

## ARTÍCULO - Tesis Premiadas Convocatoria de Premios RADE 2024

---

### Progresión en queratocono: definición y aplicación en los protocolos de crosslinking corneal

#### Keratoconus Progression: Definition and Application in Corneal Crosslinking Protocols

Marta Jiménez García\*

Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

[marta.jimenez.garcia@outlook.com](mailto:marta.jimenez.garcia@outlook.com)

#### RESUMEN

El manejo clínico del queratocono tiene como objetivos la estabilización de la ectasia y la rehabilitación visual. El crosslinking corneal (CXL) es, hasta hoy, la única opción para detener la progresión del queratocono, y múltiples estudios han demostrado su seguridad, con tasas muy bajas de complicaciones asociadas. Sin embargo, las revisiones de Cochrane han considerado que la evidencia del CXL es insuficiente y la falta de una definición estandarizada de progresión de la ectasia fue sólo uno de los problemas reportados. Sin embargo, aunque el CXL es un procedimiento seguro, hacer CXL sin documentar adecuadamente la progresión, resultaría inevitablemente en un sobretratamiento (un obstáculo para la sostenibilidad de los Sistemas de Salud Pública) y, aún peor, expone a los pacientes a un riesgo innecesario.

Se realizó un análisis longitudinal retrospectivo de unos 900 pacientes no tratados con CXL previamente. Se exploraron algunos mitos y conceptos erróneos, como la idea de que una definición de progresión se adapta a todos los casos. Algunas variables (proporcionadas por un tomógrafo corneal) superaron a otras al definir la progresión; aquellas con un rendimiento destacado se utilizaron para predecir la tendencia progresiva de la enfermedad. Además, se exploraron definiciones alternativas de progresión basadas en esas variables, las definiciones utilizadas en los ensayos clínicos de CXL y las más habituales actualmente, y se pusieron en perspectiva para poner en valor el conocimiento clínico previo sobre la progresión del queratocono, ignorado sistemáticamente últimamente. Nuestros resultados demostraron que definir la progresión requiere un enfoque estratificado.

**PALABRAS CLAVE:** Queratocono, progresión, crosslinking corneal, ectasia corneal, sobretratamiento.

#### ABSTRACT

Keratoconus clinical management targets both disease stabilisation and visual rehabilitation. As of today, corneal collagen crosslinking (CXL) is the only option to halt keratoconus progression, and several studies have demonstrated its safety, with very low rates of associated complications. Nonetheless, Cochrane reviews have deemed the evidence of CXL insufficient and the lack of a standardised definition of progression was only one of the problems reported. However, although CXL is a safe procedure, performing CXL without properly documented progression would inevitably result in overtreatment—a hindrance for the sustainability of the Public Healthcare Systems—and, more importantly, puts the patients at unnecessary risk.

A retrospective longitudinal analysis of more than 700 untreated keratoconus patients was presented. Some myths and misconceptions were explored, such as the idea that one definition of progression suits all the cases. Some variables (provided by a corneal tomographer) outperformed others when defining progression; those with an outstanding performance were used to forecast the progressive trend of the disease. Moreover, alternative definitions of progression based on those variables, the definitions used in crosslinking clinical trials and the ones currently in use were explored and put into perspective to match previous clinical knowledge on keratoconus progression, systematically ignored lately. Our results demonstrated that defining progression requires a stratified approach.

**KEYWORDS:** Keratoconus, progression, corneal crosslinking, overtreatment, corneal ectasia.

---

\* El autor fue galardonado con el Premio Fundación ONCE en la Convocatoria de Premios RADE 2023 a la mejor tesis doctoral por su tesis *Estimating keratoconus progression using biometric and biomechanical parameters to adjust treatment protocols for corneal crosslinking*.

La descripción de “un niño de 14 años con las corneas muy prominentes, como conos” en el tratado de 1729 de Benedict Duddell, es la primera mención conocida de una cornea queratocónica (1). En 1766, John Taylor dio una definición algo más precisa (2), pero hasta 1830 el cono no se describió como ‘*nebuloso u opaco*’ (3). El término queratocono, del griego *κερατοειδής* /keratoidis/, córnea y *κώνος* /konos/, cono, data de 1828, y fue propuesto por von Ammon (4).

Por aquel entonces, no había consenso en cómo el queratocono afectaba al espesor corneal; algunos pensaban que la córnea se engrosaba (5), mientras que otros lo describieron ya como un adelgazamiento del tejido (6). Sin embargo, todos coincidían en que se podía observar una forma cónica no habitual en las corneas sanas. Hoy en día, sabemos que esas diferencias no se limitan a un cambio en la forma macroscópica de la córnea.

## 1. EL COMPLEJO PELÍCULA LAGRIMAL/CÓRNEA SANO

---

El complejo lágrima/córnea es la superficie más anterior del ojo, y su curvatura y elevado índice de refracción le confieren el más alto poder refractivo de las estructuras oculares (7). Este poder refractivo es de gran importancia en el procesamiento de la información visual, ya que consigue que la información de la escena observada quede enfocada en la retina.

La córnea presenta diferentes dimensiones vertical y horizontal; además, no está igualmente curvada en el centro y en la periferia (8). Esta característica se conoce como asfericidad y es de gran importancia en óptica visual (9). Se han descrito varios modelos de córnea que incluyen la asfericidad (10, 11), siendo la sección cónica uno de los más apropiados y comúnmente utilizados (Figura 0.1) (12). La superficie corneal anterior suele modelarse como una superficie prolata (12), más curva en el centro que en la periferia (13). La córnea es, además, más delgada en el centro (95% entre 474–596µm) que en la periferia (14).

La córnea es el tejido más innervado del cuerpo (15) y su estructura transparente carece de vascularización. Su extraordinaria transparencia se debe a la organización del colágeno y a su estado de relativa deshidratación (16).

Anatómicamente, está estructurada en 5 capas, el epitelio, la membrana de Bowman, el estroma, que supone el 90% del espesor corneal, la membrana de Descemet y el endotelio (17). Las fibras de colágeno del estroma presentan diámetros muy regulares de 25–33µm y están tremendamente organizadas (18), formando lamelas que garantizan la estabilidad corneal (19, 20).

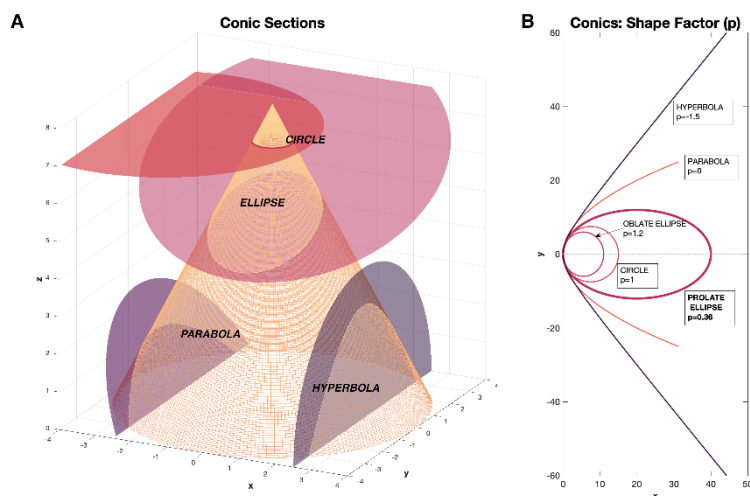


Figura 0.1. Secciones cónicas

Tradicionalmente la película lagrimal se ha descrito con un modelo trilaminar, compuesto por una capa de mucina, una capa acuosa y una capa lipídica externa (21). Tiene una composición compleja, en la que proteínas, glicoproteínas y lípidos facilitan que la superficie ocular esté bien lubricada y que sea uniforme y lisa (22-24). Es fundamental en el metabolismo corneal; es la ruta no vascular que suministra oxígeno, nutrientes, factores de crecimiento y electrolitos a la córnea avascular, y es esencial en la eliminación de los desechos metabólicos (25, 26). Además, diversos componentes ayudan en la cicatrización, reducen la inflamación y protegen al ojo de las infecciones (22).

## 2. LA CÓRNEA QUERATOCÓNICA

Durante años se ha intentado determinar hasta qué punto la córnea queratocónica difiere de la córnea sana, con especial interés en las fases más tempranas de la enfermedad (Figura 0.2). Ya en 1830, MacKenzie resaltó la presentación asimétrica del queratocono, su naturaleza progresiva, la asociación con altos niveles de miopía y de astigmatismo irregular (3). El progreso en los dos últimos siglos ha sido enorme, pero muchos aspectos del queratocono continúan siendo un enigma, objeto de debate y controversia.

### 2.1. La forma corneal del queratocono

Hoy en día, el queratocono se considera la forma más prevalente de ectasia corneal (27). En queratocono se observan elevados grados de excentricidad corneal (28), y tanto la superficie anterior como la posterior son más prolatas en queratocono que en ojos sanos (29). El queratocono se caracteriza por adelgazamiento insidioso de la córnea central o paracentral (30), y los mapas paquimétricos de espesores obtenidos con un topógrafo corneal se han convertido en una herramienta indispensable para su manejo (31).

## 2.2. Histopatología del queratocono

Los cambios macroscópicos en la forma corneal vienen inevitablemente acompañados de cambios en la anatomía. El espesor del epitelio inferior se encuentra reducido (32, 33), la disrupción de la capa de Bowman es un signo común también, pero se desconoce si es un signo primario o secundario a la progresión del queratocono (34). A nivel estromal, la organización de las lamelas está radicalmente cambiada, con desplazamientos inter e intra-lamelares y menor entrecruzamiento entre ellas (35). Fuera del cono no hay cambios significativos en las fibrillas de colágeno, pero la densidad está reducida hasta un 35% en el área afectada (36). La ruptura de la membrana de Descemet es la causante de la hidropesía corneal; esta invasión repentina de fluido en el estroma es una de las complicaciones más serias asociadas al queratocono.

Finalmente el plexo nervioso está también afectado en queratocono, la densidad nerviosa está reducida, y las fibras siguen un patrón curvilíneo en la base del cono (37), en contraste con el patrón radial observado en corneas sanas (38).

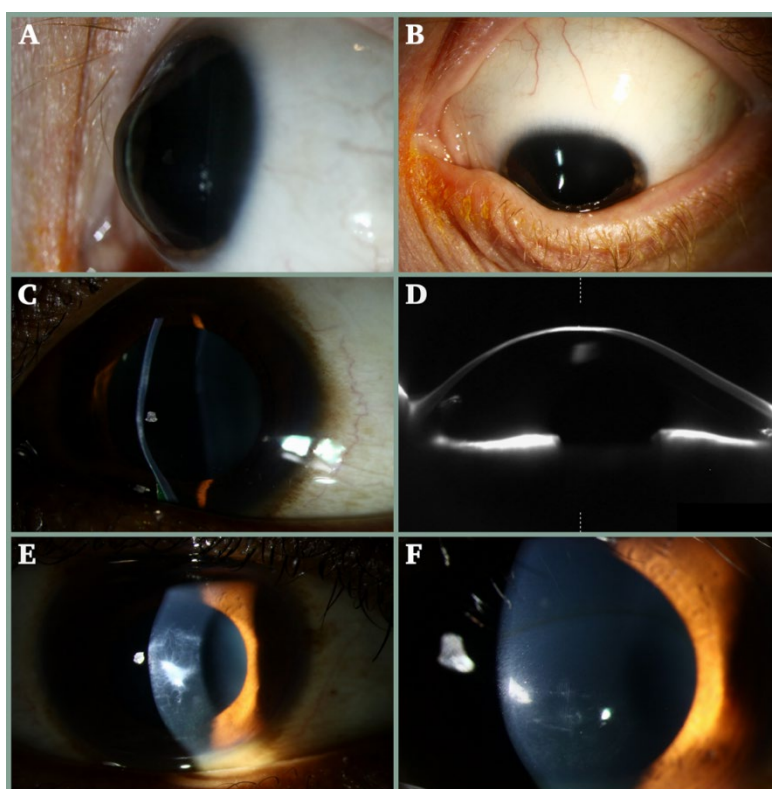


Figura 02. Imágenes de queratocono A. Aumento de curvatura B. Signo de Munson, marcada forma de “V” en el párpado inferior en mirada inferior C. Adelgazamiento D. Adelgazamiento y aplanamiento periférico E. Cicatriz corneal tras hidropesía corneal F. Estrías de Vogt y anillo de Fleischer. Images extracted from “Ophthalmic Atlas Images” by EyeRounds.org, The University of Iowa. Licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported License.

### 2.3. Transparencia corneal en queratocono

La absorción despreciable en el rango de la luz visible (39), y la mínima dispersión de la luz confieren a la córnea gran transparencia. Sin la organización del colágeno estromal, las fibrillas actuarían como dispersores de la luz, el 94% de la luz se dispersaría y la córnea sería opaca (40). Por tanto, es esperable que cambios en la estructura lamelar de la córnea provoquen cambios en la transparencia corneal.

Hoy en día, el uso de tomógrafos Scheimpflug está muy extendido en el manejo de las patologías corneales (41), y el análisis de la densitometría corneal (Figura 0.3), es de gran utilidad. Este análisis *in vivo* no requiere de tiempo extra a la hora de realizar la medida, una increíble ventaja sobre los experimentos *ex vivo* que requieren unas 20 horas.

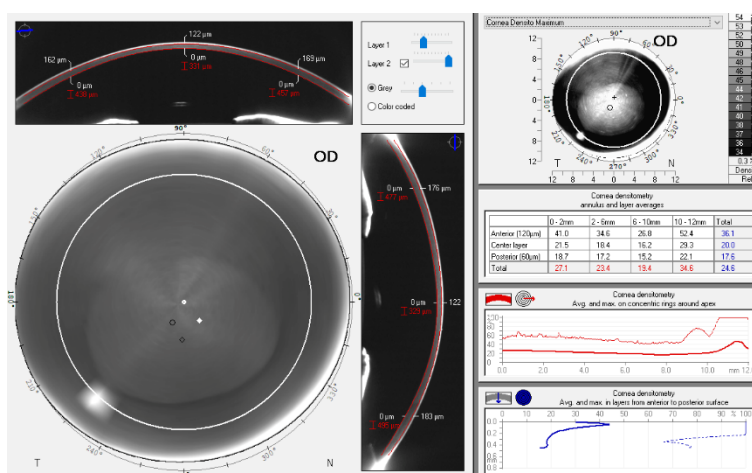


Figura 0.2. Pantalla de análisis de densitometría corneal en Pentacam HR (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) en un paciente de queratocono.

### 2.4. Óptica visual del queratocono

La óptica visual fascina a los investigadores, especialmente teniendo en cuenta que la córnea y el cristalino son de origen biológico y no ópticas fabricadas con gran precisión.

La calidad visual de los pacientes con queratocono está limitada por las aberraciones de alto orden (HOAs) que presenta su córnea (42), y que están relacionadas con peor desempeño visual, peor sensibilidad al contraste y peor agudeza visual (43). La sensibilidad al contraste está reducida y las HOAs aumentadas incluso en sujetos que mantienen agudeza visual normal (44).

La asimetría en la presentación del queratocono provoca que la agudeza visual binocular se mantenga incluso cuando el peor ojo está muy deteriorado(45), y este sigue siendo uno de los mayores inconvenientes para la detección temprana del queratocono.

## 2.5. Signos clínicos

Diversos signos clínicos sugestivos de queratocono han sido identificados (46), todos ellos relacionados con las alteraciones en la forma, la óptica o la anatomía del queratocono. Algunos de ellos son:

- El signo de Munson (Figura 0.2 B) se observa en el párpado inferior, que sigue el perfil de la córnea y muestra una forma característica de “V” al mirar hacia abajo.
- El anillo de Fleischer, (Figura 0.2 F) formado por depósitos férricos en la base del cono (47) causados por una distribución irregular de la lágrima.
- Adelgazamiento estromal (Figura 0.2 C and D) de diferente grado en función de la severidad. En ocasiones va acompañado de cicatrices corneales (Figura 0.2 E).
- Se pueden observar líneas verticales de estrés, las estrías de Vogt (Figura 0.2 F).

Sin embargo, la mayoría de estos signos son tardíos; el diagnóstico temprano requiere de medios más avanzados que el biomicroscopio ocular, como un topógrafo o un tomógrafo corneal (48).

## 3. PATOGÉNESIS DEL QUERATOCONO

---

Existen todavía muchas incógnitas acerca de la patogénesis del queratocono.

### 3.1. Biomecánica Corneal

La córnea es un tejido viscoelástico, y exhibe una de las más fascinantes relaciones entre estructura y función. Roberts & Dupps (49) postularon que el defecto biomecánico en queratocono era local, no un debilitamiento global (Figura 0.4). Un área localizada más débil rodeada de tejido con un módulo de elasticidad mayor se deformaría más al estar cargado con la presión intraocular, lo que provocaría adelgazamiento. Como respuesta a este estrés asimétrico, la córnea aumentaría su curvatura en el área adelgazada para reducir el estrés, pero ello provocaría más adelgazamiento y deformación. Sin embargo, este ciclo de descompensación no explica completamente el incurvamiento localizado, y el frotamiento ocular se ha propuesto recientemente como el *sine qua non* para el desarrollo del queratocono (50).

### 3.2. Frotamiento ocular y queratocono

Rascarse los ojos provoca un aumento de los factores proinflamatorios en la superficie ocular (51, 52), y los pacientes con queratocono presentan diferente técnica, fuerza, duración y frecuencia de frotamiento ocular (53). Rascarse los ojos con los nudillos, el ojo seco, dormir boca abajo, trabajar de noche y ser hombre son factores de riesgo para el



desarrollo del queratocono, todos ellos más influyentes que tener una historia familiar de queratocono (54).

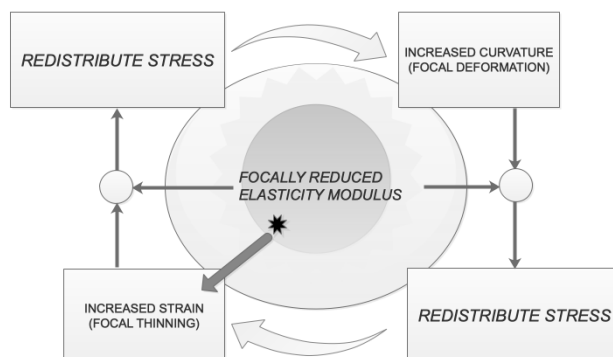


Figura 0.3. Ciclo de descompensación biomecánica en queratocono. Adapted from: Roberts CJ & Dupps WJ (2014): Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. J Cataract Refract Surg 40: 991–998.

### 3.3. Genética y queratocono

La genética explica únicamente algunos casos de queratocono (55) y el patrón de herencia sigue siendo desconocido (56, 57). Se ha propuesto que rascarse los ojos podría ser un factor modulador entre un individuo genéticamente susceptible y la expresión de la enfermedad (57).

## 4. EPIDEMIOLOGÍA Y DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA

El origen geográfico y étnico explica parcialmente las diferencias extremas en los estudios de prevalencia de queratocono.

Estudios nacionales recientes en Europa han reportado una prevalencia de 1:375 (265 casos por 100000 habitantes), y una incidencia de 1:7500 (58). A pesar de que estos estudios resultan esenciales para evaluar la prevalencia del queratocono, hay muchas áreas aún no exploradas (Figura 0.5).

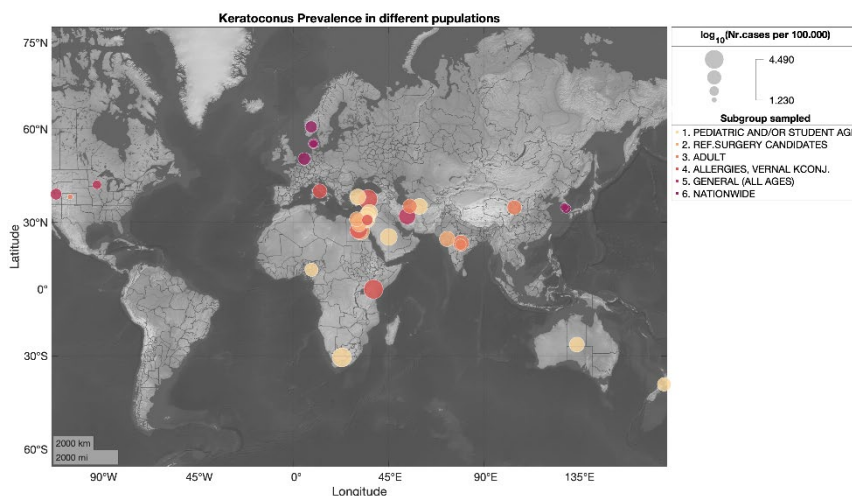


Figura 0.4. Prevalencia mundial del queratocono.

## 5. CLASIFICACIÓN DEL QUERATOCONO

Incuestionablemente, dada su naturaleza progresiva, es necesario un sistema que permita estratificar la severidad del queratocono y que permita evaluar si éste está progresando. Sin embargo, no existe un sistema de clasificación ampliamente aceptado, y nuevas propuestas van surgiendo regularmente.

Una de las clasificaciones más recientes es ABCD, propuesta por Belin et al. (59) ha superado las limitaciones de otras clasificaciones anteriores, que infraestimaban la complejidad del queratocono (Tabla 0.1).

Tabla 0.1. Clasificación ABCD

	A	B	C	D	
STAGE	ARC(mm)	PRC(mm)	P <sub>MIN</sub> (µm)	BDVA	SCARRING
Fase 0	>7.25	>5.90	>490	≥20/20	-
Fase I	>7.05	>5.70	>450	<20/20	-, +, ++
Fase II	>6.35	>5.15	>400	<20/40	-, +, ++
Fase III	>6.15	>4.95	>300	<20/100	-, +, ++
Fase IV	<6.15	<4.95	<300	<20/400	-, +, ++

P<sub>MIN</sub> - Mínima paquimetría ARC-Anterior Radius of Curvature (3mm alrededor de P<sub>MIN</sub>), PRC-Posterior Radius Curvature (3mm alrededor de P<sub>MIN</sub>) BDVA- Agudeza visual de lejos corregida, Best Distance Visual Acuity

Las formas más tempranas de queratocono, con gran similitud con la córnea normal, preocupan especialmente a los cirujanos refractivos, ya que esos ojos tienen mayor riesgo de desarrollar una ectasia iatrogénica después de una cirugía para corregir un defecto refractivo como la miopía (60, 61). Sin embargo, qué constituye un queratocono forma fruste o subclínico es ambiguo, y múltiples definiciones se han utilizado en la literatura reciente. Definirlo como aquel sin signos observables en el biomicroscopio parece cada vez más anticuado, ya que los tomógrafos corneales (Figura 0.6) están cada vez más extendidos en la práctica clínica y se utilizan extensivamente en el diagnóstico y seguimiento del queratocono en cualquiera de sus fases (48).

## 6. MANEJO CLÍNICO DEL QUERATOCONO

El manejo del queratocono persigue dos objetivos estratégicos, la estabilización de los casos progresivos y la maximización del potencial visual remanente.



## 6.1. Estabilización de la progresión

En 2003 investigadores de la Universidad de Dresden introdujeron uno de los mayores y más decisivos avances en el manejo del queratocono, el crosslinking corneal (CXL) (62). El CXL tiene el potencial de aumentar la rigidez del tejido, y estabilizar mecánicamente la córnea (63).

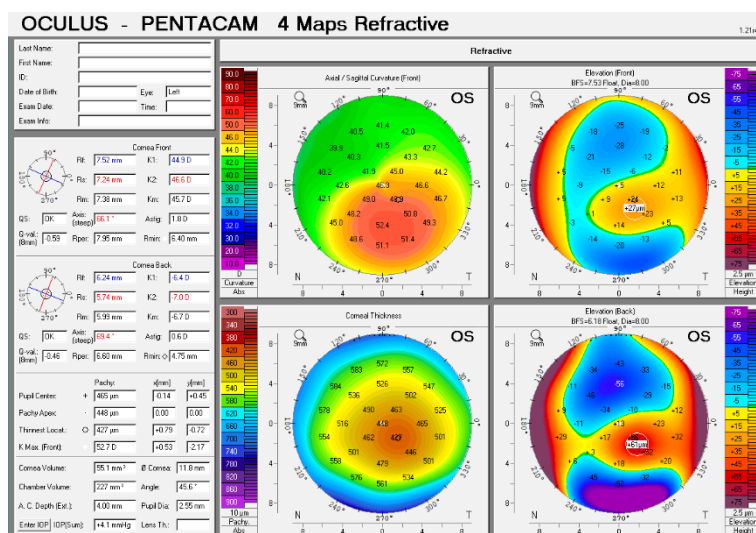


Figura 0.5. Mapas Axial, paquimetría y elevación (anterior y posterior) obtenidos con Pentacam HR (Oculus Optikgeräte GmbH, Wetzlar, Germany) en paciente con queratocono.

Se han propuesto diferentes modalidades de CXL (64, 65), sin embargo, las últimas revisiones Cochrane han encontrado escasa evidencia de la efectividad del CXL debido a la falta de ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) bien diseñados, y entre otros problemas, a la falta de una definición estandarizada de qué es y qué no es progresión en queratocono (66-68). Hasta ahora, se ha comprobado que desde la aparición del CXL se ha reducido el número de trasplantes corneales en pacientes con queratocono, pero más evidencia es imprescindible (69-70).

Por otra parte, dejar de rascarse los ojos, sin ningún tratamiento adicional, podría ser también un mecanismo efectivo para estabilizar el queratocono (71, 72). Cada vez hay más evidencia de que el queratocono tiene un componente inflamatorio, lo cual ha abierto la puerta a un manejo causal (73), y el efecto de tratamientos anti-inflamatorios como la ciclosporina A está también siendo evaluado.

## 6.2. Rehabilitación visual

Un manejo multidisciplinar del queratocono es probablemente la opción con más probabilidades de éxito. Las lentes de contacto rígidas (RGPs) siguen siendo una buena opción en el manejo de estas córneas irregulares (74). Sin embargo, ha habido una gran revolución en la última década, y las lentes de apoyo escleral se han convertido en una opción de tratamiento de primer nivel. Evidentemente, mejorar la agudeza visual es su

objetivo primario, pero presentan ventajas adicionales sobre las RGP. Los periodos de porte son mayores (75), y son la opción más conveniente en casos de intolerancia a las RGP (76). Estas lentes de contacto especializadas reducen las HOAs, con un 40% de los ojos alcanzando niveles de HOA de individuos sanos (77). Proveen excelente calidad visual incluso después de una hidropesía corneal, y se ha propuesto que deberían probarse siempre antes de proponer un trasplante (78). Son una excelente opción en queratoconos severos, que de otro modo serían trasplantados (79), y han reducido en un 50% el número de queratoplastias penetrantes (80). Aunque la reducción en el número de trasplantes suele atribuirse a la aparición del CXL, el aumento en el número de prescripciones de lentes de contacto de apoyo escleral ha contribuido significativamente también (80).

## 7. PROGRESIÓN DEL QUERATOCONO

---

El conocimiento acerca de la progresión del queratocono es fundamental a la hora de tomar decisiones basadas en la evidencia, sin embargo, no se sabe mucho acerca de la evolución natural de la enfermedad. La aparición de la tecnología Scheimpflug y la tomografía óptica de segmento anterior revolucionó el manejo del queratocono, ya que permiten una caracterización completa de la córnea, incluida la superficie posterior. Sin embargo, en aquel momento, muchos queratoconos se trataban ya con CXL (62), y pocos queratoconos siguen ya el curso natural de la enfermedad.

### 7.1. Factores de riesgo para un queratocono rápidamente progresivo

El queratocono severo ha sido tradicionalmente una de las indicaciones más comunes para un trasplante corneal (81, 82). Más del 40% de las queratoplastias penetrantes (PK) están asociadas con queratocono (83), pero estas cifras han disminuido en la última década (84). Una curvatura corneal elevada, un astigmatismo corneal alto, la etnia del paciente y una edad más temprana en el momento de la detección son considerados factores de riesgo (85). McMahon et al. (86) encontraron que la progresión era más rápida en pacientes que no eran de raza blanca, además algunos pacientes tienen más riesgo de progresión rápida, como los niños (87, 88), las mujeres embarazadas o aquellas en tratamiento hormonal (89-93).

El trasplante corneal es el peor escenario de la progresión del queratocono, de ahí que detectar una progresión menos extrema (y aplicar un tratamiento para detenerla, si procede) tenga gran relevancia clínica.

### 7.2. Ratio de ojos progresivos

Para estimar el ratio de casos progresivos se debe evitar basarlo en el número de pacientes que se tratan con CXL, ya que esa decisión se toma en base a un criterio de progresión

arbitrario y un juicio clínico individual. En cambio, puede estimarse a partir de referencias históricas de cambio medible en parámetros clínicos.

El queratocono es a veces muy asimétrico (94-96). Li et al. (97) demostraron que un 35.3% de los ojos adelfos “normales” de un ojo con queratocono progresaban a un queratocono, y que el riesgo era mayor durante los primeros 6 años. En otro estudio, un 20% de los queratoconos sospechosos desarrollaron signos observables en la lámpara de hendidura en 6 años (98). Un 25% de los queratoconos leves progresaron en el análisis Choi et al. (99)

Antes del CXL, un 10-20% de los queratoconos requerían un trasplante (46, 85, 100). El grupo de investigación CLEK (The Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus) reportó una incidencia de cicatriz corneal a 5 años del 13.7% (101). También reportaron que el 24.8% presentaban cambios en los parámetros de las lentes de contacto (86). Bilgin et al. (102) analizaron las adaptaciones de las lentes de contacto de 564 pacientes con queratocono en el periodo 1975–2005; un 17.6–32.7% requirieron un cambio en los parámetros de la adaptación dependiendo de la severidad del queratocono. Un estudio longitudinal de 20 años reportó que el 73% de los pacientes mantuvo valores de agudeza visual de  $\pm 2$  líneas respecto al examen de referencia (103). El estudio DUSKS reportó recientemente que el 14% de los pacientes perdió agudeza visual sin corrección en 4 años, y el 24% perdió agudeza visual corregida con gafas, de los cuales el 89% perdió una sola línea (100).

Todos estos números parecen converger a un 20–30% de casos clínicamente progresivos.

### 7.3. Definiciones de progresión

En 1991, Maguire et al. (104) documentaron la progresión de un queratocono subclínico mediante análisis de la topografía corneal, en los cuales el paciente presentó un aumento de la queratometría máxima ( $K_{MAX}$ ) de 44.5D a 51D en 2 años; 30 años después  $K_{MAX}$  es aún el indicador más popular para definir la progresión (105, 106).

En la evaluación de los criterios de progresión utilizados en los RCTs que evalúan la efectividad del CXL pueden identificarse algunos problemas:

- Se han utilizado múltiples definiciones de progresión, lo que dificulta las comparaciones entre estudios, tal y como ha determinado recientemente una revisión Cochrane (68).
- Cuando se combinaron múltiples parámetros (astigmatismo, espesor corneal, curvatura...), los criterios se unieron con una “o”, dejando abierta la posibilidad de diagnosticar la progresión por un cambio en uno de los parámetros únicamente.
- Aunque se reconoce que el cambio en una variable debe estar por encima de la repetitividad del dispositivo para ser considerado progresión, pocos puntos de corte

para definir el cambio (y por tanto la progresión) están basados en estudios de repetitividad.

- Mientras que algunos estudios consideran un ratio temporal de progresión, e.g.  $\Delta K_{MAX} = 1D$  en 2 años, otros consideran un cambio absoluto, e.g.  $\Delta K_{MAX} = 1D$ .
- Las variables más comúnmente utilizadas para describir la progresión, como  $K_{MAX}$  o la mínima paquimetría ( $P_{MIN}$ ) se basan en que la córnea se incurva y adelgaza en queratocono. Sin embargo, como la repetitividad es peor en queratocono que en sujetos sanos (107, 108), y empeora con la severidad (107, 108), seleccionar dos variables que consideran un único punto de la córnea (el más curvo o el más fino) no parece la mejor estrategia. Variables que consideran un promedio (en una zona anular, o en un meridiano) se ven menos afectadas por el ruido y siguen siendo efectivas para detectar la progresión (109). En un estudio de Shetty et al. (110) que utilizó inteligencia artificial, sólo el 60–62% de los queratoconos con cambios en  $K_{MAX}$  presentaba una progresión global, que requería cambio en múltiples parámetros (no únicamente en  $K_{MAX}$ ).

#### 7.4. El Consenso Global en queratocono

En 2015, un grupo de expertos publicó el polémico Consenso Global en Queratocono y Ectasias Corneales (27). Acordaron que no existe una definición ampliamente utilizada de progresión en queratocono y propusieron que se definiese como un cambio consistente sobre el nivel de repetitividad en dos de estas tres variables::

- i. Incurvamiento de la superficie anterior
- ii. Incurvamiento de la superficie posterior
- iii. Adelgazamiento o perfiles de paquimetría

Fue criticado por otros grupos de expertos de renombre por presentar como consenso meras opiniones sin base científica y no reconocer que había un sesgo por intereses económicos (111, 112).

En línea con este consenso se desarrolló una pantalla en Pentacam (ABCD Progression Display), pensada para el seguimiento del queratocono y centrada en la progresión y no en la detección. Aunque algunos autores han verificado que es más sensible para detectar la progresión que otros parámetros habituales (113), la especificidad no se ha verificado. Un estudio reciente que verificó la repetitividad de ABCD encontró que el 24% de los casos se consideraban falsamente progresivos con los límites actuales definidos para ABCD (114).

#### 7.5. Crosslinking natural y estabilización espontánea

El CXL ha modificado radicalmente el manejo del queratocono, pero no hay consenso en qué pacientes lo necesitan, en cuándo se debe hacer un CXL o en qué tipo de CXL es el más

adecuado (115, 116). Algunos abogan por un CXL inmediato, al menos en algunos casos (88, 117-119), otros más escépticos alegan que por el momento no hay evidencia de que modifique la biomecánica corneal (116).

El estudio KERALINK ha reportado estabilización espontánea del queratocono incluso en pacientes adolescentes (120). El 57% de los pacientes pediátricos con edades 10–16 años no tratados con CXL se estabilizaron incluso tras una progresión documentada de 1.50D. Los autores recomendaron no hacer un CXL inmediato (profiláctico) a niños con queratocono no progresivo. Una causa posible de esta estabilización, aunque probablemente parcial, es el crosslinking natural que ocurre en la córnea con la edad y que hace que ésta se vuelva más rígida.

## 8. PROYECTO REDCAKE PARA LA EVALUACIÓN DE LA PROGRESIÓN EN QUERATOCONO

El manejo del queratocono ha cambiado radicalmente en las dos últimas décadas (121, 122). La aparición de los tomógrafos Scheimpflug (41), la tomografía óptica de segmento anterior (AS-OCT) (123), el crosslinking corneal (CXL) (62) y la utilización de lentes de contacto altamente especializadas y personalizadas (75, 77, 124) representan los mayores avances.

El número de publicaciones en queratocono (Figura 0.7) crece exponencialmente, sin embargo, algunos aspectos continúan siendo un enigma (125) u objeto de controversia. Algunas cuestiones por resolver serían: ¿Cómo se debe estratificar a los pacientes de queratocono? ¿Cómo se debe definir la progresión clínicamente significativa? ¿Es posible predecir qué pacientes van a progresar? ¿A quién, cuándo y cómo le propongo un CXL? ¿Es rascarse los ojos realmente un *sine qua non* para desarrollar un queratocono? ¿Es suficiente educar al paciente en la importancia de no rascarse los ojos para mantener el queratocono estable? ¿Hacemos un CXL nada más detectar un queratocono o esperamos a demostrar que está progresando?

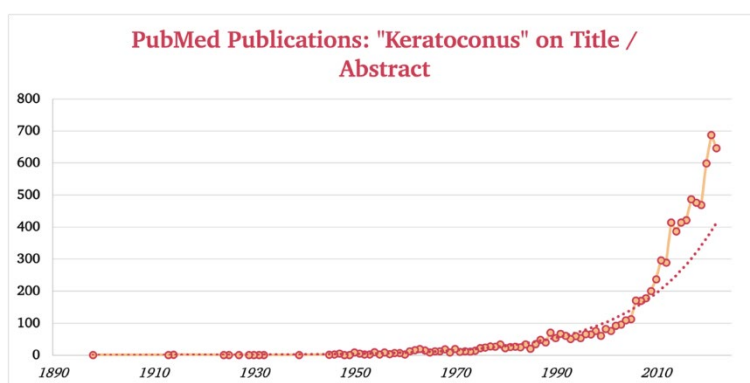


Figura 0.6. Crecimiento exponencial de las publicaciones en queratocono. Source: PubMed

Muchos estudios han demostrado la seguridad del CXL (126-128), con ratios muy bajos de complicaciones asociadas (129-132). Sin embargo, que el procedimiento sea seguro no debe considerarse razón suficiente para intervenir (133). La aparición de nuevas tecnologías, de procedimientos cada vez más seguros y menos invasivos, así como los modelos de negocio basados en la actividad, podrían estar llevando a una sobre utilización de intervenciones en pacientes que no hubiesen sido candidatos de otro modo (134). Según los criterios propuestos en una revisión publicada en *The Lancet*, la falta de consenso en una definición de progresión, en cuándo, con qué protocolo y a quién hacer un CXL, dejarían a los tratamientos de CXL en la zona gris, entre los protocolos claramente efectivos y los claramente inefectivos (Figura 0.8) (135).

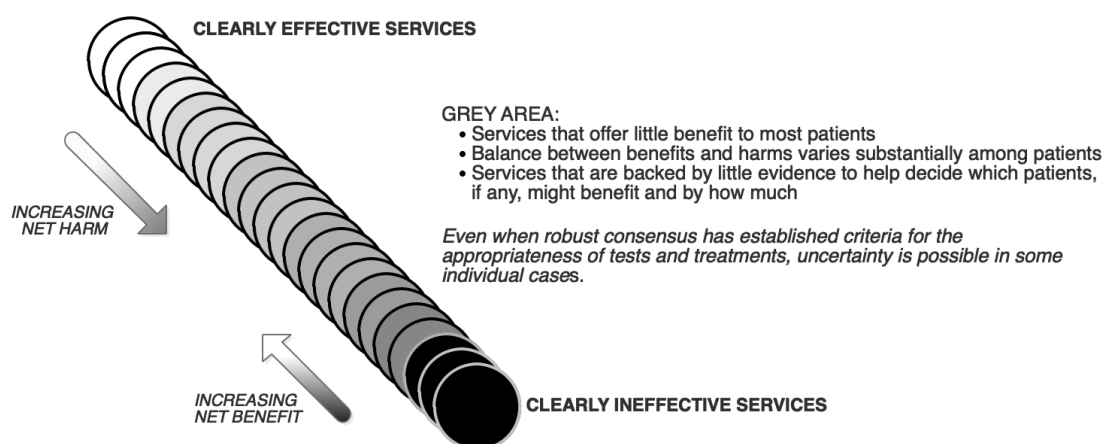


Figura 0.7. Servicios efectivos e inefectivos. Adapted from: Brownlee S, Chalkidou K, Doust J, Elshaug AG, Glasziou P, Heath I, et al. Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet*. 2017;390: 156–168. doi:10.1016/S0140-6736(16)32585-5

Estudios recientes han reportado tasas de queratocono progresivo tan altas como el 67% (136), pero este número no está respaldado por el conocimiento previo acerca de la enfermedad. Estas tasas son preocupantes, porque realizar un CXL sin documentar adecuadamente la progresión resultaría inevitablemente en un sobretreatmento —una lacra para la sostenibilidad de los Sistemas Públicos de Salud y la accesibilidad universal— y, aún peor, expone al paciente a un riesgo innecesario.

El proyecto REDCAKE exploró alguno de estos temas controvertidos e intentó dar respuesta a incógnitas por resolver acerca de la progresión del queratocono. Hasta ahora, el CXL no está incluido en la cartera de servicios de los hospitales públicos de Bélgica (donde se realizó esta investigación), y los pacientes deben abonar aproximadamente 1250€/ojo por el tratamiento, una cantidad elevada para familias con ingresos bajos/medios. Esta situación podría cambiar en un futuro próximo, pero se necesita evidencia sólida que indique qué pacientes obtendrían un beneficio real tras el tratamiento.



### 8.1. REDCAKE Project: hallazgos del examen de referencia

El estudio CLEK (*Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus*) se considera hasta la fecha el estudio longitudinal en queratocono más relevante. Incluyó 1209 pacientes entre 1995 y 1996. Sin embargo, estas dos últimas décadas serán recordadas por los grandes avances en el manejo de las ectasias corneales, tales como la aparición de los tomógrafos Scheimpflug. El proyecto REDCAKE (*Retrospective Digital Computer Analysis of Keratoconus Evolution*) pretende, entre otros, reexaminar el conocimiento previo a la luz de la tecnología más actual.

Se obtuvieron las ecuaciones que relacionan el espesor corneal, la curvatura, etc. del mejor y el peor ojo, y que pueden ser de utilidad, por ejemplo, en futuros modelos económicos de las intervenciones en queratocono, imprescindibles en la toma de decisiones acerca de las intervenciones a incluir en las carteras de los servicios públicos de salud. Se utilizó un sistema de clasificación de la severidad del queratocono basado en inteligencia artificial, LOGIK, creado por nuestro grupo de investigación (137), para clasificar la muestra de más de 900 pacientes, y se calcularon los mapas promedio para cada estadio. Estos pueden resultar de ayuda en la práctica clínica para poder clasificar un queratocono de manera rápida y visual. Por último, se calcularon los perfiles de elevación promedio, útiles también en la adaptación inicial de lentes de contacto de apoyo escleral. Se seleccionó como perfil de la córnea sana el modelo de ojo de Gullstrand, y se demostró por qué no es apropiado referirse al queratocono como una protusión (138).

### 8.2. Determinación de los parámetros más adecuados para definir la progresión

La curvatura corneal máxima ( $K_{MAX}$ ) es el parámetro más utilizado para definir la progresión en queratocono, no sólo en la práctica clínica, también en los ensayos clínicos que intentan demostrar la efectividad del CXL (106, 128, 139-142). Sin embargo,  $K_{MAX}$  y otros muchos parámetros obtenidos mediante un tomógrafo corneal, presentan una repetitividad peor cuanto más severo es el queratocono (107, 108).

Dentro del marco de REDCAKE se evaluó la idoneidad de más de 200 parámetros para hacer seguimientos en queratocono y verificar si existe o no progresión. Una variable idónea para hacer seguimiento debería ser repetible, presentar un comportamiento monótono (una tendencia creciente o decreciente, que no presente continuos cambios de sentido) y consistente entre pacientes (que en la mayoría de ellos la tendencia tenga el mismo sentido, creciente o decreciente).

Se verificó que los parámetros que promedian un número mayor de puntos de la córnea presentaban un comportamiento mejor que las variables que consideran un único punto como  $K_{MAX}$  o la mínima paquimetría ( $P_{MIN}$ ). Las queratometrías zonales en áreas que rodean

$K_{MAX}$  y la curvatura del meridiano más curvo (K2F) resultaron ser los parámetros con mejor comportamiento, seguidas de la esfera de mejor ajuste de la cara anterior (BFSF) y la curvatura promedio de ambas superficies (KmF, KmB). El desempeño de  $P_{MIN}$ , también ampliamente utilizado en la práctica clínica resultó ser muy pobre.

### 8.3. Predicción de la progresión en queratocono

La progresión en queratocono es altamente variable entre individuos y múltiples factores de riesgo se han descrito en la literatura (54, 85, 143).

Basado en la lista de los mejores parámetros para describir la progresión del queratocono y en la edad del paciente, se configuró una red neuronal (TDNN, *Time Delay Neural Network*) para predecir si un queratocono es sospechoso de progresar o bien va a permanecer estable. Esta red neuronal requiere como entrada los datos de edad del paciente y 5 descriptores corneales medidos en dos exámenes consecutivos. Si el sistema predice un cambio significativo por encima del valor de repetitividad ( $>2.77 \cdot Sw$ ), el ojo se considera como sospechoso, en cualquier otro caso se considera estable. El sistema obtuvo un valor predictivo positivo del 71.4% y un 80.2% de valor predictivo negativo. Aunque se consideró que estos valores eran modestos y probablemente insuficientes para decidir si hacer o no un CXL, pueden ser de utilidad para personalizar el intervalo de tiempo para la siguiente visita, haciendo un seguimiento más cercano de los casos sospechosos que disminuiría el deterioro visual y apostaría por una detección temprana de la progresión.

### 8.4. Utilizar la densitometría corneal para visualizar el queratocono

La densitometría corneal es una medida indirecta de la transparencia corneal, y algunos estudios han demostrado que existen diferencias significativas entre queratoconos y córneas sanas (144).

Las variables relacionadas con la densitometría corneal demostraron una gran consistencia entre pacientes en nuestro análisis en busca de los mejores parámetros para describir la progresión. En una revisión exhaustiva de los mapas de densitometría se encontró un fenómeno que no estaba previamente descrito en la literatura.

Al promediar los mapas de densitometría correspondientes a las profundidades entre 120 $\mu$ m y el endotelio corneal, un área oval con transparencia reducida se hizo visible (Figura 0.9). Su contraste era variable, desde una marca oval perfectamente definida y rodeada por una línea oscura en varios cuadrantes, hasta un cambio sutil en el contraste.

Los nervios corneales pierden su perineurio y mielina al penetrar en la córnea, y esta ausencia necesaria para mantener la transparencia corneal (145). Un estudio reciente

observó que los nervios corneales parecen seguir la base del cono (146), lo que explicaría la línea oscura (más transparente) que rodea a la marca de densitometría. En el artículo en el que se presentaron las marcas de densitometría se formularon algunas hipótesis para explicar el arco oscuro, sin embargo, ésta no fue incluida.

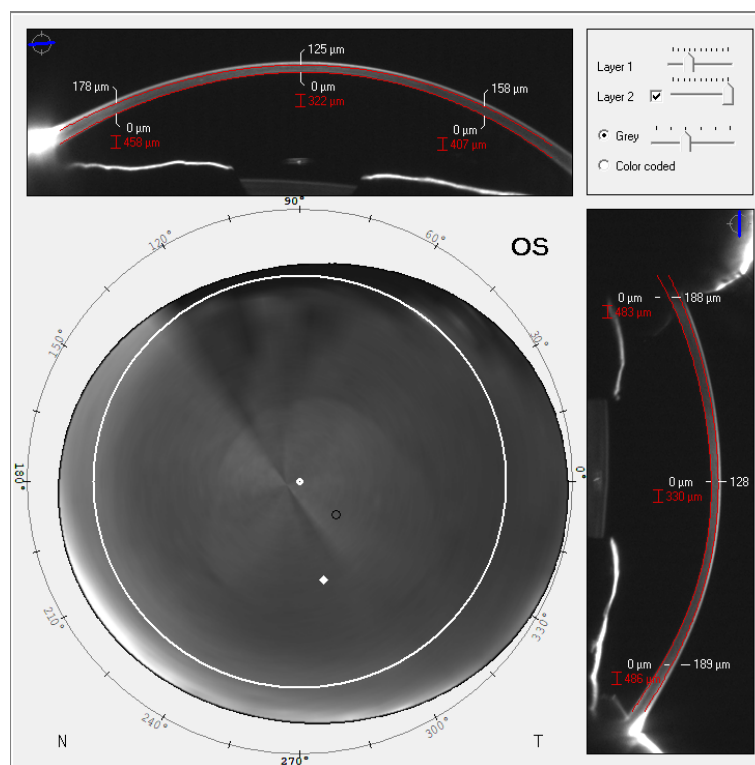


Figura 0.8. Marca de densitometría. Área descentrada a inferior con transparencia reducida rodeada por una línea más oscura en aproximadamente 6 octantes. (NI, N, NS, S, ST, T). Los bordes son difusos en los octantes I e IT.

En 2022 Roy & Dupps (147) descubrieron que un área de tratamiento de menor diámetro en CXL era más efectiva en disminuir la curvatura. Poco después, Seiler et al. (148) propusieron un protocolo de CXL semi-personalizado que utilizaba un área de desepitelización descentrada y un perfil de radiación modificado, y este protocolo demostró resultados prometedores. Las marcas de densitometría podrían ofrecer la posibilidad de individualizar el tratamiento de CXL si la región delimitada ópticamente, con transparencia reducida, pudiera utilizarse como base para crear un área de desepitelización personalizada.

### 8.5. Sistema de clasificación de las marcas de densitometría

A falta de un sistema de clasificación universal para el queratocono (27), la aplicación más evidente de las marcas de densitometría está en la práctica clínica, como una herramienta adicional para hacer seguimiento de los pacientes con queratocono. Con ese propósito se propuso el sistema de clasificación DOC, basado en el descentramiento de la marca respecto al ápex corneal (D), el número de octantes (O) rodeados por una línea oscura y una escala

indicadora del contraste (C), y se evaluaron su repetibilidad y reproducibilidad (inter-examinador), obteniendo excelentes resultados en queratocono clínico.

### **8.6. Cambios en la transparencia corneal relacionados con la edad evaluados con un método alternativo a la densitometría corneal (DDA)**

Para evitar sesgos en los estudios longitudinales es imprescindible conocer el impacto de la edad como factor de confusión. En este estudio se evaluaron los cambios que se producen en la transparencia corneal con la edad en una cohorte de sujetos sanos. Para ello se utilizó DDA (*Densitometry Distribution Analysis*, DDA), un método alternativo a la densitometría corneal. DDA utiliza dos parámetros,  $\alpha$  (relacionado con la escala) y  $\beta$ , relacionado con la forma. Ambos son independientes de la plataforma de medida (pueden calcularse para tomógrafos corneales, dispositivos para medir la biomecánica corneal, incluso tomógrafos de coherencia óptica);  $\alpha$  tiene una correlación mayor con la densitometría tal y como la conocemos, y ambos están correlacionados con la edad. La transparencia en la periferia y en el área central de 2mm estarían correlacionadas con la edad, pero este hallazgo en la zona central no está de acuerdo con la literatura previa (149).

### **8.7. Detección de queratoconos subclínicos con DDA**

Las marcas de densitometría (Figura 0.9) son muy sutiles en los queratoconos más incipientes, así que se decidió explorar si DDA, que evalúa la distribución de la intensidad de los píxeles en imágenes de la córnea, podía ser más sensible en la detección temprana del queratocono.

DDA obtuvo una sensibilidad y especificidad de 90.0% y 95.0% respectivamente para discriminar queratoconos subclínicos de córneas sanas, mucho mayores que los obtenidos por uno de los parámetros más utilizados en la actualidad, BADD o *Belin-Ambrósio deviation* (150).

### **8.8. Puntos de corte para definir la progresión**

Definir la progresión es una tarea compleja, ya que existe gran variabilidad entre sujetos (87, 120), la repetitividad de los sistemas de imagen es peor cuanto más avanzado está el queratocono (107, 108) y los factores de riesgo interaccionan entre sí (54, 85, 143) Hay muchas incógnitas acerca del curso natural de la patología, especialmente si lo comparamos con otras facetas del queratocono que han recibido mucha más atención, sin embargo, los estudios longitudinales que han evaluado parámetros clínicos, han aportado un conocimiento de valor incalculable.

En este estudio pusimos en tela de juicio tres conjuntos de parámetros para evaluar la progresión: los habituales utilizados en los ensayos clínicos de CXL, un segundo grupo de variables monótonas, repetibles y consistentes (obtenidas en un análisis anterior) y, por

último, los parámetros que se han incluido en la pantalla de Pentacam *ABCD Progression Display*, y que han ganado mucha popularidad recientemente.

Los ratios de progresión obtenidos con cada uno de ellos cuando se consideran diferentes puntos de corte deberían estar en concordancia con lo que sí sabemos acerca del queratocono.

Tras analizar los datos, llegamos a la conclusión de que no existe una definición única de progresión, y que el abordaje debería estar estratificado según la severidad del queratocono. No pueden usarse las mismas variables ni los mismos puntos de corte (para decidir que ha habido un cambio) si nos encontramos ante un queratocono incipiente o si es un queratocono avanzado.

Los abordajes modernos para evaluar la progresión no deberían subestimar el conocimiento previo; obtener tasas de progresión que doblan a las conocidas hasta ahora sin evaluar si existen falsos positivos, debería al menos hacer saltar las alarmas.

## 9. EL FUTURO

---

Quedan muchas preguntas sin resolver en la toma de decisiones acerca del manejo del queratocono. Tal y como han expresado varios grupos de expertos (111, 112, 114, 116, 120, 151) la estrategia clínica debe basarse en la evidencia y en los datos. Sin embargo, en el manejo del queratocono muchos enfoques se mantienen por mera inercia, como el uso de la clasificación Amsler-Krumeich (a pesar de que existen alternativas más ventajosas) (137, 152-155), mientras que otras propuestas se aceptan, muchas veces sin cuestionarse. Por ejemplo, se ha sugerido que la aprobación del CXL en EEUU por parte de la *Food and Drug Administration*, FDA, en 2016 estuvo impulsada por una necesidad clínica, y no por la calidad de la evidencia (151), que ya había sido cuestionada por una revisión Cochrane (66). Incluso el Consenso Global en Queratocono ha sido criticado por falta de evidencia en sus recomendaciones (111, 112).

El cambio debe estar guiado por la evidencia generada a través de la investigación, pero en algunas ocasiones se ha ignorado esta obligación. Uno de los temas polémicos es si el queratocono se inicia o no en la cara posterior de la córnea (27). Parece ser que es simplemente un sesgo; la cara posterior es más esférica y más curva, y esto facilita la identificación temprana del queratocono, pero esto no implica que se inicie en esa superficie (156, 157). En el análisis de los hallazgos en el examen inicial de la muestra REDCAKE se confirmó que el 7% de los queratoconos presentaban alteraciones en la cara posterior sin cambios evidentes en la superficie anterior o en el espesor corneal, pero otro 7% presentaba adelgazamiento exclusivamente (154).

La detección temprana del queratocono es fundamental para proporcionar un seguimiento médico adecuado a esos pacientes y para minimizar el riesgo de una ectasia iatrogénica tras una cirugía refractiva. Un nuevo método para detectar el queratocono subclínico basado en el análisis de la transparencia corneal mediante DDA, independiente de la plataforma permite, entre otros, detectar cambios en la transparencia relacionados con la edad (158, 159). DDA obtuvo sensibilidad 90% y 95% de especificidad en la detección de queratoconos incipientes mayor que uno de los métodos actuales más utilizados, Belin Ambrosio Deviation (BADD), incluso con un punto de corte optimizado para BADD (158). Un estudio muy reciente ha optimizado el índice TBI (*Tomographic and Biomechanical Index*), combinando una tomografía corneal y un análisis de la biomecánica corneal (160). Incluyeron pacientes con ectasia muy asimétrica (VAE) y pretendía discriminar entre el mejor ojo (VAE-NT, clínicamente normal) y corneas sanas (161). Con una definición de queratocono incipiente muy similar a la de nuestro estudio, TBIv2 obtuvo valores 84.4% y 90.1%. Aunque DDA requiere estudios en muestras más grandes, los resultados hasta ahora son prometedores. Mientras que TBIv2 requiere de dos dispositivos de medida (Pentacam y Corvis ST), DDA es independiente de la plataforma (159), una gran ventaja de cara a una posible estandarización. Además, DDA requiere de una inversión menor, de un menor tiempo de examen y no sobrecarga ni las consultas ni al propio paciente.

Aunque el análisis de las marcas de densitometría no resultó suficientemente sensible para detectar los queratoconos subclínicos, su uso en queratocono clínico puede ayudar en la estratificación de la severidad de la enfermedad, y se ha propuesto un sistema reproducible y repetible para clasificar el hallazgo. La aplicación de la densitometría y de DDA para el seguimiento de la progresión del queratocono está todavía siendo explorado.

Las marcas de densitometría delimitan las áreas menos transparentes de la córnea que podrían ofrecer la posibilidad de personalizar el CXL de manera individualizada. Sin embargo, el CXL debe tener como diana la zona biomecánicamente debilitada. La correlación entre las marcas de densitometría y los mapas de elasticidad de la córnea está siendo explorada en la actualidad. Desafortunadamente, el modelado de elementos finitos requiere de muchísimo tiempo (a veces más de 24H por ojo) y los resultados no son todavía definitivos. Si el área definida ópticamente y el área definida biomecánicamente coincidiesen, las marcas de densitometría podrían utilizarse como sustituto, siendo el menor tiempo requerido para su obtención su mayor ventaja en la práctica clínica diaria.

En general la repetitividad en queratocono depende de lo avanzado que esté (107, 114, 162, 163), sin embargo, la repetitividad de algunas variables no empeora significativamente en casos más avanzados (107). Un enfoque estratificado para definir la progresión o una selección de mejores variables podrían mejorar la toma de decisiones (107, 114). La repetitividad, monotonicidad y consistencia de más de 250 variables se exploraron en



REDCAKE (155);  $K_{MAX}$  aparecía en 14º lugar en la lista;  $P_{MIN}$  45º. Claramente, explorar variables alternativas para valorar la progresión podría ser beneficioso. Sin embargo, estudios recientes perpetúan los criterios más habituales, y comparan las nuevas definiciones de progresión con  $\Delta K_{MAX} = 1D$ , incluso cuando ese punto de corte está por debajo del límite de repetitividad en la mayoría de los subgrupos estudiados y, por tanto, no garantiza que haya habido una progresión real (107).

Un estudio reciente verificó que ABCD detectaba la progresión antes que  $\Delta K_{MAX} = 1D$ , pero no estudió la especificidad, muy relevante en los sistemas públicos de salud para un empleo prudente del CXL y un coste/beneficio ajustado (113). Se exploró la posibilidad de usar variables repetibles, monótonas y consistentes; se utilizaron para definir criterios de progresión en línea con el conocimiento previo acerca de la enfermedad, así como para predecir si un queratocono era sospechoso de progresar o si en cambio podría permanecer estable. El uso de estas variables para definir la progresión reduce el número de falsos positivos, y por tanto, limita la sobrecarga inducida en las consultas por otros métodos y evita al paciente visitas innecesarias. Desafortunadamente, la variable  $K_{ZONAL3mm}$ , que parece la heredera natural de  $K_{MAX}$ , no es fácilmente accesible en Pentacam aún, lo que podría limitar una amplia adopción.

Los sistemas de predicción persiguen una distribución más eficiente de los recursos. Los pacientes sospechosos podrán citarse en 3 meses en lugar de 6, y ser examinados con un tomógrafo corneal para verificar si han progresado, en cuyo caso el oftalmólogo podrá tomar una decisión informada y más temprana de hacer un CXL. Según nuestros resultados, el 71% de los pacientes citados a los 3 meses se beneficiarían. Para el 29% restante, se recalcularía el riesgo de progresión y la necesidad de ver al doctor se evaluaría individualmente según unas directrices médicas explícitas. Por otra parte, casi el 20% de los que se etiquetaron como estables y que acudirían al examen regular a los 6 meses mostrarían signos evidentes de progresión y necesitarían una evaluación médica. El enfoque para los verdaderos negativos (estables) sería similar al de los falsos positivos. Es más probable que un uso más eficiente de los recursos garantice una accesibilidad universal.

La tasa de queratoconos progresivos es otro punto de desencuentro entre los expertos en queratocono. Mientras que algunos estudios demuestran que sólo un 27.6% de los queratoconos diagnosticados necesitaron un CXL en 5 años (164), una publicación reciente sugirió que el 67% de su muestra resultó progresiva, pero no evaluaron la posibilidad de falsos positivos (136). Aunque la prevalencia pueda depender del área geográfica (85, 86), obtener una tasa que dobla a las previamente obtenidas en estudios clínicos debería hacer saltar las alarmas.

## 10. PREVENCIÓN DEL SOBREDIAGNÓSTICO Y SOBRETAMIENTO

---

Aquellos oftalmólogos que optan por un manejo conservador del queratocono pueden siempre valorar un seguimiento más de cerca en algunos casos de alto riesgo, o reajustar sus criterios de progresión. Sin embargo, una vez que se empieza a sobrediagnosticar y a sobretratar con CXL, no hay vuelta atrás. Esta preocupación por el sobretratamiento en oftalmología no es un concepto nuevo (165). El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) en Reino Unido ha compilado en los últimos años la base de datos “*Do not do*” o prácticas clínicas a evitar (166), una iniciativa basada en la evidencia que incluye más de 70 guías en oftalmología a día de hoy.

*Choosing Wisely* es una iniciativa de la *American Board of Internal Medicine (ABIM) Foundation* que busca generar diálogo acerca de los tests y procedimientos innecesarios en todas las especialidades médicas. La *American Academy of Ophthalmology* se unió recientemente a esta iniciativa y se comprometió a contener los costes superfluos relacionados con ineficiencias del sistema empezando por la lista de las 5 intervenciones más innecesarias, todo ello sin sacrificar la calidad asistencial (167).

El CXL no se reembolsa en Bélgica, y los pacientes asumen un coste de  $\approx 1.250\text{€}$ /ojo por la intervención. Con iniciativas como *Choosing Wisely* en mente, la irremplazable experiencia clínica y la evidencia proveniente de estudios sistemáticos, Bélgica, y probablemente muchos otros países, tienen la oportunidad de crear directrices clínicas justas (y con un coste/beneficio adecuado) para los pacientes con queratocono que garanticen que todos aquellos a los que resulte beneficioso reciban el tratamiento.

Presumiblemente, cuando hablamos salud, esta será la era de la prevención como servicio (*Prevention-as-a-Service, PaaS*). La idea de que el frotamiento ocular sea indispensable para el desarrollo y la progresión del queratocono (50), abre la puerta a la prevención y a un manejo causal. Estudios *ex vivo* en córneas susceptibles, simulando un frotamiento ocular vigoroso y frecuente pueden ayudar a resolver este enigma.

Mientras tanto, el CXL puede ser de gran ayuda para aquellos que realmente están progresando. Un modelo económico reciente comprobó que el CXL tenía muy buen coste/beneficio en un grupo de queratoconos rápidamente progresivos, reduciendo los costes \$53.832 por paciente (168). En los lentamente progresivos, con un ratio 4:1 frente a los rápidamente progresivos, y que parece razonable, el CXL incrementaba los costes pero también ligeramente los QALYs. Sería interesante evaluar modelos más complejos, en los que las lentes de contacto esclerales se considerasen como una herramienta para reducir el número de trasplantes, y no sólo como un mero coste para el paciente. El equipo de Hafezi et al. (169) ha propuesto recientemente realizar el CXL en la lámpara de hendidura. Sin

necesidad de quirófano y del correspondiente equipo, esta modalidad reduciría significativamente los costes, haciendo el tratamiento más accesible, económico y mejoraría el coste/beneficio.

Un manejo eficiente de los recursos, priorizar la prevención, reducir las emisiones provenientes de intervenciones innecesarias y promover modelos innovadores son parte del plan estratégico de la OMS (170), pero es extremadamente complicado que se lleve a cabo a no ser que el personal sanitario y médico decida actuar como agente de sostenibilidad. No son aceptables alternativas que degraden la calidad asistencial (170), pero entre todos podemos obtener soluciones ganadoras.

Obtener evidencia clínica es crucial, sin embargo, la investigación es altamente dependiente de los (limitados) fondos públicos. Tratar de encontrar soluciones independientes de la plataforma de medición (137, 171-173), ha sido una gran motivación para nuestro grupo de investigación, y nuestro pequeño granito de arena para una investigación más sostenible. Que los resultados de una investigación sean aplicables independientemente del fabricante de los equipos es de gran ayuda para la estandarización.

Por supuesto, esta es mi visión del futuro y no espero que todo el mundo esté de acuerdo, de hecho, la controversia es en general constructiva y enriquecedora. Sin desacuerdos, aún pensaríamos que la Tierra es plana, pero de hecho es un elipsoide oblato, más plano en los polos, donde la forma de cada uno de sus meridianos se asemeja a la sección corneal de un queratocono.

## 11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. DUDDELL B. A Treatise of the Diseases of the Horny-Coat of the Eye, and the Various Kinds of Cataracts. John Clark at the Royal Exchange; 1729.
2. TAYLOR J. Nova Nosographia Ophthalmica. Hamburgi et Lipsiae: impensis haeredum Grund et Holle; 1766.
3. MACKENZIE W. Partial and general enlargements of the eyeball, effusions and tumours within its coats. In: A Practical Treatise on the Diseases of the Eye. Longman, Rees, Orme, Brown and Green; 1830:526–566.
4. VON AMMON F. Das staphyloma pellucidum corneae als morbus congenitus. Isis von Oken. 1828;21:548-554.
5. ADAMS W. XXVII. On the restoration of vision, when injured or destroyed in consequence of the cornea having assumed a conical form. Philos Mag. 1817;49(226):110-120. doi:10.1080/14786441708637854

6. WARDROP J. Essays on the Morbid Anatomy of the Human Eye. Vol 1. George Ramsay & Company; 1808.
7. NAVARRO R. The optical design of the human eye: A critical review. *J Optom.* 2009;2(1):3-18. doi:10.3921/joptom.2009.3
8. AUGUSTEYN RC, MOHAMED A. Biometry of the human cornea and globe: An evaluation by age, gender and population. *Exp Eye Res.* 2022;216:108932. doi:10.1016/j.exer.2022.108932
9. MARCOS S. Image quality of the human eye. *Int Ophthalmol Clin.* 2003;43(2):43-62. doi:10.1097/00004397-200343020-00007
10. LOTMAR W. Theoretical eye model with aspherics. *J Opt Soc Amer.* 1971;61(11):1522-1529. doi:10.1364/josa.61.001522
11. NAVARRO R, SANTAMARÍA J, BESCÓS J. Accommodation-dependent model of the human eye with aspherics. *J Opt Soc Am A.* 1985;2(8):1273. doi:10.1364/JOSAA.2.001273
12. DAVIS WR, RAASCH TW, MITCHELL GL, MUTTI DO, ZADNIK K. Corneal Asphericity and Apical Curvature in Children: A Cross-sectional and Longitudinal Evaluation. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2005;46(6):1899. doi:10.1167/iovs.04-0558
13. YEBRA-PIMENTEL E, GONZÁLEZ-MEIJOME JM, CERVIÑO A, et al. Asfericidad corneal en una población de adultos jóvenes: Implicaciones clínicas. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2004;79(8):385-391. doi:10.4321/s0365-66912004000800006
14. DOUGHTY MJ, ZAMAN ML. Human Corneal Thickness and Its Impact on Intraocular Pressure Measures. *Surv Ophthalmol.* 2000;44(5):367-408. doi:10.1016/S0039-6257(00)00110-7
15. CRUZAT A, QAZI Y, HAMRAH P. In Vivo Confocal Microscopy of Corneal Nerves in Health and Disease. *Ocul Surf.* 2017;15(1):15-47. doi:10.1016/j.jtos.2016.09.004
16. FREEGARD TJ. The physical basis of transparency of the normal cornea. *Eye.* 1997;11(4):465-471. doi:10.1038/eye.1997.127
17. MEEK KM, KNUPP C. Corneal structure and transparency. *Prog Retin Eye Res.* 2015;49:1-16. doi:10.1016/j.preteyeres.2015.07.001
18. MEEK KM, FULLWOOD NJ. Corneal and scleral collagens - A microscopist's perspective. *Micron.* 2001;32(3):261-272. doi:10.1016/S0968-4328(00)00041-X
19. MULLER LJ. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(4):437-443. doi:10.1136/bjo.85.4.437
20. BRON AJ. The architecture of the corneal stroma. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(4):379-381. doi:10.1136/bjo.85.4.379

21. WOLFF E. The muco-cutaneous junction of the lid margin and the distribution of the tear fluid. *Trans Ophthalmol Soc.* 1946;66:291-308.
22. PFLUGFELDER SC, STERN ME. Biological functions of tear film. *Exp Eye Res.* 2020;197:108115. doi:10.1016/j.exer.2020.108115
23. KOH S, TUNG CI, INOUE Y, JHANJI V. Effects of tear film dynamics on quality of vision. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(12):1615-1620. doi:10.1136/bjophthalmol-2018-312333
24. MONTÉS-MICÓ R, CERVINO A, FERRER-BLASCO T, GARCÍA-LÁZARO S, MADRID-COSTA D. The Tear Film and the optical Quality of the Eye. *Ocul Surf.* 2010;8(4):185-192. doi:10.1016/S1542-0124(12)70233-1
25. CRAIG JP, TOMLINSON A, MCCANN L. Tear Film. In: *Encyclopedia of the Eye.* Elsevier; 2010:254-262. doi:10.1016/B978-0-12-374203-2.00229-3
26. EFRON N. Dry eye. In: *Contact Lens Complications.* Elsevier; 2012:76-94. doi:10.1016/B978-0-7020-4269-0.00008-0
27. GOMES JAP, TAN D, RAPUANO CJ, et al. Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases. *Cornea.* 2015;34(4):359-369. doi:10.1097/ICO.0000000000000408
28. DAO CLL, KOK JHCH, BRINKMAN CJJ, VAN MIL CJJ. Corneal Eccentricity as a tool for the diagnosis of keratoconus. *Cornea.* 1994;13(4):339-344.
29. MONTALBÁN R, ALIO JL, JAVALOY J, PIÑERO DP. Comparative analysis of the relationship between anterior and posterior corneal shape analyzed by Scheimpflug photography in normal and keratoconus eyes. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(6):1547-1555. doi:10.1007/s00417-013-2261-3
30. MANDELL RB, POLSE KA. Keratoconus: Spatial Variation of Corneal Thickness as a Diagnostic Test. *Arch Ophthalmol.* 1969;82(2):182-188. doi:10.1001/archopht.1969.00990020184006
31. AMBRÓSIO R, BELIN MW. Imaging of the Cornea: Topography vs Tomography. *J Refract Surg.* 2010;26(11):847-849. doi:10.3928/1081597X-20101006-01
32. 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. doi:10.1117/1.JBO.17.11.116010
33. LI Y, TAN O, BRASS R, WEISS JL, HUANG D. Corneal Epithelial Thickness Mapping by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography in Normal and Keratoconic Eyes. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2425-2433. doi:10.1016/j.ophtha.2012.06.023

34. WILSON SE. Bowman's layer in the cornea– structure and function and regeneration. *Exp Eye Res.* 2020;195:108033. doi:10.1016/j.exer.2020.108033
35. DAXER A, FRATZL P. Collagen Fibril Orientation in the Human Corneal Stroma and Its Implication in Keratoconus. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(1):121-129. Accessed October 7, 2019. <https://www.semanticscholar.org/paper/Collagen-fibril-orientation-in-the-human-corneal-in-Daxer-Fratzl/610d2a76f1c3acb0282ae166c7ff27480b7eeb37>
36. ZHOU D, ABASS A, LOPES B, et al. Fibril density reduction in keratoconic corneas. *J R Soc Interface.* 2021;18(175). doi:10.1098/rsif.2020.0900
37. PATEL D V., MCGHEE CNJ. Mapping the corneal sub-basal nerve plexus in keratoconus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(4):1348-1351. doi:10.1167/iovs.05-1217
38. PATEL D V., MCGHEE CNJ. Mapping of the normal human corneal sub-basal nerve plexus by in vivo laser scanning confocal microscopy. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(12):4485-4488. doi:10.1167/iovs.05-0794
39. MAURICE DM, SRINIVAS SP. Fluorometric Measurement of Light Absorption by the Rabbit Cornea. *Exp Eye Res.* 1994;58(4):409-413. doi:10.1006/exer.1994.1033
40. MAURICE DM. The Structure and Transparency of the Cornea. *J Physiol.* 1957;136:263-286.
41. KANELLOPOULOS AJ, ASIMELLIS G. Comparison of high-resolution scheimpflug and high-frequency ultrasound biomicroscopy to anterior-segment OCT corneal thickness measurements. *Clin Ophthalmol.* 2013;7:2239-2247. doi:10.2147/OPHTH.S53718
42. NAKAGAWA T, MAEDA N, KOSAKI R, et al. Higher-order aberrations due to the posterior corneal surface in patients with keratoconus. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(6):2660-2665. doi:10.1167/iovs.08-2754
43. APPLGATE RA, HILMANTEL G, HOWLAND HC, TU EY, STARCK T, ZAYAC EJ. Corneal First Surface Optical Aberrations and Visual Performance. *J Refract Surg.* 2000;16(5):507-514. doi:10.3928/1081-597X-20000901-04
44. SHNEOR E, PIÑERO DP, DORON R. Contrast sensitivity and higher-order aberrations in Keratoconus subjects. *Sci Rep.* 2021;11(1):12971. doi:10.1038/s41598-021-92396-5
45. NILAGIRI VK, METLAPALLY S, KALAISELVAN P, SCHOR CM, BHARADWAJ SR. LogMAR and Stereoacuity in Keratoconus Corrected with Spectacles and Rigid Gas-permeable Contact Lenses. *Optom Vis Sci.* 2018;95(4):391-398. doi:10.1097/OPX.0000000000001205
46. RABINOWITZ YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297-319. doi:10.1016/S0039-6257(97)00119-7



47. NISHTALA K, PAHUJA N, SHETTY R, NUIJTS RMMA, Ghosh A. Tear biomarkers for keratoconus. *Eye Vis.* 2016;3(1):1-7. doi:10.1186/s40662-016-0051-9
48. HENRIQUEZ MA, HADID M, IZQUIERDO L. A Systematic Review of Subclinical Keratoconus and Forme Fruste Keratoconus. *J Refract Surg.* 2020;36(4):270-279. doi:10.3928/1081597X-20200212-03
49. ROBERTS CJ, DUPPS WJ. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(6):991-998. doi:10.1016/j.jcrs.2014.04.013
50. GATINEL D. Eye rubbing, a sine Qua Non for Keratoconus? *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis.* 2016;5(1):6-12. doi:10.5005/jp-journals-10025-1114
51. GALVIS V, SHERWIN T, TELLO A, MERAYO J, BARRERA R, ACERA A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (Lond).* 2015;29(7):843-859. doi:10.1038/eye.2015.63
52. BALASUBRAMANIAN SA, PYE DC, WILLCOX MD. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom.* 2013;96(2):214-218. doi:10.1111/cxo.12038
53. KORB DL, GREINER CD, PREVALENCE J V. Prevalence and characteristics of eye rubbing for keratoconic and non-keratoconic subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991;32.
54. MORAN S, GOMEZ L, ZUBER K, GATINEL D. A Case-Control Study of Keratoconus Risk Factors. *Cornea.* 2020;00(00):1. doi:10.1097/ico.0000000000002283
55. DE AZEVEDO MAGALHÃES O, GONÇALVES MC, GATINEL D. The role of environment in the pathogenesis of keratoconus. *Curr Opin Ophthalmol.* 2021;32(4):379-384. doi:10.1097/ICU.0000000000000764
56. WEED KH, MACEWEN CJ, MCGHEE CNJ. The variable expression of keratoconus within monozygotic twins: Dundee University Scottish Keratoconus Study (DUSKS). *Contact Lens Anterior Eye.* 2006;29(3):123-126. doi:10.1016/j.clae.2006.03.003
57. RABINOWITZ YS, GALVIS V, TELLO A, RUEDA D, GARCÍA JD. Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus. *Exp Eye Res.* 2021;202(August 2020):108328. doi:10.1016/j.exer.2020.108328
58. GODEFROOIJ DA, DE WIT GA, UITERWAAL CS, IMHOF SM, WISSE RPL. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am J Ophthalmol.* 2017;175:169-172. doi:10.1016/j.ajo.2016.12.015
59. BELIN MW, DUNCAN J, AMBRÓSIO R, GOMES JAP. A new Tomographic Method of Staging/ Classification of Keratoconus :The ABCD Grading System. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis.* 2015;4(3):85-93. doi:10.5005/jp-journals-10025-1105

60. RANDLEMAN JB, RUSSELL B, WARD MA, THOMPSON KP, STULTING RD. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology*. 2003;110(2):267-275. doi:10.1016/S0161-6420(02)01727-X
61. AMBRÓSIO R, FARIA-CORREIA F, RAMOS I, et al. Enhanced Screening for Ectasia Susceptibility Among Refractive Candidates: The Role of Corneal Tomography and Biomechanics. *Curr Ophthalmol Rep*. 2013;1(1):28-38. doi:10.1007/s40135-012-0003-z
62. WOLLENSAK G, SPOERL E, SEILER T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-627. doi:10.1016/S0002-9394(02)02220-1
63. WOLLENSAK G, SPOERL E, SEILER T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(9):1780-1785. doi:10.1016/S0886-3350(03)00407-3
64. GORE DM, LEUCCI MT, KOAY S YIN, et al. Accelerated Pulsed High-Fluence Corneal Cross-Linking for Progressive Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2021;221:9-16. doi:10.1016/j.ajo.2020.08.021
65. GODEFROOIJ DA, ROOHÉ SL, SOETERS N, WISSE RPL. The Independent Effect of Various Cross-Linking Treatment Modalities on Treatment Effectiveness in Keratoconus. *Cornea*. 2020;39(1):63-70. doi:10.1097/ICO.0000000000002168
66. SYKAKIS E, KARIM R, EVANS JR, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):Art. No.: CD010621. doi:10.1002/14651858.CD010621.pub2
67. NG SM, REN M, LINDSLEY KB, HAWKINS BS, KUO IC. Transepithelial versus epithelium-off corneal crosslinking for progressive keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;2021(4). doi:10.1002/14651858.CD013512.pub2
68. NG SM, HAWKINS BS, KUO IC. Transepithelial Versus Epithelium-Off Corneal Crosslinking for Progressive Keratoconus: Findings From a Cochrane Systematic Review. *Am J Ophthalmol*. 2021;229(Cx1):274-287. doi:10.1016/j.ajo.2021.05.009
69. GODEFROOIJ DA, GANS R, IMHOF SM, WISSE RPL. Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(7):675-678. doi:10.1111/aos.13095
70. 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):991-995. doi:10.1097/ICO.0000000000000460

71. SAAD A, RIZK M, GATINEL D. Fourteen years follow-up of a stable unilateral Keratoconus: unique case report of clinical, tomographical and biomechanical stability. *BMC Ophthalmol.* 2022;22(1):245. doi:10.1186/s12886-022-02412-z
72. GATINEL D, MAZHARIAN A, SAAD A, et al. Defeat Keratoconus. Accessed August 17, 2022. <https://defeatkeratoconus.com/allcases/>
73. GALVIS V, TELLO A, CARREÑO NI, BERROSPI RD, NIÑO CA. Causal Management of Keratoconus: Controlling Inflammation. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2016;57(4):2164. doi:10.1167/iovs.16-19144
74. EFRON N, MORGAN PB, WOODS CA. International Survey of Rigid Contact Lens Fitting. *Optom Vis Sci.* 2013;90(2):113-118. doi:10.1097/OPX.0b013e31827cd8be
75. DE LUIS EGUILEOR B, ETXEBARRIA ECENARRO J, SANTAMARIA CARRO A, FEIJOO LERA R. Irregular corneas: Improve visual function with scleral contact lenses. *Eye Contact Lens.* 2018;44(3):159-163. doi:10.1097/ICL.0000000000000340
76. PULLUM KW, WHITING MA, BUCKLEY RJ. Scleral Contact Lenses. *Cornea.* 2005;24(3):269-277. doi:10.1097/01.icc.0000148311.94180.6b
77. HASTINGS GD, APPLGATE RA, NGUYEN LC, KAUFFMAN MJ, HEMMATI RT, MARSACK JD. Comparison of Wavefront-guided and Best Conventional Scleral Lenses after Habituation in Eyes with Corneal Ectasia. *Optom Vis Sci.* 2019;96(4):238-247. doi:10.1097/OPX.0000000000001365
78. KREPS EO, CLAERHOUT I, KOPPEN C. The Outcome of Scleral Lens Fitting for Keratoconus with Resolved Corneal Hydrops. *Cornea.* 2019;38(7):855-858. doi:10.1097/ICO.0000000000001946
79. HASTINGS GD, NGUYEN LC, KAUFFMAN MJ, HEMMATI RT, MARSACK JD, APPLGATE RA. Avoiding penetrating keratoplasty in severe keratoconus using a wavefront-guided scleral lens. *Clin Exp Optom.* 2022;105(1):86-88. doi:10.1080/08164622.2021.1945407
80. KOPPEN C, KREPS EO, ANTHONISSEN L, VAN HOEY M, DHUBHGHAILL SN, VERMEULEN L. Scleral Lenses Reduce the Need for Corneal Transplants in Severe Keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2018;185:43-47. doi:10.1016/j.ajo.2017.10.022
81. PATEL HY, ORMONDE S, BROOKES NH, MOFFATT LS, MCGHEE CNJ. The indications and outcome of paediatric corneal transplantation in New Zealand: 1991-2003. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(4):404-408. doi:10.1136/bjo.2004.053116
82. GAIN P, JULLIENNE R, HE Z, et al. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(2):167-173. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.4776

83. FRIGO AC, FASOLO A, CAPUZZO C, et al. 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):528-535. doi:10.1016/j.transproceed.2014.10.040
84. MALLERON V, BLOCH F, ZEVEERING Y, et al. Evolution of corneal transplantation techniques and their indications in a French corneal transplant unit in 2000–2020. Eppig T, ed. *PLoS One.* 2022;17(4):e0263686. doi:10.1371/journal.pone.0263686
85. TUFT SJ, MOODALEY LC, GREGORY WM, DAVISON CR, BUCKLEY RJ. Prognostic Factors for the Progression of Keratoconus. *Ophthalmology.* 1994;101(3):439-447. doi:10.1016/S0161-6420(94)31313-3
86. MCMAHON TT, EDRINGTON TB, SZCZOTKA-FLYNN L, et al. Longitudinal changes in corneal curvature in keratoconus. *Cornea.* 2006;25(3):296-305. doi:10.1097/01.ico.0000178728.57435.df
87. LEONI-MESPLIE S, MORTEMOUSQUE B, TOUBOUL D, et al. Scalability and Severity of Keratoconus in Children. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(1):56-62.e1. doi:10.1016/j.ajo.2012.01.025
88. CHATZIS N, HAFEZI F. Progression of Keratoconus and Efficacy of Corneal Collagen Cross-linking in Children and Adolescents. *J Refract Surg.* 2012;28(11):753-758. doi:10.3928/1081597X-20121011-01
89. TORRES-NETTO EA, RANDLEMAN JB, HAFEZI NL, HAFEZI F. Late-onset progression of keratoconus after therapy with selective tissue estrogenic activity regulator. *J Cataract Refract Surg.* 2019;45(1):101-104. doi:10.1016/j.jcrs.2018.08.036
90. TABIBIAN D, DE TEJADA BM, GATZIOUFAS Z, et al. Pregnancy-induced Changes in Corneal Biomechanics and Topography Are Thyroid Hormone Related. *Am J Ophthalmol.* 2017;184:129-136. doi:10.1016/j.ajo.2017.10.001
91. YUKSEL E, YALINBAS D, AYDIN B, BILGIHAN K. Keratoconus Progression Induced by In Vitro Fertilization Treatment. *J Refract Surg.* 2016;32(1):60-63. doi:10.3928/1081597X-20151207-10
92. HOOGEWOUD F, GATZIOUFAS Z, HAFEZI F. Transitory Topographical Variations in Keratoconus During Pregnancy. *J Refract Surg.* 2013;29(2):144-146. doi:10.3928/1081597X-20130117-11
93. MCKAY TB, PRIYADARSINI S, KARAMICHOS D. Sex Hormones, Growth Hormone, and the Cornea. *Cells.* 2022;11(2). doi:10.3390/cells11020224

94. GALLETTI JD, RUISEÑOR VÁZQUEZ PR, MINGUEZ N, et al. Corneal Asymmetry Analysis by Pentacam Scheimpflug Tomography for Keratoconus Diagnosis. *J Refract Surg.* 2015;31(2):116-123. doi:10.3928/1081597X-20150122-07
95. CHOPRA I, JAIN AK. Between eye asymmetry in keratoconus in an Indian population. *Clin Exp Optom.* 2005;88(3):146-152. doi:10.1111/j.1444-0938.2005.tb06687.x
96. ZADNIK K, STEGER-MAY K, FINK BA, et al. Between-Eye Asymmetry in Keratoconus. *Cornea.* 2002;21(7):671-679. doi:10.1097/01.IC0.0000027334.66060.E1
97. LI X, RABINOWITZ YS, RASHEED K, YANG H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology.* 2004;111(3):440-446. doi:10.1016/j.ophtha.2003.06.020
98. SHIRAYAMA-SUZUKI M, AMANO S, HONDA N, USUI T, YAMAGAMI S, OSHIKA T. Longitudinal analysis of corneal topography in suspected keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(6):815-819. doi:10.1136/bjo.2008.140012
99. CHOI JA, KIM MS. Progression of Keratoconus by Longitudinal Assessment with Corneal Topography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(2):927. doi:10.1167/iovs.11-8118
100. WEED KH, MACEWEN CJ, MCGHEE CNJ. The Dundee University Scottish Keratoconus Study II: A prospective study of optical and surgical correction. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2007;27(6):561-567. doi:10.1111/j.1475-1313.2007.00524.x
101. BARR JT, WILSON BS, GORDON MO, et al. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) study. *Cornea.* 2006;25(1):16-25. doi:10.1097/01.ico.0000164831.87593.08
102. BILGIN LK, YILMAZ Ş, ARAZ B, YÜKSEL SB, SEZEN T. 30 years of contact lens prescribing for keratoconic patients in Turkey. *Contact Lens Anterior Eye.* 2009;32(1):16-21. doi:10.1016/j.clae.2008.07.001
103. KASTL PR, DONZIS PB, COLE HP, RICE J, BALDONE JA. A 20-year retrospective study of the use of contact lenses in keratoconus. *CLAO J.* 1987;13(2):102-104. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3329071>
104. MAGUIRE LJ, LOWRY JC. Identifying Progression of Subclinical Keratoconus by Serial Topography Analysis. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(1):41-45. doi:10.1016/S0002-9394(14)76210-5
105. LANG PZ, THULASI P, KHANDELWAL SS, HAFEZI F, RANDLEMAN JB. Comparing Change in Anterior Curvature After Corneal Cross-linking Using Scanning-slit and Scheimpflug Technology. *Am J Ophthalmol.* 2018;191:129-134. doi:10.1016/j.ajo.2018.04.018

106. LOMBARDO M, GIANNINI D, LOMBARDO G, SERRAO S. Randomized Controlled Trial Comparing Transepithelial Corneal Cross-linking Using Iontophoresis with the Dresden Protocol in Progressive Keratoconus. *Ophthalmology*. 2017;124(6):804-812. doi:10.1016/j.ophtha.2017.01.040
107. KREPS EO, JIMENEZ-GARCIA M, ISSARTI I, CLAERHOUT I, KOPPEN C, ROZEMA JJ. Repeatability of the Pentacam HR in Various Grades of Keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2020;219:154-162. doi:10.1016/j.ajo.2020.06.013
108. GUSTAFSSON I, BERGSTRÖM A, MYERS AC, IVARSEN A, HJORTDAL J. Association between keratoconus disease severity and repeatability in measurements of parameters for the assessment of progressive disease. *PLoS One*. 2020;15(2):1-10. doi:10.1371/journal.pone.0228992
109. SHAJARI M, STEINWENDER G, HERRMANN K, et al. Evaluation of keratoconus progression. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(4):551-557. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311651
110. SHETTY R, KUNDU G, NARASIMHAN R, et al. Artificial Intelligence Efficiently Identifies Regional Differences in the Progression of Tomographic Parameters of Keratoconic Corneas. *J Refract Surg*. 2021;37(4):240-248. doi:10.3928/1081597X-20210120-01
111. RANDLEMAN JB, DUPPS WJ, SANTHIAGO MR, et al. Screening for Keratoconus and Related Ectatic Corneal Disorders. *Cornea*. 2015;34(8):e20-e22. doi:10.1097/ICO.0000000000000500
112. SAAD A, GATINEL D. Screening for Keratoconus: Lack of a Scientific Base Regarding the Global Consensus? *Cornea*. 2015;34(11):e33-e35. doi:10.1097/ICO.0000000000000620
113. VINCIGUERRA R, BELIN MW, BORGIA A, et al. Evaluating keratoconus progression prior to crosslinking: maximum keratometry vs the ABCD grading system. *J Cataract Refract Surg*. 2021;47(1):33-39. doi:10.1097/j.jcrs.0000000000000475
114. GUSTAFSSON I, FAXÉN T, VICENTE A, BERGSTRÖM A, IVARSEN A, HJORTDAL JØ. An inter-day assessment of the ABC parameters in the evaluation of progressive keratoconus. *Sci Rep*. 2021;11(1):1-9. doi:10.1038/s41598-021-95503-8
115. OLIPHANT H, ZAREI-GHANAVATI M, SHALABY BARDAN A, VASQUEZ-PEREZ A, O'BRART D, LIU C. Corneal collagen cross-linking in keratoconus: primum non nocere. *Eye (Lond)*. 2018;32(1):4-6. doi:10.1038/eye.2017.256
116. GATINEL D. Reevaluating the Effectiveness of Corneal Collagen Cross-linking and Its True Biomechanical Effect in Human Eyes. Barbara A, ed. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis*. 2017;6(1):34-41. doi:10.5005/jp-journals-10025-1140



117. EISSA SA, YASSIN A. Prospective, randomized contralateral eye study of accelerated and conventional corneal cross-linking in pediatric keratoconus. *Int Ophthalmol.* 2019;39(5):971-979. doi:10.1007/s10792-018-0898-y
118. PAGANO L, GADHVI KA, BORRONI D, et al. Bilateral Keratoconus Progression: Immediate Versus Delayed Sequential Bilateral Corneal Cross-linking. *J Refract Surg.* 2020;36(8):552-556. doi:10.3928/1081597X-20200629-01
119. VINCIGUERRA P, ALBÈ E, FRUEH BE, TRAZZA S, EPSTEIN D. Two-Year Corneal Cross-Linking Results in Patients Younger Than 18 Years With Documented Progressive Keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2012;154(3):520-526. doi:10.1016/j.ajo.2012.03.020
120. LARKIN DFP, CHOWDHURY K, BURR JM, et al. Effect of Corneal Cross-linking versus Standard Care on Keratoconus Progression in Young Patients. *Ophthalmology.* 2021;128(11):1516-1526. doi:10.1016/j.opthta.2021.04.019
121. MCGHEE CNJ, KIM BZ, WILSON PJ. Contemporary Treatment Paradigms in Keratoconus. *Cornea.* 2015;34:S16-S23. doi:10.1097/ICO.0000000000000504
122. ALIÓ JL, VEGA-ESTRADA A, SANZ-DÍEZ P, PEÑA-GARCÍA P, DURÁN-GARCÍA ML, MALDONADO M. Keratoconus Management Guidelines. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis.* 2015;4(April):1-39. doi:10.5005/jp-journals-10025-1095
123. KANELLOPOULOS AJ, ASIMELLIS G. OCT corneal epithelial topographic asymmetry as a sensitive diagnostic tool for early and advancing keratoconus. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:2277-2287. doi:10.2147/OPHTH.S67902
124. VINCENT SJ, FADEL D. Optical considerations for scleral contact lenses: A review. *Contact Lens Anterior Eye.* 2019;42(6):598-613. doi:10.1016/j.clae.2019.04.012
125. FERRARI G, RAMA P. The keratoconus enigma: A review with emphasis on pathogenesis. *Ocul Surf.* 2020;18(3):363-373. doi:10.1016/j.jtos.2020.03.006
126. SPOERL E, MROCHEN M, SLINEY D, TROKEL S, SEILER T. Safety of UVA-Riboflavin Cross-Linking of the Cornea. *Cornea.* 2007;26(4):385-389. doi:10.1097/ICO.0b013e3180334f78
127. SHALCHI Z, WANG X, NANAVATY MA. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eye (Lond).* 2015;29(1):15-29. doi:10.1038/eye.2014.230
128. LANG SJ, MESSMER EM, GEERLING G, et al. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. *BMC Ophthalmol.* 2015;15(1):78. doi:10.1186/s12886-015-0070-7

129. ANGUNAWELA RI, ARNALICH-MONTIEL F, ALLAN BDS. Peripheral sterile corneal infiltrates and melting after collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(3):606-607. doi:10.1016/j.jcrs.2008.11.050
130. DHAWAN S, RAO K, NATRAJAN S. Complications of Corneal Collagen Cross-Linking. *J Ophthalmol.* 2011;2011:1-5. doi:10.1155/2011/869015
131. STEINWENDER G, PERTL L, EL-SHABRAWI Y, ARDJOMAND N. Complications From Corneal Cross-linking for Keratoconus in Pediatric Patients. *J Refract Surg.* 2016;32(1):68-69. doi:10.3928/1081597X-20151210-03
132. MCGIRR S, ANDERSEN D, HALGREN J. Alternaria keratitis after corneal crosslinking. *Am J Ophthalmol Case Reports.* 2020;17(January):100616. doi:10.1016/j.ajoc.2020.100616
133. STAHEL PF, VANDERHEIDEN TF, KIM FJ. Why do surgeons continue to perform unnecessary surgery? *Patient Saf Surg.* 2017;11(1):1. doi:10.1186/s13037-016-0117-6
134. MAYOL AJ. Value-based Surgery. *J Healthc Qual Res.* 2022;37(4):199-200. doi:10.1016/j.jhqr.2022.06.001
135. BROWNLEE S, CHALKIDOU K, DOUST J, et al. Evidence for overuse of medical services around the world. *Lancet.* 2017;390(10090):156-168. doi:10.1016/S0140-6736(16)32585-5
136. OZALP O, ATALAY E. BELIN ABCD Progression Display Identifies Keratoconus Progression Earlier Than Conventional Metrics. *Am J Ophthalmol.* 2022;236:45-52. doi:10.1016/j.ajo.2021.10.003
137. ISSARTI I, CONSEJO A, JIMÉNEZ-GARCÍA M, KREPS EO, KOPPEN C, ROZEMA JJ. Logistic index for keratoconus detection and severity scoring (Logik). *Comput Biol Med.* 2020;122:103809. doi:10.1016/j.compbiomed.2020.103809
138. CRAHAY FX, DEBELLEMANIÈRE G, TOBALEM S, GHAZAL W, MORAN S, GATINEL D. Quantitative comparison of corneal surface areas in keratoconus and normal eyes. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-8. doi:10.1038/s41598-021-86185-3
139. IQBAL M, ELMASSRY A, SAAD H, et al. Standard cross-linking protocol versus accelerated and transepithelial cross-linking protocols for treatment of paediatric keratoconus: a 2-year comparative study. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(3):e352-e362. doi:10.1111/aos.14275
140. HAGEM AM, THORSRUD A, SANDVIK GF, DROLSUM L. Randomized Study of Collagen Cross-Linking With Conventional Versus Accelerated UVA Irradiation Using Riboflavin With Hydroxypropyl Methylcellulose: Two-Year Results. *Cornea.* 2019;38(2):203-209. doi:10.1097/ICO.0000000000001791

141. NORDSTRÖM M, SCHILLER M, FREDRIKSSON A, BEHNDIG A. Refractive improvements and safety with topography-guided corneal crosslinking for keratoconus: 1-year results. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(7):920-925. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309210
142. EL-RAGGAL TM. Sequential versus concurrent KERARINGS insertion and corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2011;95(1):37-41. doi:10.1136/bjo.2010.179580
143. REEVES SW, STINNETT S, ADELMAN RA, AFSHARI NA. Risk Factors for Progression to Penetrating Keratoplasty in Patients With Keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(4):607.e1-607.e6. doi:10.1016/j.ajo.2005.05.029
144. LOPES B, RAMOS IC, AMBRÓSIO R. Corneal Densitometry in Keratoconus. *Cornea.* 2014;33(12):1282-1286. doi:10.1097/ICO.0000000000000266
145. MÜLLER LJ, MARFURT CF, KRUSE F, TERVO TMT. Corneal nerves: Structure, contents and function. *Exp Eye Res.* 2003;76(5):521-542. doi:10.1016/S0014-4835(03)00050-2
146. AL-AQABA MA, DHILLON VK, MOHAMMED I, SAID DG, DUA HS. Corneal nerves in health and disease. *Prog Retin Eye Res.* 2019;73(December 2018):100762. doi:10.1016/j.preteyeres.2019.05.003
147. ROY AS, DUPPS WJ. Patient-specific computational modeling of keratoconus progression and differential responses to collagen cross-linking. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(12):9174-9187. doi:10.1167/iovs.11-7395
148. SEILER TG, FISCHINGER I, KOLLER T, ZAPP D, FRUEH BE, SEILER T. Customized Corneal Cross-linking: One-Year Results. *Am J Ophthalmol.* 2016;166(June):14-21. doi:10.1016/j.ajo.2016.02.029
149. NÍ DHUBHGHAILL S, ROZEMA JJ, JONGENELEN S, HIDALGO IR, ZAKARIA N, TASSIGNON MJ. Normative values for corneal densitometry analysis by scheimpflug optical assessment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;55(1):162-168. doi:10.1167/iovs.13-13236
150. VILLAVICENCIO OF, GILANI F, HENRIQUEZ MA, IZQUIERDO JR L, AMBRÓSIO R, BELIN MW. Independent Population Validation of the Belin / Ambrósio Enhanced Ectasia Display: Implications for Keratoconus Studies and Screening. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis.* 2014;3(April):1-8. doi:10.5005/jp-journals-10025-1069
151. JENG BH, FARID M, PATEL S V., SCHWAB IR. Corneal Cross-linking for Keratoconus: A Look at the Data, the Food and Drug Administration, and the Future. *Ophthalmology.* 2016;123(11):2270-2272. doi:10.1016/j.ophtha.2016.08.006
152. GIANNACCARE G, MURANO G, CARNEVALI A, et al. Comparison of amsler–krumeich and sandali classifications for staging eyes with keratoconus. *Appl Sci.* 2021;11(9). doi:10.3390/app11094007

153. BELIN MW, DUNCAN JK. Keratoconus: The ABCD Grading System. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2016;233(06):701-707. doi:10.1055/s-0042-100626
154. JIMÉNEZ-GARCÍA M, NÍ DHUBHGHAILL S, KOPPEN C, VARSSANO D, ROZEMA JJ. BASELINE Findings in the Retrospective Digital Computer Analysis of Keratoconus Evolution (REDCAKE) Project. *Cornea.* 2021;40(2):156-167. doi:10.1097/ICO.0000000000002389
155. JIMÉNEZ-GARCÍA M, KREPS EO, NÍ DHUBHGHAILL S, KOPPEN C, ROZEMA JJ. Determining the Most Suitable Tomography-Based Parameters to Describe Progression in Keratoconus. The Retrospective Digital Computer Analysis of Keratoconus Evolution Project. *Eye Contact Lens Sci Clin Pract.* 2021;47(9):486-493. doi:10.1097/ICL.0000000000000800
156. GATINEL D, MALET J, HOANG-XUAN T, AZAR DT. Corneal Elevation Topography: Best Fit Sphere, Elevation Distance, Asphericity, Toricity, and Clinical Implications. *Cornea.* 2011;30(5):508-515. doi:10.1097/ICO.0b013e3181fb4fa7
157. GATINEL D. Challenging the “No Rub, No Cone” Keratoconus Conjecture. Barbara A, ed. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis.* 2018;7(1):66-81. doi:10.5005/jp-journals-10025-1161
158. CONSEJO A, JIMÉNEZ-GARCÍA M, ISSARTI I, ROZEMA JJ. Detection of Subclinical Keratoconus With a Validated Alternative Method to Corneal Densitometry. *Transl Vis Sci Technol.* 2021;10(9):32. doi:10.1167/tvst.10.9.32
159. CONSEJO A, JIMÉNEZ-GARCÍA M, ROZEMA JJ. Age-Related Corneal Transparency Changes Evaluated With an Alternative Method to Corneal Densitometry. *Cornea.* 2021;40(2):215-222. doi:10.1097/ICO.0000000000002511
160. AMBRÓSIO R, LOPES BT, FARIA-CORREIA F, et al. Integration of Scheimpflug-Based Corneal Tomography and Biomechanical Assessments for Enhancing Ectasia Detection. *J Refract Surg.* 2017;33(7):434-443. doi:10.3928/1081597X-20170426-02
161. AMBRÓSIO R, MACHADO AP, LEÃO E, et al. Optimized artificial intelligence for enhanced ectasia detection using Scheimpflug-based corneal tomography and biomechanical data. *Am J Ophthalmol.* Published online December 2022:Publish Ah. doi:10.1016/j.ajo.2022.12.016
162. GUSTAFSSON I, BERGSTRÖM A, CARDIAKIDES A, IVARSEN A, HJORTDAL JØ. The Interday Repeatability of Parameters for the Assessment of Progressive Disease in Subjects With Less Advanced Keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2021;225:38-46. doi:10.1016/j.ajo.2020.12.028

163. FLOCKERZI E, HÄFNER L, XANTHOPOULOU K, et al. Reliability analysis of successive Corneal Visualization Scheimpflug Technology measurements in different keratoconus stages. *Acta Ophthalmol.* 2022;100(1):e83-e90. doi:10.1111/aos.14857
164. KREPS EO, CLAERHOUT I, KOPPEN C. Diagnostic patterns in keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye.* 2021;44(3):0-1. doi:10.1016/j.clae.2020.05.002
165. VALLÈS FERNÁNDEZ R, GONZÁLEZ MARTÍN-MORO J, PRAT GIL N, BONET SIMÓ JM, MINGO-BOTÍN D. Too much Ophthalmology? La oftalmología en la era del sobrediagnóstico y el sobretratamiento. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2017;92(9):403-405. doi:10.1016/j.ofal.2017.02.009
166. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. National Institute for Health and Care Excellence (NICE)- EYE CONDITIONS. Accessed August 17, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/eye-conditions/products>
167. PARKE DW, COLEMAN AL, RICH WL, LUM F. Choosing wisely: Five ideas that physicians and patients can discuss. *Ophthalmology.* 2013;120(3):443-444. doi:10.1016/j.ophtha.2013.01.017
168. LINDSTROM RL, BERDAHL JP, DONNENFELD ED, et al. Corneal cross-linking versus conventional management for keratoconus: a lifetime economic model. *J Med Econ.* 2021;24(1):410-420. doi:10.1080/13696998.2020.1851556
169. HAFEZI F, RICHZOZ O, TORRES-NETTO EA, HILLEN M, HAFEZI NL. Corneal Cross-linking at the Slit Lamp. *J Refract Surg.* 2021;37(2):78-82. doi:10.3928/1081597X-20201123-02
170. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Environmentally Sustainable Health Systems: A Strategic Document.; 2017.
171. ISSARTI I, CONSEJO A, JIMÉNEZ-GARCÍA M, HERSHKO S, KOPPEN C, ROZEMA JJ. Computer aided diagnosis for suspect keratoconus detection. *Comput Biol Med.* 2019;109(June):33-42. doi:10.1016/j.combiomed.2019.04.024
172. CONSEJO A, GLAWDECKA K, KARNOWSKI K, et al. Corneal Properties of Keratoconus Based on Scheimpflug Light Intensity Distribution. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2019;60(8):3197-3203. doi:10.1167/iovs.19-26963
173. JIMÉNEZ-GARCÍA M, ISSARTI I, KREPS E, et al. Forecasting Progressive Trends in Keratoconus by Means of a Time Delay Neural Network. *J Clin Med.* 2021;10(15):3238. doi:10.3390/jcm10153238