% ya tenían cicatrización al inicio del estudio. Al final de los 8 años que duró el seguimiento, la aparición de fenómenos de cicatrización se observó en un 20% de los pacientes que no usaban lentes de contacto y no tenían cicatrices en el momento de inicio del estudio²³⁷. Se sugirió que el frotamiento causa estos fenómenos mediante la movilización crónica de las fibrillas y de las células estromales por la indentación repetida. Se ha de tener en cuenta que la fuerza ejercida durante un frotamiento intenso puede llegar a 4,54 kg/2,54 cm², cuando un tonómetro de aplanación a 10 mm Hg ejerce una fuerza de 1 g. El movimiento adelante-atrás de indentación repetido provocaría una disrupción de las fibrillas de colágeno, movilización y daño celular, y facilitaría la formación de cicatrices en la Bowman y estroma anterior.

E. Aumento de la presión hidrostática:

Se ha realizado un estudio experimental de los cambios de presión intraocular en respuesta a la presión con el dedo²³⁸. Se ejercieron dos tipos de presión, ligera o firme, y a través de la piel del párpado inferior sobre la esclera. Se observaron incrementos de un 100 y 300% en la PIO según el tipo de presión aplicada. Probablemente, mediante la presión realizada por los enfermos de queratocono, que suele ser con el nudillo de la primera falange y con movimiento rotatorio, el aumento de PIO sea mayor. El parpadeo por si mismo puede provocar aumentos de 2-20 mm Hg si es relajado y de hasta 50-110 mm Hg si se aprietan fuertemente los párpados. El aumento de la PIO provocaría un incremento en la presión hidrostática tisular corneal, fundamentalmente en el ápex corneal, el cual está más expuesto al incremento de la PIO. Estas variaciones en la presión hidrostática tisular pueden afectar al

metabolismo celular²³⁹, alterando la actividad enzimática, reorganizando el cito-esqueleto y, por consiguiente, la forma de la célula. La cascada de señales intracelulares podría verse afectada por las variaciones de la presión hidrostática tisular, provocando lesión celular. Esto explicaría la pérdida de queratocitos preferentemente en el estroma anterior que se da, por ejemplo, en la queratopatía ampollosa²⁴⁰.

F. Deslizamiento entre las fibrillas de colágeno:

Uno de los mecanismos propuestos para el desarrollo de queratocono es el deslizamiento entre las laminillas de colágeno²⁴¹. La pérdida de laminillas colágenas podría estar relacionada con un mecanismo de re-ordenación o deslizamiento de los enlaces del colágeno a medida que la córnea adopta una forma cónica. Las alteraciones en la composición de la sustancia fundamental en el queratocono podría originar una disminución de estas zonas de unión inter-fibrilares induciendo un deslizamiento a partir de unos planos de clivaje. Este deslizamiento inter-laminar podría verse facilitado por la degradación enzimática tisular²⁴². Las técnicas de mapeo de la orientación de las fibrillas colágenas mediante *scattering* de rayos X han confirmado el desplazamiento de las fibrillas colágenas, especialmente en el estroma posterior en la región del cono²⁴³. Estas observaciones son consistentes con el mecanismo de deslizamiento propuesto sin rotura de las fibrillas colágenas.

Se ha comparado el comportamiento de los plásticos laminados ante compresiones transversales de una forma similar a como el frotamiento podría actuar sobre la estructura laminar de la córnea humana. La delaminación y las fracturas interfibrilares en estos modelos plásticos se podrían correlacionar con el deslizamiento de fibras que ocurre en el queratocono. Asimismo, estas

roturas podrían también correlacionarse con las roturas en la membrana de Bowman y Descemet que se observan en el queratocono²⁴⁴.

G. Ultraestructura laminar y el papel de los proteoglicanos:

La resistencia a la disección se produce por la unión de las laminillas de colágeno. Esta unión se debe, entre otros mecanismos, a las interacciones entre proteínas de la matriz extracelular con las fibrillas colágenas. Entre estas proteínas se encuentran los proteoglicanos. Se ha estudiado la adhesión de los proteoglicanos al colágeno mediante microscopía electrónica y microscopía de fuerza atómica²⁴⁵. Se han descrito importantes diferencias entre las córneas normales y las afectadas por queratocono respecto a la ordenación de los proteoglicanos con las fibrillas colágenas²⁴⁶. También se ha observado previamente que la actividad enzimática de enzimas como la catepsinas B y G se encuentra sobre-expresada en las córneas con queratocono, y tiene la capacidad de degradar el colágeno y los proteoglicanos. Se han realizado estudios tridimensionales de la matriz extracelular corneal en los que se han observado puentes de unión entre las fibrillas colágenas que corresponderían a las cadenas laterales de glicosaminoglicano de los proteoglicanos y los dominios globulares de unión, que unen las principales cadenas colágenas y corresponderían a las proteínas del núcleo de los proteoglicanos²⁴⁷. De esta forma, los proteoglicanos actuarían a modo de pegamento inter-laminar que aportaría estabilidad a la estructura laminar corneal. Si se produjera una reducción de los proteoglicanos, se facilitaría el deslizamiento inter-laminar.

En el queratocono, se podría explicar el debilitamiento corneal progresivo por la pérdida de cohesión entre las fibrillas colágenas y la matriz extracelular. Si añadimos un mecanismo de frotamiento continuo, la flexión y relajación cíclicas inducidas mecánicamente podrían facilitar enormemente el

deslizamiento interfibrilar e inducir una pérdida de resistencia biomecánica corneal, la cual se traduciría en un adelgazamiento y protrusión anterior progresivos, tal y como se observa en el queratocono.

H. Pérdida de rigidez:

La disminución de la rigidez corneal inducida por el frotamiento ocular se puede inducir por un mecanismo compuesto por múltiples factores: la alta presión hidrostática, la estimulación de la actividad enzimática a altas presiones y el aumento local de la temperatura durante las fases de frotamiento. Esta combinación de efectos realizados de una forma cíclica y continua en el tiempo facilitarían la digestión enzimática, el deslizamiento interfibrilar y la pérdida de puentes de unión inter-laminar, provocando un adelgazamiento estromal progresivo y pérdida de rigidez corneal.

I. Viscosidad de la sustancia fundamental y reducción tixotrópica:

La sustancia fundamental en el cuerpo humano es tixotrópica. Esto significa que sus propiedades viscosas cambian en respuesta a agentes físicos que varían la presión a las que está sometida como movimientos que agiten, expriman u otros movimientos de cizallamiento. El frotamiento corneal provocaría de forma activa una reducción de la viscosidad de la sustancia fundamental de la córnea. Este proceso se logra muy rápidamente, en cambio, la recuperación de la viscosidad al ceder el estímulo se realiza de forma pasiva, mucho más lentamente. De esta forma, el frotamiento corneal induciría una disminución de la viscosidad de la sustancia fundamental con desplazamiento de la misma hacia la periferia corneal, siguiendo uno de los efectos de Weisenberg en líquidos estructurados, que consiste en que las sustancias visco-elásticas fluyen en una dirección en un ángulo recto respecto a la

dirección de la fuerza aplicada sobre las mismas²⁴⁸. La recuperación pasiva hacia la zona central sería mucho más prolongada en el tiempo. El frotamiento ocular pertinaz provocaría una menor concentración de sustancia fundamental en el ápex corneal, lo cual induciría una menor resistencia biomecánica y explicaría la formación del cono a nivel central.

J. Transferencia de curvatura:

Se ha demostrado mediante el empleo de oftalmo-dinamómetros aplicados en esclera que incrementos en la PIO al doble de su valor basal no provocaban cambios en córneas normales, en cambio, en córneas de pacientes con queratocono se encontró un aumento significativo de la curvatura de 1,84 dioptrías²⁴⁹. Se cree que aumentos de PIO inducidos por el frotamiento durante más de 15-20 segundos son suficientes para favorecer el desarrollo de queratocono si se realizan de forma frecuente en el tiempo y provocan un aumento de la PIO de cómo mínimo el doble de su valor basal.

La aplicación de una fuerza en un punto de la córnea provoca su aplanamiento en dicho punto pero induce el encurvamiento de otra zona contigua. Este fenómeno es denominado transferencia de curvatura²⁵⁰ y se puede comprobar en otras circunstancias clínicas, como en la adaptación de lentes de contacto rígidas. En este caso, la lente rígida, habitualmente adaptada en posición superior, provoca un aplanamiento de la córnea superior pero induce, por el mecanismo de transferencia de curvatura, un encurvamiento de la zona inferior, que no se debe confundir con un queratocono y que se denomina síndrome de moldeamiento corneal o *warping syndrome*²⁵¹. En el queratocono, el frotamiento continuo puede provocar el mecanismo de transferencia de curvatura hacia la zona central y

contribuir, junto con todos los demás factores anteriormente citados, a la formación del cono central.

Así pues, el hábito del frotamiento ocular adquiere una importancia fundamental en numerosos casos de queratocono. Todos los mecanismos patogénicos que se desarrollan a raíz del traumatismo corneal repetido estarían implicados en la génesis y/o progresión del queratocono en muchos pacientes, principalmente observándose casos más graves en aquellos genéticamente predispuestos. Es razonable desde el punto de vista clínico, eliminar este hábito²⁵² mediante la supresión del mismo y la administración de tratamientos destinados a eliminar las causas que lo provocan, como la alergia ocular o la sensación de sequedad que motivan a muchos pacientes a cronificar el hábito.

1.1.6. Tratamiento del queratocono

1.1.6.1. Historia

La primera descripción del queratocono se atribuye al oftalmólogo alemán Bucardo David Mauchart (1696-1751)²⁵³ durante una disertación doctoral. En ella describió un caso clínico de encurvamiento corneal al cual denominó estafiloma diáfano. En 1854, el médico británico John Nottingham describió los efectos de lo que denominó "córnea cónica" sobre la visión, incluyendo signos y síntomas clásicos como la poliopia, la dificultad de graduar adecuadamente a los enfermos afectados y el adelgazamiento central de la córnea. En 1859, un cirujano inglés llamado William Bowman empleó un oftalmoscopio para realizar el diagnóstico de esta enfermedad y describió cómo orientar el instrumento para observar mejor la forma cónica de la córnea.

Bowman intentó mejorar la visión de estos pacientes mediante la deformación quirúrgica de la pupila, convirtiéndola en una fina hendidura a modo de pupila de gato, funcionando como una auténtica hendidura estenopecica. Pero fue en 1869 cuando el oftalmólogo suizo Johann Horner escribió su tesis titulada " El Tratamiento del Queratocono" cuando esta enfermedad adquirió su nombre actual. En aquella época el tratamiento habitual , preconizado por el oculista alemán Albrecht von Gräefe, consistía en intentar reformar químicamente la córnea mediante la cauterización con nitrato de plata y la aplicación de un agente miótico junto a un vendaje compresivo. En 1888, el médico francés Eugene Kalt aplicó las primeras lentes de contacto de cristal de apoyo escleral a los pacientes afectos de esta dolencia, lo que resultó en un avance significativo en el tratamiento.

Ya en el siglo XX se inicia la discusión acerca de la posible etiología congénita o adquirida del queratocono²⁵⁴. Se describen los primeros hallazgos histopatológicos consistentes en la presencia de la rotura de la membrana de Bowman, con proliferaciones de epitelio y tejido cicatricial proliferando en el estroma anterior a través de la misma. Algunos autores encuentran roturas en la membrana de Descemet y la asocian en la génesis del *hydrops* o edema agudo corneal que se produce en los estadios finales de la enfermedad. Se describen en detalle los primeros métodos clínicos de observación y diagnóstico mediante el empleo de los primeros oftalmoscopios, retinoscopios y queratoscopios basados en los discos de Plácido.

El tratamiento en los inicios de esta centuria se basaba en la cauterización directa del ápex del cono²⁵⁵. Se discutía sobre la forma más correcta de aplicar la cauterización para desplazar el cono y situar tejido sano sobre el área pupilar , evitando la perforación de la córnea, y sobre la conveniencia o no de asociar iridotomías esfinterianas que ampliaran la pupila hacia zonas periféricas en las cuales la curvatura corneal fuera más regular y

permitiera una mejor agudeza visual al paciente. Se describió también la técnica de resección del cono central en casos muy avanzados mediante la colocación de dos suturas de seda estrangulando la base del estafiloma central y exéresis de la córnea central con cuchillete. El leucoma central resultante aplanaba la córnea y, unos meses después de la intervención, se realizaba una iridectomía óptica hacia la periferia para mejorar la visión²⁵⁶. Empiezan a aparecer las primeras descripciones de signos clínicos oculares incipientes²⁵⁷ siendo alguno de ellos, como el anillo de Fleischer²⁵⁸ muy característico de la enfermedad, así como la posible asociación con enfermedades sistémicas²⁵⁹.

En los principios del siglo XX las teorías sobre la posible etiología del queratocono se dividían en dos grandes grupos: aquellas que postulaban su origen congénito y las que lo atribuían a una disminución en la resistencia de la parte central de la córnea por diversas afecciones²⁶⁰. El hallazgo de opacidades cristalinas y membranas pupilares persistentes hizo sugerir la posible hipoplasia de la córnea central²⁶¹. Se describieron casos de asociaciones con otras patologías congénitas como la atrofia óptica y retinosis pigmentaria²⁶² así como familias con queratocono que se repetía en varias generaciones de miembros^{263,264}. Se empezó a sugerir que el adelgazamiento central inicial de la córnea no sería biomecánicamente competente para mantener la estructura de bóveda corneal frente a la presión intraocular, lo que provocaría la ectasia central de la misma^{265,266}. Esta reducida resistencia biomecánica corneal se atribuyó a un posible origen neurotrófico²⁶⁷, a una conjuntivitis alérgica crónica²⁶⁸ o a enfermedades del sistema endocrino^{269,270} como el hipotiroidismo, disfunciones en el timo, ovarios y glándulas suprarrenales. Incluso se describió la regresión del queratocono tras una ooforectomía²⁷¹.

Con la aparición de las lentes de contacto rígidas, el desolador panorama al que se enfrentaban los pacientes afectados de queratocono en las

primeras décadas del siglo XX cambió radicalmente²⁷². La primera descripción del uso de una lente de contacto para la corrección del queratocono corresponde a Eugene Kalt, oftalmólogo francés que en 1888 utilizó la parte inferior de un tubo de ensayo de cristal para crear la primera lente de contacto y aplicarla sobre el cono para comprimirlo y disminuir la alteración visual²⁷³. En los años 1950 aparecen las primeras publicaciones sobre resultados de su utilización en series largas de pacientes²⁷⁴ y en la decisión terapéutica de la época: uso de lentes de contacto o queratoplastia, cirugía que empezaba ya a realizarse desde 1936 con éxito^{275,276} tal y como se describirá más adelante.

1.1.6.2. Tratamientos actuales

En la actualidad disponemos de varias opciones quirúrgicas y no quirúrgicas que podemos emplear en el tratamiento del queratocono. El desarrollo en las técnicas de diagnóstico precoz ha facilitado el reconocer la aparición de la enfermedad en fases cada vez más tempranas, por lo que las alternativas más conservadoras de tratamiento, especialmente útiles en las fases iniciales, están desplazando a las terapias más agresivas como la queratoplastia, cirugía que cada vez más se reserva para los casos avanzados.

Opciones no quirúrgicas: lentes de contacto, lentes esclerales y prótesis superficiales

En estadíos iniciales, el simple uso de gafas o lentes de contacto blandas puede ser suficiente para obtener una excelente agudeza visual, especialmente si el astigmatismo es bajo y regular. A medida que el astigmatismo progresa y se hace irregular, es necesario el empleo de lentes de contacto rígidas gas permeables (LCRGP), las cuales proporcionan una

excelente agudeza visual al eliminar todas las aberraciones inducidas por la irregularidad corneal, sin detener la progresión de la enfermedad²⁷⁷, aunque algún estudio reciente sí parece haber demostrado la utilidad de las lentes de mayor diámetro, denominadas pan-corneales, en la estabilización del mismo²⁷⁸. Existe mucha discusión sobre si su uso es beneficioso en el queratocono, al rehabilitar completamente la visión de los pacientes pero, en sentido contrario, podría contribuir a la cascada de fenómenos inflamatorios en la superficie ocular que, como hemos comentado en la patogenia de la enfermedad, contribuyen de forma importante a la génesis y desarrollo de la misma. El uso prolongado de lentes de contacto fue un factor implicado en la aparición de los fenómenos de cicatrización apical en el estudio CLEK²⁷⁹.

Tradicionalmente las lentes de contacto empleadas han sido de material rígido permeable al oxígeno, pero en los últimos años se han desarrollado lentes blandas de hidrogel de silicona que pueden corregir correctamente algunos casos de queratocono²⁸⁰. También se han desarrollado nuevas generaciones de lentes híbridas²⁸¹, con la zona central rígida y la parte periférica blanda, que pueden servir de utilidad en ciertos casos. Algunos pacientes deben emplear la técnica denominada en "*piggy-back*", colocando primero una lente blanda neutra sobre la que se apoya después una lente rígida para conseguir una buena tolerancia. Las lentes de contacto esclerales son lentes rígidas de mayor diámetro que se apoyan en la esclera. Debido a sus grandes proporciones pueden resultar poco tolerables por muchos pacientes, pero precisamente este hecho facilita su manipulación, lo cual resulta útil en personas con poca precisión manual, como sucede en edades avanzadas.

Por último, se han desarrollado prótesis de superficie ocular para casos de grandes irregularidades u ojos secos severos (sistema PROSE)²⁸², que deben

ser diseñadas especialmente para cada caso y pueden ser útiles en determinadas circunstancias, aunque su empleo es actualmente testimonial.

Opciones quirúrgicas

A. Foto-reticulación del colágeno con riboflavina y luz ultravioleta

El tratamiento con reticulación de colágeno asistida con riboflavina (vitamina B₂) y luz ultravioleta UV-A de 370 nm. (*corneal crosslinking*; CXL) es el primer tratamiento destinado a frenar el avance del queratocono. Fue descrito por Wollensak y col²⁸³ en el año 2003, desarrollándolo en la Universidad de Dresden. Consiste en eliminar quirúrgicamente el epitelio corneal, instilar una solución que contiene vitamina B₂ y dextrano durante 30 minutos e irradiar posteriormente la córnea mediante un emisor de luz UV-A con una longitud de onda de 370 nm. durante otro periodo de 30 minutos (**Figura 14**) .

El procedimiento se realiza bajo anestesia tópica y, al finalizar el mismo, se aplica una lente de contacto terapéutica para facilitar la re-epitelización durante dos o tres días y un tratamiento a base de corticoides y antibióticos tópicos para disminuir la reacción inflamatoria y evitar una posible infección. En el estudio original, se consiguió detener la progresión del queratocono en todos los pacientes tratados y disminuir el radio de curvatura corneal máximo un promedio de 2,01 dioptrías a los dos años de seguimiento. Además, la agudeza visual mejoró ligeramente en un 65% de los casos tratados.

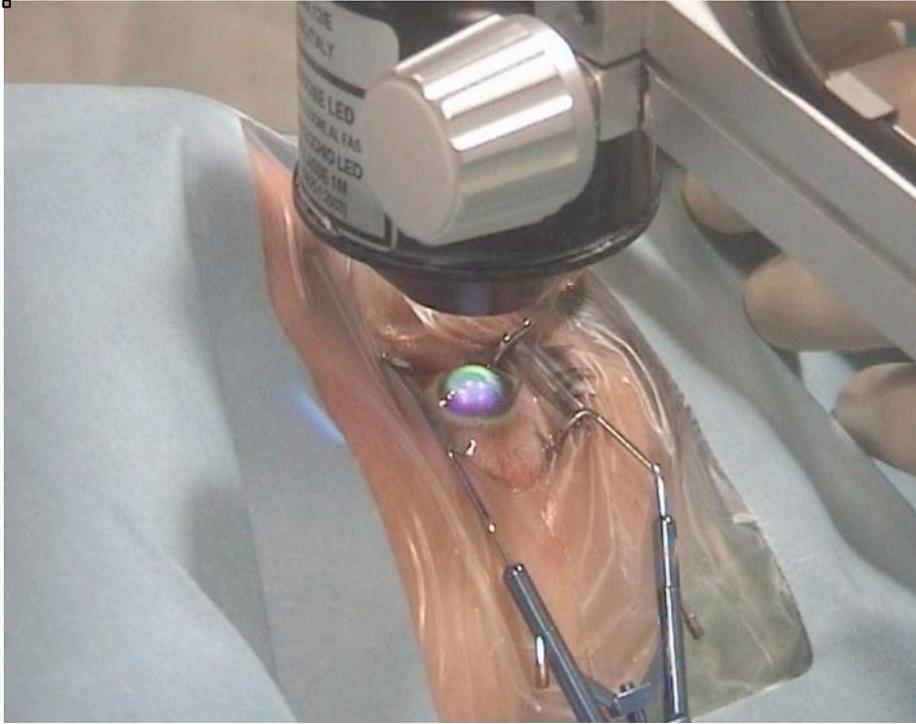


Fig. 14.- Irradiación corneal con UVA durante el tratamiento con CXL de un paciente con queratocono.

El mecanismo de acción del CXL corneal consiste en incrementar los enlaces covalentes entre las moléculas de colágeno. La instilación de vitamina B₂ persigue conseguir concentraciones suficientes de esta sustancia en el parénquima corneal y actuaría, al ser irradiada con la luz UVA, liberando radicales libres de O₂, los cuales activarían la lisil-oxidasasa corneal. Además de actuar como fuente de radicales libres de O₂, la vitamina B₂ actuaría de filtro de la radiación UVA, evitando su absorción por tejidos más profundos como el endotelio, el cristalino y la retina.

Además de la activación de la lisil-oxidasasa se han postulado tres mecanismos más que provocarían la liberación de radicales libres²⁸⁴: la producción de imidazoles que pueden unirse a moléculas como la histidina para formar nuevos enlaces covalentes, la aparición de grupos carbonilos en la matriz extracelular formando también enlaces covalentes y/o la degradación

misma de la riboflavina liberando 2,3-butanediona, molécula que puede reaccionar con los grupos carbonilos endógenos de las proteínas estromales. Estudios mediante dispersión de rayos X han demostrado²⁸⁵ que los enlaces de *crosslinking* ocurren fundamentalmente en la superficie de las fibras colágenas más que en su interior, y en la red proteica que rodea al colágeno corneal.

La aplicación del tratamiento tiene efecto fundamentalmente en las primeras 300 μ anteriores del estroma, en donde se absorbe la mayor cantidad de la radiación UV-A aplicada, y se pone de manifiesto clínicamente mediante la aparición de la llamada línea de demarcación, que suele ser muy visible entre los 15 y 30 días después de haberse realizado el tratamiento, tanto mediante la lámpara de hendidura como mediante el examen con OCT corneal (**Figuras 15 y 16**).



Fig. 15.- Línea de demarcación observada mediante OCT corneal tras la realización de un tratamiento de CXL corneal.

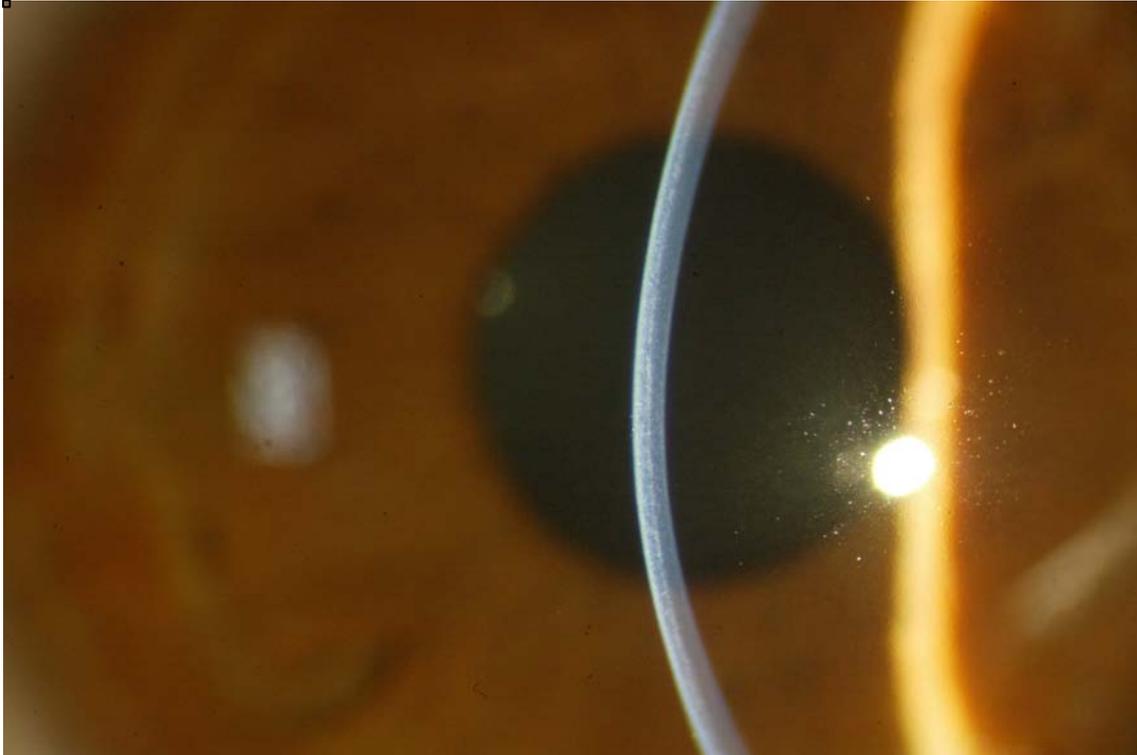


Fig. 16.- Imagen de estudio biomicroscópico en la que se observa claramente la línea de demarcación tras un tratamiento de CXL en la que se delimita perfectamente la profundidad estromal tratada.

Numerosos estudios han evaluado la acción del tratamiento con CXL sobre las distintas propiedades biomecánicas y bioquímicas corneales. Se ha encontrado un aumento de la resistencia tensil del estroma corneal, tanto en los primeros días como meses después²⁸⁶, un incremento en la temperatura de contracción del colágeno²⁸⁷, un incremento en la resistencia estromal a la digestión enzimática²⁸⁸, protección frente a la acción de las metaloproteasas de matriz MMP-1, 2, 9 y 13 en la degradación del colágeno y de los proteoglicanos de la matriz²⁸⁹ y alteraciones en el patrón electroforético del colágeno tipo I, con la aparición de una banda intensa con un peso molecular de 1000 kDa resistente al mercaptoetanol, al calor y a la digestión con pepsina²⁹⁰.

El tratamiento con CXL es un procedimiento seguro si no se realiza en córneas por debajo de 400 μ de espesor. El tratamiento es citotóxico, eliminando todos los queratocitos presentes en las 300 μ anteriores del estroma²⁹¹, aunque se observa una repoblación completa a partir de la población celular periférica a los seis meses de la intervención. El nivel de toxicidad para las células endoteliales se ha fijado en 0,35 mW/cm². En estudios *in vivo* se ha demostrado que el nivel de irradiación endotelial cuando se tratan córneas por encima de 400 μ no sobrepasa 0,18 mW/cm², lo cual supone un 50% por debajo del umbral de citotoxicidad²⁹². En otras estructuras internas como el cristalino y la retina la irradiación se encuentra por debajo del 3% del umbral de citotoxicidad.

Se han publicado diversos artículos²⁹³⁻³⁰⁰ en los que se ha documentado la eficacia del tratamiento con CXL en detener la progresión del queratocono, así como su efecto en disminuir la curvatura corneal y las aberraciones ópticas inducidas por la irregularidad de la córnea. También se está analizando su efecto combinado con otras técnicas quirúrgicas como la ablación tisular con láser excímero guiada por topografía (*topo-guided PRK*)³⁰¹, el implante de segmentos intra-estromales (SAIC)³⁰², e incluso en combinación con ambos procedimientos³⁰³.

Aunque ya se han obtenido datos en cuanto a la estabilidad del procedimiento en un periodo de seguimiento de 4 a 6 años^{304,305} es necesario observar sus resultados con un plazo muy superior, ya que las recurrencias de queratocono tras queratoplastia y que son el motivo fundamental de esta tesis, se producen entre 10 y 20 años después de la cirugía, hecho el cual se basaría en que el recambio del colágeno corneal y la matriz extracelular corneal es un proceso que puede abarcar varias décadas.

El procedimiento del CXL tiene escasas complicaciones entre las que se encuentran la aparición de una leve opacidad estromal, que puede ser persistente hasta en un 8,6% de los casos³⁰⁶, infiltrados estériles, especialmente en pacientes atópicos³⁰⁷ y que suelen resolverse con corticoides locales, queratitis infecciosas por bacterias e incluso por organismos como la *Acanthamoeba*³⁰⁸ en relación a un mal uso de la lente de contacto en el post-operatorio, lesión endotelial con descompensación endotelial³⁰⁹ si la córnea era demasiado fina o se ha deshidratado durante el procedimiento o bien por una alineación/enfoque incorrectos o in-homogeneidad de los diodos emisores y, finalmente, la progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento, circunstancia más probable cuanto más evolucionado se encuentre el queratocono³¹⁰.

En la actualidad se encuentra bajo estudio prospectivo por parte de la FDA en EEUU, no estando aprobado su uso todavía en ese país. En el resto del mundo se considera el tratamiento de elección para detener la progresión del queratocono y se está realizando de forma rutinaria en todos los departamentos que tratan esta patología.

B. Implante de segmentos intra-corneales (SAIC)

El implante de materiales sintéticos intra-corneales fue descrito inicialmente por Barraquer³¹¹ en los años 1950. Posteriormente Blavatskaya en 1966 describió los primeros implantes de anillos intra-corneales³¹² de tejido corneal. Simon experimentó en los años 1980 con anillos de silicona e implantes anulares de gel en túneles intra-corneales³¹³. Fleming³¹⁴ describe en 1989 los primeros implantes anulares ajustables de poli-metil-metacrilato (PMMA). Nosé publica³¹⁵ los primeros resultados a un año del implante de anillos de PMMA intra-corneales. Ferrara también en Brasil desarrolla en 1991

anillos de PMMA para altas miopías y describe inicialmente su uso en el queratocono³¹⁶. Colin también publica los primeros resultados³¹⁷ en el tratamiento del queratocono con anillos intra-estromales. A partir del inicio del s. XXI se produce una eclosión en el uso de anillos intra-estromales para la corrección de la baja miopía³¹⁸ al tratarse de un procedimiento reversible y en el que se respeta la córnea central.

El implante de anillos intra-corneales seguiría teóricamente la Ley Corneal de Espesores descrita por Barraquer: adicionando tejido en la periferia conseguimos un aplanamiento central (**Figura 17**) aunque existen diversas teorías para explicar el efecto de aplanación corneal central inducido. Además de provocar el aplanamiento central por efecto aditivo podrían realizar un efecto tensor de las laminillas colágenas anteriores, lo cual explicaría el efecto de encurvamiento focal en el implante de segmentos de longitud de arco reducida (90-120°). Se ha observado una regularización de los patrones topográficos anteriores³¹⁹ y una disminución de la elevación de las caras anterior y posterior³²⁰, aunque no se ha demostrado que aumenten la rigidez biomecánica corneal medida con los medios actuales³²¹.

La técnica quirúrgica de implantación se practicaba inicialmente de modo manual. Después de realizar una incisión vertical con un cuchillete de diamante micrométrico, el cual permite calibrar la profundidad del corte efectuado, se procede a crear un canal circular mediante espátulas circulares (**Figura 18**) del diámetro deseado. Los primeros segmentos presentaban un diámetro medio de 5 (Ferrara) ó 7 (INTACS®) mm, pero los actuales se diseñan con un diámetro de 6 mm (**Figura 19**). Una vez creado el túnel de implantación, se procede a la implantación del/los segmento/s.

Espesor del Anillo mm.	Modificación Dioptrías
0.29-0.30	18.0-21.0
0.15-0.17	9.00-12.0
0.10-0.12	6.00-8.00

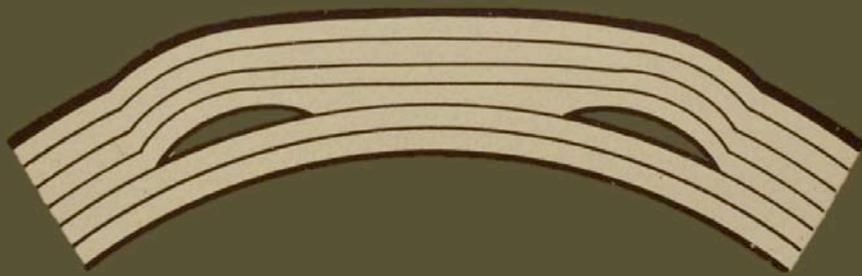


Fig. 17.- Efecto de aplanación corneal central mediante la inclusión de anillos intra-estromales según Blavatskaya. En función del espesor implantado el cambio dióptrico corneal central es mayor (Imagen cortesía de Barraquer JI³⁷³).

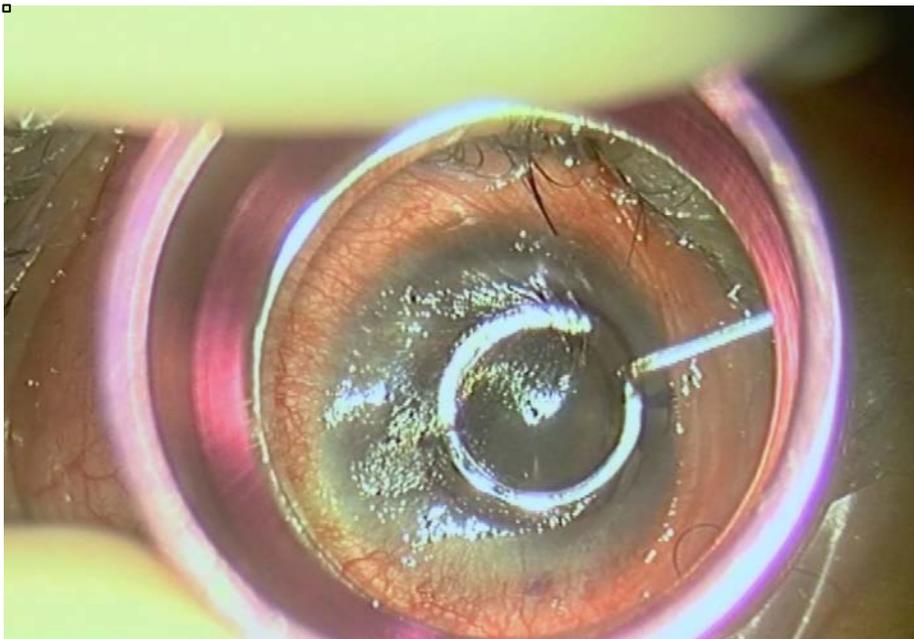


Fig. 18.- Técnica manual de implantación de SAIC. Se emplea una espátula circular horaria y anti-horaria para disecar las laminillas estromales posteriores a una profundidad del 80% del espesor deseado y medido con paquimetría ultrasónica en la zona de implantación.

En la actualidad, el empleo del láser de femto-segundos (**Figura 20**) permite crear de forma exacta, segura y precisa el canal circular en escasos segundos y a la profundidad exacta deseada, facilitando el procedimiento y evitando el riesgo de implantar los segmentos demasiado superficialmente, circunstancia muy frecuente durante la curva de aprendizaje del procedimiento manual, lo cual aumentaba el riesgo de extrusión e infección.

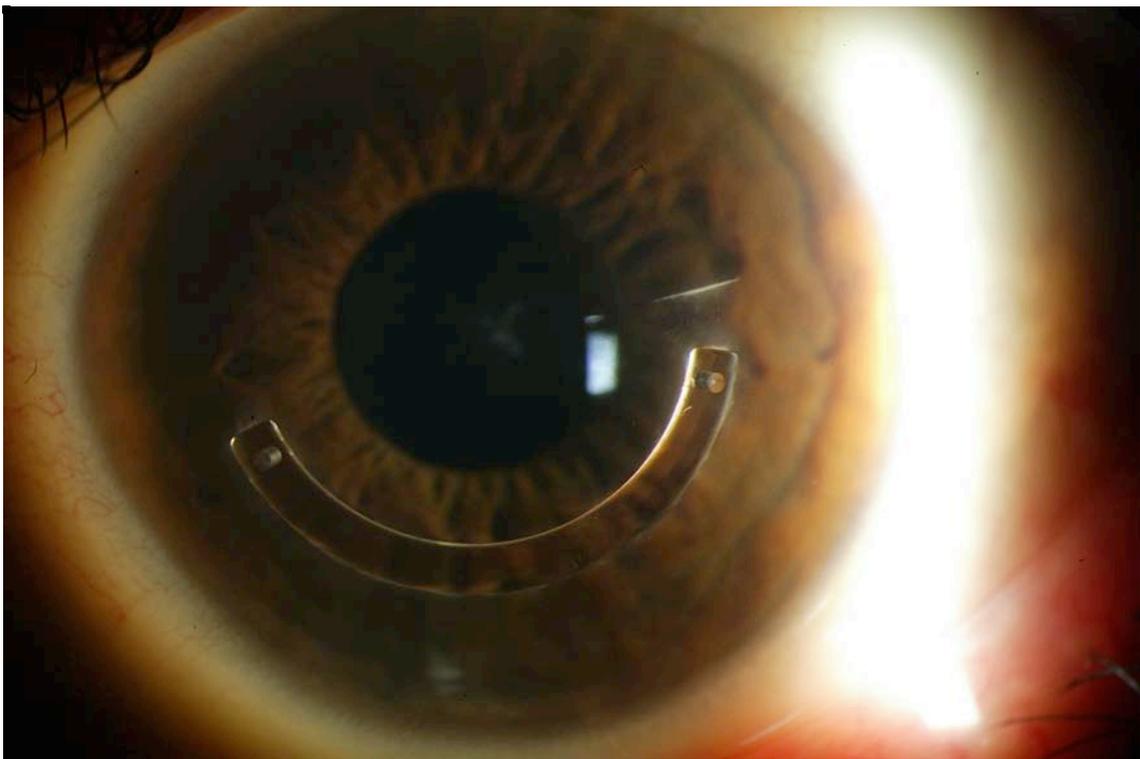


Fig. 19- Implante de un segmento de 6 mm. de diámetro y sección elíptica en la zona inferior en un paciente con queratocono.

La indicación inicial de los SAIC como tratamiento de la baja miopía ha quedado en desuso, superada por otros procedimientos ablativos con láser excimer por su precisión y resultados. En cambio, el implante de segmentos se ha convertido en una de las cirugías más empleadas en el tratamiento del queratocono, sea de forma aislada o combinada con otros procedimientos. Se

han desarrollado y siguen desarrollándose numerosos nomogramas para facilitar la selección del implante.

Actualmente se considera la técnica de implantación de SAIC como técnica quirúrgica de elección en la rehabilitación visual de los pacientes con queratocono de estadios I y II. En algunos casos de estadio III también puede considerarse su implantación. En la actualidad se está investigando el desarrollo de clasificaciones del queratocono (**Figura 21**) para guiar al cirujano en la elección y localización del tipo de implante.

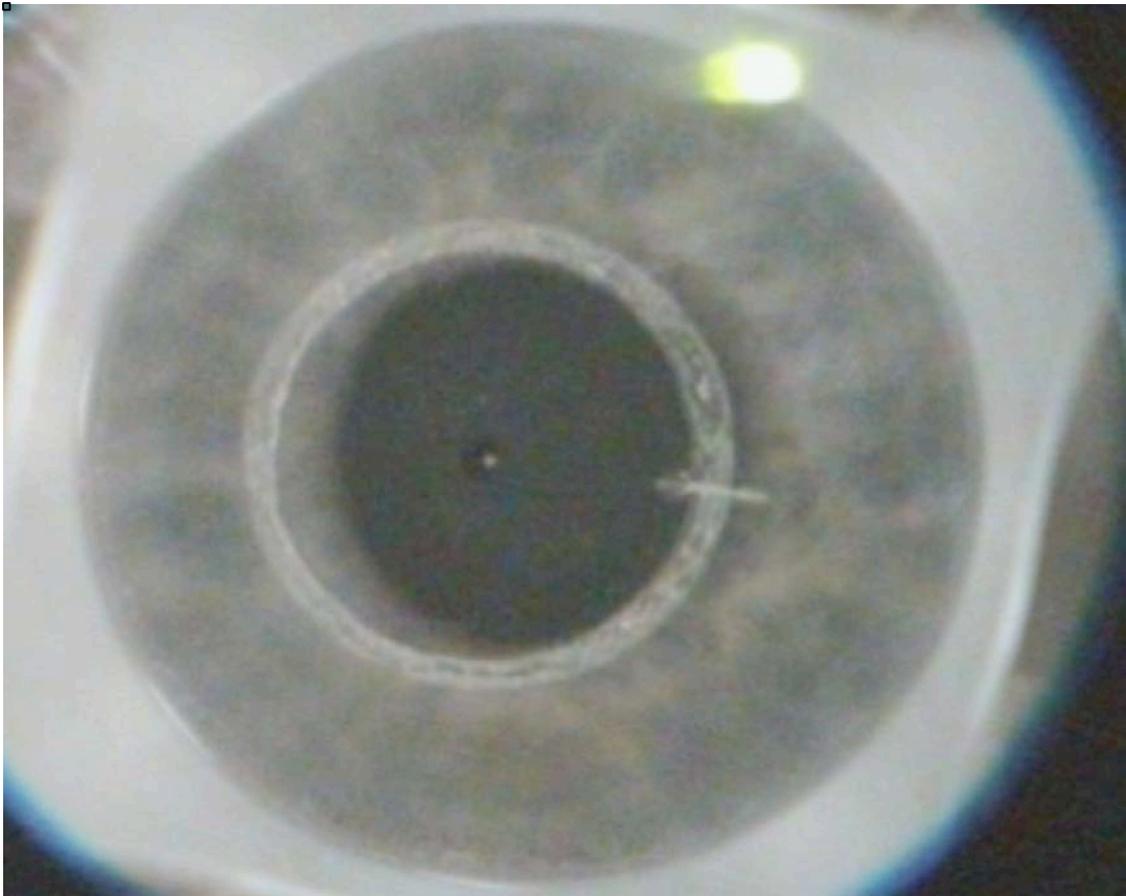


Fig. 20.- Creación del túnel de implantación de SAIC mediante el empleo del láser de femto-segundos. Se realiza una marca epitelial de centrado ya que la lente de aplanación puede distorsionar la imagen pupilar por la presencia de una córnea cónica e inducir a un descentramiento. El láser crea un canal de los diámetros prefijados por software y una incisión radial de entrada.

TIPO SA.ANA	SEGMENTOS (Axiales= mismo eje No Axiales= distinto eje)	EJES DE IMPLANTE (Axiales= mismo eje No Axiales= distinto eje)	EJEMPLOS		
SA	SIMÉTRICOS 2 SIC IGUAL ARCO	AXIALES rojo= eje curvo azul= eje plano			
AA1	ASIMÉTRICOS 1 SIC	AXIALES			
AA2	ASIMÉTRICOS DESIGUALES				
SNA	SIMÉTRICOS 2 SIC IGUAL ARCO	NO AXIALES ejes verdes cruzan centro segmentos			
ANA1	ASIMÉTRICOS 1 SIC AMPLIO	NO AXIALES			
ANA2	ASIMÉTRICOS 2 SIC DESIGUALES				
ANA3	ASIMÉTRICOS 3 SIC (EN 2 TIEMPOS)				

Fig. 21.- Clasificación SAANA del queratocono, realizada por el grupo español GRIS para orientar sobre la selección del tipo y orientación del implante de SAIC.

C. Implante de anillo intra-corneal (MyoRing®)

El implante de un anillo completo de 360° a través de una incisión periférica en un bolsillo intra-estromal realizada con un queratomo de diamante (PocketMaker, DiopTex GmbH, Austria) o con láser de femto-segundos fue inicialmente descrita por Daxer³²² en 2010. Esta técnica se basa en cinco principios:

1. La inclusión de un anillo completo provoca la regularización topográfica de toda la zona comprendida en el interior del mismo.
2. Al no tener extremos, se evitan las complicaciones postoperatorias como la extrusiones provocadas por la compresión hacia el exterior que realizan los SAIC.

3. El MyoRing® une dos características a priori divergentes: una suficiente rigidez para crear un tejido regular de la córnea, y una alta flexibilidad ("memoria de forma") que permite insertar el MyoRing® en un "bolsillo" de la córnea través de un acceso en forma de túnel para evitar el astigmatismo inducido.
4. La creación de un "bolsillo" casi completamente cerrado en la córnea que permite conservar las características biomecánicas de la córnea, acceso a todos los tres grados de libertad teóricos de la corrección con el fin de obtener un óptimo resultado en cada caso y evitar la retirada de la capa epitelial a través de la instilación de riboflavina en el estroma corneal para establecer una nueva y muy eficiente tecnología de *crosslinking* en la córnea denominada *Pocket CXL*.
5. Con la esta tecnología se consiguen ambos objetivos: la detención de la progresión del queratocono (*Pocket CXL*) y la rehabilitación visual (MyoRing®) mediante una sola intervención quirúrgica.

La técnica quirúrgica consiste en la creación de un bolsillo inter-laminar de implantación de 9 mm. de diámetro y 300 μ de profundidad³²³ con una incisión de inserción de 4.0 mm. Se recomienda un espesor corneal central mínimo de 350 μ si se realiza el bolsillo con el cuchillete de diamante y mayor si se usa el láser de femto-segundo. Posteriormente se procede a la implantación del anillo en el interior del mismo (**Figura 22**). Existen anillos de diferentes diámetros (5-8 mm.) y espesores (200-320 μ). Debido a la relativa flexibilidad del mismo, podemos insertar anillos de 8 mm a través de una incisión de solo 4 mm. Una vez colocado el implante en su posición centrada con la pupila, procedemos a irrigar el interior del bolsillo con una solución de riboflavina al 0,1% durante 1 minuto y aplicamos la luz UV-A

con el protocolo que realizamos habitualmente en los tratamientos de foto-reticulación anteriormente descritos.

En los estudios publicados con la utilización de esta técnica se consiguió una reducción significativa de la queratometría central, agudeza visual, esfera refractiva, cilindro refractivo y topográfico en las medidas realizadas en el primer mes después de la cirugía, no observándose variaciones significativas en los meses siguientes^{324,325}. En otro estudio en pacientes con ectasia post-LASIK en el que se empleó el láser de femto-segundo y no se realizó CXL asociado al procedimiento³²⁶, no se encontraron diferencias significativas en los valores de aberraciones como el coma primario, aberraciones de alto orden y *trefoil* ni en los valores biomecánicos obtenidos con el Ocular Response Analyzer de histéresis (CH) y factor de resistencia corneal (CRF). En el último estudio publicado³²⁷ que compara la efectividad del anillo completo frente a los SAIC se concluyó que la implantación del MyoRing® podría tener un efecto mayor de aplanación que los segmentos.

En la actualidad no son muchos los cirujanos que estén empleando este procedimiento. Existe la percepción de que la creación de un bolsillo intra-estromal cortando el tejido corneal con un cuchillete o con láser de femto-segundos podría añadir un debilitamiento biomecánico suplementario en una situación como el queratocono, que ya presenta intrínsecamente un grado de debilidad estructural aumentado.

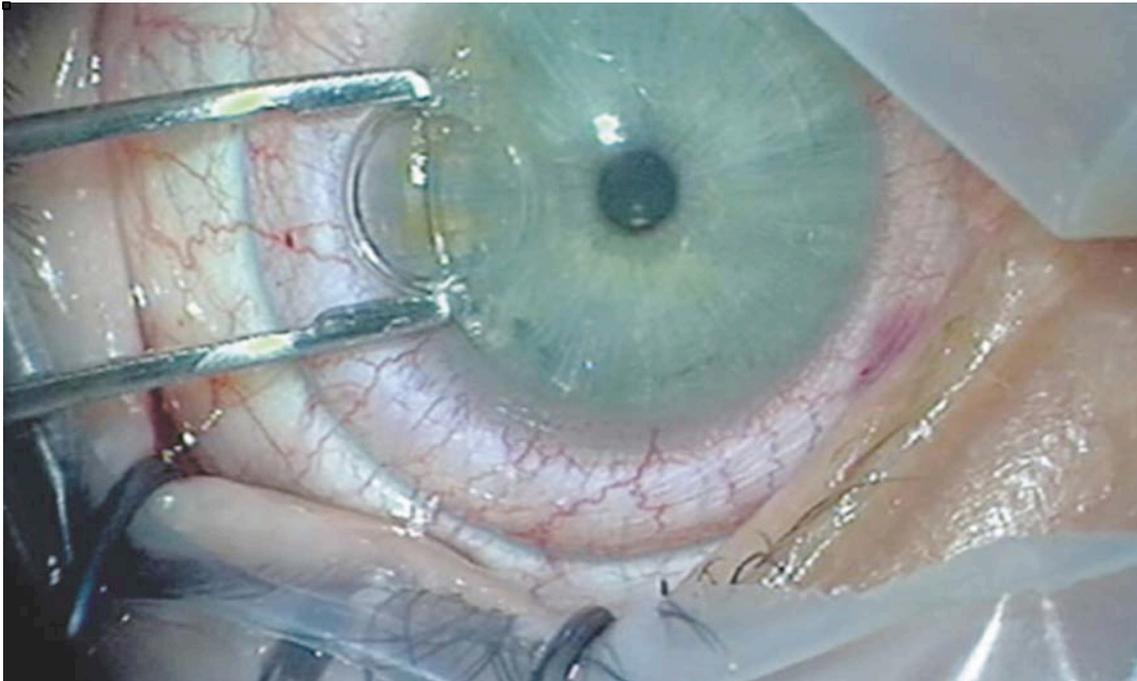


Fig. 22.- Implantación del anillo Myring en un bolsillo intra-estromal creado quirúrgicamente con el cuchillote de diamante (Pocket Maker; imagen cortesía Dr. Albert Daxer).

D. Termo-queratoplastia con micro-ondas (Keraflex®)

En los años 1970 ya se describieron los resultados de la aplicación controlada de calor y sus efectos sobre el colágeno corneal, dando lugar a la aparición de la llamada termo-queratoplastia³²⁸. En la primera tentativa de aplanar la córnea en pacientes con queratocono mediante la aplicación térmica los resultados revertieron a los pocos meses³²⁹. En años sucesivos se investigaron además los efectos refractivos de la aplicación térmica para tratar defectos como la hipermetropía, popularizándose la llamada queratoplastia conductiva con láser de Holmium, en la que se aplicaban impactos en patrones anulares paracentrales para conseguir un encurvamiento corneal central que corrigiera el defecto refractivo hipermetrópico. Los resultados iniciales fueron inicialmente prometedores pero se observó en todos los casos tratados una regresión casi completa del efecto conseguido³³⁰. En 2013 se presentaron los

primeros resultados en 33 pacientes de una nueva modalidad de tratamiento térmico con radio-frecuencia para la corrección de la miopía³³¹. A pesar del resultado inicial, se observó una regresión completa en todos los pacientes estudiados. Se ha realizado recientemente un estudio del efecto de la radio-frecuencia combinada con CXL en pacientes con queratocono y se han descrito cambios importantes en el primer mes, seguidos de una regresión completa del efecto a los 12 meses³³². En la actualidad, este procedimiento no se emplea como tratamiento del queratocono mientras no se obtengan más datos en cuanto a su seguridad y eficacia.

E. Mini-queratotomía radial

La realización de unas incisiones radiales asimétricas limitadas (**Figura 23**) ha sido también propuesta para el tratamiento refractivo del queratocono incipiente³³³. En casos seleccionados puede resultar de utilidad para tratar el defecto refractivo inicial³³⁴, aunque los numerosos estudios a largo plazo sobre el efecto negativo e impredecible de la cirugía incisional en la córnea hacen que su uso no se haya extendido, especialmente en casos patológicos como es en el queratocono.

También se ha descrito el uso de la queratotomía circular para la corrección del astigmatismo asociado al queratocono incipiente³³⁵, aunque se han documentado efectos negativos con la misma³³⁶.

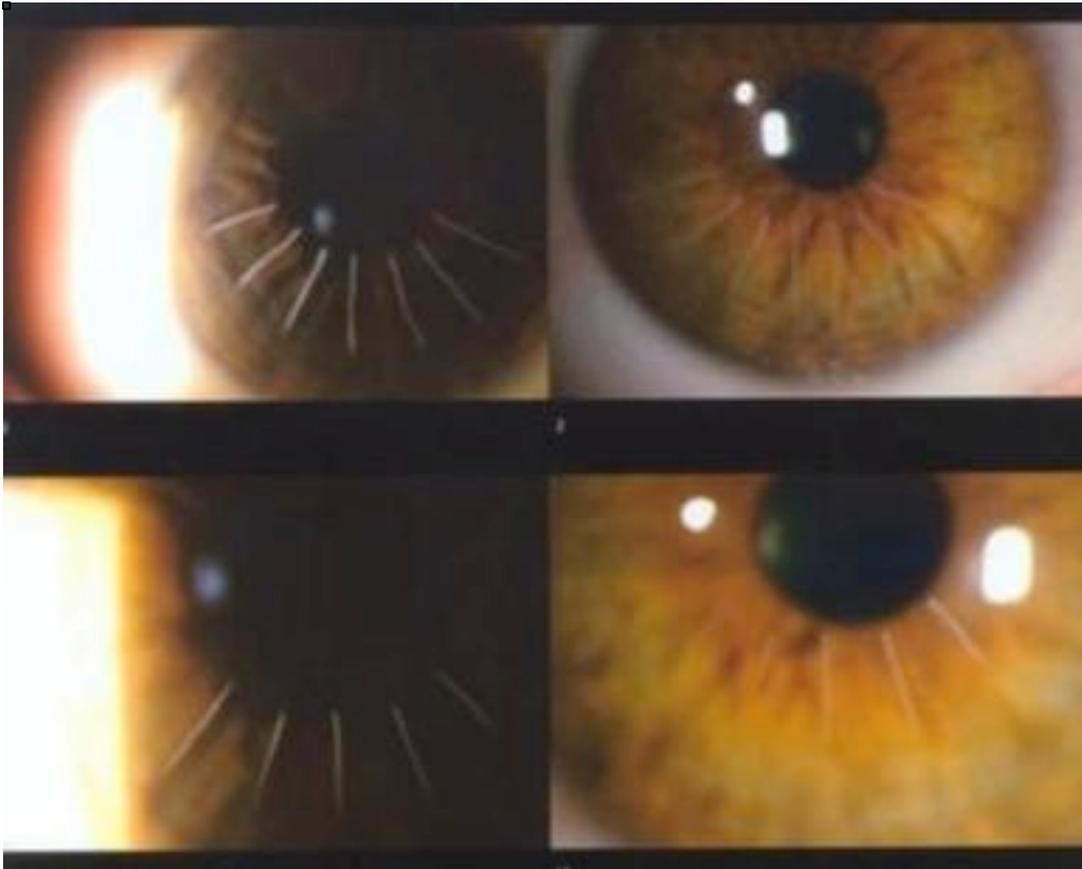


Fig. 23.-Mini-queratotomía radial asimétrica para la corrección refractiva del astigmatismo asociado al queratocono incipiente. (Cortesía Dr. Abbondanza).

F. Implante de lentes intraoculares

El aumento de la curvatura corneal debida a la evolución del queratocono induce la aparición de miopía, astigmatismo y aberraciones entre las que destaca la aberración comática. Una técnica quirúrgica desarrollada en los últimos años y que permite la corrección de las ametropías de bajo orden (miopía, hipermetropía y astigmatismo) es el implante de una lente intraocular. Con esta técnica se pueden corregir los defectos refractivos asociados al queratocono cuando se consigue su estabilización, sea espontáneamente o mediante la técnica de CXL.

Existen dos tipos principales de lentes intraoculares que se pueden implantar sin eliminar el cristalino (de ahí el mal denominado nombre de lentes fáquicas): las lentes de cámara anterior y las lentes de cámara posterior. Las lentes de cámara anterior se subdividen en dos tipos a su vez: lentes de apoyo angular y lentes de anclaje iridiano. Las lentes de apoyo angular ya se conocen desde la primera mitad del siglo pasado y fueron inicialmente empleadas para la corrección de la afaquia intra-capsular y la alta miopía según primeros trabajos publicados por Strampelli y Barraquer^{337,338}. Se fueron realizando numerosos cambios en su diseño a lo largo de todo el siglo XX pero actualmente, debido a las complicaciones que originan sobre el endotelio corneal y ángulo camerular, su uso se ha restringido para la corrección de afaquia complicada en pacientes de edad avanzada.

Las lentes de fijación iridiana se desarrollaron en los años 1980 y siguientes por Worst en Holanda³³⁹. Su principal ventaja es la ausencia de contacto con el ángulo y menor inducción de pérdida celular endotelial, aunque precisa de una adecuada amplitud de cámara anterior. Es una lente de PMMA, no flexible, que implica la realización de una incisión de 5-6 mm. para su implantación, y el anclaje quirúrgico correcto en el tejido iridiano precisa de una adecuada curva de aprendizaje. Se ha diseñado un modelo plegable, de silicona, aunque se ha relacionado con una mayor reacción inflamatoria crónica³⁴⁰ (**Figura 24**), y existe la posibilidad de diseñarla con corrección tórica, que es el modelo empleado en el tratamiento de los defectos refractivos en queratocono³⁴¹.

La lente más empleada en la actualidad es la ICL (*Implantable Contact Lens*), que permite la corrección de esferas entre +10 y -18 dioptrías con astigmatismo de hasta 6 dioptrías. Está diseñada con un material denominado colámero, mezcla de colágeno porcino y plástico, que atrae a la fibronectina a

su superficie, mecanismo que evita el depósito de proteínas del humor acuoso y minimiza la respuesta inflamatoria al material de la lente.

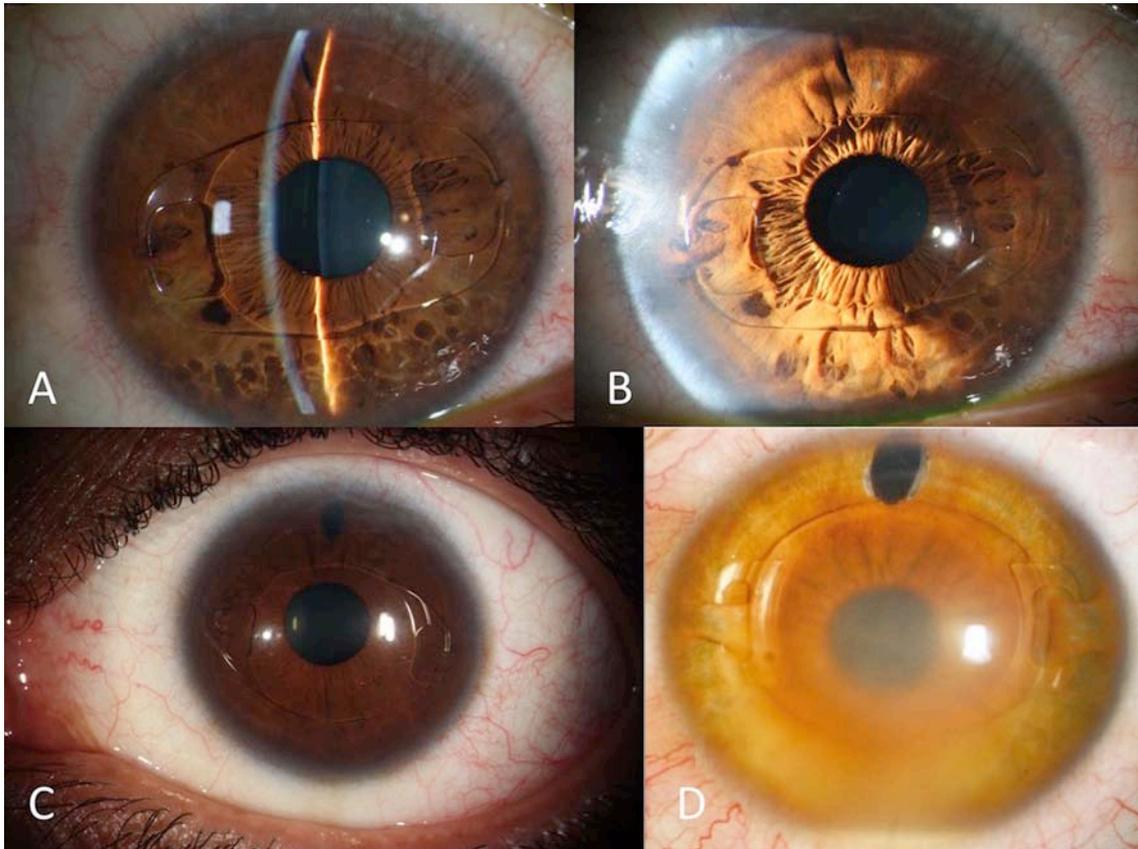


Fig. 24.- **A.-** Lente Artisan enclavada en el estroma iridiano. **B.-** Detalle con dispersión escleral de la zona de enclavamiento. **C.-** Lente discretamente descentrada hacia la zona inferior. **D.-** Uveítis estéril en paciente al que se implantó una lente de fija iridiana de silicona. Se ha descrito esta complicación hasta en un 10% de los casos, aunque suele ser reversible con el tratamiento médico apropiado³⁴⁰.

Se coloca quirúrgicamente plegada a través de una incisión de 3 mm. detrás del iris (**Figura 25**). En el último modelo diseñado, se ha incorporado un orificio central de 200 μ de diámetro que evita la realización de una iridotomía periférica, necesaria con los modelos anteriores y fuente de algunas complicaciones, previniendo de forma efectiva el bloqueo pupilar. Existen diferentes tamaños que permiten la selección adecuada del implante en

función de determinadas variables anatómicas del segmento anterior, con la finalidad de asegurar una distancia de seguridad respecto al cristalino (**Figura 26**) para evitar la formación de una catarata sub-capsular anterior, que es la complicación más frecuente (5,2%) que se puede observar en este tipo de lente intraocular³⁴².

Debido a los excelentes resultados obtenidos en pacientes con miopía simple o asociada a astigmatismo, cada vez más se está empleando la ICL como técnica refractiva en los pacientes afectados de queratocono³⁴³⁻³⁴⁵ o, incluso, en la corrección refractiva de los pacientes trasplantados por queratocono³⁴⁶.

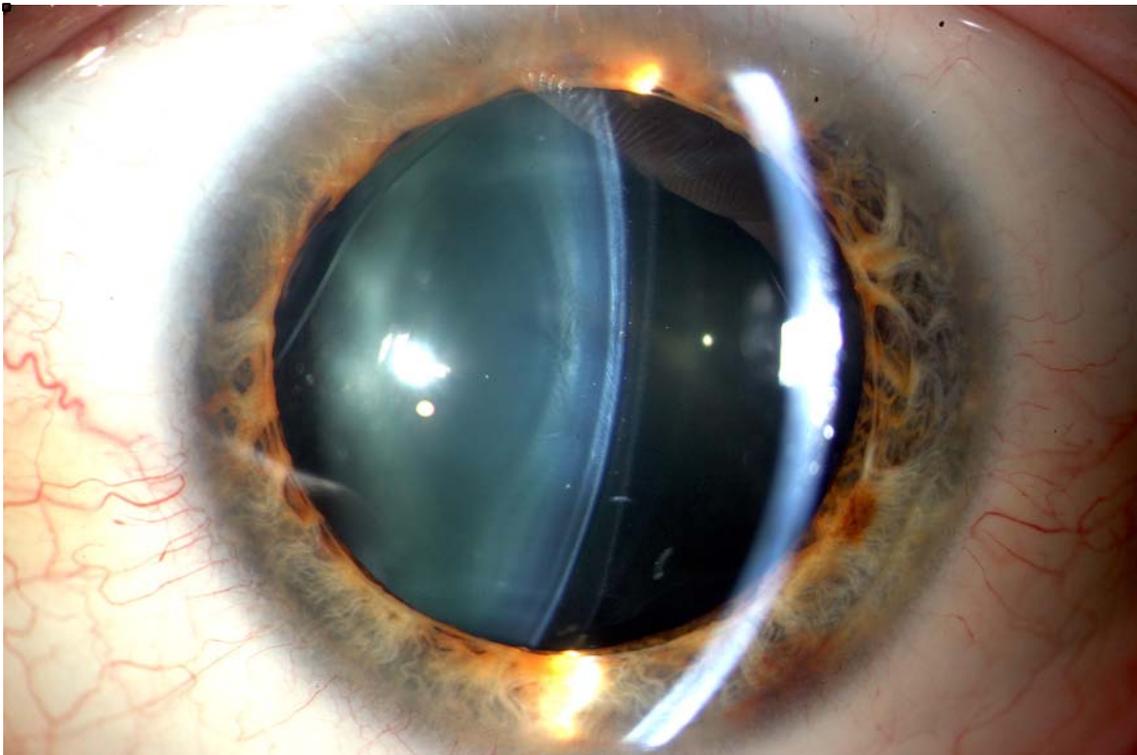


Fig. 25.- Lente ICL implantada en un paciente con queratocono. Se observa la distancia entre la misma y la cápsula anterior del cristalino, que debe oscilar idealmente entre 200 y 700 μ .



Fig. 26.- Imagen de tomografía de coherencia óptica en la que se puede medir la distancia entre la cara posterior de la ICL y la cápsula anterior del cristalino.

G. Trasplante de córnea

El trasplante de córnea ha sido durante muchas décadas y hasta la introducción de las técnicas más conservadoras descritas anteriormente, la cirugía más utilizada en la corrección del queratocono. Mediante el trasplante de córnea se sustituye la córnea enferma por una córnea de un donante, restaurando el estado refractivo y una excelente agudeza visual corregida. La técnica más utilizada ha sido la queratoplastia penetrante, la cual está siendo desplazada en la actualidad por la queratoplastia laminar anterior profunda (DALK), en la cual se conserva la monocapa endotelial y la membrana de Descemet del receptor, por lo que la posibilidad de la aparición de un rechazo endotelial y el consiguiente fracaso del injerto desaparece. No siempre es posible la realización de una cirugía laminar en queratocono, sobre todo en

casos en los que existan roturas previas de la membrana de Descemet o cicatrices profundas por el antecedente de un *hydrops* corneal, o cuando existen macro-perforaciones intra-quirúrgicas que imposibiliten la continuación de la cirugía en su modalidad laminar y se debe reconvertir la cirugía en penetrante. El pronóstico y la supervivencia del trasplante en general es excelente en ambas modalidades, aunque los resultados a muy largo plazo tanto en el aspecto refractivo (motivo de esta tesis) como en cuanto a la transparencia no se han descrito en la literatura. A continuación detallaremos la evolución histórica de la queratoplastia y las modalidades quirúrgicas disponibles en la actualidad.

1.2. QUERATOPLASTIA EN EL QUERATOCONO

1.2.1. Evolución histórica de la queratoplastia y técnicas actuales

En el siglo XVIII, un cirujano francés, Pellier de Quengsy, realizó el primer intento de sustituir una córnea opacificada por un vidrio de un reloj. Posteriormente, Reisinger realizó en 1824 el primer trasplante experimental entre conejos y acuñó el término queratoplastia para describir el procedimiento. Kissan fue el primer autor que describió un xeno-trasplante de córnea de un cerdo a un humano, pero no fue hasta el 7 de Diciembre de 1905 en que Edward Konrad Zirm realizó el primer trasplante de córnea³⁴⁷ con éxito empleando una córnea de un niño de 11 años fallecido en accidente en un labrador de 45 años. Los avances paralelos realizados en campos afines como la anestesia y la antisepsia fueron factores decisivos que ayudaron a la evolución favorable de este primer caso³⁴⁸.

En la época se ensalzaron conceptos clave tales como el uso de tejido donante fresco, la manipulación cuidadosa del donante durante todas las fases

pre- y peri-operatorias y se desarrollaron instrumentos especiales para el procedimiento, como el trépano circular. En los primeros años del siglo XX se realizaron estudios sistemáticos experimentales en animales por León Ortiz³⁴⁹ que contribuyeron al desarrollo de la técnica. Pioneros como Filatov^{350,351} en Rusia, Castroviejo^{352, 353} en Estados Unidos y Barraquer en España³⁵⁴ contribuyeron en los años 1930-1950 al desarrollo de nuevas técnicas e instrumental (**Figura 27**) para la realización de la cirugía. Filatov es considerado hoy en día el padre de los modernos bancos de ojos ya que desarrolló un sistema de conservación de la córnea donante empleando membrana de huevo.

En la década de los años cuarenta, Arruga³⁵⁵ y Barraquer³⁵⁶ emplearon ya la cirugía de trasplante corneal de forma rutinaria en su práctica clínica. En los años 50 se introdujeron las agujas finas que facilitaron enormemente las suturas, Paufigue y Charleux popularizaron los injertos laminares³⁵⁷ y Paton fundó en 1959 el primer Banco de Ojos en Nueva York. También en esta década Stocker³⁵⁸ describió la importancia del endotelio corneal para el mantenimiento de la transparencia corneal. Se desarrollaron a partir de estos nuevos conceptos métodos de conservación del tejido corneal por Bigar, McKarey y Kaufmann³⁵⁹, los cuales preservaban el tejido en medio líquido a +4° C durante una semana, siendo Doughman³⁶⁰ el pionero en aplicar las técnicas de cultivo celular para lograr mantener el endotelio del donante viable a +32° C durante todo un mes.

En los últimos cincuenta años numerosos maestros de la cirugía corneal han desarrollado avances significativos en la técnica e instrumentación quirúrgica, en el uso de visco-elásticos y nuevos materiales de sutura. Se han diseñado nuevos microscopios que facilitan la precisión durante la cirugía.

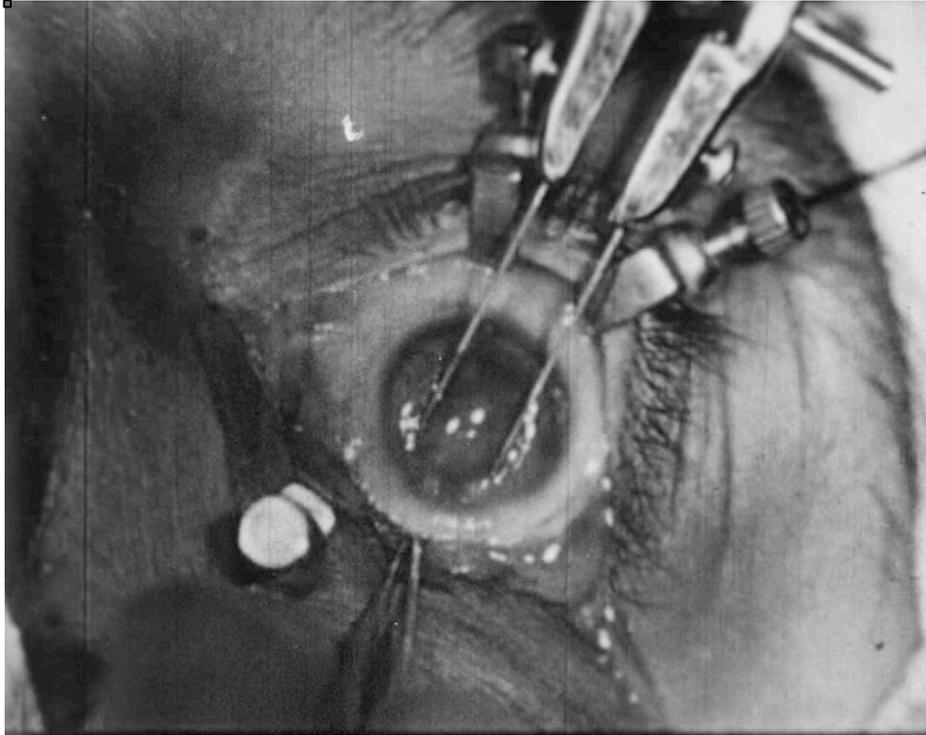


Fig. 27.- Cuchillete doble diseñado por Castroviejo para la realización de las queratoplastias cuadradas.

Se emplean sistemas de evaluación y preservación del endotelio corneal que aseguran una calidad excelente del tejido donante. Los recientes avances en el terreno de la inmunología han permitido diseñar estrategias terapéuticas post-operatorias basadas en la administración de cortico-esteroides y fármacos inmunosupresores que han conseguido disminuir el porcentaje de reacciones inmunológicas. Como consecuencia de todas estas innovaciones, la queratoplastia es actualmente la cirugía de trasplante realizada en humanos que más frecuentemente se practica y la que mayor tasa de éxito alcanza.

A. Clasificación de las queratoplastias

Se han propuesto varias clasificaciones³⁵⁴ de las queratoplastias: según el propósito, según el estrato corneal trasplantado o clasificación histológica y según el tipo de tejido donante empleado. Según el propósito de la cirugía

podemos clasificarlas en queratoplastias con finalidad *óptica* cuando la cirugía está destinada a mejorar la función visual, *reconstructiva* cuando la intervención se realiza para aportar tejido y mantener estructuralmente la integridad corneal (p.ej. en casos de adelgazamiento o perforación), *terapéutica* cuando la finalidad es tratar una enfermedad (como en queratitis infecciosas resistentes al tratamiento médico), *refractiva* cuando se realiza para modificar la curvatura de la córnea *cosmética* en aquellos casos en los que se pretende mejorar la apariencia del ojo. Habitualmente el propósito es múltiple.

Según el donante empleado pueden clasificarse en *auto-queratoplastia* cuando la córnea procede del ojo adelfo, *homo-queratoplastia* cuando procede de un donante humano y *hetero-queratoplastia* o *xeno-queratoplastia* cuando procede de un animal, circunstancia no empleada en la actualidad.

La clasificación que se emplea habitualmente es la basada en las características histológicas del tejido trasplantado. Se dividen las queratoplastias en dos grandes grupos: queratoplastias *laminares* y queratoplastias *penetrantes*. En el primer grupo se trasplantan selectivamente algunos estratos de la córnea; en el segundo grupo, el tejido trasplantado corresponde al espesor completo de la córnea. Dentro de las queratoplastias laminares (**Figura 28**) consideramos la queratoplastia *epitelial*, en las que se trasplanta sólo el epitelio corneal, la queratoplastia laminar *anterior superficial*, denominada SALK (del inglés *superficial anterior lamellar keratoplasty*) en la que se trasplanta el epitelio, la membrana de Bowman y las laminillas anteriores del estroma corneal, la queratoplastia laminar *anterior profunda*, conocida comúnmente en la literatura anglosajona con el acrónimo de DALK (*deep anterior lamellar keratoplasty*), en la que se pretende trasplantar el epitelio, la membrana de Bowman y el estroma en su totalidad, respetando la membrana de Descemet y el endotelio del donante, la queratoplastia *laminar*

posterior, en la que se trasplanta el estroma posterior, membrana de Descemet y el endotelio, para la que existen numerosos acrónimos anglosajones que no hacen sino que añadir confusión a la clasificación (PLK o *posterior lamellar keratoplasty*, DLEK o *deep lamellar endothelial keratoplasty*, DSEK o *descemet stripping endothelial keratoplasty* y DSAEK o *descemet stripping automated lamellar keratoplasty*) y, por último la queratoplastia endotelial, en la que se trasplanta de forma aislada el complejo membrana de Descemet y endotelio, denominándose DMEK (*Descemet membrane endothelial keratoplasty*) en la terminología anglosajona.

□

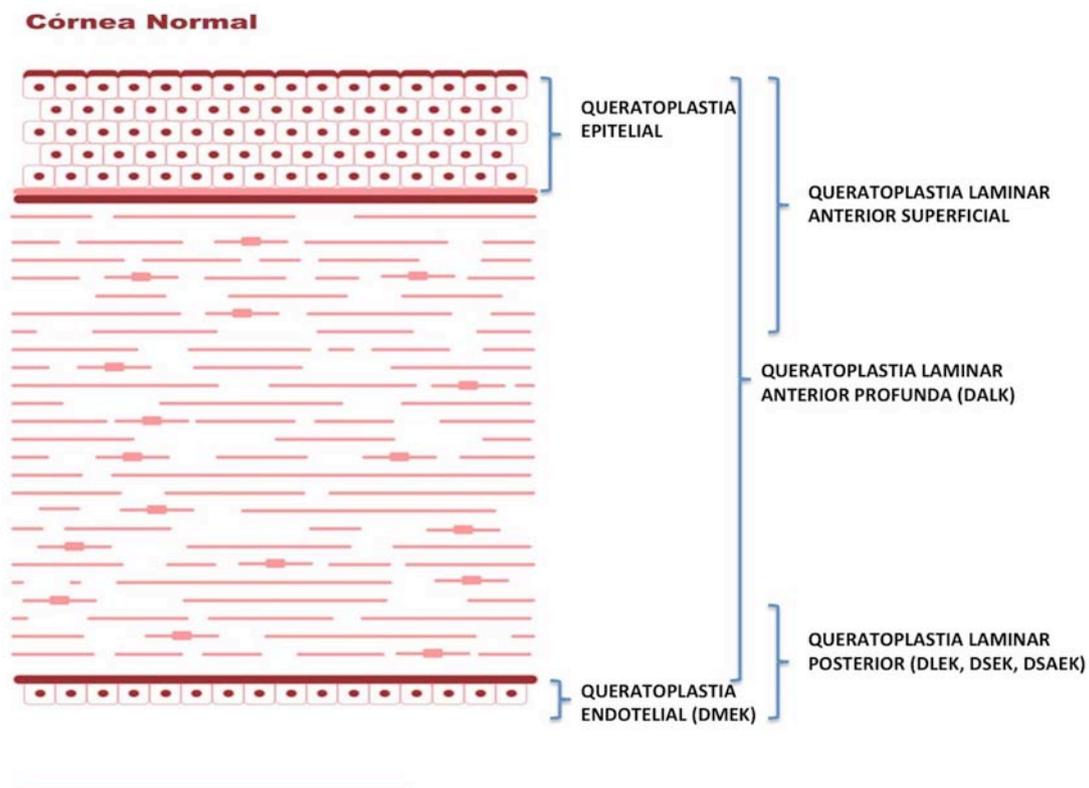


Fig. 28.- Clasificación histológica de las queratoplastias laminares según la profundidad del tejido trasplantado.

En el grupo de queratoplastias penetrantes la clasificación se realizará en función de variables como el tamaño, forma y localización, ya que el tejido

trasplantado incluye siempre todos los estratos que forman la córnea. En general hablamos de queratoplastias penetrantes *centrales*, *periféricas*, en las que la forma no suele ser circular sino adaptada a las necesidades del caso (en arco, en herradura, etc...) y *excéntricas* o injertos querato-limbares cuando se pretende aportar también parte del limbo esclero-corneal cuando co-existe una insuficiencia límbica con una opacidad central.

B. Evolución y estado actual de la queratoplastia penetrante

La queratoplastia penetrante sigue siendo la cirugía de trasplante de córnea más empleada en la actualidad, aunque el enorme desarrollo en el campo de la cirugía refractiva aplicado a la cirugía de trasplante ha hecho resurgir de una forma muy notable la cirugía laminar.

Desde su introducción y desarrollo a principios y mediados del siglo pasado ha sufrido pocos cambios significativos. Steinberg³⁶¹ en 1843 fue el primero en utilizar un trépano de 8 mm. para tallar el donante y la ventana en el receptor basándose en ideas previas de Darwin. Elschmig empleaba en Praga en 1914 trépanos de 4 ó 5 mm. Filatov³⁶² y Nizetic³⁶³ en los años 30 diseñaron trépanos circulares de pequeño diámetro guiados por un tubo y con un sistema de protección de iris y cristalino que se introducía en la cámara anterior a través de incisiones periféricas. Posteriormente Franceschetti, Lohlein y Arruga diseñaron modelos de trépanos circulares que son la base de algunos modelos empleados en la actualidad. En 1959 Vannas ideó la técnica de corte mediante un trépano en troquel o "punch" (**Figura 29**) la cual facilita el corte del tejido donante con el mínimo traumatismo. En 1970 Barraquer y Mateus desarrollaron un trépano motorizado oscilante (**Figura 30**) que permite el corte por la cara epitelial tanto en el donante como en el receptor.



Fig. 29.- Sistema de corte mediante trépano de "punch" . Consta de una base de teflón con cuatro agujeros para facilitar el drenaje de líquido, un agujero central y un anillo para facilitar el posicionamiento, y una cuchilla guiada por cuatro vástagos que se introducen en sus respectivos orificios para asegurar la verticalidad del corte.



Fig. 30.- Trépano motorizado de Barraquer-Mateus. El motor permite variar entre un movimiento continuo u oscilante, la amplitud de la oscilación y la velocidad de giro del trépano mediante una consola de control.

Una vez introducidos y desarrollados los trépanos circulares y las suturas sintéticas, las modificaciones realizadas en los últimos treinta años se han basado en la mejora y precisión de los sistemas de trepanación, el análisis comparativo de los resultados refractivos con las distintas técnicas de sutura y la introducción de los tratamientos inmunosupresores para evitar la reacción inmunológica. Asimismo, la aparición de los microscopios especulares u ópticos aplicados en los bancos de ojos y en el seguimiento clínico de los pacientes han aportado una mayor información sobre el estado del endotelio antes y después de la práctica del procedimiento quirúrgico.

Durante el periodo comprendido entre los años 70 y finales del siglo pasado la cirugía de la queratoplastia penetrante sufrió escasas modificaciones técnicas. Posteriormente en los últimos quince años hemos asistido a una eclosión tecnológica propiciada por el desarrollo de la moderna cirugía refractiva. La aplicación de la energía fotónica mediante láseres en el tejido corneal que ha dado origen a la moderna cirugía refractiva corneal ha permitido desarrollar técnicas de trepanación no mecánica que se están investigando en la actualidad.

Hace 26 años Naumann³⁶⁴ en Erlangen empezó a investigar la aplicación clínica del láser de excímero como sistema de trepanación. Desarrolló una técnica mediante el uso de máscaras circulares (**Figura 31**) opuestas según la trepanación se realizara en el donante o en el receptor y empleó un movimiento circular rotatorio continuo del haz de láser para realizar el corte. En los estudios iniciales se documentó la alta precisión (**Figura 32**) de corte a nivel histológico, observándose que se puede llegar a cortar profundamente hasta que se produce la perforación en la cámara anterior, momento en el que el humor acuoso bloquea la acción del láser.

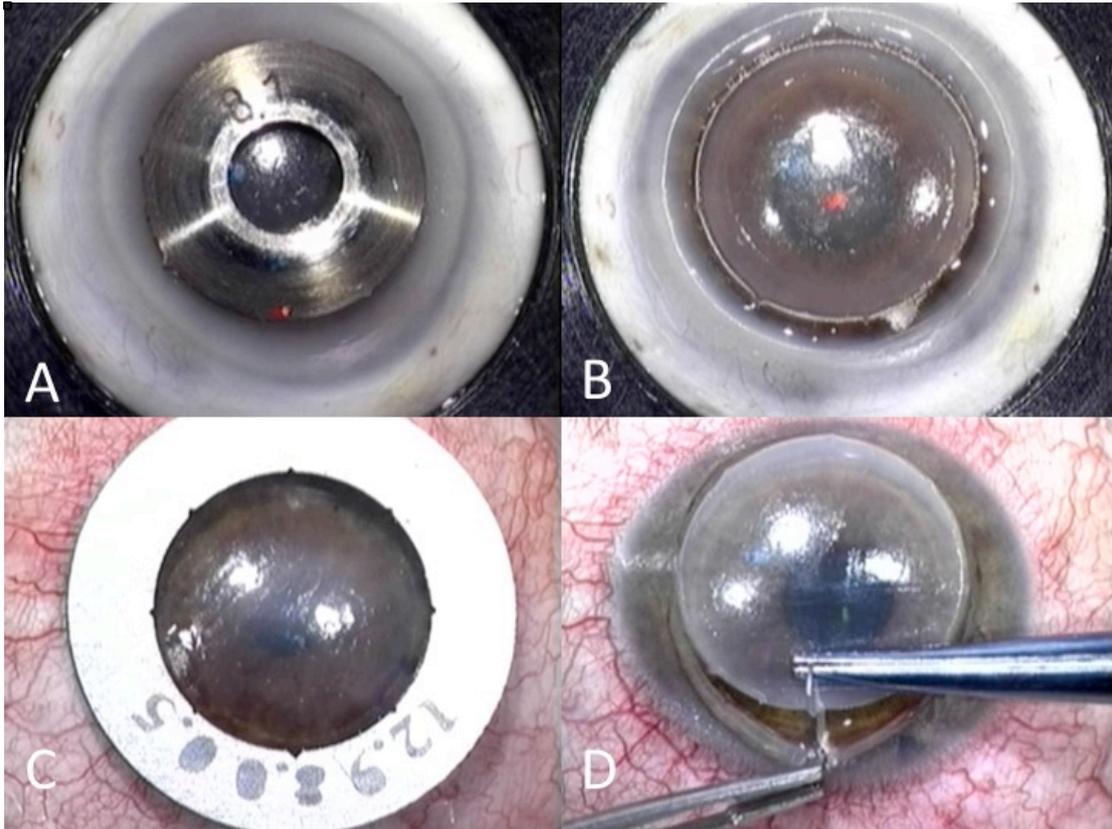


Fig. 31.- **A.** Colocación de la máscara circular de 8,1 mm. de diámetro con los 8 dientes de orientación. **B.** Una vez finalizado el corte en el donante se observa el surco de 1 mm. tallado por fuera del mismo. Se empleó un diámetro de haz de láser de 2 mm. por lo que se repartió la energía en un 50 % encima de la máscara y el restante 50 % se empleó en el corte. **C.** Máscara opuesta aplicada en el receptor con el diente de orientación principal colocado a las 12 horas. **D.** Una vez se ha producido la perforación, el endotelio se debe cortar con unas tijeras finas para completar el corte.

Debido a las relativamente bajas energía y frecuencia de disparo de los láseres de excímero que se empleaban, el tiempo de corte se prolongaba hasta 5 ó 10 minutos, lo cual enlentecía el procedimiento. Ideó asimismo unos "dientes" triangulares de orientación tallados por el láser en el tejido donante³⁶⁵ que colocaba en los 8 radios principales, con un diente de mayor tamaño colocado en la zona superior. En el receptor se tallaban muescas triangulares que hacía coincidir con los dientes del donante, asegurando una correcta colocación del injerto en el receptor lo cual, según los autores³⁶⁶, conseguía regularizar de forma significativa la topografía corneal mejorando en

dos líneas la agudeza visual final, aunque el astigmatismo final resultante no difería del obtenido con las técnicas de trepanación mecánicas una vez retiradas las suturas.

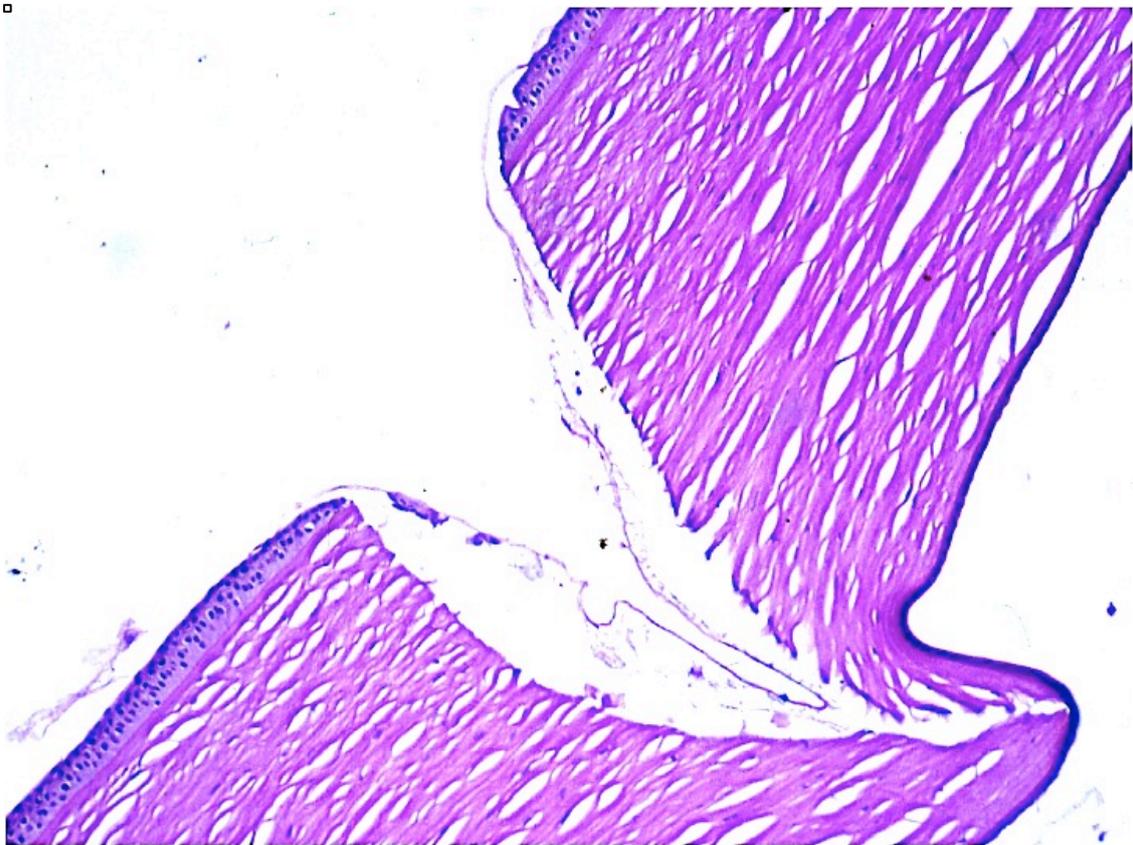


Fig. 32.- Corte histológico en el que se observa la precisión en el corte realizado con el láser de excímero y la profundidad alcanzada por el mismo.

En los últimos años ha aparecido como instrumento quirúrgico el láser de femto-segundo, que emplea un haz de luz infrarroja, el cual permite aplicar pulsos de alta energía de escasos μ de diámetro a una alta velocidad de disparo. La energía del láser de femto-segundo provoca un fenómeno denominado foto-disrupción. Este fenómeno se produce cuando un haz de pulsos de láser de muy corta duración genera plasma, éste se expande a gran

velocidad y desplaza el tejido circundante. El plasma expandido continúa a través del tejido como un frente de onda. Cuando el frente de onda pierde energía y velocidad, las ondas acústicas desaparecen y el plasma se enfría, tomando la forma de una burbuja. El punto en el que se enfría es la profundidad a la que se produce la foto-disrupción, el punto en el que se ha enfocado el láser. Cada impacto elimina aproximadamente 1 micra de tejido y genera una burbuja que contiene principalmente dióxido de carbono y vapor de agua, los cuales son eliminados al abrir el corte.

El láser de femto-segundo se incorporó en el campo de la oftalmología para sustituir como instrumento de corte al micro-queratomo empleado en la técnica de queratomileusis asistida por láser excímero (LASIK). Su altísima precisión y capacidad de corte tanto en el plano vertical como en el horizontal lo posicionan como el probable sistema ideal de trepanación para la cirugía de la queratoplastia penetrante³⁶⁷. Además es posible diseñar **(Figura 33)** distintos patrones de corte (vertical, en zig-zag, en seta, en sombrero de copa) que teóricamente estarían indicados según la patología que presente el receptor. Así, el patrón en zig-zag aumentaría la superficie de contacto entre el donante y receptor y mejoraría la cicatrización, permitiendo una retirada precoz de las suturas. El patrón en seta, con un diámetro de corte externo superior al interno, estaría indicado en queratocono **(Figura 34)** o distrofias u otras opacidades del estroma. El patrón inverso al anterior, llamado en sombrero de copa, estaría indicado en las patologías endoteliales aunque, como luego veremos, en estos casos la cirugía laminar esta ganando terreno a la cirugía penetrante.

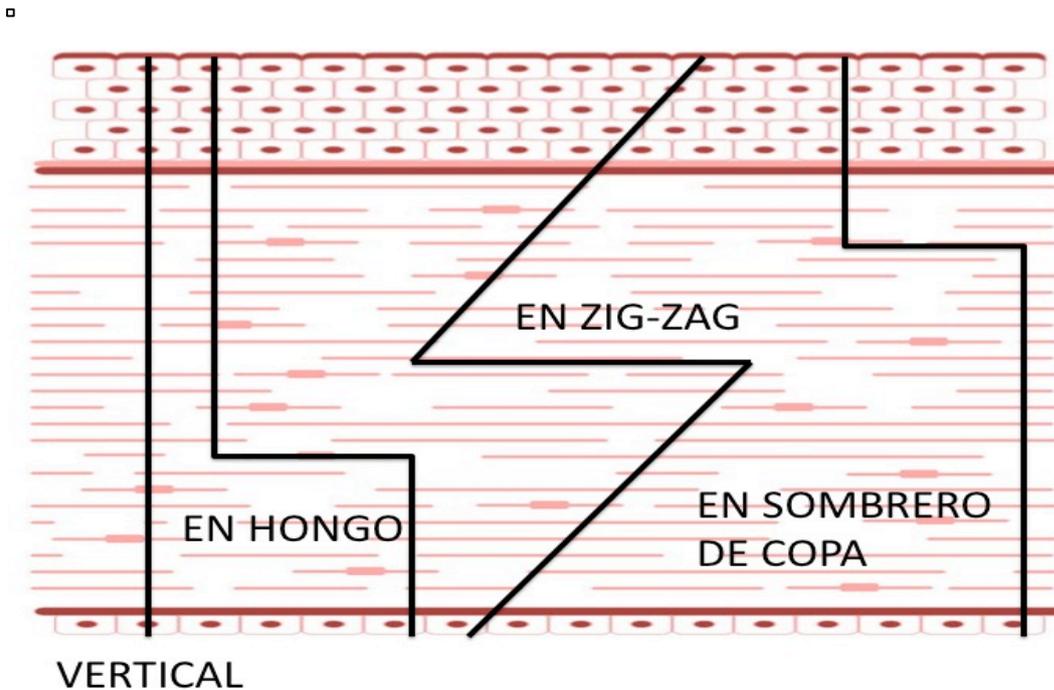


Fig. 33.- Esquema con los principales patrones de corte desarrollados por los investigadores que emplean el láser de femto-segundo en la actualidad. Existe también la posibilidad de realizar patrones mixtos entre los mismos, dada la alta precisión en cuanto a la profundidad de corte de la que es capaz este tipo de láser.

Mediante el láser de femto-segundo es posible realizar orientaciones, patrones y futuras combinaciones de los mismos con una precisión de pocas μ , lo cual le convierten en el candidato ideal a sustituir a los trépanos mecánicos. A pesar de ello, existen aún problemas derivados de la forma en la que el láser debe ser aplicado al ojo humano. Es necesario el contacto entre el láser y la córnea superficial mediante un sistema de aplanación que va sujeto con un mecanismo de succión escleral o limbar. Mediante la succión se consigue mantener el globo estático en todo momento y evitar pequeños micro-movimientos que harían perder toda la precisión al sistema.

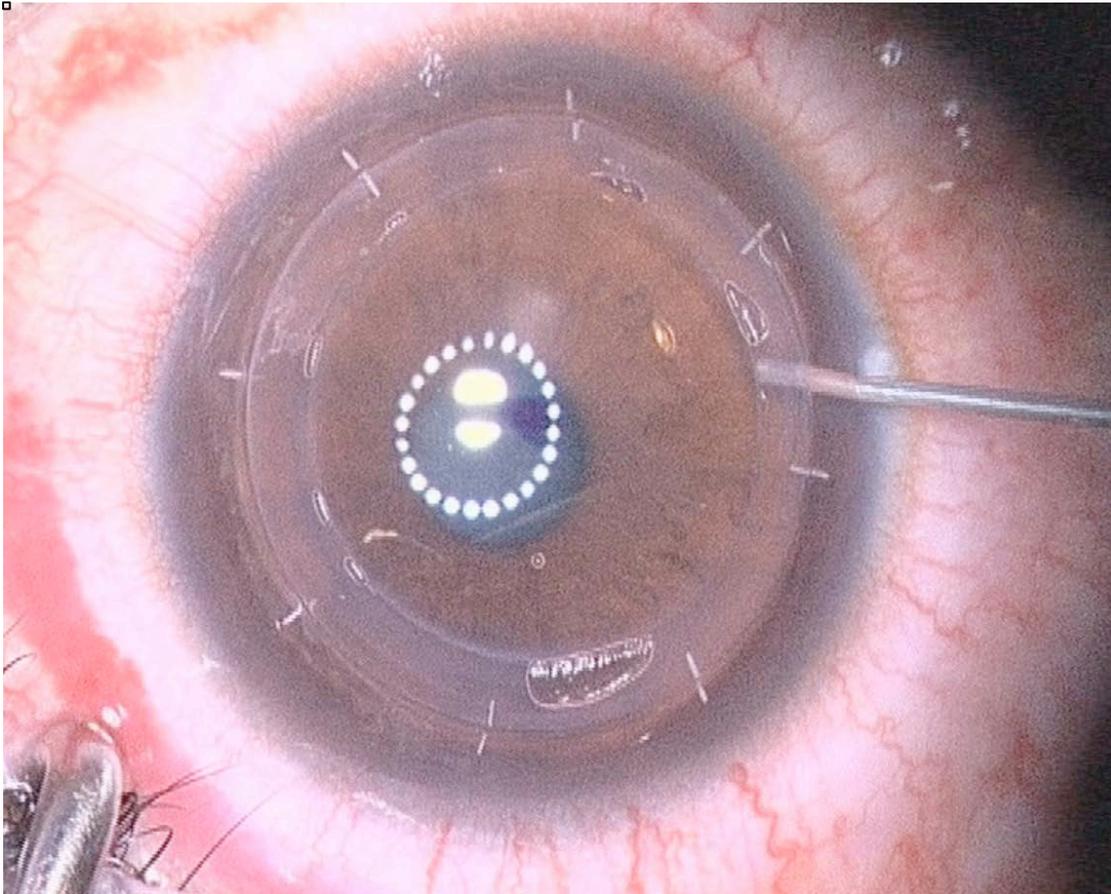


Fig. 34.- Imagen intra-operatoria de una queratoplastia penetrante en forma de hongo realizada en un paciente con queratocono. El diámetro epitelial o externo de la trepanación es de 9 mm. y el endotelial o interno es de 7 mm. Se han tallado también 8 cortes radiales superficiales de orientación para conseguir una mejor aposición entre donante y receptor.

La aplanación del tejido corneal mediante un cono que entra en contacto con los 9 ó 10 mm. centrales consigue enfocar el láser a la profundidad deseada. La aplanación es horizontal o ligeramente curva según el tipo de láser, lo cual induce una deformación de la córnea durante el proceso de corte, regresando esta a su forma natural al liberar la aplanación y la succión. Estas deformaciones que se producen durante la aplanación son especialmente críticas en aquellos casos de alto astigmatismo o córneas irregulares como en el queratocono. En estos casos, al aplanar la córnea y

realizar un corte circular, al eliminar la aplanación y recuperar la córnea su curvatura normal, el corte realizado adquiere una forma elíptica y no coincide con el donante cortado circularmente, lo cual es una fuente de astigmatismo post-operatoria. Algunos modelos de láser de femto-segundo poseen conos de aplanación curvos, que minimizarían este efecto adaptándose mejor a la curvatura corneal, pero no se adaptarían siempre por igual a los distintos patrones de curvatura que nos encontramos en la práctica clínica habitual. Es posible que en un futuro se realicen cortes sin aplanación con otros tipos de láseres, o bien que se recupere el láser excímero a alta velocidad, o quizás se desarrollen patrones de corte elípticos que, con los algoritmos basados en la curvatura corneal del paciente, compensen la tendencia natural del tejido corneal curvo a deformarse cuando se aplanan.

Otro capítulo en el que se está investigando es en la posibilidad de emplear adhesivos tisulares para eliminar el uso de suturas en la queratoplastia. Se han ensayado adhesivos conocidos y ya empleados en otras cirugías oculares basados en la fibrina³⁶⁸ aprovechando la mayor superficie de contacto donante-receptor obtenida con los nuevos patrones de corte del láser de femto-segundo, lo cual permitiría en teoría mejorar la estabilidad y hermeticidad de la incisión en el post-operatorio. En este estudio de laboratorio el empleo de fibrina como adhesivo tisular consiguió mantener la incisión circular hermética a más del doble de presión intraocular de lo que fueran capaces de mantenerla 8 y 16 suturas de nilón.

También se están realizando experimentos con adhesivos biológicos activados mediante la luz³⁶⁹. Se ha empleado una mezcla de fibrinógeno con riboflavina activados mediante una luz de láser argón verde (484-514 nm). Otros autores³⁷⁰ han empleado una solución de colágeno purificado que activan mediante un láser de diodo con una longitud de onda de 1,45 μm .

consiguiendo también una buena estabilidad en las incisiones. Es posible que en el futuro el empleo de sustancias químicas activadas permitan eliminar el uso de suturas y disminuir el tiempo de recuperación funcional y refractivo.

C. Evolución y estado actual de la queratoplastia laminar

Aunque existen descripciones por Mühlbauer en 1840, Könishofer en 1843 y Dürr en 1877, se considera a Von Hippel³⁷¹ el padre de la queratoplastia laminar por sus trabajos publicados en 1878. A mediados del siglo pasado se inició su popularización, siendo José Ignacio Barraquer quién realizó numerosos trabajos sobre los aspectos refractivos de la cirugía corneal laminar que dieron origen a la aparición de la moderna cirugía refractiva corneal³⁷². En Europa destacó la escuela francesa debido a la influencia de Paufigue³⁷³. Debido a la diversidad de técnicas empleadas a lo largo de la historia, describiremos únicamente la evolución y el estado actual de aquellas que se realizan en la actualidad.

Las queratoplastias laminares anteriores superficiales se practicaban mediante trépanos circulares con profundidad de corte variable y se procedía a la disección laminar del estroma mediante cuchillas o bien espátulas, intentando mantener el plano de disección constante para evitar la aparición de opacidades en la interfase que habitualmente comprometían el resultado óptico. En algunos centros se empleó ya desde sus diseños iniciales el micro-queratomo para realizar el tallado del lentículo receptor y donante facilitando enormemente la técnica quirúrgica. Instrumentos como el electrodelaminador de Castroviejo se usaron con esta finalidad ya desde 1963. Cuando Ruiz en 1988 introdujo el micro-queratomo automatizado con galgas de profundidad variable, se produjo una revolución en el campo de la queratomileusis y en el de la queratoplastia laminar, debido a la posibilidad de obtener cortes de una

profundidad aceptablemente reproducible. Numerosos cirujanos continúan empleando el sistema ALK (**Figura 35**) de Ruiz para realizar las queratoplastias laminares anteriores superficiales ya que los resultados visuales que se obtienen con esta técnica han sido favorables.

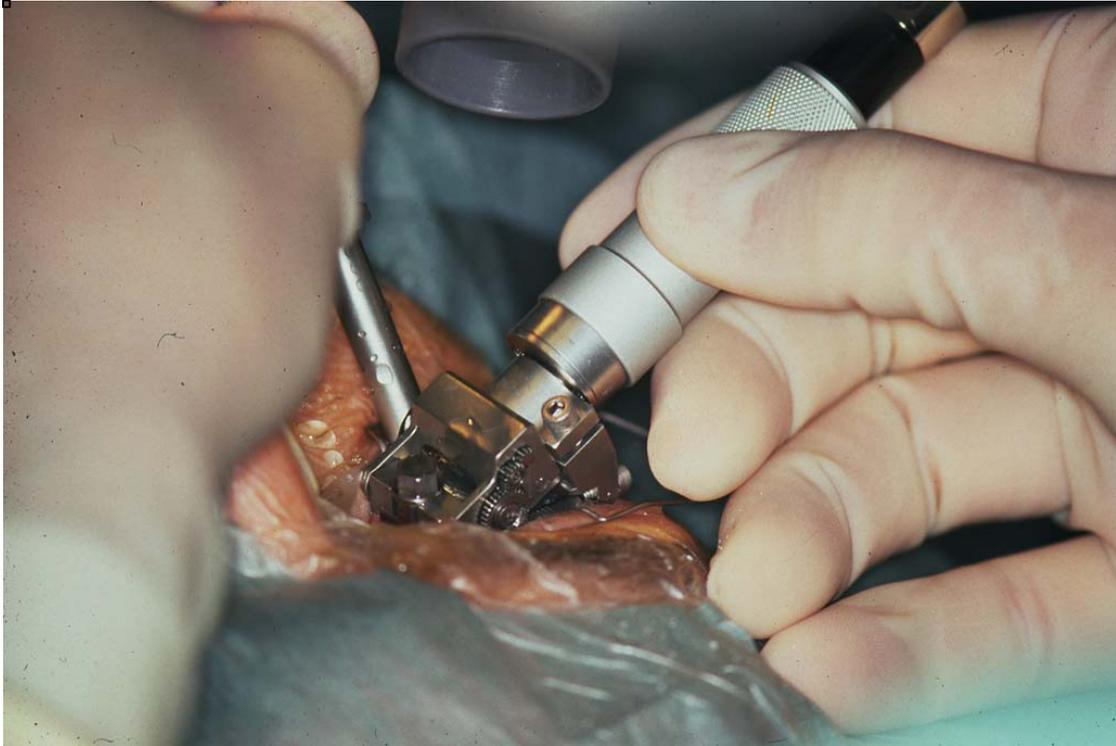


Fig. 35.- Empleo del micro-queratomo automático ALK para realizar el corte laminar en el paciente durante la realización de una queratoplastia laminar anterior superficial.

En la actualidad el láser de femto-segundo permite realizar una queratoplastia laminar de altísima precisión en cuanto a la profundidad de corte, tamaño del injerto, verticalidad de los bordes y, por tanto, de excelente congruencia entre donante y receptor pero, en nuestra opinión, la calidad óptica de la interfase, sobre todo cuando se realizan disecciones laminares profundas, limitan la recuperación funcional. Actualmente existen opiniones contradictorias al respecto^{374,375}, por lo que probablemente sea necesario

esperar a que las disecciones obtenidas empleando la energía láser permitan obtener lechos de corte más homogéneos para poder emplear esta tecnología de forma rutinaria.

El término queratoplastia laminar anterior profunda (DALK) fue acuñado en 1984 por Eduardo Arenas Archilla, quién utilizó la inyección de aire intraestromal para facilitar la disección y eliminación completa del estroma corneal, dejando únicamente la membrana de Descemet en el receptor³⁷⁶. Esta técnica fue modificada y mejorada por Anwar³⁷⁷, el cual describió la disección completa de la membrana de Descemet utilizando una inyección de aire en las capas profundas del estroma, creando una gran burbuja que separa completamente el estroma de la misma (**Figura 36**). Después de realizar una trepanación circular profunda no penetrante, se procede a delaminar manualmente el 1/3 anterior del estroma y se introduce una fina aguja de 27 ó 30 G en el estroma posterior con el bisel hacia abajo. Se inyecta aire y se forma espontáneamente una gran burbuja que separa la membrana de Descemet del estroma. Se punciona la misma, se sustituye el aire por viscoelástico y se procede a la resección del estroma seccionándolo en cuadrantes.

Una vez conseguimos exponer la membrana de Descemet en todo el diámetro de la trepanación, se coloca un injerto al que previamente se le ha retirado el endotelio y se sutura de la forma habitual. Dicha técnica denominada comúnmente *big-bubble* en la literatura anglosajona es la más empleada en la actualidad para realizar este procedimiento y es, en nuestra opinión, la técnica más precisa a la hora de conseguir eliminar completamente el estroma corneal del receptor. Los estudios publicados en los últimos años³⁷⁸ en los que la técnica está siendo ampliamente utilizada demuestran que se pueden conseguir resultados anatómicos y funcionales similares a los obtenidos con la queratoplastia penetrante (**Figura 37**).

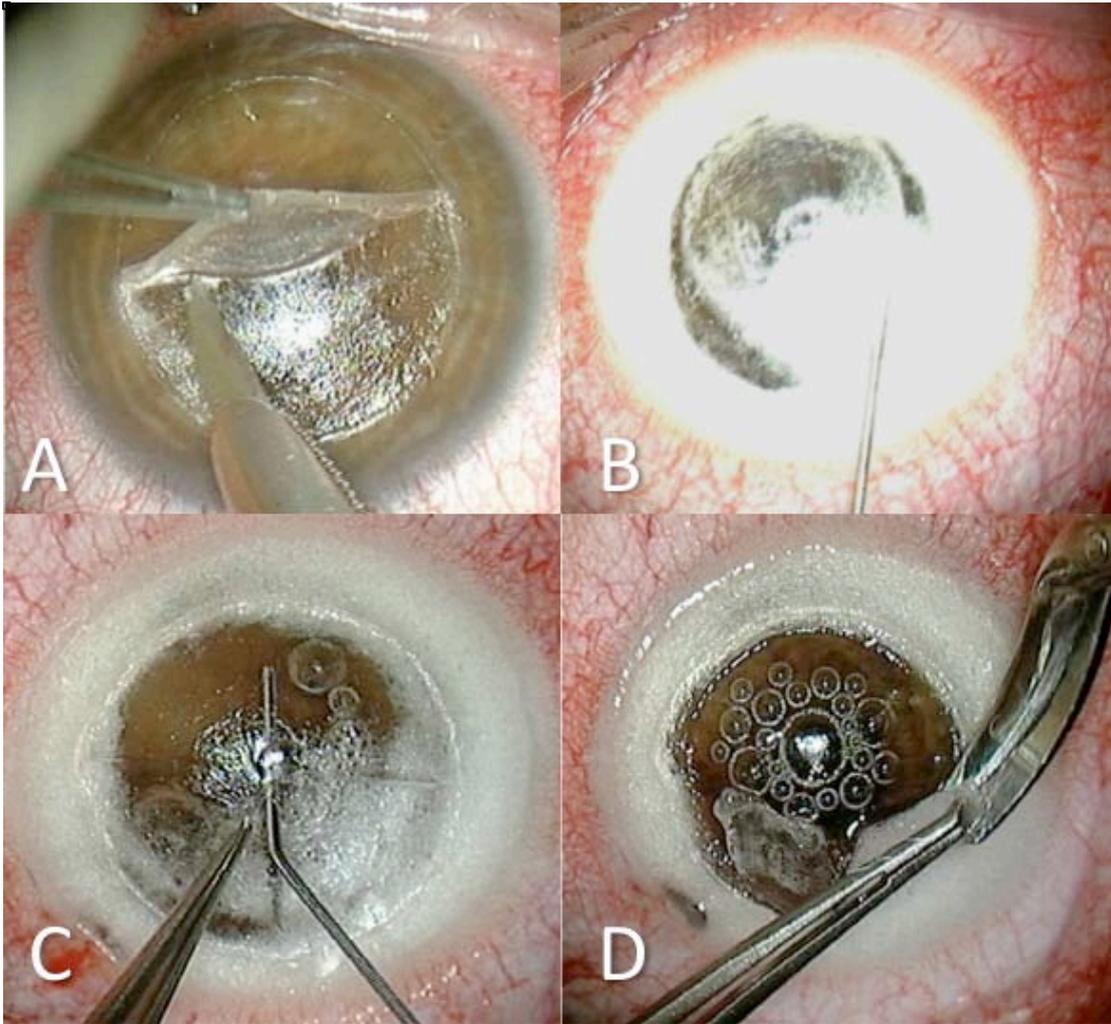


Fig. 36.- Técnica de la gran burbuja de Anwar. **A:** Disección laminar superficial con cuchillote después de realizar una trepanación circular no penetrante con trépano de 8 mm. **B:** Inyección intra-estromal de aire con aguja fina observándose la formación de una gran burbuja que disecciona la membrana de Descemet del estroma posterior. **C:** tras realizar la punción de la burbuja se introduce viscoelástico para proteger la membrana de Descemet. **D:** Resección del estroma hasta la periferia. Se observa la integridad de la membrana de Descemet por la presencia de burbujas de aire en cámara anterior.

Existen técnicas de queratoplastia laminar anterior profunda basadas en la disección manual profunda mediante espátulas³⁷⁹ o visco-elástico, con las que se puede conseguir una profundidad de disección importante, aunque la presencia residual³⁸⁰ de unas capas de colágeno del estroma posterior está implicada³⁸¹ en una menor recuperación visual.

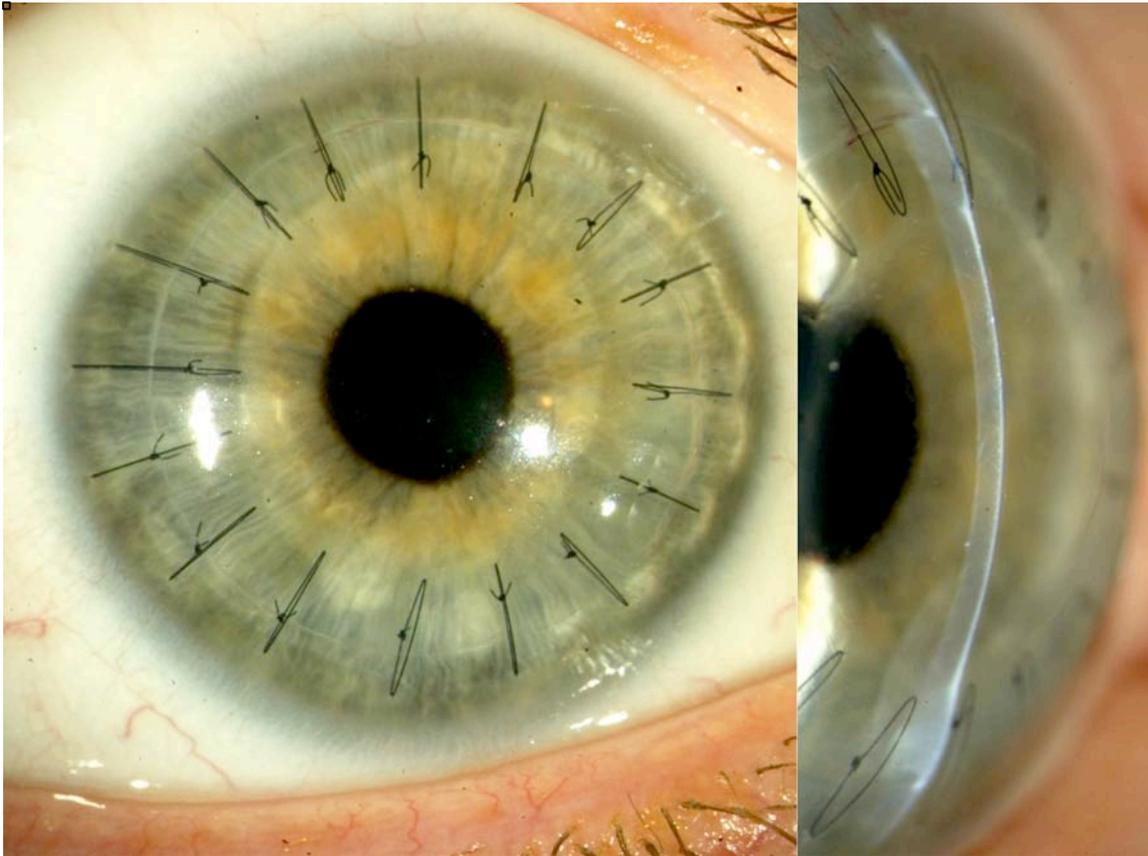


Fig. 37.- Imagen de un paciente operado mediante técnica DALK. El resultado anatómico es indistinguible de una queratoplastia penetrante, exceptuando la conservación del endotelio del receptor.

En nuestra opinión, si queremos obtener la mejor calidad visual, debemos conseguir eliminar completamente el estroma corneal para evitar la formación de una interfase que comprometa el rendimiento óptico de la córnea. Se ha sugerido el límite de $20 \mu^{382}$ de estroma residual para que el procedimiento obtenga el mismo resultado que con la técnica de queratoplastia penetrante.

La queratoplastia laminar posterior ya fue descrita por los pioneros de la queratoplastia a principios de siglo para el tratamiento de opacidades profundas ^{383,384}. Se utilizaba el micro-queratomo manual o un disector corneal y se retiraba el estroma anterior, realizándose una trepanación en el lecho y

colocando un injerto laminar posterior con 8 suturas o con una burbuja de aire, suturándose posteriormente la córnea anterior para asegurar la hermeticidad. Pero no fue hasta el desarrollo de maniobras como la descemetorhexis³⁸⁵ **(Figura 38)** y el empleo de técnicas quirúrgicas e instrumental derivados de la cirugía de catarata por incisión pequeña a finales de siglo XX³⁸⁶ que se ha popularizado el uso de esta técnica quirúrgica. Inicialmente se eliminaba parte del estroma posterior y endotelio y se sustituía con un donante de características morfológicas semejantes en cuanto a diámetro y espesor. Dicha técnica fue descrita como DLEK³⁸⁷ (*deep lamellar endothelial keratoplasty*) y la disección, tanto en el donante como en el receptor, se realizaba manualmente con espátulas.

En la actualidad, algunos autores están empleando el láser de femto-segundo^{388,389} con resultados poco alentadores. Tras describirse la exéresis selectiva del endotelio receptor mediante la descemetorhexis y la posibilidad de adherir un injerto laminar con estroma en las capas posteriores de la córnea, la terminología cambió hacia acrónimos como DSEK (*descemet stripping endothelial keratoplasty*) en el que se insertaba en el receptor un donante laminar obtenido manualmente o DSAEK (*descemet stripping automated endothelial keratoplasty*) en el que se obtiene el injerto donante mediante un micro-queratomo motorizado con un cabezal de corte calibrado a una profundidad de 300 ó 350 μ . Esta última técnica **(Figura 39)** es la más empleada en la actualidad para el tratamiento de enfermedades tales como la distrofia de Fuchs, la queratopatía bullosa o, incluso, en el reemplazo endotelial de injertos fallidos por reacción inmune o descenso tardío de la población endotelial.

En los últimos dos años se están empezando a publicar resultados positivos con la técnica de trasplante de Descemet y endotelio o DMEK^{390,391}

(*descemet membrane endothelial keratoplasty*). En esta técnica se extrae únicamente la membrana de Descemet y el endotelio del donante y se inyecta en la cámara anterior del receptor, adheriéndola también con una burbuja de aire (**Figura 40**).

Estas últimas técnicas de queratoplastia laminar posterior están siendo analizadas para comparar su eficacia en cuanto a calidad visual obtenida y recuento celular endotelial a largo plazo, aunque con las mejoras técnicas que se van incorporando cada día, parecen más asequibles a la mayoría de cirujanos corneales y con resultados comparables, sino superiores en algunos casos, a la clásica queratoplastia penetrante.

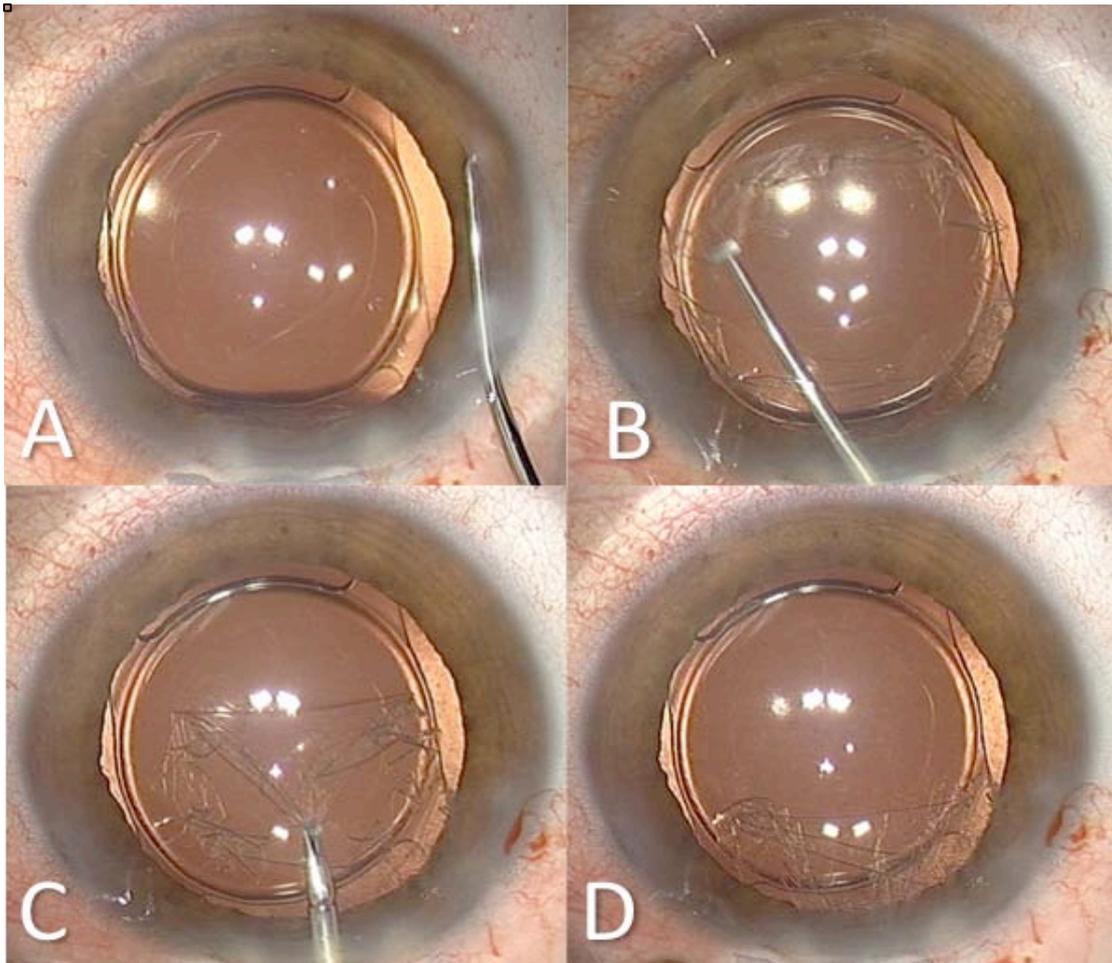


Fig. 38.- Maniobra de Descemetorhexis. **A:** Se incide en la parte periférica de la membrana de Descemet mediante un gancho de Sinsky inverso provocando un desgarro circular de unos 9 mm. **B:** Con un gancho en T se tracciona centrípetamente de l'endotelio sin tocar el estroma posterior para no inducir fibrosis en el post-operatorio. **C:** También se puede emplear una pinza para extraer en su totalidad mediante tracción suave el endotelio y Descemet. **D:** Finalización de la extracción. Debemos asegurarnos que no queden restos adheridos a la pared corneal posterior que podrían explicar algunos casos de fracaso del procedimiento.

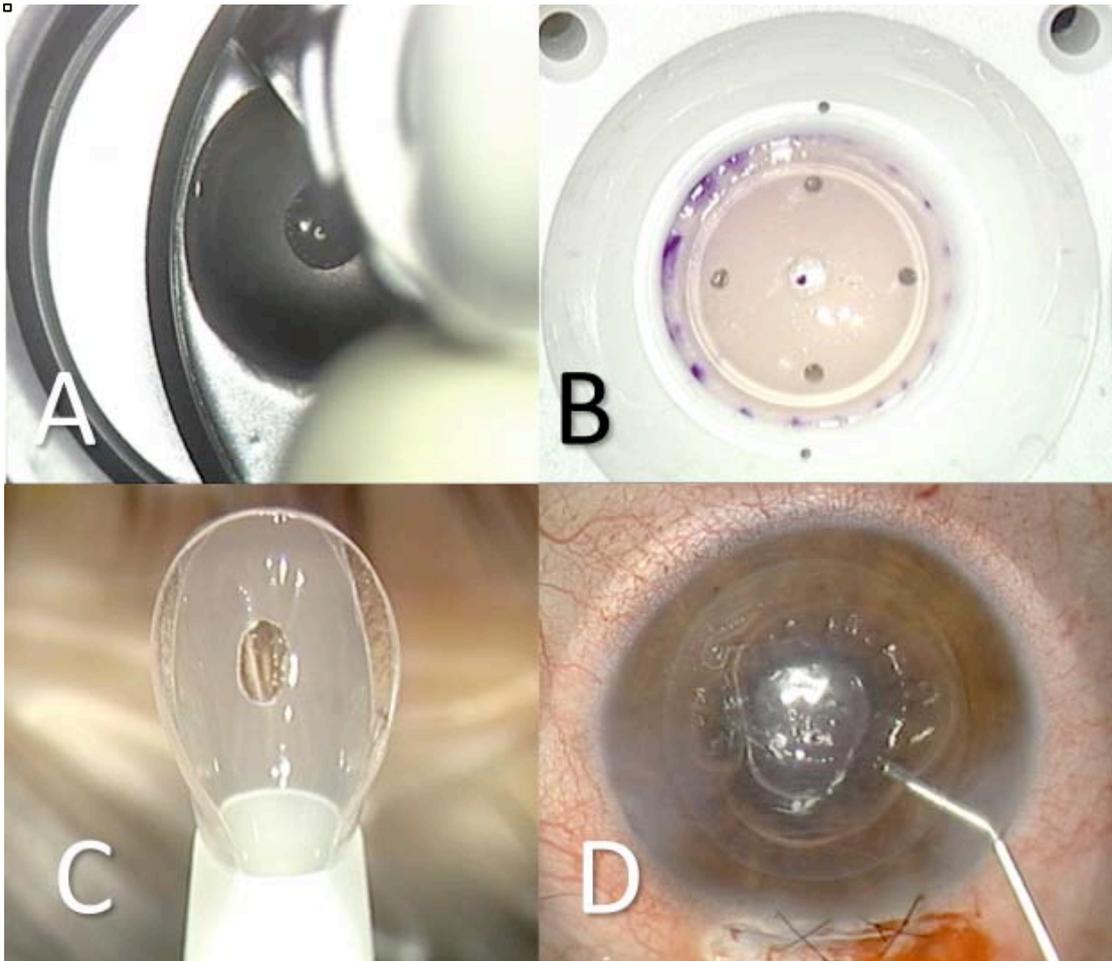


Fig. 39.- **A:** Se realiza un corte laminar con un micro-queratomo a unas 350 μ de profundidad. **B:** Se realiza una trepanación posterior obteniendo un donante laminar fino con endotelio y estroma posterior. **C:** Se emplea un inyector que permite plegar el donante e inyectarlo por una incisión pequeña. **D:** Se centra y adhiere el donante a la cara posterior del receptor con una burbuja de aire.

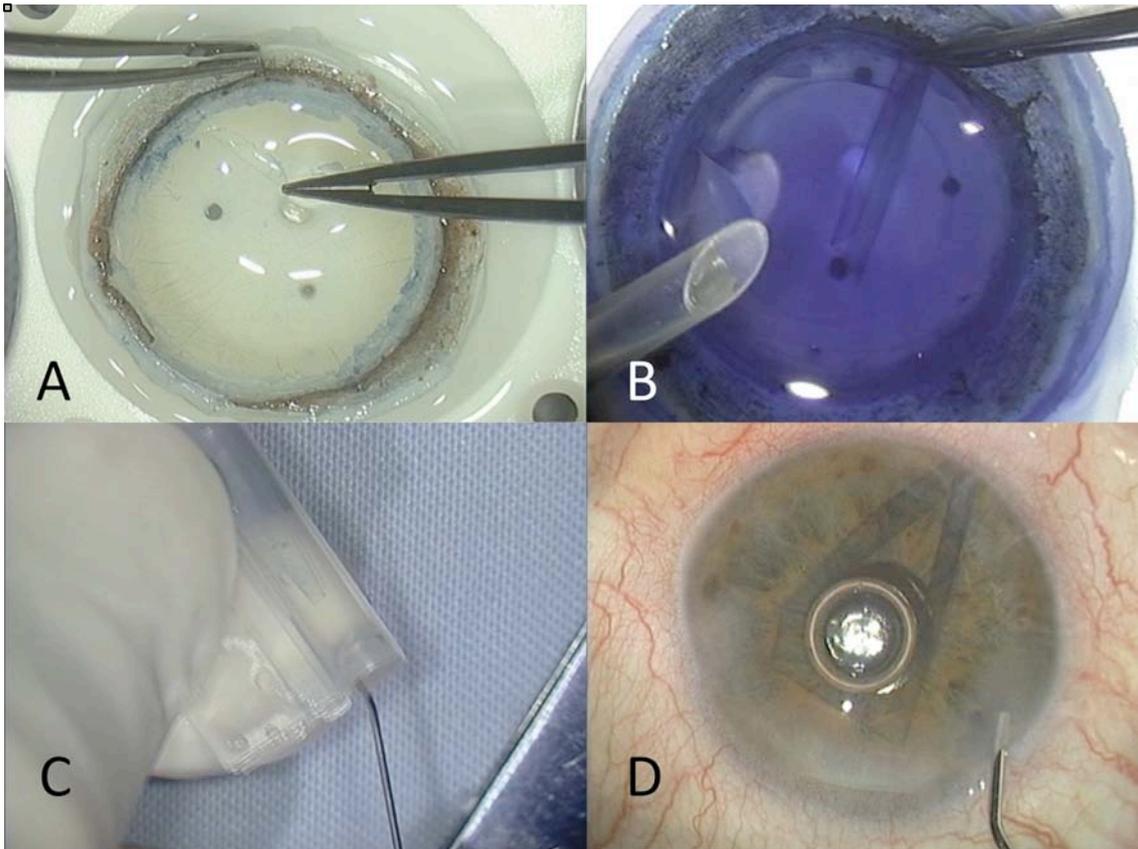


Fig. 40.- **A:** Se realiza la disección del endotelio y Descemet mediante pinzas sin tocar el endotelio central y evitando su rotura. **B:** Se tiñe mediante una solución de azul tripán para facilitar su visualización y la manipulación intra-operatoria. **C:** Se carga el injerto enrollado en un sistema de inyección. **D:** Se inserta el injerto en la cámara anterior y se desenrolla, aposicionándolo en la cara posterior de la córnea.

1.2.2. Resultados de la queratoplastia en queratocono

El queratocono es la patología corneal en la cual el trasplante corneal tiene mejor pronóstico. Al no existir neovascularización corneal ni fenómenos inflamatorios evidentes asociados a la patología, la reacción inmunológica de rechazo suele ser muy poco frecuente³⁹² y la supervivencia del injerto puede prolongarse durante toda la vida del paciente. Se han publicado numerosos estudios analizando la supervivencia a largo plazo de los trasplantes realizados en pacientes con queratocono³⁹³⁻³⁹⁹. En ellos la supervivencia a largo plazo oscila entre el 80 y el 95% a los 25 años de la intervención. En la mayoría de estudios se analiza el resultado en función de la transparencia del injerto, pero en pocos análisis se evalúa el estado endotelial y la evolución refractiva. Se ha observado una pérdida endotelial progresiva en el tiempo que indicaría una inestabilidad crónica de la población endotelial⁴⁰⁰. La disminución de la densidad celular endotelial suele producirse de una forma más acusada en los primeros dos años tras la intervención, manteniéndose de una forma menos pronunciada en los siguientes. En general, la población celular endotelial suele presentar una densidad de entre 500 y 800 células/mm² en los estudios realizados a largo plazo.

La incidencia en la presentación de una reacción inmunológica en los pacientes intervenidos por queratocono suele ser inferior al 10% y ocurre generalmente en el primer año de post-operatorio. Suele ser reversible si se realiza un diagnóstico precoz y se emplea el tratamiento médico antiinflamatorio e inmunosupresor apropiado. Existen factores asociados que pueden ensombrecer el pronóstico, tales como la presencia de una queratoconjuntivitis vernal⁴⁰¹, atopia grave⁴⁰² o infecciones en las suturas.

Actualmente, la aparición de la cirugía laminar ha desplazado a la técnica de la queratoplastia penetrante en el tratamiento quirúrgico del queratocono en estadio avanzado. Especialmente la queratoplastia laminar anterior profunda con técnica de la gran burbuja (DALK) es el procedimiento quirúrgico más utilizado. Al no trasplantarse el endotelio del paciente, la aparición de la reacción de rechazo inmunológico es prácticamente nula. Se han realizado varios estudios comparativos entre la queratoplastia penetrante y la DALK⁴⁰³⁻⁴⁰⁶ aunque aún se publican estudios en los que los resultados son mejores con la queratoplastia penetrante⁴⁰⁷, probablemente indicando la inclusión en los estudios de la curva de aprendizaje de los pacientes en los que se realizó DALK, cirugía técnicamente mucho más exigente.

En general, se acepta actualmente que con la cirugía laminar con disección de todo el estroma del receptor se obtienen los mismos resultados refractivos que con la queratoplastia penetrante, pero se conserva el endotelio del receptor, con lo que la posibilidad de rechazo endotelial desaparece y la disminución de la densidad celular a largo plazo es mucho menos acusada. Aunque existe una pérdida inicial por el traumatismo operatorio, los recuentos celulares endoteliales post-operatorios son significativamente mayores en la cirugía laminar. Se han documentado casos de rechazo estromal, en los que la reacción inmunológica se dirige contra las células presentes en el estroma donante, aunque son situaciones más benignas clínicamente y de tratamiento más simple. En algunos estudios se han publicado tasas de rechazo estromal de hasta un 20%⁴⁰⁸, aunque se trata de una serie corta y, en cambio, en otros no se ha documentado ningún episodio de reacción inmune⁴⁰⁹ en el periodo post-operatorio estudiado.

El resto de complicaciones que pueden observarse en la queratoplastia penetrante también se pueden dar en la DALK, como las relacionadas con las

suturas, el astigmatismo residual, las relacionadas con la superficie corneal o infecciones. Quizás la resistencia del globo ante un pequeño traumatismo sea mayor con la DALK, al mantenerse la integridad de la membrana de Descemet, pero probablemente ante traumatismos intensos la posibilidad de rotura de la cicatriz y salida del contenido ocular sea la misma que con la queratoplastia penetrante⁴¹⁰⁻⁴¹².

La formación de una interfase entre el endotelio del receptor y el estroma del donante en la DALK podría dar lugar a fenómenos de interferencia óptica e incluso de fibrosis clínicamente significativa. Esto explicaría los inferiores resultados visuales obtenidos⁴¹³ cuando se realiza la DALK mediante la disección manual instrumental de las capas profundas del estroma y no con neumodisección, en las que se consigue eliminar todo el estroma profundo. Algunos trabajos sólo encuentran diferencias significativas entre ambas técnicas en cuanto a los valores de sensibilidad al contraste post-operatorios, siendo mejores en la DALK realizada con neumodisección⁴¹⁴.

Se acepta en la actualidad que la técnica de elección para realizar una queratoplastia en un paciente con queratocono es la DALK con neumodisección o visco-disección, en la que se elimina todo el estroma del receptor. A pesar de ello, aún no existen resultados a muy largo plazo que demuestren esta tendencia actual. Aun no se han estudiado los resultados refractivos a muy largo plazo y no se conoce la evolución visual de los pacientes ni la posibilidad de una recurrencia de la enfermedad en la unión injerto-receptor o una progresión en la córnea receptora, motivo principal de esta tesis en la queratoplastia penetrante. Probablemente, la realización de una queratoplastia laminar, al tener una menor incidencia de reacción inmunológica, permitiría aumentar el diámetro de la trepanación desde los actuales 8 u 8,5 mm hasta 9 o 9,5 mm, con lo que eliminaríamos una mayor

cantidad de tejido estromal del receptor en la periferia y disminuiríamos la incidencia de la recurrencia. A pesar de estos nuevos conceptos, la tendencia actual es a mantener el diámetro en 8-8,5 mm. por lo que deberemos observar en un futuro los resultados obtenidos.

1.3. ASTIGMATISMO EN QUERATOPLASTIA

1.3.1. Concepto

El astigmatismo se define como el defecto de una lente o de un sistema óptico que le hace reproducir un punto como un segmento lineal (**Figura 41**). El astigmatismo puede tener su origen en varios componentes del sistema óptico del ojo humano: puede localizarse en la córnea, tanto en su cara anterior como en su cara posterior, en el cristalino, también en su cara anterior y posterior, y en la retina.

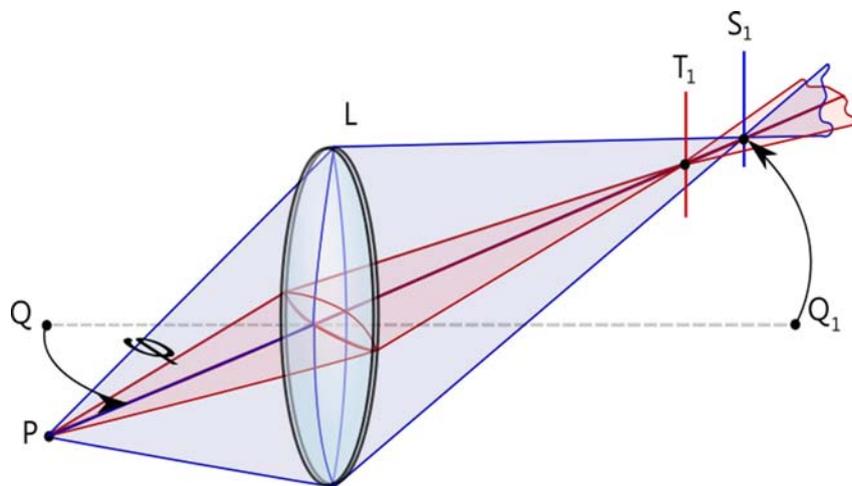


Fig. 41.- Esquema de astigmatismo en el que se puede observar que la luz procedente del punto P forma 2 focos en T1 y S1, debido a que existe refracción diferente en el meridiano horizontal y vertical.

En general, el astigmatismo del dioptrio ocular suele localizarse en la córnea. Existen distintas clasificaciones según grado, regularidad, defecto esférico asociado y dirección.

-Grado de astigmatismo

- **Bajo:** Mayor de 0,25 dioptrías y menor de 1.
- **Medio:** Mayor o igual a 1 dioptría y menor de 3.
- **Alto:** Mayor o igual a 3 dioptrías.

-Regular o irregular

- **Astigmatismo regular** es aquel en que los dos meridianos principales se sitúan en ángulo recto. Dentro de un meridiano la refracción es uniforme. Es el astigmatismo más habitual y se puede corregir con lentes.
- **Astigmatismo irregular.** Los meridianos principales no se sitúan en ángulo recto uno respecto al otro y la curvatura de los mismos no tiene regularidad. Es menos frecuente y difícilmente se puede corregir con el empleo de lentes. Con frecuencia está originado por un queratocono o es secundario a lesiones, quemaduras o cicatrices de la córnea.

-Simple o compuesto

El astigmatismo regular puede dividirse en dos grupos: simple y compuesto.

- **Simple.** El astigmatismo es simple cuando una de las líneas focales se sitúa sobre la retina y la otra, en cambio, lo hace delante o detrás de la misma. Por lo tanto un meridiano es emétrope y el otro no. Pueden existir 2 combinaciones:
 - **Astigmatismo miópico simple**, cuando un meridiano es miope y el otro emétrope.

- **Astigmatismo hipermetrónico simple**, cuando un meridiano es hipermetrope y el otro eméetrope.
- **Compuesto**. Se llama así cuando ninguna de las 2 líneas focales se sitúa sobre la retina, ninguno de los meridianos es eméetrope. Son posibles 3 combinaciones:
 - **Astigmatismo miópico compuesto**. Los dos meridianos son miopes, pero con distinta graduación.
 - **Astigmatismo hipermetrónico compuesto**. Los dos meridianos son hipermetropes, pero con distinta graduación.
 - **Astigmatismo mixto**. Recibe este nombre cuando uno de los meridianos es miope y el otro hipermetrope.

-Directo o inverso (según o en contra de la regla)

- **Astigmatismo según la regla o directo**. Cuando la refracción más alta tiene lugar en el meridiano vertical y la más baja en el horizontal (**Figura 42**).
- **Astigmatismo contra la regla o inverso**. Contrariamente al anterior, la máxima refracción ocurre en el meridiano horizontal y la más baja en el vertical (**Figura 43**).
- **Astigmatismo oblicuo**. Ocurre si el meridiano de graduación más alta no es el vertical ni el horizontal, pues está situado oblicuamente (**Figura 44**).

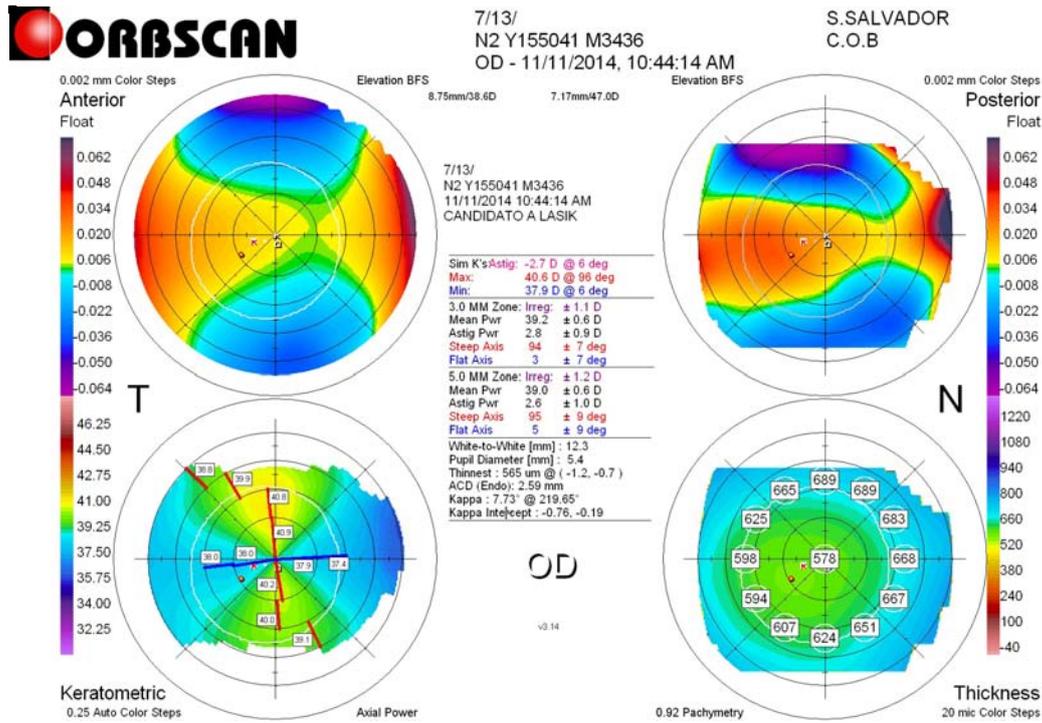


Fig. 42.- Astigmatismo directo o según la regla. Se observa un incurvamiento en el meridiano vertical respecto al horizontal.

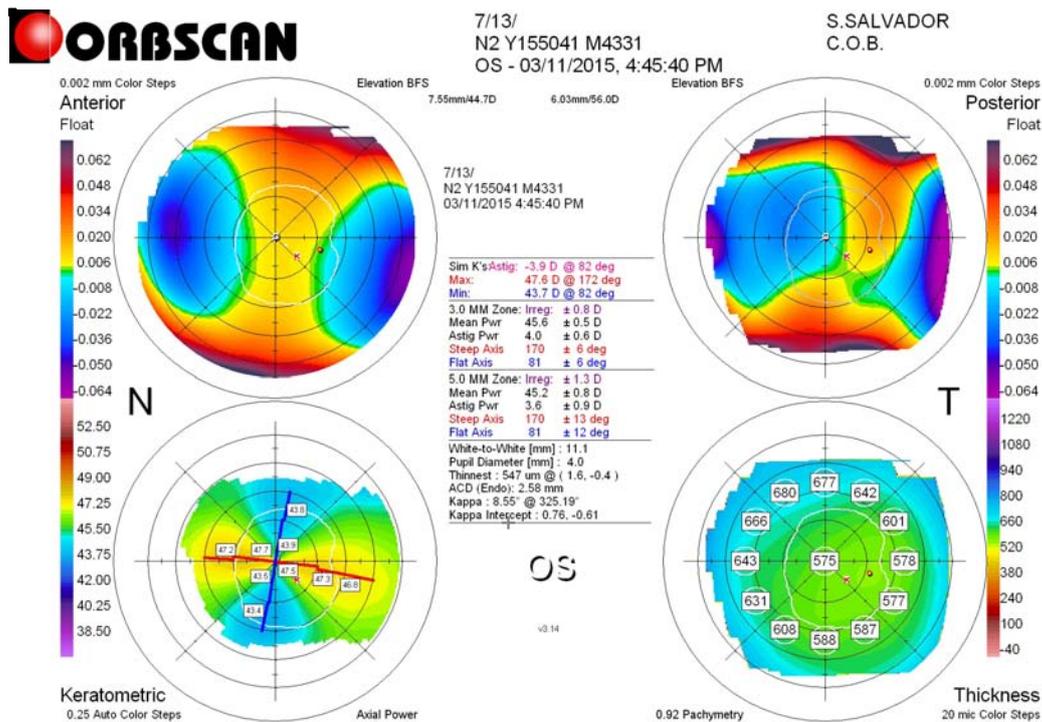


Fig. 43.- Astigmatismo inverso o contra la regla. Se observa que el meridiano horizontal presenta un mayor incurvamiento que el vertical.

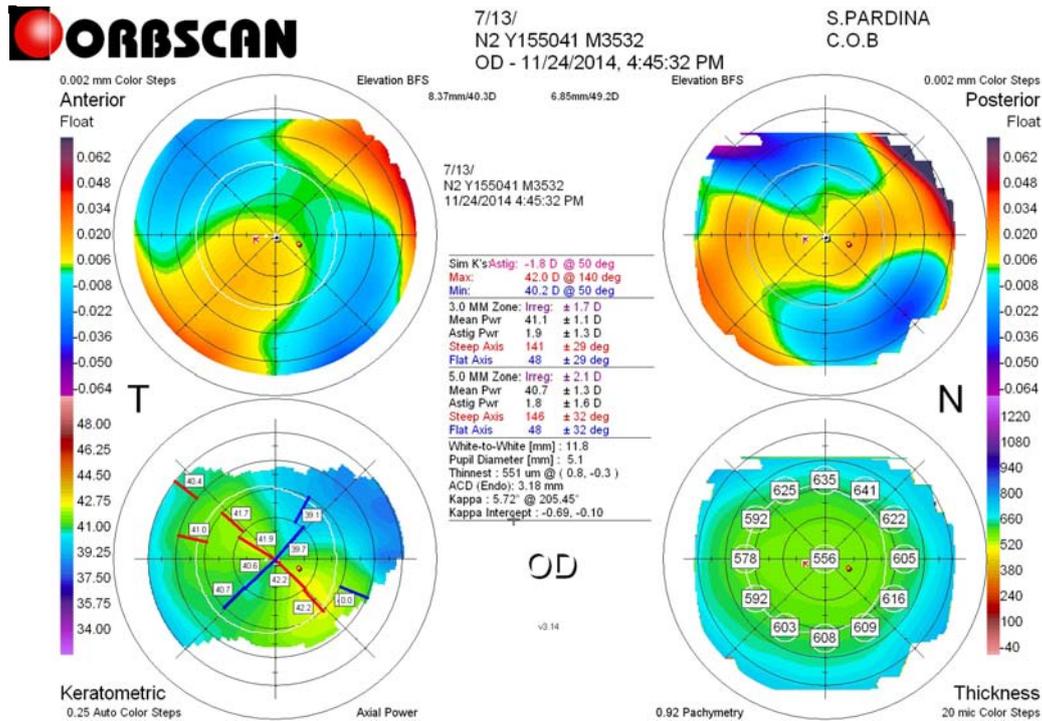


Fig. 44.- Astigmatismo oblicuo. El meridiano más curvo corresponde a 140° , situado entre 120 y 150° . Los astigmatismos oblicuos se encuentran entre los ejes de $30-60^{\circ}$ y $120-150^{\circ}$.

1.3.2. Factores etiopatogénicos del astigmatismo en la queratoplastia penetrante

El astigmatismo corneal después de una queratoplastia penetrante es el factor refractivo más importante para conseguir una rehabilitación visual adecuada del paciente operado. Un resultado anatómicamente perfecto, con un injerto transparente, puede verse ensombrecido si existe un astigmatismo post-operatorio elevado, el cual puede limitar sobremanera la recuperación funcional. Con las modernas técnicas de queratoplastia, el astigmatismo se ha convertido en la complicación postoperatoria más frecuente, y ha dado origen a numerosas técnicas de cirugía refractiva para conseguir su corrección adecuada.

Existen numerosos factores que pueden originar el astigmatismo post-operatorio en una queratoplastia penetrante. Desde el siglo pasado se ha intentado desarrollar y perfeccionar la técnica quirúrgica para intentar disminuir la magnitud del defecto refractivo post-operatorio, especialmente en el queratocono, patología corneal en la que el defecto refractivo es también muy importante. Tanto los sistemas o instrumentos de trepanación y corte como las técnicas de sutura han sido motivo de numerosos estudios e investigación. Los fenómenos de cicatrización también tendrían un rol importante en la génesis del astigmatismo, aunque son de más difícil modulación. A continuación se detallan los factores más importantes implicados en la génesis de astigmatismo tras queratoplastia penetrante.

A. Trepanación

La trepanación en el donante y en el receptor, así como su correcta aposición, es uno de los factores más importantes en la generación de astigmatismo post-operatorio. Generalmente se emplean la geometría circular aunque también se emplearon formas cuadradas⁴¹⁵ y elípticas⁴¹⁶ para realizar la sustitución del tejido corneal. Actualmente se acepta que la forma de círculo es la que mejores resultados proporciona y es, además, la más sencilla de obtener. Para realizar el corte circular en el receptor y en el donante se han empleado distintos sistemas de trepanación. El más empleado es el trépano con cuchilla metálica circular. Se han utilizado numerosos diseños de trépanos circulares, desde los sencillos trépanos manuales, en los que el corte se realizaba girando el trépano presionando sobre la córnea, hasta los trépanos motorizados, algunos de los cuales también incorporan un sistema de succión para mantener la perpendicularidad de la cuchilla sobre el parénquima corneal durante toda la trepanación, evitando la inclinación involuntaria que puede

sucedan con los trépanos manuales. Se considera que una perfecta verticalidad en el corte (**Figura 45**), evitando generar biseles o inclinaciones inadecuadas, es imprescindible para minimizar el astigmatismo residual. Uno de los trépanos manuales más empleados en la actualidad, el trépano de Barron, asocia un sistema de succión mediante una jeringa que realiza el vacío con una cuchilla que desciende mediante un movimiento rotatorio. Entre los trépanos motorizados o mecanizados destacan el trépano de Barraquer-Mateus-Franceschetti (**Figura 46**), el trépano GTS (*Guided Trephine System*) de Krumeich, el trépano de Hanna y el Asmotom.

Por razones obvias, el corte del trépano en el receptor debe empezarse por la capa epitelial. En cambio en el donante, puede realizarse el corte empezando por la cara epitelial o por la endotelial. Actualmente la mayoría de córneas donantes se conservan en medios líquidos para aumentar el periodo de utilización post-mortem, por lo que solo se conserva un casquete corneo-escleral. La trepanación puede realizarse montando el tejido en la llamada cámara anterior artificial, empleando el mismo trépano que se ha utilizado en el receptor, circunstancia en la que se emplea el mismo diámetro en ambos cortes, o bien trepanándolo por la cara endotelial, empleándose el llamado trépano en troquel (**Figura 47**) o *punch*.

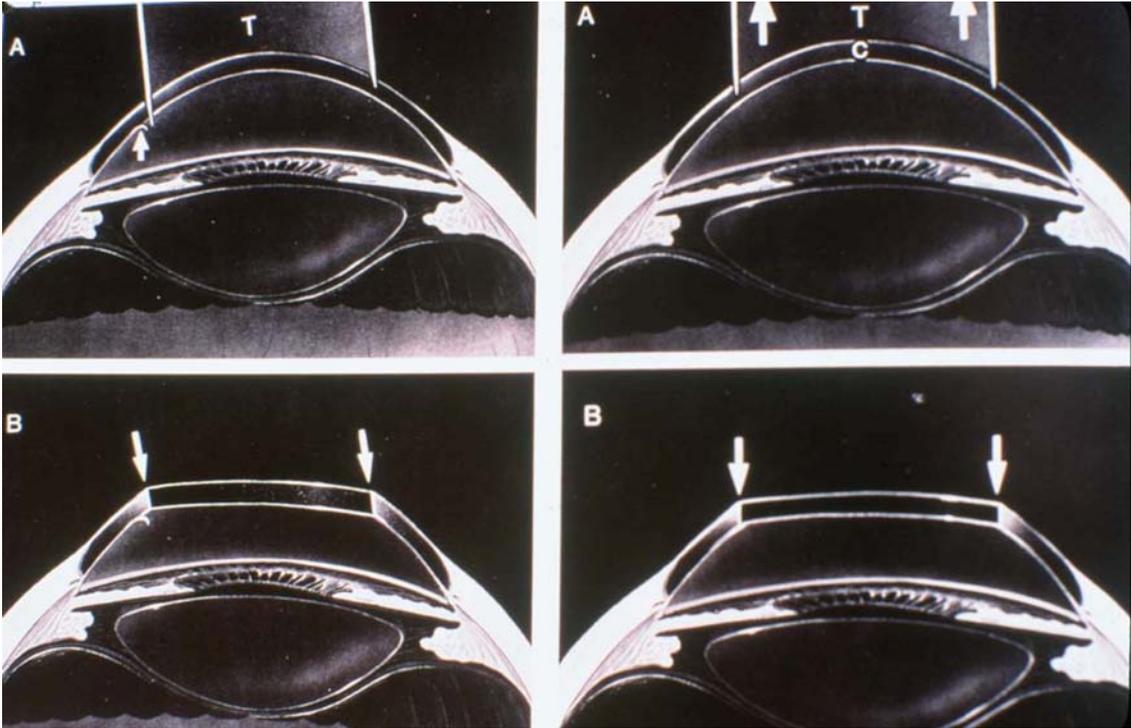


Fig. 45.- Efecto de la inclinación del trépano sobre la regularidad de la trepanación. Si se aplica la cuchilla inclinada obtenemos un borde de corte oblicuo el cual, si no coincide con el donante, originaría astigmatismo (Reproducido de Highlights of Ophthalmology).



Fig. 46.- Trépano de Barraquer Mateus-Franceschetti.

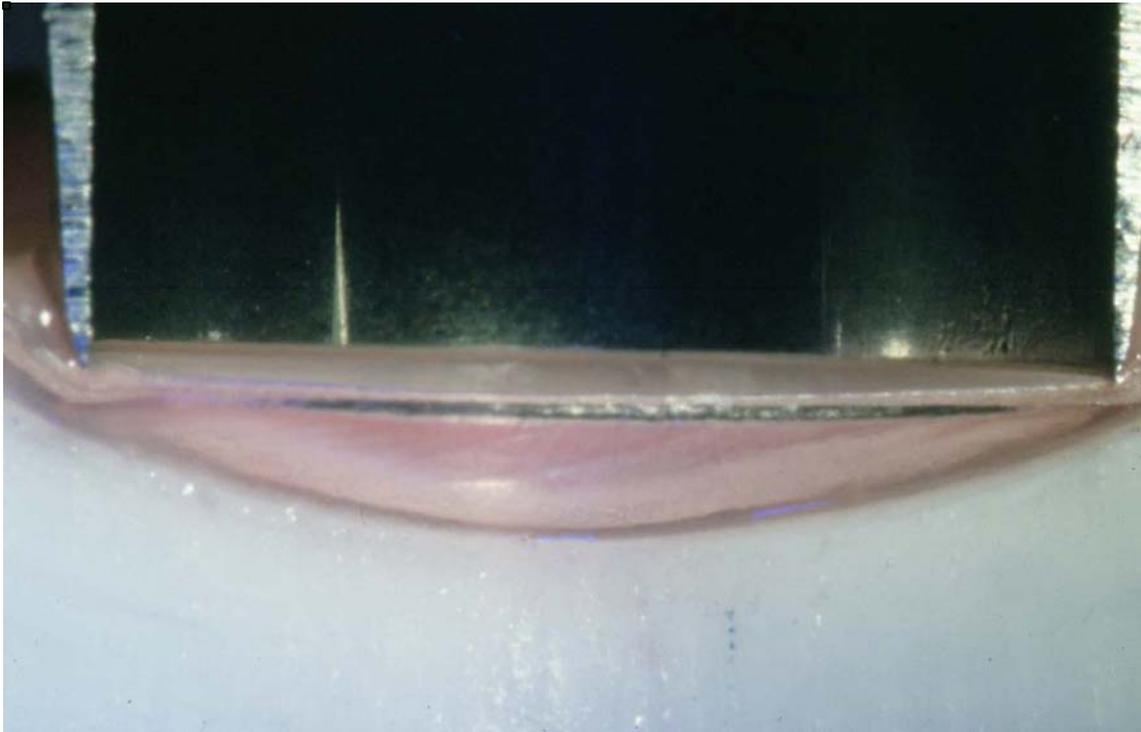


Fig. 47.- Trepanación con trépano en troquel o *punch*. Se observa perfectamente la tracción que se realiza sobre el tejido corneal durante el movimiento de descenso y compresión de la cuchilla sobre el tejido corneal.

Cuando se emplea este tipo de trepanación, se aconseja cortar el donante con un diámetro entre 0,25 y 0,5 mm mayor que el receptor, debido al estiramiento y compresión que se produce durante la trepanación del tejido, resultando en un corte de diámetro ligeramente inferior al valor numérico del diámetro del trépano de punch empleado⁴¹⁷.

Debido a que la congruencia entre donante y receptor es un factor fundamental para prevenir la aparición del astigmatismo post-operatorio, se ha evaluado la aplicación de la trepanación con láser en queratoplastia. Inicialmente se propuso⁴¹⁸ y empleó el láser de excímero, principalmente por el grupo de Naumann en Erlangen en Alemania, quién desarrolló todo un sistema de máscaras y realizó un extenso estudio de los resultados obtenidos con este nuevo tipo de trepanación^{419, 420}. Aunque los resultados fueron

prometedores, la baja energía que emplea este tipo de luz láser resultaba en un procedimiento tedioso y no acabó por difundirse entre la comunidad de cirujanos corneales. Posteriormente se ha incorporado el láser de femto-segundo como instrumento de corte de tejido corneal. Este instrumento de altísima precisión y rapidez parece que se va incorporando como sistema de trepanación en la cirugía de queratoplastia penetrante **(Figura 48)** y laminar anterior profunda, aunque su elevado coste hace difícil que se adopte rápidamente. Además, las generaciones iniciales adolecían de un sistema de imagen que guíe el corte y permita realizar modificaciones *in situ* de los parámetros programados previamente, por lo que es de suponer que los nuevos sistemas incorporen dichos sistemas de visualización (mediante tomografía de coherencia óptica) para facilitar la trepanación⁴²¹.

En general, es infrecuente obtener una trepanación completa en el receptor para evitar lesionar el iris, especialmente con los trépanos mecánicos. Por ello, es necesario terminar de cortar las capas más profundas con las tijeras corneales, de las que existen diferentes diseños. El corte final con las tijeras debe intentar mantener la verticalidad obtenida con el trépano para evitar la formación de biseles profundos que, por su irregularidad podrían tener influencia en la aparición de astigmatismo post-operatorio si el exceso de tejido en las capas profundas fuera importante.

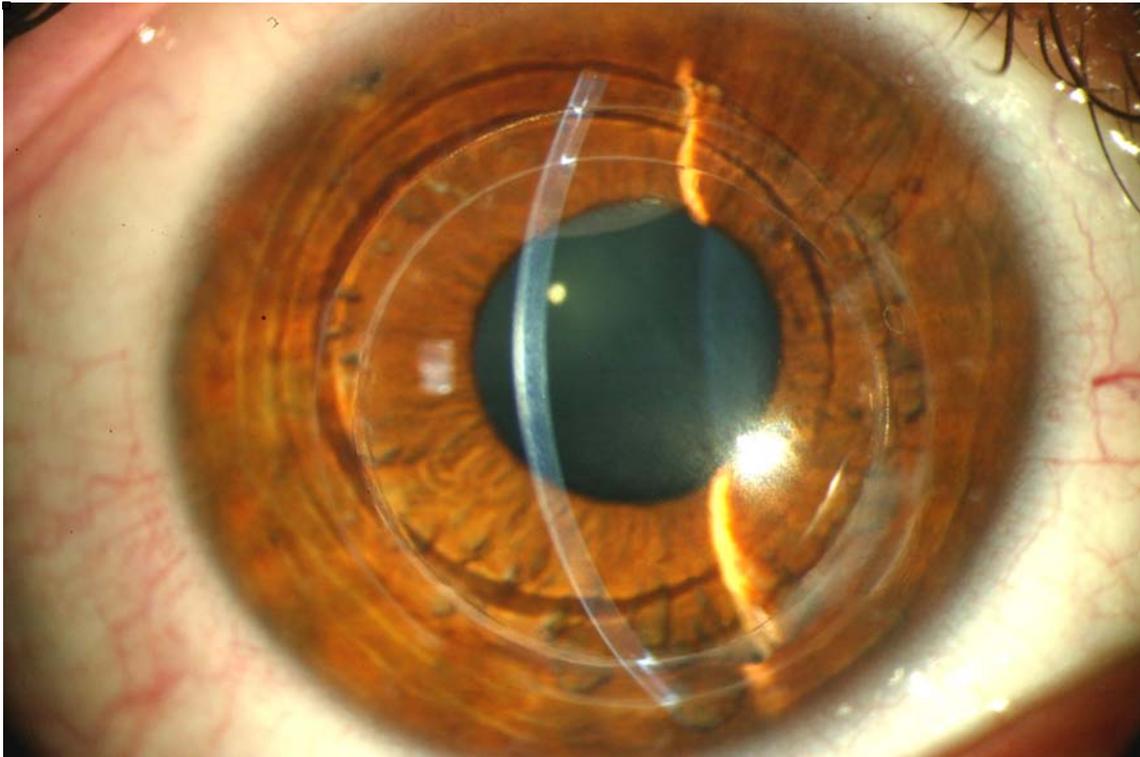


Fig. 48.- Queratoplastia penetrante en seta (patrón con diámetro superficial de 9 mm. mayor al diámetro profundo de 7 mm.) realizada con láser de femto-segundo en un paciente con queratocono. Obsérvese la perfecta aposición de los bordes entre el donante y el receptor.

B. Sutura

Una buena técnica de sutura es fundamental para minimizar el astigmatismo post-queratoplastia, tanto con las suturas en posición como luego al retirarlas. Los resultados en los inicios de la queratoplastia⁴²², con materiales reabsorbibles como la seda o el algodón, daban lugar a fenómenos inflamatorios, necrosis tisular y aumentaban las tasas de fracaso del injerto. Inicialmente se empleaban suturas de retención, que se anclaban en forma de estrella en la periferia de la córnea pasaban por encima de la superficie del injerto, actuando como mecanismo de retención para evitar su expulsión. Posteriormente se describió la técnica de sutura borde a borde⁴²³, en la que ya se empleaban agujas finas para suturar el borde del injerto con el borde de la

ventana receptora. En la década de los 70 se empezó a emplear el nilón 10-0 como material de sutura⁴²⁴, el cual apenas presenta reacción inflamatoria, se tolera perfectamente por el tejido corneal y se suele reabsorber degradándose progresivamente a los 2-4 años tras el trasplante. En los últimos años se ha propuesto el empleo de materiales no reabsorbibles como el poliéster (tereftalato de polietileno; Mersilene™)⁴²⁵ de 11-0, ya que permitiría dejar las suturas en posición toda la vida y retirar selectivamente aquellas que fueran responsables de mayor inducción de astigmatismo, dejando las suturas que no ejercieran un efecto indeseado. El uso del Mersilene™ de 11-0 en queratoplastia no está exento de controversia, ya que se han publicado algunos estudios en contra de uso⁴²⁶ por su facilidad de rotura si se quiere manipular post-operatoriamente para ajustar la tensión. Otros autores, en cambio, están a favor de su utilización⁴²⁷.

Es fundamental colocar correctamente el donante en la ventana circular receptora (**Figura 49**) para evitar que quede más tejido desplazado hacia un cuadrante u otro, lo cual generaría astigmatismo importante. La sutura se inicia con puntos sueltos, generalmente a las 12 horas, seguido por el punto de las 6, 3, 9, 13:30, 7:30, 4:30 y 10:30 hasta colocar los 8 primeros puntos de sutura. Es preciso situar correctamente el punto de las 6, el cual repartirá en dos semi-círculos la cantidad de tejido. Debe estar perfectamente colocado. Posteriormente las suturas de las 3 y 9 horas también deben ser perfectamente simétricas para evitar la torsión del donante dentro del receptor. La torsión del tejido en el plano horizontal es también fuente de astigmatismo.

Una vez colocados los ocho primeros puntos podemos colocar 8 puntos más hasta completar la sutura (**Figura 50**) o bien realizar una sutura continua en estrella de 16 puntas (**Figuras 51 y 52**). Algunos autores emplean dos suturas continuas de 8 asas para completar las 16 asas de suturas. Una vez

colocada la sutura continua, hay autores que dejan los primeros ocho puntos sueltos colocados y otros que los retiran. Se debe enterrar el nudo de todas las suturas para evitar la aparición de fenómenos inflamatorios. Hay quién aboga por enterrar los nudos en el tejido receptor al ser más fáciles de retirar y estar más alejados del limbo vascularizado.

Se debe ajustar la tensión de las suturas, sea ésta continua o puntos independientes bajo control queratoscópico intra-quirúrgico. Una vez reformada la cámara anterior y dado el tono adecuado al globo, podemos valorar el reflejo del queratoscopio y decidir ajustar alguna zona de la sutura continua o cambiar alguna sutura independiente. Tras realizar los ajustes pertinentes se da por finalizada la intervención.

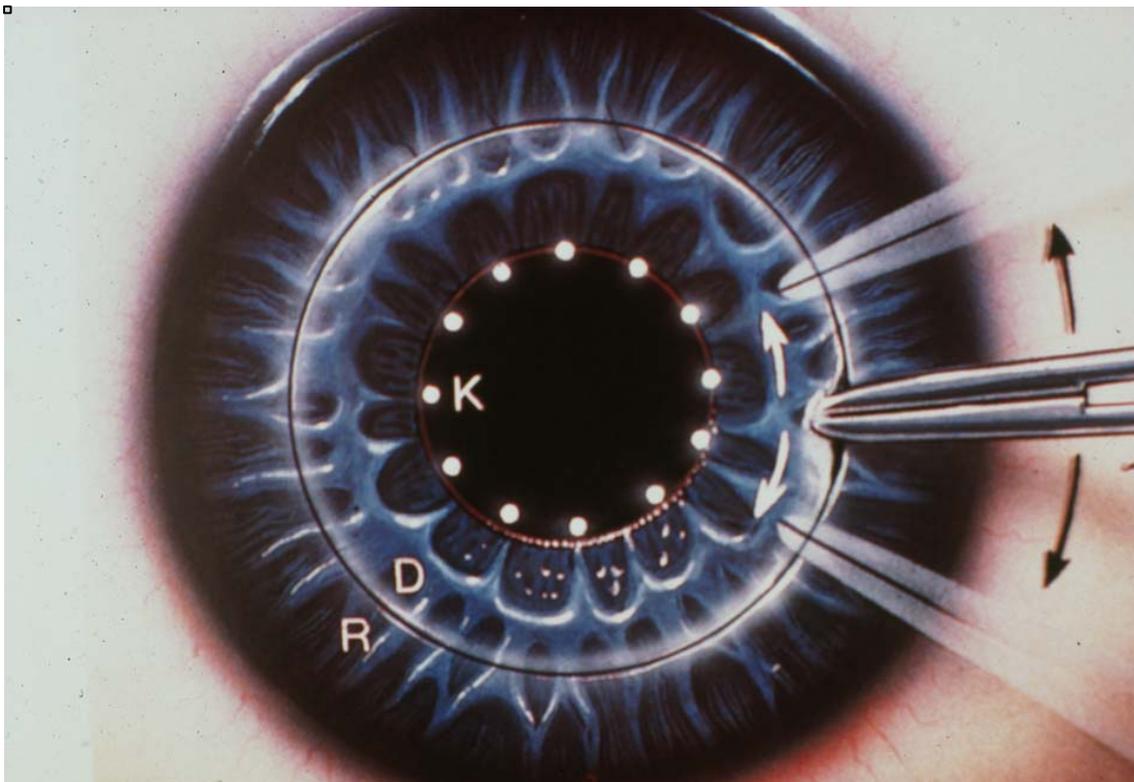


Fig. 49.- Colocación del injerto en la ventana receptora. Se realizan pequeños movimientos de rotación para lograr que se encaje correctamente el donante en el receptor, empleando el reflejo del queratoscopio intra-operatorio para valorar el astigmatismo. K: reflejo del queratoscopio. D: donante. R: receptor. (Cortesía del Prof. Benjamin Boyd).

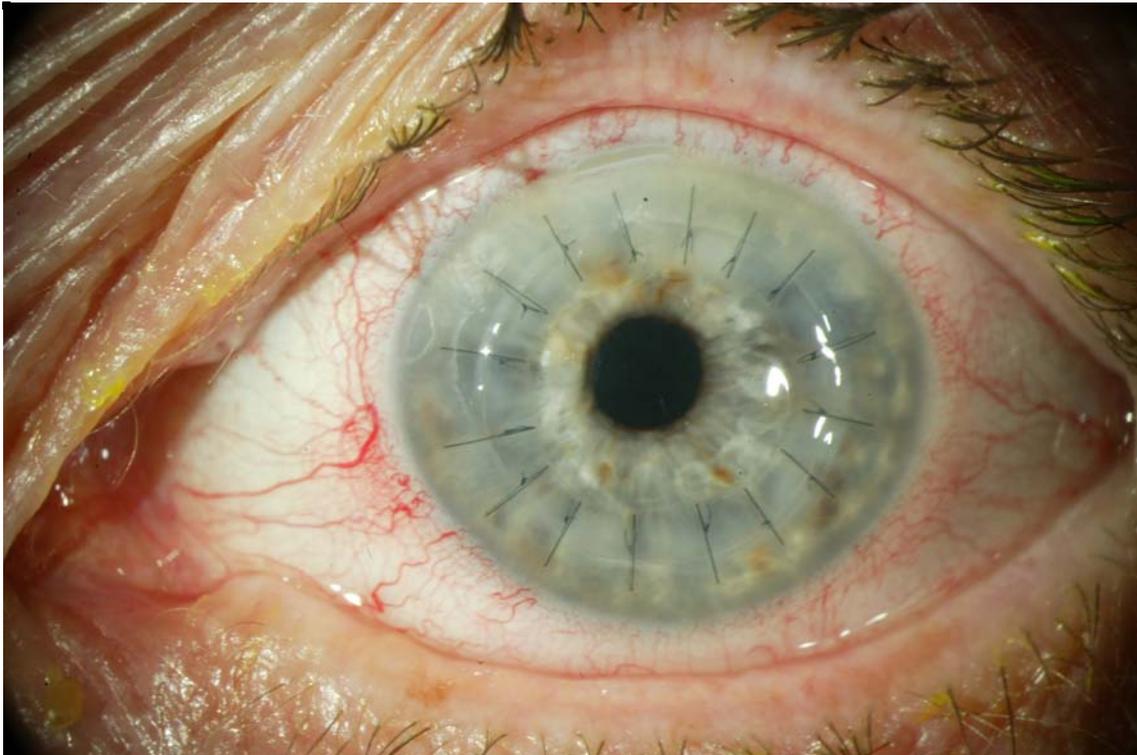


Fig. 50.- Queratoplastia penetrante suturada con puntos independientes y el nudo enterrado en el parénquima del receptor.

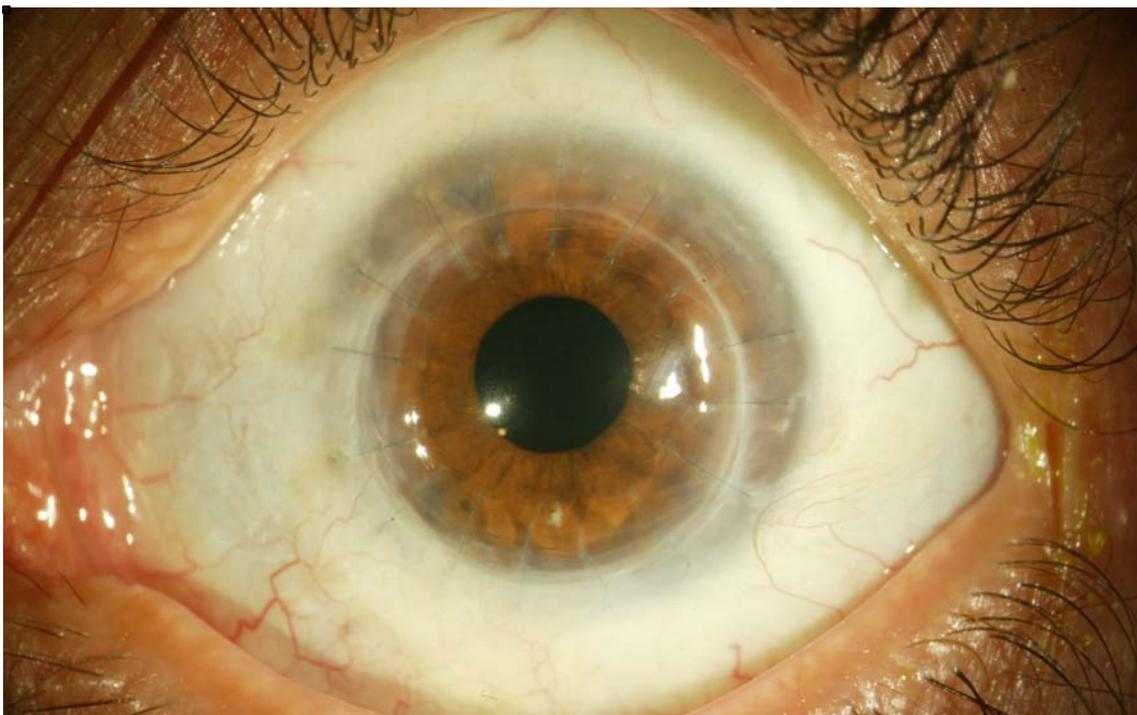


Fig. 51.-Paciente con queratoplastia penetrante suturada con puntos independientes de Mersilene™ 11-0.



Fig. 52.- Paciente operado con sutura continua de 16 asas de Mersilene™ 11-0.

C. Astigmatismo en el post-operatorio

El astigmatismo puede ser modificado en el post-operatorio mientras estén las suturas colocadas. En general no se suele realizar ningún ajuste de suturas hasta que pasa un mínimo de dos meses tras la intervención. Durante este periodo de tiempo se puede ir modificando la curvatura del injerto y aparecen los fenómenos de cicatrización iniciales. A partir del 2º mes ya se considera seguro iniciar algún intento de manipulación de suturas. Si la sutura que se ha empleado es del tipo continuo, podemos pasar a modificar su tensión en la zona donde sea mayor, trasladándola hacia la zona donde sea menor. En el lugar donde hay mayor tensión de la sutura, se incurva el meridiano correspondiente; en la zona de menor tensión, se aplana. Por ello empleamos habitualmente la topografía corneal para localizar el astigmatismo, ya que ilustra muy claramente las zonas de mayor y menor tensión. Se aconseja

realizar el ajuste de una sutura continua en el quirófano ya que, si se rompiera accidentalmente, tendríamos que realizar una reparación de la misma. En cambio, si la técnica de sutura empleada ha sido la de puntos independientes, éstos se pueden retirar con seguridad en la consulta. Durante el post-operatorio, algunos puntos o una sutura continua pueden aflojarse, lo cual generaría un incremento del astigmatismo que, si es importante, obligaría a una nueva reposición de la misma. Un punto o sutura floja puede provocar fenómenos de acumulación de detritus, sobre-infección y neovascularización con fenómenos inflamatorios locales que pueden desencadenar una reacción inmune, por lo que es importante solucionar cualquier problema asociado a las mismas.

Una vez retirada toda la sutura, lo cual suele realizarse entre el primer y segundo año, a no ser que hayamos empleado Mersilene y decidido dejar algún punto o una sutura continua en posición, obtendremos el astigmatismo post-operatorio final. Transcurridos 6 meses después de la retirada de la última sutura, procederemos a evaluar la magnitud de la refracción cilíndrica y esférica residual y a valorar cómo vamos a tratarla, sea con gafas, LC o algún procedimiento quirúrgico refractivo como las incisiones relajantes, la LASIK, la resección en cuña o el implante de una lente intraocular fáquica.

En general los resultados de astigmatismo post-operatorio en queratoplastia suele oscilar alrededor de las 4 dioptrías⁴²⁸. Incluso con la trepanación realizada con el láser de femto-segundo no se han encontrado resultados más favorables⁴²⁹. En un porcentaje no desdeñable de casos se pueden observar astigmatismos post-operatorios elevados, de 8-15 dioptrías, que obligan a realizar las intervenciones quirúrgicas refractivas descritas anteriormente para minimizar el resultado cilíndrico.

El astigmatismo post-operatorio, una vez han sido retiradas las suturas, suele permanecer estable en el tiempo en aquellos casos en los que la patología de base es diferente al queratocono⁴³⁰ y es el motivo de esta tesis describir los cambios refractivos que se producen en los pacientes operados de queratoplastia penetrante por esta patología ectásica de la cornea.

1.3.3. Sistemas de medición del astigmatismo post-queratoplastia

La medición del astigmatismo después de un trasplante de córnea no suele ser fiable hasta pasados unos dos meses de la intervención. Inicialmente, la presencia de irregularidades epiteliales, edema en la circunferencia de la trepanación y la tracción de las suturas que se van aflojando progresivamente no permiten realizar una medición adecuada. A partir del segundo mes ya podemos realizar la medición cuantitativa del astigmatismo mediante el examen funcional de la agudeza visual con refracción subjetiva, esciascopia y el método de los cilindros cruzados, o por métodos objetivos como la queratometría, topografía corneal computarizada o tomografía de coherencia óptica (dichos sistemas de medición se han descrito en detalle en los apartados 2.1.3.2 y 2.1.3.3) A partir de ese periodo podemos ir observando los cambios refractivos que experimenta el paciente y los cambios de curvatura para decidir cuando se retiran las suturas como se ha descrito anteriormente. Una vez retiradas, se pueden ir realizando las mediciones tanto refractivas (subjetivas) como objetivas para evaluar la evolución del cilindro residual y tomar las decisiones apropiadas.

1.3.4. Análisis matemático del astigmatismo

Al ser el astigmatismo una magnitud vectorial, con un valor absoluto o módulo (dioptrías) y una dirección (eje), el análisis de los cambios en el astigmatismo deben basarse en métodos de análisis vectorial, lo cual añade complejidad al estudio y a su comprensión por el lector. Cuando se realiza un simple análisis escalar del valor absoluto del astigmatismo, sin tener en cuenta los cambios de dirección sufridos, se pierde información importantísima sobre el efecto de una técnica quirúrgica o, como en la tesis que se presenta, del paso del tiempo en el caso de las queratoplastias. La aplicación del cálculo vectorial al análisis del astigmatismo ya se propuso en el siglo XIX por Stokes⁴³¹. El problema de calcular la suma de dos cilindros $K1$ y $K2$ con ejes oblicuos $\alpha1$ y $\alpha2$ se puede realizar gráficamente (**Figura 53**) y obtendremos como resultado un cilindro $K3$ con eje $\alpha3$.

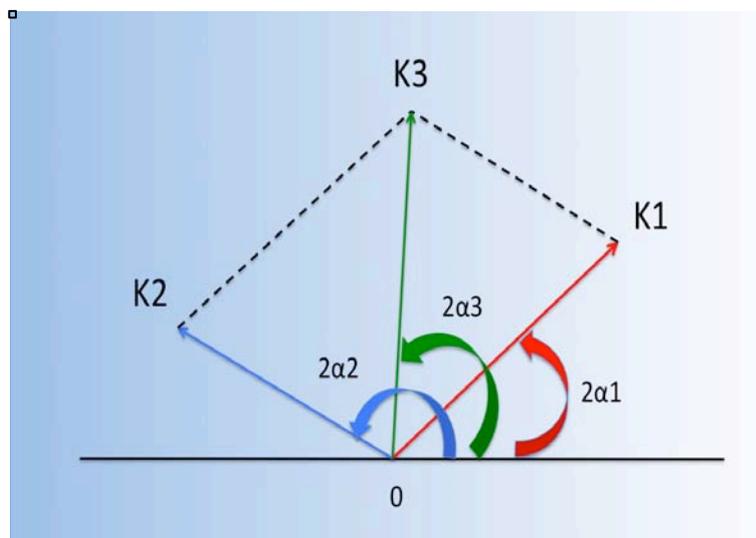


Fig 53.-Cálculo de la suma vectorial de dos cilindros representada gráficamente.

En cambio, para el análisis de la inducción de un cambio de cilindro sea mediante una intervención quirúrgica o por el paso del tiempo, debemos conocer el vector K2, el cual sumado al vector inicial K1 obtiene el vector final K3.

El análisis vectorial puede hacerse siguiendo distintos métodos matemáticos que se resumen a continuación.

A. Método de análisis vectorial de Alpíns

El método de Alpíns⁴³² es un método de análisis vectorial que permite medir la eficacia de un determinado procedimiento quirúrgico sobre el astigmatismo. Emplea tres vectores fundamentales: TIA (*Target Induced Astigmatism*) que representa el cambio astigmático ideal que el procedimiento debería inducir para eliminar el cilindro, SIA (*Surgically Induced Astigmatism*) que representa el cambio astigmático efectivo realizado por el procedimiento y el DV (*Differential Vector*) que representa el cambio vectorial que el procedimiento debería inducir para conseguir su objetivo inicial. A partir de estos tres vectores se pueden obtener una serie de coeficientes tales como el índice de corrección (SIA/TIA), el índice de aplanamiento ($[SIA \times \cos 2 \times \text{ángulo entre SIA y TIA}]/TIA$), el índice de eficacia (DV/TIA) entre otros, que proveen una descripción completa de la corrección astigmática inducida por el procedimiento quirúrgico estudiado.

El método descrito por Alpíns se ha empleado para evaluar numerosos procedimientos quirúrgicos como incisiones relajantes limbares, LASIK, el efecto de las LIOs tóricas⁴³³, la vitrectomía y procedimientos no quirúrgicos como la orto-queratología.

B. Método de la potencia vectorial de Thibos

Si representamos un vector en una forma de descomposición rectangular, podemos aplicar los métodos escalares convencionales a cada componente de la descomposición vectorial. Además podemos aplicar análisis estadísticos multivariantes para calcular las medias, varianzas, definir intervalos de confianza y comprobar hipótesis. Según este método los vectores de potencia son representaciones geométricas de los errores refractivos esfero-cilíndricos en tres componentes dióptricos fundamentales. El primer componente es una lente esférica con poder M igual al equivalente esférico par el error refractivo dado ($M = \text{esfera} + \text{cilindro}/2$). Los otros dos componentes provienen del cilindro cruzado de Jackson, equivalente a un cilindro convencional de potencia positiva J en el eje $\alpha+90$ (α es el eje de potencia cilíndrica positiva máxima) cruzado con un cilindro de potencia negativa $-J$ en eje de 90° . Un vector de potencia sería aquel dibujado desde las coordenadas de origen hasta el punto $(M, J_0 \text{ y } J_{45})$. La magnitud del vector de potencia astigmática en el plano astigmático vendría definida por $(J_0^2 + J_{45}^2)^{1/2}$ y representa una magnitud escalar que puede ser utilizada para determinar diferencias estadísticas entre dos grupos de datos de pacientes⁴³⁴.

C. Análisis de los valores polares de datos refractivos de Naeser

El método de los valores polares⁴³⁵ se basa en la correlación del sen^2 . En este método todas las refracciones y queratometrías se convierten a una magnitud positiva con valor absoluto del cilindro. Un plano-cilindro tiene su potencia máxima M a lo largo de su meridiano α y potencia cero en el eje ϕ opuesto a 90° $\phi = (\alpha + 90)$. La correlación del sen^2 establece que la potencia P en un meridiano inclinado β con respecto al eje del cilindro viene dado por la fórmula $P = M \cdot \text{sen}^2 \beta$. Un astigmatismo expresado en valor positivo y eje se

convierte en valores polares ortogonales con unidades en dioptrías. De esta forma, se puede describir cualquier superficie refractiva esfero-cilíndrica. Cualquier variación en el valor polar en un meridiano Φ , sea quirúrgica o por la evolución en el tiempo, es la potencia que causa un incremento o un descenso de la potencia a lo largo de ese plano. El valor polar inducido en el meridiano $\Phi+45$ es la potencia torsional que gira la dirección astigmática en dirección según o contra la regla. Estos dos componentes en forma de valores polares caracterizan completamente el SIA.

D. Método de análisis vectorial de Holladay

Holladay desarrolló⁴³⁶ inicialmente un método de análisis vectorial basado en una modificación del método de Jaffe⁴³⁷. Posteriormente, debido a las limitaciones en el cálculo de datos describió una modificación basada en el principio del ángulo doble de Stoke. En este método se proponen nuevas formas de representación gráfica de los valores de grupos de datos en los gráficos polares de doble ángulo y acuñó el término centroide para describir mediante un punto la media del grupo de datos analizados y mediante una elipsoide la desviación estándar obtenida (**Figura 54**).

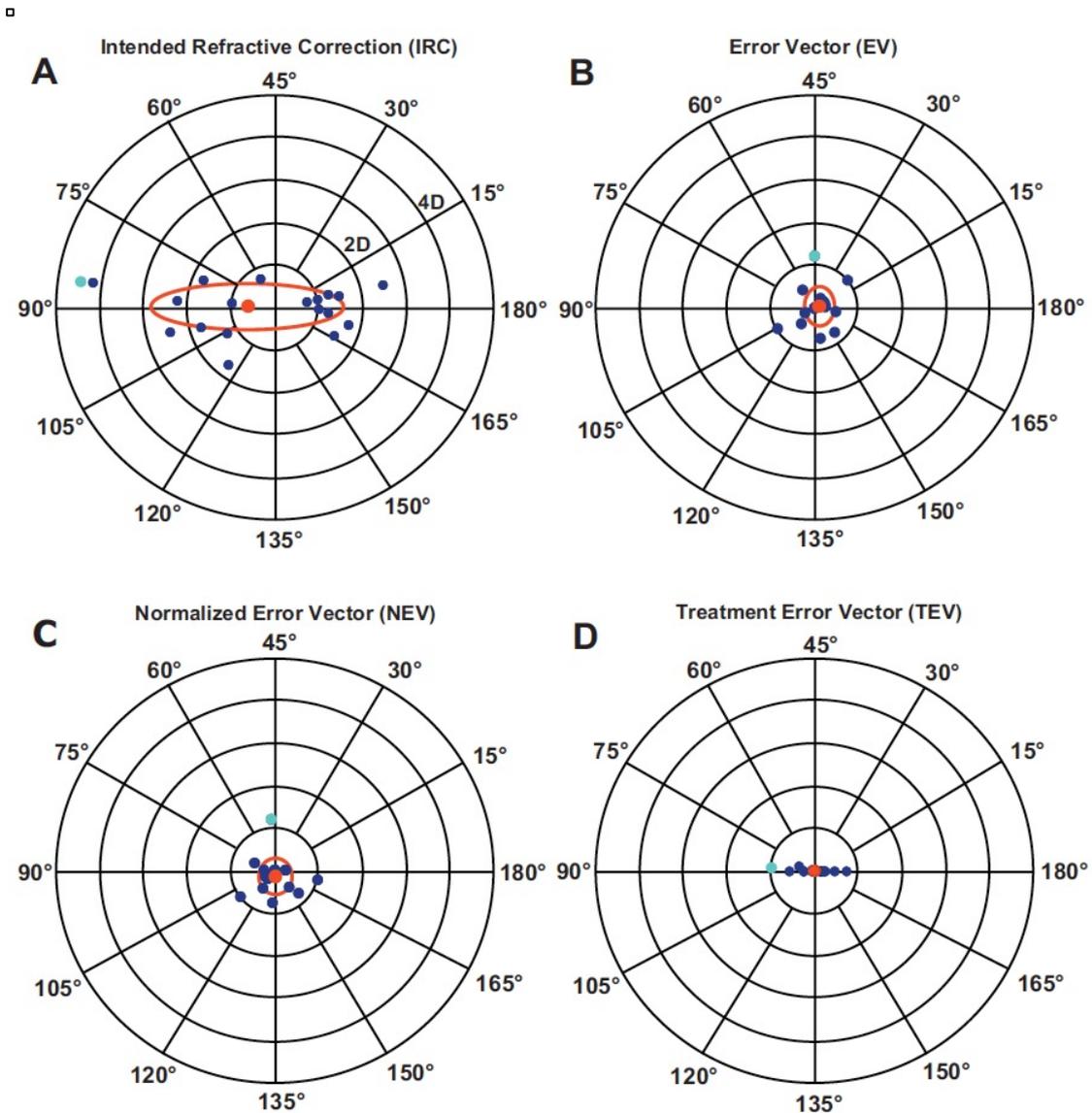


Fig. 54.- Gráficos polares de doble ángulo recomendados para la representación gráfica de grupos de valores de astigmatismo. La media vectorial o centroide se representaría con el punto rojo y la elipsoide indicaría la desviación estándar. Una elipsoide horizontal indicaría que existe una predominancia de los valores de astigmatismo según o contra la regla. Una elipsoide vertical indicaría un predominio del astigmatismo oblicuo. (Reproducido de Eydelman y col⁴³⁸).

CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La queratoplastia penetrante es una técnica quirúrgica que entraña numerosos retos organizativos, quirúrgicos y de seguimiento clínico postoperatorio. Es necesaria toda una organización social que realice una labor de concienciación ciudadana para conseguir la donación del tejido ocular, la disponibilidad de los medios tecnológicos más actuales para el almacenamiento, preservación y evaluación de la córnea donante, la aplicación de los más modernos instrumentos quirúrgicos y tecnológicos por parte de cirujanos experimentados en la cirugía de la córnea y la realización de un seguimiento por personal médico preparado para prevenir y tratar las posibles complicaciones que se pueden dar tras la intervención.

El queratocono es estadísticamente la patología corneal que requiere con mayor frecuencia la realización de un trasplante de córnea ⁴³⁹. Generalmente se suele realizar en pacientes que están entre la segunda y cuarta década de la vida, con una expectativa de vida cada día más prolongada. Es muy interesante conocer no sólo los resultados iniciales de una técnica quirúrgica, sino también cuáles son las expectativas que se pueden ofrecer a los pacientes a muy largo plazo, cuál es la supervivencia del injerto que se ha implantado y cuáles son las complicaciones tardías que pueden aparecer.

En el caso del queratocono, debido a su compleja etiopatogenia y a que no se transplanta la totalidad del tejido corneal sino que se deja un anillo periférico de córnea receptora para evitar la reacción inmune, cabría esperar

una progresión de la enfermedad en la córnea trasplantada o en la receptora, o bien un debilitamiento de la unión injerto-receptor.

Con la eclosión de la cirugía refractiva laminar asistida con láser de excímero (LASIK) en los años 90, se empezaron a realizar procedimientos no únicamente en córneas sanas sino en córneas que habían sido tratadas quirúrgicamente mediante otros procedimientos como la queratotomía radial, la fotoqueratectomía refractiva y los trasplantes de córnea. A medida que nos iban refiriendo pacientes operados de queratoplastia penetrante 10-20 años antes para realizar la corrección refractiva nos dimos cuenta que, en la mayoría de casos, el defecto refractivo en los primeros años después de la cirugía era bajo, incrementándose de forma notable entre la primera y segunda década post-trasplante. En muchos casos se observaban cambios topográficos y biomicroscópicos que sugerían una ectasia de la unión entre el injerto y el receptor, con marcado adelgazamiento de la córnea periférica. Revisando los historiales clínicos de estos pacientes se constataban variaciones muy importantes tanto en la refracción como en el estado anatómico corneal.

Debido a estos cambios tardíos y, basándonos en los fundamentos etiopatogénicos descritos anteriormente, decidimos estudiar las modificaciones refractivas tan importantes que sufrían a largo plazo los pacientes intervenidos de queratoplastia por queratocono, planteándose como hipótesis la recurrencia de la enfermedad en la córnea receptora y en la unión injerto-receptor.

Para ello se han establecido los siguientes objetivos:

2.2. Objetivos principales

1. Demostrar la presencia de un incremento en el tiempo en el valor del astigmatismo corneal post-trasplante debido a los cambios observados en la córnea receptora y en la unión injerto-receptor secundarios a una hipotética progresión tardía de la enfermedad de base.
2. Evaluar la evolución refractiva a largo plazo de los pacientes operados de queratoplastia penetrante por queratocono.
3. Estudiar si existe algún factor pre-, intra- o post-operatorio que aumente la incidencia del incremento astigmático tardío observado.
4. Estudiar los cambios histopatológicos observados en los casos en los que se realizó cirugía de resección en cuña como tratamiento del astigmatismo tardío, los cuales demostrarían la recurrencia del queratocono en la unión injerto-receptor y córnea receptora.

2.3. Objetivos secundarios

1. Evaluar los resultados refractivos iniciales tras la queratoplastia penetrante en el queratocono.
2. Observar si existe correlación entre la evolución refractiva entre ambos ojos en los casos en los que se haya realizado cirugía bilateral.
3. Describir los hallazgos biomicroscópicos y topográficos tardíos observados.

CAPÍTULO 3: PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio retrospectivo de una serie de 80 pacientes seguidos entre 15 y 25 años después de ser operados de queratoplastia penetrante por queratocono. Como todo estudio retrospectivo, su objetivo principal es probar una hipótesis planteada sobre la etiología de una enfermedad, es decir, el análisis de una presunta relación entre algún factor o característica sospechosa y el desarrollo de una patología específica. En este trabajo se seleccionaron todos aquellos pacientes operados de queratoplastia penetrante por queratocono en el Centro de Oftalmología Barraquer de Barcelona durante el periodo comprendido entre los años 1975-79, por presentar un seguimiento suficiente para poder estudiar y comprobar la hipótesis que se ha planteado como objetivo principal de este trabajo.

3.1. Muestra de pacientes

Debido a la ausencia de informatización de datos en el periodo estudiado, se procedió a recoger los nombres de pacientes operados de queratoplastia penetrante simple (no asociada a ningún otro procedimiento quirúrgico) de los libros de registro operatorios del quirófano del Centro, se recogieron todas las historias clínicas y se observó en cuáles de ellas la causa de la indicación quirúrgica era el queratocono. En total se obtuvieron 179 ojos operados de queratoplastia penetrante por queratocono en el periodo descrito.

3.1.1. Criterios de inclusión.

Se incluyeron en el estudio retrospectivo todos aquellos casos que cumplían los siguientes criterios:

- Queratocono estadio III-IV, uni- o bilateral.
- Operado de queratoplastia penetrante uni-/bilateral en el periodo descrito.
- Ausencia de patología sistémica o local grave.
- Diámetro mínimo de la queratoplastia 7 mm.
- Empleo de sutura continua monofilamento de nilón 10-0.
- Retirada de suturas realizada antes de los 3 años de post-operatorio.
- Asistencia a los controles post-operatorios durante un mínimo de seguimiento de 15 años.

3.1.2. Criterios de exclusión.

Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes que no cumplían los criterios de inclusión o que tuvieran alguno/s de los siguientes criterios de exclusión:

- Presencia pre-operatoria de alguna otra patología ocular grave que pudiera comprometer la agudeza visual: atopia grave, uveítis, glaucoma, desprendimiento de retina, patología macular, ambliopía o catarata.
- Presencia de rechazo inmunológico irreversible durante el post-operatorio.
- Realización de cualquier procedimiento quirúrgico combinado con la queratoplastia penetrante.
- Realización de cualquier cirugía ocular en el post-operatorio exceptuando procedimientos de resección en cuña (en los que se estudiará la histopatología de los especímenes obtenidos para valorar la posible recurrencia de la enfermedad). En estos casos el análisis de la evolución del astigmatismo se realizó hasta el momento de la cirugía de resección en cuña.

- Ausencia de seguimiento durante un mínimo de 15 años.
- No realización de los exámenes pre- y post-operatorios necesarios para el estudio.
- Presencia de sutura durante más de 3 años.

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión a la muestra de 179 ojos obtenida, se incluyeron 80 ojos para su estudio y análisis.

3.2. Exámenes pre-operatorios y de seguimiento realizados

Los pacientes acudieron a consultar sobre la posibilidad quirúrgica de tratamiento de su queratocono. Para realizar la evaluación pre-operatoria se practicaron los siguientes exámenes:

3.2.1. Anamnesis e historia clínica

Se obtuvo una anamnesis detallada recogiendo datos personales como edad, sexo, edad de inicio de los síntomas, fecha de diagnóstico del queratocono, bilateralidad del mismo, empleo de gafas o de lentes de contacto, presencia o no de ambliopía, antecedentes de otras patologías oculares o generales, toma actual de medicamentos, presencia o historia de alergias a algún alérgeno externo o a medicamentos de uso tópico o sistémico. Se interrogó sobre la presencia de antecedentes familiares de queratocono u otro tipo de patología refractiva u ocular y antecedentes familiares de enfermedades generales.

3.2.2. Examen funcional

Se midió la agudeza visual con y sin corrección en gafa de lejos y de cerca. Para ello se emplearon los optotipos según la escala de Márquez para la visión de lejos y con el test del Dr.Presas para la visión cercana (**Figura 55**). Los optotipos de visión lejana se encontraban colocados encima de la cabeza del paciente, estaban retro-iluminados y se colocaba un espejo anti-reflectante en la pared situada enfrente del paciente a 3 metros con filtro oscuro para simular una lectura a 6 metros de distancia. Para la visión lejana se empleó la escala con notación decimal en los que la agudeza visual máxima es 1,0 y se va descendiendo en pasos de 0,05.

A partir de 0,05 se mide la capacidad de contar dedos a 3, 2 y 1 metros. En la **Tabla 9**. Se puede encontrar la equivalencia entre el sistema decimal empleado con los otros sistemas anglosajones y el sistema LogMar empleado en la actualidad.

Tabla 9. Conversión de las distintas escalas empleadas en el pasado y presente para la medición de la Agudeza Visual lejana.

Decimal	Fracción	Snellen 6 m	Snellen 20 pies	logMAR
0,10	1/10	6/60	20/200	1,0
0,12	1/8	6/48	20/160	0,9
0,16	4/25	6/36	20/125	0,8
0,20	1/5	6/30	20/100	0,7
0,25	1/4	6/24	20/80	0,6
0,33	1/3	6/18	20/60	0,5
0,40	2/5	6/15	20/50	0,4
0,50	1/2	6/12	20/40	0,3
0,66	2/3	6/9,5	20/30	0,2
0,80	4/5	6/7,5	20/25	0,1
1,00	1/1	6/6	20/20	0,0
1,25	5/4	6/5	20/16	-0,1

En visión cercana se empleó la carta de optotipos de Presas. Se evaluó desde N: 1 (visión máxima) hasta N: 10 (tamaño de letra más grande de la carta de lectura. Si el paciente era incapaz de leer cualquier tamaño de letra se anotó como N: 0.

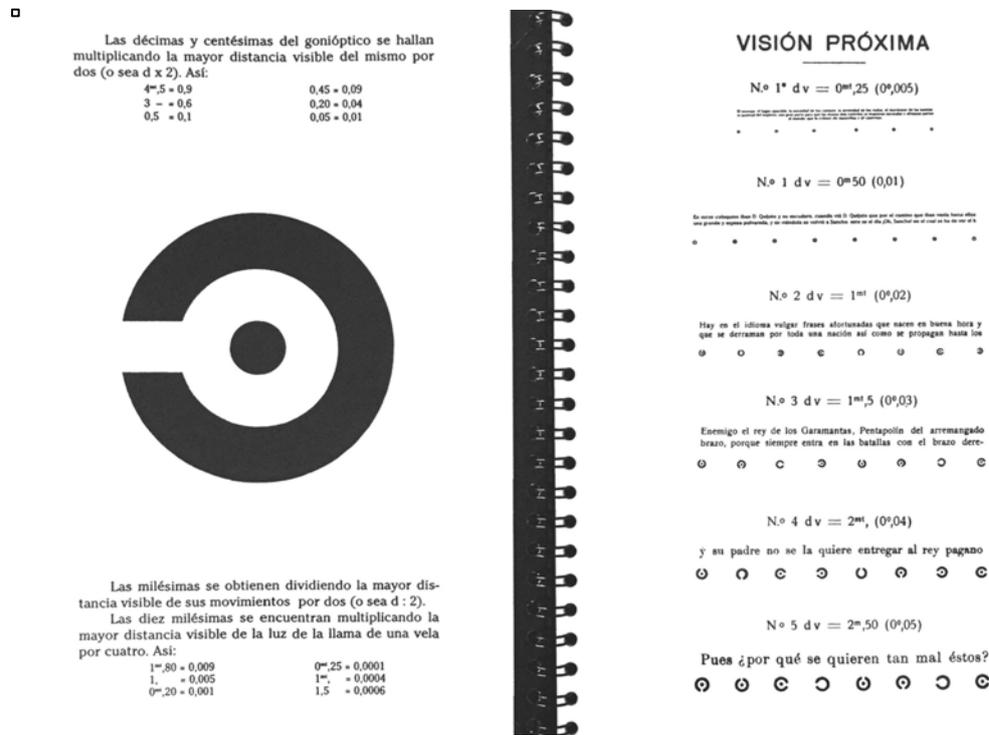
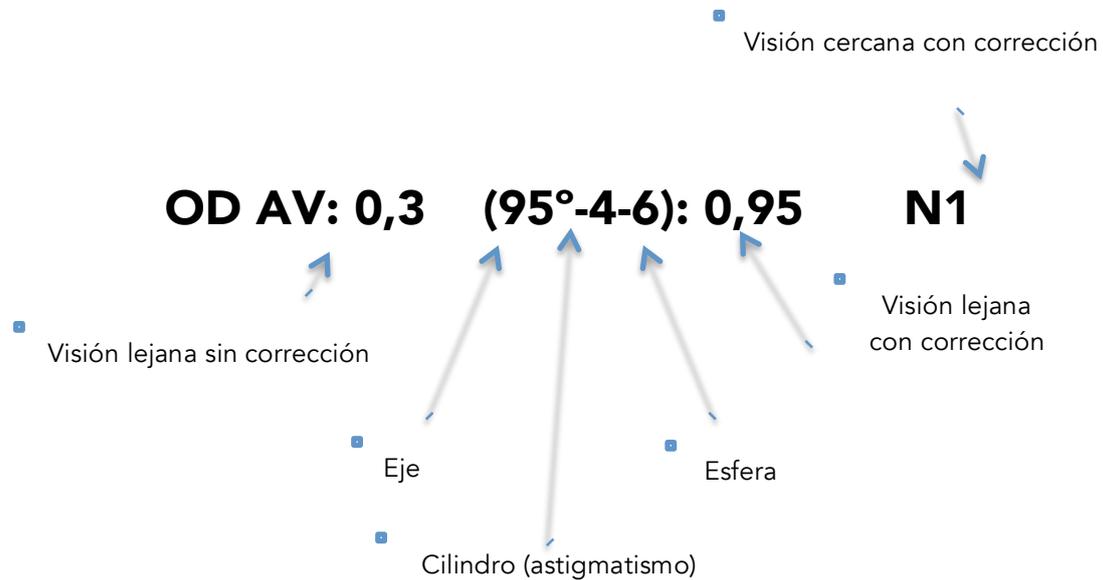


Fig. 55.-Test del Dr. Presas empleado en la medición de la AV en VP.

La refracción subjetiva tanto en visión lejana como en visión cercana se realizó mediante caja de lentes y montura de pruebas, empleándose las técnicas de esciascopia y cilindros cruzados para valorar por parte del optometrista la idoneidad del resultado obtenido. Una vez realizada se anotó en la Historia Clínica del paciente de la siguiente manera (ejemplo):



Mediante el examen funcional obtuvimos los datos de agudeza visual sin/con corrección y la medición del astigmatismo y esfera pre- y post-operatorias.

3.2.3. Oftalmometría (queratometría)

La medición objetiva pre- y post-operatoria del astigmatismo corneal se realizó mediante el oftalmómetro de Javal-Schiotz, tal y como se describió en el apartado de fundamentos de esta tesis. Debido a la irregularidad del astigmatismo pre-operatorio por la presencia de queratocono, la medición oftalmométrica fue menos precisa que la post-operatoria en la que, debido a la presencia de un injerto corneal, el astigmatismo era regular y, por lo tanto, su medición más acertada. Los resultados obtenidos se anotaron en la Historia Clínica del paciente de la siguiente manera:

$$\text{OD } 45(135)^\circ \pm 5 \quad \text{OI } 60(150)^\circ \pm 7$$

■ Ejes principales ■ Magnitud del cilindro

Como recordatorio, el cilindro puede ser tomado en valor negativo o positivo según el eje que tomemos para su estudio; únicamente nos variará la notación de la esfera según el signo con el que trabajemos. Se denomina trasposición de la fórmula de refracción. Por ejemplo, $90^\circ - 4 + 2$ es idéntica a $180^\circ + 4 - 2$. Debido a necesidades estadísticas en el análisis vectorial realizado posteriormente, con determinadas fórmulas es necesario trabajar con la magnitud del cilindro en valor positivo.

3.2.4. Evaluación biomicroscópica con lámpara de hendidura

Se realizó una inspección detallada de la córnea clasificando el estadio en el que se encontraba el queratocono, la presencia de hallazgos como opacidades y su nivel de profundidad en la córnea, la presencia de estrías de Vogt, la aparición de neovasos, el estado epitelial y del limbo esclero-corneal. Se practicó también una inspección de la cámara anterior, su profundidad, estado del iris y del cristalino, valorando la presencia o no de opacidades en el

mismo. Se midió la presión intraocular con el tonómetro de aplanación de Goldmann en los casos en los que fue posible y mediante palpación digital en los que no. Se exploró la retina y el vítreo mediante el examen con oftalmoscopio binocular indirecto en midriasis farmacológica.

Mediante esta exploración se valoró la presencia de otras patologías o alteraciones oculares que pudieran excluir al paciente para su inclusión en este trabajo: la presencia de catarata, uveítis activa o pasada, glaucoma y alteraciones en el segmento posterior tales como maculopatías o desprendimientos de retina presentes u operados anteriormente.

3.2.5. Exámenes pre-operatorios generales

Se realizó a los pacientes intervenidos un examen completo por un médico internista con nueva anamnesis e historia clínica general, y se practicaron análisis de muestra de sangre con hemograma y fórmula, pruebas hepáticas y renales, pruebas de coagulación, electrocardiograma y una radiografía de tórax. En caso necesario, se realizaron otros exámenes o análisis complementarios para descartar la presencia de enfermedades que pudieran suponer un riesgo anestésico o intra-operatorio, o bien un riesgo para la administración de determinados medicamentos en el periodo post-operatorio.

3.3. Técnica quirúrgica e instrumental

- Preparación del paciente

La cirugía se realizaba bajo anestesia general con intubación. Previamente se había instilado una gota de pilocarpina en colirio al 2% seis horas antes de la hora prevista de la intervención para contraer la pupila y evitar daños accidentales sobre el cristalino. Se procedía a limpiar la piel de los

párpados y del área facial circundante con solución salina y mercurocromo. Se realizaba una desinfección con algún germicida como el cloruro de benzalconio, cetrimida o clorhexidina de ambos párpados y se limpiaba toda la superficie ocular mediante un lavado profuso con suero fisiológico estéril. Una vez comprobado el ojo a operar con la historia clínica del paciente, se procedía a colocar el campo operatorio estéril de tela quirúrgica. Se aislaban los párpados mediante adhesivos plásticos estériles (**Figura 56**) para prevenir el contacto de los mismos con los instrumentos operatorios o con el interior del ojo una vez realizada la trepanación, lo cual podría ser una fuente de infección intra-operatoria y posterior endoftalmitis.

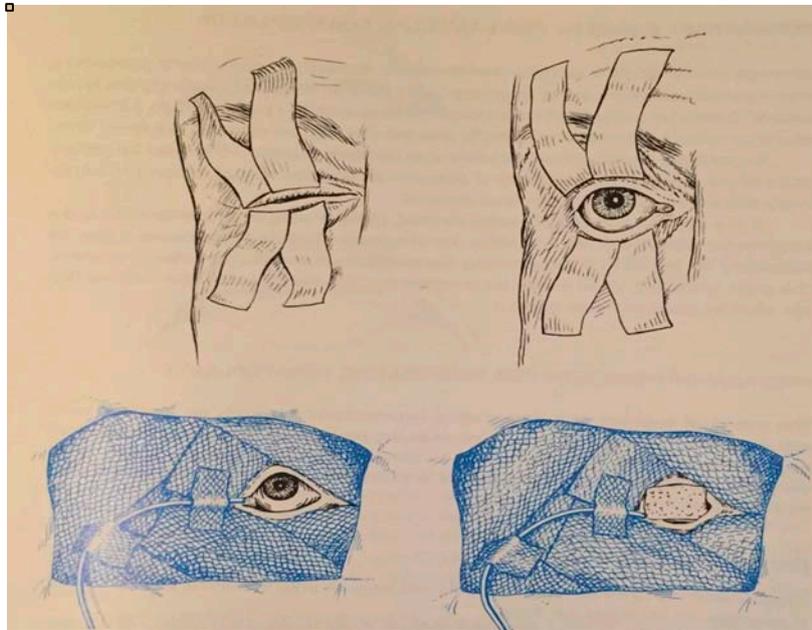


Fig. 56.- Preparación mediante tiras de cinta adhesiva estéril y gasas impermeables (Scotch Tape #810, Minnesota Mining and Manufacturing Company, St Paul, Minnesota, USA). Se colocaba un tubo estéril para aspirar los fluidos innecesarios en el campo operatorio mediante un aspirador eléctrico y una esponja húmeda para proteger la superficie ocular antes de iniciar la operación (Cortesía de Barraquer J.³⁵⁴).

Se colocaba un microscopio quirúrgico binocular Zeiss® enfocado sobre el ojo del paciente (**Figura 57**) para comenzar la intervención.

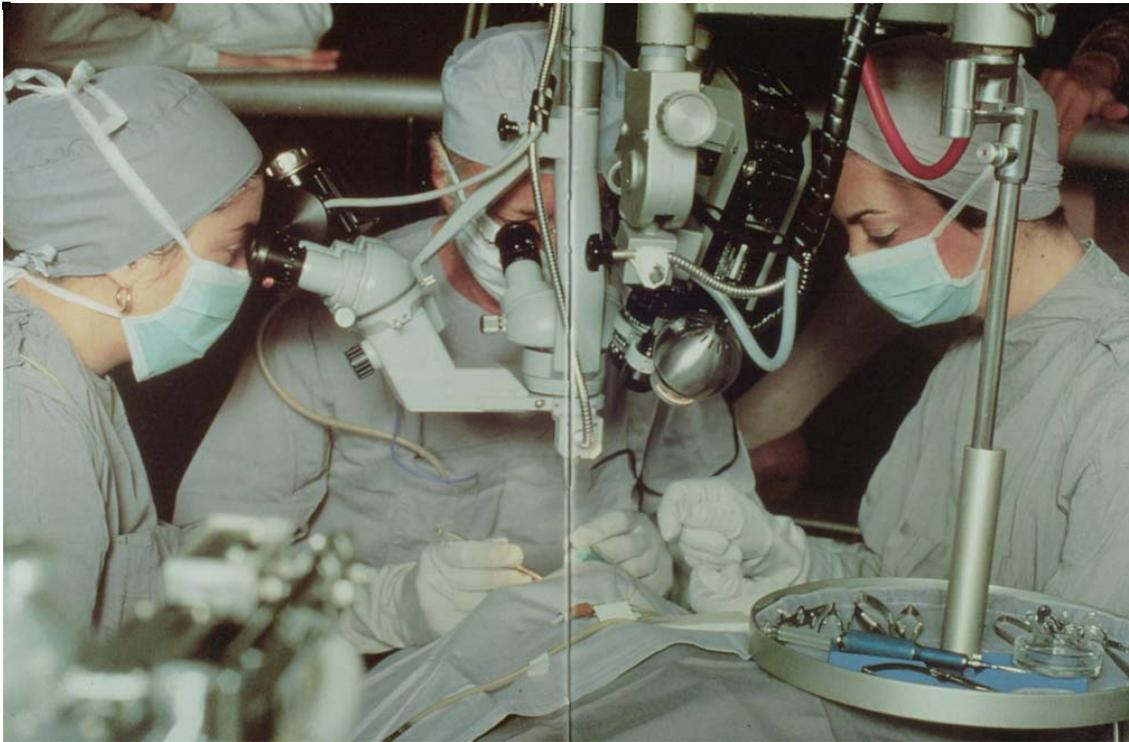


Fig. 57.-Vista general de la posición operatoria del equipo quirúrgico. El cirujano y ayudante disponen de microscopio quirúrgico suspendido de una columna en el techo y la enfermera instrumentista tiene todo el material quirúrgico necesario en una bandeja estéril colgante, lo cual facilita la movilidad del paciente y del personal.

- Preparación y exposición del campo operatorio

Se colocaba un blefarostato colibrí de Barraquer (**Figura 58**) y se utilizaba una sutura de algodón de 5-0 para fijar el músculo recto superior, evitando así la posibilidad de un fenómeno de Bell no deseado durante el procedimiento y se alineaba correctamente el ojo con el microscopio quirúrgico. En alguna ocasión era necesario colocar un punto suplementario en el músculo recto inferior por presencia de fenómeno de Bell inverso.

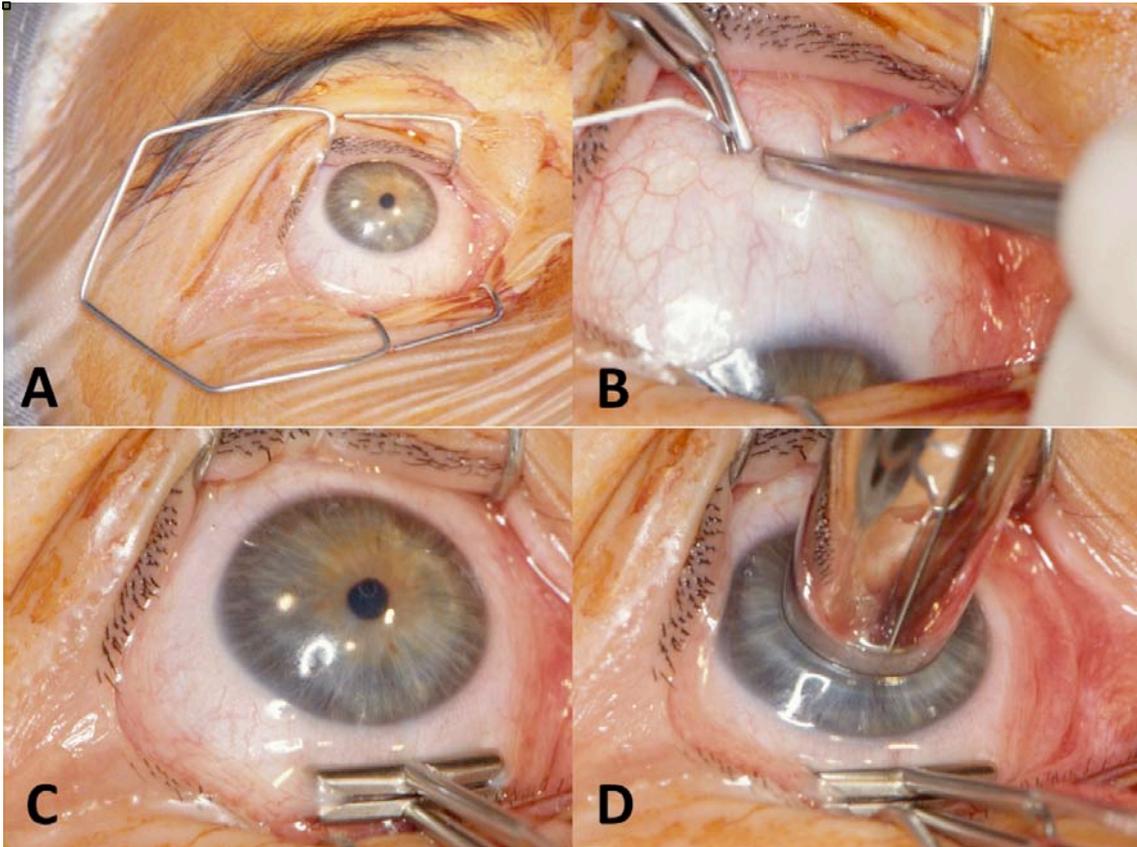


Fig. 58.- **A.-**Colocación del blefarostato colibrí de Barraquer aislando las pestañas previamente cortadas y el borde de los párpados. **B.-**Colocación del punto de recto superior. **C.-**Fijación con pinza de tres puntos de anclaje para sujetar el globo frente a los movimientos de rotación que imprime el trépano motorizado oscilante. **D.-**Marcado de la trepanación con la cuchilla del trépano.

- Marcaje de la trepanación en el receptor

Se procedía a realizar el marcaje de la trepanación con el trépano motorizado de Barraquer-Mateus-Franceschetti fabricado por Grieshaber® (Shaffhausen, Suiza). Este trépano consiste en una cuchilla circular cilíndrica con un émbolo regulable interior para ajustar la profundidad de trepanación, conectado a un motor en el que se pueden variar parámetros para disponer de un movimiento continuo u oscilante en ambas direcciones o regular la velocidad en ambos sentidos de giro. El diámetro se seleccionaba en función

del diámetro corneal y el tamaño del cono corneal. Se empleaban diámetros comprendidos entre 7 y 8,5 mm. La trepanación se centraba con la pupila en la mayoría de los casos, exceptuando aquellos en los que la localización más inferior/nasal del vértice del cono obligaba a descentrar ligeramente la misma.

- Obtención del donante

Una vez realizado el marcaje epitelial de la trepanación y seleccionado el diámetro, se procedía a cortar el injerto donante con el mismo trépano y diámetro (**Figura 59**). Todos los donantes se obtenían de globos conservados en cámara húmeda por un periodo no superior a 36 horas post-mortem; siempre eran evaluados por un cirujano especialista en córnea quirúrgica para descartar la presencia de opacidades corneales, patología endotelial, lesiones en el segmento anterior o antecedentes de cirugías previas que pudieran invalidar al donante para su uso clínico. No se realizaba estudio mediante microscopia especular endotelial ni recuento celular al carecerse en la época de dicho sistema de exploración. Una vez trepanado el donante sin complicaciones, se colocaba en una solución de humor acuoso artificial.

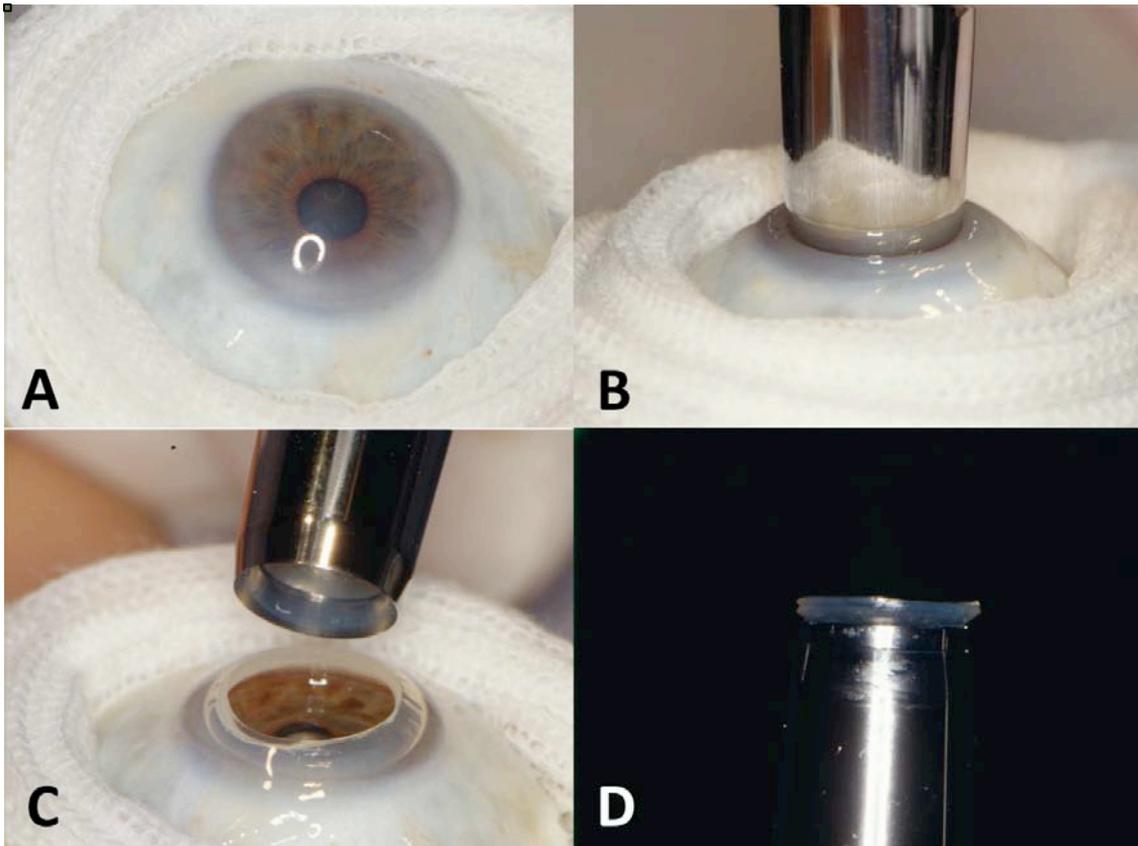


Fig. 59.-A.-Fijación del globo ocular fresco con una gasa. **B.-**Colocación de la cuchilla del trepano bien orientada respecto al donante. **C.-**Trepanación completa. **D.-**Vista lateral del perfil de la trepanación.

- Trepanación y corte en el receptor

Se realizaba la trepanación del receptor mediante el trépano con su émbolo ajustado a una altura no superior a 0,6-0,7 mm. para evitar el traumatismo accidental sobre el iris y conseguir unos bordes de trepanación lo más verticales posibles, sin biseles en el corte. La trepanación requería de la fijación del globo mediante pinza o anillo de Thornton para contrarrestar el movimiento oscilante del trépano motorizado.

Una vez realizada la trepanación que, por prudencia, no acostumbraba a ser completa, se procedía al corte de las capas más profundas residuales con las tijeras de Troutman, las cuales consisten en una pareja de tijeras según se

corte en sentido horario o anti-horario. Siempre se intentaba evitar la lesión accidental del iris con las tijeras (**Figura 60**).

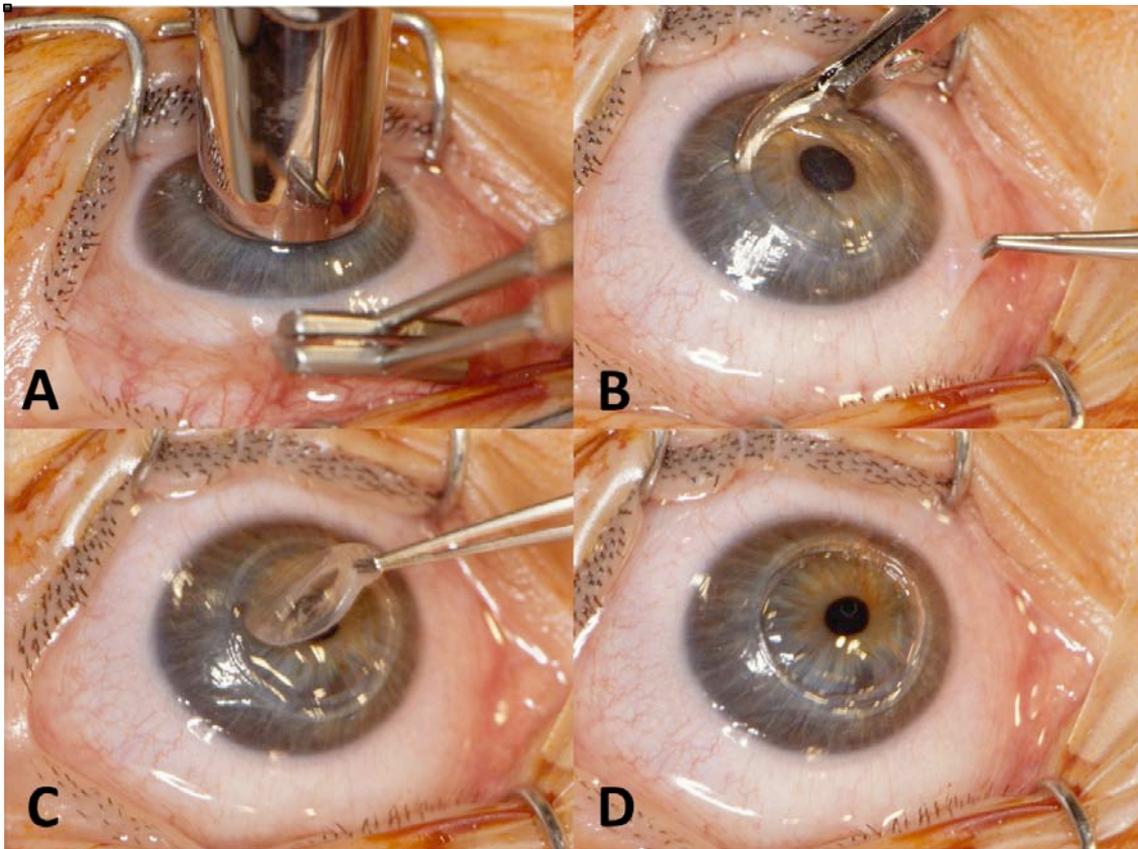


Fig.60.- A.- Trepanación en el receptor con la ayuda de la pinza de fijación. **B.-** Se completa la zona no trepanada con las tijeras de Troutmann. **C.-** Se retira la córnea receptora con las pinzas de colibrí. **D.-** Ojo receptor sin la córnea trepanada, listo para la realización de las iridotomías periféricas.

- Iridotomías periféricas

Se lavaba la cámara anterior con humor acuoso artificial y se procedía a practicar dos iridotomías periféricas (**Figura 61**), generalmente opuestas 180°, situadas en las posiciones horarias de 1:30 / 7:30 en el ojo derecho y 10:30 / 4:30 en el ojo izquierdo. En otras ocasiones se realizaba una sola iridectomía periférica a las 9 horas, dependiendo de las preferencias de cada cirujano.

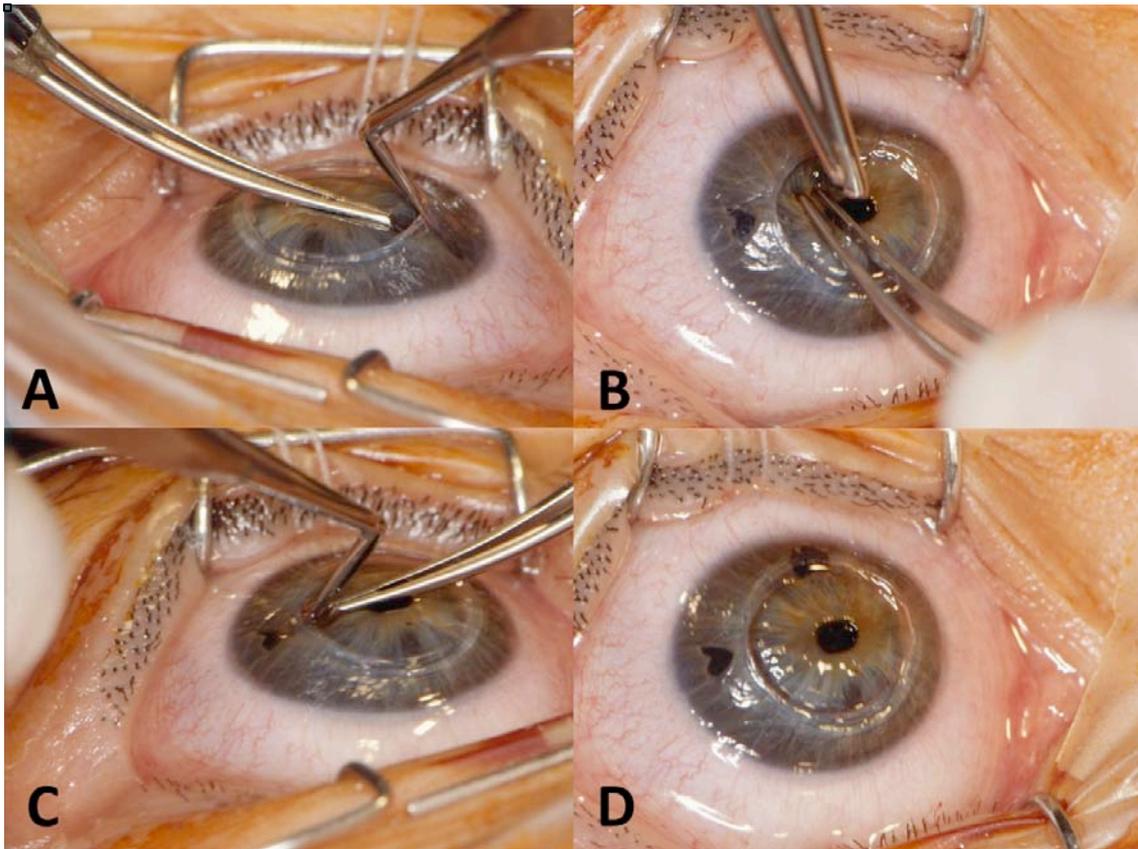


Fig. 61.- **A.-**Realización de la primera iridotomía periférica. Se sujeta el tejido iridiano con la pinza colibrí para facilitar el corte del tejido. **B.-**Realización de una segunda iridotomía a 90° de la anterior. **C.-** Detalle lateral de la realización de la iridotomía. **D.-**Aspecto final de las dos iridotomías realizadas.

- Colocación y fijación con suturas del injerto

Se colocaba el injerto en la ventana de la trepanación y se procedía a su sutura. Inicialmente se daban 8 puntos radiales de seda de 8-0 para fijar el injerto en la posición óptima y se completaba con una sutura continua de nilón de 10-0. La sutura continua se realizaba con 8 ó 16 asas según las preferencias de cada cirujano. Se inyectaba una burbuja de aire que rellenaba toda la cámara anterior para facilitar la misma (**Figura 62**). En caso de que se perdiera aire, se reponía cuando fuera necesario. Se intentaba que la profundidad de paso de la aguja fuese a través del 1/3 más profundo del estroma para

asegurar una buena coaptación de las capas profundas entre donante y receptor y garantizar la estanqueidad del globo en el post-operatorio. Una vez colocada la sutura, se retiraba el aire y se sustituía por humor acuoso artificial, se procedía a dar la tensión deseada y se enterraba el nudo de la misma en el parénquima corneal. Los puntos de seda se dejaban en posición durante una semana para inducir una discreta reacción inflamatoria local que se pensaba mejoraba la cicatrización.

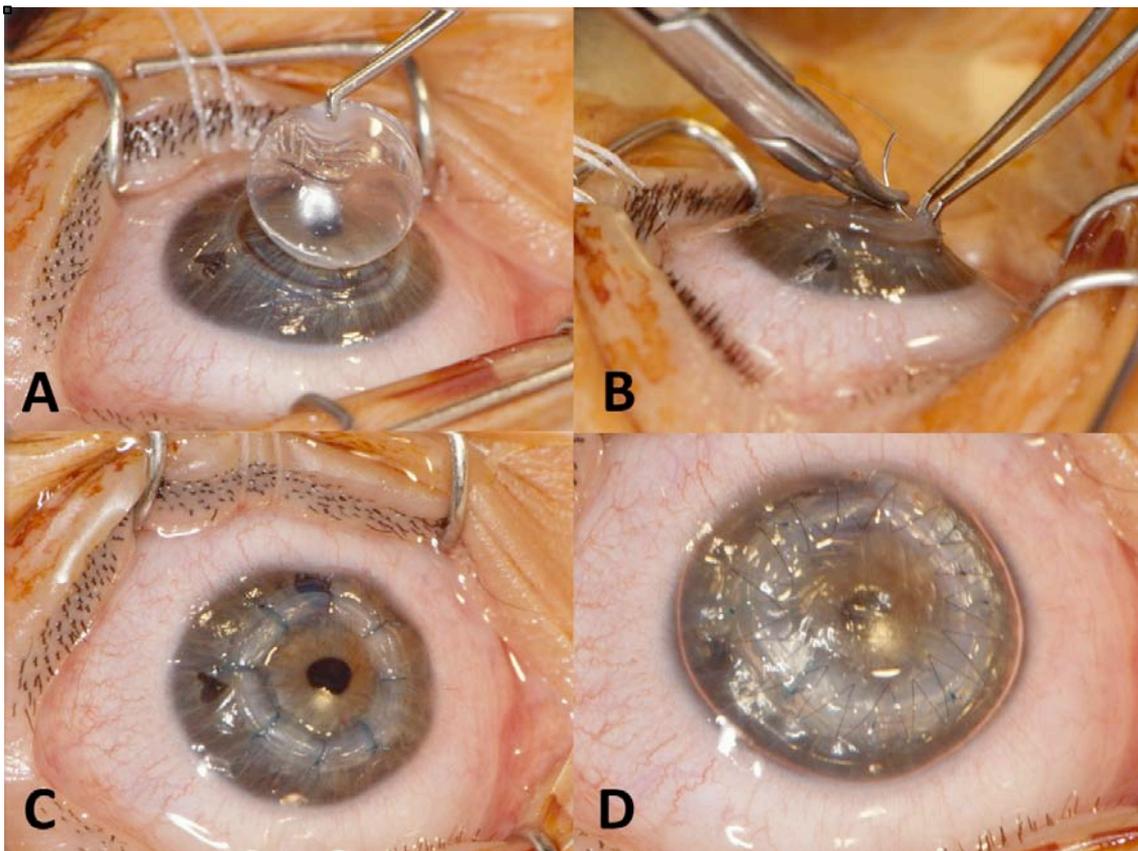


Fig. 62.- **A.-** Colocación de la córnea donante en la ventana trepanada en el receptor. **B.-** Inicio de la sutura con seda de 9-0, colocando los puntos en el tercio más profundo del estroma del donante y receptor para lograr una correcta aposición de los tejidos. **C.-** Fijación inicial con 8 puntos de seda 9-0. **D.-** Resultado final tras colocar la sutura continua de nilón 10-0 de 16 asas.

Éstos se retiraban en el post-operatorio inmediato (una semana ó 10 días) en quirófano con anestesia general, denominándose al procedimiento *ablatis suturae*. Una vez terminada la sutura, se inyectaba humor acuoso de nuevo para dar la tensión adecuada al globo, dejando una burbuja de aire de unos 4 mm. y se comprobaba la hermeticidad de toda la herida quirúrgica circular.

- Pasos finales y medidas al finalizar la intervención

Al término de la cirugía se retiraba el/los puntos de recto, el blefarostato y se inyectaba una solución de gentamicina 40 mg e hidrocortisona 10 mg o betametasona 2 mg sub-conjuntivales en el fondo de saco inferior. Se instilaba una gota de midriático (atropina al 1% o ciclopentolato al 1%) y se colocaba un vendaje binocular con protector plástico. Se esperaba hasta que el paciente se recuperase de la anestesia y obtuviera el nivel de estabilidad y consciencia adecuados y se enviaba en camilla a la planta de hospitalización en donde era atendido por el personal de enfermería.

3.4. Evaluación y seguimiento post-operatorios

- Post-operatorio inmediato

Al día siguiente de la intervención se levantaba el vendaje y se exploraba al paciente en la lámpara de hendidura con la instilación de una gota de fluoresceína sódica. Se evaluaba la integridad o no del epitelio, la posible filtración de humor acuoso a través de la herida (test de Seidel), el estado de las suturas, el engrosamiento del parénquima corneal donante, la presencia e intensidad de los pliegues endoteliales, la profundidad de la

cámara anterior, la permeabilidad de las iridotomías periféricas, el estado del iris y del cristalino y se medía la presión ocular. Se mantenía el vendaje con instilación de colirios y pomadas de antibióticos y esteroides hasta conseguir la epitelización completa de la superficie corneal. Generalmente el epitelio del donante era retirado antes de la intervención para conseguir una mejor evaluación pre-operatoria del estroma y endotelio, por lo que era el epitelio del receptor el que recubría en 4 ó 5 días de oclusión toda la superficie del donante. Una vez se retiraba el vendaje, se continuaba el tratamiento tópico con colirios de antibióticos y esteroides y se instilaban gotas lubricantes de solución salina balanceada (B.S.S.) de forma horaria. Como tratamiento sistémico se empleaba la prednisolona en dosis de 30 mg diarios disminuyendo 10 mg cada semana. Se administraba inicialmente acetazolamida oral 500 mg/8 horas en la primera semana para evitar elevaciones tensionales. Asimismo se administraba un antibiótico por vía endovenosa en los primeros días, cambiándose a una formulación oral hasta completar una semana de tratamiento. A los 7-10 días se bajaba al paciente a quirófano para proceder a la retirada de los puntos de seda de 9-0 tal y como se ha descrito anteriormente. Tras una observación diaria en la lámpara de hendidura, se daba el alta de la Clínica al paciente con la medicación tópica y un protector ocular plástico con el que debía protegerse el ojo operado durante los primeros dos meses.

- Post-operatorio en el primer año

Se realizaba el primer examen funcional al salir de la Clínica y un examen fotográfico. Se citaba al paciente a controles ambulatorios hasta que se le dejaba volver a su lugar de origen y posteriormente se le citaba al primer, tercer y sexto mes de la cirugía. El tratamiento tópico con corticoides se

suspendía hacia el tercer mes. Generalmente al sexto mes de la intervención se procedía a la retirada de la sutura continua de nilón, aunque en algunos casos se retrasaba hasta el año o año y medio. En cada control post-operatorio se realizaban:

- Examen funcional con medición de AVSC, AVCC, refracción subjetiva y queratometría.
- Examen completo con lámpara de hendidura.
- Tonometría.

Todos los datos obtenidos se registraban en la historia clínica del paciente. Cuando se procedía a la retirada de suturas, la cual se podía realizar con anestesia tópica en la lámpara de hendidura o en el quirófano bajo anestesia general, según las preferencias del paciente o del cirujano, se le citaba a los 2 meses de la misma y se le realizaba un nuevo examen funcional y se daba corrección en gafa o con lente de contacto rígida de poli-metil-metacrilato (PMMA) o rígida gas-permeable si era necesario.

- Post-operatorio tras la retirada de suturas

Una vez realizada la corrección óptica del ojo operado, se citaba al paciente una vez al año para realizar de nuevo los siguientes exámenes:

- a) Examen funcional con AVSC, AVCC, refracción subjetiva y queratometría.
- b) Topografía corneal computarizada a partir de la fecha en la que esta técnica estuvo disponible en la Clínica.
- c) Examen con lámpara de hendidura, evaluando el injerto, su transparencia, el estado de la cicatriz en la unión injerto-receptor, la presencia de neovasos u opacidades, el estado del epitelio, la aparición

o no de precipitados endoteliales, pliegues, edema estromal o cualquier otro signo que sugiriera la aparición de una reacción inmunológica, el estado del iris y las iridectomías y el estado del cristalino.

- d) Examen de fondo de ojo con oftalmoscopia binocular, evaluando vítreo y retina.
- e) Tonometría con tonómetro de Goldmann.

Todos los datos eran registrados en la historia clínica del paciente.

3.5. Análisis estadístico

Se procedió a la recogida de los datos de las historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión en una tabla de Excel®. Los datos recogidos fueron:

- Número de Historia Clínica.
- Edad y sexo del paciente.
- Fecha de la intervención.
- Años de seguimiento post-operatorio.
- Bilateralidad de la cirugía.
- Estadio del queratocono en el momento de la intervención.
- Diámetro de la trepanación en mm.
- Tipo de sutura continua empleado (8 ó 16 asas).
- Tiempo post-operatorio en meses a los que fue retirada la sutura continua.
- Refracción subjetiva pre-operatoria (valor y eje del cilindro, esfera).
- Queratometría post-operatoria a 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20 y 25 años después de la retirada de la sutura continua con valor y eje del cilindro.
- Refracción subjetiva post-operatoria a 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20 y 25 años tras la retirada de la sutura.

- Hallazgos biomicroscópicos post-operatorios relevantes en relación con cualquier cambio refractivo/queratométrico observado.
- Realización de cirugía de resección en cuña y presencia o no de examen histopatológico de la muestra.

El presente estudio es un estudio retrospectivo de una serie de pacientes en el que se ha realizado para la descripción de los datos un cálculo de la media, desviación estándar (DE), mínimo y máximo en el caso de las variables cuantitativas. En el caso de las variables categóricas se han calculado las frecuencias absolutas y relativas en %. Se han empleado los siguientes tipos de gráficos para la visualización de los datos:

- **Gráficos de dispersión**, para representar la relación entre dos variables cuantitativas.
- **Gráfico polar de ángulo duplicado**, para representar la magnitud vectorial del astigmatismo y su dirección.
- **Gráficos acumulativos** de distribución de frecuencias para representar las variaciones de frecuencia observadas en el tiempo.
- **Gráficos de histogramas** para la representación de frecuencias.
- **Gráficos lineales** para la representación de la evolución de una variable cuantitativa en el tiempo.

Para el análisis los de datos se han empleado el test t de Student para datos apareados o no apareados cuando las dos muestras comparadas seguían una distribución normal, el test U de Mann-Whitney cuando las muestras comparadas no seguían una distribución normal, el test de correlación r de Pearson para evaluar la posible correlación entre dos variables

cuantitativas, el test de Spearman en los casos en que no existía una distribución poblacional normal y el test de análisis de la varianza ANOVA (o el test de Kruskal-Wallis en caso de muestras en las que no existía una distribución normal) para la comparación de medias de varios grupos.

3.5.1. Variables analizadas

Las variables analizadas en este estudio han sido:

- Edad.
- Sexo.
- Bilateralidad de la cirugía.
- Tiempo de seguimiento.
- Diámetro de la trepanación.
- Tipo de sutura continua.
- Tiempo de retirada de suturas.
- Refracción pre-operatoria.
- Astigmatismo queratométrico post-operatorio.
- Astigmatismo refractivo post-operatorio.
- Tipo de astigmatismo.

3.5.2. Métodos de análisis

En la realización de la estadística descriptiva se ha empleado los paquetes de software GraphPad Prism® 5 para Mac OS e InStat 3.0® para Mac OS (www.graphpad.com, GraphPad Software Inc. La Jolla CA, USA). El análisis vectorial del astigmatismo se ha realizado según el método descrito por Holladay⁴³⁶ mediante los datos recogidos en Excel® para Mac OS (Microsoft Corporation, Redmond WA, USA) y representados mediante el software para

gráficos SigmaPlot® 8.0 (Systat Software Inc. San José, CA, USA) y la aplicación Astig-Plot® (Eye Pro 2013) para iPad. (www.edmondoborasio.com).

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

4.1.1. Descripción de la muestra

Se estudiaron 80 ojos de 58 pacientes intervenidos de queratoplastia penetrante por queratocono en el periodo comprendido entre los años 1975 y 1979, que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión descritos previamente.

4.1.1.1. Edad

La edad promedio en el momento de la intervención fue de $28 \pm 11,15$ años, con un rango comprendido entre 11 y 67 años.

4.1.1.2. Sexo

Se estudiaron 28 ojos de pacientes de sexo femenino y 52 ojos de pacientes de sexo masculino.

4.1.1.3. Bilateralidad de la cirugía

Entre los 58 pacientes estudiados, 22 (38%) fueron intervenidos bilateralmente con mínimo un año de diferencia entre ambos ojos y 36 (62%) fueron intervenidos en un solo ojo.

4.1.1.4. Tiempo de seguimiento

El tiempo de seguimiento fue de $20,14 \pm 3,55$ años (rango, 15–26 años). El resumen del seguimiento de la serie estudiada se detalla en el

Gráfico 1.

▫

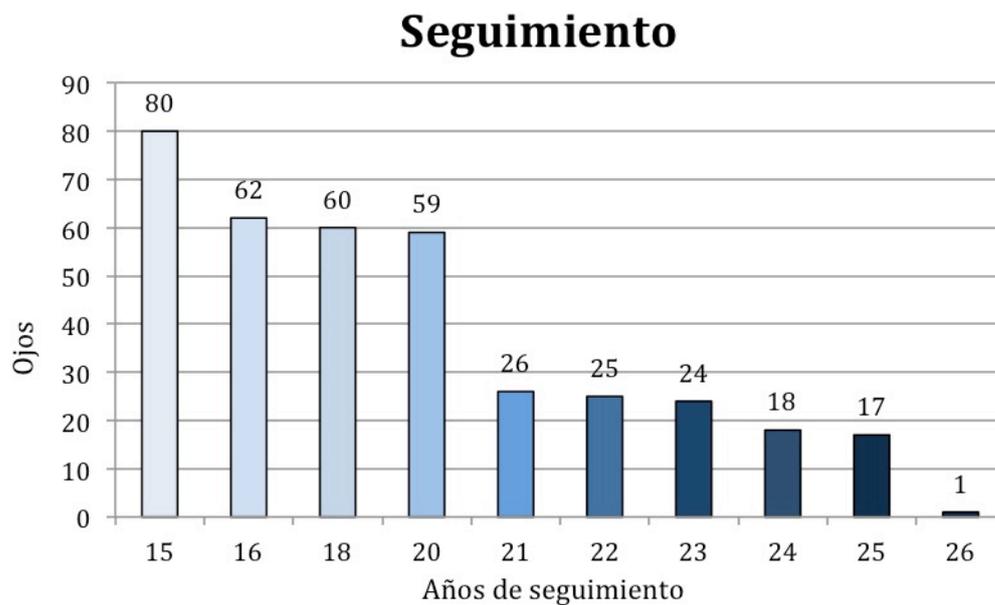


Gráfico 1. Gráfico acumulativo de seguimiento. Todos los pacientes fueron seguidos un mínimo de 15 años, 59 ojos alcanzaron los 20 años de seguimiento y 17 años fueron seguidos durante 25 años.

4.1.1.5. Diámetro de la queratoplastia penetrante

El diámetro de la trepanación empleado, que fue el mismo para el donante y el receptor, osciló entre 7 y 8,5 mm. En 4 ojos se empleó un trépano de 8,5 mm., en 3 ojos de 8,1 mm., en 45 ojos de 8 mm., en 6 ojos de 7,6 mm., en 18 ojos de 7,5 mm., en 1 ojo de 7,1 mm. y en 3 ojos se empleó un trépano de 7 mm.

4.1.1.6. Tipo de sutura continua

Se empleó una sutura continua de nilón monofilamento de 10-0 de 8 asas en 19 (24%) ojos, de 12 asas en 5 (6%) ojos y de 16 asas en 56 (70%) ojos.

4.1.1.7. Tiempo de retirada de suturas

La retirada completa de la sutura continua se realizó a los $6,53 \pm 2,11$ (2/15) meses de la intervención. La distribución de los diferentes tiempos de retirada de la sutura se representa en el **Gráfico 2**.

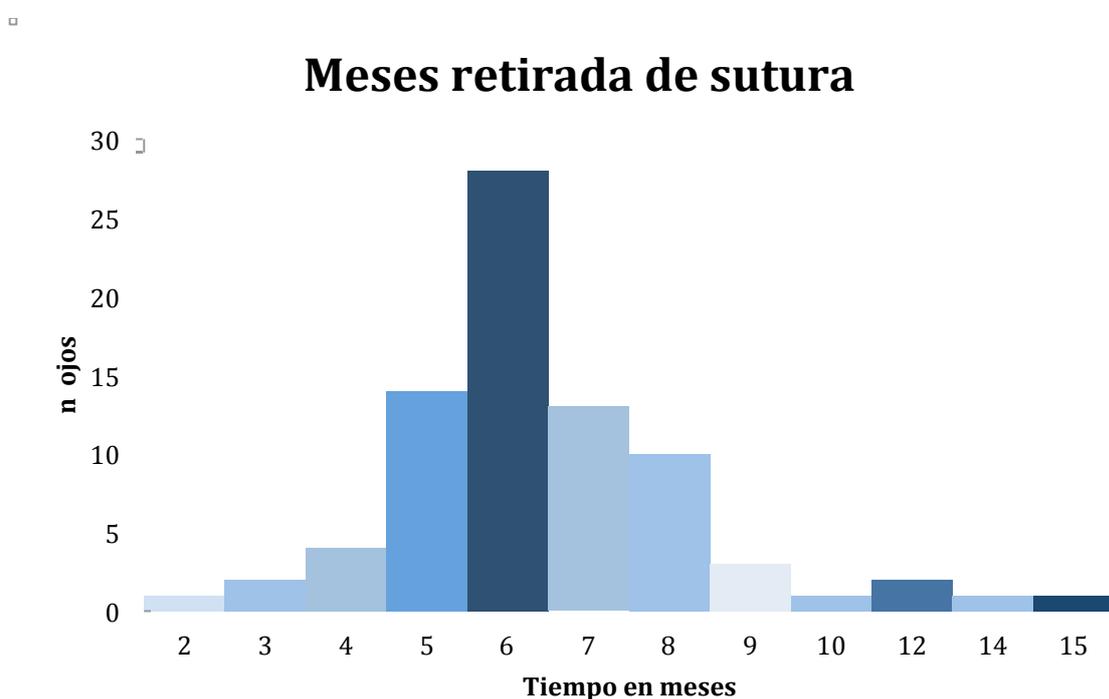


Gráfico 2. Representación gráfica del tiempo de retirada de la sutura continua en el post-operatorio de la queratoplastia penetrante realizada en la serie analizada.

4.1.1.8. Refracción pre-operatoria

Como se ha comentado anteriormente, todos los pacientes operados se encontraban en un estadio avanzado de la enfermedad corneal. La distorsión corneal provocada impedía realizar una medición objetiva mediante el queratómetro de una forma precisa en numerosos casos. Por ello se ha estudiado únicamente en el pre-operatorio el astigmatismo refractivo, obtenido de forma subjetiva por el optometrista mediante el examen funcional.

La mayoría de pacientes presentaron un astigmatismo miópico compuesto elevado siendo el equivalente esférico (suma de la mitad de la magnitud del cilindro con su signo más el valor de la esfera con su signo) de -10.29 ± 7.08 (+4/-31) D. El cilindro refractivo pre-operatorio fue de $7,36 \pm 4,77$ (0/18) D. En el **Gráfico 3** se representa el astigmatismo pre-operatorio de forma vectorial. Es de destacar que el factor de forma ρ fue de 1,34, indicando la orientación vertical de la elipse que representa el área de la DE, lo cual indica un predominio pre-operatorio de la presencia de un astigmatismo oblicuo, debido a la desviación oblicua inferior del ápex del cono en estadios avanzados.

□

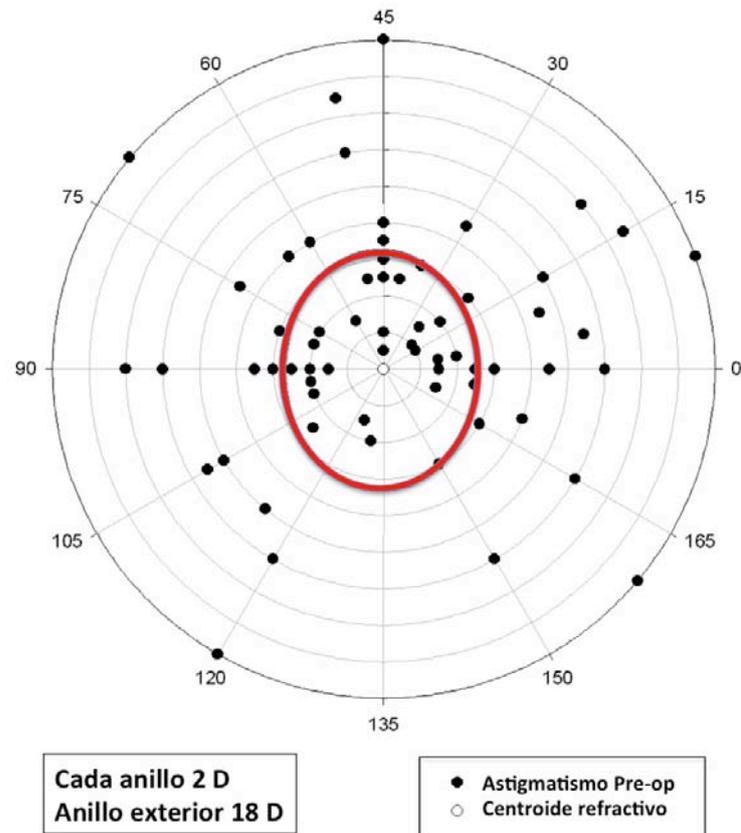


Gráfico 3. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo refractivo pre-operatorio. El centroide refractivo, el cual es la media calculada tanto con el eje como con las coordenadas polares de cada paciente es de $+0,36$ a 90° , con una DE de $\pm 6,04$ D, y el factor de forma $\rho=1,34$, el cual da información sobre el área de la DE, representada en el gráfico como una elipse vertical, indica un mayor porcentaje de pacientes con astigmatismo oblicuo que con astigmatismo contra la regla (ASR) o según la regla (ACR) pre-operatoriamente.

4.1.1.9. Evolución del astigmatismo queratométrico

A continuación se presentan los resultados del astigmatismo queratométricos en los periodos de 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20 y 25 años después de la retirada de la sutura continua.

4.1.1.9.1. Astigmatismo queratométrico 1 año tras retirada de suturas

El valor del astigmatismo queratométrico al año de retirada la sutura fue de $4,05 \pm 2,29$ (0,25/10) D. En el **Gráfico 4** se representa de forma vectorial.

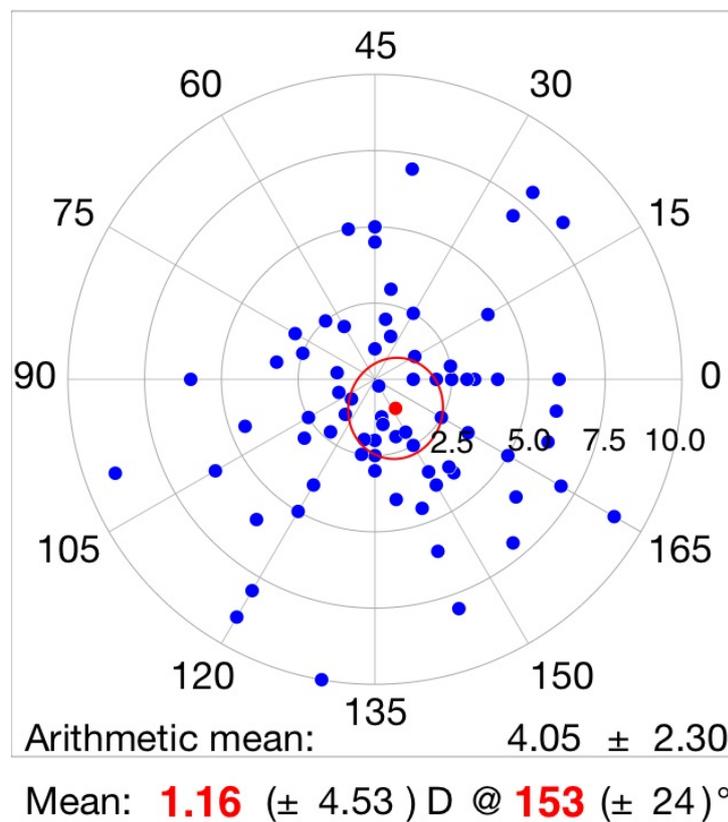


Gráfico 4. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo al año de retirada la sutura. El astigmatismo promedio fue de 4,05 D. El centroide refractivo se sitúa a 1.16 D del centro polar. Lo cual indica una distribución direccional muy repartida del vector astigmático, ligeramente desplazado hacia el eje de 153°. La forma del área de la DE es ligeramente elipsoidal en el eje del astigmatismo oblicuo. Escala de 2,5 D cada anillo.

4.1.1.9.2. Astigmatismo queratométrico 3 años tras retirada de suturas

A los 3 meses de retiradas las suturas se observa un astigmatismo de $3,90 \pm 2,29$ (0,12/9) D. En el **Gráfico 5** se representa la distribución vectorial del astigmatismo en dicho momento de seguimiento.

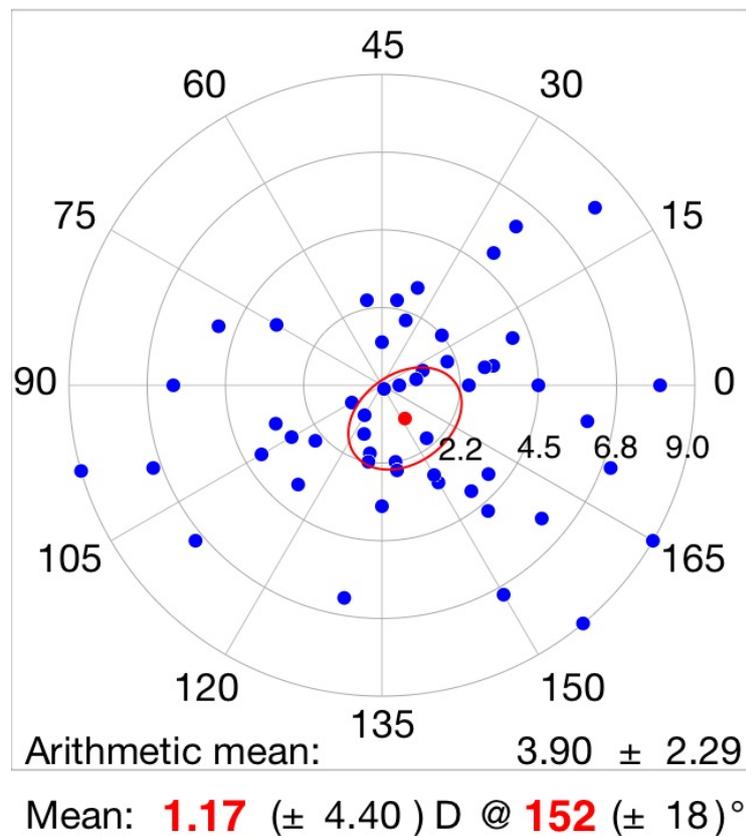


Gráfico 5. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo a los 3 años de retirada de las suturas. Se observa que se mantiene la dirección y posición del centroide refractivo y un cambio en el eje de la elipsoide de la DE hacia la zona del astigmatismo ACR/ASR. Escala de 2,25 D cada anillo.

4.1.1.9.3. Astigmatismo queratométrico 5 años tras retirada de suturas

A los 5 años tras la retirada de la sutura el astigmatismo fue de 4.03 ± 2.49 (0,12/10) D. En la **Gráfico 6** se representa la distribución vectorial en dicho momento del seguimiento.

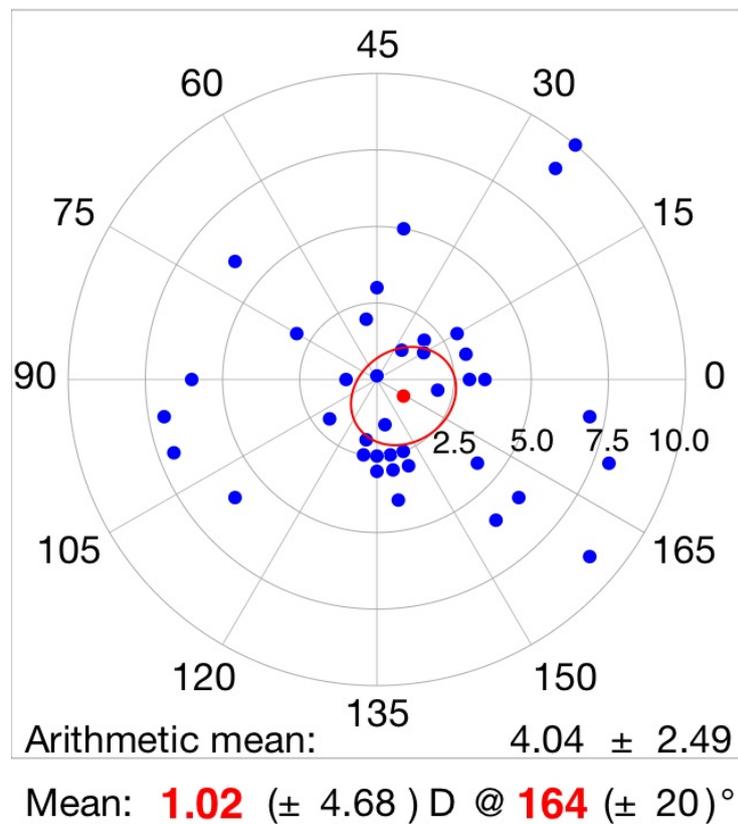


Gráfico 6. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo a los 5 años de retiradas las suturas. Se mantiene el centroide refractivo y su dirección. La elipsoide del factor de forma sigue manteniendo una predominancia de los vectores oblicuos, aunque algo menor que en el tercer año de seguimiento. Escala de 2,5 D cada anillo.

4.1.1.9.4. Astigmatismo queratométrico 7 años tras retirada de suturas

A los 7 años de retirada la sutura el astigmatismo fue de $4,39 \pm 2,48$ (0,5/9) D. En el **Gráfico 7** se representa vectorialmente el astigmatismo en este momento del seguimiento.

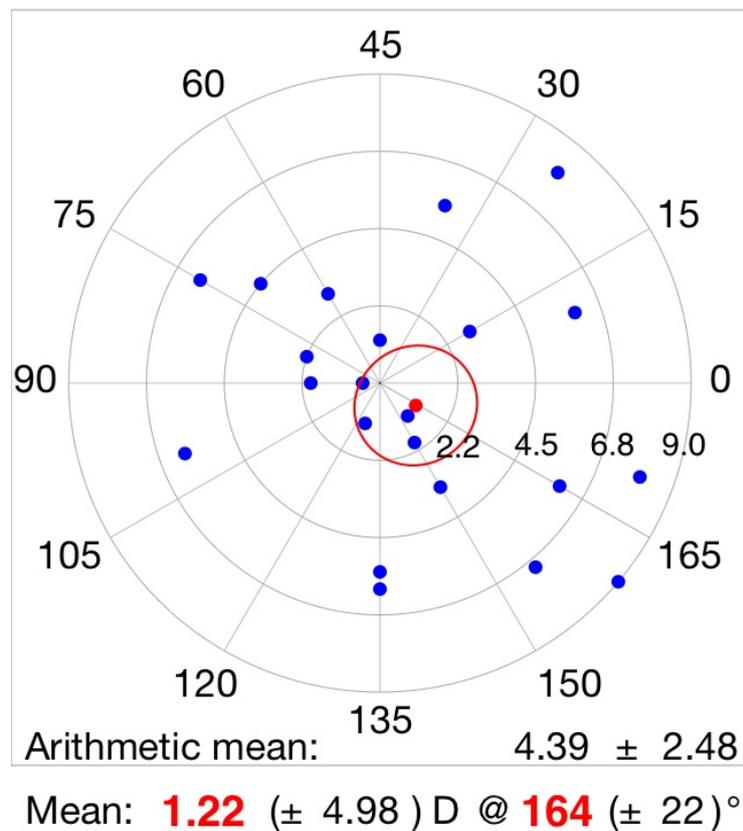


Gráfico 7. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo queratométrico a los 7 años de retiradas las suturas. Se observa un centroide refractivo de valor ligeramente superior al control realizado a los 5 años y una distribución más esférica de la DE, indicando una disminución en el predominio de los vectores astigmáticos oblicuos. Escala de 2,25 D cada anillo.

4.1.1.9.5. Astigmatismo queratométrico 10 años tras retirada de suturas

A los 10 años de retirada la sutura, el astigmatismo queratométrico fue de $5,48 \pm 3.11$ (1/12) D. Se observa un discreto aumento del valor absoluto del cilindro. En el **Gráfico 8** se observa la representación vectorial del astigmatismo en este momento del seguimiento.

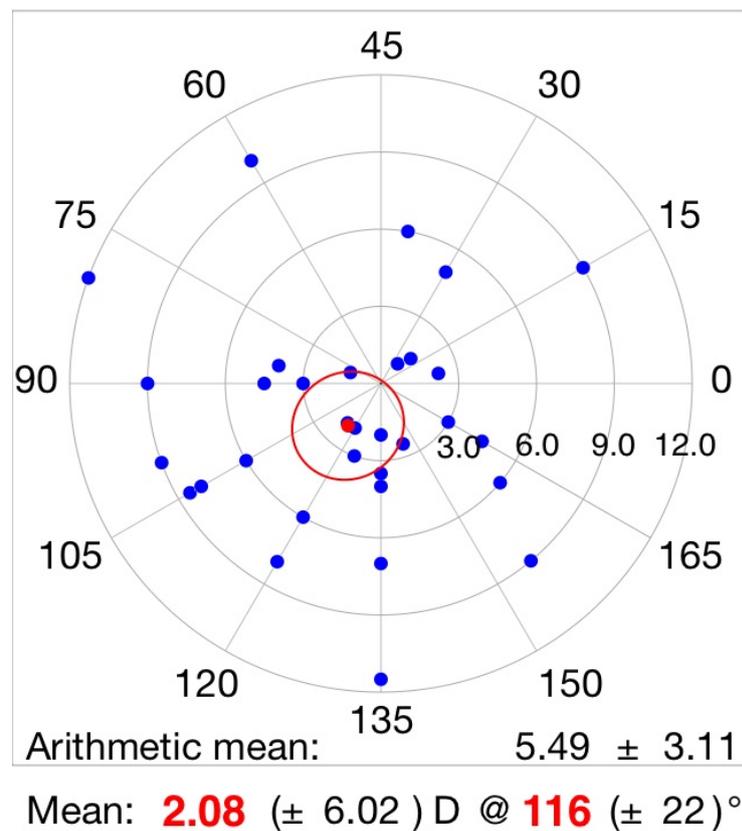


Gráfico 8. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo a los 10 años de post-operatorio. Se observa un cambio en la dirección global, representada por el centroide refractivo, en la dirección de ACR y una elipse del área de la DE ligeramente elíptica con eje mayor en la dirección del límite entre el ACR/ASR y el astigmatismo oblicuo. Escala de 3 D cada anillo.

4.1.1.9.6. Astigmatismo queratométrico 15 años tras retirada de suturas

A los 15 años de retirada la sutura se observa un astigmatismo de $6,43 \pm 4,11$ (0,12/18) D. En el **Gráfico 9** se representa vectorialmente la distribución del astigmatismo en dicho momento del seguimiento.

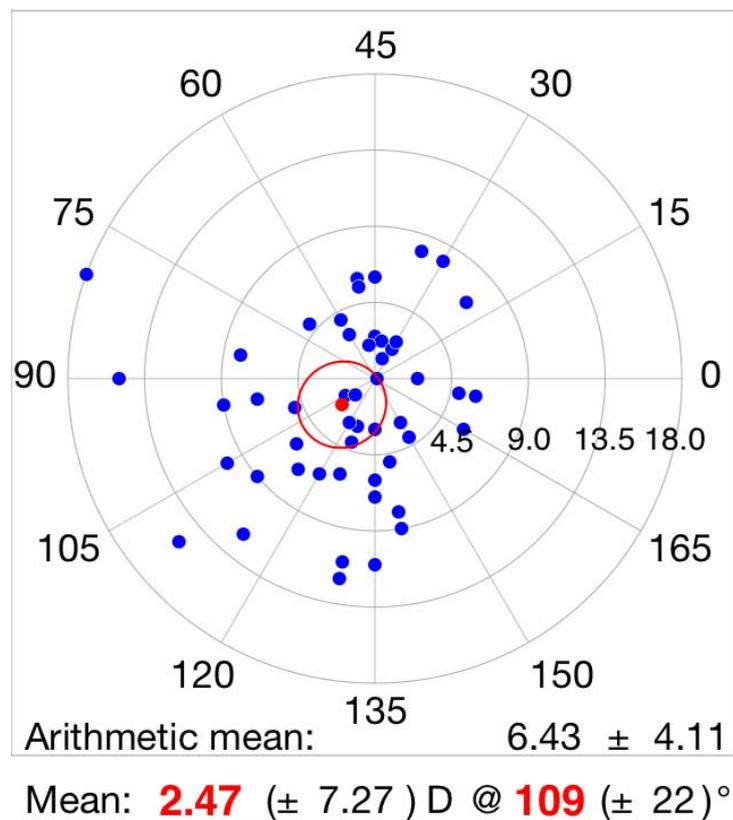


Gráfico 9. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo a los 15 años de retirada la sutura. Se observa un incremento del valor astigmático promedio ($6,43$ D) así como un mayor aumento y desplazamiento del centroide refractivo hacia la zona del ACR. La elipse de área de DE se mantiene con su eje mayor en la dirección observada a los 10 años de seguimiento. Escala de $4,5$ D cada anillo.

4.1.1.9.7. Astigmatismo queratométrico 20 años tras retirada de suturas

A los 20 años de seguimiento tras la retirada de suturas, el astigmatismo fue de $7,29 \pm 4,21$ (0,25/16) D. Se observa un incremento en el valor absoluto de la magnitud del cilindro respecto a los controles realizados anteriormente. En el **Gráfico 10** se representa la distribución vectorial del astigmatismo en este momento del estudio.

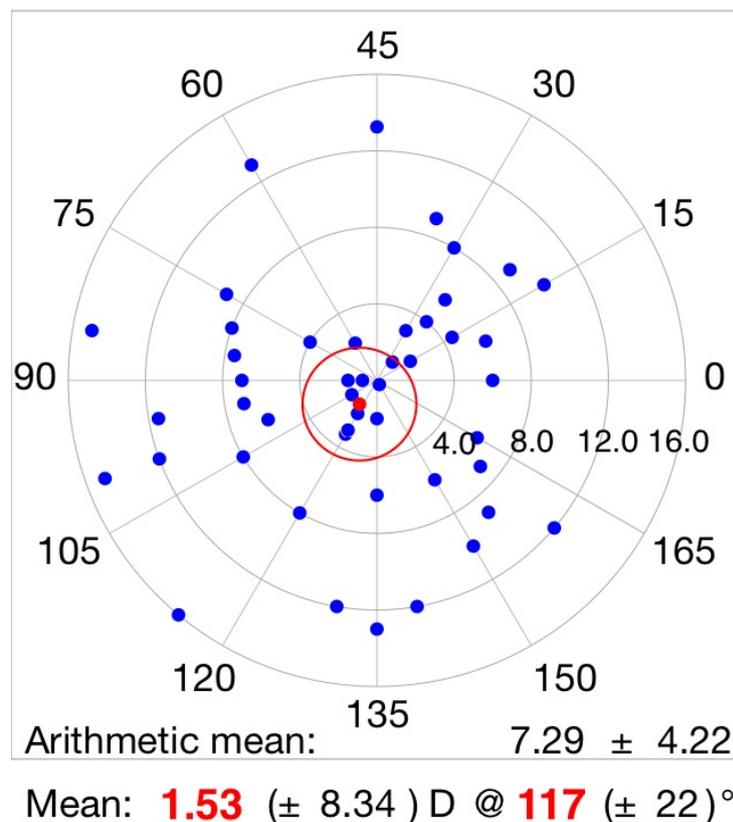


Gráfico 10. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo a los 20 años de seguimiento. Se observa un desplazamiento hacia el centro del centroide refractivo, el cual tiene un valor menor, indicando que no existe un predominio tan marcado como en controles anteriores en los ejes de los distintos vectores que componen la muestra. La elipse del área de la DE se ha vuelto más esférica, indicando que no existe un predominio mayor del astigmatismo oblicuo sobre los ASR/ACR. Escala de 4 D cada anillo.

4.1.1.9.8. Astigmatismo queratométrico 25 años tras retirada de suturas

A los 25 años de la retirada de la sutura el astigmatismo fue de $7,25 \pm 4,27$ (1/17) D, el mayor observado en todos los controles realizados. En el **Gráfico 11** se observa la distribución vectorial del astigmatismo en el último control.

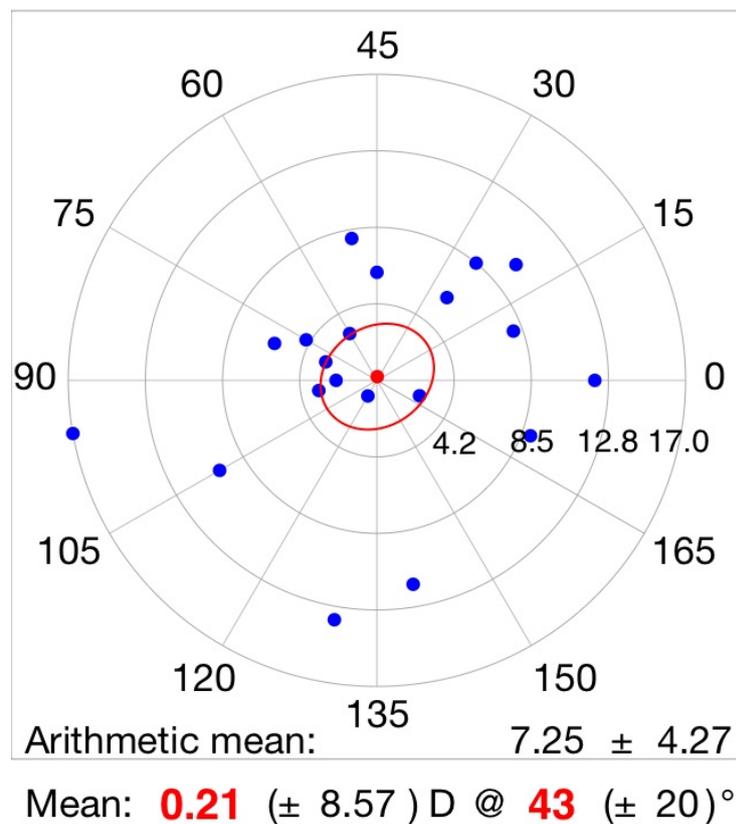


Gráfico 11. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo queratométrico medido a los 25 años de seguimiento. Se observa un centroide refractivo prácticamente neutro, indicando una distribución direccional muy homogénea de los vectores astigmáticos. Se mantiene una forma elíptica del área de la DE, indicando una mayor desviación estándar hacia los ejes de astigmatismo ASR/ACR. Escala de 4,25 D cada anillo.

4.1.1.9.9. Evolución del astigmatismo queratométrico

En la siguiente **Tabla 10** se recogen los valores del astigmatismo queratométrico en valores absolutos y los cambios vectoriales observados en cada periodo de observación tras la retirada de la sutura. Se observa el aumento progresivo en el tiempo del valor absoluto del astigmatismo queratométrico, de su DE y el desplazamiento del centroide queratométrico desde un eje de astigmatismo oblicuo hasta una posición más central y sin predominio de ningún tipo de astigmatismo a los 25 años, pasando primero por una zona de ACR a los 15 y 20 años.

Tabla 10. Valores del astigmatismo queratométrico, su desviación estándar, del centroide queratométrico y su desviación estándar y eje de posicionamiento.

	ASTIGMATISMO QUERATOMÉTRICO	DE	CENTROIDE QUERATOMÉTRICO	DE	EJE DEL CENTROIDE
Pre-operatorio (refractivo)	7,36	4,77	0,36	6,04	90
1 año	4,05	2,30	1,16	4,53	153
3 años	3,90	2,29	1,17	4,40	152
5 años	4,04	2,49	1,02	4,68	164
7 años	4,98	2,48	1,22	4,98	164
10 años	5,49	3,11	2,08	6,02	116
15 años	6,43	4,11	2,47	7,27	109
20 años	7,29	4,22	1,53	8,34	117
25 años	7,25	4,27	0,21	8,57	43

Si representamos mediante un gráfico acumulativo de distribución de frecuencias (**Gráfico 12**) la evolución del astigmatismo entre los valores iniciales (1 año tras la retirada de suturas y el astigmatismo final, medido en la última visita realizada de cada paciente), observamos un incremento en el valor del astigmatismo final.

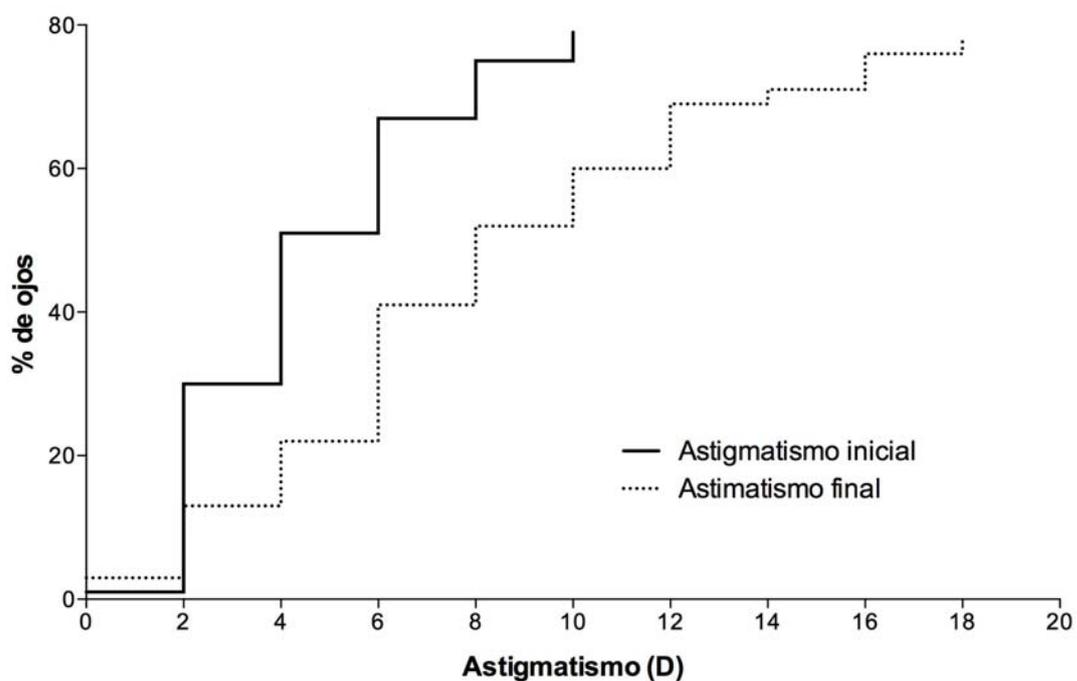


Gráfico 12. Gráfico acumulativo de frecuencias en las que se observa un incremento en el número de ojos que tienen un mayor valor de astigmatismo queratométrico en la última visita realizada.

Los valores del astigmatismo inicial y del astigmatismo final se representan vectorialmente para valorar la presencia de cambios en el centroide queratométrico en ambos momentos del estudio y la dirección del cambio en el **Gráfico 13**.

□

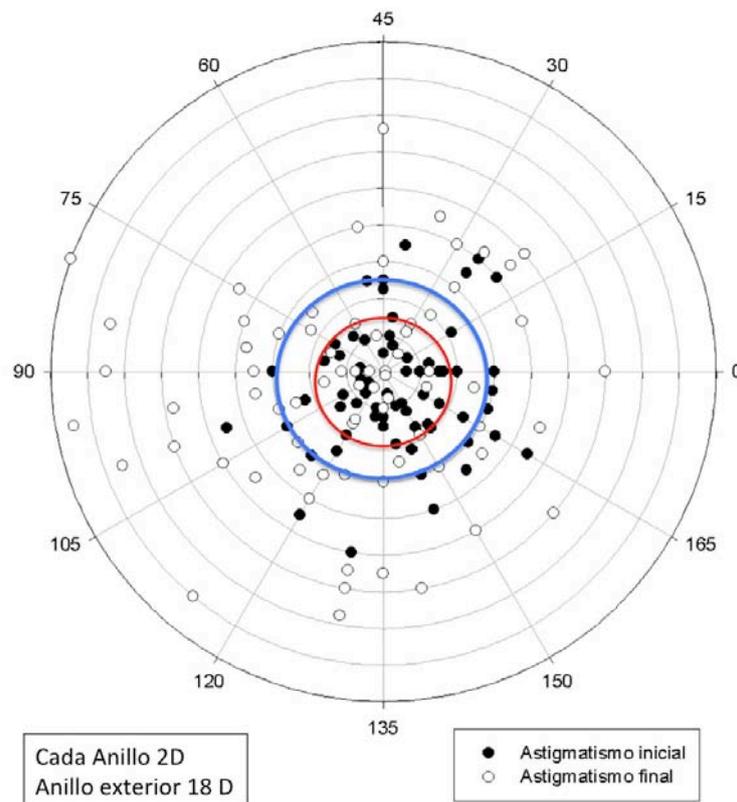


Gráfico 13. Gráfico polar de ángulo duplicado de los valores astigmatismo inicial y final. El centroide queratométrico del astigmatismo final fue de $0,32 \pm 5,76$ a 0° , con un factor de forma $\rho=0,80$, y el centroide queratométrico del astigmatismo inicial fue de $0,40 \pm 3,27$ a 90° . El área de la DE del astigmatismo inicial es prácticamente la mitad del área de la DE del astigmatismo final. No se observa una tendencia al cambio de dirección astigmática aunque hay menos astigmatismo oblicuo al inicio del estudio.

4.1.1.9.10. Tipos de astigmatismo queratométrico inicial y final

En la visita de control realizada un año tras la retirada de las suturas se observó un astigmatismo oblicuo en 26 ojos (32,5%), ASR en 32 ojos (40%) y ACR en 22 ojos (27,5%). En la última visita realizada a cada paciente se observó un astigmatismo final oblicuo en 18 ojos (22,5%), ASR en 27 ojos (33,75%) y ACR en 35 ojos (43,75%). En el **Gráfico 14** se representan los tipos de astigmatismo inicial y final encontrados en el estudio. Se encontró un

cambio en el eje del astigmatismo menor a 10° en 21 ojos (26,25%), entre 10 y 30° en en 19 ojos (23,75%), entre 30 y 45° en 13 ojos (16,25%) y más de 45° en 27 ojos (33,75%).

□

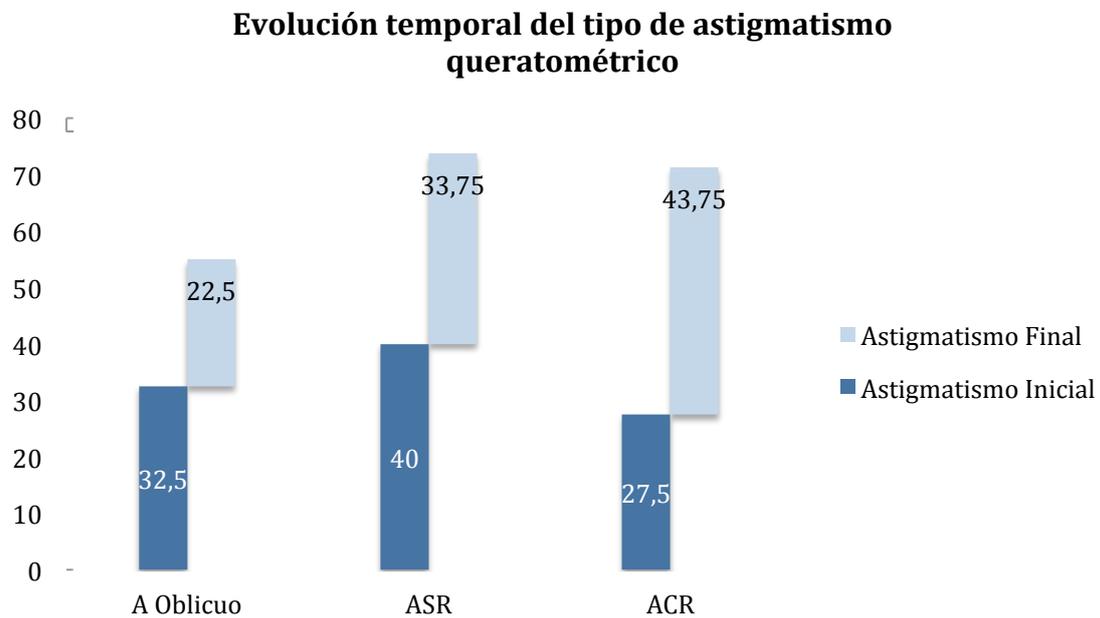


Gráfico 14. Representación del tipo de astigmatismo y su frecuencia en la consulta del primer año tras la retirada de la sutura y el astigmatismo final medido en la última visita. Se observa un incremento en el porcentaje ojos con ACR y un leve descenso en los astigmatismos oblicuo y ASR.

4.1.1.10. Evolución del astigmatismo refractivo

A continuación se presentan los resultados del astigmatismo refractivo en los periodos de 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20 y 25 años después de la retirada de la sutura continua.

4.1.1.10.1. Astigmatismo refractivo 1 año tras la retirada de suturas

El astigmatismo medido mediante el examen funcional al primer año de retiradas las suturas fue de $4,13 \pm 2.16$ (0,5/10) D. En el **Gráfico 15** se observa su distribución vectorial.

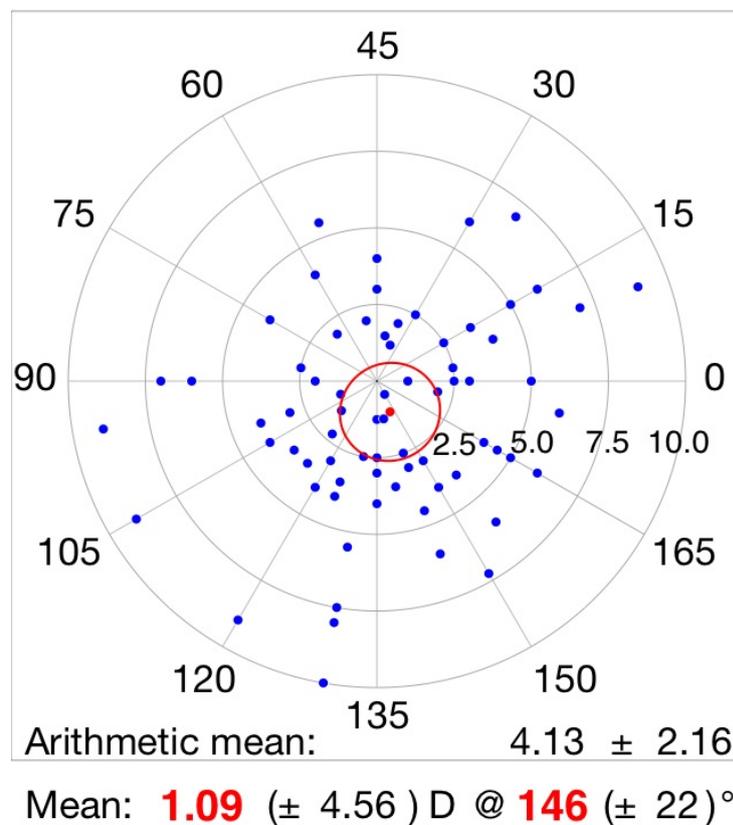


Gráfico 15. Gráfico de ángulo duplicado del astigmatismo refractivo al año de retirada las suturas. Observamos la distribución vectorial del mismo, con el centroide ligeramente desplazado hacia el eje oblicuo de 146° pero con una distribución uniforme de los vectores elipsoide muy circular con factor de forma $\rho = 1,06$). Escala de 2,5 D cada anillo.

4.1.1.10.2. Astigmatismo refractivo 3 años tras la retirada de suturas

El astigmatismo refractivo a los 3 años de retiradas las suturas fue de $4,02 \pm 2,30$ (0/11) D, observándose su distribución vectorial en la serie en el

Gráfico 16.

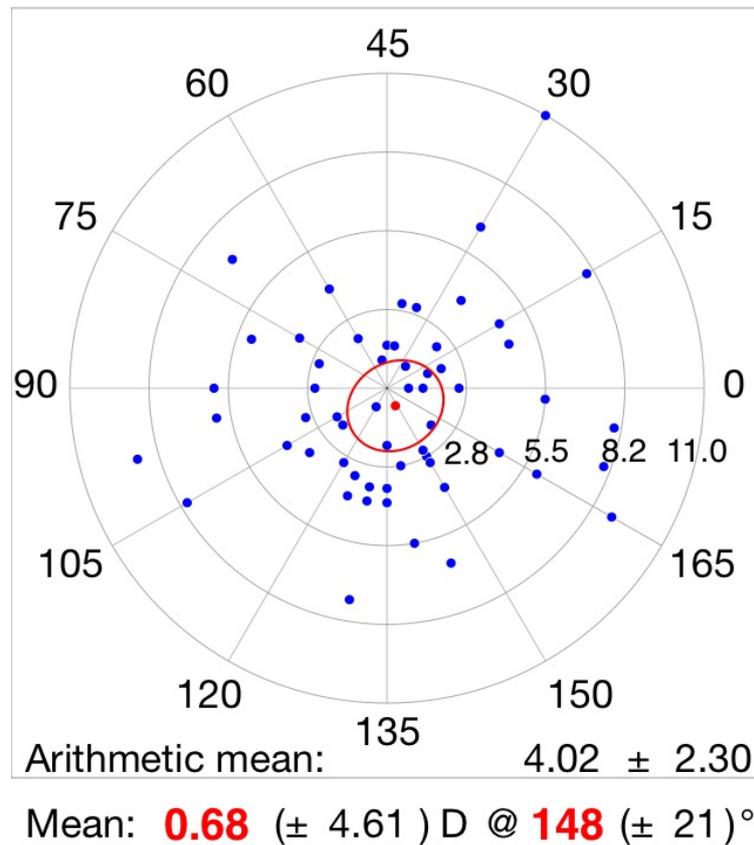


Gráfico 16. Gráfico de ángulo duplicado de la distribución vectorial del astigmatismo refractivo a los 3 años de retiradas las suturas. Se observa una distribución del centroide y de la elipse de la DE muy similar a la observada al año. Escala de 2,75 D cada anillo.

4.1.1.10.3. Astigmatismo refractivo 5 años tras la retirada de suturas

A los 5 años de retiradas las suturas el astigmatismo refractivo fue de $3,98 \pm 2,39$ (0,5/11) D, observándose su distribución vectorial en la serie en el

Gráfico 17.

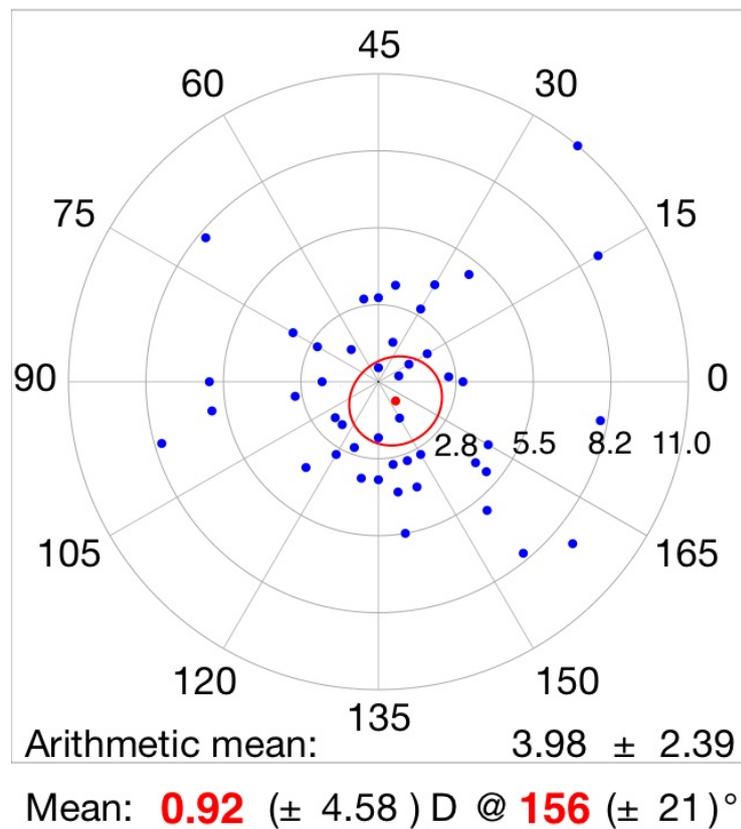


Gráfico 17. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo refractivo a los 5 años de retiradas las suturas. Se observa la práctica estabilidad respecto a los controles anteriores con la misma media vectorial y dirección aunque el elipsoide de la DE se ha vuelto ligeramente elíptico en la dirección del astigmatismo contra la regla ($\rho = 0,86$). Escala de 2,75 D cada anillo.

4.1.1.10.4. Astigmatismo refractivo 7 años tras la retirada de suturas

El astigmatismo refractivo a los 7 años de retiradas las suturas fue de $4,12 \pm 2,69$ (0,5/11) D. En el **Gráfico 18** se observa su distribución vectorial en la serie en ese momento del seguimiento.

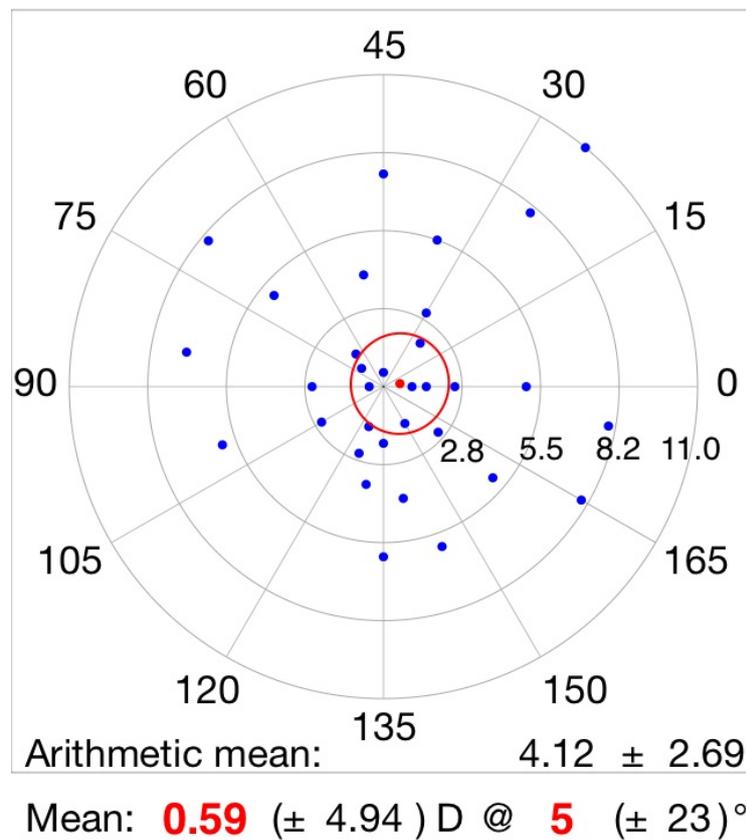


Gráfico 18. Gráfico polar de ángulo duplicado en el que se observa la distribución vectorial del astigmatismo refractivo a los 7 años de la retirada de la sutura. Se observa un centroide muy neutro y una DE con forma circular, indicando la uniformidad en la distribución por ejes del astigmatismo. Escala de 2,75 D cada anillo.

4.1.1.10.5. Astigmatismo refractivo 10 años tras la retirada de suturas

A los 10 años de retirada de las suturas se observa un astigmatismo refractivo de $5,03 \pm 3,12$ (0-13)D, distribuyéndose de forma vectorial según muestra en el **Gráfico 19**.

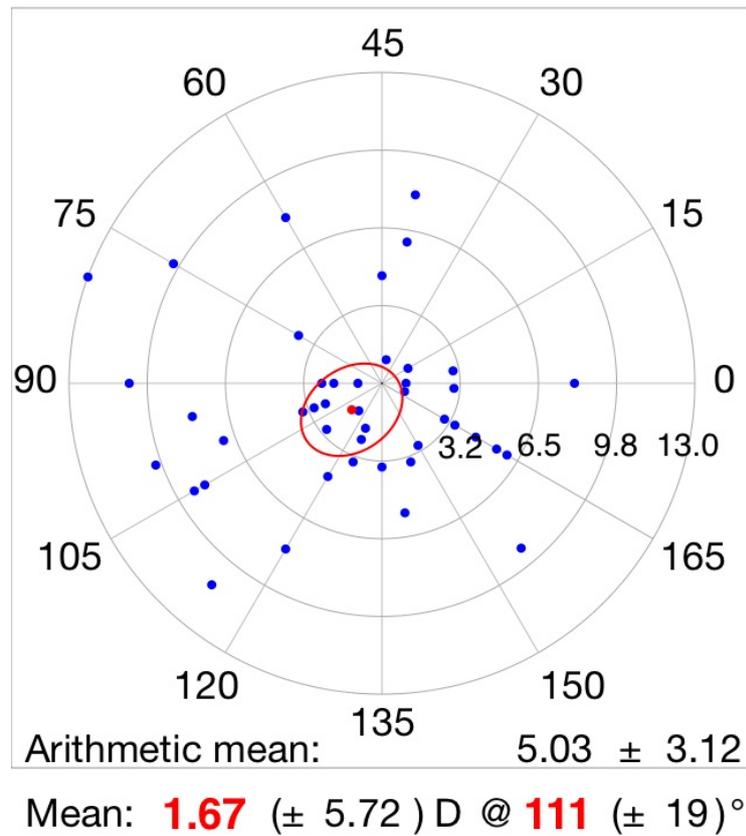


Gráfico 19. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo refractivo 10 años tras la retirada de las suturas. Se observa un desplazamiento refractivo y un aumento en la forma elipsoidal de la DE en la dirección del ACR. Escala de 3,25 D cada anillo.

4.1.1.10.6. Astigmatismo refractivo 15 años tras la retirada de suturas

Quince años después de la retirada de las suturas, el astigmatismo refractivo fue de $5,99 \pm 3.40$ (1,5/16) D según se muestra en el **Gráfico 20**.

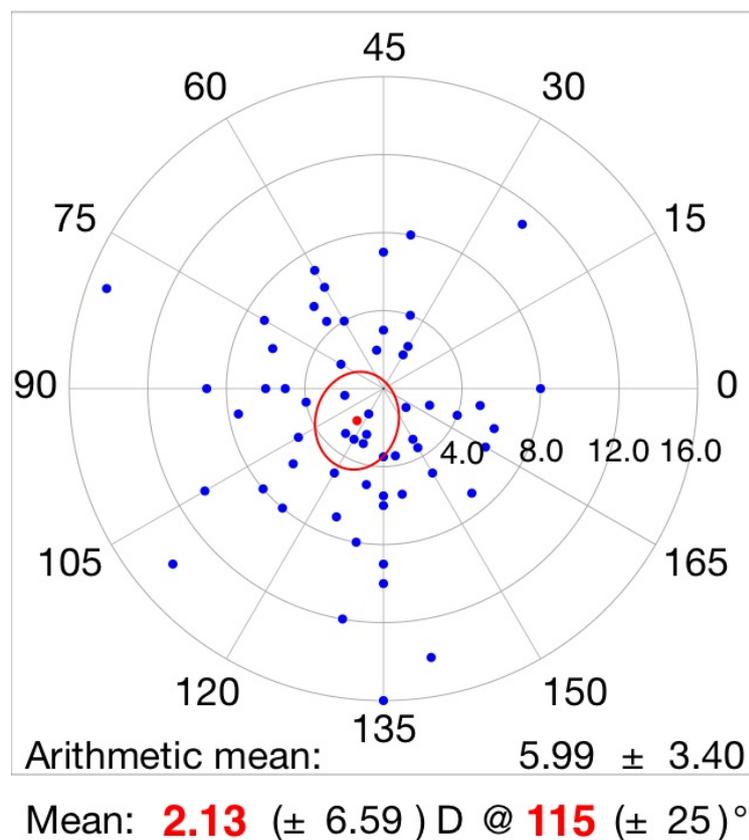


Gráfico 20. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo refractivo a los 15 años de retirada de la suturas. Se observa un incremento de la media aritmética respecto a los controles previos, con un incremento de las magnitudes, un desplazamiento del centroide hacia la zona del ACR y se mantiene la forma elíptica de la DE en el eje oblicuo. Escala de 4 D cada anillo.

4.1.1.10.7. Astigmatismo refractivo 20 años tras la retirada de suturas

A los 20 años de retirada la sutura, el astigmatismo refractivo fue de $6,98 \pm 4,17$ (0,75/16) D. La distribución vectorial del mismo se observa en el

Gráfico 21.

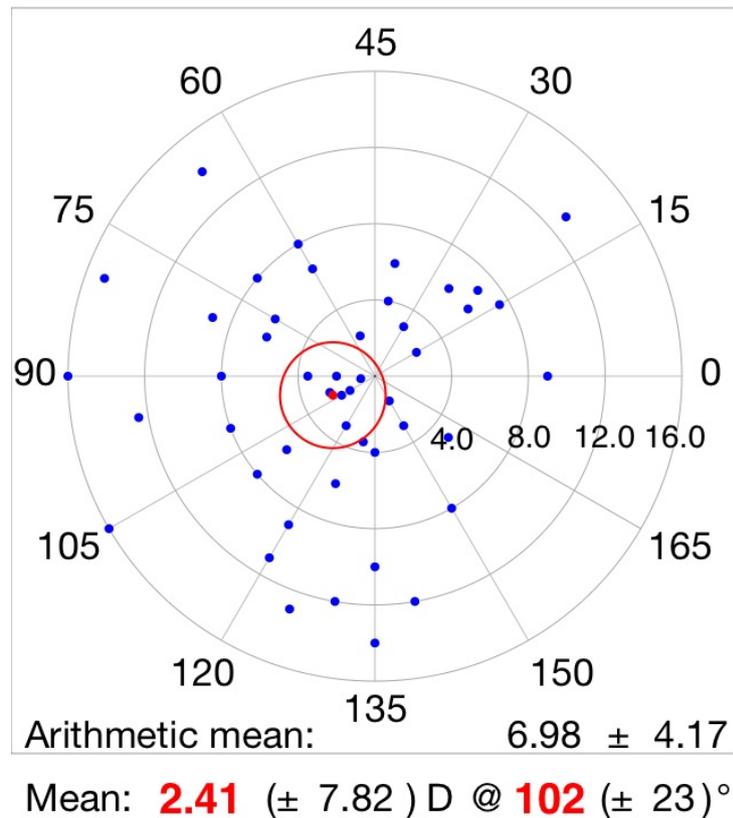


Gráfico 21. Gráfico de ángulo duplicado de la distribución vectorial del astigmatismo a los 20 años de retirada la sutura. Se observa un ligero incremento en la dirección del centroide en el eje del ACR (102°) y se observa el gran rango de magnitudes y DE respecto a los controles iniciales. Escala de 4 D cada anillo.

4.1.1.10.8. Astigmatismo refractivo 25 años tras la retirada de suturas

A los 25 años, el último control realizado en el estudio, se observa un astigmatismo refractivo de $7,39 \pm 4,60$ (1/20) D, mostrándose su distribución vectorial en el **Gráfico 22**.

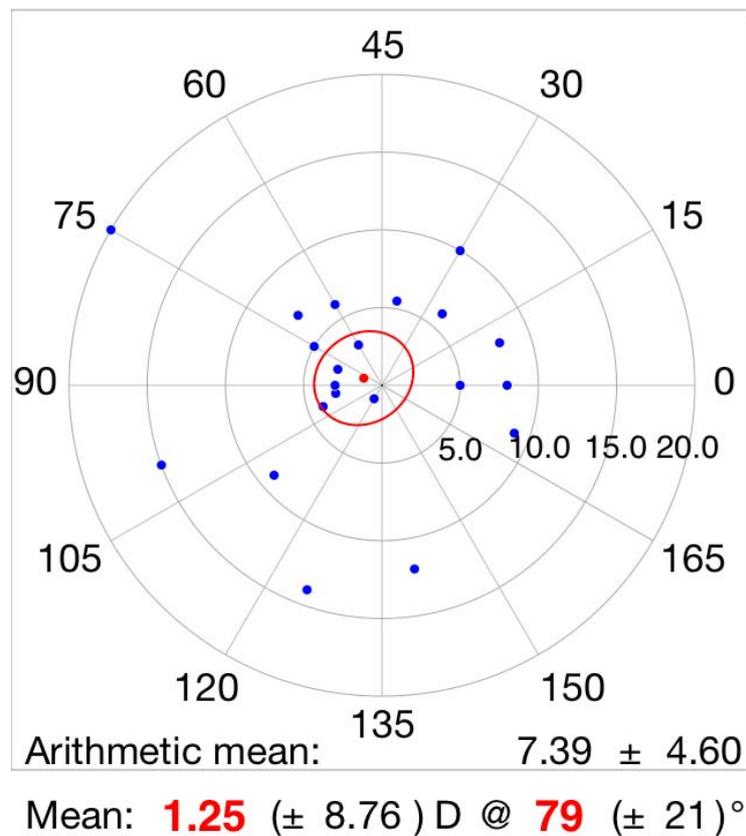


Gráfico 22. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo refractivo a los 25 años de retirada la sutura. Se observa una ligera disminución de la desviación del centroide hacia la zona del ACR, aunque las DE tanto de la media aritmética como de la vectorial son cada vez superiores, así como el rango de magnitudes máximo. Escala de 5 D cada anillo.

4.1.1.10.9. Evolución del astigmatismo refractivo

En la siguiente **Tabla 11** se recogen los valores del astigmatismo refractivo en valores absolutos y los cambios vectoriales observados en cada periodo de observación tras la retirada de la sutura. Se observa el aumento progresivo en el tiempo del valor absoluto del astigmatismo refractivo, de su DE y el desplazamiento del centroide refractivo desde un eje de astigmatismo oblicuo hasta una posición más central hacia los 7 años de seguimiento, y con predominio del ACR a los 20-25 años.

Tabla 11. Valores del astigmatismo refractivo, su desviación estándar, del centroide y su desviación estándar y eje de posicionamiento.

	ASTIGMATISMO REFRACTIVO	DE	CENTROIDE REFRACTIVO	DE	EJE DEL CENTROIDE
Pre-operatorio	7,36	4,77	0,36	6,04	90
1 año	4,13	2,16	1,09	4,56	146
3 años	4,02	2,30	0,68	4,61	148
5 años	3,98	2,39	0,92	4,58	156
7 años	4,12	2,69	0,59	4,94	5
10 años	5,03	3,12	1,67	5,72	111
15 años	5,99	3,40	2,13	6,59	115
20 años	6,98	4,17	2,41	7,82	102
25 años	7,39	4,60	1,25	8,76	79

Si realizamos un gráfico acumulativo de frecuencias del astigmatismo inicial y final (**Gráfico 23**) observamos como la distribución de frecuencias de valores de astigmatismo elevados es muy superior en las mediciones realizadas al final del seguimiento de cada caso que al principio del mismo.

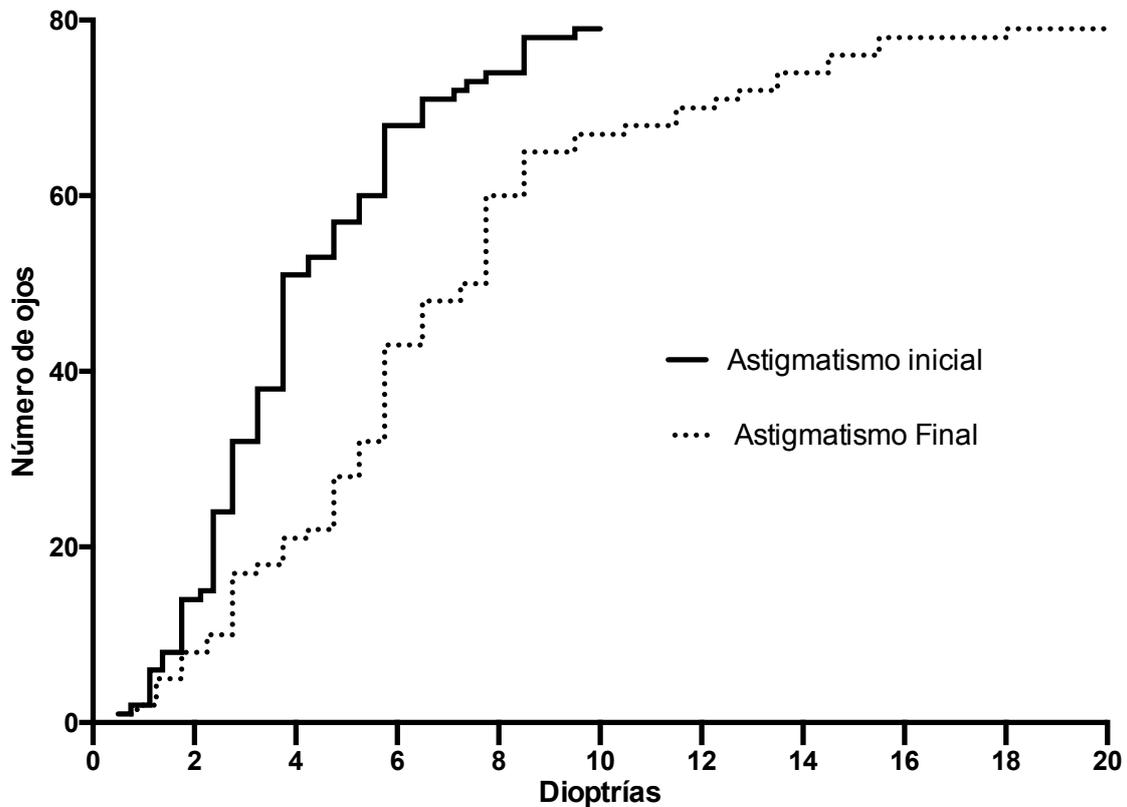


Gráfico 23. Distribución acumulativa de frecuencias de los valores de astigmatismo refractivo observados en la serie estudiada al año de retirada la sutura y en el último control realizado.

4.1.1.10.10. Tipos de astigmatismo refractivo inicial y final

En la visita de control realizada un año tras la retirada de las suturas se observó un astigmatismo oblicuo en 27 ojos (33,75%), ASR en 31 ojos (38,75%) y ACR en 22 ojos (27,5%). En la última visita realizada a cada paciente se observó un astigmatismo final oblicuo en 21 ojos (26,25%), ASR en 20 ojos (25%) y ACR en 39 ojos (48,75%). En el **Gráfico 24** se representan los tipos de astigmatismo inicial y final encontrados en el estudio.

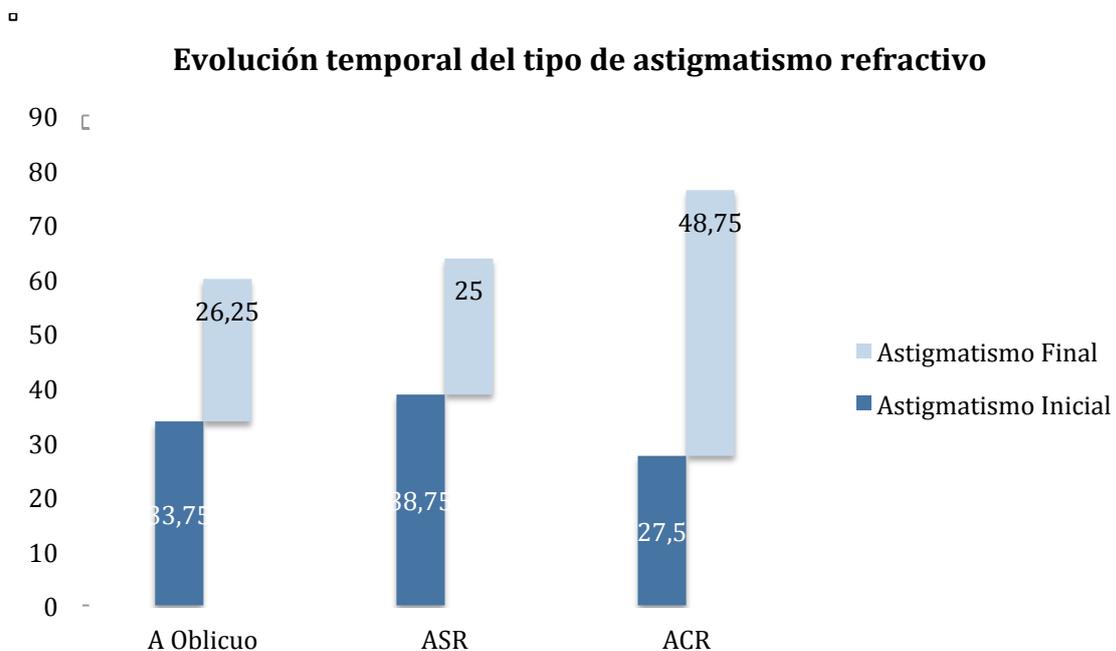


Gráfico 24. Representación del tipo de astigmatismo refractivo y su frecuencia en la consulta del primer año tras la retirada de la sutura y el astigmatismo final medido en la última visita. Se observa un incremento en el porcentaje ojos con ACR y un leve descenso en los astigmatismos oblicuo y ASR.

4.1.1.11. Hallazgos biomicroscópicos

Se realizó una lectura de la descripción del último examen biomicroscópico realizado en cada uno de los ojos estudiados en la Historia Clínica. Asimismo se evaluaron las fotografías del segmento anterior del paciente, tanto en el polo anterior como en la fotografía con hendidura, si éstas fueron realizadas en el último control. En algunos casos que se han seguido hasta la actualidad se han podido obtener exámenes mediante tomografía de coherencia óptica de la córnea. Mediante estos exámenes se anotó en la base de datos si se observaron alguno de los siguientes hallazgos:

- Adelgazamiento de la córnea periférica (**Figuras 63, 64 y 65**) o de la unión injerto receptor
- Dehiscencia intraestromal de la unión injerto receptor (**Figura 66**).
- Separación de membranas de Bowman donante-receptor (**Figuras 67 y 68**).
- Presencia de hallazgos compatibles con queratocono en el injerto donante.

En 21 de 80 (26,25%) ojos se describió la presencia biomicroscópica de adelgazamiento en la córnea periférica receptora o en la unión injerto-receptor. En ningún ojo de los 80 estudiados se observaron signos de queratocono en el injerto.

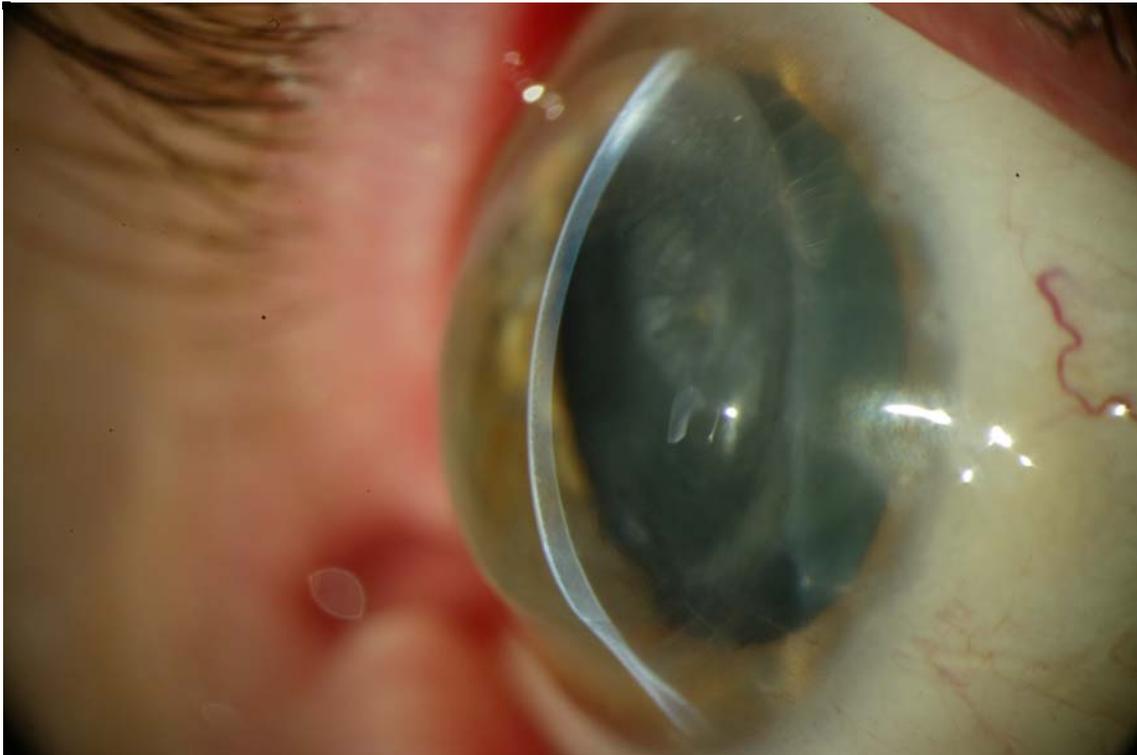


Fig. 63.- Adelgazamiento de la córnea periférica inferior con injerto de espesor normal.



Fig. 64.- OCT del adelgazamiento de la córnea periférica inferio-nasal con injerto de espesor normal.

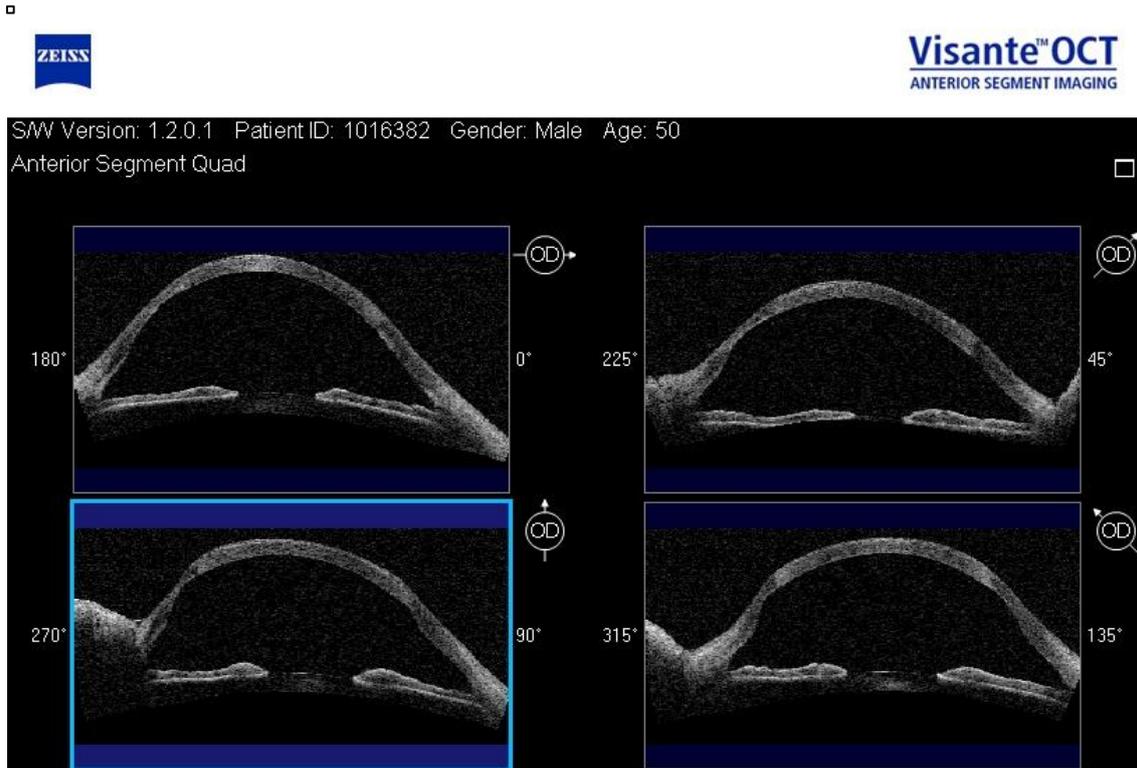


Fig. 65.-Adelgazamiento de la córnea periférica inferior con marcada ectasia generalizada de toda la córnea, mientras el injerto mantiene un espesor normal.

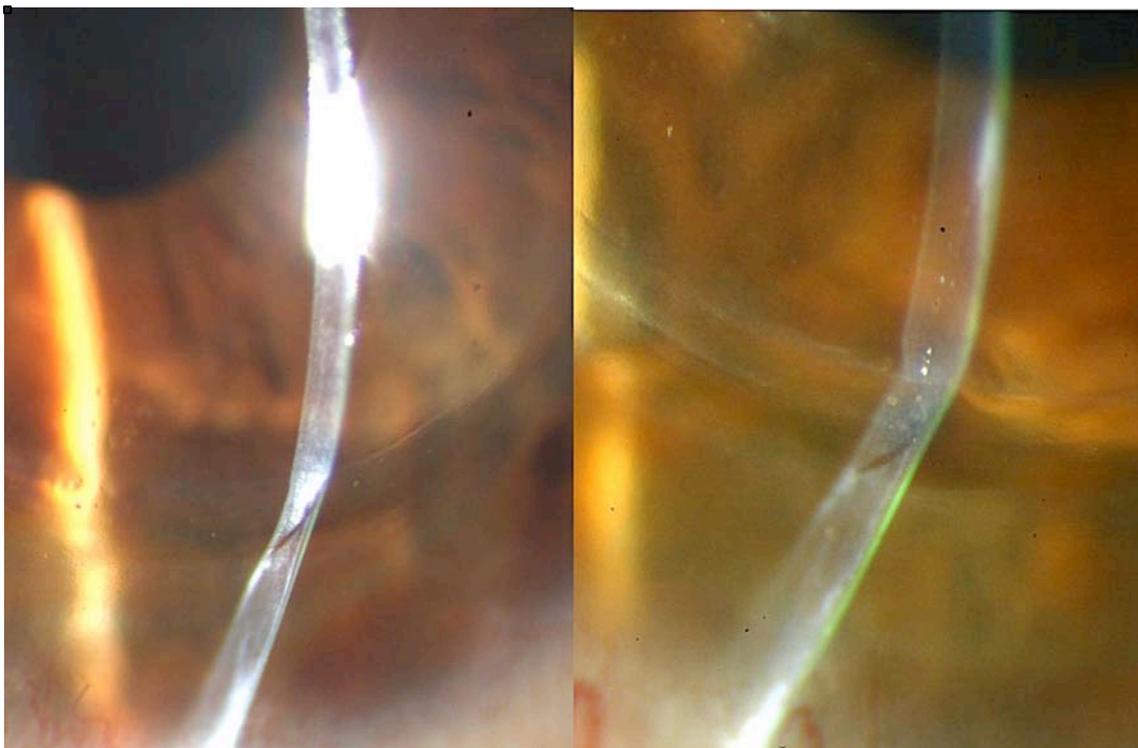


Fig. 66.- Dehiscencia intraestromal en la unión injerto-receptor.

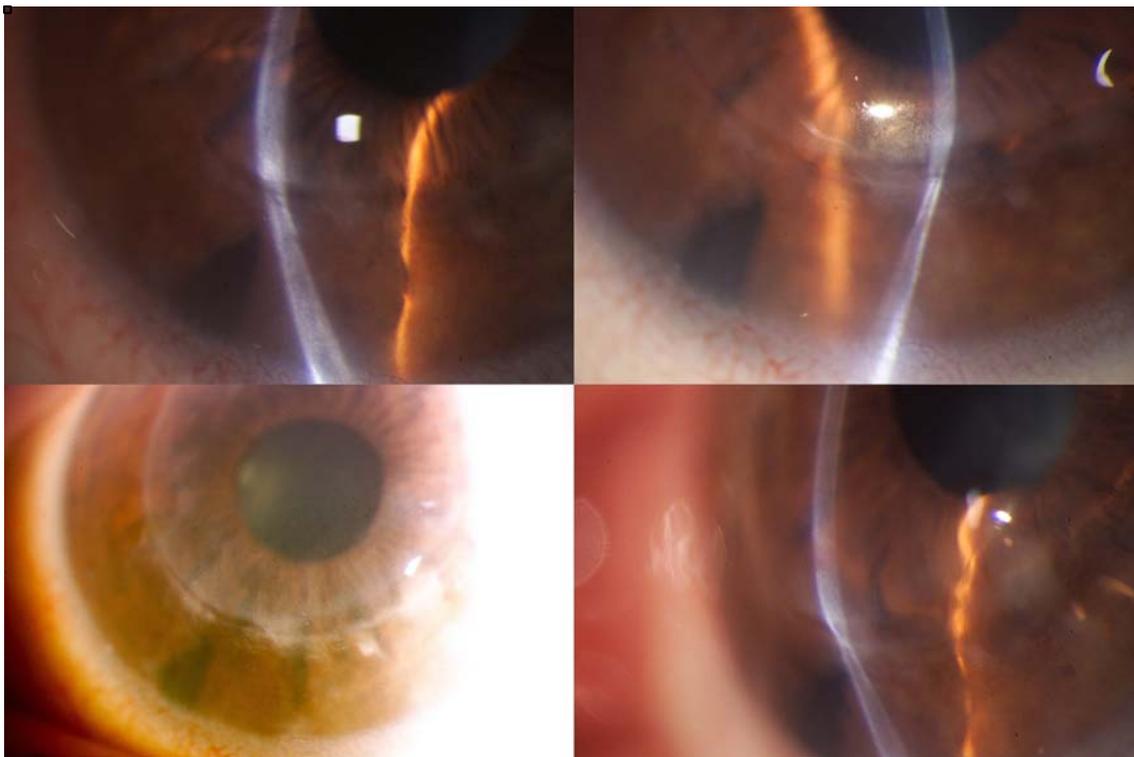


Fig. 67.- Adelgazamiento corneal periférico con separación de la membrana de Bowman del donante entre las 3 y 8 horas.

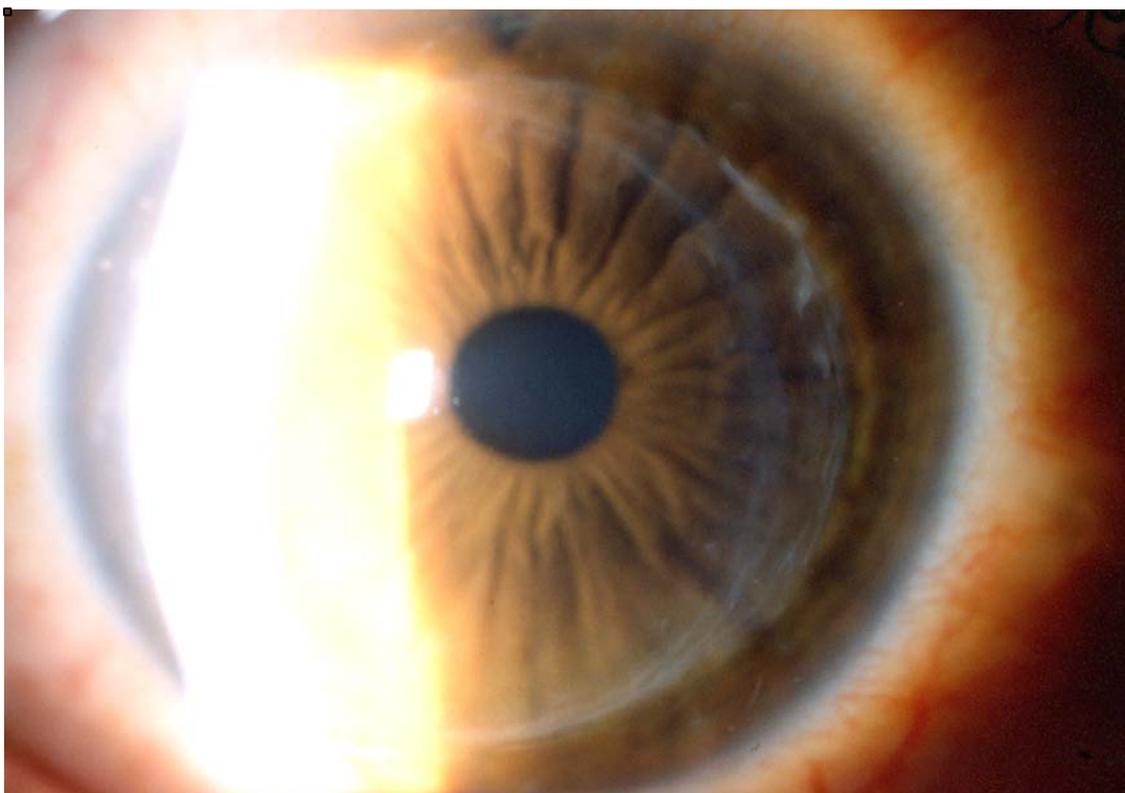


Fig. 68.- Separación evidente de la m. de Bowman de 11:30 a 5 por elongación de la cicatriz.

4.1.1.12. Hallazgos topográficos

Se obtuvieron los registros topográficos de los pacientes que fueron seguidos hasta la introducción de dicha tecnología en el Centro de Oftalmología Barraquer. En total se pudo realizar un examen topográfico a 27 pacientes. En ellos se observó la presencia y magnitud del astigmatismo, su regularidad, las curvaturas de la cara anterior y posterior y la paquimetría. En los casos con astigmatismo elevado (**Figura 69**) se observó la presencia de un desplazamiento inferior de las zonas de mayor curvatura, tanto en la cara anterior como en la cara posterior corneal,, un patrón en el mapa queratométrico similar al que aparece en la degeneración marginal pelúcida, y un adelgazamiento inferior en el mapa paquimétrico en la zona correspondiente a la ectasia.

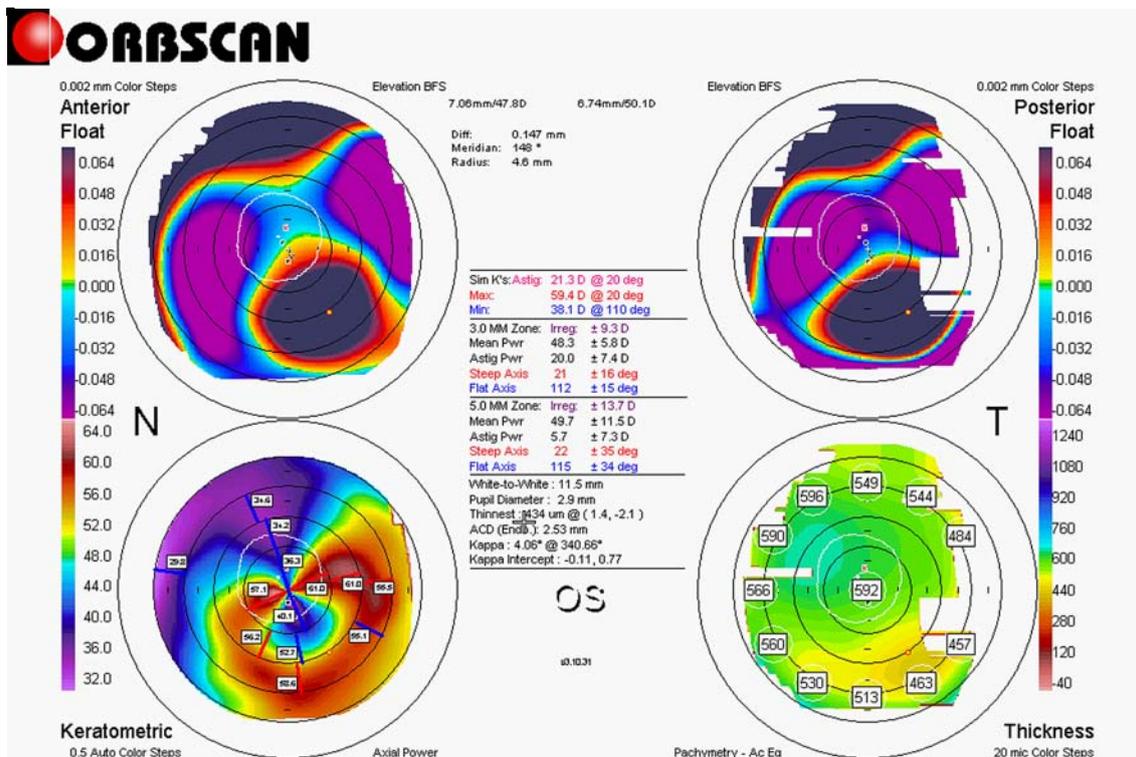


Fig. 69.-Topografía de un paciente con astigmatismo progresivo tras queratoplastia por queratocono que presenta 21.3 D de cilindro, patrón refractivo tipo degeneración marginal pelúcida, ectasia anterior y posterior inferior y adelgazamiento sectorial en la zona de la unión injerto-receptor inferior.

4.1.1.13. Hallazgos histopatológicos

Se recogió en la base de datos cuántos ojos requirieron cirugía de resección en cuña al terminar el estudio y se procedió al estudio histopatológico de los especímenes del tejido resecado para valorar la presencia de hallazgos compatibles con queratocono. En total se practicó dicha cirugía en 7 ojos de 7 pacientes. En los especímenes examinados (**Figura 70**), el estudio anatomo-patológico demostró hallazgos como ausencia de la m. de Bowman, invaginaciones o roturas de la misma, crecimiento epitelial en el estroma y adelgazamiento estromal.

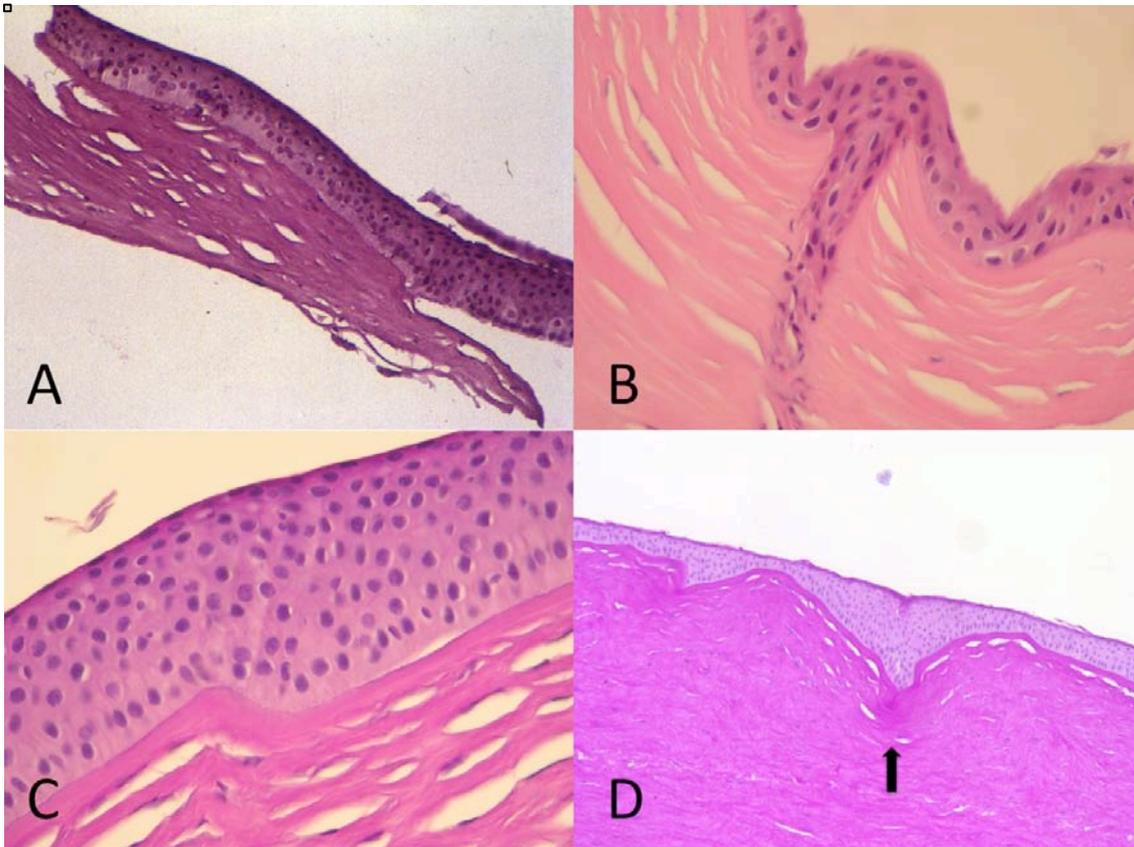


Fig. 70.-A. Ausencia completa de la m. de Bowman. **B.** Rotura en la m. de Bowman con invasión epitelial del estroma **C.** Área de hiperplasia epitelial con pliegue en la m. de Bowman **D.** Áreas de hiperplasia alternando con zonas de hipoplasia epitelial con fibrosis debajo de la m. de Bowmann en una invaginación de la misma (flecha). Hematoxilina-eosina; diversos aumentos.

4.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

4.2.1. Análisis vectorial

Para evaluar el cambio observado en el astigmatismo durante todo el periodo de observación del estudio se ha procedido a realizar el análisis vectorial de los cambios astigmáticos observados en la serie de pacientes estudiada siguiendo el método descrito por Holladay y descrito en el apartado de Fundamentos de esta tesis. Para ello se ha realizado el cálculo del vector diferencial (DV) entre el astigmatismo inicial (astigmatismo observado como mínimo un año después de retiradas completamente todas las suturas) y el astigmatismo final (la última visita que se realizó al paciente).

4.2.1.1. Cálculo del vector diferencial

El resultado del cálculo vectorial del vector diferencial de todos los pacientes incluidos en el estudio se puede observar en el **Gráfico 25**. La media absoluta del DV fue de $7,17 \pm 4,35$ (0/18,33) D. En la **Tabla 12** se recogen los valores individuales del astigmatismo inicial, final sus respectivas magnitudes y ejes, así como las coordenadas cartesianas x e y empleadas para los cálculos.

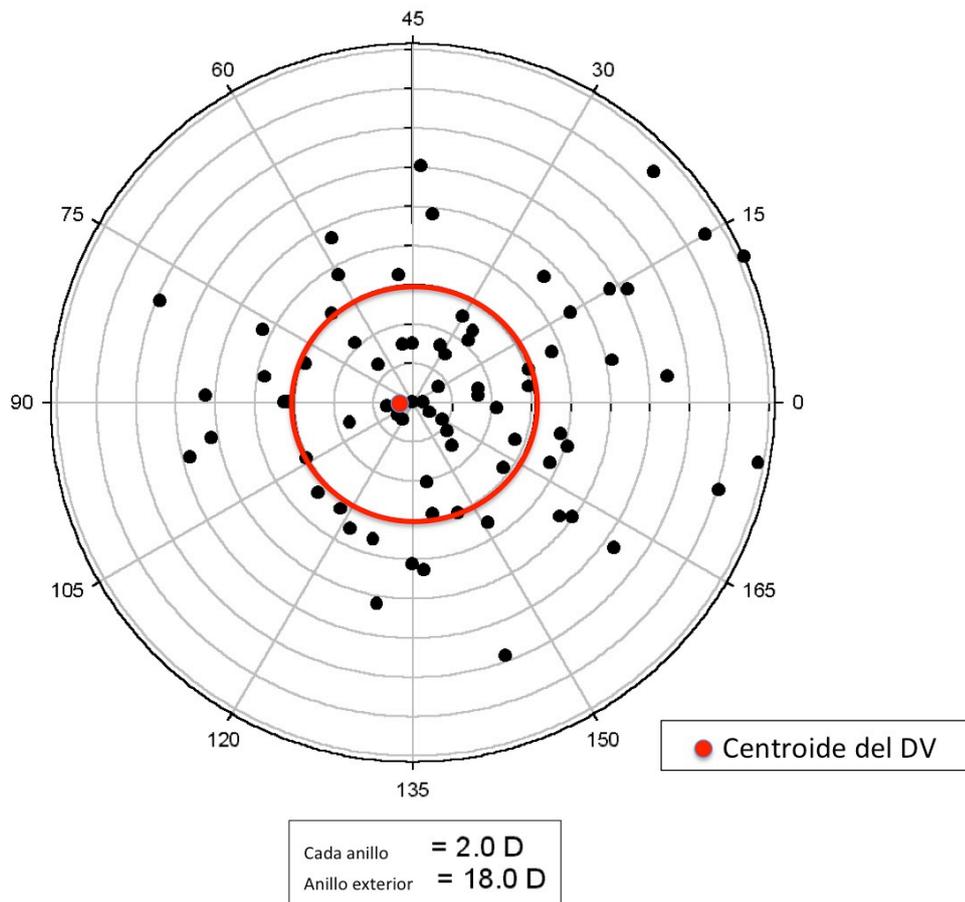


Gráfico 25. Representación en gráfico de ángulo duplicado del vector diferencial (DV) entre el astigmatismo queratométrico inicial y el final. El centroide queratométrico de dicho vector en la serie fue de $0,63 \times 90^\circ \pm 5,94$, $p:1,03$, factor de forma prácticamente circular, lo cual indica que existe una distribución uniforme entre el astigmatismo oblicuo y el ASR/ATR. No se observa ninguna tendencia en el cambio vectorial en una dirección concreta.

Tabla 12. Valores de las magnitudes y ejes de los astigmatismos queratométricos iniciales y finales, el DV calculado y las coordenadas cartesianas de dicho vector empleadas para los cálculos.

EJE 1 AÑO	CIL QUER 1 AÑO	EJE FINAL	CIL QUER FINAL	DV	EJE	X	Y
120	4,00	140	12,00	9,3	58	1,303125222	2,200950958
0	1,25	160	7,00	6,1	66	6,091399442	0,323809882
15	1,50	105	10,00	11,5	15	1,773891674	-11,36236368
105	2,50	130	13,50	12,05	44	12,04244807	0,426549548
165	9,00	35	9,00	13,75	145	7,733397743	11,36912747
135	2,50	160	7,00	5,75	80	-5,609868549	1,261695236
15	4,25	170	2,50	3,26	32	1,277454571	2,999284885
65	2,50	95	3,25	2,95	28	2,516999318	-1,538575456
40	7,00	60	3,00	5,08	30	-4,838257941	-1,548437955
170	6,00	90	2,25	8,15	172	-0,035823765	-8,149921267
0	4,00	45	6,00	7,21	151	6,620732835	2,854819912
150	4,00	170	9,00	6,47	90	-3,872036647	-5,183457553
30	2,50	10	8,00	6,29	90	-3,764313834	-5,039250079
110	3,00	165	6,00	7,57	85	7,100620274	2,624136378
165	5,00	70	5,00	9,96	162	-9,110712572	-4,024489586
0	2,50	25	8,50	7,15	122	3,593378219	-6,18143454
165	3,50	140	11,50	9,63	42	-6,548626263	7,060622782
135	2,00	120	2,50	1,54	17	-1,306798223	0,814787337
0	6,00	95	7,00	12,95	3	12,43420521	-3,618430702
40	3,00	80	18,00	17,73	175	-5,02881804	-17,00187899
90	6,00	90	15,00	11,59	97	8,249714816	-8,140657556
45	4,50	95	17,00	18,33	12	7,775201204	-16,59925138
40	2,00	75	4,50	4,25	178	-2,296176995	-3,576320904
150	2,50	110	6,00	6,09	8	-5,832146235	-1,753331198
115	2,25	115	7,00	4,75	25	4,583588635	-1,246280555
175	6,00	125	6,00	9,19	15	1,417570824	-9,080010625
0	6,00	95	7,00	12,95	3	12,43420521	-3,618430702
145	6,00	150	10,00	4,22	67	-1,957357827	3,738602725
120	5,00	130	11,00	6,53	48	-1,178210834	6,422827978
120	9,00	140	5,00	6,09	104	4,830088983	3,709223695
115	6,00	135	11,00	7,48	60	6,09007366	4,342971658
145	2,00	85	15,00	16,09	172	-0,070724463	-16,08984456
155	7,00	130	12,00	9,22	22	9,218555306	0,163211749
105	6,00	175	5,00	10,34	95	0,685612915	10,31724454
130	2,50	120	6,50	4,24	24	-2,714211999	-3,257399764
5	2,50	45	6,00	6,09	146	-6,004140902	1,019015224
45	1,00	135	2,00	3	45	-1,344220848	2,681989991
35	1,50	30	8,00	6,53	118	-6,062844614	-2,425451544

EJE 1 A	CIL QUER 1A	EJE FINAL	CIL QUER FINAL	DV	EJE	X	Y
50	5,00	0	12,00	13,78	79	8,344174117	10,96645605
50	5,00	50	2,00	3	50	2,586956617	-1,519096923
150	2,00	120	1,00	1,73	165	-1,714773962	-0,229020219
0	2,00	105	1,50	3,38	6	2,852226381	-1,813616463
35	1,50	80	3,00	3,35	3	3,21657046	-0,936041919
145	8,00	100	5,00	9,43	161	0,12491549	9,429172611
155	4,00	30	3,00	5,76	140	-5,30921998	-2,233782264
165	7,00	165	6,00	1	165	-0,991198822	-0,132381629
150	3,50	75	9,00	12,41	160	11,21498044	-5,313408863
100	9,00	150	4,00	10,46	89	-5,014929488	9,179438013
115	1,50	80	6,00	5,67	162	-5,186520109	-2,291049794
130	2,00	120	3,25	1,53	16	1,276361742	0,843682822
150	0,25	85	7,50	7,66	174	-5,775042968	5,032343264
85	1,25	95	11,50	10,33	6	8,717011394	-5,542798243
80	2,50	80	8,00	5,5	170	4,178175705	3,576709071
140	1,25	100	6,00	5,91	4	-0,8599052	5,847107238
130	10,00	150	6,00	6,64	112	-3,878984095	-5,389163423
0	3,25	30	2,50	2,95	156	-1,637510272	-2,453784854
45	5,00	25	1,25	4,12	140	-3,797567069	-1,597774814
25	8,00	110	9,00	16,94	22	16,93734565	0,299870611
85	3,25	100	15,00	12,29	14	-11,8304261	3,329432138
0	3,00	0	2,50	0,5	0	0,5	0
135	3,00	90	7,00	7,62	168	-7,533963614	1,141837232
25	7,00	20	10,00	3,34	99	-3,329407507	-0,265792496
60	2,00	60	3,00	3	60	2,442542912	1,741833553
155	3,75	75	9,00	12,59	162	-11,51645294	-5,087181113
120	8,00	120	8,00	0	120	0	0
135	3,00	135	6,00	3	45	-1,344220848	2,681989991
110	1,00	50	8,00	8,54	137	-6,63273613	-5,379443413
100	4,50	100	12,00	7,5	10	3,060615464	6,84708938
140	1,50	90	1,50	2,3	160	2,078521758	-0,984757485
120	4,00	120	3,00	1	120	0,325781306	0,945445155
45	5,00	45	13,25	8,25	135	8,121151093	-1,452379058
80	2,50	90	0,75	1,81	76	0,649870159	1,689310148
20	8,00	20	9,00	1	110	0,996085171	0,088398712
145	6,00	25	6,00	10,39	130	-7,586717293	7,098860523
165	2,50	0	0,12	2,58	66	2,576362387	0,136955655
160	6,00	115	16,00	17,09	15	2,636157279	-16,88546046
145	4,50	160	12,00	8,41	77	-8,393862007	-0,520750036
140	4,00	25	4,00	7,25	127	-6,467134092	3,276992011
100	1,25	150	0,25	1,32	94	1,161207864	-0,627691243
75	3,00	90	6,00	3,72	12	1,577945907	-3,368751507

4.2.1.2. Grupos de astigmatismo progresivo/no progresivo

En un 70% de los ojos estudiados (56) la magnitud del vector diferencial fue superior a 6 D. Se ha dividido el grupo de ojos estudiado en dos subgrupos: uno definido como grupo de pacientes con astigmatismo progresivo y otro como grupo de pacientes con astigmatismo no progresivo (**Gráfico 26**). Se ha definido como astigmatismo progresivo aquel en el cual el DV entre el astigmatismo final y el inicial es superior a 6 D o superior a 4 D en el mismo eje $\pm 20^\circ$. En el grupo progresivo, el valor absoluto medio del DV fue de $9,10 \pm 3,65$ (4,12/18,33) D. En el grupo de astigmatismo no progresivo, el valor absoluto medio del DV fue de $2,60 \pm 1,54$ (0/5,76) D.

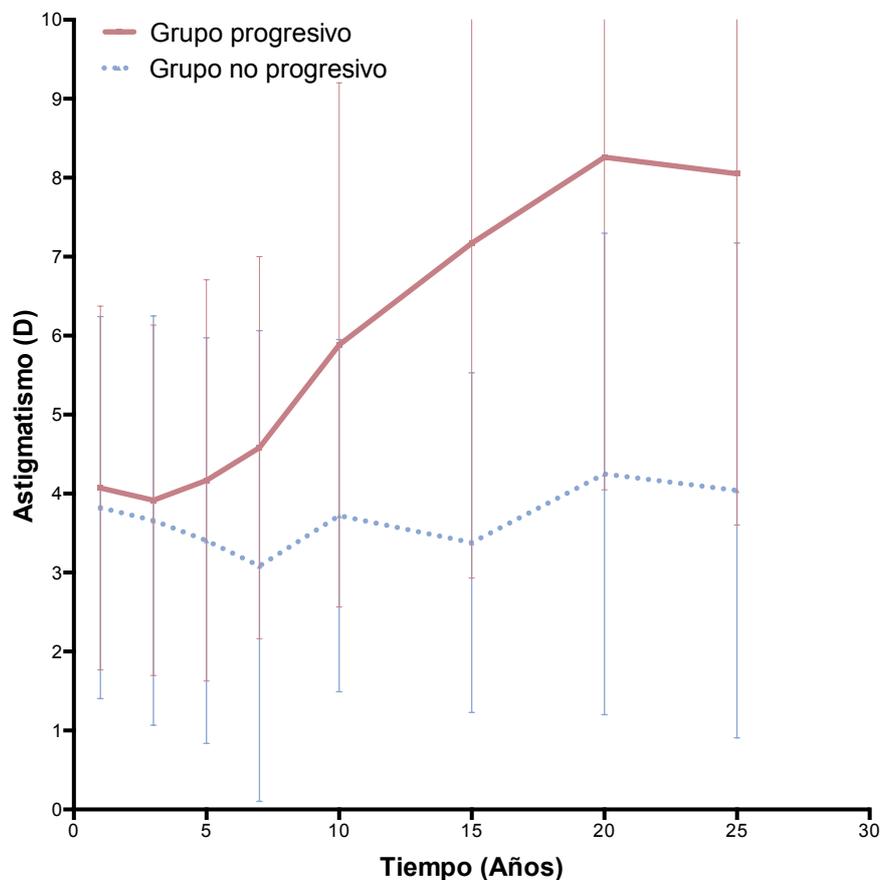


Gráfico 26.- Se observa el incremento progresivo en el tiempo del astigmatismo en el grupo progresivo respecto al grupo no progresivo.

4.2.1.3. Análisis de diferencias entre grupos

4.2.1.3.1. Vector diferencial

Se encontraron 56 ojos (70%) en los que se observó un astigmatismo progresivo, según el criterio definido anteriormente y 34 ojos (30%) en los que no (**Gráfico 27**). Si realizamos un análisis comparativo de las medias del DV de ambos grupos mediante la *t* de Student se obtiene una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

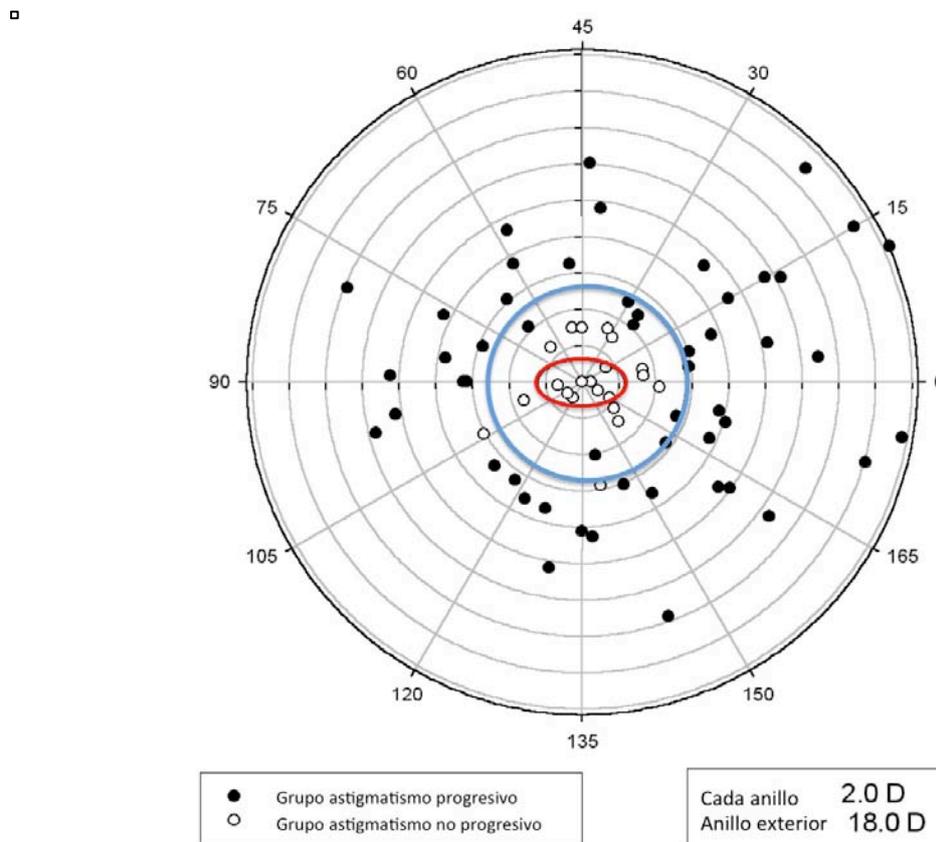


Gráfico 27.- Gráfico polar de ángulo duplicado de los DV de los grupos de astigmatismo progresivo y no progresivo. El centroide para el grupo no progresivo fue $+0,38 \pm 2,12 \times 179^\circ$, $\rho = 0,58$. El centroide para el grupo progresivo fue $0,76 \pm 6,88 \times 178^\circ$, $\rho = 1,01$. El factor de forma es elíptico en el grupo no progresivo y circular en el grupo progresivo, indicando una mayor incidencia de DV oblicuos en el grupo progresivo.

4.2.1.3.2. Magnitud del astigmatismo

Si estudiamos estadísticamente las diferencias en el valor absoluto del astigmatismo entre ambos grupos, se observa que empiezan a ser estadísticamente significativas a partir de los 10 años de seguimiento. **(Tabla 13).**

Tabla 13. Se ha tabulado la media y DE del valor absoluto del astigmatismo queratométrico para cada grupo y tiempo de seguimiento. Asimismo se observa el resultado del test t de Student para datos no apareados para comparar ambos grupos en cada momento de seguimiento, observándose una diferencia significativa a partir del décimo año de seguimiento (representado por el valor de t en números rojos).

AÑOS	GRUPO PROGRESIVO		GRUPO NO PROGRESIVO		Valor de p
	Media	DE	Media	DE	
1	4,0700	2,3050	3,822	2,4200	0,6668
3	3,9170	2,2190	3,6590	2,5700	0,7177
5	4,1660	2,5430	3,4050	2,5700	0,4109
7	4,5830	2,4190	3,0833	2,9800	0,3018
10	5,8840	3,3200	3,7220	2,2300	0,0407
15	7,1700	4,2400	3,3800	2,1500	0,0002
20	8,2600	4,2100	4,2500	3,0500	0,0007
25	8,0500	4,4600	4,0400	3,1320	0,0036

4.2.1.3.3. Tipo de astigmatismo

En el grupo de pacientes con astigmatismo progresivo se encontró un 42,8% de ojos con astigmatismo ACR, 26,7% de ASR y un 30,3 % de astigmatismo oblicuo al final del estudio. En el grupo de astigmatismo no

progresivo, el porcentaje de ACR fue de 41,6%, de ASR de un 41,6% y oblicuo en un 16,6%. En el **Gráfico 28** se representan los valores del tipo de astigmatismo final de ambos grupos.

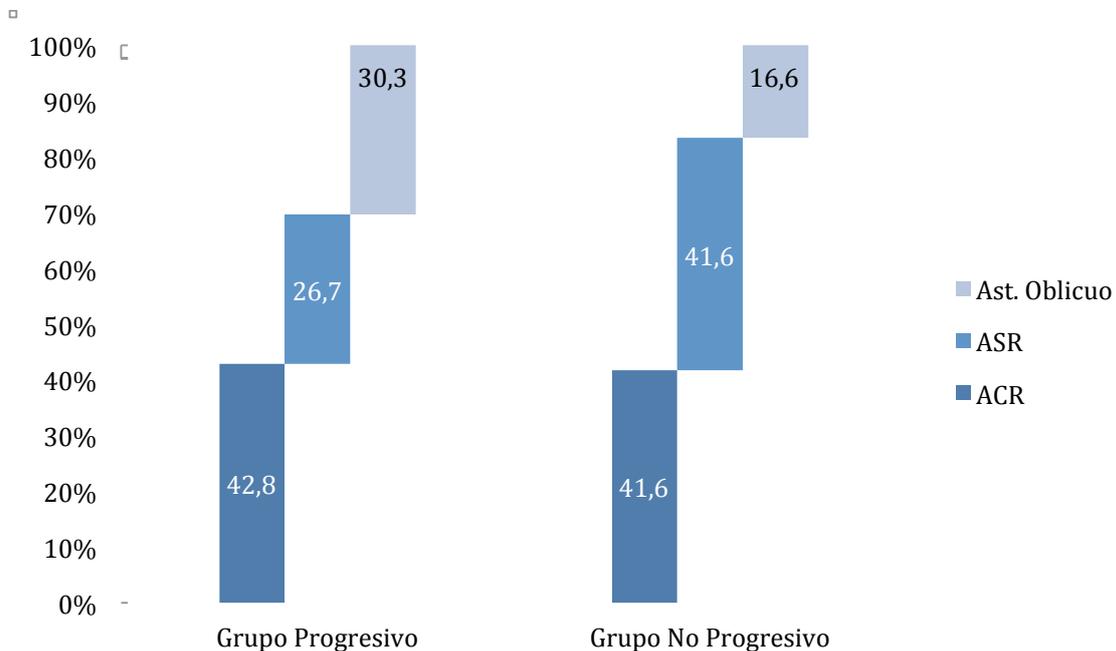


Gráfico 28. Representación del tipo de astigmatismo según el eje en ambos grupos al final del estudio. Se observa un mayor porcentaje de astigmatismo oblicuo en el grupo de ojos con astigmatismo progresivo y un mayor porcentaje de ASR en el grupo no progresivo.

Realizamos también un test de correlación de Pearson para valorar si existía correlación entre el eje pre-operatorio del astigmatismo y el eje del astigmatismo final, encontrando una $r: 0,39$; $r^2: 0,1591$ ($p: 0,0008$).

4.2.1.4. Analisis de factores

Se han estudiado diversos factores que podrían influir en el resultado del astigmatismo queratométrico final:

4.2.1.4.1. Bilateralidad de la cirugía

En 22 pacientes la cirugía se realizó en ambos ojos. Se realizó un test *t* de Student para valorar si existían diferencias en el valor del astigmatismo queratométrico final entre el primer y el segundo ojo operado en cada paciente. Se obtuvo un valor de *p*: 0,8993 con una media de la diferencia entre ambos ojos de $0,16 \pm 4,86$ D. Asimismo se estudió si existía correlación entre el cambio astigmático observado en cada ojo de cada paciente, el cual se representa por el vector diferencial DV, mediante un test de correlación de Spearman, no obteniéndose un resultado estadísticamente significativo ($r = 0,2226$, $p = 0,3423$). Los resultados se representan en el **Gráfico 29**.

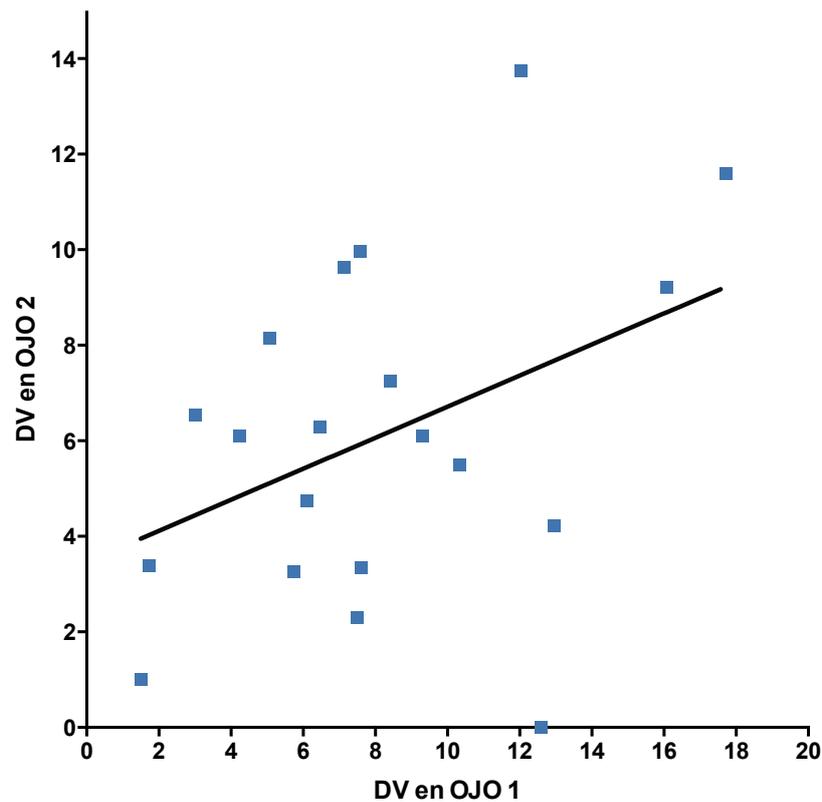


Gráfico 29. Se representa la dispersión de los DV de los pacientes operados bilateralmente. A pesar de no encontrarse una correlación significativa (Spearman $r = 0.2226$, $p = 0.3423$, intervalo de confianza $-0.2572/+0.6144$) entre ambos ojos de un mismo paciente, se observa una tendencia positiva a que el DV de un ojo aumente conjuntamente con el aumento del segundo ojo.

4.2.1.4.2. Tipo de sutura

Se estudió si el tipo de técnica de sutura continua empleado (8 ó 16 asas) tuvo alguna influencia en el resultado final. Se realizó un test de datos no apareados (test de Mann-Whitney) con $p = 0,4376$. Los resultados se representan en el **Gráfico 30**.

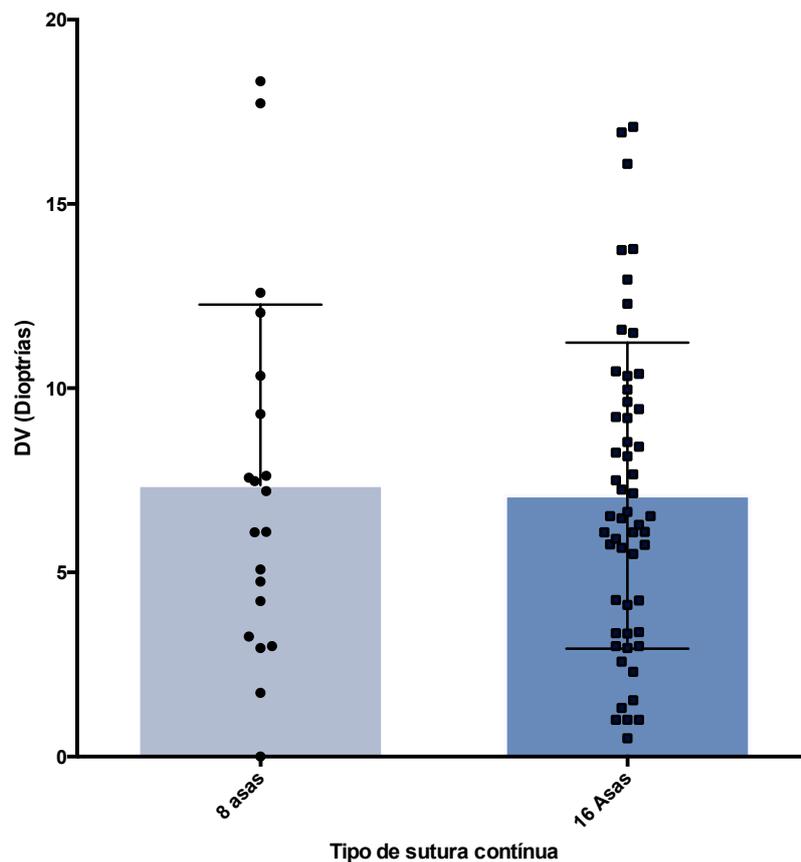


Gráfico 30. Gráfico de barras representando el DV al final del estudio según se empleara una sutura continua de 8 o de 16 asas. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambas técnicas de sutura ($p = 0,4376$).

4.2.1.4.3. Tiempo de retirada de suturas

Se analizó la posible influencia del tiempo post-operatorio en el que se retiraron las suturas y el valor del astigmatismo final. Se realizó un test de correlación de Spearman en el que se obtuvo una $r: -0,03$ y un valor de $p: 0,7605$, con lo que no se observó ninguna relación significativa entre ambas variables. Asimismo, se evaluó la correlación entre el tiempo de retirada de suturas y el DV para cada ojo, no encontrándose un valor significativo ($r:$

0,1524; p : 0,1949). En el **Gráfico 31** se representa la dispersión de los valores del DV en función del tiempo de retirada de las suturas.

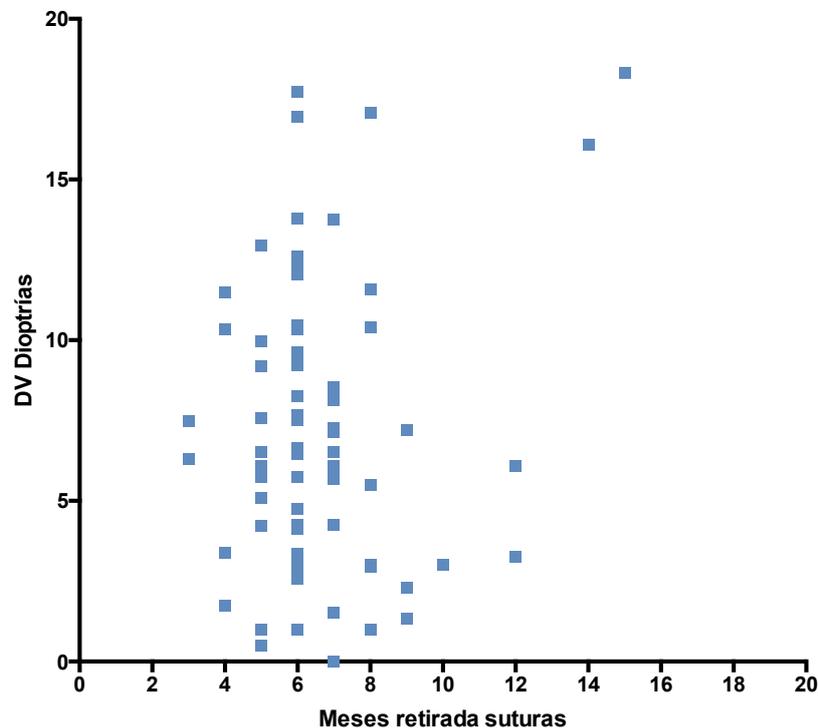


Gráfico 31. Diagrama de dispersión de los valores de DV en función del tiempo post-operatorio de retirada definitiva de las suturas. No se observa ninguna tendencia significativa a incrementar o disminuir el valor del DV en función del tiempo (r : 0,1524; p : 0,1949).

4.2.1.4.4. Diámetro de la trepanación

Se estudió si el diámetro de la trepanación tuvo influencia en el astigmatismo final. Teóricamente, cuanto mayor es el diámetro del transplante, menor sería el astigmatismo final al eliminar una mayor cantidad de tejido afectado por la enfermedad, con lo que se prevendría el riesgo de recurrencia de la misma en la cicatriz o en la córnea periférica (tejido corneal receptor). Se empleó el test de Kruskal-Wallis para datos no paramétricos entre los grupos

de 7, 7,5, 8 y 8,5 mm. de diámetro de trepanación, debido al pequeño número de casos en los que se emplearon diámetros de 7 y de 8,5 mm. Se observó un resultado estadísticamente no significativo ($p = 0,4027$) en el DV final de cada grupo. Si agrupamos los casos en los que el diámetro empleado fue de 7 mm. (5 casos) con el grupo de 7,5 mm. y los que se empleó 8,5 mm. (2 casos) con los de 8 mm. y realizamos un test t de Student para datos no apareados, obtenemos también un resultado no significativo ($p = 0,5007$) en el DV de ambos grupos. Los resultados se representan en los **Gráficos 32 y 33**.

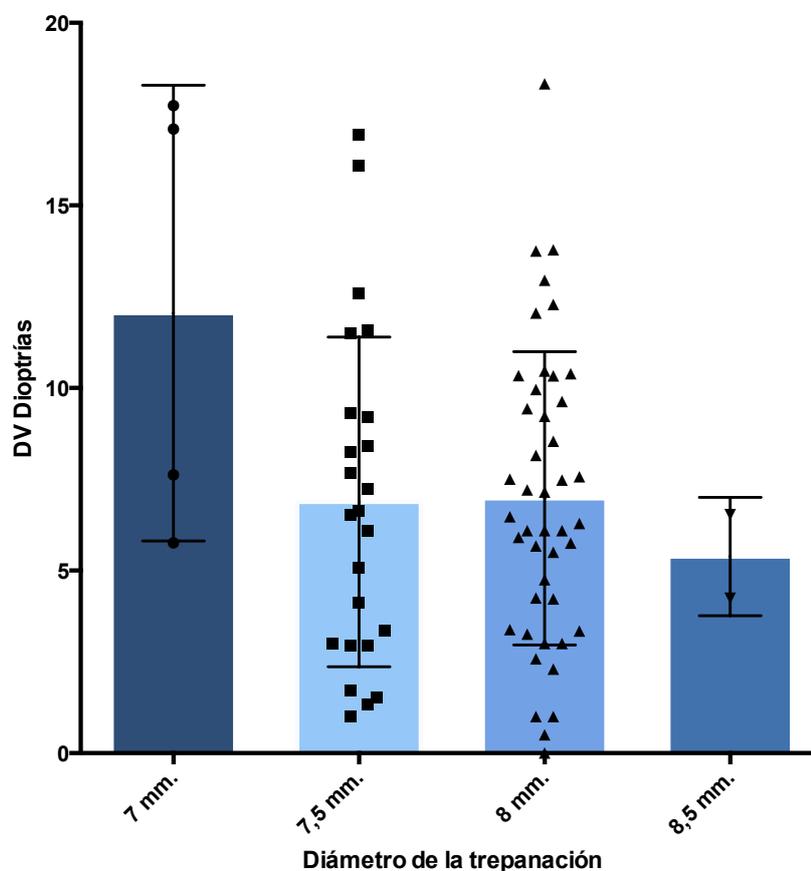


Gráfico 32. Se observa el valor promedio del DV de cada grupo de pacientes según el diámetro de la trepanación empleado. Se observa un mayor valor del DV en el diámetro de 7 mm. pero son 4 ojos los que conforman el grupo. En el grupo de 8,5 mm sólo se encuentran 2 ojos (Kruskal-Wallis ANOVA, $p = 0,4027$)

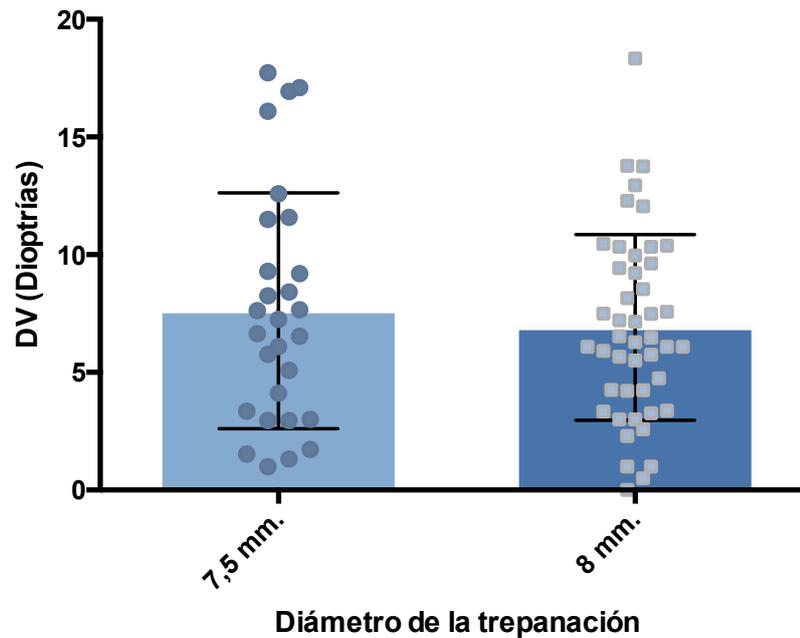


Gráfico 33. Representación del DV final en los pacientes agrupados en diámetros 7,5 y 8 mm. (t de Student, $p = 0,5007$).

4.2.1.4.5. Relación astigmatismo refractivo/astigmatismo queratométrico

Se analizó si existían diferencias significativas entre el astigmatismo queratométrico, obtenido por queratometría, y el astigmatismo refractivo, obtenido mediante el examen funcional, en cada periodo de control realizado. No se observó ninguna diferencia significativa entre las dos variables en ningún momento del seguimiento realizado. Los resultados se resumen en la **Tabla 14.**

Tabla 14. Resultados de las medias y desviaciones estándar del astigmatismo queratométrico y refractivo en cada periodo de control post-operatorio. Se ha realizado un test *t* de Student para datos apareados entre ambas variables en cada periodo con resultado estadísticamente no significativo en cada uno de los controles realizados.

SEGUIMIENTO	ASTIGMATISMO QUERATOMÉTRICO		ASTIGMATISMO REFRACTIVO		VALOR DE <i>p</i>
	MEDIA	DE	MEDIA	DE	
1	4,0510	±2,2990	4,1330	±2,1620	0,8210
3	3,9050	±2,2860	3,9580	±2,3400	0,9050
5	4,0360	±2,4940	3,9780	±2,3780	0,9090
7	4,3910	±2,4840	4,1180	±2,6910	0,6920
10	5,4850	±3,1120	4,9220	±3,1700	0,4290
15	6,4350	±4,1130	5,9920	±3,3990	0,5320
20	7,2860	±4,2180	6,9810	±4,1670	0,7180
25	7,2500	±4,2710	7,3860	±4,6030	0,9250

CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. Recurrencia del queratocono

La queratoplastia penetrante en el queratocono ha sido durante muchas décadas hasta la introducción de técnicas quirúrgicas más conservadoras como el implante de SAIC, la CXL y la DALK, la técnica de elección en el tratamiento quirúrgico de esta enfermedad. Las mejoras realizadas a lo largo de los años han permitido unos excelentes y rápidos resultados funcionales a corto plazo. A pesar de ello, entre un 20 y un 30% de los pacientes tienen un astigmatismo residual de hasta 6 u 8 dioptrías⁴⁴⁰ en los primeros años tras la operación. Dentro de las posibles explicaciones al origen de este astigmatismo elevado se encuentran descritas la trepanación excéntrica del receptor, la no eliminación de toda la zona periférica del cono, la desproporción donante-receptor, las distintas técnicas de trepanación y sutura empleadas, el tipo de control post-operatorio de las suturas realizado, la cicatrización asimétrica, los traumatismos post-operatorios, incluyendo el frotamiento ocular y la recurrencia de la enfermedad ⁴⁴¹⁻⁴⁴³.

En el presente estudio sobre los cambios refractivos y queratométricos observados a largo plazo después de un transplante de córnea en queratocono, se observa un astigmatismo promedio inicial, medido un año después de la retirada de las suturas, similar a los de otras series descritas^{444,445}. Pero en la evolución posterior a largo plazo observamos durante los primeros 7 años una estabilización en los valores del mismo, seguido de un periodo comprendido entre los 10 y 25 años en el que se produce un notable incremento, tanto en el astigmatismo queratométrico como refractivo. En este sentido, Suveges y cols. observaron una tendencia a disminuir en el valor del

astigmatismo sin encontrar evidencias de recurrencia del queratocono⁴⁴⁶. En su trabajo, en el que se realiza un seguimiento durante 12 años, observaron un incremento de la miopía en los primeros 6 años, seguida de una estabilización tanto de los valores refractivos como del astigmatismo queratométrico. Otro estudio realizado por Tuft y Gregory⁴⁴⁷ identificó un aumento en la miopía durante un seguimiento promedio de 7 años que no se acompañó de un incremento en la potencia corneal total, y el radio de curvatura promedio tendió a aplanarse en lugar de incurvarse como cabría esperar.

La progresión del astigmatismo miópico que hemos encontrado en nuestra serie probablemente se debería al largo seguimiento realizado en la misma, el cual permitiría detectar la evolución natural de la enfermedad y sus repercusiones en el paciente previamente trasplantado. En el trabajo descrito por Lagenbucher y cols.⁴⁴⁸ y con un seguimiento de hasta 10 años, ya se describe el incremento anual del astigmatismo según un modelo de regresión lineal en el que se compara un grupo de pacientes operados de queratoplastia penetrante en distrofia de Fuchs con otro grupo de pacientes operados por queratocono. En otra serie similar publicada por Raecker y cols.⁴⁴⁹ y con seguimiento de hasta 30 años, se observó una diferencia significativa entre el incremento del astigmatismo tanto en valor absoluto como en el vector diferencial en un grupo de pacientes operados por queratocono respecto a otro grupo operado por distrofia de Fuchs.

La recurrencia del queratocono en el nuevo trasplante se ha documentado como una complicación muy poco frecuente tras una queratoplastia penetrante. Se han publicado recurrencias desde 2 meses hasta 40 años después de la cirugía⁴⁴²⁻⁴⁵¹. Los casos de recurrencia en trasplante publicados con estudio histopatológico⁴⁵² revelan la presencia de hallazgos consistentes con la histopatología clásica de queratocono, con roturas en la membrana basal, irregularidades en la membrana de Bowman rellenas con

material conectivo elastoide, adelgazamiento estromal y queratocitos anormales. La primera explicación para este tipo de recurrencia central sería que el donante estuviera afectado por la enfermedad y no se hubiera diagnosticado previamente en vida del donante o durante la exploración en el Banco de Ojos, o bien que una enfermedad sistémica asociada generara la recurrencia en el nuevo injerto⁴⁵³. En un caso publicado de recurrencia en el trasplante⁴⁵⁴, se realizó una segunda queratoplastia sustituyendo el anterior injerto y no se observó una nueva recurrencia, lo que apoyaría la hipótesis de que la enfermedad ya estaba presente en el donante. En otro caso apareció queratocono en el injerto en un solo ojo de un paciente operado bilateralmente, lo que apoyaría el posible origen en el donante⁴⁴⁴. En cambio, la ausencia de queratocono en el segundo ojo de un donante bilateral 12 años después de trasplantar ambas córneas iría en contra de esta hipótesis.

La segunda posibilidad que puede explicar la recurrencia en el nuevo tejido trasplantado descrita en los casos publicados es la relacionada con el receptor; se trataría de una auténtica recurrencia de los cambios histopatológicos derivados de la enfermedad en el tejido donante inicialmente sano. La presencia tras el trasplante de un anillo periférico con tejido corneal receptor, en el cual supuestamente se encontrarían también las alteraciones bioquímicas y genéticas que etiopatogénicamente son la causa de la enfermedad, induciría la recurrencia en el tejido trasplantado. Tanto las células epiteliales como los queratocitos del receptor podrían infiltrar progresivamente el tejido donante causando la reaparición de la enfermedad, como ha sido ampliamente descrito en otras distrofias corneales estromales y endoteliales^{455,456}.

Se ha sugerido el posible origen epitelial⁴⁵⁷ a través del epitelio del receptor, el cual crece rápidamente, en días o semanas, sobre el tejido donante. Los enzimas catabólicos implicados en la lisis de proteínas del

estroma podrían provenir del epitelio del receptor y explicarían los cambios estromales observados en el post-operatorio tardío, tal y como se ha expuesto en el capítulo de Fundamentos de esta tesis. Otro mecanismo que se ha propuesto es el reemplazo de los queratocitos del estroma por queratocitos que migrarían del tejido corneal receptor periférico, como ocurre en los mecanismos de recurrencia de otras distrofias estromales⁴⁵⁸. En esta línea teórica, injertos de diámetro pequeño, al conservarse en el receptor una mayor cantidad de tejido periférico, serían más proclives a presentar una recurrencia a largo plazo.

Actualmente algunos autores como Bergmanson y cols. consideran⁴⁵⁹ que se produce una re-emergencia del queratocono después de una queratoplastia, tanto laminar como penetrante, y no una recurrencia. Esta re-emergencia de la enfermedad se debería a una migración de los cambios histopatológicos a partir de la córnea receptora. Sostienen que el periodo de latencia sería más corto en aquellas queratoplastias laminares de espesor parcial, en las que se dejaría estroma posterior en todo el diámetro de la trepanación realizada. Si fuera éste el mecanismo, se hubieran observado y descrito ya muchos más casos de afectación del tejido donante y no quedarían los hallazgos confinados en la córnea receptora y en la unión injerto-receptor como se ha encontrado en la serie estudiada en esta tesis.

Brookes y cols. publicaron un estudio⁴⁶⁰ de los especímenes corneales provenientes de pacientes operados previamente de queratoplastia penetrante por queratocono a los que fue necesario re-transplantar, en los que buscaron cambios inmuno-histopatológicos a nivel celular compatibles con queratocono y los compararon con los observados en un grupo control similar pero en los que la enfermedad de base no era el queratocono. Únicamente encontraron cambios en la unión injerto-receptor y no en la córnea donante central, así como diferencias significativas en cuanto al engrosamiento epitelial

y al elevado astigmatismo presentes en los pacientes con queratocono de base. Estos hallazgos concuerdan con la serie que he analizado y apuntan hacia cambios histopatológicos tardíos en la córnea receptora que afectan a la cicatriz, alterando progresivamente la biomecánica corneal y originando un astigmatismo progresivo de aparición tardía.

Una observación fundamental es la descrita por Barraquer⁴⁶¹ en aquellos casos de queratoglobo en los que la afectación tan importante de toda la córnea obliga a realizar queratoplastias penetrantes de gran diámetro. En ninguno de los casos en los que se realizó un trasplante de 10 mm. o mayor se observó recurrencia alguna a muy largo plazo ni cambios astigmáticos significativos. Además, la supervivencia y densidad celular de la población endotelial, en caso que no se presentaran reacciones inmunológicas o se trataran adecuadamente, parece ser superior a los trasplantes de menor diámetro (Figuras 71 y 72). En estos casos, al eliminar quirúrgicamente todo el tejido estromal, se evitaría la recurrencia tardía, aunque se incrementa notablemente el riesgo de la aparición de una o varias reacciones inmunológicas.

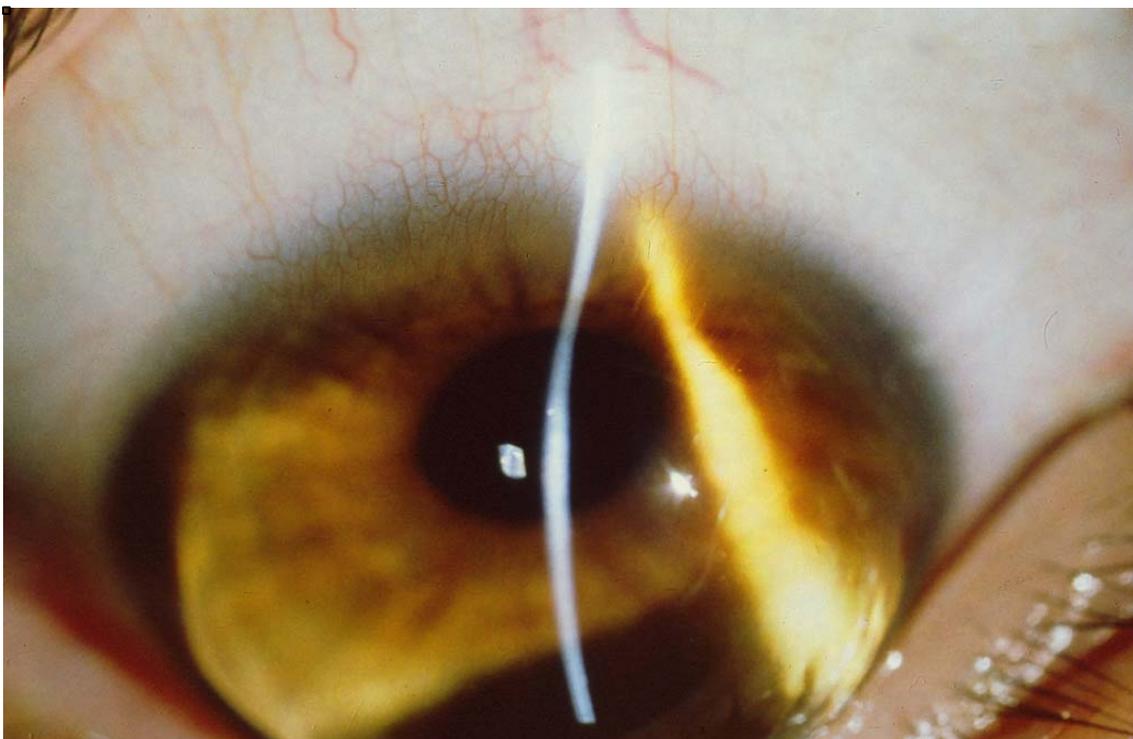


Fig. 71.- Queratoglobos con afectación de toda la córnea, con marcada ectasia difusa y adelgazamiento del parénquima.

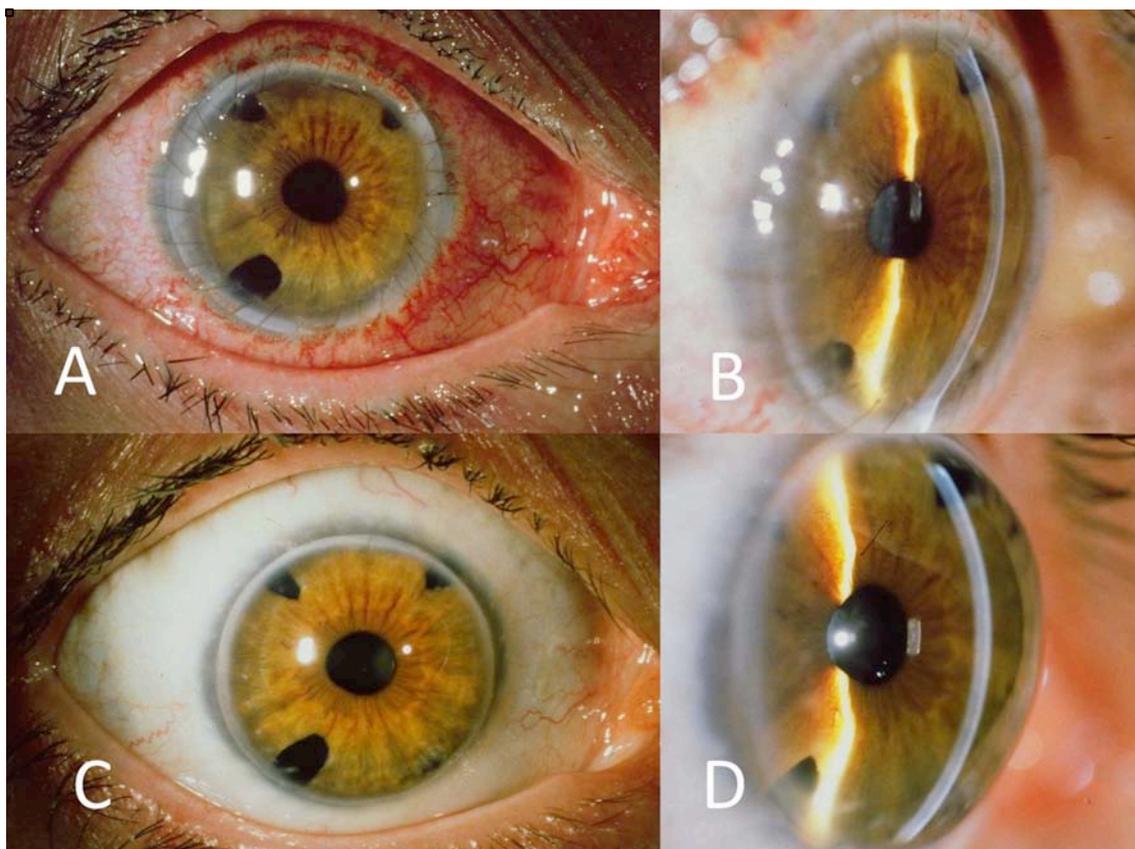


Fig. 72.- **A.-** Queratoplastia de 11 mm. practicada al paciente con queratoglobo de la Figura 71. **B.-** Hendidura lateral en la que se observa el gran aplanamiento conseguido. **C.-** Resultado 23 años después de la cirugía con una córnea perfectamente transparente. **D.-** Se observa en la hendidura una curvatura corneal normal, con estabilidad a lo largo de todo el postoperatorio.

5.2. Hallazgos biomicroscópicos e histopatológicos

Como se explicó en el apartado de objetivos, la frecuente presencia de hallazgos biomicroscópicos de adelgazamiento periférico, elongación de la unión injerto receptor y separación de las membranas de Bowman de ambos tejidos donante y receptor en pacientes operados de queratoplastia penetrante por queratocono (**Figura 73**) nos motivaron a realizar el presente estudio. En nuestra serie no hemos observado en ningún caso la recurrencia de

la enfermedad en el injerto. Por el contrario, sí hemos observado en numerosos casos, cambios histopatológicos compatibles en la unión injerto-receptor y en la córnea periférica. Tampoco hemos observado diferencias significativas en los resultados queratométricos ni en función del diámetro de trepanación empleado, ni en función del tipo de sutura empleado ni según el tiempo post-operatorio en el que se retiraron las suturas. Todos estos resultados apuntarían a la implicación de la córnea receptora en los dramáticos cambios astigmáticos observados a largo plazo en la serie estudiada. La tendencia positiva, aunque no estadísticamente significativa, de una evolución similar entre ambos ojos en los casos operados bilateralmente, apoyaría esta aseveración.



Fig. 73.-Ectasia corneal periférica por marcado adelgazamiento circunferencial de la córnea receptora. Se observa un injerto con un espesor normal y una córnea periférica, principalmente en la zona superior, muy adelgazada.

Estos hallazgos biomicroscópicos compatibles con una recurrencia del queratocono se corroboraron histopatológicamente en los pacientes a los que se realizó resección en cuña como tratamiento quirúrgico del astigmatismo tardío. En las muestras estudiadas se observaron cambios compatibles con queratocono: hiperplasia epitelial en la zona reseçada (**Figura 74**), edema epitelial, roturas o ausencia completa de la membrana de Bowman (**Figura 75**), edema estromal, desorganización de las laminillas de colágeno con desestructuración y adelgazamiento.

Los cambios biomecánicos con disminución de la resistencia tensil en la cicatriz inducida por estas alteraciones histológicas y el adelgazamiento observado en la córnea periférica explicaría la aparición de los cambios refractivos tardíos observados en la serie estudiada.

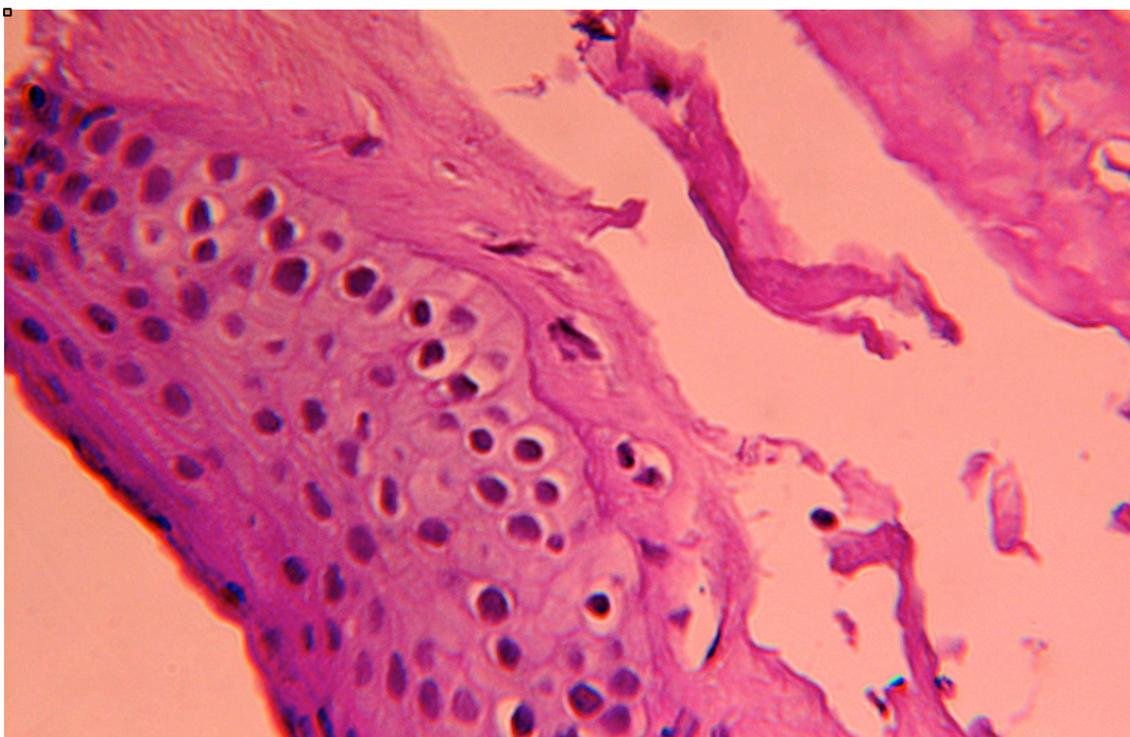


Fig. 74.-Hiperplasia epitelial con edema estromal e irrelaridad en las laminillas colágenas. (hematoxilina-eosina, 160x).

Se han documentado estos cambios histopatológicos en otros trabajos publicados. De la Paz y cols. realizaron un estudio⁴⁶² sobre la cirugía de resección en cuña para la corrección del astigmatismo elevado tras queratoplastia penetrante por queratocono. En este estudio sobre 22 ojos en los que se realizó la excisión quirúrgica de una cuña de tejido corneal de la unión injerto-receptor para la corrección del astigmatismo, se documentaron todos estos hallazgos descritos compatibles con queratocono.



Fig. 75.-Irregularidad en el espesor epitelial con adelgazamiento sobre una zona de rotura e irregularidad en la membrana de Bowman. (hematoxilina-eosina, 100x).

Por su parte, Bourges y cols. publicaron⁴⁶³ una serie de 12 muestras de córneas trasplantadas entre 10 y 28 años antes en pacientes con queratocono y que habían fracasado por diversas causas y encontraron hallazgos histopatológicos como roturas o pliegues (invaginaciones) de la membrana de

Bowman y depósitos estromales. No detectaron adelgazamiento ni otros signos de queratocono central en ninguna de las muestras.

Se han observado y publicado casos de *hydrops* corneal en pacientes operados de queratoplastia por queratocono^{464,465}. En estos casos se produciría una rotura o un desprendimiento localizado de la membrana de Descemet (Figura 76) por la elongación de la unión injerto-receptor con la aparición súbita de un edema sectorial (Figura 77) que no debe ser confundido con una reacción inmunológica.

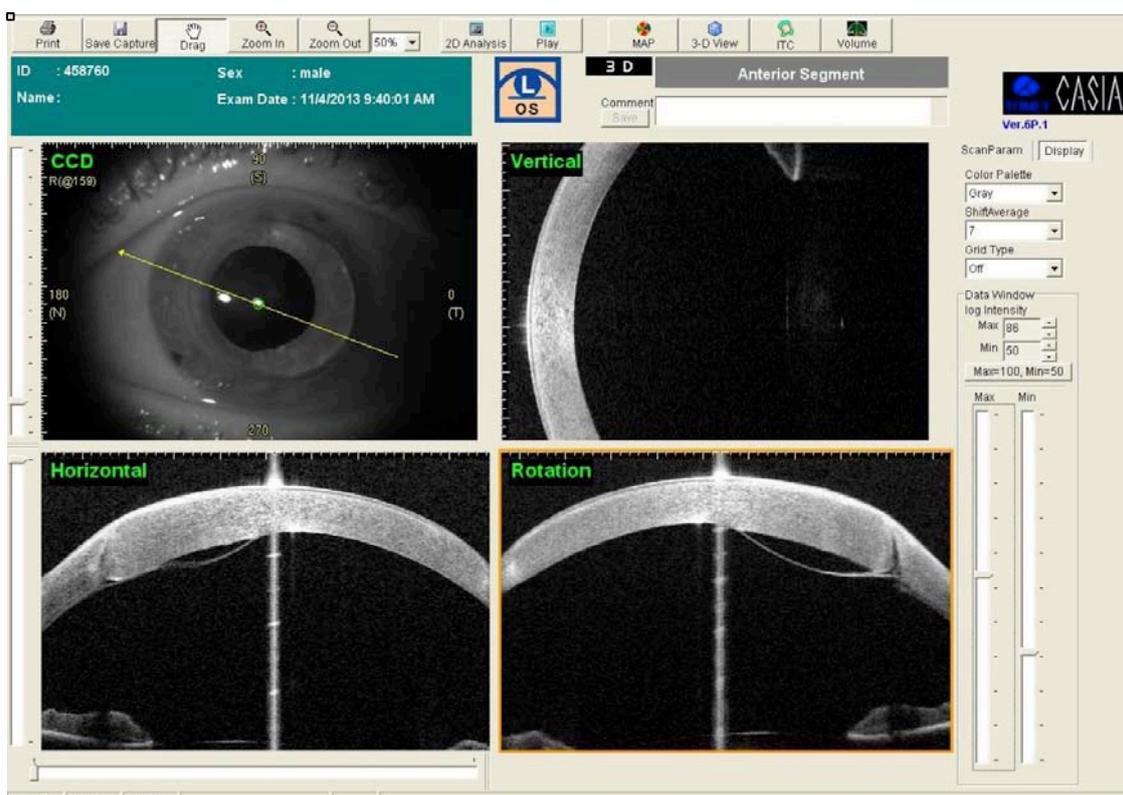


Fig. 76.- Desprendimiento localizado de la membrana de Descemet con edema estromal en la córnea suprayacente en un paciente operado hace 23 años de queratoplastia penetrante por queratocono y que presenta actualmente 14 D de astigmatismo. Se observa una entreabertura de las capas profundas en la cicatriz que llega hasta el 1/3 anterior del estroma.

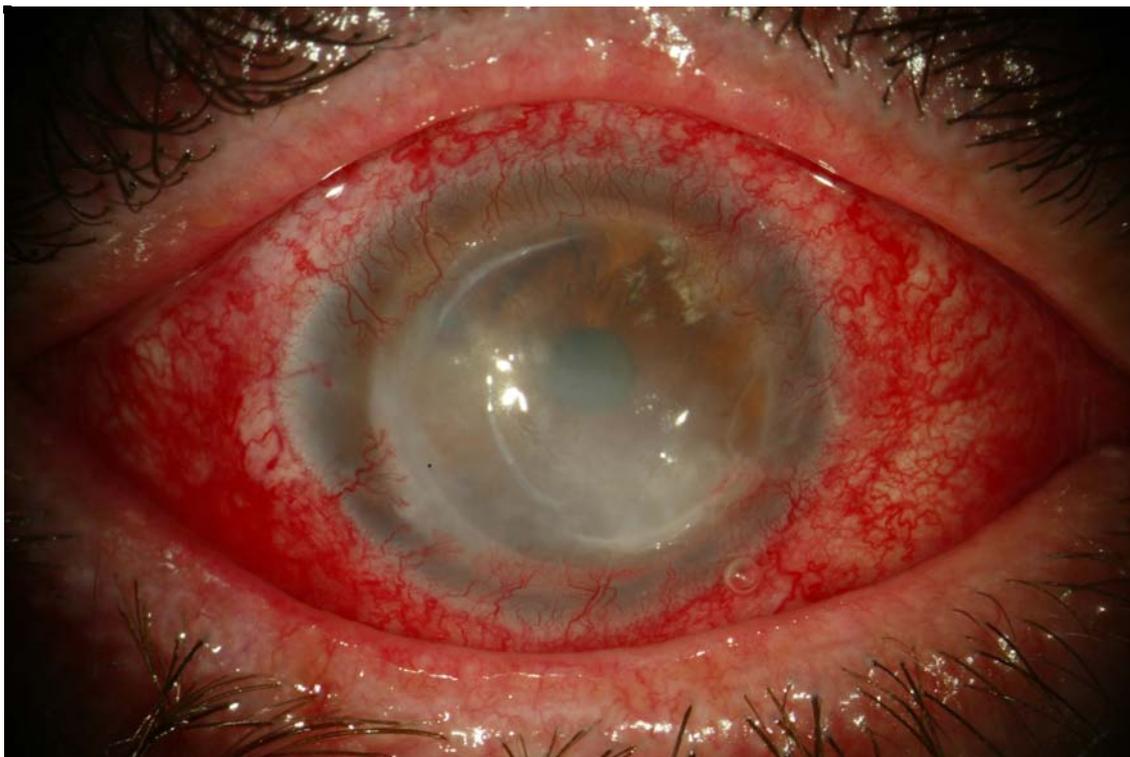


Fig. 77.-*Hydrops* agudo en un paciente operado de queratoplastia por queratocono hace 19 años.

5.3. Resultados refractivos

En la serie que se ha estudiado se ha encontrado una progresión significativa del astigmatismo en un 70% de los ojos evaluados. He definido el criterio de astigmatismo progresivo como aquél que presentaba un vector diferencial entre el resultado inicial 1 año tras retiradas las suturas y el resultado al final del estudio superior a 6 dioptrías o un incremento en el valor absoluto del cilindro en el mismo eje $\pm 20^\circ$ superior a 4 dioptrías. Ambos criterios suponen un cambio muy importante en el cilindro del paciente y, probablemente, si se redujeran los valores de corte, el porcentaje de casos en los que se observan cambios en el astigmatismo sería superior.

Los pacientes estudiados en la serie han sido intervenidos con la técnica clásica de la queratoplastia penetrante en la década de los 70, la cual no difiere de una forma importante de la que se sigue empleando en la actualidad. Los diámetros de la trepanación utilizados y el material de sutura empleado son idénticos a los que se emplean actualmente. Sí que difiere el tiempo de retirada de las suturas; en la serie analizada se retiró la sutura en un periodo post-operatorio promedio de 6,5 meses tras la intervención y, en la actualidad, esperamos habitualmente un periodo que, en numerosas ocasiones, supera el año después de la operación. No obstante, si el momento en el que se retiran las suturas fuera un factor decisivo en la aparición del astigmatismo, probablemente se iniciaría mucho antes en el tiempo que lo observado en esta serie. Además, el tratamiento cortico-esteroide tópico administrado en la serie estudiada era de escasamente 3-4 meses tras la operación y de 3 ó 4 gotas diarias, a diferencia del protocolo que se emplea en la actualidad, en la que administramos un régimen más agresivo y durante un periodo nunca inferior a un año, por lo que cabría esperar una menor influencia en la cicatrización en la unión injerto-receptor y un menor debilitamiento tardío en la serie evaluada.

En nuestro grupo, los resultados refractivos y queratométricos iniciales han sido similares a los obtenidos en otras series publicadas^{466,467}, por lo que los valores de cilindro post-operatorio no difieren de los resultados obtenidos por la mayoría de autores. Ello indica que el nivel inicial de astigmatismo en el primer año tras la retirada de las suturas no es elevado y no debiera tener cierta influencia en el resultado final. Además se observa una estabilización de este valor de base hasta el control de seguimiento realizado a los 10 años, momento en el que empiezan a detectarse los cambios progresivos.

Tanto en el astigmatismo refractivo como en el queratométrico se observa un comportamiento similar a lo largo del tiempo tras la cirugía. En el

análisis comparativo entre ambos métodos de medición del astigmatismo no se ha observado ninguna diferencia estadísticamente significativa en ningún momento del periodo de seguimiento, por lo que los cambios evolutivos de ambos valores sufren unas variaciones paralelas. Se observa una estabilidad inicial durante los primeros 7 años y, a partir de la evaluación realizada a los 10 años, se observa un incremento estadísticamente significativo. Tanto el astigmatismo queratométrico como el refractivo parten de valores alrededor de 4 dioptrías, se mantienen estables en los primeros 10 años y, a partir de ese punto evolutivo, se incrementan en una proporción importante de pacientes, alcanzándose unos valores promedios de más de 7 dioptrías.

En cuanto a la posición del centroide queratométrico, que indica de una forma gráfica la posición axial de la media del astigmatismo, observamos que pasa de una situación en la dirección del astigmatismo según la regla a una posición en dirección al astigmatismo contra la regla. De igual modo sucede con el centroide refractivo; inicialmente se sitúa en una posición horizontal, según la regla, y al final del estudio se posiciona en la dirección vertical, en contra de la regla.

En otros estudios se observaron hallazgos similares; Szczotka-Flynn y cols.⁴⁶⁸ publicaron una serie de 15 pacientes en los que se detectó un astigmatismo progresivo elevado que se inició 10 años después de realizada la cirugía. Los autores postulan como causas etiopatogénicas de este incremento astigmático tardío la posible recurrencia del queratocono en el injerto, el adelgazamiento progresivo de la córnea receptora y el deslizamiento vertical del donante respecto al receptor en la cicatriz, mecanismos observados y descritos en la serie que se presenta en este trabajo. Por su parte, Lim y cols. publicaron asimismo una serie de 10 casos⁴⁶⁹ con resultados similares y Patel y cols. publicaron⁴⁷⁰ una serie de 36 ojos con ectasia recurrente tras queratoplastia por queratocono en la cual se describe la aparición de la misma

21,9 años después de la intervención, precedida siempre de adelgazamiento de la cicatriz. Estos autores describen cambios histopatológicos compatibles con queratocono en los pacientes que se tuvieron que re-transplantar y, en un caso, la ectasia recurrió en la segunda queratoplastia, necesitando un tercer trasplante. En esta serie se observó un incremento promedio del astigmatismo de 3 dioptrías.

En cuanto al tipo de astigmatismo se observa una mayor frecuencia de pacientes con astigmatismo queratométrico oblicuo en el grupo de pacientes con astigmatismo progresivo. Esta evolución en el cilindro se correlacionaría con los hallazgos observados en el examen biomicroscópico de las córneas, en las que se observa un adelgazamiento importante en la unión injerto-receptor y en la córnea receptora periférica y una separación entre las membranas de Bowman del donante y del receptor. Dichos hallazgos suelen ser más prominentes en los cuadrantes ínfero-nasales e ínfero temporales, lo cual justificaría la mayor incidencia del astigmatismo oblicuo en el grupo de pacientes con progresión cilíndrica tardía.

Ninguno de los factores previos, durante y tras la operación estudiados han demostrado tener una influencia significativa en la evolución refractiva final. Los resultados obtenidos en el análisis estadístico realizado en relación al tipo de sutura, al momento en el que se retiró como al diámetro de la trepanación empleada, no demuestran ejercer ninguna influencia en el resultado final. Incluso la evolución refractiva, medida por el vector diferencial, ha seguido una tendencia similar, aunque no se haya encontrado una correlación estadísticamente significativa, entre los dos ojos de aquellos pacientes operados bilateralmente.

La evolución del astigmatismo observada en el tiempo durante un periodo muy prolongado y los cambios detectados tanto biomicroscópicos como histológicos de aparición también tardía sugieren la recurrencia de la

enfermedad en la unión injerto-receptor y la progresión de la misma en la córnea periférica receptora.

5.4. Implicaciones clínicas y quirúrgicas futuras

Según los resultados que se han obtenido en el estudio evolutivo a largo plazo de esta serie, se observa un incremento significativo del astigmatismo debido a una recurrencia de la enfermedad de base en la córnea receptora y en la unión de la misma con el injerto. Dicho astigmatismo provoca una marcada pérdida visual y aparece la necesidad de volver a emplear LCRGP o de realizar procedimientos refractivos para disminuirlo, ya que no se puede conseguir una corrección adecuada con gafas. Además acontece en una edad en la que los pacientes son jóvenes y activos, alrededor de los 40-50 años.

La aparición de este hecho, que ha sido además documentado en algunos estudios, tiene varias implicaciones. En primer lugar, si se observa que muchos pacientes pueden tener recurrencia tardía tras un trasplante, se deben emplear los medios y métodos actuales para evitar que los pacientes lleguen en estadios avanzados de la enfermedad. Actualmente disponemos de grandes avances en el diagnóstico precoz con el desarrollo de la topografía y tomografía corneal debidos a la eclosión de la cirugía refractiva laminar. Así, la presencia de una sospecha de queratocono en una córnea de un paciente que desea cirugía refractiva corneal ablativa es una contraindicación para realizarla⁴⁷¹ ya que se desencadenaría una ectasia corneal rápidamente.

Gracias a estas técnicas, muchos pacientes con queratocono que antes pasaban sin diagnóstico, son detectados en fases más tempranas. Por otra parte, con la incorporación de la técnica de foto-reticulación del colágeno (CXL) se ha conseguido detener la evolución de la enfermedad en numerosos casos y el implante de segmentos de anillos intracorneales ha supuesto una

corrección refractiva segura para pacientes que no pueden usar gafas o LC RGP. El uso racional de estas técnicas más conservadoras ha conseguido una reducción importante del número de pacientes que deben ser sometidos a un trasplante de córnea por queratocono. Si observamos el porcentaje de pacientes con queratocono obtenido de los registros de queratoplastias realizadas en un centro en el que no se han incorporado aún las técnicas más conservadoras como las citadas, el queratocono alcanza valores del 38% del total de los trasplantes realizados⁴⁷². En cambio, en centros en los cuales se han adoptado ya estas técnicas quirúrgicas se observan porcentajes del 13-15%⁴⁷³, una reducción a lo largo de los años⁴⁷⁴ y ya se empieza a atribuir este descenso a la aparición del CXL^{475,476}.

Es de suponer que progresivamente se reduzca el número de pacientes que necesiten una queratoplastia por queratocono. En cuanto a si los resultados de la queratoplastia laminar anterior profunda (DALK) serían superiores a la queratoplastia penetrante respecto a la recurrencia de la enfermedad observada en esta serie, el estudio con mayor seguimiento realizado hasta la fecha no sobrepasa los 10 años⁴⁷⁷, momento en el que se empiezan a observar los cambios refractivos y queratométricos descritos en esta tesis.

Se plantea entonces la cuestión de qué hacer con los pacientes que ya se han operado de queratoplastia penetrante o laminar anterior profunda. Si van a desarrollar una recurrencia del queratocono se debe intentar realizar un diagnóstico precoz mediante un seguimiento anual durante toda la vida, en el cual realizaremos topografías y tomografías para valorar si existen cambios refractivos o la presencia de hallazgos biomicroscópicos y de paquimetría compatibles con la reaparición de la enfermedad. En estos casos se podría plantear la realización de un CXL periférico, colocando una máscara sobre el injerto, para conseguir detener la evolución en la córnea periférica. Dicho

tratamiento está siendo ensayado de forma preliminar. De igual modo, se podría plantear realizar una aplicación de CXL previa a los pacientes que fueran a operarse de queratoplastia por queratocono de forma preventiva. De todas formas, tampoco conocemos si el efecto del CXL es duradero a muy largo plazo, ya que los primeros estudios⁴⁷⁸ datan de poco más de una década.

En la actualidad se realiza la clásica resección en cuña⁴⁷⁹ para la corrección de este tipo de astigmatismo post-queratoplastia en queratocono. Con esta técnica conseguimos reducir astigmatismos elevados y estamos resecando tejido patológico y reforzando la zona de la unión injerto receptor. De todas formas, es una cirugía poco precisa en cuanto a resultados⁴⁶², consiguiéndose reducir el astigmatismo un 68,9 % de su magnitud inicial en valor promedio. En los casos en los que la ectasia esté ya muy avanzada o se presente un *hydrops* corneal, el re-trasplante con un injerto de mayor diámetro es la única solución posible. Se ha descrito el empleo del láser de femtosegundo asistido con violeta de genciana y cianoacrilato para la realización de un re-trasplante laminar en un paciente con un adelgazamiento de la unión injerto-receptor de un 70-80%⁴⁸⁰.

El conocer la evolución a muy largo plazo de las técnicas que empleamos nos ayuda en la toma de decisiones clínico-quirúrgicas teniendo en cuenta factores tan importantes como la edad de los pacientes y las repercusiones futuras de los cambios esperables. Habiendo realizado este estudio, cada vez más nos inclinamos por aconsejar procedimientos conservadores que, aunque en ocasiones no tan eficaces en cuanto a resultados visuales, sí permiten no exponer a pacientes jóvenes con queratocono a los riesgos que conlleva un trasplante o retrasar en el tiempo su realización, permitiendo que quizás se puedan beneficiar de nuevos y mejores avances futuros.

CAPÍTULO 6: RESUMEN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES

6. RESUMEN DE RESULTADOS Y CONCLUSIONES

6.1. Resumen de resultados

Los resultados obtenidos tras el análisis de la serie estudiada se resumen en los siguientes puntos:

1. En el 70 % de los ojos de pacientes operados en esta serie de queratoplastia penetrante por queratocono se observa a partir del décimo año de la cirugía un incremento significativo y progresivo del astigmatismo tanto refractivo como queratométrico ($p < 0,0001$).
2. El incremento del astigmatismo queratométrico en toda la serie se produce entre un valor inicial de $4,05 \pm 2,29$ D un año después de retirada de las suturas y un valor final de $7,25 \pm 4,27$ D.
3. El incremento del astigmatismo refractivo en toda la serie se produce entre un valor inicial de $4,13 \pm 2,16$ D un año después de retirada de las suturas y un valor final de $7,39 \pm 4,60$ D.
4. El vector diferencial que representa el cambio vectorial entre el astigmatismo inicial y el final es de $7,17 \pm 4,35$ D con un centroide queratométrico de $0,63 \times 90^\circ \pm 5,94$ D. y un factor de forma circular de 1,03 no observándose ninguna tendencia de cambio vectorial en un determinado eje.
5. En el grupo de pacientes en los que se observa una progresión significativa del astigmatismo, el vector diferencial es de $9,10 \pm 3,65$ D. En cambio, en el grupo sin progresión astigmática significativa, el vector diferencial es significativamente menor, de $2,60 \pm 1,54$ D ($p < 0,00001$).
6. Entre el grupo de pacientes con astigmatismo progresivo y el grupo no progresivo se observa una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,00001$)

entre los valores absolutos de astigmatismo queratométrico a partir del décimo año de la intervención.

7. En esta serie de pacientes se produce un cambio evolutivo en el tipo de astigmatismo, tanto queratométrico como refractivo, disminuyendo el porcentaje de ojos con astigmatismo oblicuo o según la regla y aumentando el porcentaje de ojos con astigmatismo en contra de la regla.

8. En el grupo de pacientes a los que les progresa el astigmatismo se observa un mayor porcentaje de astigmatismo oblicuo que en el grupo de pacientes sin progresión astigmática, en los que hay un mayor porcentaje de astigmatismo según la regla.

9. En los pacientes operados de ambos ojos se observa una tendencia positiva a que los cambios astigmáticos evolucionen conjuntamente, aunque no se ha encontrado una correlación estadísticamente significativa ($r = 0,2226$, $p = 0,3423$).

10. En la serie de pacientes estudiada no se ha encontrado influencia estadísticamente significativa en la evolución del astigmatismo dependiendo del tipo de sutura empleada ($p = 0,4376$), del diámetro de la trepanación realizada ($p = 0,4027$) ni del momento post-operatorio en el que se realizó la retirada de las suturas ($p = 0,7605$).

11. El incremento progresivo del astigmatismo observado en la serie se relaciona con los cambios biomicroscópicos e histopatológicos que se detectan en la cicatriz de la unión injerto-receptor y en la córnea receptora, en forma de adelgazamiento estromal, dehiscencia intraestromal de la cicatriz, separación entre ambas membranas de Bowman y alteraciones epiteliales con hiperplasia e invaginaciones epiteliales en la membrana de Bowman.

12. En los casos en los que se obtuvo una muestra histológica al realizarse una resección en cuña como cirugía del astigmatismo se observa la presencia de cambios histopatológicos compatibles con la recurrencia de la enfermedad.

13. En la zona de la unión injerto-receptor se observan cambios topográficos progresivos, significativos y compatibles con cambios ectásicos similares a los observados en el queratocono y en la degeneración marginal pelúcida.

6.2. Conclusiones finales

Después de analizar los resultados obtenidos en el estudio retrospectivo de una serie de 80 pacientes operados de queratoplastia penetrante por queratocono con un seguimiento mínimo de 15 años se puede concluir que:

1. Según los resultados obtenidos en la presente investigación, se corrobora la hipótesis planteada de la recurrencia del queratocono en la unión injerto-receptor y su progresión en la córnea periférica, hechos que se traducen en la aparición de importantes cambios refractivos a partir de los diez años de realizado el trasplante.

2. La queratoplastia penetrante, y muy probablemente su modificación actual en forma de queratoplastia laminar anterior profunda (DALK), no resuelven de forma permanente y definitiva el problema causado por el queratocono, pudiéndose observar a partir de los diez años en adelante cambios refractivos clínicamente significativos en un 70% de pacientes, los cuales probablemente requerirán corrección quirúrgica refractiva adicional o, incluso un re-trasplante.

3. Dada la edad en la que se suele realizar esta intervención, los pacientes que se sometan a este tipo de cirugía de trasplante corneal por queratocono

deben ser informados de la posibilidad de experimentar cambios refractivos tardíos secundarios a su enfermedad de base .

4. Los pacientes trasplantados por queratocono deben ser evaluados periódicamente durante toda su vida para poder detectar, si ocurriera, la recurrencia de la enfermedad y poderla tratar con los medios disponibles.

5. Los resultados de las nuevas técnicas quirúrgicas que se aplican en la actualidad para el tratamiento del queratocono deberían también ser evaluados a muy largo plazo, dada la evolución observada en la serie presentada en este estudio.

CAPÍTULO 7: RELACIÓN DE TABLAS

7. RELACIÓN DE TABLAS

Tabla 1.- Clasificación en estadios evolutivos de Amsler-Krumeich.....	16
Tabla 2.- Clasificaciones basadas en índices para la detección del queratocono. Un valor superior al valor de corte sugeriría la presencia de queratocono.....	17
Tabla 3. Relación de los primeros índices topográficos generados por video-queratografía con el sistema TMS-1 y su significación.....	31
Tabla 4. Descripción de los principales parámetros estudiados en la cara posterior y anterior de la córnea mediante los instrumentos de tomografía corneal	34
Tabla 5. Relación de las principales entidades clínicas oculares que han sido relacionadas con el queratocono. (Tabla cortesía de Barraquer RI y col ¹).....	42
Tabla 6. Enfermedades sistémicas que se han relacionado clínicamente con el queratocono. (Tabla cortesía de Barraquer RI y cols ¹)	43
Tabla 7. Tipos de colágeno y su localización en la córnea, genes que los codifican y localización cromosómica de los mismos. (Tabla cortesía de Barraquer y cols ¹)	51
Tabla 8. Genes candidatos con mutaciones identificadas en pacientes con queratocono.....	54
Tabla 9. Comparación entre las diferentes escalas de medición de la Agudeza visual lejana..	150
Tabla 10. Valores del astigmatismo queratométrico, su desviación estándar, del centroide queratométrico y su desviación estándar y eje de posicionamiento	186
Tabla 11. Valores del astigmatismo refractivo, su desviación estándar, del centroide y su desviación estándar y eje de posicionamiento	198

Tabla 12. Valores de las magnitudes y ejes de los astigmatismos queratométricos iniciales y finales, el DV calculado y las coordenadas cartesianas de dicho vector empleadas para los cálculos.209

Tabla 13. Se ha tabulado la media y DE del valor absoluto del astigmatismo queratométrico para cada grupo y tiempo de seguimiento. Asimismo se observa el resultado del test t de Student para datos no apareados para comparar ambos grupos en cada momento de seguimiento, observándose una diferencia significativa a partir del décimo año de seguimiento.....213

Tabla 14. Resultados de las medias y desviaciones estándar del astigmatismo queratométrico y refractivo en cada periodo de control post-operatorio. Se ha realizado un test t de Student para datos apareados entre ambas variables en cada periodo con resultado estadísticamente no significativo en cada uno de los controles realizados.....221

CAPÍTULO 8: RELACIÓN DE GRÁFICOS

8. RELACIÓN DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Gráfico acumulativo de seguimiento. Todos los pacientes fueron seguidos un mínimo de 15 años, 59 ojos alcanzaron los 20 años de seguimiento y 17 años fueron seguidos durante 25 años.....174

Gráfico 2. Representación gráfica del tiempo de retirada de la sutura continua en el post-operatorio de la queratoplastia penetrante realizada en la serie analizada 175

Gráfico 3. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo refractivo pre-operatorio. El centroide refractivo, el cual es la media calculada tanto con el eje como con las coordenadas polares de cada paciente es de $+0,36$ a 90° , con una $DE_{de} \pm 6,04$ D, y el factor de forma $\rho=1,34$, el cual da información sobre el área de la DS, representada en el gráfico como una elipse vertical, indica un mayor porcentaje de pacientes con astigmatismo oblicuo que con astigmatismo contra la regla (ASR) o según la regla (ACR) pre-operatoriame 177

Gráfico 4. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo al año de retirada la sutura. El astigmatismo promedio fue de $4,05$ D. El centroide refractivo se sitúa a 1.16 D del centro polar Lo cual indica una distribución direccional muy repartida del vector astigmático, ligeramente desplazado hacia el eje de 153° . La forma del área de la DE es ligeramente elipsoidal en el eje del astigmatismo oblicuo. Escala de $2,5$ D cada anillo..... 178

Gráfico 5. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo a los 3 años de retirada de las suturas. Se observa que se mantiene la dirección y posición del centroide refractivo y un cambio en el eje de la elipsoide de la DE hacia la zona del astigmatismo ACR/ASR. Escala de $2,25$ D cada anillo 179

Gráfico 6. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo a los 5 años de retiradas las suturas. Se mantiene el centroide refractivo y su dirección. La elipsoide del factor de forma sigue manteniendo una predominancia de los vectores oblicuos, aunque algo menor que en el tercer año de seguimiento. Escala de $2,5$ D cada anillo..... 180

Gráfico 7. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo queratométrico a los 7 años de retiradas las suturas. Se observa un centroide refractivo de valor ligeramente superior al control realizado a los 5 años y una distribución más esférica de la DE, indicando una disminución en el predominio de los vectores astigmáticos oblicuos. Escala de $2,25$ D cada anillo..... 181

Gráfico 8. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo a los 10 años de post-operatorio. Se observa un cambio en la dirección global, representada por el centroide refractivo, en la dirección de ACR y una elipse del área de la DE ligeramente elíptica con eje mayor en la dirección del límite entre el ACR/ASR y el astigmatismo oblicuo. Escala de 3 D cada anillo 182

Gráfico 9. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo a los 15 años de retirada la sutura. Se observa un incremento del valor astigmático promedio (6,43 D) así como un mayor aumento y desplazamiento del centroide refractivo hacia la zona del ACR. La elipse de área de DE se mantiene con su eje mayor en la dirección observada a los 10 años de seguimiento. Escala de 4,5 D cada anillo..... 183

Gráfico 10. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo a los 20 años de seguimiento. Se observa un desplazamiento hacia el centro del centroide refractivo, el cual tiene un valor menor, indicando que no existe un predominio tan marcado como en controles anteriores en los ejes de los distintos vectores que componen la muestra. La elipse del área de la DE se ha vuelto más esférica, indicando que no existe un predominio mayor del astigmatismo oblicuo sobre los ASR/ACR. Escala de 4 D cada anillo..... 184

Gráfico 11. Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo queratométrico medido a los 25 años de seguimiento. Se observa un centroide refractivo prácticamente neutro, indicando una distribución direccional muy homogénea de los vectores astigmáticos. Se mantiene una forma elíptica del área de la DE, indicando una mayor desviación estándar hacia los ejes de astigmatismo ASR/ACR. Escala de 4,25 D cada anillo..... 185

Gráfico 12. Gráfico acumulativo de frecuencias en las que se observa un incremento en el número de ojos que tienen un mayor valor de astigmatismo queratométrico en la última visita realizada..... 187

Gráfico 13. Gráfico polar de ángulo duplicado de los valores astigmatismo inicial y final. El centroide queratométrico del astigmatismo final fue de $0,32 \pm 5,76$ a 0° , con un factor de forma $\rho=0,80$, y el centroide queratométrico del astigmatismo inicial fue de $0,40 \pm 3,27$ a 90° . El área de la DE del astigmatismo inicial es prácticamente la mitad del área de la DE del astigmatismo final. No se observa una tendencia al cambio de dirección astigmática aunque hay menos astigmatismo oblicuo al inicio del estudio 188

- Gráfico 14.** Representación del tipo de astigmatismo y su frecuencia en la consulta del primer año tras la retirada de la sutura y el astigmatismo final medido en la última visita. Se observa un incremento en el porcentaje ojos con ACR y un leve descenso en los astigmatismos oblicuo y ASR..... 189
- Gráfico 15.** Gráfico de ángulo duplicado del astigmatismo refractivo al año de retirada las suturas. Observamos la distribución vectorial del mismo, con el centroide ligeramente desplazado hacia el eje oblicuo de 146° pero con una distribución uniforme de los vectores (elipsoide muy circular con factor de forma $\rho = 1,06$). Escala de 2,5 D cada anillo. 190
- Gráfico 16.** Gráfico de ángulo duplicado de la distribución vectorial del astigmatismo refractivo a los 3 años de retiradas las suturas. Se observa una distribución del centroide y de la elipse de la DE muy similar a la observada al año. Escala de 2,75 D cada anillo. 191
- Gráfico 17.** Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo refractivo a los 5 años de retiradas las suturas. Se observa la práctica estabilidad respecto a los controles anteriores con la misma media vectorial y dirección aunque el elipsoide de la DE se ha vuelto ligeramente elíptico en la dirección del astigmatismo contra la regla ($\rho = 0,86$). Escala de 2,75 D cada anillo..... 192
- Gráfico 18.** Gráfico polar de ángulo duplicado en el que se observa la distribución vectorial del astigmatismo refractivo a los 7 años de la retirada de la sutura. Se observa un centroide muy neutro y una DE con forma circular, indicando la uniformidad en la distribución por ejes del astigmatismo. Escala de 2,75 D cada anillo..... 193
- Gráfico 19.** Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo refractivo 10 años tras la retirada de las suturas. Se observa un desplazamiento refractivo y un aumento en la forma elipsoidal de la DE en la dirección del ACR. Escala de 3,25 D cada anillo 194
- Gráfico 20.** Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo refractivo a los 15 años de retirada de las suturas. Se observa un incremento de la media aritmética respecto a los controles previos, con un incremento de las magnitudes, un desplazamiento del centroide hacia la zona del ACR y se mantiene la forma elíptica de la DE en el eje oblicuo. Escala de 4 D cada anillo 195

- Gráfico 21.** Gráfico de ángulo duplicado de la distribución vectorial del astigmatismo a los 20 años de retirada la sutura. Se observa un ligero incremento en la dirección del centroide en el eje del ACR (102°) y se observa el gran rango de magnitudes y DE respecto a los controles iniciales.....196
- Gráfico 22.** Gráfico polar de ángulo duplicado del astigmatismo refractivo a los 25 años de retirada la sutura. Se observa una ligera disminución de la desviación del centroide hacia la zona del ACR, aunque las DE tanto de la media aritmética como de la vectorial son cada vez superiores, así como el rango de magnitudes máximo. Escala de 5 D cada anillo 197
- Gráfico 23.** Distribución acumulativa de frecuencias de los valores de astigmatismo observados en la serie estudiada al año de retirada la sutura y en el último control realizado.199
- Gráfico 24.** Representación del tipo de astigmatismo refractivo y su frecuencia en la consulta del primer año tras la retirada de la sutura y el astigmatismo final medido en la última visita. Se observa un incremento en el porcentaje ojos con ACR y un leve descenso en los astigmatismos oblicuo y ASR.....200
- Gráfico 25.** Representación en gráfico de ángulo duplicado del vector diferencial (DV) entre el astigmatismo queratométrico inicial y el final. El centroide queratométrico de dicho vector en la serie fue de $+0,63 \times 90^\circ \pm 5,94$, $\rho:1,03$, factor de forma prácticamente circular, lo cual indica que existe una distribución uniforme entre el astigmatismo oblicuo y el ASR/ATR. No se observa ninguna tendencia en el cambio vectorial en una dirección concreta.....208
- Gráfico 26.-** Se observa el incremento progresivo en el tiempo del astigmatismo en el grupo progresivo respecto al grupo no progresivo211
- Gráfico 27.-** Gráfico polar de ángulo duplicado de los DV de los grupos de astigmatismo progresivo y no progresivo. El centroide para el grupo no progresivo fue $+0,38 \pm 2,12 \times 179^\circ$, $\rho= 0,58$. El centroide para el grupo progresivo fue $0,76 \pm 6,88 \times 178^\circ$, $\rho= 1,01$. El factor de forma es elíptico en el grupo no progresivo y circular en el grupo progresivo, indicando una mayor incidencia de DV oblicuos en el grupo progresivo.....212

- Gráfico 28.** Representación del tipo de astigmatismo según el eje en ambos grupos al final del estudio. Se observa un mayor porcentaje de astigmatismo oblicuo en el grupo de ojos con astigmatismo progresivo y un mayor porcentaje de ASR en el grupo no progresivo214
- Gráfico 29.** Se representa la dispersión de los DV de los pacientes operados bilateralmente. A pesar de no encontrarse una correlación significativa (Spearman $r = 0.2226$, $p = 0.3423$, intervalo de confianza $-0.2572/+0.6144$) entre ambos ojos de un mismo paciente, se observa una tendencia positiva a que el DV de un ojo aumente conjuntamente con el aumento del segundo ojo216
- Gráfico 30.** Gráfico de barras representando el DV al final del estudio según se empleara una sutura continua de 8 o de 16 asas. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre ambas técnicas de sutura ($p = 0,4376$)..... 217
- Gráfico 31.** Diagrama de dispersión de los valores de DV en función del tiempo post-operatorio de retirada definitiva de las suturas. No se observa ninguna tendencia significativa a incrementar o disminuir el valor del DV en función del tiempo ($r: 0,1524$; $p: 0,1949$).....218
- Gráfico 32.** Se observa el valor promedio del DV de cada grupo de pacientes según el diámetro de la trepanación empleado. Se observa un mayor valor del DV en el diámetro de 7 mm. pero son 4 ojos los que conforman el grupo. En el grupo de 8,5 mm sólo se encuentran 2 ojos (Kruskal-Wallis ANOVA, $p = 0,4027$).....219
- Gráfico 33.** Representación del DV final en los pacientes agrupados en diámetros 7,5 y 8 mm. (t de Student, $p = 0,5007$)..... 220

CAPÍTULO 9: RELACIÓN DE ILUSTRACIONES

9. RELACIÓN DE ILUSTRACIONES

Fig. 1.- Opacidades fibrilares superficiales por roturas en la membrana de Bowman, línea de Fleischer de hemosiderina en la base del cono superior y estrías de Vogt pre-Desceméticas profundas.....	20
Fig. 2.- Opacidad numular apical en un queratocono en fase intermedia.....	20
Fig. 3.- Queratocono avanzado con distorsión bi-lobulada en la protrusión central y marcado adelgazamiento.....	21
Fig. 4.- Signo de Munson. Obsérvese la deformación que produce la protrusión de la córnea sobre el margen posterior del borde libre del párpado inferior.....	21
Fig. 5.- Perforación espontánea en un caso de <i>hydrops</i> circunscrito a la zona central.....	22
Fig.6.- Test de Seidel positivo demostrando la salida de humor acuoso al exterior por la rotura espontánea de todas las capas de la córnea en el caso de la figura anterior	22
Fig. 7.- Queratómetro de Javal-Schiotz.....	25
Fig. 8.- Imagen que se observa reflejada sobre la superficie corneal con el queratómetro de Javal (Izda.). Desplazando las lámparas laterales hacia dentro o hacia fuera conjuntamente con la rotación del dispositivo de alineación con el eje de astigmatismo, hemos de conseguir alinear las dos imágenes (Dcha.).....	26
Fig. 9.- Queratómetro de Topcon, basado en el modelo inicial de Bausch and Lomb. Vista del paciente	26
Fig. 10.- Imagen que se observa reflejada en la superficie corneal con el queratómetro de Bausch and Lomb. Moviendo los tornillos de medición se deben alinear los signos positivos externos de la esfera izda. y derecha inferior y los signos negativos superior e inferior de las esferas derechas.....	27
Fig. 11.- Topógrafo Orbscan IIz basado en anillo de Plácido y análisis de múltiples hendiduras.....	29
Fig.12.- Mapa de elevación de la cara posterior realizado en relación a una esfera de referencia (BFS)	35
Fig. 13.- Mapa de elevación de la cara posterior realizado en relación a un elipsoide tórico de referencia (BFTE).....	36

- Fig. 14.-** Irradiación corneal con UVA durante el tratamiento con CXL de un paciente con queratocono.....69
- Fig. 15.-** Línea de demarcación observada mediante OCT corneal tras la realización de un tratamiento de CXL corneal.....70
- Fig.16.-** Imagen de estudio biomicroscópico en la que se observa claramente la línea de demarcación tras un tratamiento de CXL en la que se delimita perfectamente la profundidad estromal tratada.....71
- Fig. 17.-** Efecto de aplanación corneal central mediante la inclusión de anillos intra-estromales según Blavatskaya. En función del espesor implantado el cambio dióptrico corneal central es mayor75
- Fig. 18.-** Técnica manual de implantación de SAIC. Se emplea una espátula circular horaria y anti-horaria para disecar las laminillas estromales posteriores a una profundidad del 80% del espesor deseado y medido con paquimetría ultrasónica en la zona de implantación.....75
- Fig. 19-** Implante de un segmento de 6 mm. de diámetro y sección elíptica en la zona inferior en un paciente con queratocono.....76
- Fig. 20.-** Creación del túnel de implantación de SAIC mediante el empleo del láser de femto-segundos. Se realiza una marca epitelial de centraje ya que la lente de aplanación puede distorsionar la imagen pupilar por la presencia de una córnea cónica e inducir a un descentramiento. El láser crea un canal de los diámetros prefijados por software y una incisión radial de entrada.....77
- Fig. 21.-** Clasificación SAANA del queratocono, realizada por el grupo español GRIS para orientar sobre la selección del tipo y orientación del implante de SAIC.....78
- Fig. 22.-** Implantación del anillo Myoring en un bolsillo intra-estromal creado quirúrgicamente con el cuchillete de diamante (Pocket Maker; imagen cortesía Dr. Albert Daxer).....81
- Fig. 23.-** Mini-queratotomía radial asimétrica para la corrección refractiva del astigmatismo asociado al queratocono incipiente. (Cortesía Dr. Abbondanza).....83
- Fig. 24.- A.-** Lente Artisan enclavada en el estroma iridiano. **B.-** Detalle con dispersión escleral de la zona de enclavamiento. **C.-** Lente discretamente descentrada hacia la zona inferior. **D.-** Uveítis estéril en paciente al que se implantó una lente de fija iridiana de silicona. Se ha

descrito esta complicación hasta en un 10% de los casos, aunque suele ser reversible con el tratamiento médico apropiado ³⁴⁰	85
Fig. 25.- Lente ICL implantada en un paciente con queratocono. Se observa la distancia entre la misma y la cápsula anterior del cristalino, que debe oscilar idealmente entre 200 y 700 μ	86
Fig. 26.- Imagen de tomografía de coherencia óptica en la que se puede medir la distancia entre la cara posterior de la ICL y la cápsula anterior del cristalino.....	87
Fig. 27.- Cuchillete doble diseñado por Castroviejo para la realización de las queratoplastias cuadradas.	90
Fig. 28.- Clasificación histológica de las queratoplastias laminares según la profundidad del tejido trasplantado.....	92
Fig. 29.- Sistema de corte mediante trépano de "punch" . Consta de una base de teflón con cuatro agujeros para facilitar el drenaje de líquido, un agujero central y un anillo para facilitar el posicionamiento, y una cuchilla guiada por cuatro vástagos que se introducen en sus respectivos orificios para asegurar la verticalidad del corte.....	94
Fig. 30.- Trépano motorizado de Barraquer-Mateus. El motor permite variar entre un movimiento continuo u oscilante, la amplitud de la oscilación y la velocidad de giro del trépano mediante una consola de control.....	95
Fig. 31.- A. Colocación de la máscara circular de 8,1 mm. de diámetro con los 8 dientes de orientación. B. Una vez finalizado el corte en el donante se observa el surco de 1 mm. tallado por fuera del mismo. Se empleó un diámetro de haz de láser de 2 mm. por lo que se repartió la energía en un 50 % encima de la máscara y el restante 50 % se empleó en el corte. C. Máscara opuesta aplicada en el receptor con el diente de orientación principal colocado a las 12 horas. D. Una vez se ha producido la perforación , el endotelio se debe cortar con unas tijeras finas para completar el corte.	97
Fig. 32.- Corte histológico en el que se observa la precisión en el corte realizado con el láser de excímero y la profundidad alcanzada por el mismo.	98
Fig. 33.- Esquema con los principales patrones de corte desarrollados por los investigadores que emplean el láser de femto-segundo en la actualidad. Existe también la posibilidad de	

realizar patrones mixtos entre los mismos, dada la alta precisión en cuanto a la profundidad de corte de la que es capaz este tipo de láser.100

Fig. 34.- Imagen intra-operatoria de una queratoplastia penetrante en forma de hongo realizada en un paciente con queratocono. El diámetro epitelial o externo de la trepanación es de 9 mm. y el endotelial o interno es de 7 mm. Se han tallado también 8 cortes radiales superficiales de orientación para conseguir una mejor aposición entre donante y receptor.101

Fig. 35.- Empleo del micro-queratomo automático ALK para realizar el corte laminar en el paciente durante la realización de una queratoplastia laminar anterior superficial.....104

Fig. 36.- Técnica de la gran burbuja de Anwar. **A:** Disección laminar superficial con cuchillete después de realizar una trepanación circular no penetrante con trépano de 8 mm. **B:** Inyección intra-estromal de aire con aguja fina observándose la formación de una gran burbuja que disecciona la membrana de Descemet del estroma posterior. **C:** tras realizar la punción de la burbuja se introduce viscoelástico para proteger la membrana de Descemet. **D:** Resección del estroma hasta la periferia. Se observa la integridad de la membrana de Descemet por la presencia de burbujas de aire en cámara anterior.106

Fig. 37.- Imagen de un paciente operado mediante técnica DALK. El resultado anatómico es indistinguible de una queratoplastia penetrante, exceptuando la conservación del endotelio del receptor.107

Fig. 38.- Maniobra de Descemetorhexis. **A:** Se incide en la parte periférica de la membrana de Descemet mediante un gancho de Sinskey inverso provocando un desgarro circular de unos 9 mm. **B:** Con un gancho en T se tracciona centrípetamente del endotelio sin tocar el estroma posterior para no inducir fibrosis en el post-operatorio. **C:** También se puede emplear una pinza para extraer en su totalidad mediante tracción suave el endotelio y Descemet. **D:** Finalización de la extracción. Debemos asegurarnos que no queden restos adheridos a la pared corneal posterior que podrían explicar algunos casos de fracaso del procedimiento.....110

Fig. 39.- A: Se realiza un corte laminar con un micro-queratomo a unas 350 μ de profundidad. **B:** Se realiza una trepanación posterior obteniendo un donante laminar fino con endotelio y estroma posterior. **C:** Se emplea un inyector que permite plegar el donante e inyectarlo por una incisión pequeña. **D:** Se centra y adhiere el donante a la cara posterior del receptor con una burbuja de aire.111

- Fig. 40.- A:** Se realiza la disección del endotelio y Descemet mediante pinzas sin tocar el endotelio central y evitando su rotura. **B:** Se tiñe mediante una solución de azul tripán para facilitar su visualización y la manipulación intra-operatoria. **C:** Se carga el injerto enrollado en un sistema de inyección. **D:** Se inserta el injerto en la cámara anterior y se desenrolla, aposicionándolo en la cara posterior de la córnea.112
- Fig. 41.-** Esquema de astigmatismo en el que se puede observar que la luz procedente del punto P forma 2 focos en T1 y S1, debido a que existe refracción diferente en el meridiano horizontal y vertical.116
- Fig. 42.-** Astigmatismo directo o según la regla. Se observa un incurvamiento en el meridiano vertical respecto al horizontal.119
- Fig. 43.-** Astigmatismo inverso o contra la regla. Se observa que el meridiano horizontal presenta un mayor incurvamiento que el vertical.119
- Fig. 44.-** Astigmatismo oblicuo. El meridiano más curvo corresponde a 140° , situado entre 120° y 150° . Los astigmatismos oblicuos se encuentran entre los ejes de $30-60^{\circ}$ y $120-150^{\circ}$120
- Fig. 45.-** Efecto de la inclinación del trépano sobre la regularidad de la trepanación. Si se aplica la cuchilla inclinada obtenemos un borde de corte oblicuo el cual, si no coincide con el donante, originaría astigmatismo (Reproducido de Highlights of Ophthalmology)123
- Fig. 46.-** Trépano de Barraquer Mateus-Franceschetti.123
- Fig. 47.-** Trepanación con trépano en troquel o *punch*. Se observa perfectamente la tracción que se realiza sobre el tejido corneal durante el movimiento de descenso y compresión de la cuchilla sobre el tejido corneal.124
- Fig. 48.-** Queratoplastia penetrante en seta (patrón con diámetro superficial de 9 mm. mayor al diámetro profundo de 7 mm.) realizada con láser de femto-segundo en un paciente con queratocono. Observese la perfecta aposición de los bordes entre el donante y el receptor.....126
- Fig. 49.-** Colocación del injerto en la ventana receptora. Se realizan pequeños movimientos de rotación para lograr que se encaje correctamente el donante en el receptor, empleando el reflejo del queratoscopio intra-operatorio para valorar el astigmatismo. K: reflejo del queratoscopio. D: donante. R: receptor. (Cortesía del Prof. Benjamin Boyd).....128

- Fig. 50.-** Queratoplastia penetrante suturada con puntos independientes y el nudo enterrado en el parénquima del receptor 129
- Fig. 51.-**Paciente con queratoplastia penetrante suturada con puntos independientes de Mersilene™ 11-0. 129
- Fig. 52.-** Paciente operado con sutura continua de 16 asas de Mersilene™ 11-0.....130
- Fig.53.-** Cálculo de la suma vectorial de dos cilindros representada gráficamente..... 133
- Fig. 54.-** Gráficos polares de doble ángulo recomendados para la representación gráfica de grupos de valores de astigmatismo. La media vectorial o centroide se representaría con el punto rojo y la elipsoide indicaría la desviación estándar. Una elipsoide horizontal indicaría que existe una predominancia de los valores de astigmatismo según o contra la regla. Una elipsoide vertical indicaría un predominio del astigmatismo oblicuo. (Reproducido de Eydelman y cols⁴³⁸)..... 137
- Fig. 55.-** Test del Dr. Presas empleado en la medición de la AV en VP..... 151
- Fig. 56.-** Preparación mediante tiras de cinta adhesiva estéril y gasas impermeables (Scotch Tape #810, Minnesota Mining and Manufacturing Company, St Paul, Minnesota, USA). Se colocaba un tubo estéril para aspirar los fluidos innecesarios en el campo operatorio mediante un aspirador eléctrico y una esponja húmeda para proteger la superficie ocular antes de iniciar la operación (Cortesía de Barraquer J.³⁵⁴)..... 155
- Fig. 57.-**Vista general de la posición operatoria del equipo quirúrgico. El cirujano y ayudante disponen de microscopio quirúrgico suspendido de una columna en el techo y la enfermera instrumentista tiene todo el material quirúrgico necesario en una bandeja estéril colgante, lo cual facilita la movilidad del paciente y del personal 156
- Fig. 58.- A.-**Colocación del blefarostato colibrí de Barraquer aislando las pestañas previamente cortadas y el borde de los párpados. **B.-**Colocación del punto de recto superior. **C.-**Fijación con pinza de tres puntos de anclaje para sujetar el globo frente a los movimientos de rotación que imprime el trépano motorizado oscilante. **D.-**Marcado de la trepanación con la cuchilla del trépano..... 157
- Fig. 59.-A.-**Fijación del globo ocular fresco con una gasa. **B.-**Colocación de la cuchilla del trepano bien orientada respecto al donante. **C.-**Trepanación completa. **D.-**Vista lateral del perfil de la trepanación. 159

- Fig.60.- A.-** Trepanación en el receptor con la ayuda de la pinza de fijación. **B.-** Se completa la zona no trepanada con las tijeras de Troutmann. **C.-** Se retira la córnea receptora con las pinzas de colibrí. **D.-** Ojo receptor sin la córnea trepanada, listo para la realización de las iridotomías periféricas.160
- Fig. 61.- A.-**Realización de la primera iridotomía periférica. Se sujeta el tejido iridiano con la pinza colibrí para facilitar el corte del tejido. **B.-**Realización de una segunda iridotomía a 90° de la anterior. **C.-** Detalle lateral de la realización de la iridotomía. **D.-**Aspecto final de las dos iridotomías realizadas.....161
- Fig. 62.- A.-** Colocación de la córnea donante en la ventana trepanada en el receptor. **B.-** Inicio de la sutura con seda de 9-0, colocando los puntos en el tercio más profundo del estroma del donante y receptor para lograr una correcta aposición de los tejidos. **C.-** Fijación inicial con 8 puntos de seda 9-0. **D.-** Resultado final tras colocar la sutura continua de nilón 10-0 de 16 asas.....162
- Fig. 63.-** Adelgazamiento de la córnea periférica inferior con injerto de espesor normal.....202
- Fig. 64.-** OCT del adelgazamiento de la córnea periférica inferio-nasal con injerto de espesor normal.....202
- Fig. 65.-**Adelgazamiento de la córnea periférica inferior con marcada ectasia generalizada de toda la córnea, mientras el injerto mantiene un espesor normal.....203
- Fig. 66.-** Dehiscencia intraestromal en la unión injerto-receptor203
- Fig.67.-** Adelgazamiento corneal periférico con separación de la membrana de Bowman del donante entre las 3 y 8 horas.....204
- Fig. 68.-** Separación evidente de la m. de Bowman de 11:30 a 5 por elongación de la cicatriz. ...
.....204
- Fig. 69.-** Topografía de un paciente con astigmatismo progresivo tras queratoplastia por queratocono que presenta 21.3 D de cilindro, patrón refractivo tipo degeneración marginal pelúcida, ectasia anterior y posterior inferior y adelgazamiento sectorial en la zona de la unión injerto-receptor inferior.205
- Fig. 70.-A.** Ausencia completa de la m. de Bowman. **B.** Rotura en la m. de Bowman con invasión epitelial del estroma **C.** Área de hiperplasia epitelial con pliegue en la m. de Bowman

D. Áreas de hiperplasia alternando con zonas de hipoplasia epitelial con fibrosis debajo de la m. de Bowmann en una invaginación de la misma (flecha)	206
Fig. 71.- Queratoglobo con afectación de toda la córnea, con marcada ectasia difusa y adelgazamiento del parénquima	230
Fig. 72.- A.- Queratoplastia de 11 mm. practicada al paciente con queratoglobo de la Figura 71. B.- Hendidura lateral en la que se observa el gran aplanamiento conseguido. C.- Resultado 23 años después de la cirugía con una córnea perfectamente transparente. D.- Se observa en la hendidura una curvatura corneal normal, con estabilidad a lo largo de todo el postoperatorio	231
Fig. 73.- Ectasia corneal periférica por marcado adelgazamiento circunferencial de la córnea receptora. Se observa un injerto con un espesor normal y una córnea periférica, sobre todo en la zona superior, muy adelgazada.	232
Fig. 74.- Hiperplasia epitelial con edema estromal e irrelaridad en las laminillas colágenas. (hematoxilina-eosina, 160x).	233
Fig. 75.- Irregularidad en el espesor epitelial con adelgazamiento sobre una zona de rotura e irregularidad en la membrana de Bowman.	234
Fig. 76.- Desprendimiento localizado de la membrana de Descemet con edema estromal en la córnea suprayacente en un paciente operado hace 23 años de queratoplastia penetrante por queratocono y que presenta actualmente 14 D de astigmatismo. Se observa una entreabertura de las capas profundas en la cicatriz que llega hasta el 1/3 anterior del estroma.....	235
Fig. 77.-Hydrops agudo en un paciente operado de queratoplastia por queratocono hace 19 años.....	236

CAPÍTULO 10: BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Barraquer RI, De Toledo MC, Torres E. Distrofias y degeneraciones de la cornea; Atlas y texto. Barcelona: Editorial Espaxs; 2004.
- ² Karaca EE1, Özmen MC, Ekici F, Yüksel E, Türkoğlu Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict progression in patients with keratoconus. *Cornea*. 2014;33(11):1168-73.
- ³ Sorkhabi R, Ghorbanihaghjo A, Taheri N, Ahoor MH. Tear film inflammatory mediators in patients with keratoconus. *Int Ophthalmol*. 2015;35(4):467-72.
- ⁴ Balasubramanian SA, Mohan S, Pye DC, Willcox MD. Proteases, proteolysis and inflammatory molecules in the tears of people with keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(4) e303-9.
- ⁵ Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(3):267-73.
- ⁶ Holland DR, Maeda N, Hannush SB, Riveroll LH, Green MT, Klyce SD, Wilson SE. Unilateral keratoconus. Incidence and quantitative topographic analysis. *Ophthalmology*. 1997;104(9):1409-13.
- ⁷ Wei RH, Zhao SZ, Lim L, Tan DT. Incidence and characteristics of unilateral keratoconus classified on corneal topography. *J Refract Surg*. 2011;27(10):745-51.
- ⁸ Lee LR1, Readshaw G, Hirst LW. Keratoconus: the clinical experience of a Brisbane ophthalmologist. *Ophthalmic Epidemiol*. 1996;3(3):119-25.
- ⁹ Belin MW, Villavicencio OF, Ambrósio RR Jr. Tomographic parameters for the detection of keratoconus: suggestions for screening and treatment parameters. *Eye Contact Lens*. 2014;40(6):326-30.
- ¹⁰ Panahi-Bazaz MR, Sharifipour F, Moghaddasi A. Bilateral Keratoconus and Corneal Hydrops Associated with Eye Rubbing in a 7-year-old Girl. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(1):101-5.
- ¹¹ Gunes A, Tok L, Tok O, Seyrek L. The Youngest Patient with Bilateral Keratoconus Secondary to Chronic Persistent Eye Rubbing. *Semin Ophthalmol*. 2014 Feb 7 [Epub ahead of print].
- ¹² Tenkman LR, Price MO, Price FW Jr. Keratoconus onset after age 50. *J Refract Surg*. 2012; 28(6):436-8.

- ¹³ Amsler M. The "forme fruste" of keratoconus. *Wien Klin Wochenschr.* 1961 8;73:842-3.
- ¹⁴ Bilgihan K, Hondur A, Sul S, Ozturk S. Pregnancy-induced progression of keratoconus. *Cornea.* 2011;30(9):991-4.
- ¹⁵ Two cases of keratoconus diagnosed after pregnancy. Soeters N, Tahzib NG, Bakker L, Van der Lelij A. *Optom Vis Sci.* 2012 ;89(1):112-6.
- ¹⁶ Poster MG, Gelfer DN, Greenwald I, Posner JN. Optical classification of keratoconus--final report. *Am J Optom Arch Am Acad Optom.* 1969 ;46(12):899-903.
- ¹⁷ Stankovic I, Drincic V. Proposition for a standardized classification of the primary corneal ectasias. *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges.* 1972;71:232-6.
- ¹⁸ Amsler M. Keratocone classique et keratocone fruste, arguments unitaires. *Ophthalmologica* 1946;111:96.-101.
- ¹⁹ Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(9):1597-603.
- ²⁰ Avitabile T, Marano F, Castiglione F, Reibaldi A. Keratoconus staging with ultrasound biomicroscopy. *Ophthalmologica.* 1998;212 Suppl 1:10-2.
- ²¹ M.M. Sinjab, Quick Guide to the Management of Keratoconus. Ed Springer-Verlag. Berlin Heidelberg 2012.
- ²² Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg.* 2006;22(6):539-45.
- ²³ Maeda N, Klyce SD, Smolek MK. Neural network classification of corneal topography. Preliminary demonstration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995 ;36(7):1327-35. Erratum in: *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995 Sep;36(10):1947-8.
- ²⁴ Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg* 1989;5:400-8.
- ²⁵ Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2749-57.
- ²⁶ Smolek MK, Klyce SD. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;74:2290-9.

- ²⁷ Schwiegerling J, Greivenkamp JE. Keratoconus detection based on videokeratoscopic height data. *Optom Vis Sci* 1996;73:721-8.
- ²⁸ Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:1327-35.
- ²⁹ Mahmoud AM, Roberts CJ, Lembach RG, TwaMD, Herderick EE, McMahon TT. CLMI: the cone location and magnitude index. *Cornea* 2008;27:480-7.
- ³⁰ Li Y, MeislerDM, Tang M, Lu AT, Thakrar V, Reiser BJ, et al. Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry mapping. *Ophthalmology* 2008;115:2159-66.
- ³¹ Belin MW, Kim JT, Zloty P, Ambrosio R. Simplified nomenclature for describing keratoconus. *Int Journal Keratoconus Ectatic Corneal Diseases*. 2012;1(1):31-35.
- ³² Gutmark R and Guyton DL. Origins of the Keratometer and its Evolving Role in Ophthalmology. *Survey of Ophthalmology* 2010; 55(5): 481-497.
- ³³ Mandell RB. Jesse Ramsden: inventor of the ophthalmometer. *Am J Optom Arch Am Acad Optom*. 1960;37:633-8.
- ³⁴ Burnett SM. An Analysis of the Refraction of 576 Healthy Human Corneæ, examined with the ophthalmometer of Javal & Schiötz. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1888;5:48-59.
- ³⁵ Javal L, Schiötz H. Un ophthalmomètre pratique. *Annales d'oculistique*, Paris, 1881, 86: 5-21.
- ³⁶ Placido A. Novo instrumento per analyse immediate das irregularidades de curvatura da cornea. *Periodico Oftalmol Practica* 1880; 6:44-49.
- ³⁷ Rowsey JJ, Reynolds AE, Brown R. Corneal topography. Corneoscope. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(6):1093-1100.
- ³⁸ Koch DD, Wakil JS, Samuelson SW, Haft EA. Comparison of the accuracy and reproducibility of the keratometer and the EyeSys Corneal Analysis System Model I. *J Cataract Refract Surg*. 1992;18(4):342-7.
- ³⁹ Antalis JJ1, Lembach RG, Carney LG. A comparison of the TMS-1 and the corneal analysis system for the evaluation of abnormal corneas. *CLAO J*. 1993 ;19(1):58-63.

- ⁴⁰ Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1984 Dec;25(12):1426-35
- ⁴¹ Belin MW, Litoff D, Strods SJ, Winn SS, Smith RS. The PAR Technology Corneal Topography System. *Refract Corneal Surg.* 1992;8(1):88-96.
- ⁴² Seiler T, Quurke AW. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 1998;24(7):1007-9.
- ⁴³ Maguire LJ, Bourne WM. Corneal topography of early keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 1989;108(2):107-12.
- ⁴⁴ Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg.* 1989;5(6):400-8.
- ⁴⁵ Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol.* 1990 ;108(3):365-71.
- ⁴⁶ Wilson SE, Lin DT, Klyce SD. Corneal topography of keratoconus. *Cornea.* 1991;10(1):2-8.
- ⁴⁷ D M Burns, F M Johnston, D G Frazer, C Patterson, A J Jackson. Keratoconus: an analysis of corneal asymmetry. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1252-1255.
- ⁴⁸ Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg.* 1989;5(6):400-8.
- ⁴⁹ Maeda N, Klyce SD Smolek M. Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Arch Ophthalmol* 1995;113(7):870-874.
- ⁵⁰ Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 1999;25(10):1327-35
- ⁵¹ Abad JC, Rubinfeld RS, Del Valle M, Belin MW, Kurstin JM. Vertical D: a novel topographic pattern in some keratoconus suspects. *Ophthalmology.* 2007;114(5):1020-6.
- ⁵² Mahmoud AM, Roberts CJ, Lembach RG, Twa MD, Herderick EE, McMahon TT; CLEK Study Group. CLMI: the cone location and magnitude index. *Cornea.* 2008;27(4):480-7.

- ⁵³ Gatinel D, Racine L, Hoang-Xuan T. Contribution of the corneal epithelium to anterior corneal topography in patients having myopic photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(11):1860-5.
- ⁵⁴ Smadja D. Topographic and tomographic Indices for detecting keratoconus and subclinical keratoconus. A systematic review. *Int J Kerat Ect Cor Dis* 2013;2(2):60-64.
- ⁵⁵ Rao SN, Raviv T, Majmudar PA, Epstein RJ. Role of Orbscan II in screening keratoconus suspects before refractive corneal surgery. *Ophthalmology.* 2002;109(9):1642-6.
- ⁵⁶ Miháltz K, Kovács I, Takács A, Nagy ZZ. Evaluation of keratometric, pachymetric, and elevation parameters of keratoconic corneas with pentacam. *Cornea.* 2009;28(9):976-80.
- ⁵⁷ de Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, Grignolo FM. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology.* 2008;115(9):1534-9.
- ⁵⁸ Uçakhan ÖÖ, Cetinkor V, Özkan M, Kanpolat A. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(6):1116-24.
- ⁵⁹ Kovács I1, Miháltz K, Ecsedy M, Németh J, Nagy ZZ. The role of reference body selection in calculating posterior corneal elevation and prediction of keratoconus using rotating Scheimpflug camera. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(3):e251-6.
- ⁶⁰ Ambrósio R Jr, Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(11):1851-9.
- ⁶¹ Ambrósio R Jr. Percentage thickness increase and absolute difference from thinnest to describe thickness profile. *J Refract Surg.* 2010;26(2):84-6; author reply 86-7.
- ⁶² Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(11):5546-55.
- ⁶³ Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial, stromal, and total corneal thickness in keratoconus: three-dimensional display with artemis very-high frequency digital ultrasound. *J Refract Surg.* 2010;26(4):259-71.

- ⁶⁴ Silverman RH1, Urs R, Roychoudhury A, Archer TJ, Gobbe M, Reinstein DZ. Epithelial remodeling as basis for machine-based identification of keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(3):1580-7.
- ⁶⁵ Zhou W, Stojanovic A. Comparison of corneal epithelial and stromal thickness distributions between eyes with keratoconus and healthy eyes with corneal astigmatism ≥ 2.0 D. *PLoS One.* 2014;9(1).
- ⁶⁶ Rocha KM, Perez-Straziota CE, Stulting RD, Randleman JB. SD-OCT analysis of regional epithelial thickness profiles in keratoconus, postoperative corneal ectasia, and normal eyes. *J Refract Surg.* 2013;29(3):173-9.
- ⁶⁷ Yadav R, Kottaiyan R, Ahmad K, Yoon G. Epithelium and Bowman's layer thickness and light scatter in keratoconic cornea evaluated using ultrahigh resolution optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2012;17(11):116010.
- ⁶⁸ Tsubota K, Mashima Y, Murata H, Sato N, Ogata T. Corneal epithelium in keratoconus. *Cornea.* 1995;14(1):77-83.
- ⁶⁹ Tuori AJ1, Virtanen I, Aine E, Kalluri R, Miner JH, Uusitalo HM. The immunohistochemical composition of corneal basement membrane in keratoconus. *Curr Eye Res.* 1997;16(8):792-801.
- ⁷⁰ Scroggs MW, Proia AD. Histopathological variation in keratoconus. *Cornea.* 1992;11(6):553-9.
- ⁷¹ Sykakis E1, Carley F, Irion L, Denton J, Hillarby MC. An in depth analysis of histopathological characteristics found in keratoconus. *Pathology.* 2012;44(3):234-9.
- ⁷² Brookes NH, Loh IP, Clover GM, Poole CA, Sherwin T. Involvement of corneal nerves in the progression of keratoconus. *Exp Eye Res.* 2003;77(4):515-24.
- ⁷³ Leibowitz HM, Morello S., Jr . Keratoconus and noninflammatory thinning disorders. In: Leibowitz HM, Waring GO III, editors. *Corneal Disorders: Clinical Diagnosis and Management.* Philadelphia: Saunders; 1998. pp. 349–374.
- ⁷⁴ Rohrbach JM, Szurman P, El-Wardani M, Grub M. About the frequency of excessive epithelial basement membrane thickening in keratoconus. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2006;223:889–93.

- ⁷⁵ Mathew JH, Goosey JD, Bergmanson JP. Quantified histopathology of the keratoconic cornea. *Optom Vis Sci.* 2011;88(8):988-97.
- ⁷⁶ Nakamura H, Riley F, Sakai H, Rademaker W, Yue BY, Edward DP. Histopathological and immunohistochemical studies of lenticules after epikeratoplasty for keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2005;89:841-6
- ⁷⁷ Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, Bron AJ. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(6):1948-56.
- ⁷⁸ Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, Bron AJ. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(6):1948-56.
- ⁷⁹ Daxer A, Fratzl P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implications in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38:121-129.
- ⁸⁰ Radner W, Zehetmayer M, Skorpik C, Mallinger R. Altered organization of collagen in the apex of keratoconus corneas. *Ophthalmic Res.* 1998;30(5):327-32.
- ⁸¹ Timucin OB, Karadag MF, Cinal A, Asker M, Asker S, Timucin D. Assessment of corneal endothelial cell density in patients with keratoconus not using contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye.* 2013;36(2):80-5.
- ⁸² El-Agha MS1, El Sayed YM, Harhara RM, Essam HM. Correlation of corneal endothelial changes with different stages of keratoconus. *Cornea.* 2014;33(7):707-11.
- ⁸³ Edmonds CR, Wung SF, Husz MJ, Pemberton B. Corneal endothelial cell count in keratoconus patients after contact lens wear. *Eye Contact Lens.* 2004;30(1):54-8.
- ⁸⁴ Mazzotta C, Traversi C, Raiskup F, Rizzo CL, Renieri A. First identification of a triple corneal dystrophy association: keratoconus, epithelial basement membrane corneal dystrophy and fuchs' endothelial corneal dystrophy. *Case Rep Ophthalmol.* 2014;5(3):281-8
- ⁸⁵ Héon E, Greenberg A, Kopp KK, Rootman D, Vincent AL, Billingsley G, Priston M, Dorval KM, Chow RL, McInnes RR, Heathcote G, Westall C, Sutphin JE, Semina E, Bremner R, Stone EM. VSX1: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. *Hum Mol Genet.* 2002;11:1029-1036.

- ⁸⁶ Prafulla K Maharana, Namrata Sharma, Rasik B Vajpayee. Acute corneal hydrops in keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013; 61(8): 461-464.
- ⁸⁷ Margo C E, Mosteller M W. Corneal pseudocyst following acute hydrops. *Br J Ophthalmol*. 1987; 71(5): 359-360.
- ⁸⁸ Stone DL, Kenyon KR, Stark WJ. Ultrastructure of keratoconus with healed hydrops. *Am J Ophthalmol* 1976;82(3):450-458.
- ⁸⁹ Yoshida H, Funabashi M, Kanai A. Histological study of the corneal granular dystrophy complicated by keratoconus. *Folia Ophthalmol Japonica* 1980; 31:218-223.
- ⁹⁰ Sassani JW, Smith SG, Rabinowitz YS. Keratoconus and bilateral lattice-granular corneal dystrophies. *Cornea* 1992; 11:343-350.
- ⁹¹ Hoang-Xuan T, Elmaleh C, Dhermy P, et al. Association of a lattice dystrophy and keratoconus: anatomo-clinical study apropos of a case. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1989; 89:35-38.
- ⁹² Klintworth GK. Degenerations, depositions and micellaneous reactions of the ocular anterior segment. En: Garner A, Klintworth GK (eds.): *Pathobiology of Ocular Disease: A Dynamic Approach*. New York, Marcel Dekker, 1994, ed. 2, pp 743-794.
- ⁹³ Maeder G, Danis P. Sur une nouvelle forme de dystrophie cornéenne (dystrophia filiformis profunda corneae) associée à un kératocône. *Ophthalmologica* 1947 ; 114:246.
- ⁹⁴ Lippman RM, Rubinstein JB, Torczynski E. Keratoconus and Fuchs' corneal endothelial dystrophy in a patient and her family. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:449-450.
- ⁹⁵ Gasset AR, Zimmerman TJ. Posterior polymorphous dystrophy associated with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1974; 78:535-537.
- ⁹⁶ Blair SD, Seabrooks D, Shields JW, et al. Bilateral progressive essential iris atrophy and keratoconus with coincident features of posterior polymorphous dystrophy: a case report and proposed pathogenesis. *Cornea* 1992; 11:255-261.
- ⁹⁷ Gasset AR, Worthen DM. Keratoconus and Chandler's syndrome. *Ann Ophthalmol* 1974; 6:819-820.
- ⁹⁸ Lisch K. Torische Vorwölbung der Hornhaut. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1970; 157:523-528.

- ⁹⁹ Stokes DW, Parrish CM. Axenfeld's anomaly associated with Down's syndrome. *Cornea* 1992; 11:163-164.
- ¹⁰⁰ Kremer I, Martín AM, Cohen EJ. Keratoconus associated with ectodermal and mesodermal anomalies [letter]. *CLAO J* 1992; 18:141.
- ¹⁰¹ Archer DB, Sharma NK. Irido-corneal dysgenesis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1978; 98:510.
- ¹⁰² Badtke P. Über einen eigenartigen Fall von Keratoconus und blauen Skleren bei Geschwistern. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1941; 106:585-592.
- ¹⁰³ Sander P. A family with keratoconus and anterior polar cataract. *Br J Ophthalmol* 1931; 15:23-25.
- ¹⁰⁴ Silvestri G, Dash DP, Frazer DG, Jackson AJ, Hughes AE. Linkage analysis in a large family with cataract and keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; (ARVO abstracts) #3228.
- ¹⁰⁵ Brenner S, Nemet P, Legum C. Jadassohn-type anetoderma in association with keratoconus and cataract. *Ophthalmologica* 1977; 174:181-184.
- ¹⁰⁶ Buiuc S, Beschea G, Jaobleceastai L, Dimitriu G. A case of bilateral posterior lenticonus associated with keratoconus. *Rev Chir Oftalmol* 1978; 22:299-300.
- ¹⁰⁷ Brown IA. Ankyloblepharon associated with keratoconus. *Br J Ophthalmol* 1967; 51:138-139.
- ¹⁰⁸ Negris R. Floppy eyelid syndrome associated with keratoconus. *J Am Optom Assoc* 1992; 63:316-319.
- ¹⁰⁹ Copeman PW. Eczema and keratoconus. *Br Med J* 1965; 5468:977.
- ¹¹⁰ Spencer WH, Fisher JJ. The association of keratoconus with atopic dermatitis. *Am J Ophthalmol* 1959; 47:332.
- ¹¹¹ Eiferman RA, Law MW, Lane L. Iridoschisis and keratoconus. *Cornea* 1994; 13:78-79.
- ¹¹² Bisaria KK. Bilateral keratoconus with ocular hypertension and the natural cure of one eye. *J All India Ophthalmol Soc* 1967; 15:197-199.
- ¹¹³ Pons y Marqués L. Ectasia corneal, retinitis pigmentosa y atrofia en tres hermanas. *Arch Soc Oftalmol Hisp Am* 1912; 12:581-586.

- ¹¹⁴ Freedman J, Gombos GM. Bilateral macular coloboma, keratoconus and retinitis pigmentosa. *Ann Ophthalmol* 1971; 3:664-665.
- ¹¹⁵ Lorfel RE, Sugar HS. Keratoconus associated with retrolental fibroplasia. *Ann Ophthalmol* 1976; 8:449-450.
- ¹¹⁶ Peduzzi MD, Torlai F, Delvecchio G. Bilateral pigmented retinopathy following measles: long term follow up and possible association with keratoconus. *Eur J Ophthalmol* 1991; 1:148-150.
- ¹¹⁷ Streiff EB. Kératocône et rétinite pigmentaire, *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1952; 65:323.
- ¹¹⁸ Franceschetti A. Keratoconus. En: King JH, McTigue JW (eds.): *The Cornea*. World Congress. Washington, Butterworths, 1965, pp 152-168.
- ¹¹⁹ Asmas HJ, McGaughey AS. Retinal disinsertion syndrome: report of a case. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979; 16:284-286.
- ¹²⁰ Zolog N. Observations sur la cécité congénitale (Syndrome de Kurtz). *Bull Mem Soc Fr Ophtalmol* 1969; 82:113-116.
- ¹²¹ Cullen JF, Butler HG. Mongolism (Down's Syndrome) and keratoconus. *Br J Ophthalmol* 1963; 47:321-330.
- ¹²² Nucci P, Trabucchi G, Brancato R. Keratoconus and Turner's syndrome: a case report. *Optom Vis Sci* 1991; 68:407-408.
- ¹²³ Schwartz DE. Noonan's syndrome associated with ocular anomalies. *Am J Ophthalmol* 1972; 73:955-960.
- ¹²⁴ Brenner S, Nemet P, Legum C. Jadassohn-type anetoderma in association with keratoconus and cataract. *Ophthalmologica* 1977; 174:181-184.
- ¹²⁵ Frasca G, Belmonte M. Neurocutaneous angiomatosis and keratoconus. A new syndrome entity? *Riv Otoneurooftalmol* 1966; 41:119-130.
- ¹²⁶ Iwaszkiewicz E. Keratoconus. II. Coexisting diseases and theories on its etiology and pathogenesis. *Klin Oczna* 1989; 91:210-211.
- ¹²⁷ Vivian A, Taylor D. The Phakomatoses. En: Tasman W, Jaeger EA (eds.); *Duane's Ophthalmology*, CD-ROM ed. 2002. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. Vol 5, Ch 36.

- ¹²⁸ Franceschetti A. Keratoconus. En: King JH, McTigue JW (eds.): The Cornea. World Congress. Washington, Butterworths, 1965, pp 152-168.
- ¹²⁹ Walsh FB, Hoyt WF. Clinical Neuro-Ophthalmology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1969, ed 3.
- ¹³⁰ Enoch E, Itzhaki A, Lakshminarayanan V, et al. Visual field defects detected in patients with Pilles de la Tourette. *International Ophthalmology* September 1989, Volume 13, Issue 5, pp 331-344
- ¹³¹ Zala L, Ettlín C, Krebs A. Fokale dermal Hypoplasie mit Keratoconus. Oesophaguspapillomen und Hidrokystomen. *Dermatologica* 1975; 150:176-185.
- ¹³² Kirkham TH, Werner EB. The ophthalmic manifestations of Rothmund's syndrome. *Can J Ophthalmol* 1975; 10:1-14.
- ¹³³ Blanksma LJ, Donders PC, Van Voorst Vander PC. Xeroderma pigmentosum and keratoconus. *Doc Ophthalmol* 1986; 64:97-103.
- ¹³⁴ Nucci P, Brancato R. Keratoconus and congenital hip dysplasia [letter]. *Am J Ophthalmol* 1991; 111:775-776.
- ¹³⁵ Kumig BS, Joffe L. Ehlers-Danlos syndrome associated with keratoconus. *S Afr Med J* 1977; 52:403-405.
- ¹³⁶ McKusick VA. Megalocornea. En: McKusick VA (ed), Mendelian Inheritance in Man. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1975, p 639.
- ¹³⁷ Filip O, Golu T, Filip I, et al. Keratoconus in Albers-Schönberg disease. *Oftalmologia* 1994; 38:247-251.
- ¹³⁸ Beardsley TL, Foulks GN. An association of keratoconus and mitral valve prolapse. *Ophthalmology* 1982; 89:35-37.
- ¹³⁹ Klintworth GK. Degenerations, depositions and micellaneous reactions of the ocular anterior segment. En: Garner A, Klintworth GK (eds.): Pathobiology of Ocular Disease: A Dynamic Approach. New York, Marcel Dekker, 1994, ed. 2, pp 743-794.
- ¹⁴⁰ Geeraets WJ. Ocular Syndromes. Philadelphia, Lea and Febiger 1969, ed 2.

- ¹⁴¹ Wolter JR. Bilateral keratoconus in Crouzon's syndrome with unilateral acute hydrops. *J Pediatr Ophthalmol* 1977; 14:141-143.
- ¹⁴² Perlman JM, Zaidman GW. Bilateral keratoconus in Crouzon's syndrome. *Cornea* 1994; 13:80-81.
- ¹⁴³ Robertson I. Keratoconus and Ehlers-Danlos syndrome. A new aspect of keratoconus. *Med J Aust* 1975; 1:571-573.
- ¹⁴⁴ Storck H. Ein Fall von Arachnodaktylie (Dystrophia mesodermalis congenita): Typus Marfan. *Dermatologica* 1952; 104:321-325.
- ¹⁴⁵ Greenfield G, Romano A, Stein R, Goodman RM. Blue sclerae and keratoconus. Key features of a distinct heritable disorder of connective tissue. *Clin Genet* 1973; 4:8-16.
- ¹⁴⁶ Ricci B, Lepore D, Iossa M, et al. Anomalies oculaires dans le syndrome d'Alagille. *J Fr Ophthalmol* 1991; 14:481-485.
- ¹⁴⁷ Lund AM. The Angelman syndrome. Does the phenotype depend on maternal inheritance? *Ugeskr Laeger* 1991; 153:1993-1998.
- ¹⁴⁸ Salgado-Borges J, Silva-Araujo A, Lemos MM et al. Morphological and biochemical assessment of the cornea in a Gaucher disease carrier with keratoconus. *Eur J Ophthalmol* 1995; 5:69.
- ¹⁴⁹ François J, Neetens A, Smets RM. Bardet-Biedl syndrome and keratoconus. *Bull Soc Belg Ophthalmol* 1982; 203:117-121.
- ¹⁵⁰ Rau S, Duncker GI. Keratoconus bei Mulvihill-Smith-Syndrom. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1994; 205:44-46.
- ¹⁵¹ Nelson ME, Talbot JF. Keratoglobus in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Br J Ophthalmol* 1989; 73:385-387.
- ¹⁵² Thalesis A, Selim AA. Keratoconus-tetany-menopause: the new association. *Optom Vis Sci* 1991; 68:357-363.
- ¹⁵³ Haugen OH. Keratoconus in the mentally retarded. *Acta Ophthalmol* 1992; 70:111-114.
- ¹⁵⁴ McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea* 2009;28(6);607-15.

- ¹⁵⁵ Zimmerman DL, Fischer RW, Winterhalter KH et al. Comparative studies of collagens in normal and keratoconus corneas. *Exp Eye Res* 1988; 46:431-442.
- ¹⁵⁶ Peters DP, Harrison DA, Brandt CR. Heterogeneity of type I collagen expression in human corneal keratoconus fibroblasts. *Ophthalmic Res* 1993; 25:273-279.
- ¹⁵⁷ Jefferies LW, Alexander RA. Connective tissue fibre production in keratoconus. *Br J Biomed Sci* 1995; 52:14-18.
- ¹⁵⁸ Brown DJ, Wiedoeft O, Chwa M, Huang G, Kenney MC. Gene expression in keratoconus corneas [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 39(suppl):635.
- ¹⁵⁹ Takács L, Csutak A, Balázs E, Módis L, Berta A. Expression of big-h3 is lower than normal in keratoconus corneas but increases with scarring. *Cornea* 1999; 18:599-605.
- ¹⁶⁰ Yoshida H, Funabashi M, Kanai A. Histological study of the corneal granular dystrophy complicated by keratoconus. *Folia Ophthalmol Japonica* 1980; 31:218-223.
- ¹⁶¹ Vajpayee RB, Snibson GR, Taylor HR. Association of keratoconus with corneal granular dystrophy. *Aust NZ J Ophthalmol* 1996; 24:369-371.
- ¹⁶² Wollensak G, Green WR, Temprano J. Keratoconus associated with corneal granular dystrophy in a patient of Italian origin. *Cornea* 2002; 21:121-122.
- ¹⁶³ Sassani JW, Smith SG, Rabinowitz YS. Keratoconus and bilateral lattice-granular corneal dystrophies. *Cornea* 1992; 11:343-350.
- ¹⁶⁴ Hoang-Xuan T, Elmaleh C, Dhemy P, et al. Association of a lattice dystrophy and keratoconus: anatomico-clinical study apropos of a case. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1989; 89:35-38.
- ¹⁶⁵ Wilson SE, He YG, Weng J, Li Q, McDowall AW, Vital M, Chwang EL. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res* 1996; 62:325-337.
- ¹⁶⁶ Bereau J, Fabre EJ, Hecquet C, Pouliquen Y, Lorans G. Modification of prostaglandin E₂ and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts associated with an increase of interleukin-1 alpha receptor number. *CR Acad Sci Paris III* 1993; 316:425-430.
- ¹⁶⁷ Baum J. On the location of the cone and the etiology of keratoconus. *Cornea* 1995; 14:142-143.

- ¹⁶⁸ Karakozova M, Kozak M, Wong CC, Bailey AO, Yates JR 3rd, Mogilner A, Zebroski H, Kashina A (2006) Arginylation of β -actin regulates actin cytoskeleton and cell motility. *Science* 313: 192–196.
- ¹⁶⁹ Joseph R, Srivastava OP, Pfister RR (2012) Downregulation of β -actin gene and human antigen R in human keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53: 4032–4041.
- ¹⁷⁰ Sawaguchi S, Yue BYJT, Sugar J, Gilboy J. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:1507-1510.
- ¹⁷¹ Smith VA, Hoh VB, Littleton L, Easty DL. Overexpression of gelatinase A activity in keratoconus. *Eye* 1995; 9:429-433.
- ¹⁷² Zhou L, Sawaguchi S, Twinning SS, Sugar J, Feder RS, Yue BYJT. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:1117-1124.
- ¹⁷³ Brown D, Chwa MM, Opbroek A, Kenney MC. Keratoconus corneas: increased gelatinolytic activity appears after modification of inhibitors. *Curr Eye Res* 1993; 12:571-581.
- ¹⁷⁴ Sawaguchi S, Twinning SS, Yue BYJT, Chang SHL, Zhou X, Loushin G, Sugar J, Feder R. α -2 macroglobulin levels in normal human and keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:4008-4014.
- ¹⁷⁵ Kenney MC, Chwa M, Opbroek AJ, Brown M. Increased gelatinolytic activity in keratoconus keratocyte cultures. A correlation to an altered matrix metalloproteinase-2/tissue inhibitor of metalloproteinase ratio. *Cornea* 1994; 13:114-124.
- ¹⁷⁶ Opbroek A, Kenney MC, Brown D. Characterization of a human corneal metalloproteinase inhibitor (TIMP-1). *Curr Eye Res* 1993; 12:877-883.
- ¹⁷⁷ Sorkhabi R1, Ghorbanhaghjo A, Taheri N, Ahoor MH. Tear film inflammatory mediators in patients with keratoconus. *Int Ophthalmol*. 2014 Jul 26. [Epub ahead of print].
- ¹⁷⁸ Lema I1, Durán JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2005;112(4):654-9.
- ¹⁷⁹ Lema I1, Durán JA, Ruiz C, Díez-Feijoo E, Acera A, Merayo J. Inflammatory response to contact lenses in patients with keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea*. 2008;27(7):758-63.

- ¹⁸⁰ Dudakova L1, Liskova P, Trojek T, Palos M, Kalasova S, Jirsova K. Changes in lysyl oxidase (LOX) distribution and its decreased activity in keratoconus corneas. *Exp Eye Res.* 2012;104:74-81.
- ¹⁸¹ Nielsen K, Hjortdal J, Pihlmann M, Corydon TJ (2013) Update on the keratoconus genetics. *Acta Ophthalmol* 91: 106-113.
- ¹⁸² Fukuchi T, Yue BYJT, Sugar J, Lam S. Lysosomal enzyme activities in conjunctival tissues of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:1368-1374.
- ¹⁸³ Maruyama I, Zhou LL, Sugar J, Yue BYJT. Normal expression levels of cathepsins, protease inhibitors, and Sp1 in conjunctival tissues from patients with keratoconus. *Curr Eye Res* 2000; 21:886-890.
- ¹⁸⁴ Kenney MC, Chwa M, Brown DJ. Induction of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) mRNA levels by phorbol ester in human keratoconus keratocytes [abstract]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 35(suppl):1458.
- ¹⁸⁵ Larsen FG, Andersen SR, Weismann K, Julian K, Tfelt-Hansen P. Keratoconus as a possible side-effect of acitretin (Neotigason) therapy [letter]. *Acta Dermatol Venereol Stockh* 1993; 73:156.
- ¹⁸⁶ Etzine S. Conical córneain identical twins. *S Afr Med J* 1954; 28:154-155.
- ¹⁸⁷ Parker J, Ko W, Pavlopoulos G, et al. Videokeratography of keratoconus in monozygotic twins. *J Refract Surg* 1996; 12:180-183.
- ¹⁸⁸ Schmitt-Bernard CF, Schneider CD, Blanc D, Arnaud B. Keratographic analysis of a family with keratoconus in identical twins. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:1830-1832.
- ¹⁸⁹ Tretter T, Rabinowitz YS, Yang H, et al. Aetiological factors in keratoconus. *Ophthalmology* 1995; 102(suppl):156.
- ¹⁹⁰ Hammerstein W. Zur genetic des keratoconus. *Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1974; 190:293-308.
- ¹⁹¹ Falls HF AA. Dominantly inherited keratoconus: report of a family. *J Genet Hum.* 1969:317-24.

- ¹⁹² Wheeler J HM, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The Genetics of Keratoconus: A Review. *Reproductive Sys Sexual Disord*. 2012:001.
- ¹⁹³ Burdon KP, Coster DJ, Charlesworth JC, Mills RA, Laurie KJ, Giunta C, et al. Apparent autosomal dominant keratoconus in a large Australian pedigree accounted for by digenic inheritance of two novel loci. *Hum Genet*. 2008;4:379-86.
- ¹⁹⁴ Hutchings H, Ginisty H, Le Gallo M, Levy D, Stoesser F, Rouland JF, et al. Identification of a new locus for isolated familial keratoconus at 2p24. *J Med Genet*. 2005;1:88-94.
- ¹⁹⁵ Chow RL, Volgyi B, Szilard RK, Ng D, McKerlie C, Bloomfield SA, et al. Control of late off-center cone bipolar cell differentiation and visual signaling by the homeobox gene *Vsx1*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;6:1754-9.
- ¹⁹⁶ Gajeka M, Radhakrishna U, Winters D, Nath SK, Rydzanicz M, Ratnamala U, et al. Localization of a gene for keratoconus to a 5.6-Mb interval on 13q32. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;4:1531-9.
- ¹⁹⁷ Czugała M, Karolak JA, Nowak DM, Polakowski P, Pitarque J, Molinari A, et al. Novel mutation and three other sequence variants segregating with phenotype at keratoconus 13q32 susceptibility locus. *Eur J Hum Genet*. 2012;4:389-97.
- ¹⁹⁸ Munier FL, Frueh BE, Othenin-Girard P, Uffer S, Cousin P, Wang MX, et al. BIGH3 mutation spectrum in corneal dystrophies. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;4:949-54.
- ¹⁹⁹ Guan T, Liu C, Ma Z, Ding S. The point mutation and polymorphism in keratoconus candidate gene *TGFBI* in Chinese population. *Gene*. 2012;1:137-9.
- ²⁰⁰ Engler C, Chakravarti S, Doyle J, Eberhart CG, Meng H, Stark WJ, et al. Transforming growth factor-beta signaling pathway activation in Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2011;5:752-9.
- ²⁰¹ Udar N, Atilano SR, Brown DJ, Holguin B, Small K, Nesburn AB, et al. SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;8:3345-51.
- ²⁰² Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature*. 1993;6415:59-62.

- ²⁰³ Atilano SR, Coskun P, Chwa M, Jordan N, Reddy V, Le K, et al. Accumulation of mitochondrial DNA damage in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;4:1256-63.
- ²⁰⁴ Stabuc-Silih M, Ravnik-Glavac M, Glavac D, Hawlina M, Strazisar M. Polymorphisms in COL4A3 and COL4A4 genes associated with keratoconus. *Mol Vis.* 2009:2848-60.
- ²⁰⁵ Karolak JA, Kulinska K, Nowak DM, Pitarque JA, Molinari A, Rydzanicz M, et al. Sequence variants in COL4A1 and COL4A2 genes in Ecuatorian families with keratoconus. *Mol Vis.* 2011:827-43.
- ²⁰⁶ Aldave AJ, Bourla N, Yellore VS, Rayner SA, Khan MA, Salem AK, et al. Keratoconus is not associated with mutations in COL8A1 and COL8A2. *Cornea.* 2007;8:963-5.
- ²⁰⁷ Droitcourt C, Touboul D, Ged C, Ezzedine K, Cario-Andre M, de Verneuil H, et al. A prospective study of filaggrin null mutations in keratoconus patients with or without atopic disorders. *Dermatology.* 2011;4:336-41.
- ²⁰⁸ Muszynska D LJ, Dash D, Heon E, Hughes A, Willoughby C. Identification and characterization of a novel missense homeodomain mutation in ZEB1 resulting in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011:1077.
- ²⁰⁹ Liskova P, Filipec M, Merjava S, Jirsova K, Tuft SJ. Variable ocular phenotypes of posterior polymorphous corneal dystrophy caused by mutations in the ZEB1 gene. *Ophthalmic Genet.* 2010;4:230-4.
- ²¹⁰ Hughes AE, Bradley DT, Campbell M, Lechner J, Dash DP, Simpson DA, et al. Mutation altering the miR-184 seed region causes familial keratoconus with cataract. *Am J Hum Genet.* 2011;5:628-33.
- ²¹¹ Manolio TA. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease. *N Engl J Med.* 2010;2:166-76.
- ²¹² Baratz KH, Tosakulwong N, Ryu E, Brown WL, Branham K, Chen W, et al. E2-2 protein and Fuchs's corneal dystrophy. *N Engl J Med.* 2010;11:1016-24.
- ²¹³ Kim SH MJ, Kim HS, Joo CK. Association of -31T>C and -511 C>T polymorphisms in the interleukin 1 beta (IL1B) promoter in Korean keratoconus patients. *Mol Vis.* 2008:2109-16.

- ²¹⁴ Morris-Rosendahl DJ, Segel R, Born AP, Conrad C, Loeys B, Brooks SS, et al. New RAB3GAP1 mutations in patients with Warburg Micro Syndrome from different ethnic backgrounds and a possible founder effect in the Danish. *Eur J Hum Genet.* 2010;10:1100-6.
- ²¹⁵ Li Q, Weng J, Mohan RR, Bennett GL, Schwall R, Wang ZF, et al. Hepatocyte growth factor and hepatocyte growth factor receptor in the lacrimal gland, tears, and cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;5:727-39.
- ²¹⁶ Veerappan S, Pertile KK, Islam AF, Schache M, Chen CY, Mitchell P, et al. Role of the hepatocyte growth factor gene in refractive error. *Ophthalmology* 2010;2:239-45.
- ²¹⁷ Yanovitch T, Li YJ, Metlapally R, Abbott D, Viet KN, Young TL. Hepatocyte growth factor and myopia: genetic association analyses in a Caucasian population. *Mol Vis.* 2009:1028-35.
- ²¹⁸ Lu Y, Vitart V, Burdon KP, Khor CC, Bykhovskaya Y, Mirshahi A, et al. Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus. *Nat Genet.* 2013;2:155-63.
- ²¹⁹ Nowak DM, Karolak JA, Kubiak J, Gut M, Pitarque JA, Molinari A, et al. Substitution at IL1RN and Deletion at SLC4A11 Segregating with Phenotype in Familial Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;3:2207-15.
- ²²⁰ Vithana EN MP, Ramprasad V, Tan DT, Yong VH, Venkataraman D, Venkataraman A, Yam GH, Nagasamy S, Law RW, Rajagopal R, Pang CP, Kumaramanickevel G, Casey JR, Aung T. SLC4A11 mutations in Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Hum Mol Genet.* 2008;5:656-66.
- ²²¹ Wheeler J HM, Afshari NA, Allingham RR, Liu Y. The Genetics of Keratoconus: A Review. *Reproductive Sys Sexual Disord.* 2012:001.
- ²²² Jeyabalan N, Shetty R, Ghosh A, Anandula VR, Ghosh AS, Kumaramanickavel G. Genetic and genomic perspective to understand the molecular pathogenesis of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013 Aug;61(8):384-8.
- ²²³ Bykhovskaya Y, Li X, Epifantseva I, Haritunians T, Siscovick D, Aldave A, et al. Variation in the lysyl oxidase (LOX) gene is associated with keratoconus in family-based and case-control studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;7:4152-7.
- ²²⁴ Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related non-inflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28: 293-322.

- ²²⁵ Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:297-319.
- ²²⁶ McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Cont Lens*. 2007;33:265-271.
- ²²⁷ Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:834-836.
- ²²⁸ Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, et al. Baseline findings in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:2537-2546.
- ²²⁹ Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, et al. The Dundee University Scottish Keratoconus study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye*. 2008;22:534-541.
- ²³⁰ McMonnies CW. Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea*. 2009;28(6):607-15.
- ²³¹ Raizman MB, Rothman JS, Maroun F, et al. Effect of eye rubbing on signs and symptoms of allergic conjunctivitis in cat-sensitive individuals. *Ophthalmology*. 2000;107:2158-2161.
- ²³² Wilson SE, He Y-G, Qian JW, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res*. 1996; 62:325-337.
- ²³³ Kallinikos P, Efon N. On the etiology of keratocyte loss during contact lens wear. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:3011-3020.
- ²³⁴ McMonnies CW, Alharbi A, Boneham GC. Epithelial responses to rubbing-related mechanical forces. *Cornea*. 2010; 29(11):1223-1231.
- ²³⁵ Dursun D, Piniella AM, Pflugfelder SC. Pseudokeratoconus caused by rosacea. *Cornea*. 2001;20:668-669.
- ²³⁶ Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, et al. Baseline findings in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:2537-2546.
- ²³⁷ Wagner H, Barr JT, Zadnik K, et al. Collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study: methods and findings to date. *Cont Lens Ant Eye*. 2007;30:223-232.
- ²³⁸ McMonnies CW, Boneham GC. Corneal curvature stability with increased intraocular pressure. *Eye Cont Lens*. 2007;33:124-129.

- ²³⁹ Wax MB, Tezel G, Kobayashi S, et al. Responses of different cell lines from ocular tissues to elevated hydrostatic pressure. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:423-428.
- ²⁴⁰ Bron AJ. The architecture of the corneal stroma. *Br J Ophthalmol*. 2001; 85:379-380.
- ²⁴¹ Polack FM. Contributions of electron microscopy to the study of corneal pathology. *Surv Ophthalmol*. 1976;20:393-395.
- ²⁴² Kenney MC, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Ant Eye*. 2003;26:139-146.
- ²⁴³ Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:1948-1956.
- ²⁴⁴ Dawson DG, Ubels JL, Edelhauser HF. Córneaand sclera. In: Kaufman P, Alm A, eds. *Adler's Physiology of the Eye*. 11th Edition. St Louis: The C.V. Mosby Company.
- ²⁴⁵ Miyagawa A, Kobayashi M, Fujita Y, et al. Surface ultrastructure of collagen fibrils and their association with proteoglycans in human córneaand sclera by atomic force microscopy and energy-filtering transmission electron microscopy. *Cornea*. 2001;20:651-656.
- ²⁴⁶ Fullwood NJ, Tuft SJ, Malik NS, et al. Synchrotron X-ray diffraction studies of keratoconus corneal stroma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992; 33:1734-1741.
- ²⁴⁷ Hirsch M, Prenant G, Renard G. Three-dimensional supramolecular organization of the extracellular matrix in human and rabbit corneal stroma, as revealed by ultrarapid-freezing and deep etching methods. *Exp Eye Res*. 2001;72:123-135.
- ²⁴⁸ Collyer AA. Demonstrations with viscoelastic liquids. *Phys Educ*. 1973;8: 111-116.
- ²⁴⁹ Corneal responses to intraocular pressure elevations in keratoconus. McMonnies CW, Boneham GC. *Cornea*. 2010;29(7):764-70
- ²⁵⁰ McMonnies CW, SchiefWK. Biomechanically coupled curvature transfer in normal and keratoconus corneal collagen. *Eye Cont Lens*. 2006;32:51-62.
- ²⁵¹ Tseng SS, Hsiao JC, Chang DC. Mistaken diagnosis of keratoconus because of corneal warpage induced by hydrogel lens wear. *Cornea*. 2007;26(9):1153-5.
- ²⁵² McMonnies CW. Behaviour modification in the management of chronic habits of abnormal eye rubbing. *Cont Lens Anterior Eye*. 2009;32(2):55-63

- ²⁵³ Wang M. Keratoconus and kerato-ectasia. Prevention, diagnosis and treatment. Chapter 3 Clinical characteristics of keratoconus. Slack 2009. Pp. 33-41.
- ²⁵⁴ Weeks JE. Keratoconus, with Reports of Cases. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1913;13(Pt 2):293-316.
- ²⁵⁵ Wray C. Cases of Keratoconus (Conical Cornea). *Proc R Soc Med.* 1914;7(Sect Ophthalmol):147-8.
- ²⁵⁶ Young G.A surgical method of dealing with keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 1924;8(6):270-2.
- ²⁵⁷ Graves B. Keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 1925;9(1):45.
- ²⁵⁸ Fleischer: *Klin. Monatsbl. f. Augenh.*, 1916.
- ²⁵⁹ Knapp A. Etiology and Treatment of Keratoconus. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1929;27:63-72.
- ²⁶⁰ Török E, Redway LD. A Preliminary Report of Three Cases of Keratoconus. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1927;25:123-42.
- ²⁶¹ Pagenstecher, HE . Über Mydriasis und über angeborene Fehler des Auges bei Keratoconus. *Albrecht von Græfe's Archiv für Ophthalmologie* (1910) 74: 330-339 , March 01, 1910
- ²⁶² Pons Marques L. Ectasia corneal, retinitis pigmentaria y atrofia óptica congénitas en tres hermanas. *Arch. de oftal. Hispano-Am.*, November, 1912, p. 581.
- ²⁶³ Stahl: *Klin. Monatsbl. f. Augenh.*, lxxv, p. 465.
- ²⁶⁴ VanderHoeve: *Ztschr.f.Augenh.*,li,p.342.
- ²⁶⁵ Uhthoff: *Ztschr. f. pract. Augenh.*, 1902.
- ²⁶⁶ Stahl: *Klin.Monatsbl.f.Augenh.*,1919;*Ges.d.Schw.Arzte*,1922.
- ²⁶⁷ Strebel und Steiger: *Klin. Monatsbl. f. Augenh.*, li, p. 260.
- ²⁶⁸ Gonzales: *Am. J.Opth.*,i,p.127.
- ²⁶⁹ Siegrist: *Ber. u. d. 38. Vers. d. Opth. Gesellsch.*, 1912, p. 187.
- ²⁷⁰ Augstein: *Klin. Monatsbl. f. Augenh.*, li, p. 417.
- ²⁷¹ Imre: *Szemcszet*,lvi,p.6.

- ²⁷² Ridley F. Contact lenses in treatment of keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 1956;40(5):295-304.
- ²⁷³ Pearson RM. "Kalt, keratoconus, and the contact lens." *Optom Vis Sci*. 1989 Sep;66(9):643-6.
- ²⁷⁴ Fritz A, Fritz R. 15 years' experience in fitting of keratoconus patients with thin, flexible contact lenses. *Bull Soc Ophtalmol Fr*. 1962;62:517-20.
- ²⁷⁵ Castroviejo, R.: *International Abstract of Surgery*, 65:5, December 1937.
- ²⁷⁶ Castroviejo R . "Keratoplasty for the Treatment of Keratoconus". *Transactions of the American Ophthalmological Society* 1948 46: 127–53.
- ²⁷⁷ Gasset AR, Houde WL, Garcia-Bengochea M. Hard contact lens wear as an environmental risk in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1978 Mar;85(3):339-41.
- ²⁷⁸ Ramdas WD, Vervaet CJ. Progression of keratoconus in patients wearing pancorneal toric edge rigid gas-permeable contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye*. 2014;37(4):251-6.
- ²⁷⁹ Barr JT, Zadnik K, Wilson BS, Edrington TB, Everett DF, Fink BA, Shovlin JP, Weissman BA, Siegmund K, Gordon MO. Factors associated with corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea*. 2000;19(4):501-7.
- ²⁸⁰ Fernandez-Velazquez FJ. Kerasoft IC compared to Rose-K in the management of corneal ectasias. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012;35(4):175-9
- ²⁸¹ Carracedo G, González-Méijome JM, Lopes-Ferreira D, Carballo J, Batres L. Clinical performance of a new hybrid contact lens for keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2014;40(1):2-6.
- ²⁸² Baran I, Bradley JA, Alipour F, Rosenthal P, Le HG, Jacobs DS. PROSE treatment of corneal ectasia. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012;35(5):222-7.
- ²⁸³ Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003 ;135(5):620-7.
- ²⁸⁴ McCall A.S., Kraft S., Edelhauser H.F. Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA) *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:129–138.

- ²⁸⁵ Hayes S., Kamma-Lorger C.S., Boote C. The effect of riboflavin/UVA collagen cross-linking therapy on the structure and hydrodynamic behaviour of the ungulate and rabbit corneal stroma. *PLoS ONE*. 2013;8:e52860.
- ²⁸⁶ Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine cornea after riboflavin/ultraviolet-A-induced crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1780–1785.
- ²⁸⁷ Spoerl E., Wollensak G., Dittert D.D., Seiler T. Thermomechanical behavior of collagen-cross-linked porcine cornea. *Ophthalmologica*. 2004;218:136–140.
- ²⁸⁸ Spoerl E., Wollensak G., Seiler T. Increased resistance of cross linked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res*. 2004;29:35–40.
- ²⁸⁹ Zhang Y., Mao X., Schwend T., Littlechild S., Conrad G.W. Resistance of corneal RFUVA-cross-linked collagens and small leucine-rich proteoglycans to degradation by matrix metalloproteinases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:1014–1025.
- ²⁹⁰ Wollensak G., Redl B. Gel electrophoretic analysis of corneal collagen after photodynamic cross-linking treatment. *Cornea*. 2008;27:353–356.
- ²⁹¹ Wollensak G., Spoerl E., Reber F., Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye*. 2004;18:718–722.
- ²⁹² Spoerl E., Mrochen M., Sliney D. Safety of UVA riboflavin cross-linking of the cornea. *Cornea*. 2007;26:385–389.
- ²⁹³ Caporossi A., Baiocchi S., Mazzotta C. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of the corneal collagen; preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:837–845.
- ²⁹⁴ Vinciguerra P., Albe E., Trazza S. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology*. 2009;116:369–378.
- ²⁹⁵ Coskunseven E., Jankov M.R., 2nd, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA radiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25:371–376.
- ²⁹⁶ Agrawal V.B. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet – a light for keratoconus: results in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol*. 2009;57:111–114.

- ²⁹⁷ Arbelaez M.C., Sekito M.B., Vidal C., Choudhury S.R. Collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: one-year results. *Oman J Ophthalmol.* 2009;2:33–38.
- ²⁹⁸ Vinciguerra P., Albè E., Trazza S., Seiler T., Epstein D. Intraoperative and postoperative effects of corneal collagen cross-linking on progressive keratoconus. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:1258–1265.
- ²⁹⁹ Fournié P., Galiacy S., Arné J.L., Malecaze F. Corneal collagen cross-linking with ultraviolet-A light and riboflavin for the treatment of progressive keratoconus. *J Fr Ophtalmol.* 2009;32:1–7.
- ³⁰⁰ Henriquez M.A., Izquierdo L., Jr., Bernilla C., Zakrzewski P.A., Mannis M. Riboflavin/Ultraviolet A corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: visual outcomes and Scheimpflug analysis. *Cornea.* 2011;30:281–286.
- ³⁰¹ Labiris G., Giarmoukakis A., Sideroudi H., Gkika M., Fanariotis M., Kozobolis V. Impact of keratoconus, cross-linking and cross-linking combined with photorefractive keratectomy on self-reported quality of life. *Cornea.* 2012;37:734–739.
- ³⁰² Yeung SN, Ku JY, Lichtinger A, Low SA, Kim P, Rootman DS. Efficacy of single or paired intrastromal corneal ring segment implantation combined with collagen crosslinking in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(8):1146-51.
- ³⁰³ Coskunseven E., Jankov M.R., 2nd, Grentzelos M.A., Plaka A.D., Limnopoulou A.N., Kymionis G.D. Topography-guided transepithelial PRK after intracorneal ring segments implantation and corneal collagen CXL in a three-step procedure for keratoconus. *J Refract Surg.* 2013;29:54–58.
- ³⁰⁴ O'Brart D.P., Kwong T.Q., Patel P., McDonald R.J., O'Brart N.A. Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:433–437.
- ³⁰⁵ Hashemi H., Seyedian M.A., Miraftab M., Fotouhi A., Asgari S. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet A irradiation for keratoconus: long-term results. *Ophthalmology.* 2013;120:1515–1520.
- ³⁰⁶ Raiskup F., Hoyer A., Spoerl E. Permanent corneal haze after riboflavin UVA induced cross-linking in keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25:824–828.

- ³⁰⁷ Koppen C., Vryghem J.C., Gobin L., Tassignon M.J. Keratitis and corneal scarring after UVA/riboflavin cross-linking for keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25:819–823.
- ³⁰⁸ Rama P., Di Matteo F., Matuska S. Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:788–791.
- ³⁰⁹ Bagga B., Pahuja S., Murthy S., Sangwan V.S. Endothelial failure after collagen cross-linking with riboflavin and UV-A: case report with literature review. *Cornea.* 2012;31:1197–1200.
- ³¹⁰ Koller T., Mrochen M., Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35:1358–1362.
- ³¹¹ Barraquer JI. Queratoplastia refractiva. *Este Inf Oftal* 1949;2:10-30
- ³¹² Blavatskaia, D. E. D. The use of intralamellar homoplasty in order to reduce refraction of the eye. *Überstzt. Aus. Oftalmol. Zh.* (1966) 7:530-537 which was apparently translated to *Arch. Soc. Ophthalmol. Optom.* (1988) 6:31-325).
- ³¹³ Simon, G. Gel Injection Adjustable Keratoplasty. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* (1991) 229:418-424.
- ³¹⁴ Fleming JF, Wan WL, Schanzlin DJ.. The theory of corneal curvature change with the Intrastromal Corneal Ring. *CLAO J.* 1989;15(2):146-50.
- ³¹⁵ Nosé W, Neves RA, Schanzlin DJ, Belfort Júnior R. Intrastromal corneal ring--one-year results of first implants in humans: a preliminary nonfunctional eye study. *Refract Corneal Surg.* 1993 Nov-Dec;9(6):452-8.
- ³¹⁶ Siganos D, Ferrara P, Chatzinikolas K, Bessis N, Papastergiou G Ferrara intrastromal corneal rings for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28(11):1947-51.
- ³¹⁷ Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg.* 2000;26(8):1117-22.
- ³¹⁸ Twa MD, Karpecki PM, King BJ, Linn SH, Durrie DS, Schanzlin DJ. One-year results from the phase III investigation of the KeraVision Intacs. *J Am Optom Assoc.* 1999;70(8):515-24.
- ³¹⁹ Piñero DP, Alio JL, Teus MA, Barraquer RI, Uceda-Montañés A. Modeling the intracorneal ring segment effect in keratoconus using refractive, keratometric, and corneal aberrometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(11):5583-91.

- ³²⁰ Söğütlü E, Piñero DP, Kubaloglu A, Alio JL, Cinar Y. Elevation changes of central posterior corneal surface after intracorneal ring segment implantation in keratoconus. *Cornea*. 2012;31(4):387-95.
- ³²¹ Piñero DP, Alio JL, Barraquer RI, Michael R. Corneal biomechanical changes after intracorneal ring segment implantation in keratoconus. *Cornea*. 2012;31(5):491-9.
- ³²² Daxer A. Adjustable intracorneal ring in a lamellar pocket for keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*. 2010;26(3):217-221.
- ³²³ Daxer A. Corneal intrastromal implantation surgery for the treatment of moderate and high myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2008; 34(2):194-8.
- ³²⁴ Studeny P, Krizova D, Stranak Z. Clinical outcomes after complete intracorneal ring implantation and corneal collagen cross-linking in an intrastromal pocket in one session for keratoconus. *J Ophthalmol*. 2014;2014:568128. doi: 10.1155/2014/568128. Epub 2014 Sep 8.
- ³²⁵ Alió JL, Piñero DP, Daxer A. Clinical outcomes after complete ring implantation in corneal ectasia using the femtosecond technology: a pilot study. *Ophthalmology*. 2011;118(7):1282-90.
- ³²⁶ Jabbarvand M, Hashemian M, Hashemian H, Bazvand F, Khodaparast M. Femtosecond laser-assisted MyoRing implantation in postoperative LASIK ectasia. *J Refract Surg*. 2014;30(7):462-6.
- ³²⁷ Hosny M, El-Mayah E, Sidky MK, Anis M. Femtosecond laser-assisted implantation of complete versus incomplete rings for keratoconus treatment. *Clin Ophthalmol*. 2015; 20(9):121-7.
- ³²⁸ Gasset AR, Shaw EL, Kaufman HE, Itoi M, Sakimoto T, Ishii Y. Thermokeratoplasty. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1973;77(4):OP441-54.
- ³²⁹ Arentsen JJ, Laibson PR. Thermokeratoplasty for keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1976;82(3):447-9.
- ³³⁰ Tassignon MJ, Trau R, Mathys B. Treatment of hypermetropia using the Holmium laser--laser thermokeratoplasty (LTK). *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 1997;266:75-83.

- ³³¹ Celik U, Alagoz N, Yildirim Y, Agca A, Marshall J, Muller D, Demirok A, Yilmaz OF. New method of microwave thermokeratoplasty to correct myopia in 33 eyes: one-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(2):225-33.
- ³³² Celik U, Alagoz N, Yildirim Y, Muller D, Marshall J, Demirok A, Yilmaz OF. New microwave thermokeratoplasty and accelerated crosslinking method for keratoconus: Results in 24 eyes during a 1-year follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(2):422-7.
- ³³³ Lombardi M, Abbondanza M. Asymmetric radial keratotomy for the correction of keratoconus. *J Refract Surg.* 1997;13(3):302-7.
- ³³⁴ Utine CA, Bayraktar S, Kaya V, Kucuksumer Y, Eren H, Perente I, Yilmaz OF. Radial keratotomy for the optical rehabilitation of mild to moderate keratoconus: more than 5 years' experience. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16(3):376-84.
- ³³⁵ Krumeich JH, Kezirian GM. Circular keratotomy to reduce astigmatism and improve vision in stage I and II keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(4):357-65.
- ³³⁶ Leccisotti A. Effect of circular keratotomy on keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(12):2139-41.
- ³³⁷ Strampelli B. Tolerance of acrylic lenses in the anterior chamber in aphakia and refraction disorders. *Ann Ottalmol Clin Ocul.* 1954;80(2):75-82.
- ³³⁸ Barraquer J. The use of plastic lenses in the anterior chamber: indications, technique, personal results. *Trans Ophthal Soc U K.* 1956;76:537-52.
- ³³⁹ Worst JG. Iris claw lens. *J Am Intraocul Implant Soc.* 1980;6(2):166-7.
- ³⁴⁰ Sedaghat M, Zarei-Ghanavati M, Ansari-Astaneh MR, Patel V, Sikder S. Evaluation of sterile uveitis after iris-fixated phakic intraocular lens implantation. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2012 Apr-Jun;19(2):199-203.
- ³⁴¹ Izquierdo L Jr, Henriquez MA, McCarthy M. Artiflex phakic intraocular lens implantation after corneal collagen cross-linking in keratoconic eyes. *J Refract Surg.* 2011 Jul;27(7):482-7.
- ³⁴² Fernandes P, González-Méijome JM, Madrid-Costa D, Ferrer-Blasco T, Jorge J, Montés-Micó R. Implantable collamer posterior chamber intraocular lenses: a review of potential complications. *J Refract Surg.* 2011;27(10):765-76.

- ³⁴³ Coskunseven E, Onder M, Kymionis GD, Diakonis VF, Arslan E, Tsiklis N, Bouzoukis DI, Pallikaris I. Combined Intacs and posterior chamber toric implantable Collamer lens implantation for keratoconic patients with extreme myopia. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(3):387-389.
- ³⁴⁴ Alfonso JF, Fernández-Vega L, Lisa C, Fernandes P, González-Méijome JM, Montés-Micó R. Collagen copolymer toric posterior chamber phakic intraocular lens in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(6):906-16.
- ³⁴⁵ Kamiya K, Shimizu K, Kobashi H, Igarashi A, Komatsu M, Nakamura A, Kojima T, Nakamura T. Three-year follow-up of posterior chamber toric phakic intraocular lens implantation for the correction of high myopic astigmatism in eyes with keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(2):177-83.
- ³⁴⁶ Alfonso JF, Lisa C, Abdelhamid A, Montés-Micó R, Poo-López A, Ferrer-Blasco T. Posterior chamber phakic intraocular lenses after penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2009 ;35(7):1166-73.
- ³⁴⁷ Zirm E. Eine erfolgreiche totale Keratoplastik. *Albrecht von Graefe's Arch Ophthalmol* 1906;64:580-93.
- ³⁴⁸ Moffatt SL, Cartwright VA, Stumpf T. Centennial review of corneal transplantation. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2005;33(6):642-57.
- ³⁴⁹ Leoz Ortín G. Algunos estudios y ensayos sobre las queratoplastias. *Arch Oftalmol Hisp-Am* 1915; 15: 225-233.
- ³⁵⁰ Filatov W. Zur Technik der partiellen durchgreifenden Keratoplastik. *Zeitschr Augenheilk* 1925; 65: 147-150.
- ³⁵¹ Filatov VP. Transplantation of the cornea. *Arch Ophthalmol* 1935; 13: 321-347.
- ³⁵² Castroviejo R. A new knife for ophthalmic surgery. *Am J Ophthalmol* 1933; 16: 336-367.
- ³⁵³ Castroviejo R. Transplantation of the cornea with presentation of a case and a moving picture of the operative technique. *Arch Ophthalmol* 1934; 12: 287-288.
- ³⁵⁴ Barraquer J, Rutllán J. *Microsurgery of the Cornea: an Atlas and Text Book.* Barcelona. Ed: Ediciones Scriba. 1984.

- ³⁵⁵ Arruga H. Une modalité de fixation du greffon dans l'opération de greffe cornéenne. *Ophthalmologica* 1945; 109: 269-270.
- ³⁵⁶ Barraquer JI. Queratoplastia. *Estud Inform Oftalmol* (Inst Barraquer. Barcelona) 1947/1948; 1(10): 89-161.
- ³⁵⁷ Paufigue L, Charleux J. Corneo-scleral graft for the treatment of dermoids of the limbus. *Bull Soc Ophthalmol Fr.* 1967;67(5):463-7.
- ³⁵⁸ Stocker FW. The endothelium of the cornea and its clinical implications. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1953;51:669-786.
- ³⁵⁹ Bigar F, Kaufman HE, McCarey BE, Binder PS. Improved corneal storage for penetrating keratoplasties in man. *Am J Ophthalmol* 1975;79:115-20.
- ³⁶⁰ Doughman DJ, Van Horn DL, Harris JE, Miller GE, Lindstrom RL, Good RA. The ultrastructure of human organ-cultured cornea. I Endothelium. *Arch Ophthalmol* 1974;92:516-23.
- ³⁶¹ Temprano J. Queratoplastias y queratoprótesis. Ed. Art Book 90. Barcelona 1991. pp17-23.
- ³⁶² Filatov VP. Neuer trepan für die partielle durchgreifende hornhaut-transplantation. Bd 4, H. 1 S. 1934.12-14.
- ³⁶³ Nizetic Z. Handtrepan zur Hornhautüberpflanzung. *Klin. Monatsbl. Augenh.* 1938. 100:258-259.
- ³⁶⁴ Lang GK, Koch JW, Schröder E, Yanoff M, Naumann GO. Configuration of corneal incisions with the excimer laser: an experimental study. *Fortschr Ophthalmol.* 1989;86(5):437-42.
- ³⁶⁵ Behrens A, Seitz B, Kühle M, Langenbucher A, Kus MM, Rummelt C, Naumann GO. "Orientation teeth" in non-mechanical laser corneal trephination for penetrating keratoplasty: 2.94 microm Er:YAG v 193 nm ArF excimer laser. *Br J Ophthalmol.* 1999;83(9):1008-12.
- ³⁶⁶ Langenbucher A, Seitz B, Kus MM, Vilchis E, Naumann GO. Regularity of corneal topography after penetrating keratoplasty--comparison between non-mechanical (excimer laser 193 nm) and mechanical trepanation. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1996;208(6):450-8.
- ³⁶⁷ Mian SI, Shtein RM. Femtosecond laser-assisted corneal surgery. *Curr Opin Ophthalmol.* 2007;18(4):295-9.

- ³⁶⁸ Bahar I, Kaiserman I, Slomovic A, McAllum P, Rootman D. Fibrin glue for opposing wound edges in "Top Hat" penetrating keratoplasty: a laboratory study. *Cornea* 2007;26(10):1235-8.
- ³⁶⁹ Goins KM, Khadem J, Majmudar PA. Relative strength of photodynamic biologic tissue glue in penetrating keratoplasty in cadaver eyes. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24(12):1566-70.
- ³⁷⁰ Noguera G, Lee WS, Castro-Combs J, Chuck RS, Soltz B, Soltz R, Behrens A. Novel laser-activated solder for sealing corneal wounds. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(3):1038-42.
- ³⁷¹ Hippel A von. Ueber Transplantation der Cornea. *Arch f. Ophth*. 1878 24,2; 235-236.
- ³⁷² Barraquer JI. Cirugía refractiva de la córnea. In: LXV Ponencia de la Sociedad Española de Oftalmología. Bogotá: Instituto Barraquer de América; 1989.
- ³⁷³ Paufigue L. Lamellar keratoplasty. In: Corneal grafts. Rycroft B.W . Butterworths London 1955.
- ³⁷⁴ Sarayba MA, Ignacio TS, Binder PS, Tran DB. Comparative study of stromal bed quality by using mechanical, IntraLase femtosecond laser 15- and 30-kHz microkeratomes. *Cornea*. 2007;26(4):446-51.
- ³⁷⁵ Srinivasan S, Holmyard D. Corneal stromal bed quality obtained with mechanical microkeratome and femtosecond laser. *Cornea*. 2007;26(4):446-51.
- ³⁷⁶ Shimmura S, Tsubota K. Deep anterior lamellar keratoplasty. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006;17(4):349-55.
- ³⁷⁷ Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(3):398-403.
- ³⁷⁸ Han DC, Mehta JS, Por YM, Htoon HM, Tan DT. Comparison of Outcomes of Lamellar Keratoplasty and Penetrating Keratoplasty in Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul 8. [Epub ahead of print].
- ³⁷⁹ Melles GR, Lander F, Rietveld FJ, Remeijer L, Beekhuis WH, Binder PS. A new surgical technique for deep stromal, anterior lamellar keratoplasty. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(3):327-33.
- ³⁸⁰ Saw VP, Ng T, Crouch R, Maloof AJ. Deep anterior lamellar keratoplasty using the manual dissection technique of Melles: a histopathologic correlation. *Cornea*. 2006;25(8):882-5.

- ³⁸¹ Borderie VM, Werthel AL, Touzeau O, Allouch C, Boutboul S, Laroche L. Comparison of techniques used for removing the recipient stroma in anterior lamellar keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(1):31-7.
- ³⁸² Ardjomand N, Hau S, McAlister JC, Bunce C, Galaretta D, Tuft SJ, Larkin DF. Quality of vision and graft thickness in deep anterior lamellar and penetrating corneal allografts. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(2):228-235.
- ³⁸³ Tillett CW. Posterior lamellar keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 1956;41(3):530-3.
- ³⁸⁴ De Ocampo G. A corneal dissector for lamellar keratoplasty and anterior or posterior lamellar keratectomy. *Am J Ophthalmol*. 1959;48:677.
- ³⁸⁵ Melles GR, Wijdh RH, Nieuwendaal CP. A technique to excise the descemet membrane from a recipient cornea(descemetorhexis). *Cornea* 2004; 23: 286-288.
- ³⁸⁶ Melles GR, Lander F, Beekhuis WH, Remeijer L, Binder PS. Posterior lamellar keratoplasty for a case of pseudophakic bullous keratopathy. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 340-341.
- ³⁸⁷ Terry MA, Ousley PJ. Deep lamellar endothelial keratoplasty in the first United States patients: early clinical results. *Cornea*. 2001;20(3):239-43.
- ³⁸⁸ Terry MA, Ousley PJ, Will B. A practical femtosecond laser procedure for DLEK endothelial transplantation: cadaver eye histology and topography. *Cornea*. 2005;24(4):453-9.
- ³⁸⁹ Cheng YY, Hendrikse F, Pels E, Wijdh RJ, van Cleynenbreugel H, Eggink CA, van Rij G, Rijnveld WJ, Nuijts RM. Preliminary results of femtosecond laser-assisted descemet stripping endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(10):1351-6.
- ³⁹⁰ Melles GR. Posterior lamellar keratoplasty: DLEK to DSEK to DMEK. *Cornea*. 2006;25(8):879-81.
- ³⁹¹ Dapena I, Ham L, Lie J, Van-Der-Wees J, Melles GR. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK): two-year results. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84(5):237-43.
- ³⁹² Girard LJ, Esnaola N, Rao R, Barnett L, el Maghraby A, Canizales R. Allograft rejection after penetrating keratoplasty for keratoconus. *Ophthalmic Surg*. 1993;24(1):40-3.
- ³⁹³ Paglen PG, Fine M, Abbott RL, Webster RG Jr. The prognosis for keratoplasty in keratoconus. *Ophthalmology*. 1982;89(6):651-4.

- ³⁹⁴ Javadi MA, Motlagh BF, Jafarinasab MR, Rabbanikhah Z, Anissian A, Souri H, Yazdani S. Outcomes of penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea*. 2005;24(8):941-6.
- ³⁹⁵ Pramanik S, Musch DC, Sutphin JE, Farjo AA. Extended long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1633-8.
- ³⁹⁶ Jensen LB, Hjortdal J, Ehlers N. Longterm follow-up of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(3):347-51
- ³⁹⁷ Fukuoka S, Honda N, Ono K, Mimura T, Usui T, Amano S. Extended long-term results of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea*. 2010;29(5):528-30.
- ³⁹⁸ Felipe AF, Hammersmith KM, Nottage JM, Rapuano CJ, Nagra PK, Cohen EJ, Laibson PR. Indications, visual outcome, and ectasia in clear corneal transplants 20 years old or more. *Cornea*. 2013 May;32(5):602-7.
- ³⁹⁹ Niziol LM, Musch DC, Gillespie BW, Marcotte LM, Sugar A. Long-term outcomes in patients who received a corneal graft for keratoconus between 1980 and 1986. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(2):213-219.
- ⁴⁰⁰ Böhringer D, Böhringer S, Poxleitner K, Birnbaum F, Schwartzkopff J, Maier P, Sundmacher R, Reinhard T. Long-term graft survival in penetrating keratoplasty: the biexponential model of chronic endothelial cell loss revisited. *Cornea*. 2010;29(10):1113-7.
- ⁴⁰¹ Egrilmez S, Sahin S, Yagci A. The effect of vernal keratoconjunctivitis on clinical outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Can J Ophthalmol*. 2004;39(7):772-7.
- ⁴⁰² Yildiz EH, Erdurmus M, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ. Comparative study of graft rejection in keratoconus patients with and without self-reported atopy. *Cornea*. 2009;28(8):846-50.
- ⁴⁰³ Keane M, Coster D, Ziaei M, Williams K. Deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 22;7:CD009700.
- ⁴⁰⁴ MacIntyre R, Chow SP, Chan E, Poon A. Long-term outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty versus penetrating keratoplasty in Australian keratoconus patients. *Cornea*. 2014;33(1):6-9.

- ⁴⁰⁵ Fogla R. Deep anterior lamellar keratoplasty in the management of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61(8):465-8.
- ⁴⁰⁶ Akdemir MO, Kandemir B, Sayman IB, Selvi C, Kamil Dogan O. Comparison of contrast sensitivity and visual acuity between deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Int J Ophthalmol.* 2012;5(6):737-41.
- ⁴⁰⁷ Coster DJ, Lowe MT, Keane MC, Williams KA; Australian Corneal Graft Registry Contributors. A comparison of lamellar and penetrating keratoplasty outcomes: a registry study. *Ophthalmology.* 2014;121(5):979-87.
- ⁴⁰⁸ Olson EA, Tu EY, Basti S. Stromal rejection following deep anterior lamellar keratoplasty: implications for postoperative care. *Cornea.* 2012 ;31(9):969-73.
- ⁴⁰⁹ Coscarelli SA, Neves RC, Boteon JE. Deep lamellar keratectomy using the big-bubble technique in patients with keratoconus. *Arq Bras Oftalmol.* 2012 Jan;75(1):20-3.
- ⁴¹⁰ Agrawal V, Wagh M, Krishnamachary M, Rao GM, Gupta S. Traumatic wound dehiscence after penetrating keratoplasty. *Cornea* 1995;14:601-3.
- ⁴¹¹ Elder MJ, Stack RR. Globe rupture following penetrating keratoplasty: How often, why and what can we do to prevent it? *Cornea* 2004;23:776-80.
- ⁴¹² Kalantan H, Al-Shahwan S, Al-Torbak A. Traumatic globe rupture after deep anterior lamellar keratoplasty. *Indian J Ophthalmol.* 2007;55(1):69-70.
- ⁴¹³ Knutsson KA, Rama P, Paganoni G. Modified big-bubble technique compared to manual dissection deep anterior lamellar keratoplasty in the treatment of keratoconus. *Acta Ophthalmol.* 2015 Mar 11. doi: 10.1111/aos.12705. [Epub ahead of print].
- ⁴¹⁴ Amayem AF, Hamdi IM, Hamdi MM. Refractive and visual outcomes of penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty with hydrodissection for treatment of keratoconus. *Cornea.* 2013;32(4):e2-5.
- ⁴¹⁵ Castroviejo R. Marker for variable size square keratoplasties. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1960;58:329-30.
- ⁴¹⁶ Lang GK, Schroeder E, Koch JW, Yanoff M, Naumann GO. Excimer laser keratoplasty. Part 2: Elliptical keratoplasty. *Ophthalmic Surg.* 1989;20(5):342-6.

- ⁴¹⁷ Olson RJ. Variation in corneal graft size related to trephine technique. *Arch Ophthalmol*. 1979;97(7):1323-5.
- ⁴¹⁸ Serdarevic ON, Hanna K, Gribomont AC, Savoldelli M, Renard G, Pouliquen Y. Excimer laser trephination in penetrating keratoplasty. Morphologic features and wound healing. *Ophthalmology*. 1988;95(4):493-505.
- ⁴¹⁹ Lang GK, Schroeder E, Koch JW, Yanoff M, Naumann GO. Excimer laser keratoplasty. Part 1: Basic concepts. *Ophthalmic Surg*. 1989;20(4):262-7.
- ⁴²⁰ Seitz B, Langenbucher A, Kus MM, Kühle M, Naumann GO. Nonmechanical corneal trephination with the excimer laser improves outcome after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1999;106(6):1156-64.
- ⁴²¹ Alvarez de Toledo J, de la Paz MF. Manual to laser trephination in corneal transplantation: are patients noticing a difference? *Br J Ophthalmol*. 2014;98(6):717-8.
- ⁴²² Arruga H. An instrument for keratoplasty; new forceps to facilitate the preparatory suture of the transplant. *Arch Ophthal*. 1946;35:299.
- ⁴²³ Barraquer Moner JI. The continuous edge-to-edge suture in full-thickness corneal grafts. *AMA Arch Ophthalmol*. 1956;56(3):426-8.
- ⁴²⁴ McPherson SD Jr, Crawford JR. The use of nylon sutures in anterior segment surgery. *Eye Ear Nose Throat Mon*. 1970;49(9):420-3.
- ⁴²⁵ Cravy TV. Long-term corneal astigmatism related to selected elastic, monofilament, nonabsorbable sutures. *J Cataract Refract Surg*. 1989;15(1):61-9.
- ⁴²⁶ Bertram BA, Drews-Botsch C, Gemmill M, Guell J, Murad M, Waring GO 3rd. Complications of Mersilene sutures in penetrating keratoplasty. *Refract Corneal Surg*. 1992;8(4):296-305.
- ⁴²⁷ Kalyansundaram TS, Bearn MA. 11-0 Mersilene alone as a single running suture in corneal grafts. *Eye (Lond)*. 2001;15(Pt 3):288-91.
- ⁴²⁸ Ruhswurm I, Scholz U, Pflieger T, Zehetmayer M, Hanselmayer G, Skorpik C. Three-year clinical outcome after penetrating keratoplasty for keratoconus with the guided trephine system. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(6):666-73.

- ⁴²⁹ Birnbaum F, Wiggermann A, Maier PC, Böhringer D, Reinhard T. Clinical results of 123 femtosecond laser-assisted penetrating keratoplasties. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(1):95-103.
- ⁴³⁰ Reimer A, Langenbucher A, Cursiefen C. Long-term outcome after penetrating keratoplasty for bullous keratopathy - influence of preoperative visual acuity on final outcome. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012;229(2):149-57.
- ⁴³¹ Stokes GG. Transactions of 19th meeting of the British Association for the Advancement of Science, 1849. London, United Kingdom: 1850.
- ⁴³² Alpíns N. Astigmatism analysis by the Alpíns method. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(1):31-49.
- ⁴³³ Alió JL, Piñero DP, Tomás J, Alesón A. Vector analysis of astigmatic changes after cataract surgery with toric intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(6):1038-49.
- ⁴³⁴ Thibos LN, Horner D. Power vector analysis of the optical outcome of refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(1):80-5.
- ⁴³⁵ Naeser K, Hjortdal J. Polar value analysis of refractive data. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:86-94.
- ⁴³⁶ Holladay JT, Cravy TV, Koch DD. Calculating the surgically induced refractive change following ocular surgery. *J Cataract Refract Surg* 1992;18:429-443.
- ⁴³⁷ Jaffe NS, Clayman HM. The pathophysiology of corneal astigmatism after cataract extraction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;79:615-630.
- ⁴³⁸ Eydelman MB, Drum B, Holladay J, Hilmantel G, Kezirian G, Durrie D, Stulting RD, Sanders D, Wong B. Standardized analyses of correction of astigmatism by laser systems that reshape the cornea. *J Refract Surg*. 2006;22(1):81-95.
- ⁴³⁹ Frigo AC, Fasolo A, Capuzzo C, Fornea M, Bellucci R, Busin M, Marchini G, Pedrotti E, Ponzin D; CORTES Study Group. Corneal transplantation activity over 7 years: changing trends for indications, patient demographics and surgical techniques from the Corneal Transplant Epidemiological Study (CORTES). *Transplant Proc*. 2015;47(2):528-35.
- ⁴⁴⁰ Olson RJ, Pingree M, Ridges R, et al. Penetrating keratoplasty for keratoconus: a long-term review of results and complications. *J Cataract Refract Surg* 2000;26(7):987-91.

- ⁴⁴¹ Bechrakis N, Blom ML, Stark WJ, et al. Recurrent keratoconus. *Cornea* 1994;13:73-7.
- ⁴⁴² Rubinfeld RS, Traboulsi EI, Arensten J, et al. Keratoconus after penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg* 1990;21:420-1.
- ⁴⁴³ Abelson MB, Collim B, Gillette TE, et al. Recurrent keratoconus after keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1980;90:672-6.
- ⁴⁴⁴ Lim L, Pesudovs K, Coster DJ. Penetrating keratoplasty for keratoconus: visual outcome and success. *Ophthalmology*. 2000;107(6):1125-31.
- ⁴⁴⁵ Javadi MA, Motlagh BF, Jafarinasab MR, Rabbanikhah Z, Anissian A, Sourì H, Yazdani S. Outcomes of penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea*. 2005;24(8):941-6.
- ⁴⁴⁶ Suveges I, Nagy Z, Alberth B. Refraktions bestimmungen nach der keratoplastik bei keratokonus: fallen ist ein keratokonus-rezidiv möglich? *Fortschr Ophthalmol* 1983;100:119-27.
- ⁴⁴⁷ Tuft SJ, Gregory W. Long-term refraction and keratometry after penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea* 1995;14:614-7.
- ⁴⁴⁸ Langenbucher A, Naumann GO, Seitz B. Spontaneous long-term changes of corneal power and astigmatism after suture removal after penetrating keratoplasty using a regression model. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(1):29-34.
- ⁴⁴⁹ Raecker ME, Erie JC, Patel SV, Bourne WM. Long-term keratometric changes after penetrating keratoplasty for keratoconus and Fuchs endothelial dystrophy. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2008;106:187-93; discussion 193-5.
- ⁴⁵⁰ Nirankari VS, Karesh J, Bastion F, et al. Recurrence of keratoconus in donor cornea 22 years after successful keratoplasty. *Br J Ophthalmol* 1983;67:23-8.
- ⁴⁵¹ Thalasselis A, Etchepareborda J. Recurrent keratoconus 40 years after keratoplasty. *Ophthalmic Physiol Opt* 2002;22:330-2.
- ⁴⁵² Kremer I, Eagle RE, Rapuano CJ, et al. Histologic evidence of recurrent keratoconus seven years after keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 1995;119:511-2.
- ⁴⁵³ Stoiber J, Muss WH, Ruckhofer J, et al. Recurrent keratoconus in a patient with Leber congenital amaurosis. *Cornea* 2002;19:395-8.

- ⁴⁵⁴ Belmont SC, Muller JW, Draga A, et al. Keratoconus in a donor cornea. *J Refract Corneal Surg* 1994;10:658.
- ⁴⁵⁵ Marcon AS, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Recurrence of corneal stromal dystrophies after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2003;22(1):19-21.
- ⁴⁵⁶ Merjava S, Malinova E, Liskova P, Filipec M, Zemanova Z, Michalova K, Jirsova K. Recurrence of posterior polymorphous corneal dystrophy is caused by the overgrowth of the original diseased host endothelium. *Histochem Cell Biol*. 2011;136(1):93-101.
- ⁴⁵⁷ Teng CC. Electron microscope study of the pathology of keratoconus: Part I. *Am J Ophthalmol* 1972;72:199-206.
- ⁴⁵⁸ Unal M, Arslan OS, Atalay E, Mangan MS, Bilgin AB. Deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of stromal corneal dystrophies. *Cornea*. 2013;32(3):301-5.
- ⁴⁵⁹ Bergmanson JP, Goosey JD, Patel CK, Mathew JH. Recurrence or re-emergence of keratoconus--what is the evidence telling us? Literature review and two case reports. *Ocul Surf*. 2014;12(4):267-72.
- ⁴⁶⁰ Brookes NH, Niederer RL, Hickey D, McGhee CN, Sherwin T. Recurrence of keratoconic pathology in penetrating keratoplasty buttons originally transplanted for keratoconus. *Cornea*. 2009;28(6):688-93.
- ⁴⁶¹ Barraquer Moner J. 50 años de Microcirugía Ocular Vol VII. Barcelona: *Publ Inst Barraquer*; 2015. (en prensa).
- ⁴⁶² de la Paz MF, Sibila GR, Montenegro G, de Toledo JA, Michael R, Barraquer R, Barraquer J: Wedge resection for high astigmatism after penetrating keratoplasty for keratoconus: refractive and histopathologic changes. *Cornea*; 2010;29(6):595-600.
- ⁴⁶³ Bourges JL, Savoldelli M, Dighiero P, Assouline M, Pouliquen Y, BenEzra D, Renard G, Behar-Cohen F. Recurrence of keratoconus characteristics: a clinical and histologic follow-up analysis of donor grafts. *Ophthalmology*. 2003;110(10):1920-5.
- ⁴⁶⁴ Wickremasinghe SS, Smith GT, Pullum KW, Buckley RJ. Acute hydrops in keratoconus masquerading as acute corneal transplant rejection. *Cornea*. 2006;25(6):739-41.
- ⁴⁶⁵ Ezra DG, Mehta JS, Allan BD. Late corneal hydrops after penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea*. 2007;26(5):639-40.

- ⁴⁶⁶ Lim L, Pesudovs K, Coster DJ. Penetrating keratoplasty for keratoconus: visual outcome and success. *Ophthalmology*. 2000;107(6):1125-31.
- ⁴⁶⁷ Javadi MA, Motlagh BF, Jafarinasab MR, Rabbanikhah Z, Anissian A, Sourì H, Yazdani S. Outcomes of penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea*. 2005;24(8):941-6.
- ⁴⁶⁸ Szczotka-Flynn L, McMahon TT, Lass JH, Sugar J, Weissman BA, Stiegemeier MJ, Reinhart WJ. Late-stage progressive corneal astigmatism after penetrating keratoplasty for keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2004;30(2):105-10.
- ⁴⁶⁹ Lim L1, Pesudovs K, Goggin M, Coster DJ. Late onset post-keratoplasty astigmatism in patients with keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(3):371-6.
- ⁴⁷⁰ Patel SV, Malta JB, Banitt MR, Mian SI, Sugar A, Elnor VM, Tester RA, Farjo QA, Soong HK. Recurrent ectasia in corneal grafts and outcomes of repeat keratoplasty for keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(2):191-7.
- ⁴⁷¹ Seiler T, Quurke AW. Iatrogenic keratectasia after LASIK in a case of forme fruste keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24(7):1007-9.
- ⁴⁷² Zare M, Javadi MA, Einollahi B, Baradaran-Rafii A, Zarei Ghanavati S, Farsani MR, Mohammadi P, Feizi S. Indications for corneal transplantation at a tertiary referral center in tehran. *J Ophthalmic Vis Res*. 2010 Apr; 5(2):82-6.
- ⁴⁷³ Boimer C, Lee K, Sharpen L, Mashour RS, Slomovic AR. Evolving surgical techniques of and indications for corneal transplantation in Ontario from 2000 to 2009. *Can J Ophthalmol*. 2011; 46(4):360-6.
- ⁴⁷⁴ Frigo AC, Fasolo A, Capuzzo C, Fornea M, Bellucci R, Busin M, Marchini G, Pedrotti E, Ponzin D; CORTES Study Group. Corneal transplantation activity over 7 years: changing trends for indications, patient demographics and surgical techniques from the Corneal Transplant Epidemiological Study (CORTES). *Transplant Proc*. 2015;47(2):528-35.
- ⁴⁷⁵ Lang SJ, Bischoff M, Böhringer D, Seitz B, Reinhard T. Analysis of the changes in keratoplasty indications and preferred techniques. *PLoS One*. 2014 Nov 11;9(11):e112696.
- ⁴⁷⁶ Sandvik GF, Thorsrud A, Råen M, Østern AE, Sæthre M, Drolsum L. Does Corneal Collagen Cross-linking Reduce the Need for Keratoplasties in Patients With Keratoconus? *Cornea*. 2015;34(9):991-5.

- ⁴⁷⁷ Romano V, Iovieno A, Parente G, Soldani AM, Fontana L. Long-term clinical outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2015;159(3):505-11
- ⁴⁷⁸ Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):620-7.
- ⁴⁷⁹ Troutman RC. Astigmatic considerations in corneal grafts. *Ophthalmic Surg.* 1979;10:21-26.
- ⁴⁸⁰ Dang TQ, Molchan RP, Taylor KR, Reilly CD, Panday VA, Caldwell MC. Novel approach for the treatment of corneal ectasia in a graft. *Cornea.* 2014;33(3):310-2.