

NUEVAS CONSIDERACIONES EN EL  
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD  
ECTÁSICA CORNEAL MEDIANTE EL EMPLEO  
DE SEGMENTOS DE ANILLO CORNEALES  
INTRAESTROMALES



Alfredo Vega Estrada.

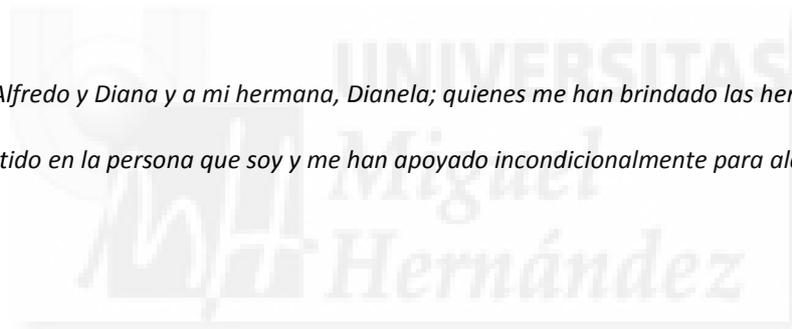
Director de Tesis Doctoral: Prof. Jorge L. Alió y Sanz.

## DEDICATORIAS

*A mi esposa, Martina, quién con su dulzura y amor ha llenado de felicidad mi mundo, a quien he tenido que robar tantas horas para dedicarlas al desarrollo de esta tesis doctoral y quien ha sido testigo de muchas de las derrotas y de los éxitos que he conseguido en la vida.*

*A mi hija, Sofía, mi fuente de inspiración y motivación y por quien intento perfeccionar las cosas para ofrecerle un mundo mejor.*

*A mis padres, Alfredo y Diana y a mi hermana, Dianela; quienes me han brindado las herramientas que me han convertido en la persona que soy y me han apoyado incondicionalmente para alcanzar mis propósitos.*



## AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría agradecer al Profesor Jorge Alió, compañero de trabajo del día a día y tutor de esta tesis doctoral, quien me ha enseñado mucho sobre el arte y la ciencia de la investigación médica, ha contribuido a mi formación como oftalmólogo y que continuamente me ha guiado durante el desarrollo de este trabajo.

A los co-autores de los distintos artículos científicos, por el interés en compartir sus conocimientos y por su inestimable colaboración.

A todos los centros colaboradores de la Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud "Patología ocular del envejecimiento, calidad visual y calidad de vida", Subproyecto de Calidad Visual (RETICS), que aportaron parte de la casuística para llevar a cabo los diferentes trabajos de investigación que conforman la presente tesis doctoral.

A mis compañeros de trabajo del departamento de I+D+I de Visum, quienes me ayudaron de manera directa e indirecta a la redacción, traducción, edición, análisis estadístico e interpretación de datos en los trabajos que se incluyen dentro del marco de esta tesis doctoral.

A todos, muchísimas gracias...

*“... ¿No ves ahora que el ojo abraza la belleza de todo el mundo? Es el amo de la astronomía y el hacedor de la cosmografía; aconseja y corrige todas las artes de la humanidad; conduce a los hombres a diferentes partes del mundo; es el príncipe de las matemáticas y las ciencias que se basan en él son absolutamente ciertas. Ha medido las distancias y tamaños de las estrellas; ha encontrado los elementos y sus localizaciones;... ha hecho nacer la arquitectura y la perspectiva y el arte divino de la pintura. O cosa excelente, superior a todas las otras creadas por Dios... ¿Qué pueblos, qué lenguas describirán por completo su verdadera función? El ojo es la ventana del cuerpo humano a través de la cual el hombre reconoce su camino y disfruta de lo bello del mundo. Debido al ojo, el alma está contenta de permanecer en su prisión corporal, ya que sin él, tal prisión corporal es tortura.”*

*Leonardo Da Vinci (1452-1519)*

ÍNDICE	Pág.
1. Introducción	7
1.1 Historia	7
1.2 Características epidemiológicas del queratocono	13
1.3 Genética del queratocono	14
1.4 Fisiopatología del queratocono	17
1.5 Ectasia post-LASIK	19
1.6 Manifestaciones clínicas de la patología ectásica corneal	23
1.7 Paquimetría corneal	27
1.8 Topografía corneal	28
1.9 Biomecánica en la patología ectásica corneal	36
1.10 Clasificación de la patología ectásica corneal	40
1.11 Tratamiento de la patología ectásica corneal	48
1.12 Segmentos de anillo corneales intraestromales en el tratamiento de la patología ectásica corneal	49
2. Hipótesis	60
3. Objetivos	61
4. Artículos científicos que componen la presente tesis doctoral	62
5. Materiales y métodos	64
6. Resultados y discusión	74
7. Conclusiones	108
8. Referencias	110
9. Otras aportaciones realizadas por la presente obra	135
10. Anexo 1: Artículo científico 1: <i>Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, Teus MA, Murta J, Henriques J, Uceda-Montañés A. Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment. Am J Ophthalmol. 2013 Mar; 155(3):575-584.</i>	139
11. Anexo 2: Artículo científico 2: <i>Brenner LF, Alió JL, Vega-Estrada A, Baviera J, Beltrán J, Cobo-Soriano R. Clinical grading of post-LASIK ectasia related to visual limitation and predictive factors for vision loss. J Cataract Refract Surg. 2012 Oct; 38(10):1817-26.</i>	150

12. Anexo 3: Artículo científico 3: *Brenner LF, Alió JL, Vega-Estrada A, Baviera J, Beltrán J, Cobo-Soriano R. Indications for intrastromal corneal ring segments in ectasia after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2012 Dec; 38(12):2117-24.* 160
  
13. Anexo 4: Artículo científico 4: *Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Burguera N. Outcomes of intrastromal corneal ring segments for treatment of keratoconus: five-year follow-up analysis. J Cataract Refract Surg. 2013 Aug;39(8):1234-40.* 168
  
14. Anexo 5: Artículo científico 5: *Vega-Estrada A, Alió JL, Plaza-Puche A. Keratoconus progression following intrastromal corneal ring segments in young patients: five-year follow-up. J Cataract Refract Surg. 2014. Accepted for publication August 22, 2014.* 175



## INTRODUCCIÓN

La patología ectásica corneal está representada por un grupo de enfermedades degenerativas que se caracterizan por el adelgazamiento progresivo del estroma corneal lo que conlleva a alteraciones morfológicas del tejido y en consecuencia a un impacto negativo sobre la función visual del paciente que la padece<sup>1,2</sup>. La enfermedad ectásica corneal puede ser de carácter primario, como lo es en el caso del queratocono, la degeneración marginal pelúcida y el queratoglobo; por otra parte, existe una entidad que se presenta de forma secundaria o adquirida como consecuencia de la ablación corneal con láser excimer y que se conoce con el nombre de ectasia post-LASIK o ectasia iatrogénica<sup>3</sup>. El queratocono es, con diferencia, la enfermedad que se presenta con mayor frecuencia dentro del apartado en el cual se clasifican las patologías ectásicas corneales.

### Historia

La palabra queratocono se deriva del griego (*kerato*-cornea; y *konos*-cono). Históricamente, el término ha sido referido con diferentes nombres que incluyen: hiperqueratosis, estafiloma transparente de la córnea, córnea cónica, estafiloma pellucidum, prolapso corneal, estafiloma cónico de la córnea, estafiloma pelúcido cónico, proclivencia córnea, estafiloma diáfano, entre otros. John Nottingham, es frecuentemente citado como el primero en describir de manera detallada la enfermedad en su famoso tratado publicado en 1854 "Practical Observations on the Conical Córnea". Sin embargo, durante los 150 años previos a dicha publicación, varios autores han proporcionado elementos que describen alteraciones del tejido corneal característicos de la patología. No obstante y debido a lo antiguo de las referencias, muchas publicaciones se han perdido o se hace difícil determinar la fecha y el autor de las observaciones realizadas<sup>4</sup>.

En el siglo XVIII, Benedict Duddell viaja a París para convertirse en estudiante del célebre oculista inglés John Thomas Woolhouse quién llegó a ser incluso el oftalmólogo personal del rey James II<sup>4</sup>. Los conocimientos anatómicos de Duddell fueron de gran importancia, es de hecho uno de los primeros en describir que la córnea está compuesta de diferentes capas y durante muchos años su nombre estuvo ligado a la lamina elástica y posterior de la córnea que en su momento fue llamada la membrana de Duddell y que hoy conocemos con el nombre de membrana de Descemet<sup>4</sup>. Benedict

Duddell, escribió tres tratados, el primero en 1729, el segundo en 1733 y el tercero en 1736. En este último, Duddell reporta el caso de un niño de 14 años con “las córneas muy prominentes, como en ángulo obtuso y sobresalientes” lo que puede ser considerado como una de las primeras referencias escritas del queratocono<sup>4</sup> (Figura 1).

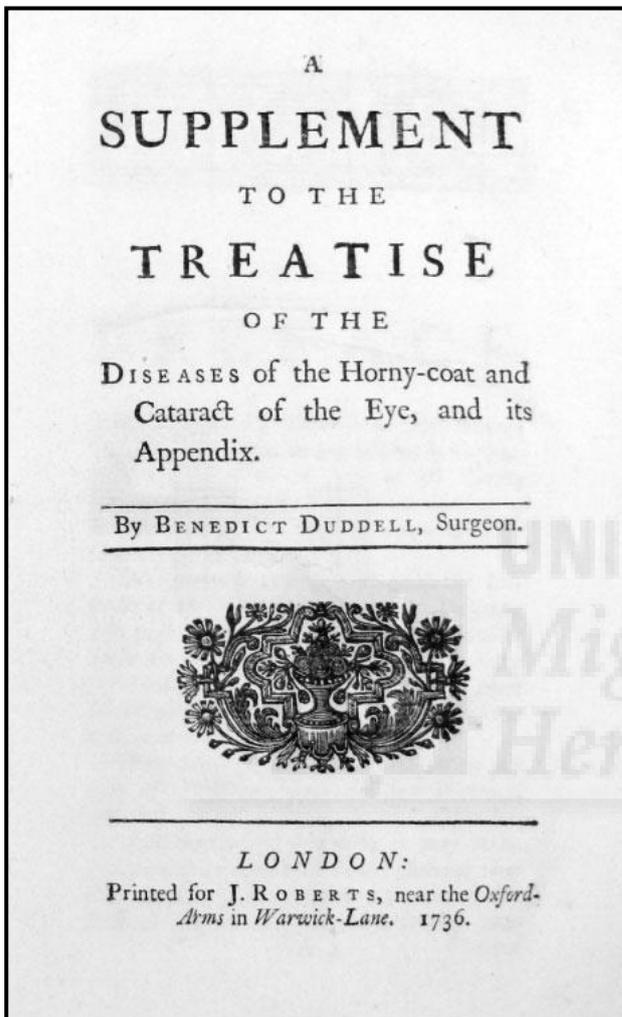


Figura 1: Portada del tratado de Benedict Duddell publicado en 1736 donde existe probablemente la primera referencia a un caso de queratocono.

Más adelante, Mauchart (1696-1751) quien se dedicó a la enseñanza de varias ramas de la medicina pero que al final de su carrera se enfocó principalmente en el estudio de la oftalmología, describe en uno de sus tratados una patología corneal que puede considerarse como el queratocono. Mauchart escribe un tratado en 1748 donde reporta distintos tipos de estafiloma y presta especial atención al

*estafiloma corneal diáfano*, el cual define: “*Estafiloma se puede diferenciar por su color: diáfano, si la protrusión está formada por lamelas de la córnea y se conserva su transparencia natural*”

En la misma época, John “Chevalier” Taylor (1708-1772), es citado de manera habitual como uno de los primeros en describir el queratocono. Taylor es quizá uno de los oftalmólogos más controvertidos de la historia. Por una parte, Julius Hirschberg lo describe como un gran oculista y de hecho lo llama “el rey de todos los oculistas itinerantes”. Taylor fue además el oftalmólogo del rey George II. Por otra parte, George Coats (1876-1915) un oftalmólogo inglés que dedicó parte de su carrera al estudio de la vida de Taylor, lo describe como un “mentiroso sin comparación, y un charlatán con una gran habilidad para la publicidad...” y que incluso pudo haber contribuido en parte a la ceguera de dos grandes compositores de la época, Bach y Handel<sup>4</sup>. A pesar de todo, en el trabajo publicado por Taylor en 1766, se define de manera breve pero bastante precisa una condición en la cual la córnea adquiere forma de cono.

Específicamente, Taylor describe en dicho trabajo: “un cambio en la forma de la córnea en la cual ésta adquiere forma de cono cuyo ápex es sobresaliente y en la cual la base es del diámetro de la córnea y se preserva la transparencia del tejido”... “existe otra patología en la cual la córnea no es solamente elevada... y con forma de cono, cuya punta es tan angulada que uno teme que se pueda romper en cualquier momento...”<sup>4</sup>.

Ya en el siglo XIX, específicamente en 1801, Scarpa describe el caso de una mujer de 36 años, con deterioro visual, córnea en forma de cono y transparente y cuya punta reflejaba la luz que entraba por la ventana “*con tanta intensidad que parecía un punto brillante e iluminado*”<sup>4</sup>. Wardrop, describe algunos casos más de la enfermedad y con la ayuda de Sir David Brewster, un famoso médico escocés, realizan un experimento con la llama de una vela: “*De esta manera, yo sostuve la vela a una distancia de 15 pulgadas de la córnea y pude observar el cambio en el tamaño y la forma de la imagen que reflejaba la llama de la vela. La imagen iba disminuyendo de manera regular cuando pasaba sobre la parte más convexa de la córnea; pero cuando se acercaba al área cerca de la nariz, la imagen se expandía y contraía y se producía tal alteración que se apreciaba como la presencia de un número de características esféricas...*”. Wardrop es también el autor de una de las primeras imágenes que se conservan de un ojo con queratocono<sup>4</sup>. (Figura 2).

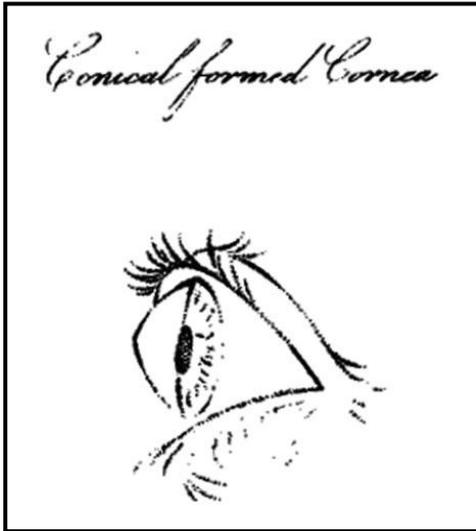


Figura 2: Esquema de un ojo con queratocono realizado por el Dr. James Wardrop en 1808: “conical formed córnea”.

Más adelante y durante la primera mitad del siglo XIX, Lyall publica “Un ensayo sobre Estafiloma Pelúcido Cónico” en el cual reporta cuatro casos adicionales de la patología. Así mismo, Wood, en su “Enciclopedia de Oftalmología” hace referencia a que es Demours quién hace una de las primeras descripciones de la enfermedad. Este último escribe lo siguiente: *“Este raro estafiloma transparente de la córnea no es apreciable al principio, pero cuando se le reconoce mediante el examen lateral del ojo, parece más una variante de la estructura y una verdadera enfermedad”*<sup>4</sup>. En 1817, Adams describe dos casos en los que realiza una evacuación del cristalino en pacientes con queratocono encontrando resultados favorables. Adams concluye que, el hecho de que los pacientes mejoran su visión después de la cirugía, prueba que los dos elementos ópticos del ojo, la córnea y el cristalino, tenían un poder refractivo muy elevado y que la cura se hizo efectiva mediante la extracción de uno de ellos. Este es quizá el primer procedimiento quirúrgico llevado a cabo en un paciente con queratocono<sup>4</sup>. Dr. William Mackenzie (1791-1868) fundador del Glasgow Eye Infirmary y oftalmólogo de la reina Victoria, escribió en 1830 uno de los primeros libros de oftalmología en inglés, “Tratado Práctico en Oftalmología”, libro que se convirtió en uno de los más importantes durante el siglo XIX. En este, Mackenzie dedica unas páginas a la córnea cónica y de manera precisa comenta que “la punta del cono puede que sea menos transparente e incluso opaco y que el cono además se puede encontrar en una posición lateral y no central”. Otra importante observación hecha por Mackenzie es el hecho de que,

aunque la enfermedad puede presentarse a cualquier edad, suele hacerlo más frecuentemente durante la pubertad y típicamente afecta primero a un ojo<sup>4</sup>. Tres años más tarde Lawrence describe la patología como “córnea cónica” e incluye dentro de su descripción *“que el cambio en la forma de la córnea interrumpe la transmisión de la luz; el foco se altera y el paciente es irremediablemente miope... todavía no somos capaces de comprender la fisiopatología de la córnea cónica, sus causas son completamente desconocidas y no se conoce tratamiento capaz de remediarla”*<sup>4</sup>.

Ya en la literatura contemporánea alemana, Schmidt publica en 1830 un tratado exclusivamente dedicado al queratocono. En 1844, Pickford redacta su tesis, en la cual el autor comienza con el siguiente extracto: *“Probablemente, hasta la fecha, no exista una enfermedad en el ojo tan rebelde para la medicina, tan intratable en su naturaleza y al mismo tiempo que afecte tanto la visión, como la córnea cónica; y de la que además se comprenda tan poco de su patología y de su tratamiento”*. Para la misma época, von Ammon, proporciona varias descripciones detalladas del queratocono y haciendo referencia a trabajos de Schmidt y Jaeger reporta que la córnea es *“tres veces más delgada que lo normal, asemejándose a un fino papel de cartas”*. Aun cuando se ha sugerido que el término queratocono fue introducido por primera vez por Horner en 1869, existen varias referencias que identifican a von Ammon como el primero en acuñar esta definición para la enfermedad en 1828<sup>4</sup>.

Finalmente, quien es considerado como uno de los autores más citados en la literatura científica relacionada con la historia del queratocono, es John Nottingham. Este médico británico es reconocido como el primero en describir de manera precisa las características de la enfermedad en su famosa tesis de 270 páginas, publicada en 1854 y conocida con el nombre de *“Practical Observations on the Conical Cornea”*, dedicadas exclusivamente al queratocono (Figura 3)<sup>4</sup>.

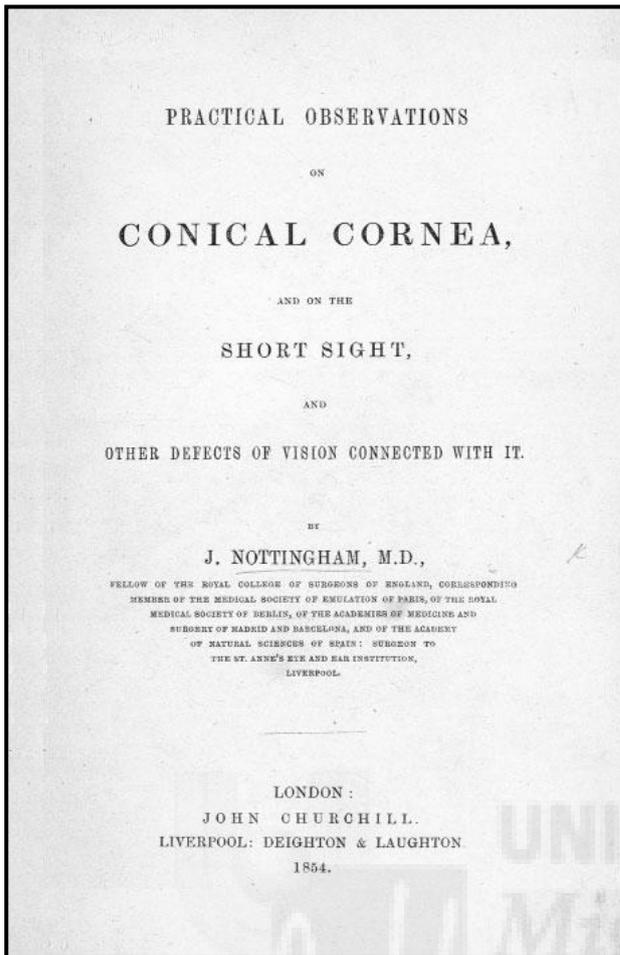


Figura 3: Portada del tratado de John Nottingham publicado en 1854.

A partir de entonces, fueron muchos los oftalmólogos de renombre que se dedicaron al estudio y análisis de esta enfermedad. En 1859 el oftalmólogo británico William Bowman, utiliza el recién inventando oftalmoscopio por von Helmholtz, para diagnosticar la enfermedad y describe como utilizar el instrumento de manera angulada para apreciar de manera correcta la forma cónica de la córnea. Para finales del siglo XIX, el oftalmólogo suizo Johann Horner escribe su tesis titulada "On the treatment of keratoconus". Para ese entonces el oftalmólogo alemán Albrecht von Graefe describe el moldeamiento de la córnea cónica con nitrato de plata y en 1888 el tratamiento del queratocono se convierte en una de las principales aplicaciones de los recién inventados lentes de contacto.

Por último, es importante destacar los aportes del oftalmólogo español, Ramón Castroviejo Briones (1904-1987), en el área del tratamiento quirúrgico del queratocono. Castroviejo reporta en su trabajo publicado en 1948 una serie de "reglas" por las que debe regirse toda técnica quirúrgica

destinadas al tratamiento de la enfermedad "Rules Governing the Surgical Treatment of Keratoconus". Ramón Castroviejo es así mismo reconocido como el primer cirujano oftalmólogo en realizar un procedimiento de queratoplastia para la corrección quirúrgica del queratocono<sup>5</sup>.

### **Características Epidemiológicas del Queratocono**

El queratocono es una patología que clásicamente se presenta durante la pubertad y se desarrolla en las primeras décadas de la vida. El 73% de los casos suelen diagnosticarse antes de los 24 años de edad<sup>6</sup>, siendo la edad media de diagnóstico menor a los 30 años según lo reportado en varias de las series publicadas en la literatura<sup>7-11</sup>. Tiene un patrón de evolución progresivo y suele ser más severo y presentar una progresión más acelerada cuanto más joven es la edad del paciente al momento del diagnóstico. Aunque uno de los ojos puede estar más afectado que el otro, es una enfermedad bilateral en el 97% de los casos<sup>12</sup>. Afecta a ambos sexos con la misma frecuencia<sup>1</sup> aunque algunos autores proponen una distribución ligeramente superior en el sexo masculino<sup>7,11;13-15</sup>. Sin embargo, existen algunos trabajos que reportan una mayor dominancia en el sexo femenino<sup>16-19</sup>. No obstante, la tendencia en cuanto a la prevalencia de la enfermedad entre los diferentes géneros es mínima por lo que en líneas generales se debe considerar una distribución similar entre hombres y mujeres.

La incidencia y prevalencia del queratocono en la población general varía según las distintas regiones y grupos étnicos en el cual se lleve a cabo su estudio. En un trabajo desarrollado en Gran Bretaña se reportó una prevalencia de 57/100.000 habitantes y una incidencia de 4,5/100.000/año en la población caucásica<sup>20</sup>. En este mismo estudio la prevalencia e incidencia fueron notablemente mayor en la población asiática 229/100.000 y 19/100.000/año respectivamente. En los Estados Unidos de Norteamérica (USA) se ha comunicado que la prevalencia es de 54,5 por cada 100.000 habitantes y la incidencia de 2/100.000/año. Otros estudios reportan una prevalencia que va desde los 86/100.000 en Dinamarca<sup>21</sup>, 20/100.000 en Arabia Saudita<sup>22</sup> hasta 2,5/100.000 en Holanda. Estas diferencias que se reportan en la distribución de la enfermedad en las distintas poblaciones estudiadas pueden estar en relación con diferentes factores genéticos y ambientales. Por otra parte, los criterios diagnósticos empleados por los autores de cada una de estas investigaciones y el hecho de que en muchas de las

series no se incluyan las formas subclínicas de la enfermedad pueden ser condicionantes que llevan a que se subestime la verdadera prevalencia e incidencia de la patología.

En líneas generales, el queratocono es una enfermedad que suele presentarse de manera aislada, no obstante, en algunos casos puede estar asociado a algunas patologías, predominantemente a patologías del tejido conectivo<sup>23-30</sup>, aunque también con enfermedades relacionadas a trastornos genéticos<sup>31-40</sup>. El Síndrome de Down es la patología que se asocia con mayor frecuencia al queratocono. De entre los 143 casos con Síndrome de Down evaluados en el estudio de Cullen, el 5.5% expresó algún signo de la enfermedad<sup>41</sup>. Así mismo, otros autores han encontrado una incidencia de queratocono que tiende a ser entre 10 y 300 veces más frecuente en pacientes con Síndrome de Down en comparación con la población normal<sup>1;42-44</sup>.

### **Genética del Queratocono**

La relación que existe entre un paciente afectado de queratocono y la presencia de la enfermedad en varios miembros dentro de la misma familia es un hecho que ha sido claramente establecido en la literatura científica<sup>1;27;45-51</sup>. Existen distintos tipos de patrones de herencia que se han documentado entre los parientes de una misma familia afectada de queratocono. En la mayoría de los casos se suele presentar un patrón de herencia autosómico dominante con expresión variable, donde las diferencias fenotípicas pueden depender de una distinta penetrancia de los genes dentro de los miembros afectados o a una serie de factores medioambientales<sup>1;27;46;48</sup>. Otro hecho que soporta esta hipótesis es que se han encontrado distintas familias en las que se han documentado varias generaciones en las que el patrón de herencia autosómico dominante es el más relevante pese a que la expresión fenotípica suele ser variable como se comentó previamente<sup>1;45;49</sup>. Sin embargo, existen algunos autores que han propuesto un patrón de herencia autosómico recesivo<sup>20;52</sup> e incluso ligado al sexo<sup>53</sup>. En el estudio de investigación llevado a cabo por Wang y Rabinowitz se describió por primera vez la existencia del efecto de un gen y el modo de herencia en queratocono<sup>54</sup>. En este trabajo, los autores sugieren un modelo de herencia autosómico recesivo, no obstante se admite también la heterogeneidad del cuadro al existir familias con un claro patrón autosómico dominante.

Con el advenimiento de la videoqueratoscopia para el análisis morfológico de la patología corneal, ha aumentado notablemente el número de casos que son diagnosticados de queratocono, sobre todo en sus fases incipientes, así como el diagnóstico de familiares de pacientes que padecen la enfermedad. Algunos estudios reportan que más del 50% de los parientes de pacientes afectados de queratocono presentan o desarrollarán a lo largo de su vida alteraciones topográficas compatibles con la enfermedad<sup>1;55</sup>.

En una enfermedad con baja incidencia como el queratocono en la que además se combinan al mismo tiempo factores medioambientales y genéticos, el estudio de la patología en gemelos resulta de gran valor. En la mayoría de estudios llevados a cabo en gemelos homocigóticos que padecen queratocono se ha reportado la afectación en ambos gemelos<sup>11;17;56-61</sup>. En los pocos estudios publicados en la literatura en los que no se encontró esta relación<sup>62</sup>, fueron estudios en los que el diagnóstico de la enfermedad se llevó a cabo sin el empleo de topografía corneal, con lo que probablemente los gemelos analizados podían tener una forma subclínica de la enfermedad. Existe solo un estudio en la literatura en el cual utilizando metodología diagnóstica actualizada se pudo demostrar la presencia de la patología en uno solo de los gemelos analizados<sup>63</sup>. La evidencia científica está a favor de la presencia de queratocono en gemelos monocigóticos y esto ha llevado a muchos autores a considerar la fuerte relación que existe entre los factores genéticos y el desarrollo de la enfermedad. De hecho, en la medida en la que en una patología exista una alta concordancia entre gemelos monocigóticos en comparación con gemelos dicigóticos, en dicha medida será más incuestionable la presencia de un componente genético.

Durante los últimos años, el análisis genético molecular ha logrado identificar los genes asociados a distintas distrofias corneales, no obstante, en el caso del queratocono los estudios no han dado resultados satisfactorios. Algunos autores han propuesto anomalías bioquímicas y enzimáticas relacionadas con el gen que codifica la interleukina-1. Específicamente, han encontrado variaciones polimórficas en estos genes lo que sugiere que dicho polimorfismo podría jugar un papel en el desarrollo del queratocono<sup>64</sup>. Otros investigadores han encontrado también polimorfismos en los genes *COL4A3* y *COL4A4*, secuencias genéticas que se encargan de codificar para distintos tipos de colágeno y aun cuando no fueron concluyentes, los resultados de estos estudios sugieren que dichas secuencias

genéticas podrían estar implicadas en el desarrollo de la enfermedad<sup>65</sup>. El gen *VSX1* se encuentra estrechamente relacionado al desarrollo del globo ocular durante la embriogénesis. Algunos autores han encontrado mutaciones de este gen en pacientes con queratocono, sin embargo, solo estuvo presente en menos de 5% de los casos en los que se desarrollo la enfermedad<sup>66</sup>. Por último, el gen *SOD1* que se encarga de codificar para la superóxido dismutasa, fue propuesto como gen candidato debido al posible mecanismo de stress oxidativo relacionado con la génesis de la enfermedad. Sin embargo, solo en 1 de las 15 familias con queratocono en las cuales fue secuenciado este gen se encontró una mutación presumiblemente relacionada con la fisiopatología de la enfermedad<sup>67</sup>.

En cuanto a los estudios de análisis de relación genética y gracias a los avances que se han conseguido durante los últimos años en el estudio del genoma humano, varios grupos de investigación están llevando a cabo trabajos para intentar identificar regiones de cromosomas donde se localicen los genes responsables del desarrollo del queratocono. Li y colaboradores, realizaron un estudio con 110 pares de hermanos con queratocono en el que fue identificado en el telómero del cromosoma 9 un único gen relacionado con la córnea, la gelsolina<sup>68</sup>. Se han reportado también alteraciones en el cromosoma 5q donde se encuentra el locus del gen de la Lysyl oxidasa, que presumiblemente estaría relacionado con el cross-linking de las fibras de colágeno corneal<sup>69;70</sup>. En el cromosoma 14, específicamente en 14q11.2, se ha encontrado sobreexpresión del gen *efector b DEFA-like*, gen responsable de la muerte celular programada y que estaría en relación con la apoptosis documentada en los casos de queratocono<sup>71</sup>. La asociación entre Síndrome de Down y queratocono ha llevado a muchos grupos de investigación ha enfocarse en el análisis de este cromosoma en particular. Sin embargo, el gen de la superóxido dismutasa *SOD1*, del que se habló anteriormente, parece ser el único en dicho cromosoma que pudiera estar en relación con la el desarrollo de la enfermedad<sup>67</sup>. Existen muchos otros autores que se han dedicado a la tarea de identificar posibles alteraciones cromosómicas que estuvieran en relación con el queratocono. Análisis en poblaciones aisladas o en familias específicas han logrado identificar distintos locus cromosómicos asociados al desarrollo de la enfermedad<sup>70;72-79</sup>, sin embargo, debido a la gran diversidad fenotípica del queratocono estos estudios no han sido capaces de identificar una región común lo que sugiere una gran variabilidad genética.

No cabe duda de la importancia del factor genético en el desarrollo de la enfermedad, el hecho de que el queratocono este estrechamente vinculado con otros trastornos cromosómicos como el Síndrome de Down, la amaurosis congénita de Leber o distintas distrofias corneales, además de encontrarse presente en varios miembros de la familia cuando uno de ellos lo padece y finalmente las diversas alteraciones a nivel cromosómico que se han descrito, llevan a muchos investigadores a plantearse la hipótesis de un importante componente genético. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico del queratocono continúa siendo un misterio y lo más probable es que tanto factores medioambientales como la susceptibilidad genética del individuo estén en relación con la génesis y el desarrollo de la patología. La localización de las alteraciones cromosómicas y genéticas será un hallazgo de gran importancia ya que permitirá identificar a los posibles sujetos susceptibles de padecer la enfermedad, además, de que permitirá el desarrollo de nuevas alternativas terapéutica para un adecuado tratamiento de la enfermedad.

### **Fisiopatología del Queratocono**

A pesar de años de estudios en relación a la etiología y patogénesis del queratocono, el mecanismo de acción específico mediante el cual la córnea se vuelve ectásica y los factores ambientales y genéticos asociados a ello, no están del todo bien definidos. Como se describió en el apartado anterior, la naturaleza genética de le enfermedad parece evidente y en la medida en que se realizan nuevos estudios moleculares el papel de los mediadores inflamatorios en el desarrollo de la enfermedad es cada vez más claro.

Diversos mecanismos se han descrito para tratar de explicar el desarrollo del queratocono. Estos incluyen el incremento de la presión intraocular (PIO)<sup>80</sup>, mediadores inflamatorios y pérdida de queratocitos<sup>81</sup>, alteraciones en la función enzimática y del colágeno<sup>82</sup>, anomalías funcionales de los queratocitos y fibrilogenesis<sup>83</sup>, alteraciones en la producción de los proteoglicanos<sup>84</sup>, reducción de la fuerza tensil del tejido corneal<sup>85</sup>, deslizamiento de las fibras de colágeno en el área correspondiente a la protrusión corneal<sup>86</sup> y otras alteraciones biomecánicas en el estroma<sup>87</sup>. En la actualidad, existe suficiente evidencia científica que respalda la relación que existe entre las enfermedades con componente alérgico/atópico y el queratocono. El frotamiento ocular es extremadamente frecuente en

estos pacientes en los cuales además se ha demostrado un aumento en los niveles de citoquinas, especies reactivas de oxígeno y enzimas capaces de degradar la matriz celular.

Existen diversos estudios publicados en la literatura que han encontrado una relación entre enfermedades atópicas y el queratocono. Copeman y colaboradores, reportaron una incidencia de hasta el 32% en pacientes que padecen de eczema<sup>88</sup>. Por otra parte, Davies et al., encontraron que el 35% de los casos con queratocono presentaban una historia positiva de enfermedades atópicas<sup>89,90</sup>. Otra evidencia importante que confirma la asociación con enfermedades atópicas y que fue reportado en el trabajo de Gasset<sup>91</sup>, es que el 18% de los pacientes con queratocono presentan o han presentado algún episodio de asma bronquial en comparación con solo el 1% del grupo control que fue incluido en dicho estudio.

La Rosácea Ocular y el "Floppy Eyelid Syndrome" son enfermedades de la superficie ocular que también han sido asociadas con el desarrollo del queratocono<sup>92-95</sup>. El proceso inflamatorio subyacente y permanente que se observa en estas enfermedades se ha propuesto como mecanismo desencadenante de la patología ectásica corneal.

El frotamiento ocular es un hábito relativamente benigno que ocurre esporádicamente al despertarnos, antes de dormir, así como durante el día y que solemos realizar en respuesta al cansancio o a la irritación ocular. Sin embargo, el frotamiento ocular se convierte en una actividad anormal cuando ocurre con mucha frecuencia, se realiza de manera vigorosa o durante un largo periodo de tiempo. Varios estudios han reportado que más del 50% de los pacientes con queratocono tienen el hábito de frotamiento ocular frecuente<sup>10</sup>.

Tanto las enfermedades atópicas e inflamatorias, así como, el hábito de frotamiento ocular, comparten un mecanismo fisiopatológico común en el desarrollo del queratocono. Varios estudios han demostrado un incremento en la expresión de diversos mediadores inflamatorios en el film lagrimal y en la superficie ocular de estos pacientes. Los fibroblastos de córneas queratocónicas presentan cuatro veces más sitios de unión para la IL-1 (interleukina-1) y producen 10 veces más PGE2 (prostaglandina E2) que las córneas normales<sup>96</sup>. Además se han observado niveles elevados de distintos tipos de enzimas

encargadas de degradar la matriz extracelular, como las catepsinas, catalasas, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y metaloproteasas (MMP)<sup>97-99</sup>.

Existen diversas hipótesis que intentan explicar el mecanismo asociado con el desarrollo de la patología ectásica corneal. Uno de los que se ha propuesto es que el trauma, pequeño pero constante, sobre la superficie ocular, provoca la degranulación de los mastocitos y la histamina que se libera genera un círculo perpetuo de prurito ocular con el consecuente incremento de los episodios de frotamiento. Así mismo, las prostaglandinas que se liberan y las sustancias alérgicas derivadas de los eosinófilos tienen un efecto citotóxico directo sobre las células epiteliales de la córnea<sup>100</sup>. La IL-1 actúa como modulador de las interacciones entre el epitelio y el estroma corneal con un papel fundamental en la proliferación y diferenciación celular y como regulador de la apoptosis<sup>101</sup>. El microtrauma que se produce sobre el epitelio debido al frotamiento ocular induce la liberación de IL-1 lo que provoca a su vez una disminución en la población de los queratocitos, mediada por apoptosis, con la consecuente disminución del tejido estromal lo que conlleva a las alteraciones de la estructura y biomecánica que se observan en los procesos de ectasia corneal<sup>81</sup>.

Otro importante mecanismo que podría actuar de manera aislada o concomitante en el desarrollo de la enfermedad es el incremento de la PIO. La combinación de las fuerzas que se ejercen al cerrar los párpados y frotar los ojos provoca un aumento significativo de la PIO<sup>80</sup>. Esto lleva a un aumento de la presión hidrostática en el tejido corneal lo que produce un estiramiento de las fibras de colágeno y trauma en los queratocitos. Korb y colaboradores, llevaron a cabo un estudio mediante análisis de elementos finitos y sugieren que este mecanismo puede incrementar hasta 10 veces la PIO en comparación con los niveles normales.

### **Ectasia Post-LASIK**

La ectasia post-LASIK o ectasia iatrogénica, se define como una alteración progresiva de la estructura corneal que conlleva a una inestabilidad óptica y refractiva y que ocurre como consecuencia de la cirugía de fotoablación corneal con láser de excimer<sup>102</sup>. Fue descrita por primera vez por Seiler et al.<sup>103</sup> y se caracteriza clínicamente por un adelgazamiento y aumento de la curvatura corneal, miopía progresiva, astigmatismo irregular e incremento de las aberraciones corneales, lo que conlleva a una

disminución de la agudeza visual del paciente que la padece<sup>104-106</sup>. La ectasia post-LASIK se puede presentar a las pocas semanas después de la cirugía o incluso desarrollarse después de varios años del procedimiento quirúrgico<sup>107-109</sup>. La incidencia actual de esta complicación es difícil de determinar, aunque existen algunas publicaciones que han reportado una tasa de aparición que varía entre el 0.04% al 0.6%<sup>104;105</sup>.

El desarrollo de la ectasia en los pacientes que se someten a laser in situ keratomileusis (LASIK) es de carácter multifactorial y está asociado principalmente a la presencia de córneas delgadas, estroma residual insuficiente, retratamientos, y anomalías preoperatorios como el queratocono subclínico. La aparición de ectasia post-LASIK es impredecible y es la combinación de distintos factores lo que al final determina que un paciente este propenso al desarrollo de esta condición patológica. En un intento por establecer los distintos parámetros preoperatorios que pueden inducir al desarrollo de ectasia post-LASIK, Randleman y colaboradores<sup>110</sup> diseñaron una escala de riesgo donde se incluyen las principales variables asociadas a la presencia de esta complicación. En este sistema de clasificación (The Ectasia Risk Score System<sup>110</sup>) se incluyen los siguientes indicadores de riesgo:

#### *Topografía Anómala*

Se consideran topografías anormales, aquellas compatibles con queratocono, degeneración marginal pelúcida, queratocono frustrado con una asimetría ínfero superior (I-S) mayor a 1.4. El sistema considera la topografía anormal como el factor de riesgo de mayor relevancia para desarrollar ectasia post-LASIK<sup>110</sup>.

#### *Estroma Corneal Residual Insuficiente*

El estroma residual que queda después de un procedimiento de fotoablación corneal es otro de los factores que más se relacionan al riesgo de desarrollar ectasia después de la cirugía. En líneas generales y aunque empírico, se considera que dejar más de 250 micras de tejido después de la ablación con éxcimer laser es un límite seguro. Sin embargo, algunos autores consideran este valor arbitrario y que por lo tanto se debería analizar cada caso en función a otras variables<sup>111</sup>. Lo que si se ha podido demostrar es que el área correspondiente al 40% anterior del estroma es más fuerte que el 60% posterior<sup>112</sup> por lo que el procedimiento quirúrgico altera la integridad estructural de la córnea. De esta

manera, el riesgo de desarrollar ectasia post-LASIK es inversamente proporcional a la cantidad de tejido estromal que queda después de la cirugía<sup>110</sup>.

#### *Edad del Paciente*

Los pacientes jóvenes presentan mayor riesgo de desarrollar ectasia post-LASIK que los pacientes adultos. La hipótesis que explicaría esta variable, se relaciona con el hecho de que el queratocono es una enfermedad progresiva que se presenta durante las primeras décadas de la vida<sup>6</sup>. Por lo tanto, un paciente joven que se somete a un procedimiento de LASIK tiene más probabilidades de desarrollar ectasia, incluso sin presentar signos de la enfermedad al momento de la cirugía<sup>110</sup>.

#### *Córneas Delgadas*

Como cabría suponer, un paciente con una córnea delgada presenta más riesgo de desarrollar ectasia post-LASIK ya que tiene más probabilidades de quedar con un estroma residual insuficiente después de el procedimiento quirúrgico. Adicionalmente, las córneas delgadas son una característica de los pacientes que sufren otras formas de patología ectásica corneal, como el queratocono o la DMP.

#### *Alta Miopía*

Otro de los factores de riesgo que se incluyen en la escala propuesta por Randleman, es la alta miopía. El estroma residual insuficiente, las córneas delgadas y la alta miopía, son variables que se encuentran relacionadas entre sí. De esta manera, un paciente en el que se practica una ablación significativa se le suele inducir una mayor alteración estructural del estroma anterior de la córnea. Adicionalmente, en estos pacientes el estroma residual suele ser menor en comparación con los casos en los que se realizan ablaciones más pequeñas.

Este sistema de riesgo (The Ectasia Risk Score System) es un sistema acumulativo en el cual se proponen las siguientes categorías<sup>110</sup>:

0-2 puntos= bajo riesgo, 3 puntos= riesgo moderado, 4 puntos= alto riesgo.

El nivel de significancia que tiene cada una de las variables fue definido en función a los resultados del estudio<sup>110</sup> y se resume de la siguiente manera:

Se le asigna 4 puntos a cada una de las variables cuando se presenta de manera aislada: topografía anormal, estroma residual menor a 240 micras, paquimetría corneal menor a 450 micras y el equivalente esférico (SE) mayor a -14 D.

Se le asigna 3 puntos a los siguientes factores de riesgo: patrón topográfico con asimetría inferior o desviación del eje entre hemimeridianos, estroma residual entre 240 y 259 micras, pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 21 años, paquimetría corneal entre 451 y 480 micras y SE entre -12 y -14 D.

Se le asigna 2 puntos: estroma residual entre 260 y 279 micras, pacientes con edades comprendidas entre 22 y 25 años, paquimetría corneal entre 481 y 510 micras y SE entre -10 y -12 D.

Se le asigna 1 punto: patrón topográfico con pajarita asimétrica, estroma residual entre 280 y 299 micras, pacientes con edades comprendidas entre los 26 y los 29 años, SE entre -8 y -10 D.

Finalmente, no se le asigna ningún punto a las topografías normales o con pajarita simétrica, estroma residual mayor a 300 micras, pacientes mayores de 30 años de edad, paquimetría corneal de más de 510 micras, SE menores a -8 D.

Aunque presenta ciertas limitaciones, este sistema de análisis de riesgo es una de las herramientas clínicas de mayor valor en el screening de pacientes que se someten a cirugía refractiva corneal y que ha ayudado además a disminuir los casos de ectasia post-LASIK que se observan hoy en día.

Parameter	Points				
	4	3	2	1	0
Topography pattern	FFKC	Inferior steepening/SRA		ABT	Normal/SBT
RSB thickness ( $\mu\text{m}$ )	<240	240–259	260–279	280–299	>300
Age (yrs)		18–21	22–25	26–29	>30
CT ( $\mu\text{m}$ )	<450	451–480	481–510		>510
MRSE (D)	>–14	>–12 to –14	>–10 to –12	>–8 to –10	–8 or less

ABT = asymmetric bowtie; CT = preoperative corneal thickness; D = diopters; FFKC = forme fruste keratoconus; MRSE = preoperative spherical equivalent manifest refraction; RSB = residual stromal bed; SBT = symmetric bowtie; SRA = skewed radial axis.

Cumulative Risk Scale Score	Risk Category	Recommendations	Comments
0 to 2	Low risk	Proceed with LASIK or surface ablation	
3	Moderate risk	Proceed with caution, consider special informed consent; safety of surface ablation has not been established	Consider MRSE stability, degree of astigmatism, between-eye topographic asymmetry, and family history
4 or more	High risk	Do not perform LASIK; safety of surface ablation has not been established	

Tabla 1: Sistema de riesgo de ectasia post-LASIK propuesto por Randleman et al.

### **Manifestaciones Clínicas de la Patología Ectásica Corneal**

El signo distintivo de las patologías ectásicas es el adelgazamiento progresivo del tejido corneal lo que conlleva a alteraciones de la geometría y la biomecánica de la córnea. Por lo tanto, las manifestaciones clínicas de estas enfermedades van a estar caracterizadas por una disminución de la función visual del paciente, alteraciones biomicroscópicas, paquimétricas, topográficas, aberrométricas y biomecánicas.

El queratocono se va a presentar por lo general en pacientes jóvenes con hábito de frotamiento ocular y en los que pueden estar asociados otros estados mórbidos, sobre todo, enfermedades atópicas o inflamatorias. En los estadios más tempranos de la enfermedad, la agudeza visual suele no estar afectada y el diagnóstico solo se consigue mediante herramientas específicas, como la topografía corneal. Los primeros signos suelen ser la miopía y el astigmatismo, y el paciente por lo general va a manifestar refracción inestable a lo largo de los últimos meses. La presencia de enfermedades corneales ectásicas debe sospecharse cuando la agudeza visual corregida con gafas no alcanza el 20/20 y el defecto refractivo se encuentre acompañado de un astigmatismo corneal contra la regla. En muchas

ocasiones la refracción objetiva no concuerda con la refracción subjetiva sobre todo en los casos más severos de la enfermedad.

Los signos de la enfermedad que se observan a la exploración externa y a la evaluación biomicroscópica con lámpara de hendidura (LH) suelen ser muy diversos y son producto de la deformación cónica de la córnea y las alteraciones de la transparencia que se presentan en la medida que la enfermedad avanza. Los signos que se observan mediante la exploración externa van a depender del grado de severidad de la enfermedad. Uno de los signos que aparece en las fases incipientes de la enfermedad es el reflejo en “tijera” que se observa en la retinoscopia<sup>113</sup>. Este fenómeno suele apreciarse en el meridiano de mayor potencia de la córnea y su apariencia se debe a las diferencias significativas que existen entre el poder dióptrico en la zona central y periférica de la córnea.

Uno de los signos clásicos y que se aprecia incluso sin la necesidad de la lámpara de hendidura es el signo de **Munson**. Este signo se observa cuando se le pide al paciente que dirija la mirada hacia abajo lo que provoca una angulación sobre el borde libre del párpado inferior (Figura 4).

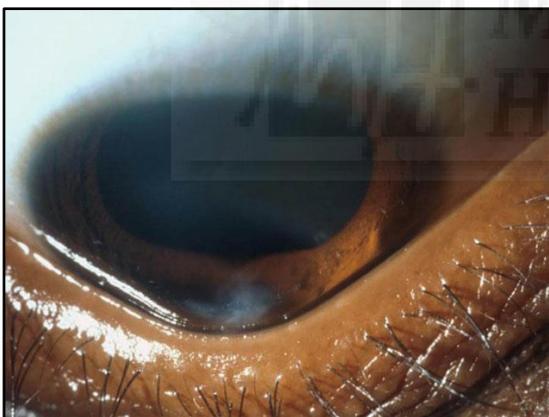


Figura 4: Signo de Munson.

Otro de los signos que se aprecian en la exploración externa mediante el uso del oftalmoscopio directo es el signo de **Charleux**. En este caso, estando el paciente con la pupila dilatada, vamos a observar una sombra anular que algunos autores han descrito también como signo de gota de aceite (Figura 5).



Figura 5: Signo de Charleux.

En cuanto a las manifestaciones clínicas que se observan en la evaluación biomicroscópica con LH, tenemos que una de las más tempranas suele ser el adelgazamiento central o paracentral de la córnea que corresponde con la localización del ápex del cono.

El examen de LH también suele revelar las llamadas **estrías de Vogt**, que no son más que pequeñas líneas verticales y blanquecinas que aparecen en el estroma profundo (Figura 6).

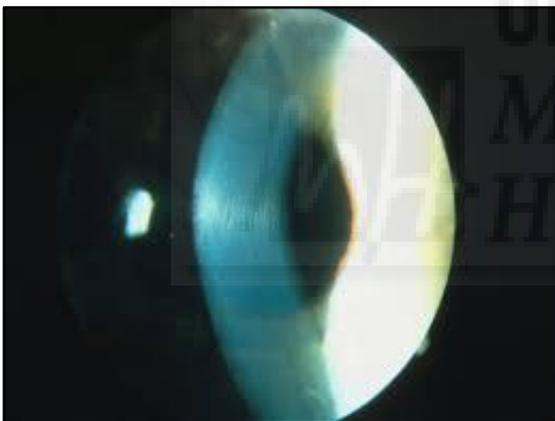


Figura 6: Estrías de Vogt.

En la medida que la enfermedad progresa, se puede observar sobre la base del cono una línea circular, total o parcial, de color marrón, que está representada por depósitos de hierro y hemosiderina y que se conoce con el nombre de **anillo de Fleischer** (Figura 7).



Figura 7: Anillo de Fleischer.

El engrosamiento del plexo nervioso corneal, es otro de los signos que se puede observar mediante la evaluación con LH y suele encontrarse en cualquiera de los estadios de la enfermedad (Figura 8).



Figura 8: Engrosamiento del plexo nervioso corneal.

Finalmente, en los estadios más avanzados, se van a observar leucomas de diferente grado y que corresponden a cicatrices epiteliales o subepiteliales (Figura 9).



Figura 9: Cicatriz corneal en un caso de queratocono avanzado.

El **Hydrops** agudo (Figura 10), es una condición que aparece de manera súbita como consecuencia de la ruptura de la membrana de Descemet. Dicha ruptura provoca un edema corneal severo debido a la imbibición de humor acuoso en el estroma y los pacientes suelen presentar dolor intenso y pérdida severa de la agudeza visual. El hydrops suele resolverse de manera espontánea al cabo de 6-10 semanas y deja una cicatriz corneal que puede limitar de manera significativa la agudeza visual del paciente dependiendo de su localización en la córnea.



Figura 10: Hydrops corneal.

### **Paquimetría Corneal**

Tal y como se incluye dentro de su definición, los procesos ectásicos de la córnea se caracterizan por un adelgazamiento, progresivo en la mayoría de los casos, del tejido corneal, lo que conlleva a las alteraciones morfológicas que se observan en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. Hoy en día, la evaluación de la paquimetría corneal es un paso fundamental para el diagnóstico de las enfermedades ectásicas de la córnea, así como, para el screening de los pacientes candidatos a cirugía refractiva<sup>114</sup>. Distintos estudios han encontrado que existe una diferencia significativa entre el espesor central y el punto más delgado de la córnea en pacientes con queratocono subclínico, queratocono leve, moderado y severo lo cual demuestra la importancia del espesor corneal a la hora de caracterizar la enfermedad<sup>115-117</sup>. Los avances en tecnología de ultrasonido, cámara Scheimpflug y tomografía de coherencia óptica, generan mapas paquimétrico que permiten obtener una información más precisa y detallada de todo el espesor del tejido corneal (Figura 11).

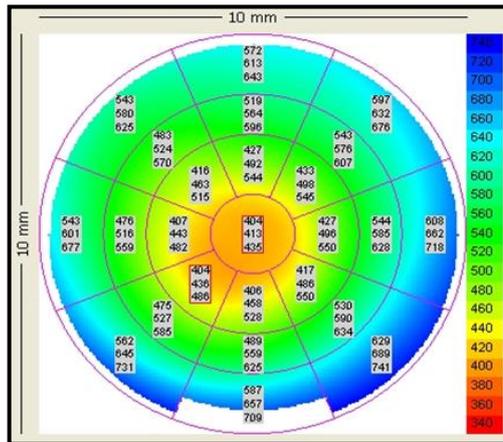


Figura 11: Mapa paquimétrico generado por tomografía de coherencia óptica.

En un estudio llevado a cabo por Ambrosio y colaboradores en donde fue evaluado el perfil espacial del espesor corneal, se observó que existían diferencias significativas en relación al incremento en la paquimetría corneal dependiendo del grado de severidad de queratocono que presentaban los pacientes<sup>118</sup>. En otro trabajo llevado a cabo por el mismo autor, se observó que el análisis del mapa paquimétrico era más eficaz que el análisis de una zona aislada a la hora de diferenciar entre córneas ectásicas y normales<sup>119</sup>. De la misma manera, Saad y Gatinel observaron que índices generados a partir de la evaluación de mapas de espesor corneal eran más eficaces en detectar córneas patológicas en comparación con otros índices topográficos<sup>120</sup>.

### **Topografía Corneal**

La topografía corneal o videoqueratoscopia computarizada es hoy en día la herramienta diagnóstica de mayor utilidad para evaluar las alteraciones morfológicas de la córnea. Se basa en el estudio de la cara anterior de la córnea mediante el análisis del tamaño de la imagen reflejada por dicha superficie de un objeto de dimensiones conocidas. Específicamente, se proyectan sobre la película lagrimal una serie de anillos concéntricos de tamaño y espacios conocidos (anillos de Plácido) y luego se analiza la imagen reflejada mediante la aplicación de leyes ópticas (Figura 12).

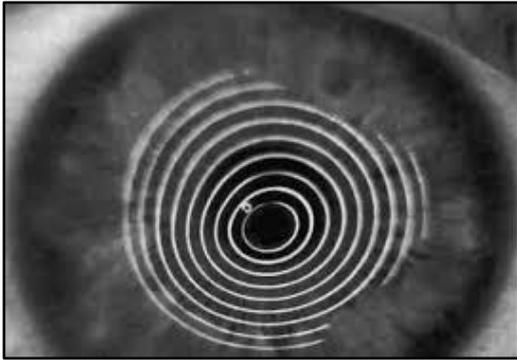


Figura 12: Anillos de Placido reflejados sobre la superficie corneal de un paciente con queratocono.

A partir de este momento, el software realiza la reconstrucción de la curvatura corneal mediante un algoritmo propio para cada topógrafo. Los algoritmos que asumen una geometría esférica son más inexactos en la determinación de la altura y del radio de curvatura instantáneo. Esta imprecisión es mayor cuanto más se aleja la córnea de una esfera<sup>121</sup>. Existen otro tipo de algoritmos, los llamados arc step y que se encargan de reconstruir la curvatura de la córnea trazando una secuencia de arcos de punto a punto desde el vértice corneal hasta la periferia. Este método ha demostrado ser más exacto a la hora de analizar la altura corneal con un error inferior a 0.25 micras ( $\mu$ ) en los 3 mm centrales lo cual viene a ser de gran importancia a la hora de estudiar córneas con alteraciones morfológicas<sup>122</sup>. El software también se va a encargar de tomar la pendiente de cada punto medio y convertirla en radio de curvatura, donde si el centro de curvatura corresponde a la esfera que mejor ajusta la curvatura local, se obtiene el radio de curvatura instantáneo o tangencial, mientras que si es forzado a localizarse en el eje visual, se obtiene el radio de curvatura axial o sagital. Aplicando la fórmula paraxial de superficies esféricas y el índice queratométrico estándar, se obtiene la potencia axial o instantánea de cada punto. A partir de la curvatura medida por el topógrafo también puede calcularse la altura de cada punto respecto de un plano de referencia, si bien, tal y como ya se ha señalado, la precisión es mayor en algoritmos arc step donde al medir la pendiente se obtiene simultáneamente la elevación de cada punto.

#### Patrones Topográficos en la Patología Ectásica Corneal

La enfermedad ectásica corneal se caracteriza por una protrusión corneal, generalmente paracentral, que se traduce en una zona más elevada y más curva con respecto al plano de referencia.

La interpretación de la topografía corneal debe hacerse, en primera instancia, mediante la observación de la imagen del mapa topográfico. En el año 1996, Rabinowitz describió una serie de patrones topográficos patognomónicos de la enfermedad ectásica corneal<sup>123</sup> (Figura 13).

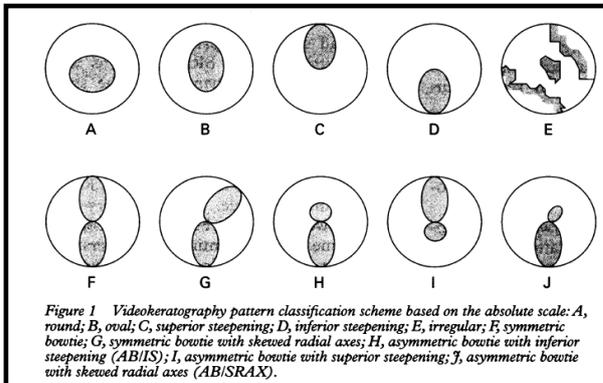


Figura 13: Patrones topográficos propuestos por Rabinowitz.

Los patrones topográficos considerados como patológicos se caracterizan por áreas aisladas de incremento de la curvatura, asimetría ínfero-superior, desviación de ejes entre hemimeridianos y otros patrones caracterizados por astigmatismo irregular o córneas más curvas de lo normal. En un estudio de patrones topográficos llevado a cabo por Rabinowitz y colaboradores, encontraron que uno de los patrones que se observaba con mayor frecuencia es el patrón conocido con el nombre de AB/SRAX<sup>124</sup> (pajarita asimétrica con desviación del eje en el meridiano más curvo) (Figura 14).

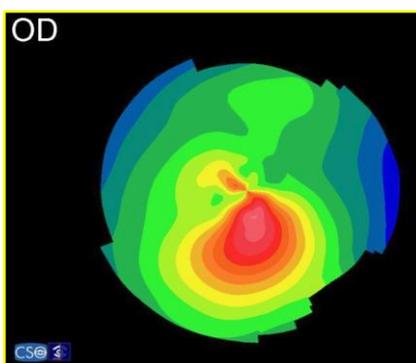


Figura 14: Patrón topográfico AB/SRAX.

Estos resultados fueron confirmados por Lim, en una investigación llevada a cabo para analizar las características del queratocono en pacientes asiáticos<sup>125</sup>. En dicho estudio, un 46% de los pacientes

presentaron un patrón AB/SRAX, un 20% pajarita asimétrica con incremento de la curvatura inferior (AB/IS)(Figura 15) y un 8%, solo un incremento de la curvatura inferior (IS)(Figura 16).

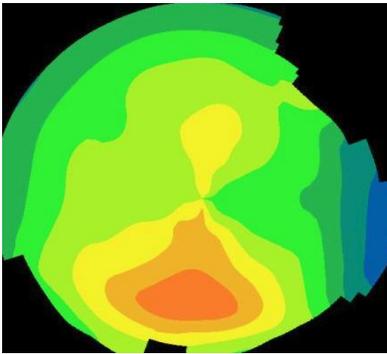


Figura 15: Patrón topográfico AB/IS.

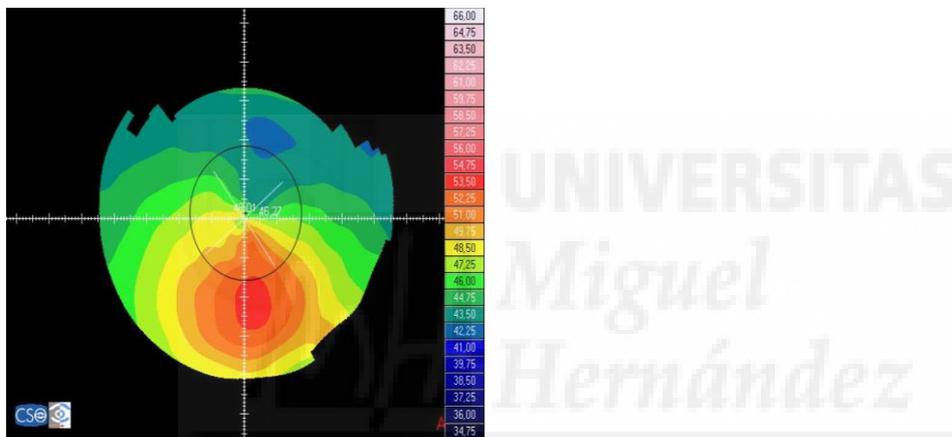


Figura 16: Patrón topográfico I/S.

El patrón AB/SRAX tiene una prevalencia elevada en el ojo contralateral de pacientes con queratocono clínico y es un marcador de riesgo de progresión. Se estima que el 50% de los ojos clínicamente normales de los pacientes con queratocono unilateral desarrollarán queratocono clínico al cabo de 16 años<sup>126</sup>. En ese mismo estudio, se observó que el 49,4% de los ojos contralaterales presentaba patrones asimétricos (excluyendo el AB/SRAX) y un 30,6% un patrón AB/SRAX. Este último, es mucho más frecuente en pacientes en ojos contralaterales de ojos con queratocono clínico que en ojos normales, donde solo se encuentra en un 0.5% de los casos<sup>123</sup>. Más del 50% de los ojos con patrón AB/SRAX progresarán hacia queratocono clínico, mientras que el 28,6% y el 17,6% de los ojos con otros patrones asimétricos y normales respectivamente, presentarán el mismo patrón de evolución<sup>123</sup>. El patrón en J y en J invertido (Figuras 17), son patrones topográficos que se encuentran con mayor

frecuencia en los familiares de pacientes con queratocono y algunos autores han propuesto que pueden reflejar una predisposición genética al desarrollo de la enfermedad<sup>50</sup>.

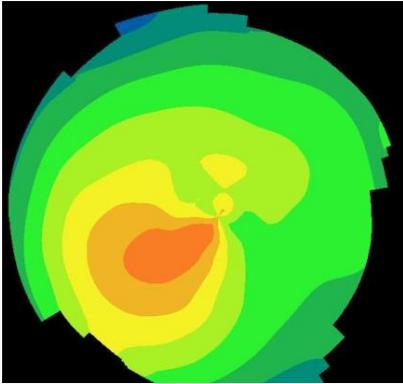


Figura 17: Patrón topográfico en “J”.

El patrón en D vertical también se ha descrito como una alteración topográfica característica de sospecha de queratocono<sup>127</sup> (Figure 18). Este patrón se caracteriza porque la asimetría entre los meridianos corneales es más acentuada en el sentido horizontal que en el vertical. Abad y colaboradores, identificaron este patrón de forma retrospectiva en pacientes que desarrollaron ectasia post-LASIK y además observaron que estos ojos presentaban típicamente paquimetrías menores a 500 micras<sup>127</sup>.

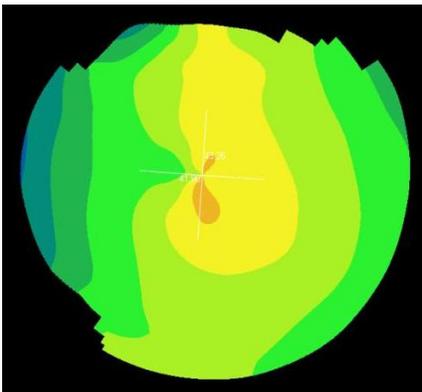


Figura 18: Patrón topográfico en “D” vertical.

En otro estudio llevado a cabo en Asia, los autores identificaron un patrón topográfico cuya característica principal era su similitud al clásico patrón en “patas de cangrejo” de la degeneración

marginal pelúcida (DMP)<sup>125</sup> (Figura 19). Los autores observaron este patrón en el 8.2% de los pacientes clasificados como queratocono y en el 14% de los pacientes con sospecha de queratocono.

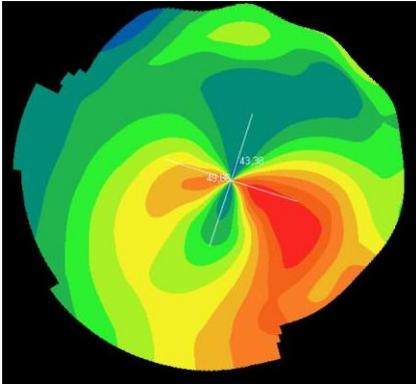


Figura 19: Patrón topográfico similar a la DMP (PMD-like).

El análisis de los patrones topográficos proporciona abundante información para el diagnóstico de queratocono, no obstante, la evaluación de dicha información suele ser compleja y es dependiente de la subjetividad y experiencia del clínico que la analiza.

Con la finalidad de perfeccionar el diagnóstico de las formas subclínicas de la enfermedad y disminuir la subjetividad que representa el análisis del patrón topográfico por parte del examinador se han desarrollado índices cuantitativos y automatizados que se incorporan en la mayoría de los software de los topógrafos corneales para generar algoritmos de detección de las formas incipientes de la enfermedad.

#### Índices cuantitativos en la topografía corneal

Como se menciona anteriormente, los índices numéricos de la topografía corneal se desarrollaron con la finalidad de llevar a cabo un análisis más objetivo en el diagnóstico de la patología ectásica corneal. A pesar de que hoy en día son muy utilizados en la clínica, la principal limitación que presentan es que cada uno de estos índices tiene un alto grado de especificidad para el topógrafo con el cual se desarrolló y puede no ser comparable con los índices que se utilizan en otros instrumentos.

Alguno de los índices empleados por la mayoría de los topógrafos comerciales se resumen en la tabla 2

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Quantitative indexes</b></li> <li>– Infero-superior Value (I-S)</li> <li>– ACP (Average corneal power)</li> <li>– EffRP (effective refractive power)</li> <li>– AK (apex curvature)</li> <li>– SAI (surface asymmetry index)</li> <li>– SRI (surface regularity index)</li> <li>– DSI (differential sector index)</li> <li>– OSI (opposite sector index)</li> <li>– IAI (irregular astigmatism index)</li> <li>– BFS ratio posterior/anterior</li> <li>– AA (analysed area)</li> <li>– CSI (centre-surround index)</li> <li>– SRAX (skew of steepest radial axis)</li> <li>– PC Acuity (predicted corneal acuity)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Multivariable detection Indexes</b></li> <li>• KPI (Keratoconus prediction index)</li> <li>• KCI (Keratoconus index)</li> <li>• KSI (Keratoconus severity index)</li> <li>• Rabinowitz-McDonnell</li> <li>• KISA%</li> <li>• Chastang Method</li> <li>• Calossi-Foggi KPI</li> <li>• Klyce/Smolek neural network</li> </ul>
--	---

Tabla 2: Índices topográficos para la detección del queratocono.

El **valor ínfero-superior (I-S)** es un índice que mide la diferencia que existe entre 5 puntos del hemisferio inferior y superior situados a 3mm del vértice corneal. Valores entre 1.4 y 1.8D son considerados como sospecha de queratocono mientras que valores por encima de 1.8 son considerados como queratocono clínico<sup>128</sup>. Muchos topógrafos utilizan formulas para determinar los valores de curvatura y potencia central de la córnea de donde se generan índices específicos para cada software. Alguno de ellos son el **ACP (average corneal power)** incluido dentro del topógrafo TMS de Tomey, que promedia la potencia de varios puntos en el área de la córnea que se encuentra circunscrita por la pupila<sup>129</sup>. El **EffRP (effective refractive power)** utilizado por el EyeSys 2000, promedia la potencia corneal en un área central de 3mm<sup>130</sup>. El índice **AK (ápex curvature)** empleado por el EyeTop de CSO, corresponde a la curvatura instantánea del ápex corneal. Además de los índices diseñados con la finalidad de estimar el punto más curvo o con mayor potencia dióptrica en el centro de la córnea, existen otros desarrollados para analizar la regularidad de la superficie entre los meridianos. El más conocido de ellos y que además forma parte de uno de los patrones topográficos propuestos por Rabinowitz, es el índice **SRAX (skew radial axis)** que mide la angulación que existe entre el semimeridiano más curvo superior e inferior. En la actualidad es uno de los índices que se encuentra incluido en la mayoría de los topógrafos corneales<sup>131</sup>. El índice **SAI (surface asymmetry index)** es un valor promedio de las diferencias en potencia entre puntos situados a 180 grados de 128 meridianos

equidistantes<sup>132</sup>. El **SRI (surface regularity index)** cuantifica las diferencias de potencia dióptrica de semimeridianos equidistantes dentro de los 4.5mm centrales<sup>133</sup>. El **Calossi-Foggi AGC (ápex curvature gradient)** indica la diferencia media por unidad de distancia entre un punto específico de la córnea y la potencia máxima en el ápex corneal.

Adicionalmente, existen muchos más índices cuya principal finalidad es la de evaluar la regularidad de la córnea y que se incluyen dentro de los programas informáticos de cada uno de los topógrafos corneales que se comercializan. Además de los índices independientes, existen también los índices de detección multivalente en el que se combinan distintos índices independientes para incrementar la sensibilidad y especificidad del diagnóstico (Tabla 2). La mayoría de estos índices fueron desarrollados empleando complejas formulas matemáticas así como redes neurales de inteligencia artificial<sup>128</sup>, sin embargo, su diseño fue ideado para diferenciar queratocono de ojos normales y no sospechas de queratocono<sup>131</sup>, por lo que ninguno está exento de presentar falsos positivos y negativos y debe ser siempre el oftalmólogo quien emita el diagnóstico definitivo en cada caso. Uno de los más conocidos en la clínica es el índice **KISA%**, descrito por Rabinowitz, utilizado para cuantificar las características topográficas del queratocono y se calcula a partir de cuatro índices independientes: la K central, el índice I-S, índice AST y el índice SRAX. Un valor entre 60 y 100% es indicativo de sospecha y valores por encima de 100% son indicativos de queratocono. El índice multivariante **KPI (keratoconus prediction index)** calculado a partir de 8 índices independientes mediante una función discriminante lineal. Valores superiores a 0.23 son sugestivos de queratocono<sup>128</sup>. El método de Klyce-Maeda, también conocido como índice **KCI (keratoconus index)**, se basa en un sistema de decisión binaria y fue desarrollado con el objetivo de discriminar entre casos normales y casos con queratocono. En un grupo de validación de 100 ojos este método mostró una sensibilidad del 89% y una especificidad del 99%. Sin embargo, es importante señalar que este sistema fue diseñado para descartar casos normales de queratocono clínico, pudiendo fallar a la hora de detectar casos con sospecha de queratocono<sup>128</sup>.

En la Tabla 2 se enumeran alguno de los muchos índices empleados por los distintos topógrafos que se comercializan hoy en día. Todos ellos presentan como característica en común el desarrollo de sistemas informatizados que proporcionen al examinador una herramienta objetiva que le permita cuantificar el grado de irregularidad de la superficie corneal y facilite el diagnóstico de la patología ectásica corneal.

Además de los topógrafos que generan la información obtenida mediante discos de placido, existen también sistemas que se basan en otros principios como el barrido con hendidura de luz o mediante una cámara de Scheimpflug y que proporcionan de manera simultánea la morfología de la superficie anterior, posterior y generan un mapa paquimétrico de la córnea. El topógrafo Orbscan (Bausch & Lomb, Orbtect Inc. USA) utiliza el principio de proyección de una hendidura de luz que realiza un barrido de limbo a limbo. Esta información se combina con la obtenida a partir de un disco de placido para generar diferentes mapas de la superficie anterior, posterior y paquimétrico de la córnea<sup>134</sup>. Por otra parte, existen otros sistemas que emplean la cámara rotatoria Scheimpflug. Con esta tecnología, se obtiene una composición precisa y tridimensional del segmento anterior, siendo capaces de analizar desde la superficie anterior de la córnea hasta el cristalino. De esta manera, los sistemas con cámara Scheimpflug son capaces de evaluar la superficie anterior y posterior de la córnea, generar mapas paquimétricos y analizar el volumen del tejido en toda su extensión<sup>135</sup>. Alguno de los topógrafos que se comercializan actualmente y que incluyen esta tecnología son el Pentacam (Oculus GmbH, Alemania), Sirius (CSO, Italia) y el Galilei (Ziemer, Suiza).

#### **Biomecánica en la Patología Ectásica Corneal**

La biomecánica es una disciplina científica que tiene por objeto el estudio de las estructuras de carácter mecánico que existen en los seres vivos, fundamentalmente del cuerpo humano. Esta área de conocimiento se apoya en diversas ciencias biomédicas, utilizando los conocimientos de la mecánica, la ingeniería, la anatomía, la fisiología y otras disciplinas, para estudiar el comportamiento del cuerpo humano y resolver los problemas derivados de las diversas condiciones a las que puede verse sometido. La biomecánica está íntimamente ligada a la biónica y usa algunos de sus principios, ha tenido un gran desarrollo en relación con las aplicaciones de la ingeniería a la medicina, la bioquímica y el medio ambiente, tanto a través de modelos matemáticos para el conocimiento de los sistemas biológicos como en lo que respecta a la realización de partes u órganos del cuerpo humano y también en la utilización de nuevos métodos diagnósticos.

Una de las principales características que tienen en común las patologías ectásicas de la córnea es la alteración en los elementos que conforman el estroma con la consecuente alteración morfológica y

mecánica del tejido. Antes de la introducción del Ocular Response Analyzer (ORA) en la práctica médica en el año 2005<sup>136</sup>, la única manera de determinar las propiedades biomecánicas de la córnea era mediante estudios experimentales ex vivo. Los primeros estudios demostraron que las córneas con enfermedad ectásica eran más débiles o presentaban un modulo de elasticidad menor en comparación con las córneas normales<sup>137;138</sup>. Por otra parte, análisis llevados a cabo mediante el análisis de elementos finitos demostraron que las alteraciones biomecánicas y el adelgazamiento corneal eran los responsables del desplazamiento anterior que se observaba en las córneas ectásicas. Por lo tanto, resulta evidente que el análisis de las alteraciones biomecánicas de la córnea in vivo seria de gran ayuda a la hora de diagnosticar y caracterizar la patología ectásica corneal. Hasta la fecha solo existen disponibles comercialmente dos instrumentos capaces de analizar las propiedades biomecánicas de la córnea in vivo, el ORA (Reichert, Inc. Depew, New York, USA) (Figura 20) y el CorVis ST (Oculus Optikgerate GmbH, Wetzlar, Alemania) (Figura 21).



Figura 20: Instrumento de medida biomecánica, ORA.



Figura 21: Instrumento de medida biomecánica, Corvis ST.

El ORA, se basa en el análisis de la respuesta que presenta la córnea ante un proceso de aplanación bidireccional. Específicamente, este dispositivo proyecta un pulso de aire sobre el globo ocular que provoca una deformación progresiva de la córnea hasta que alcanza una concavidad, pasando antes por

un primer aplanamiento que es registrado por un sistema electroóptico y que se denomina presión de aplanación 1 (Figura 22). Inmediatamente después de que el sistema capta la primera presión de aplanamiento, el flujo de aire cesa y la córnea va retornando progresivamente a su estado inicial y a su regreso pasa nuevamente por un segundo periodo de aplanamiento definido como presión de aplanación 2 (Figura 22). La diferencia que existe entre estos dos periodos de aplanación es lo que se define como *histéresis corneal* (CH) y viene a representar las propiedades visco elásticas del tejido corneal (Figura 22). A partir del CH y mediante cálculos realizados por un algoritmo utilizado por la casa comercial se obtiene otro parámetro biomecánico, el *factor de resistencia corneal* (CRF)<sup>136</sup>.

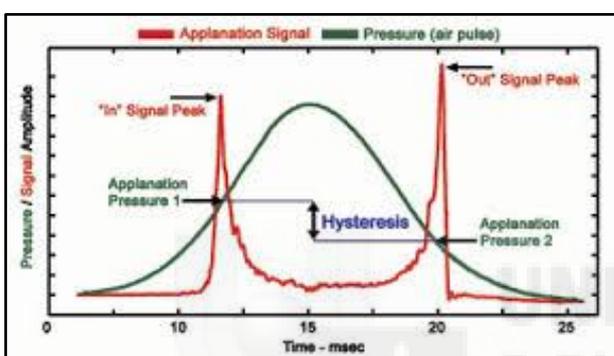


Figura 22: Diagrama del ORA donde se pueden observar los dos momentos de aplanación y la histéresis corneal.

Ambos parámetros biomecánicos, el CH y CRF, han demostrado ser reproducibles en ojos normales<sup>139</sup> y estar significativamente disminuidos en ojos con queratocono<sup>140;141</sup>. No obstante, han demostrado ser parámetros deficientes para diferenciar entre casos normales y casos sospechosos de queratocono al momento del screening de pacientes para cirugía refractiva<sup>142;143</sup>. Recientemente se han llevado a cabo estudios que además de analizar los valores de CH y CRF se han encargado de evaluar la forma o los patrones que presentan las señales recogidas a la hora de la toma de las medidas<sup>143</sup>. Aun cuando los primeros resultados que se han obtenido con este tipo de análisis son prometedores, todavía no existe suficiente evidencia científica que soporte su valor diagnóstico<sup>143;144</sup>.

El otro instrumento introducido recientemente en la práctica clínica y que es capaz de evaluar parámetros de biomecánica corneal, es el CorVis ST. Este instrumento es un tonómetro de no contacto equipado con una cámara Scheimpflug ultra rápida capaz de registrar más de 4.300 cuadros por

segundo<sup>145</sup>. Este sistema de imagen permite el análisis dinámico de la deformación que sufre la córnea ante un impulso de aire durante un tiempo aprox. de 30 ms (milisegundos). Durante este tiempo, el instrumento va a registrar varios parámetros que son analizados por un algoritmo matemático que permite estudiar las propiedades biomecánicas de la córnea. Alguna de las variables que analiza este instrumento se resumen en la figura 23 y entre ellas podemos destacar: la *aplanación 1*, que representa el primer momento de aplanación después de que el sistema envía el impulso de aire, la *mayor concavidad* que alcanza la córnea después del impulso de aire y antes de retornar a su estado de reposo, la *aplanación 2*, que es el momento de aplanación por el que pasa la córnea en la fase de retorno hacia su estado de reposo. Además se registran el tiempo, la velocidad y la longitud en cada una de las variables antes mencionadas. El equipo registra, así mismo, la *amplitud de deformación* que representa el mayor desplazamiento que ocurre en el ápex corneal en el momento de la mayor concavidad; el *radio de curvatura* en el momento de mayor concavidad es también registrado, así como, la *longitud y la velocidad de aplanamiento* durante todas las fases de deformación<sup>146</sup>. Todas estas variables representan un importante avance para el análisis y comprensión del comportamiento biomecánico de la córnea en sujetos normales y con patología ectásica corneal. Sin embargo, en la actualidad son poco los estudios que se han llevado a cabo con este instrumento, alguno de ellos con resultados contradictorios, por lo que no existe hasta la fecha suficiente evidencia científica que avale la fiabilidad de sus medidas a la hora de evaluar la biomecánica del tejido<sup>145-147</sup>.

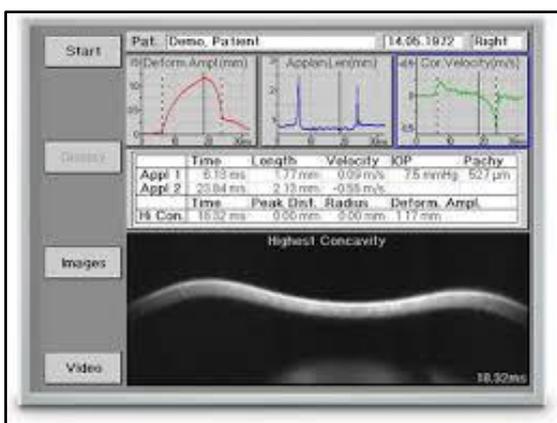


Figura 23: Diagrama del Corvis ST donde se pueden observar las distintas variables analizadas por el instrumento.

En conclusión, existen muchas técnicas de topografía corneal que se han propuesto para el diagnóstico y detección de la patología ectásica corneal y que fundamentan su análisis en las alteraciones geométricas de la córnea. Sin embargo, ninguna de ellas proporciona 100% de sensibilidad y especificidad. Esto se debe probablemente a que los cambios geométricos (curvatura y espesor) de la córnea que se observan en pacientes con patología ectásica corneal sean secundarios en la fisiopatología del queratocono y que las alteraciones primarias sean más bien de naturaleza biomecánica. El análisis de los cambios biomecánicos de la córnea tendrá seguramente un importante lugar en la evaluación diagnóstica, de la progresión y como método para establecer la mejor alternativa terapéutica ante la patología ectásica corneal.

#### **Clasificación de la Patología Ectásica Corneal**

La patología ectásica corneal está comprendida por un grupo de enfermedades con un rango variable de afectación que va desde mínimas alteraciones de la geometría corneal que son solo identificadas mediante topografía y que no presentan ninguna manifestación clínica hasta severas alteraciones de la superficie y del tejido con una importante repercusión en la función visual que limita la calidad de vida del paciente que la padece.

Como se comentó anteriormente, el queratocono es, con diferencia, la patología más frecuente dentro del grupo de ectasias corneales que se agrupan bajo el término anglosajón *corneal ectatic disorders* (alteraciones ectásicas corneales)<sup>148</sup>. La degeneración marginal pelúcida (DMP) y el queratoglobos, son otros dos tipos de ectasia corneal que junto al queratocono pueden representar, según algunos autores, variaciones en la expresión fenotípica del mismo proceso patológico con diferente localización de la ectasia en función de la zona adelgazada<sup>149</sup>, esto explicaría la existencia de casos atípicos de queratocono con formas más globulares o más periféricas de lo habitual, controversias sobre el diagnóstico o casos con un tipo de degeneración en un ojo y otra diferente en el contralateral<sup>150</sup>.

A grandes rasgos, las ectasias corneales se van a clasificar según su origen o según su localización:

- *Clasificación según su origen:* en este caso las ectasias pueden producirse de manera natural, o *primaria*, como son el caso del queratocono, el queratogloblo y la DMP o como consecuencia de un procedimiento de fotoablación corneal, o *secundaria*, en cuyo caso tendremos a la ectasia post-LASIK o ectasia iatrogena<sup>148</sup>.
- *Clasificación según su configuración:*
  - Ectasia corneal axial: queratocono, ectasia post-LASIK.
  - Ectasia corneal generalizada: queratogloblo.
  - Ectasia corneal periférica: degeneración marginal pelúcida.

De esta manera, el queratocono viene a representar una ectasia natural y axial desde el punto de vista de su origen y configuración respectivamente. Adicionalmente, el queratocono se va a clasificar a su vez en queratocono subclínico y queratocono clínico propiamente dicho.

El **queratocono subclínico** es la entidad en la que la córnea presenta un patrón topográfico alterado, pero en el que no están presente ninguno de los signos clínicos de la enfermedad ni existen otras causas que puedan explicar la alteración en el patrón de la topografía corneal. La agudeza visual corregida es normal y el diagnóstico de la entidad es netamente topográfico<sup>148;151-153</sup>. Otros términos que se emplean para designar esta entidad son, el **queratocono frustré** o **sospecha de queratocono**. Además de las características antes mencionadas, se va a denominar también queratocono subclínico a aquellos casos con alteraciones mínimas en la topografía pero que presentan un queratocono clínico en el ojo contralateral o antecedentes familiares de la enfermedad<sup>153</sup>.

Aunque el queratocono es una enfermedad que cursa por definición con adelgazamiento e incremento de la curvatura corneal, ninguno de estos parámetros analizados de forma aislada son útiles para el diagnóstico de las formas subclínicas. Existen pacientes con córneas curvas y astigmatismos elevados que no presentan queratocono y viceversa<sup>131</sup>. De la misma manera, la evaluación del espesor corneal de manera aislada tampoco es útil en el diagnóstico de la enfermedad. Aun cuando no es lo habitual, existen casos de queratocono y queratocono subclínico que se presentan con paquimetrías

normales mientras que córneas delgadas pueden no presentar otros signos topográficos ni clínicos de la patología ectásica<sup>123</sup>.

El diagnóstico de las formas subclínicas de queratocono, resulta de gran importancia ya que por una parte representan el principal factor de riesgo para desarrollar ectasia post LASIK en los pacientes que se someten a cirugía fotorefractiva corneal<sup>105</sup> y por otro lado permite la investigación de marcadores incipientes de la enfermedad. La detección de las formas preclínicas representa un verdadero desafío diagnóstico para el clínico ya que no existen pruebas o índices que sean lo suficientemente sensibles y específicos de la entidad y la ausencia de manifestaciones clínicas añade dificultad a su identificación.

En la actualidad, el diagnóstico de la forma subclínica de queratocono debe realizarse mediante el análisis de las distintas variables topográficas, paquimétricas y biomecánicas que pueden estar alteradas en las córneas con desordenes ectásicos. Es importante destacar que ningún signo aislado es diagnóstico de las formas subclínicas de queratocono, sino más bien una combinación de distintos criterios, acompañados de la experiencia del oftalmólogo, lo que ha de incrementar la sensibilidad diagnóstica. Así mismo, es fundamental tener en cuenta la edad, la presencia o no de alteraciones en el ojo adelfo y la historia familiar del paciente. Hoy en día, se considera que no existe un límite claramente definido entre una córnea normal y una córnea susceptible de desarrollar una ectasia de manera natural o después de un procedimiento de fotoablación corneal. Existe por lo tanto una transición, o *continuum* como ha sido definido por algunos autores<sup>151</sup>, en cuyo extremo “patológico”, estaría el queratocono clínico claramente identificable por las alteraciones topográficas y las manifestaciones clínicas y en el otro extremo “normal” tendríamos el astigmatismo con la regla y pajarita simétrica. Entre ambos extremos, existe una amplia gama de “grises” entre lo normal y lo patológico, donde encontramos el astigmatismo en contra de la regla, el astigmatismo asimétrico, astigmatismo irregular y los diferentes patrones topográficos compatibles con queratocono subclínico<sup>154</sup>. Tal y como lo describen Sonmez et al. en su trabajo, por un lado tenemos los ojos con un máximo potencial de desarrollar queratocono de manera espontánea, mientras que en el otro lado tendríamos los ojos con un potencial ectásico mínimo, que incluso, tras cirugía fotorefractiva corneal, no desarrollan alteraciones ectásicas<sup>151</sup>. Entre unos y otros, existen los casos del área gris antes mencionada que desarrollaran ectasia o no, dependiendo de

distintas variables genéticas y medioambientales y, en el caso de la ectasia post-LASIK, la magnitud de los parámetros quirúrgicos<sup>154</sup>.

El **queratocono clínico**, designa la entidad en la cual existe un adelgazamiento del estroma corneal que conlleva a un incremento en la curvatura de la córnea que da lugar a un astigmatismo irregular con el consecuente impacto negativo sobre la función visual del paciente. El diagnóstico de queratocono es clínico y como tal, se fundamenta en la presencia de las manifestaciones clínicas de la enfermedad. A diferencia del queratocono subclínico, en el que el diagnóstico es netamente topográfico, en los casos de queratocono la topografía se emplea exclusivamente como herramienta para confirmar el diagnóstico de la enfermedad.

En la actualidad, existen diferentes clasificaciones de queratocono, sin embargo, en muchas de ellas se evalúan parámetros aislados (queratometría, paquimetría, morfología) por lo que no son ampliamente aceptadas ya que presentan limitaciones obvias al considerar solo una característica de la enfermedad<sup>154</sup>. Las más útiles y empleadas en la práctica clínica, son aquellas que combinan varios parámetros como, la de Amsler-Krumeich o la de Alio-Shabayek<sup>154</sup>. Hoy en día y gracias a la incorporación del análisis aberrométrico en los topógrafos corneales, se han ido refinando cada vez más los sistemas para categorizar la severidad de la enfermedad, tal es el caso de la clasificación propuesta por Alió et al. en la que se evalúan las aberraciones asimétricas además de los parámetros paquimétricos y morfológicos de la córnea<sup>106</sup>.

A continuación se describirán algunas de las clasificaciones de queratocono que se emplean con más frecuencia en la práctica clínica:

- **Clasificación de Buxton:** basada en la magnitud de las lecturas queratométricas y que gradúa el queratocono de la siguiente manera<sup>154</sup>:
  - Leve: menor de 45 D.
  - Moderado: entre 46 D y 52D.
  - Avanzado: entre 53D y 59D.

- Grave: mayor de 60D.
  
- **Clasificación morfológica:** esta clasificación se basa solo en la forma del cono y no ofrece información sobre la severidad de la patología<sup>154,155</sup>:
  - Oval: cono que afecta a uno o dos cuadrantes, generalmente inferior.
  - Globo: cono que afecta gran parte de la córnea.
  - Pezón: cono que afecta menos del 50% de la córnea central, rodeado de córnea normal a su alrededor.
  
- **Clasificación de Hom:** toma en cuenta las manifestaciones clínicas y el método de corrección<sup>154</sup>.
  - Queratocono preclínico: sospecha de queratocono o queratocono subclínico.
  - Queratocono incipiente: sin cicatrices, buena visión con gafas, adelgazamiento estromal incipiente, sombras en tijera.
  - Queratocono moderado: sin cicatrices, buena visión solo con lentes de contacto gas permeable, adelgazamiento estromal importante.
  - Queratocono severo: cicatrices corneales, mala visión y adelgazamiento estromal severo.
  
- **Clasificación de Amsler-Krumeich:** sin duda alguna, la clasificación más empleada en la práctica clínica y una de las más útiles ya que combina parámetros refractivos, lecturas queratométricas, signos clínicos y paquimetría<sup>106</sup>.
  - Estadio I
    - Aumento de la curvatura, asimétrico, de la córnea.
    - Miopía o astigmatismo menor a 5 D.

Lectura queratométrica media menor a 48 D.

○ Estadio II

Miopía o astigmatismo entre 5 y 8 D.

Lectura queratométrica media menor a 53 D.

Ausencia de cicatrices.

Paquimetría mínima entre 200 y 400 micras.

○ Estadio III

Miopía o astigmatismo entre 8 y 10 D.

Lectura queratométrica media mayor a 53 D.

Ausencia de cicatrices.

Paquimetría mínima entre 200 y 400 micras.

○ Estadio IV

No se puede refractar

Lectura queratométrica media mayor a 55 D.

Cicatrices centrales

Paquimetría mínima menor a 200 micras.

- **Clasificación de Alió-Shabayek:** este método fue creado a partir del análisis de las aberraciones del frente de onda corneal en pacientes normales y con queratocono. Mediante la evaluación de la superficie anterior de la córnea, utilizando el software incluido en el topógrafo CSO, los autores realizaron una estratificación de la severidad de la enfermedad tomando en cuenta las aberraciones asimétricas, específicamente la aberración comática junto con sus ordenes radiales, para clasificar la gravedad del queratocono<sup>106</sup>.

- Estadio I

Lectura queratométrica media menor a 48 D.

Aberración RMS coma-like de 1.50 a 2.5 $\mu$

- Estadio II

Lectura queratométrica media menor a 53 D.

Aberración RMS coma-like de 2.50 a 3.50 $\mu$

Ausencia de cicatrices.

Paquimetría mínima, mayor a 400 micras.

- Estadio III

Lectura queratométrica media entre 53 y 55 D.

Aberración RMS coma-like de 3.50 a 4.50 $\mu$

Ausencia de cicatrices.

Paquimetría mínima entre 000 y 400 micras.

- Estadio IV

Lectura queratométrica media mayor a 55 D.

Aberración RMS coma-like mayor de 4.50 $\mu$

Cicatrices centrales

Paquimetría mínima menor a 200 micras.

Es importante poder contar con una clasificación moderna, normalizada, reproducible y de fácil acceso al clínico, con la finalidad de ofrecer la mejor opción terapéutica al paciente con queratocono, así como, para la evaluación del seguimiento y de los resultados de los tratamientos que se apliquen. De la

misma manera, la detección de las formas subclínicas de la enfermedad es un paso fundamental en la evaluación de pacientes interesados en cirugía refractiva ya que como se comentó anteriormente, estos casos representan el principal factor de riesgo para el desarrollo de ectasia post-LASIK. Finalmente, las nuevas tecnologías diagnósticas (biomecánicas, genéticas, bioquímicas), van a incorporar un mayor detalle en la caracterización de la enfermedad. Es por lo tanto imprescindible disponer de un sistema de clasificación en el que se incluyan distintos parámetros en los que se puedan correlacionar las variables clínicas con las nuevas tecnologías diagnósticas.

Como se puede apreciar, existen un gran número de clasificaciones que se emplean en la práctica clínica para determinar la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, muchas de ellas son obsoletas o fundamentan su clasificación basándose solo en parámetros morfológicos sin tomar en cuenta otros factores que se relacionan de manera intrínseca con la patología y determinan la calidad de vida del paciente, como lo es, la función visual.

Recientemente, el equipo de investigación de la **RETICS** (Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud) liderado por el Prof. Jorge Alió y Sanz, desarrolló un sistema de clasificación basado en la caracterización de casi 800 casos de queratocono y en el cual se evaluaron parámetros visuales, refractivos, topográficos, aberrométricos y biomecánicos y se propuso lo que hoy en día es el sistema de clasificación de queratocono más completo que existe<sup>115;156;157</sup> (Figura 24).

GRADO	TOPO	CDVA	K	Internal Astigmatism (diopters)	RMS Coma-Like ( $\mu\text{m}$ )	Q 8mm	Pach ( $\mu\text{m}$ )
GRADO I		> 0.9	44.75 y 45.40D	1.59 a 2.14	1.16 a 1.52 $\mu\text{m}$	-0.22 a -0.05	495 a 510 $\mu\text{m}$
GRADO II		0.9 a 0.6	46.03 y 46.93D	2.18 a 2.79	1.82 a 2.31 $\mu\text{m}$	-0.48 a -0.22	475 a 493 $\mu\text{m}$
GRADO III		0.6 a 0.4	48.21 y 49.27D	3.04 a 4.17	2.65 a 3.32 $\mu\text{m}$	-0.95 a -0.58	451 a 470 $\mu\text{m}$
GRADO IV		0.4 a 0.2	51.42 a 53.12 D	3.68 a 4.58	3.45 a 4.42 $\mu\text{m}$	-1.21 a -0.83	433 a 454 $\mu\text{m}$
GRADO IV-PLUS		<0.2	> 57 D	>5.50	> 5.50 $\mu$	> -1.50	360 a 420 $\mu\text{m}$

Figura 24: Clasificación RETICS.

#### **Tratamiento de la Patología Ectásica Corneal**

El tratamiento de los pacientes con queratocono tiene como principal objetivo la rehabilitación visual mediante la regularización de la geometría de la córnea y la interrupción de la naturaleza progresiva de la enfermedad. Para la rehabilitación visual, la corrección con gafas está limitada a un pequeño grupo de pacientes en los que la irregularidad corneal no es tan acentuada como para provocar un importante compromiso en la función visual. Por otra parte, en aquellos casos en los cuales por diversas circunstancias la tolerancia a la adaptación de lentes de contacto no es adecuada o presentan una pobre motivación a su utilización, se debe recurrir a una opción que involucre la cirugía. Hasta la última década del siglo XX, la única alternativa quirúrgica que tenían los pacientes con queratocono eran los procedimientos de queratoplastia. No obstante, hoy en día contamos con una serie de procedimientos que buscan detener la progresión de la enfermedad, remodelar la geometría del tejido y mejorar la función visual del paciente.

El implante de segmentos de anillo corneales intraestromales (ICRS), es un procedimiento quirúrgico utilizado como alternativa terapéutica en los pacientes con queratocono<sup>158</sup>. En este caso, se insertan en lo profundo del estroma corneal unos pequeños dispositivos de material sintético con la

finalidad de regularizar la geometría del tejido corneal y de esta manera mejorar la función visual del paciente y la tolerancia a las lentes de contacto<sup>158</sup>.

Otra de las técnicas quirúrgicas que se emplean para el tratamiento de la enfermedad ectásica es el cross-linking del colágeno corneal. En este procedimiento quirúrgico se aplica riboflavina y luz ultravioleta sobre la córnea del paciente para generar una reacción fotoquímica que induce la creación de enlaces covalentes entre las fibras de colágeno con el consecuente aumento de la rigidez del tejido corneal<sup>159</sup>. Hasta la fecha, es la única técnica que ha demostrado clínicamente detener la progresión de la enfermedad<sup>160</sup>.

Además de estas modalidades de tratamiento, cabe mencionar que existen procedimientos refractivos que en algunos casos seleccionados se pueden emplear en pacientes con queratocono. La queratectomía fotorefractiva con excimer laser (PRK), es una de estas técnicas quirúrgicas que mejora la función y calidad visual en pacientes con queratocono y defectos refractivos leves y moderados<sup>161</sup>. Por otra parte, el implante de lentes fáquicas, es una técnica quirúrgica que ha demostrado ser efectiva en pacientes con queratocono estable y defectos refractivos moderados y altos<sup>162;163</sup>.

Los procedimientos de termoqueratoplastia también han sido utilizados para el tratamiento quirúrgico de los pacientes con queratocono con buenos resultados a corto plazo. Sin embargo, debido a la inestabilidad del procedimiento y a la importante regresión que existe a lo largo del tiempo, son técnicas que en la actualidad se encuentran en investigación y son poco aplicadas en la práctica clínica<sup>164</sup>.

Por último, cabe la pena destacar que en los casos graves de patología ectásica corneal y en aquellos que no es posible llevar a cabo cualquiera de las opciones terapéuticas antes mencionadas, o no han sido lo suficientemente eficaces en el tratamiento de la enfermedad, se debe recurrir a los procedimientos de queratoplastia lamelar o queratoplastia penetrante<sup>165</sup>.

### **Segmentos de Anillo Corneales Intraestromales en el Tratamiento de la Patología Ectásica**

#### **Corneal**

Los segmentos de anillo corneales intraestromales o ICRS (intrastromal corneal ring segments), son pequeños dispositivos de material sintético que se implantan en lo profundo del estroma corneal con el propósito de modificar la geometría de la córnea.

Uno de los primeros en evaluar la posibilidad de implantes sintéticos en la córnea para modificar el poder refractivo de la misma fue el Dr. José Ignacio Barraquer en 1.949 basándose en el principio de la “ley de los espesores” que el mismo postuló y cuyo anuncio es el siguiente: “Cuando se adiciona tejido en la periferia de la córnea o se remueve tejido en el centro de esta, se obtiene un aplanamiento correspondiente y –viceversa- cuando se adiciona tejido al centro o se remueve tejido a la periferia, se obtiene un aumento de curvatura correspondiente”<sup>166</sup>. A principio de la década de los 60, varios autores llevaron a cabo estudios donde analizaron la biocompatibilidad de distintos materiales en la córnea y las posibles modificaciones refractivas que se podrían alcanzar tras su implante<sup>166</sup>. En 1966, Blavatskaia pudo demostrar en estudios experimentales que el implante de discos y anillos de tejido corneal en el espesor de córneas de conejo eran capaces de modificar el poder refractivo del globo ocular<sup>167</sup>. A estas investigaciones, le siguieron los estudios Zhivostovsky y Vishenevetsky quienes, junto con los resultados obtenidos por Blavatskaia, demostraron que las modificaciones refractivas obtenidas eran directamente proporcional al espesor del implante e inversamente proporcional a su diámetro<sup>166;167</sup>. La principal limitación que encontraron estos investigadores fue que el tipo de material y el diseño de los anillos y segmentos provocaban extrusión al poco tiempo de ser implantados en la córnea. A finales de la década de los 60, Maurice pudo determinar que el tejido alrededor del implante recibe nutrición por difusión y además demostró que una prótesis implantada a una profundidad inferior al 50% del espesor corneal sería expulsada<sup>166</sup>. El concepto de anillo corneal intraestromal fue propuesto por primera vez por Reynolds en 1.978<sup>168</sup>. Los implantes iniciales consistían en anillos completos de 360° cuyo principal propósito era la corrección de defectos refractivos miópicos. Sin embargo, el diseño de estos anillos fue modificado y se crearon los segmentos de arco para evitar las complicaciones que se observaban en la incisión con los anillos completos. Con el cambio de diseño, también se modificó el nombre y fueron denominados segmentos de anillo corneales intraestromales<sup>168</sup>. Durante la década de los 80, se llevaron a cabo distintos estudios experimentales y preclínicos controlados para mejorar la biocompatibilidad de los materiales y el diseño de los implantes. En 1991, se llevaron a cabo los primeros estudios en ojos no funcionales de humanos, en Brasil y los Estados Unidos de Norteamérica, donde se demostró la efectividad de estos dispositivos en la corrección de defectos refractivos<sup>166</sup>. En el año 1.996, Intacs Technology recibió el certificado CE y en el año 1.999 la aprobación por parte de la FDA<sup>168</sup>. Sin embargo, el éxito de esta técnica quirúrgica para la corrección de

los defectos refractivos se vio eclipsado por el rápido avance, la popularidad y los buenos resultados que se obtenían con la cirugía refractiva corneal con éxcimer láser. No obstante, la tecnología con implante de ICRS encontró un nuevo horizonte como alternativa en el tratamiento de la patología ectásica corneal. En el año 2000, el Dr. Joseph Colin, reportó por primera vez los resultados del implante de ICRS en pacientes con queratocono<sup>158</sup>. Desde entonces, varios autores han estudiado y demostrado la capacidad que tiene esta técnica quirúrgica en mejorar la geometría de la córnea y la calidad de vida en pacientes con patología ectásica corneal.

### ***Tipos de ICRS***

Existen básicamente dos tipos de ICRS que se manufacturan en la actualidad para el tratamiento de la patología ectásica corneal: Intacs y Keraring/Ferrara.

Los Intacs (Addition Technologies, Sunnyvale, California, USA) (Figura 25) son un par de piezas semicirculares de PMMA (Polimetilmetacrilato), cada una con un diámetro de arco de 150° y una sección transversal hexagonal. Los segmentos tienen un diámetro externo de 8.10mm y un diámetro interno de 6.77mm, con un espesor total que varía desde las 250 hasta las 450μ. Existe un diseño adicional de segmento Intacs, que se denomina Intacs SK, cuyo diámetro interno es de 6mm, la sección transversal es oval y viene en dos espesores, 400 y 450μ.



Figura 25: ICRS Intacs

El otro tipo de segmentos, los Keraring (Mediphacos, Belo Horizonte, Brasil) (Figura 26) son también fabricados en PMMA. A diferencia de los precedentes, estos segmentos se manufacturan con distintas longitudes de arco (90°,120°,160°,210°), una sección transversal triangular, espesores que van desde las 150 hasta las 350μ y un diámetro interno y externo de 4,40mm y 5,60mm respectivamente.



Figura 26: ICRS Keraring

Además de los segmentos, existe actualmente un diseño de anillo completo que se implanta en lo profundo del estroma corneal mediante la creación de un “bolsillo” (pocket) empleando una técnica de disección manual o asistida por laser de femtosegundos. Este anillo completo se denomina Myoring y es comercializado por la casa DIOPTEX, GmbH (Figura 27). El Myoring se fabrica de un material flexible, compuesto principalmente de PMMA y fue concebido principalmente para la corrección de la moderada y alta miopía<sup>169</sup>. El diámetro del anillo varía entre los 5 y 8mm, el grosor entre las 150 y 350 $\mu$ . La superficie anterior es convexa y la superficie posterior cóncava, con un radio de curvatura de 8.00 mm.



Figura 27: Myoring.

#### ***Mecanismo de acción de los ICRS***

Los ICRS actúan en lo profundo del estroma corneal induciendo un acortamiento de la longitud de arco de la superficie de la córnea lo que conlleva a un aplanamiento central de la misma<sup>168</sup>. La magnitud del aplanamiento que se puede conseguir va a ser directamente proporcional al espesor del segmento e inversamente proporcional a la distancia de implante con respecto al centro de la córnea<sup>168</sup>. Lo antes expuesto es cierto para ojos normales en los que la disposición de las fibras de colágeno se lleva a cabo siguiendo un patrón ortogonal<sup>170</sup>. Sin embargo, esta organización tan precisa del tejido corneal se pierde en los casos de patología ectásica, por lo que disminuye la predictibilidad del efecto de los ICRS en este tipo de córneas<sup>171</sup>.

El otro mecanismo de acción que se ha propuesto para intentar explicar el efecto del implante de los ICRS es el que obedece a la ley de los espesores de Barraquer cuyo postulado ya fue comentado al inicio

de este apartado. No obstante, el fundamento de esta ley es aplicable a córneas normales, por lo que la acción de los ICRS en córneas con un componente ectásico no presentarían el mismo tipo de respuesta.

### ***Indicaciones de los ICRS en la patología Ectásica Corneal***

Los ICRS se clasifican como procedimientos corneoplásticos cuya principal finalidad es la de regularizar la superficie de la córnea con el propósito de rehabilitar la función visual del paciente y evitar o prolongar la necesidad de los procedimientos de queratoplastia<sup>172</sup>.

En la actualidad, la principal indicación del implante de ICRS en el manejo de la patología ectásica corneal, es en el tratamiento del *queratocono*. Algunos estudios han analizado los resultados de esta técnica quirúrgica tras largos periodos de seguimiento<sup>173-175</sup>, sin embargo, hasta la fecha no existe suficiente evidencia científica que soporte la hipótesis de que el implante de ICRS tendría la capacidad de detener la naturaleza progresiva de la enfermedad. Un factor que si está claramente establecido es que esta técnica quirúrgica no debe realizarse en aquellos pacientes con leucomas que comprometan el eje visual o en los casos que han presentado un episodio previo de *hydrops corneal*. Hasta la fecha, algunos trabajos de investigación que se han llevado a cabo sugieren que los resultados más predecibles se obtienen en pacientes con las formas menos avanzadas de la enfermedad<sup>172;176;177</sup>. Sin embargo, otros autores han reportado buenos resultados en los pacientes con la forma más severa de *queratocono*<sup>156;178;179</sup>.

El implante de ICRS también puede ser útil a la hora de disminuir la curvatura corneal y el astigmatismo asociado a los casos de *degeneración marginal pelúcida (DMP)*, sobre todo en pacientes que no toleran el uso de lentes de contacto. En los pocos estudios reportados en la literatura, los ICRS se han empleado con buenos resultados en los casos de DMP leves y moderados<sup>180;181</sup>. En estos casos es importante tener en cuenta que el implante del segmento debe ser el más delgado posible para evitar una perforación corneal<sup>182</sup>.

De la misma manera, distintos estudios han demostrado que el tratamiento de la *ectasia post-LASIK* mediante el empleo de ICRS es una opción eficaz<sup>183-187</sup>. La mayoría de los autores coincide que el empleo de esta técnica quirúrgica reduce el defecto esferocilíndrico y las aberraciones que están asociadas a las córneas de este tipo de pacientes. Aun cuando no existe suficiente evidencia científica publicada en la literatura, en el estudio llevado a cabo por Kymionis y col. se demostró que el implante de ICRS en los casos de *ectasia post-LASIK* representa una opción estable tras largos periodos de

seguimiento<sup>186</sup>. En la mayoría de los trabajos de investigación que se han llevado a cabo, tanto el implante de Intacs como de Keraring/Ferrara, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la ectasia post-LASIK. No obstante, Lovisolo y Fleming, sugieren que el implante de ICRS Keraring/Ferrara proporcionan mejores resultados en los casos más avanzados, probablemente por el mayor efecto de aplanamiento que se consigue al ser implantados en una zona óptica más reducida en comparación con los segmentos Intacs<sup>188</sup>.

Por último cabe destacar que los ICRS también se han utilizado con buenos resultados para el tratamiento del astigmatismo irregular y el queratocono recurrente en los pacientes sometidos a procedimientos de queratoplastia<sup>189</sup>.

### ***Nomogramas de implante***

Para llevar a cabo el implante de ICRS se han diseñado diferentes nomogramas que se utilizan como guía para decidir el número, espesor y longitud de arco de los segmentos que se deben implantar. Sin embargo, todos los nomogramas que se han desarrollado hasta la fecha se basan en resultados anecdóticos e intuitivos, muchas veces tomando en cuenta la experiencia del clínico y no se fundamentan en un análisis matemático preciso que caracterice el comportamiento de los ICRS en córneas ectásicas. Para el implante de Intacs, se han propuesto distintas aproximaciones tomando en cuenta el defecto refractivo del paciente o el patrón topográfico de la ectasia corneal y la mayoría de autores reportan buenos resultados con cualquiera de las dos estrategias<sup>158;173;176;177;190;191</sup>. En relación al número de segmentos, Sharma y Boxler-Wachler establecieron que un solo segmento Intacs induce a una regularización más fisiológica de la córnea en comparación con el implante de dos segmentos, sobre todo en aquellos casos en los que existe una clara asimetría en el patrón topográfico de la córnea<sup>192</sup>. De la misma manera, Alió y col. observaron que el implante de Intacs tomando en cuenta el patrón topográfico de la córnea proporciona buenos resultados desde el punto de vista queratométrico y refractivo. En dicho estudio, los autores concluyen que la mejor aproximación consiste en el implante de un segmento en los casos de patrones topográficos asimétricos y de dos segmentos en los casos de conos centrales<sup>193</sup>. Para los segmentos Keraring, se han propuesto también distintas guías de implante. Miranda y col. reportaron buenos resultados en pacientes con queratocono al implantar 2 segmentos de 160° de arco cuyo espesor se incrementaba en función del defecto esferocilíndrico que presentaba el paciente<sup>194</sup>. Otros autores se han basado en el fundamento de este nomograma y también han

conseguido obtener buenos resultados<sup>179;195</sup>. En el año 2007, se propuso un nomograma Keraring diseñado por la casa comercial y se reportaron buenos resultados con esta guía de implante<sup>178</sup>. Este nomograma fue creado para ser utilizado solo con los segmentos de 160° de arco y permite seleccionar la ubicación y el espesor del segmento tomando en cuenta el defecto refractivo del paciente y el patrón topográfico del cono. Actualmente la casa comercial cuenta con un nomograma diseñado para la utilización de segmentos con diferentes longitudes de arco (90°, 120°, 160° y 210°) que se seleccionan dependiendo de la esfera, el cilindro y el patrón topográfico de la ectasia corneal (Figura 28).

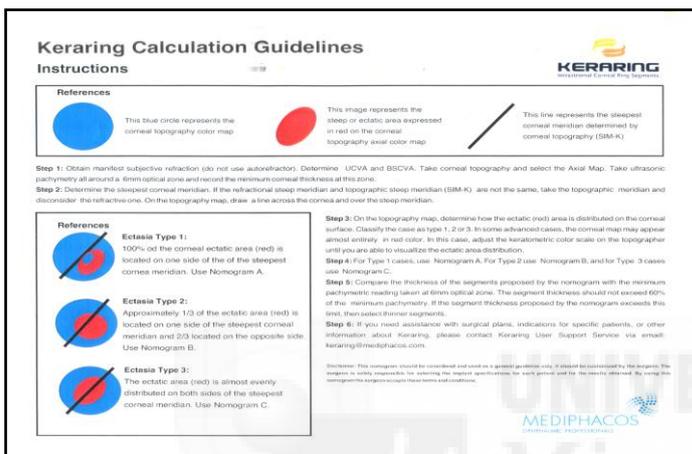


Figura 28: Ejemplo de nomograma utilizado por la casa comercial Keraring.

### ***Procedimiento quirúrgico para el implante de ICRS en la patología ectásica corneal***

Los ICRS se pueden implantar en lo profundo del estroma corneal mediante dos tipos de procedimientos quirúrgicos: 1) técnica manual o 2) técnica asistida por láser de femtosegundos. La diferencia entre las dos técnicas radica en la manera de crear los túneles donde los segmentos serán implantados. La técnica manual, fue el primer procedimiento descrito para el implante de ICRS. En éste, se marca el centro geométrico de la córnea o de la pupila dependiendo del criterio del cirujano. Esta marca será utilizada como punto de referencia a lo largo del procedimiento para localizar la incisión y el centro de la disección, así como, para el correcto centrado de los segmentos. A continuación, se procede a realizar una incisión con un cuchillito de diamante calibrado al 70-80% de la paquimetría en el lugar seleccionado. En la base de esta incisión se inserta un disector para ampliar la entrada de la misma a ambos lados y alcanzar el plano estromal donde se colocaran los disectores semicirculares. A continuación se emplea un anillo de succión que se coloca en el limbo corneal para asegurar la fijación

del globo ocular durante el resto del procedimiento. Una vez fijado el anillo de succión, se procede a crear el túnel estromal a cada lado de la incisión empleando los disectores semicirculares que permiten la disección del tejido en sentido horario y anti horario. Luego se procede a retirar los disectores semicirculares y se insertan los segmentos en el túnel estromal previamente creado. De manera opcional, se puede colocar un punto de sutura en la incisión, sobre todo en aquellos casos en los que el cirujano considere que existen claros riesgos de complicaciones.

El otro procedimiento quirúrgico utilizado para la creación de los túneles es mediante el uso del laser de femtosegundos. Al igual que en la técnica manual, este procedimiento se suele realizar bajo anestesia tópica. Marcamos la córnea en el área correspondiente al centro de la pupila y seguidamente colocamos el anillo de succión desechable centrado en este punto. A continuación se coloca el cono, también desechable, acoplado al anillo de succión, para aplanar la córnea y garantizar la correcta distancia entre el cabezal del laser y el punto focal en la córnea. Los túneles son creados en el estroma corneal a una profundidad aproximada del 70-80% de la paquimetría en la zona donde se va a realizar la disección. Por último, el laser realiza la incisión vertical a través de la cual serán insertados los segmentos en el espesor del túnel.

El laser de femtosegundos crea una disección estromal más precisa y controlada en comparación con la disección manual. Sin embargo, la mayoría de los estudios que se han llevado a cabo coinciden en que ambas técnicas proporcionan resultados refractivos similares en los casos de implante de ICRS para el tratamiento del queratocono o la ectasia post-LASIK<sup>156;196;197</sup>.

En relación al lugar donde debe ser colocada la incisión, no existe un consenso general acerca del sitio que proporciona los mejores resultados. Diferentes puntos de referencia han sido descritos en la literatura, como la posición temporal<sup>158;176;177;191;193</sup>, la posición superior<sup>186;198</sup>, en el eje del cilindro positivo, siempre y cuando no estuviera a 90° del eje topográfico<sup>199</sup> o en el meridiano más curvo de la córnea tomando en cuenta la topografía corneal<sup>174;190;195;200</sup>. Hoy en día, la posición que está más ampliamente aceptada para realizar la incisión es en el eje del meridiano más curvo de la córnea, de esta manera los ICRS quedarían ubicados de tal forma que inducirían una disminución del poder dióptrico en dicho meridiano, con la consecuente reducción del astigmatismo y las aberraciones corneales. No obstante, tal y como se expuso recientemente, algunos autores han encontrado buenos resultados colocando la incisión en otras localizaciones.

### **Resultados del implante de ICRS en el tratamiento de la patología ectásica corneal**

Existen varios artículos publicados en la literatura científica en los que se ha demostrado la efectividad del implante de ICRS en el tratamiento del **queratocono**. La mayoría de los trabajos llevados a cabo reportan un aplanamiento significativo de la curvatura corneal lo que cabe esperar si se tiene en cuenta el mecanismo de acción de los ICRS<sup>158;172-174;176-179;190;191;193-195;199-203</sup>. Los cambios observados por los distintos autores en relación a la queratometría reportan una disminución que va desde 2.14 hasta 9.60 dioptrías, dependiendo del autor, el grado de severidad de la enfermedad y el tipo de segmento utilizado. En relación a los resultados refractivos, también se ha demostrado una importante reducción de la esfera, el cilindro y el equivalente esférico en pacientes sometidos a este tipo de procedimiento quirúrgico<sup>158;172;174;176-179;190;191;193;199;203</sup>. La mejoría observada en términos de refracción y queratometría se traduce en una mejora de la función visual del paciente. De hecho, en la mayoría de las series publicadas, se reporta que más del 50% de los casos implantados con ICRS ganan líneas de visión corregida<sup>174;178;179;193-195;204</sup>. Estas observaciones son consistentes con la reducción de las aberraciones corneales de alto orden que se reportan en los casos de queratocono tras el implante de ICRS<sup>115;156;168;175</sup>.

Otro de los beneficios relacionados al implante de ICRS en pacientes con queratocono es la mejora en la tolerancia al uso de lentes de contacto. Distintos trabajos en los que se ha analizado esta variable han reportado un incremento en la tolerancia a las lentes de contacto con la consecuente mejoría de la función visual<sup>176;190;196</sup>.

Además del queratocono, el implante de ICRS ha demostrado ser eficaz en otros tipos de patología ectásica corneal. Tal es el caso de los pacientes que padecen **ectasia post-LASIK**, en los cuales se han observado los mismos cambios que los reportados en queratocono en relación a las variables visuales, refractivas y queratométricas. Distintos estudios han reportado un aplanamiento central de la córnea de alrededor de 3 D, así como, una reducción del equivalente esférico con una media de 2D<sup>185-187;192</sup>. De la misma manera, la mayoría de las series analizadas han encontrado una mejora de la agudeza visual corregida de en torno al 70% de los casos, tras el implante de ICRS<sup>186;192</sup>. La otra de las patologías ectásicas en las que se ha evaluado la eficacia del tratamiento con ICRS, es en la **Degeneración Marginal Pelúcida (DMP)**. Solo algunos estudios con un número limitado de casos o series aisladas se han reportado debido a lo complejo de encontrar este tipo de pacientes en la práctica

clínica. Ertan y Bahadir, observaron una reducción de 1.59 D en la esfera y 1.47 D en el cilindro tras el implante de ICRS en los casos de DMP<sup>180</sup>. De la misma manera, Mularoni y colaboradores reportaron en su estudio una reducción de más de 4.5 D de cilindro<sup>205</sup>. La mayoría de los autores coinciden en que además de la mejora de las variables refractivas, existe también un aplanamiento significativo de la zona central de la córnea y un incremento en las líneas de visión corregida tras el implante de ICRS en pacientes con este tipo de enfermedad<sup>180;205-207</sup>.

### ***Complicaciones del implante de ICRS en el tratamiento de la patología ectásica corneal***

Las complicaciones del implante de ICRS en córneas con patología ectásica corneal no son frecuentes. Si analizamos los efectos adversos que pueden ocurrir durante el acto quirúrgico, nos daremos cuenta que la mayor parte de las complicaciones suelen ocurrir cuando se realizan los túneles estromales empleando la técnica manual. Dentro de las complicaciones que podemos encontrar están: descentración de los segmentos, asimetría de los implantes, profundidad inadecuada de los túneles, perforación de la membrana de Bowman por disección superficial del túnel estromal o perforación hacia la cámara anterior (CA) por disecciones profundas<sup>168;194;199;202</sup>. En relación a las complicaciones postoperatorias, se han descrito: extrusión del segmento<sup>172;177;202</sup>, neovascularización corneal<sup>173;174;190</sup>, queratitis infecciosa<sup>179;194;208;209</sup>, depósitos alrededor del canal<sup>173;174;203</sup>, migración del segmento<sup>193;194;200</sup>, crecimientos epiteliales en el lugar de la incisión<sup>201</sup>, haze corneal alrededor del segmento<sup>177</sup>, melting corneal<sup>172</sup>, halos y deslumbramiento<sup>199</sup>.

La extrusión de los segmentos es la primera causa de explante de ICRS<sup>168;172;199;202</sup>, aunque la poca satisfacción con el resultado es otra de las razones importantes<sup>191</sup>. Pokroy y Levinger<sup>210</sup> reportaron en su estudio que aprox. el 10% de los casos tratados con ICRS necesitarán una cirugía de ajuste que puede consistir tanto en la reposición como en el explante del segmento. Tanto la reposición como el explante de segmentos suele ser un procedimiento que representa mínimos riesgos para el paciente. Adicionalmente, las variables visuales, refractivas y topográficas suelen regresar a niveles similares a los que estaban presentes antes del procedimiento quirúrgico en los casos en los que es necesario realizar algún tipo de ajuste<sup>211</sup>.

Tras analizar el estado del arte, podemos concluir que en la actualidad una de las alternativas terapéuticas que más se ha estudiado para el manejo de la patología ectásica corneal es el implante de

segmentos de anillo corneales intraestromales (ICRS). Esta técnica ha demostrado ser eficaz en la regularización de la geometría del tejido, mejorar la función visual y corregir las alteraciones refractivas y topográficas del paciente que la padece. Sin embargo, dicha eficacia se ha probado tomando en cuenta clasificaciones antiguas basadas principalmente en la morfología de la córnea y sin analizar de manera objetiva la estrecha relación que existe entre la severidad de la enfermedad y la agudeza visual. Por lo tanto, es necesario desarrollar nuevos sistemas de clasificación que permitan evaluar el nivel de éxito o de fracaso de esta técnica quirúrgica en función al grado de limitación visual que presenta el paciente.

Por otra parte y a pesar de que el queratocono y la ectasia post-LASIK se incluyen dentro del apartado de enfermedades conocidas como patología ectásica corneal y que comparten ciertas características en común, como el carácter evolutivo y progresivo, pérdida de visión, defectos refractivos asociados, adelgazamiento del estroma corneal y astigmatismo irregular, hasta la fecha no ha sido estudiado si el patrón de respuesta y el pronóstico de ambas patologías es similar ante el implante de ICRS.

Adicionalmente y, aún cuando los resultados a largo plazo del implante de ICRS en pacientes con queratocono han sido evaluado por algunos autores, no se han llevado a cabo estudios que analicen de manera independiente si el patrón evolutivo de la enfermedad o la edad del paciente al momento del implante, representan factores que determinan la estabilidad de la técnica quirúrgica tras largos periodos de seguimiento.

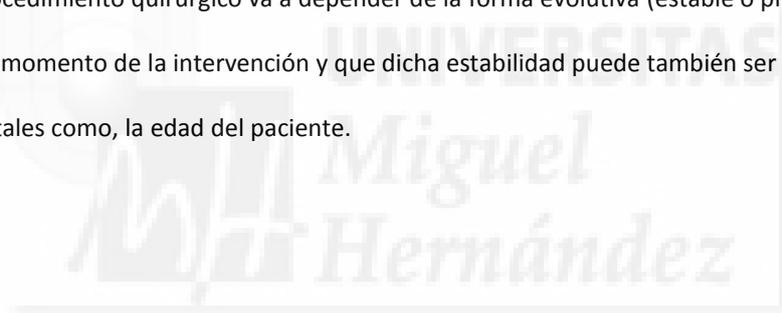
En la presente tesis doctoral se pretende dar respuesta a estas y otras interrogantes mediante el análisis científico de las limitaciones antes expuestas. Así mismo, se proponen soluciones que aporten un mayor entendimiento a los resultados obtenidos tras el implante de ICRS y permitan brindar una mejor aproximación terapéutica a los pacientes que padecen de patología ectásica corneal.

## HIPÓTESIS

La presente tesis doctoral se fundamenta en la hipótesis de que es posible mejorar los resultados de la cirugía de implante de segmentos de anillo corneales intraestromales (ICRS), en pacientes con queratocono, basando su indicación en sistemas de clasificación en los que se determine la severidad de la enfermedad tomando en cuenta el grado de limitación visual que el paciente presenta.

De la misma manera, los resultados obtenidos tras el implante de ICRS en pacientes con queratocono deben ser extrapolables a otros tipos de patología ectásica corneal, como la ectasia post-LASIK.

Adicionalmente, se plantea que la estabilidad a largo plazo de los resultados obtenidos después del procedimiento quirúrgico va a depender de la forma evolutiva (estable o progresivo) del queratocono al momento de la intervención y que dicha estabilidad puede también ser dependiente de otros factores, tales como, la edad del paciente.



## **OBJETIVOS**

Para la consecución de la hipótesis planteada previamente, es el propósito de la presente tesis doctoral alcanzar los siguientes **objetivos generales**:

1. Demostrar que la tasa de éxito y de fracaso del implante de ICRS, en la patología ectásica corneal, es distinta a la que se conoce actualmente, cuando los resultados son analizados en función a una nueva clasificación fundamentada en nuevos parámetros de evaluación diagnóstica y la agudeza visual del paciente.
2. Demostrar que la estabilidad a largo plazo del implante de ICRS, en pacientes con queratocono, va a depender de la forma evolutiva que presenten los pacientes en el momento del procedimiento quirúrgico y que dicha estabilidad es independiente de la edad del paciente.

Se plantean los siguientes **objetivos específicos** para el cumplimiento del primer **objetivo general**:

1. Proponer un nuevo sistema de clasificación del queratocono y la ectasia post-LASIK basado en la limitación de la función visual del paciente y en nuevos métodos de evaluación diagnóstica.
2. Analizar los factores predictivos de pérdida de visión y su correlación con la limitación visual en pacientes con ectasia post-LASIK.
3. Analizar los cambios visuales, refractivos, topográficos y aberrométricos que ocurren en pacientes con queratocono sometidos al implante de ICRS, tomando en cuenta una nueva clasificación de la enfermedad basada en nuevos métodos de evaluación diagnóstica y en la función visual del paciente.
4. Determinar la tasa de éxito y fracaso, en pacientes con queratocono sometidos al implante de ICRS, en función a parámetros visuales, refractivos, topográficos y aberrométricos.
5. Evaluar los resultados clínicos del implante de ICRS en pacientes con ectasia post-LASIK y determinar los parámetros clínicos que se relacionan al éxito de dicha técnica quirúrgica.

Para el cumplimiento del segundo **objetivo general**, se pretende llevar a cabo los siguientes **objetivos específicos**:

1. Evaluar los resultados del implante de ICRS en pacientes con queratocono tras largos periodos de seguimiento.
2. Analizar si la edad de los pacientes con queratocono juega un papel determinante a la hora de establecer la estabilidad a largo plazo del implante de ICRS.
3. Evaluar la capacidad que tiene el implante de ICRS en ralentizar o detener el proceso evolutivo de la enfermedad.
4. Evaluar si la naturaleza progresiva de la enfermedad modifica el comportamiento a largo plazo del implante de ICRS en pacientes con queratocono.

## **ARTÍCULOS CIENTÍFICOS QUE COMPONEN LA PRESENTE TESIS DOCTORAL**

A continuación se presentan los trabajos que componen la presente tesis doctoral. De la misma manera, se detalla la distribución de cada uno de los artículos científicos y su aporte para alcanzar cada uno de los objetivos generales planteados con anterioridad.

Trabajos relacionados con el **primer objetivo general** de la tesis:

1. Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, Teus MA, Murta J, Henriques J, Uceda-Montañés A. Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol.* 2013 Mar;155(3):575-584.
2. Brenner LF, Alió JL, Vega-Estrada A, Baviera J, Beltrán J, Cobo-Soriano R. Clinical grading of post-LASIK ectasia related to visual limitation and predictive factors for vision loss. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Oct;38(10):1817-26.
3. Brenner LF, Alió JL, Vega-Estrada A, Baviera J, Beltrán J, Cobo-Soriano R. Indications for intrastromal corneal ring segments in ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Dec;38(12):2117-24.

Trabajos relacionados con el **segundo objetivo general** de la tesis:

1. Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Burguera N. Outcomes of intrastromal corneal ring segments for treatment of keratoconus: five-year follow-up analysis. J Cataract Refract Surg. 2013 Aug;39(8):1234-40.
2. Vega-Estrada A, Alió JL, Plaza-Puche A. Keratoconus progression following intrastromal corneal ring segments in young patients: five-year follow-up. J Cataract Refract Surg. 2014. Accepted for publication August 22, 2014.



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### ***Pacientes y diseño de los estudios:***

La presente tesis doctoral está compuesta por un compendio de publicaciones científicas. Todos los trabajos fueron desarrollados y fundamentados en el análisis de la casuística de la base de datos correspondiente a la Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud "Patología ocular del envejecimiento, calidad visual y calidad de vida", Subproyecto de Calidad Visual (RETICS).

En la tabla 3 se detallan los centros que participan dentro de esta red temática y otros centros colaboradores que han contribuido aportando casos para el desarrollo de la base de datos en donde se incluyen los pacientes con patología ectásica corneal.

<b>UNIVERSIDAD Y/O HOSPITAL</b>	<b>CIUDAD Y REGIÓN DE ESPAÑA</b>
Universidad Miguel Hernández-Vissum Alicante.	Alicante (Comunidad Valenciana)
Universidad de Valladolid-Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA).	Valladolid (Castilla y León)
Fundación Andaluza de Imagen Color y Óptica (FAICO)-Vissum Sevilla.	Sevilla (Andalucía)
Fundación para la Investigación Biosanitaria en Andalucía Oriental (FIBAO)-Vissum Almería.	Almería (Andalucía)
Clínica Universitaria de Navarra.	Pamplona (Navarra)
Universidad Autónoma de Barcelona-Centro de Oftalmología Barraquer.	Barcelona (Cataluña)
Consejería de Sanidad de Murcia-Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.	Murcia (Murcia)
Clínica Novovision	Madrid (Madrid)
Universidad de Alcalá de Henares-Vissum Madrid Sta. Hortensia.	Madrid (Madrid)
Vissum Albacete.	Albacete (Castilla La Mancha)
Hospital Miguel Servet	Zaragoza (Aragón)
Vissum Canarias	Las Palmas de Gran Canaria (Islas Canarias)
Vissum Getafe	Madrid (Madrid)
Vissum Madrid Francisco Silvela	Madrid (Madrid)
Hospital Universitario de Coímbra	Coímbra (Portugal)
Dunya Eye Hospital	Estambul (Turquía)

Tabla 3: Centros RETICS y otros centros colaboradores que aportaron casos a la base de datos a partir de la cual se desarrollaron los trabajos de la presente tesis doctoral.

Cada uno de los trabajos se diseñó siguiendo una metodología específica para alcanzar los objetivos propuestos. Antes del procedimiento quirúrgico, los pacientes fueron debidamente informados de que los datos contenidos en su historia clínica serían utilizados en el desarrollo de investigaciones científicas. Así mismo, se les informó de manera detallada en lo que consistía el procedimiento quirúrgico, sus riesgos y sus beneficios y firmaron un consentimiento informado en acuerdo con la declaración de Helsinki. Adicionalmente, el comité ético de Visum Corporación Oftalmológica (Alicante, España) aprobó el desarrollo de los diferentes trabajos de investigación. Los pacientes con algún tipo de patología ocular activa fueron excluidos de los distintos estudios. El diagnóstico de queratocono fue establecido analizando las alteraciones en la topografía corneal, como “pajarita” asimétrica con o sin desviación del eje del meridiano principal y las alteraciones al examen clínico con lámpara de hendidura, como adelgazamiento estromal localizado, protrusión cónica del ápex corneal, anillo de Fleisher, estrías de Vogt o leucomas en la superficie anterior de la córnea.

***Protocolo de evaluación:***

En todos los artículos científicos que conforman la presente tesis doctoral se llevó a cabo un examen oftalmológico completo incluyendo la agudeza visual no corregida, la agudeza visual corregida, refracción manifiesta (Esfera y Cilindro), biomicroscopía con lámpara de hendidura, tonometría de Goldman, evaluación fundoscópica, paquimetría ultrasónica y topografía corneal. Debido a que la mayoría de los estudios realizados fueron multicéntricos o desarrollados durante largos periodos de tiempo, un total de 4 topógrafos corneales fueron utilizados: el CMS 100 Topometer (G. Rodenstock Instrument GmbH, Ottobrunn, Germany), el CSO (CSO, Firenze, Italy), el Humphrey System Atlas (Carl Zeiss Meditec AG) y el Orbscan IIz system (Bausch & Lomb, Rochester, New York, USA). Los 3 primeros dispositivos son sistemas basados en discos de Placido y el último es un sistema que combina un haz de hendidura de barrido y el disco de Placido. Aunque el acuerdo entre los distintos dispositivos no ha sido reportado, el Orbscan y los sistemas de Placido proporcionan una precisión similar sobre superficies esféricas calibradas<sup>212</sup>. Los siguientes datos topográficos, medidos en dioptrías (D), fueron tomados en cuenta con cada uno de los instrumentos: queratometría en el meridiano más plano (K1), queratometría en el meridiano más curvo (K2), queratometría media (KM). La aberrometría corneal se registró solo en aquellos centros en los que estuviera disponible el topógrafo aberrómetro CSO (CSO, Firenze, Italy). El software de este topógrafo tiene la capacidad de transformar, de manera automática el perfil obtenido

en el mapa de elevación en datos de frente de onda utilizando los polinomios de Zernike hasta el séptimo orden. Los coeficientes de aberración y la raíz cuadrada media (RMS) fue calculada para un diámetro de pupila de 6mm en todos los casos. Los valores de RMS fueron analizados para los siguientes tipos de aberraciones: altos ordenes (RMS HOA), aberración comática (RMS coma), coma-like (RMS coma-like)(calculada para el tercero, quinto y séptimo orden de los términos de Zernike), aberración esférica (RMS SA) y aberración esférica-like (RMS sph-like)(calculada para el cuarto y sexto orden de los términos de Zernike).

A los pacientes usuarios de lentes de contacto se les pidió suspender su uso por lo menos durante dos semanas antes de la evaluación oftalmológica en el caso de que las lentes de contacto fueran blandas y por lo menos durante 4 semanas en el caso de lentes de contacto rígidas.

Toda la información del examen oftalmológico fue obtenida de las historias clínicas de los pacientes y recogida, en una base de datos estandarizada, por optometristas certificados en buenas prácticas clínicas (GCP).

#### ***Procedimiento Quirúrgico:***

Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados por distintos cirujanos experimentados dependiendo del centro que estuviera participando en el estudio. En todos los casos, se prescribieron antibióticos profilácticos: ciprofloxacina tópica cada 8 horas durante los dos días previos a la cirugía. Además, todas las intervenciones se llevaron a cabo bajo anestesia tópica. En aquellos casos en los que el implante de ICRS se realizó mediante la técnica manual, el procedimiento quirúrgico se llevó a cabo de la siguiente manera: en primer lugar, se marca la córnea en el área correspondiente al centro de la pupila. Esta marca será utilizada como punto de referencia a lo largo del procedimiento para localizar la incisión y el centro de la disección, así como para el correcto centrado de los segmentos. A continuación se procede a realizar una incisión con un cuchillete de diamante calibrado al 70% de la paquimetría en el lugar seleccionado. En la base de esta incisión se inserta un disector para ampliar la entrada de la misma a ambos lados y alcanzar el plano estromal donde se colocaran los disectores semicirculares. A continuación se emplea un anillo de succión que se coloca en el limbo corneal para asegurar la fijación del globo ocular durante el resto del procedimiento. Una vez fijado el anillo de succión se procede a crear el túnel estromal a cada lado de la incisión empleando los disectores semicirculares que permiten la disección del tejido en sentido horario y antihorario. Luego se procede a retirar los disectores

semicirculares y se insertan los segmentos en el túnel estromal previamente creado. De manera opcional se puede colocar un punto de sutura en la incisión, sobre todo en aquellos casos en los que el cirujano considere que existen claros riesgos de complicaciones.

En los casos en los que la disección de los túneles se realizó con el láser de femtosegundos, se procedió de la siguiente manera: se marcó la córnea en el área correspondiente al centro de la pupila y seguidamente colocamos el anillo de succión desechable centrado en este punto. A continuación se coloca el cono, también desechable, acoplado al anillo de succión para aplanar la córnea y garantizar la correcta distancia entre el cabezal del laser y el punto focal en la córnea. Los túneles son creados en el estroma corneal a una profundidad aproximada del 80% de la paquimetría en la zona donde se va a realizar la disección. Por último, el laser realiza la incisión vertical a través de la cual serán insertados los segmentos en el espesor del túnel.

En relación al tipo de ICRS utilizado, en todos los estudios llevados a cabo fueron implantados los ICRS Intacs (Addition Technology, Inc, Sunnyvale, California, USA) o los ICRS Keraring (Mediphacos, Belo Horizonte, Brasil). El número de segmentos a implantar, la longitud de arco y el espesor del ICRS fueron seleccionados siguiendo las directrices del nomograma diseñado por la casa comercial. Las características y el diseño de cada uno de los segmentos, así como el nomograma empleado, se detallan en el apartado de introducción de la presente tesis doctoral.

Durante el periodo postoperatorio fueron prescritos tobramicina/dexametasona tópica cada 6 horas durante una semana. Adicionalmente se indicaron lubricantes tópicos entre 4 y 6 veces al día durante un mes.

#### ***Análisis estadístico:***

En todos los trabajos de investigación que conforman la presente tesis doctoral, el análisis estadístico se llevó a cabo mediante el empleo del software SPSS (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). Los valores medios y sus desviaciones estándar fueron calculados para todas las variables estudiadas. La normalidad de los datos fue confirmada mediante el test de Kolmogorov-Sminov. Cuando el uso de estadística paramétrica fue posible, el test de la t de Student para datos pareados fue empleado para comparar los valores pre y postoperatorios o para comparar los resultados de visitas consecutivas. Cuando el análisis paramétrico no fue posible, el test de Wilcoxon fue utilizado para evaluar la significancia de las diferencias entre datos pre y postoperatorios. En aquellos estudios en los que se

llevó a cabo una comparación entre grupos, el test de la  $U$  de Mann-Whitney fue utilizado para el análisis. Cuando la evaluación paramétrica fue posible, el análisis de varianza de una sola vía de Bonferroni fue empleado. En aquellas ocasiones en las que la varianza no era homogénea, (confirmado por el test de Levene), el análisis de Tamhane fue utilizado. Por otra parte, en aquellos casos en los que el análisis paramétrico no era posible, se usó el test de Kruskal-Wallis.

El coeficiente de correlación de Spearman fue tomado en cuenta para analizar la relación entre pares de variables. La relación de Odds y el riesgo relativo (RR) fueron calculados mediante el análisis de variables específicas utilizando tablas de contingencia de 2X2.

Aquellos pacientes en los que por algún motivo tuvo que realizarse un explante del ICRS fueron excluidos del análisis para evitar sesgos en la estadística.

A continuación se exponen los materiales y métodos específicos utilizados en cada uno de los artículos científicos de la presente tesis doctoral:

En el siguiente trabajo: **Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, Teus MA, Murta J, Henriques J, Uceda-Montañés A. Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment. Am J Ophthalmol. 2013 Mar;155(3):575-584**, se llevó a cabo un estudio retrospectivo, multicéntrico, intervencional en el que se incluyeron 611 ojos de 357 pacientes con queratocono; 213 eran de sexo masculino y 144 de sexo femenino, con una edad media de  $35.15 \pm 11.62$  años. El protocolo de recogida de datos se llevó a cabo mediante la revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes con queratocono intervenidos de implante de ICRS entre los meses de Mayo de 2000 y Octubre de 2011. Los pacientes fueron clasificados en 5 grupos diferentes tomando en cuenta el grado de agudeza visual corregida (CDVA) con gafas (escala decimal) tal y como se muestra en la tabla 4: Grado I, pacientes con CDVA 0.90 o mejor; grado II, pacientes con CDVA igual o mejor que 0,60 y peor que 0,90; grado III, los pacientes con CDVA igual o mejor que 0,40 y peor que 0,60; grado IV, los pacientes con CDVA igual o mejor de 0,20 y peor que 0,40; y grado Plus, los pacientes con CDVA peor que 0,20.

QUERATOCONO	CDVA
GRADO I	$\geq 0.9$
GRADO II	$\geq 0.6$ y menor a 0.9
GRADO III	$\geq 0.4$ y menor 0.6
GRADO IV	$\geq 0.2$ y menor 0.4
GRADO PLUS	$< 0.2$

Tabla 4: Clasificación de queratocono tomando en cuenta el grado de limitación visual que presenta el paciente.

En este estudio, un total de 464 (75,8%) fueron intervenidos empleando el láser de femtosegundos para la disección de los túneles estromales, mientras que el resto de los casos, 147 ojos (24,2%), fueron realizados mediante la técnica manual. En relación al tipo de segmento utilizado, los ICRS Intacs (Addition Technology, Inc) fueron implantados en 314 ojos (51,5%) mientras que los ICRS Keraring en 297 casos (48,5%).

Se desarrollaron **índices de éxito y fracaso** con el propósito de determinar la eficacia de la técnica quirúrgica. El **éxito** estuvo definido por aquellos casos que presentaron las siguientes características 6 meses después del implante de ICRS:

- Incremento de 1 o más líneas de visión corregida o no corregida.
- Disminución de 2 o más dioptrías en el equivalente esférico.
- Disminución de al menos 1 micra en las aberraciones corneales de alto orden o aberración coma-like.

Por otra parte, los criterios de **fracaso** fueron los siguientes:

- Disminución de 1 o más líneas de visión corregida o no corregida.
- Incremento de 2 o más dioptrías en el equivalente esférico.
- Incremento de al menos 1 micra en las aberraciones corneales de alto orden o aberración coma-like.

Los datos obtenidos en las visitas preoperatorias y en las postoperatorias: 24 horas y en los meses 1,3 y 6, fueron tomados en cuenta para el análisis de los resultados. Al final del estudio, un total de 268 ojos completaron todas las visitas tras 6 meses de seguimiento.

En el trabajo : **Brenner LF, Alió JL, Vega-Estrada A, Baviera J, Beltrán J, Cobo-Soriano R. Clinical grading of post-LASIK ectasia related to visual limitation and predictive factors for vision loss: J Cataract Refract Surg. 2012 Oct;38(10):1817-26**, se llevó a cabo un estudio retrospectivo, consecutivo, desarrollado en dos centros, Visum Corporación, Alicante y Clínica Baviera, Madrid. Fueron evaluados todos los pacientes en los que se diagnosticó ectasia post-LASIK desde el año 1996 hasta el año 2010. Entre los distintos datos analizados para este estudio se evaluaron las siguientes variables que se describen a continuación. La mayoría de los flaps creados durante el procedimiento LASIK fueron realizados con el microqueratomo LSK-One (Moria) que tiene un cabezal de 100 $\mu$  o con el microqueratomo Automated Corneal Shaper (Chiron Ophthalmics, Inc.) que presenta un cabezal de 160 $\mu$ . Estos microquerátomos son capaces de crear flaps que tienen un espesor medio de 107 y 114 $\mu$ , respectivamente<sup>213;214</sup>. Las plataformas de excimer láser utilizadas fueron, el Technolas 217C (Bausch & Lomb) y la Visx (Visx, Inc.). La profundidad de ablación (ablation depth) y la zona óptica fueron obtenidas a partir del perfil de ablación del láser. El estroma residual **medido**, se calculó restando el grosor del flap y la profundidad de ablación al espesor corneal intraoperatorio, mientras que el estroma residual **estimado**, se calculó tomando un grosor del flap de 110 o 115 $\mu$ , dependiendo del microqueratomo utilizado. El **ablation ratio** fue definido como la relación que existe entre la profundidad de ablación y la paquimetría, el **corneal depth**, como la suma de la profundidad de ablación y el grosor del flap y el **corneal ratio**, como la relación entre el corneal depth y la paquimetría.

Durante el periodo postoperatorio, el diagnóstico de ectasia post-LASIK se llevó a cabo siguiendo los siguientes criterios: adelgazamiento corneal en la lámpara de hendidura, incremento de la curvatura, demostrado por topografía, de por lo menos 1 dioptría al cabo de 6 meses de seguimiento, adelgazamiento corneal progresivo en la paquimetría ultrasónica, disminución de la agudeza visual y refracción inestable de más de 0.5 dioptrías de cambio en el equivalente esférico (SE) en un periodo de seguimiento de 6 meses<sup>215</sup>. Así mismo, se registraron la pérdida visual, calculada como la diferencia entre la CDVA preoperatoria y la CDVA al momento del diagnóstico de la ectasia post-LASIK, el SE al

momento del diagnóstico y por último, el delta K, calculado como la diferencia entre la queratometría media al momento del diagnóstico de la ectasia y la queratometría media postoperatoria.

La severidad de la ectasia post-LASIK fue determinada tomando en cuenta la agudeza visual corregida (CDVA) al momento del diagnóstico. Para tal propósito, se determinaron los percentiles 25, 50 y 75, los cuales se correspondían con la CDVA (en escala logMAR) 0.05, 0.15 y 0.30, respectivamente. En base a estos percentiles, se crearon 4 grupos, cada uno de ellos representando un grado de limitación visual, tal y como puede observarse en la tabla 5:

<b>Grupo 1</b>	Sin limitación de la agudeza visual: AVCC $\leq$ 0.05
<b>Grupo 2</b>	Leve limitación de la agudeza visual: AVCC $>$ 0.05 $\leq$ 0.15
<b>Grupo 3</b>	Moderada limitación de la agudeza visual: AVCC $>$ 0.15 $\leq$ 0.30
<b>Grupo 4</b>	Severa limitación de la agudeza visual: AVCC $>$ 0.30

Tabla 5: Clasificación de la ectasia post-LASIK tomando en cuenta el grado de limitación visual que presenta el paciente.

En el artículo científico que se titula: **Brenner LF, Alió JL, Vega-Estrada A, Baviera J, Beltrán J, Cobo-Soriano R. Indications for intrastromal corneal ring segments in ectasia after laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2012 Dec;38(12):2117-24**, se llevó a cabo un estudio retrospectivo, multicéntrico en el que se incluyeron todos los pacientes que fueron implantados con ICRS para el tratamiento de la ectasia post-LASIK entre en el año 2000 y el 2010 y que pertenecían a los centros de Visum Corporación o al Grupo de Clínicas Baviera.

El diagnóstico de ectasia post-LASIK se llevó a cabo siguiendo los criterios descritos previamente: adelgazamiento corneal en la lámpara de hendidura, incremento de la curvatura, demostrado por topografía, de por lo menos 1 dioptría al cabo de 6 meses de seguimiento, adelgazamiento corneal progresivo en la paquimetría ultrasónica, disminución de la agudeza visual y refracción inestable de más de 0.5 dioptrías de cambio en el equivalente esférico (SE) en un periodo de seguimiento de 6 meses<sup>215</sup>. Adicionalmente, las variables clínicas en los periodos preoperatorios y postoperatorios, así como, los instrumentos y los datos intraoperatorios relacionados con el procedimiento LASIK, fueron los mismos que los descritos previamente en el apartado de metodología

del estudio precedente. Así mismo, el sistema de clasificación utilizado para determinar la severidad de los casos en el momento del diagnóstico de la ectasia post-LASIK fue el descrito en el trabajo previo, con la diferencia de que en este caso se utilizó la equivalencia de la agudeza visual en escala decimal. El implante de ICRS estuvo indicado con la finalidad de mejorar la agudeza visual corregida o no corregida, para disminuir el error refractivo y la queratometría y para intentar prevenir la queratoplastia.

Una vez que los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente, el periodo de seguimiento fue de 12 meses. La evaluación de los datos estuvo comprendida por la agudeza visual corregida (CDVA) y no corregida (UDVA), cambio de visión post-ICRS (que se calculó restando la CDVA posterior al implante de los ICRS (post-ICRS CDVA) de la ectasia post-LASIK CDVA), variables refractivas y topografía corneal.

Con la finalidad de determinar los factores relacionados a un resultado favorable después del implante de ICRS, los pacientes fueron divididos en dos grupos: el grupo de pacientes con **éxito**, caracterizado por aquellos casos que ganaron una o más líneas de visión corregida y el grupo de pacientes con **fracaso**, en los cuales se observó la pérdida de una o más líneas de visión corregida.

Los materiales y métodos empleados en aquellos trabajos en los cuales se analizaron los resultados del implante de ICRS en pacientes con queratocono tras largos periodos de seguimiento fue similar en ambos casos. En el artículo **Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Burguera N. Outcomes of intrastromal corneal ring segments for treatment of keratoconus: five-year follow-up analysis. J Cataract Refract Surg. 2013 Aug;39(8):1234-40**, fueron analizados de manera retrospectiva pacientes con queratocono en los cuales se implantó ICRS entre los años 2002 y 2007 en Visum Corporación, Alicante. Fueron incluidos solo aquellos casos de queratocono con refracción **estable** y sin cambios significativos en la topografía corneal (<1 D en la queratometría media) durante los 12 meses previos al implante de ICRS. Por otra parte, en el artículo, **Vega-Estrada A, Alió JL, Plaza-Puche A. Keratoconus progression following intrastromal corneal ring segments in young patients: five-year follow-up. Accepted for publication August 22, 2014**, se llevó a cabo un estudio retrospectivo, no randomizado en el cual se incluyeron 18 casos de pacientes con queratocono tratados con ICRS entre los años 2000 y 2007 y que fueron operados en Visum Corporación, Alicante. En este trabajo, se incluyeron solo casos de queratocono en los cuales había sido confirmada la forma **progresiva** de la enfermedad. Dicha progresión fue definida siguiendo los siguientes criterios:

1. Incremento en la queratometría del meridiano más curvo o en la queratometría media  $\geq 0.75$  D en un periodo de 6 meses consecutivos.
2. Incremento en el cilindro refractivo  $\geq 1$  D en un periodo de 6 meses consecutivos.
3. Incremento la esfera refractiva  $\geq 1$  D en un periodo de 6 meses consecutivos.
4. Disminución de 2 o más líneas de visión corregida en un periodo de 6 meses consecutivos.

Con el propósito de determinar la progresión de los casos, fueron documentadas dos visitas preoperatorias: la primera, 6 meses antes del implante de ICRS y la segunda, justo antes del procedimiento quirúrgico.

Aquellos pacientes que no cumplían con los criterios de **estabilidad** o **progresión** establecidos para ambos trabajos de investigación fueron excluidos del análisis para evitar sesgos estadísticos. En todos los casos el periodo de seguimiento fue de 5 años.



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación se describen los principales hallazgos encontrados en los trabajos relacionados con el *primer objetivo general*:

### I. Nuevo sistema de clasificación de la patología ectásica corneal basado en el grado de limitación visual del paciente:

En el trabajo titulado: *Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment*<sup>156</sup> se propone determinar la severidad de la enfermedad tomando en cuenta la función visual del paciente y no la morfología de la córnea como se había hecho hasta ahora. Los detalles de este sistema de clasificación se exponen a continuación:

QUERATOCONO	CDVA
GRADO I	$\geq 0.9$
GRADO II	$\geq 0.6$ y menor a 0.9
GRADO III	$\geq 0.4$ y menor 0.6
GRADO IV	$\geq 0.2$ y menor 0.4
GRADO PLUS	$< 0.2$

En este trabajo, un total de 268 pacientes con queratocono fueron intervenidos de implante de ICRS y tuvieron un seguimiento de 6 meses. La distribución de los casos tomando en cuenta la clasificación antes descrita fue la siguiente:

<b>GRADO I</b>	13.8% (n=37)
<b>GRADO II</b>	32.4% (n=87)
<b>GRADO III</b>	27.6% (n=74)
<b>GRADO IV</b>	16% (n=43)
<b>GRADO PLUS</b>	10.2% (n=27)

Tabla 6: Distribución de los casos de queratocono tomando en cuenta el grado de limitación visual que presenta el paciente. n: número de pacientes

De la misma manera, en relación a la ectasia post-Lasik, en el trabajo que se titula: *Clinical grading of post-LASIK ectasia related to visual limitation and predictive factors for vision loss*<sup>216</sup> se describe un sistema de clasificación basado en la limitación visual del paciente (Tabla 5).

Hasta la fecha y tal y como se expone en el apartado de introducción de la presente tesis doctoral, son muchos los sistemas de clasificación que se han propuesto con la finalidad de determinar la severidad de la patología ectásica corneal<sup>154</sup>. Sin embargo, la mayoría de estas clasificaciones han sido desarrolladas tomando en cuenta la morfología topográfica de la enfermedad sin considerar otras variables clínicas que están estrechamente relacionadas a la función visual del paciente. Por lo tanto, los sistemas de clasificación descritos recientemente en esta tesis doctoral, tanto para el queratocono como para la ectasia post-LASIK, fueron diseñados con el propósito de determinar la severidad de la enfermedad tomando en cuenta parámetros funcionales, como lo es la agudeza visual del paciente y no solo la morfología de la córnea, la cual muchas veces es difícil de determinar debido a las alteraciones estructurales tan importantes que se encuentran presente en la cornea de estos pacientes.

Adicionalmente, la agudeza visual es uno de los parámetros más representativos de la calidad de vida del paciente, quien a fin de cuentas será el que se beneficie o no del procedimiento quirúrgico.

## II. Características clínicas y factores predictivos de pérdida de visión en pacientes con ectasia post-LASIK

En el trabajo titulado: *Clinical grading of post-LASIK ectasia related to visual limitation and predictive factors for vision loss*<sup>216</sup> se analizan las distintas características clínicas y los factores predictivos de pérdida de visión, así como, su relación con la severidad de la enfermedad tomando en cuenta la

clasificación de ectasia post-LASIK antes descrita. Hasta la fecha, no existe ningún estudio publicado en la literatura que correlacione las variables clínicas de esta importante complicación tras cirugía refractiva con la limitación visual de los pacientes que la padecen.

En este estudio, un total de 96 ojos diagnosticados de ectasia post-LASIK fueron incluidos para el análisis. En la tabla 7 se resumen las principales características preoperatorias, intraoperatorias y al momento del diagnóstico de la ectasia post-LASIK.



	Media	SD	Rango
<b>Preoperatorias</b>			
Edad (años)	31.84	9.22	18 to 68
IOP (mmHg)	12.7	2.68	8 to 21
CDVA (LogMAR)	0.07	0.10	0.00 to 0.60
Esfera (D)	-4.66	4.30	-15.00 to +6.00
Cilindro (D)	-1.55	1.18	0.00 to -5.75
SE (D)	-5.47	4.31	-16.13 to +4.88
KM (D)	43.85	1.72	37.08 to 47.12
AST (D)	-1,56	0.99	-5.02 to -0.12
<b>Intraoperatorias</b>			
CCT (µm)	534.18	28.68	480 to 650
Ablation Depth (µm)	103.83	39.24	30 to 219
RSB (µm)	330.90	45.57	240 to 439
Ablation Ratio (%)	18.54	7.07	6.12 to 34.21
Corneal Depth (%)	37.97	7.88	19.00 to 55.19
<b>Post-LASIK Ectasia</b>			
Tiempo (años)	4.79	3.54	0.16 to 17.79
CDVA (LogMAR)	0.20	0.18	0.00 to 0.80
CDVA loss (LogMAR)	-0.13	0.15	0.10 to -0.60
Esfera (D)	-2.30	3.82	-20.00 to +2.75
Cilindro (D)	-2.98	1.81	-7.00 to 0.00
SE (D)	-3.80	3.86	-20.75 to 0.00
KM (D)	44.86	4.57	37.50 to 56.25
AST (D)	-3.86	2.40	-0.40 to 14.28
Delta KM (D)	4.77	4.23	-1.00 to 16.00

Tabla 7: IOP, presión intraocular; CDVA, agudeza visual corregida; SE, equivalente esférico; KM, queratometría media; AST, astigmatismo corneal; CCT, espesor corneal central; RSB, estroma residual; CDVA loss (CDVA preoperatoria – post-LASIK ectasia CDVA); Delta KM (post-LASIK ectasia KM – post-LASIK KM). N, número de casos. SD, desviación estándar.

La distribución de las cirugías LASIK, que se complicaron con ectasia después del procedimiento, fue bimodal (figura 29). El 40% de las cirugías se practicaron entre 1.998 y 1.999, mientras que el 29.2% entre los años 2003 y 2004. La última cirugía LASIK registrada en este estudio, que resulto en ectasia, fue realizada en el año 2006.

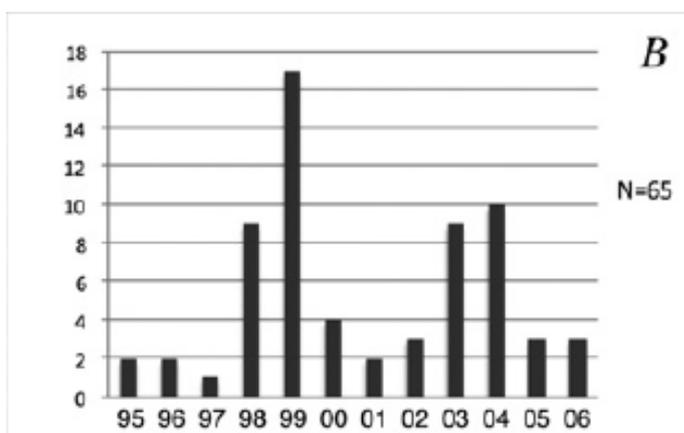


Figura 29: Distribución de los casos de ectasia post-LASIK a lo largo del periodo de seguimiento.

En el 80% de los casos las topografías preoperatorias estuvieron disponibles. De estas, el 75,3% presentaba un patrón compatible con sospecha de queratocono. Como ha sido demostrado previamente en la literatura, los patrones topográficos compatibles con sospecha de queratocono son el factor de riesgo más relevante para desarrollar ectasia post-LASIK<sup>105;217</sup>. Estos resultados son consistentes con nuestros hallazgos ya que más del 75% de los pacientes analizados en el presente estudio presentaban patrones topográficos con estas características. De allí la importancia del análisis morfológico y de topografía corneal en pacientes candidatos a cirugía refractiva. Nuevas tecnologías que proporcionen información objetiva tanto de la superficie anterior como de la posterior y las correlacionen con el grosor de la córnea son cada vez más necesarias y deben incluirse en el análisis de riesgo de pacientes susceptibles de desarrollar ectasia post-LASIK<sup>119;218</sup>.

En este trabajo de investigación se observaron varias correlaciones estadísticamente significativas entre distintas variables estudiadas. Las variables post-LASIK ectasia CDVA, equivalente esférico (SE) y delta K, se correlacionaron con variables asociadas al debilitamiento biomecánico generado por el éxcimer láser (Tabla 8).

	<b>Coefficiente de Correlación</b>	<b>P Valor</b>
<b>Post-LASIK Ectasia CDVA (LogMAR)</b>		
CDVA preoperatoria (LogMAR)	0.428	0.000
Ablation Depth ( $\mu\text{m}$ )	0.416	0.000
Ablation Ratio (%)	0.477	0.000
RSB ( $\mu\text{m}$ )	-0.356	0.005
Corneal depth ( $\mu\text{m}$ )	0.467	0.000
Corneal ratio (%)	0.456	0.000
<b>Post-LASIK Ectasia SE (D)</b>		
IOP preoperatorio (mmHg)	0.367	0.002
SE preoperatorio (D)	0.480	0.000
Ablation Depth ( $\mu\text{m}$ )	-0.450	0.000
Ablation Ratio (%)	-0.527	0.000
RSB ( $\mu\text{m}$ )	0.510	0.000
Corneal depth ( $\mu\text{m}$ )	-0.617	0.000
Corneal ratio (%)	-0.614	0.000
<b>Delta KM (D)</b>		
IOP preoperatorio (mmHg)	0.352	0.010
Ablation Depth ( $\mu\text{m}$ )	0.396	0.004
Ablation Ratio (%)	0.395	0.004
RSB ( $\mu\text{m}$ )	-0.406	0.003
Corneal depth ( $\mu\text{m}$ )	0.481	0.000
Corneal ratio (%)	0.453	0.000

Tabla 8: Coeficientes de correlación entre distintas de las variables estudiadas: CDVA, agudeza visual corregida; SE, equivalente esférico; KM, queratometría media; RSB, estroma residual, IOP, presión intraocular.

La variable ablation ratio presentó la correlación más fuerte con la agudeza visual corregida al momento del diagnóstico de la ectasia post-LASIK. Las variables corneal depth y corneal ratio presentaron una correlación mayor, que el estroma residual (RSB), con las variables SE y delta K, al momento del diagnóstico de la ectasia post-LASIK, lo que indica que la cantidad de tejido removida es un indicador más representativo del debilitamiento biomecánico de la córnea durante el procedimiento quirúrgico, que la cantidad de tejido que se deja (RSB). Por otra parte, el análisis del riesgo relativo (RR) demuestra que una profundidad de ablación (ablation depth) mayor a 100 micras (RR,  $1.71 \pm 0.47$ ), una ablation ratio mayor al 20% (RR,  $2.04 \pm 0.62$ ), una corneal depth mayor a 200 micras (RR,  $1.86 \pm 0.56$ ) y una corneal ratio mayor al 37% (RR,  $1.86 \pm 0.56$ ), incrementan el riesgo de pérdida de visión en pacientes diagnosticados de ectasia post-LASIK. En el año 2008, Randleman y col. publicaron un sistema para el análisis de riesgo de pacientes candidatos a cirugía refractiva<sup>110</sup>. En dicho estudio, además del patrón topográfico sospechoso de queratocono, se incluían otras variables que se relacionaban con un alto riesgo de desarrollo de ectasia post-LASIK. Entre estas se encontraban: las córneas delgadas y el estroma residual. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que una córnea delgada acompañada de un patrón topográfico normal, no representa por sí sola un factor de riesgo aislado en el desarrollo de ectasia<sup>217</sup>. De hecho, el verdadero factor de riesgo está representado por la relación que existe entre la paquimetría corneal, la profundidad de ablación y el estroma residual posterior al procedimiento quirúrgico. Existen varios estudios publicados en la literatura en los que se ha demostrado que el estroma residual es un valor poco específico y no debiera ser considerado como el principal criterio para catalogar un paciente en riesgo, ya que este puede variar dependiendo de factores individuales a cada córnea, como la asimetría topográfica, incremento de la aberración comática, desplazamiento del punto más delgado en la paquimetría, elevación de la superficie posterior de la córnea o progresión de índices paquimétricos<sup>111;119;120;219;220</sup>. Por esta razón, en el presente estudio fueron utilizados los conceptos de ablation ratio, corneal depth y corneal ratio. El primero, es derivado de la profundidad de ablación durante el procedimiento quirúrgico y se corresponde con la relación que existe entre el defecto refractivo y la paquimetría corneal. Por otra parte, el corneal depth y el corneal ratio vienen a representar la inestabilidad biomecánica generada por el corte vertical de las fibras de colágeno (espesor del flap y profundidad de ablación). De esta manera y al tener en cuenta la paquimetría corneal, tanto la ablation ratio como el corneal ratio, representan de manera más fiable la

desestabilización biomecánica provocada por la eliminación de tejido. Adicionalmente, en la presente investigación observamos que la ablation ratio y la corneal ratio presentaban una fuerte asociación con la severidad de la ectasia en términos de agudeza visual corregida, SE y delta K. De hecho, estas variables presentaban una correlación mayor en comparación con la que se observó con el RSB. En nuestra opinión, las variables definidas en este estudio, específicamente ablation ratio y corneal ratio, representan de manera más fiable y específica los parámetros relacionados con el riesgo de desarrollar ectasia post-LASIK. Adicionalmente, estas variables pueden ser utilizadas en el desarrollo de futuros instrumentos de detección de alteraciones biomecánicas en la córnea para determinar de manera individual el umbral biomecánico que es capaz de soportar cada córnea en particular.

En el presente trabajo, también fueron analizadas las correlaciones que presentaban cada una de las variables antes mencionadas tomando en cuenta la clasificación de ectasia post-LASIK basada en la agudeza visual del paciente y que fue descrita en el primer punto del apartado resultados y discusión en la presente tesis doctoral. En la tabla 9, se resumen las principales características clínicas encontradas en los pacientes tomando en cuenta la severidad de la enfermedad en función de la agudeza visual. Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0.01$ ) cuando se compararon los grupos en relación a: agudeza visual corregida (AVCC), pérdida de AVCC, SE, queratometría media y delta K (keratometría media al momento del diagnóstico de la ectasia post-LASIK – queratometría media postoperatoria). Por lo tanto, pudimos confirmar que, tomando en cuenta la limitación visual, los pacientes con ectasia post-LASIK pueden ser diferenciados de manera fiable en función a la severidad que presentan en las variables visuales, refractivas y topográficas.

Parámetro	Grupos ectasia post-LASIK CDVA (LogMAR)				P Valor
	Grupo 1 CDVA ≤ 0.05	Grupo 2 0.05 < CDVA ≤ 0.15	Grupo 3 0.15 < CDVA ≤ 0.30	Grupo 4 CDVA > 0.30	
Tiempo (años)					0.879
Media ± SD	4.96 ± 3.65	5.12 ± 3.59	5.04 ± 4.41	4.23 ± 2.84	
Rango	0.16 to 12.00	0.52 to 12.00	0.16 to 17.79	1.30 to 10.19	
CDVA (LogMAR)					0.000
Media ± SD	0.03 ± 0.02	0.13 ± 0.23	0.23 ± 0.05	0.48 ± 0.11	
Rango	0.00 to 0.05	0.10 to 0.15	0.20 to 0.30	0.40 to 0.80	
Pérdida CDVA					0.000
Media ± SD	-0.01 ± 0.05	-0.08 ± 0.05	-0.14 ± 0.11	-0.33 ± 0.15	
Rango	-0.05 to 0.10	-0.15 to 0.00	-0.30 to 0.10	-0.42 to -0.25	
SE (D)					0.000
Media ± SD	-1.50 ± 1.31	-2.75 ± 1.97	-4.03 ± 3.50	-6.97 ± 4.09	
Rango	-4.75 to 0.00	-8.25 to -0.50	-13.25 to -0.13	-15.75 to -0.63	
DE (D)					0.000
Media ± SD	2.46 ± 1.67	4.28 ± 2.50	5.84 ± 3.63	8.81 ± 4.00	
Rango	0.25 to 6.50	1.00 to 10.50	1.75 to 14.50	1.75 to 17.50	
KM (D)					0.010
Media ± SD	43.01 ± 3.15	43.88 ± 4.31	45.52 ± 6.18	47.43 ± 3.68	
Rango	35.65 to 52.21	36.60 to 55.00	35.90 to 56.25	40.00 to 53.03	
Delta KM (D)					0.000
Media ± SD	1.45 ± 1.22	3.59 ± 4.45	5.01 ± 3.77	8.65 ± 2.86	
Rango	-0.75 to 4.50	-1.00 to 16.00	1.00 to 12.25	3.50 to 15.37	

Tabla 9: Características clínicas de los pacientes con ectasia post-LASIK tomando en cuenta el grado de limitación visual. SD, desviación estándar; CDVA, agudeza visual corregida; SE, equivalente esférico; DE, defocus equivalent; KM, queratometría media; Delta KM, post-LASIK ectasia KM – KM postoperatoria.

En la tabla 10, se muestran las variables intraoperatorias analizadas en función a la limitación visual del paciente. Como se puede observar, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos cuando fueron analizadas las variables relacionadas a la cantidad de tejido que se remueve durante la cirugía, es decir, ablation depth, ablation ratio, corneal depth y corneal ratio ( $p \leq 0.01$ ). Esto quiere decir que mientras más tejido se elimina durante el procedimiento, peor será la

agudeza visual corregida al momento del diagnóstico de la ectasia post-LASIK. Estudios previos han reportado que el incremento en la curvatura anterior que se observa en la topografía y el debilitamiento de la córnea, son mayores, cuanto mas profunda es la ablación corneal durante el procedimiento quirúrgico<sup>111;221</sup>. Como consecuencia, los pacientes con córneas biomecánicamente débiles antes de la cirugía son más susceptibles de presentar alteraciones morfológicas, incremento de la curvatura, aumento de las aberraciones y pérdida de visión, sobre todo cuando se someten a ablaciones profundas. Adicionalmente, observamos que la pérdida de líneas de visión corregida era el doble en aquellos pacientes que presentaban un ablation ratio mayor al 20%, lo cual es consistente con las observaciones descritas anteriormente y confirma que cuanto mayor sea la eliminación de tejido durante el procedimiento quirúrgico, peor el pronostico de la ectasia post-LASIK en términos de visión.

Parámetro	Grupos ectasia post-LASIK CDVA (LogMAR)				P Valor
	Grupo 1 CDVA ≤ 0.05	Grupo 2 0.05 < CDVA ≤ 0.15	Grupo 3 0.15 < CDVA ≤ 0.30	Grupo 4 CDVA > 0.30	
CCT (µm)					0.850
Media ± SD	532.25 ± 19.98	527.05 ± 22.30	534.58 ± 23.52	538.31 ± 29.68	
Rango	500 to 560	490 to 570	510 to 588	502 to 598	
AD (µm)					0.013
Media ± SD	88.20 ± 32.10	97.00 ± 42.62	107.66 ± 36.50	131.52 ± 36.65	
Rango	45 to 152	30 to 156	51 to 160	72 to 219	
AR (%)					0.019
Media ± SD	15.10 ± 5.44	17.92 ± 8.18	18.88 ± 6.93	23.25 ± 6.04	
Rango	8.49 to 27.14	6.12 to 29.43	10.00 to 30.53	13.16 to 34.21	
RSB (µm)					0.080
Media ± SD	352.37 ± 40.65	329.11 ± 44.52	337.20 ± 37.66	306.00 ± 49.37	
Rango	285 to 439	274 to 421	286 to 394	240 to 373	
CD (%)					0.018
Media ± SD	33.81 ± 7.03	37.52 ± 8.13	37.40 ± 6.88	43.45 ± 7.38	
Rango	19.00 to 46.79	22.32 to 48.30	25.69 to 47.23	31.99 to 55.19	

Tabla 10: Variables intraoperatorias en pacientes con ectasia post-LASIK clasificados tomando en cuenta la limitación visual del paciente. SD, desviación estándar; CCT, espesor central de la córnea; AD, ablation depth; AR, ablation ratio; RSB, estroma residual; CD, corneal depth.

**III. Resultados del implante de segmentos de anillo corneales intraestromales (ICRS) para el tratamiento del queratocono, tomando en cuenta la limitación visual del paciente:**

En el trabajo que se titula: *Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment*, se evalúan los resultados de esta técnica quirúrgica en función a la clasificación de agudeza visual descrita previamente en el primer punto de este apartado.

En dicho estudio, se evaluaron un total de 611 ojos de 357 pacientes con queratocono de los cuales 268 tuvieron un seguimiento completo a los 6 meses después del implante de ICRS. Todos los pacientes fueron clasificados tomando en cuenta la limitación de la agudeza visual corregida al momento del implante de ICRS. La distribución de los casos se describe en la tabla 11.

QUERATOCONO	
GRADO I	13.8%
GRADO II	32.4%
GRADO III	27.6%
GRADO IV	16%
GRADE PLUS	10.2%

Tabla 11: Distribución de los pacientes con queratocono tratados con ICRS clasificados tomando en cuenta la agudeza visual

En relación a la agudeza visual no corregida (AVNC), todos los pacientes presentaron una mejoría significativa a los 6 meses independientemente del grado de queratocono ( $p < 0.05$ ). Sin embargo, al analizar los cambios observados en la agudeza visual con corrección (AVCC), los pacientes con la forma más leve de queratocono, aquellos clasificados como grado I, presentaron una pérdida significativa ( $p < 0.01$ ) de AVCC 6 meses después del implante de ICRS. En todos los demás pacientes se observó una mejora significativa ( $p < 0.05$ ) de AVCC tras el procedimiento quirúrgico (Tabla 12).

<b>AVCC</b>	<b>PRE</b>	<b>6M</b>	<b>P valor</b>
<b>GRADO I</b>	0.97 ± 0.06 (0.90 to 1.15)	0.86 ± 0.18 (0.40 to 1.20)	<0.01
<b>GRADO II</b>	0.71±0.08 (0.60 to 0.86)	0.75 ± 0.22 (0.30 to 1.20)	=0.04
<b>GRADO III</b>	0.45 ± 0.53 (0.40 to 0.58)	0.57 ± 0.22 (0.10 to 1.00)	<0.01
<b>GRADO IV</b>	0.27 ± 0.05 (0.20 to 0.38)	0.50 ± 0.22 (0.05 to 1.00)	<0.01
<b>GRADO PLUS</b>	0.09 ± 0.05 (0.01 to 0.15)	0.38 ± 0.26 (0.05 to 1.00)	<0.01

Tabla 12: Cambios de agudeza visual con corrección (AVCC) en pacientes con queratocono clasificados tomando en cuenta el grado de limitación visual antes de la cirugía.

PRE: Periodo preoperatorio

6M: 6 meses posterior al implante de ICRS

Agudeza visual en escala decimal

Adicionalmente, en el presente estudio se analizaron las pérdidas de líneas de visión corregida después del implante de ICRS tomando en cuenta la severidad de la enfermedad en función a la limitación visual de los pacientes con queratocono. Pudimos observar que los pacientes clasificados como grado I tenían casi un 40% de riesgo de perder 2 o más líneas de visión corregida después del procedimiento quirúrgico (Tabla 13). Así mismo, cabe destacar que los pacientes clasificados con la forma más severa de la enfermedad, grados IV y Plus, eran los que presentaban una mayor mejoría en relación a la mejora de agudeza visual corregida y a su vez los que presentaban menos pérdida de líneas de visión (Tablas 12 y 13).

<b>QUERATOCONO</b>	<b>Perdida ≥ 2 líneas AVCC</b>
<b>GRADO I</b>	37.83%
<b>GRADO II</b>	20.68%
<b>GRADO III</b>	9.45%
<b>GRADO IV</b>	4.65%
<b>GRADO PLUS</b>	3.70%

Tabla 13: Porcentaje de pérdida de 2 o más líneas de agudeza visual con corrección (AVCC) 6 meses después del implante de ICRS en pacientes con queratocono clasificados en función a la limitación visual

La mayoría de los estudios publicados en la literatura coinciden en que el implante de ICRS proporciona una mejora de la agudeza visual en pacientes con queratocono<sup>173;177;178;191;199;200;222</sup>. Sin embargo, cuando analizamos los pacientes en función al grado de limitación de visión corregida que presentan, tal y como se hizo en el presente trabajo, observamos que los pacientes clasificados como grado I son los que tienen más pérdida de líneas de visión después del implante de ICRS. Esta inconsistencia con los datos publicados hasta ahora puede estar relacionada con el hecho de que en los estudios antes mencionados el análisis de la eficacia del implante de ICRS se ha llevado a cabo tomando en cuenta la población en estudio como un todo y sin discriminar la severidad de la enfermedad en los casos evaluados. De la misma manera, pudimos constatar que la eficacia (en términos de visión), del implante de ICRS esta asociada con el grado de limitación visual que presentan los pacientes antes de la cirugía. Así, los casos con peor visión antes del implante de ICRS (grados IV y Plus) fueron los que se beneficiaron más del procedimiento quirúrgico. Esto ha sido reportado previamente por varios investigadores los cuales han encontrado que los casos con la forma más severa de queratocono son aquellos que mejoran más después del implante de ICRS<sup>190;199;223</sup>.

En el presente trabajo, también fueron analizados los cambios refractivos y topográficos tras el implante de ICRS tomando en cuenta la limitación visual de los pacientes con queratocono. Pudimos observar una disminución estadísticamente significativa del equivalente esférico (SE) en todos los pacientes independientemente de la severidad del queratocono. Los pacientes clasificados como grado I, mostraron una reducción del SE preoperatorio de -2.86 D a -1.76 en el postoperatorio. Por otra parte, los pacientes clasificados como grado Plus, tuvieron una reducción de -7.43 a -3.93 D de SE entre los periodos preoperatorio y postoperatorio respectivamente. Al comparar los resultados entre los casos más leves (grados I y II) y los casos más severos (grado IV y Plus) pudimos observar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.04$ ), siendo la mejoría mayor en los casos con la forma más severa de le enfermedad. En la tabla 14 se resumen los principales hallazgos en relación a los cambios queratométricos encontrados en el presente trabajo. Pudimos observar una mejoría estadísticamente significativa en las lecturas queratométricas 6 meses después del implante de ICRS en todos los grados de queratocono ( $p<0.01$ ). Tal y como observamos en relación a la mejoría de agudeza visual y SE, la reducción más importante de las lecturas queratométricas tuvo lugar en los grados IV y Plus. En estos casos, la reducción de la queratometría media fue de alrededor de 5 D en comparación con 1.5 D que se

encontró en los grados más leves de la enfermedad. La mayoría de los estudios publicados en la literatura reportan que el implante de ICRS en pacientes con queratocono induce un aplanamiento significativo de la córnea con la consecuente reducción del SE y las lecturas queratométricas<sup>172;173;177-179;190;195;200</sup>, lo que coincide con nuestros resultados. Así mismo, Ertan y Kamburoglu,<sup>177</sup> así como, Boxer Wachler y col.<sup>199</sup> llevaron a cabo estudios en los cuales analizaron los cambios refractivos y topográficos en función a la severidad del queratocono. Tal y como fue reportado en nuestro trabajo, estos investigadores también observaron que la reducción más significativa en estas variables ocurría en los pacientes con la forma más severa de la enfermedad.

	K 1 Pre	K 1 6m	p valor	K 2 Pre	K 2 6m	p valor	Km Pre	Km 6M	P valor
<b>GRADO I</b>	43.75 ± 2.95 (36.22 to 49.10)	41.95 ± 2.13 (35.50 to 46.10)	<0.01	45.91 ± 3.87 (36.00 to 58.82)	44.71 ± 2.20 (41.56 to 49.38)	<0.01	44.90 ± 2.96 (35.65 to 54.96)	43.35 ± 1.69 (38.63 to 47.45)	<0.01
<b>GRADO II</b>	45.09 ± 4.44 (34.07 to 56.00)	43.17 ± 4.47 (33.46 to 53.94)	<0.01	47.41 ± 5.42 (34.10 to 65.09)	46.08 ± 5.25 (34.10 to 59.23)	<0.01	46.24 ± 4.13 (34.57 to 59.10)	44.52 ± 4.41 (34.32 to 56.10)	<0.01
<b>GRADO III</b>	48.10 ± 6.00 (33.37 to 74.69)	44.56 ± 4.90 (32.45 to 54.49)	<0.01	49.88 ± 6.71 (37.25 to 83.67)	47.68 ± 5.68 (32.75 to 64.06)	<0.01	48.93 ± 5.67 (36.25 to 78.80)	46.09 ± 5.07 (32.60 to 59.52)	<0.01
<b>GRADO IV</b>	51.41 ± 6.69 (31.50 to 69.40)	45.94 ± 4.62 (38.00 to 58.02)	<0.01	51.89 ± 6.69 (33.80 to 74.48)	49.34 ± 5.74 (41.76 to 62.20)	<0.01	51.65 ± 6.06 (32.65 to 72.70)	47.64 ± 4.87 (39.88 to 60.11)	<0.01
<b>GRADO Plus</b>	53.13 ± 8.10 (32.20 to 79.08)	47.73 ± 4.97 (35.37 to 59.10)	<0.01	55.68 ± 9.15 (38.10 to 85.51)	50.24 ± 5.11 (40.40 to 61.93)	<0.01	54.40 ± 8.00 (38.48 to 82.62)	48.81 ± 4.39 (39.54 to 57.34)	<0.01

Tabla 14: Cambios en la lectura queratométrica 6 meses después del implante de ICRS en pacientes con queratocono clasificados según la agudeza visual.

K1: queratometría más plana

K2: queratometría más curva

Km: queratometría media

Pre: Periodo preoperatorio

6m: Seis meses postoperatorio.

En la presente investigación, también se analizaron los cambios que en las aberraciones corneales de alto orden, 6 meses posterior al implante de ICRS en pacientes con queratocono, tomando en cuenta la severidad de la enfermedad en función a la agudeza visual corregida (Tabla 15).

KCN	RMS-HO Pre	RMS-HO 6M	p value	RMS-ComL Pre	RMS-ComL 6M	p value	RMS-SphL Pre	RMS SphL 6M	P value
<b>GRADE I</b>	2.26±1.28 (0.33 to 5.10)	1.80±0.93 (0.75 to 4.60)	=0.69	2.07 ± 1.20 (0.17 to 4.86)	1.60 ± 0.94 (0.58 to 4.54)	=0.97	0.85 ± 0.51 (0.11 to 2.43)	0.74 ± 0.36 (0.26 to 1.59)	=0.64
<b>GRADE II</b>	3.26 ± 1.79 (0.71 to 14.19)	3.01 ± 1.53 (0.94 to 7.21)	=0.15	2.97 ± 1.52 (0.52 to 10.89)	2.76 ± 1.46 (0.80 to 6.84)	=0.07	1.19 ± 1.14 (0.24 to 9.09)	1.10 ± 0.64 (0.23 to 3.46)	=0.23
<b>GRADE III</b>	4.20 ± 2.39 (1.31 to 13.19)	3.84 ± 1.72 (1.42 to 8.19)	=0.15	3.86 ± 2.23 (1.22 to 12.86)	3.47 ± 1.60 (1.35 to 7.78)	=0.05	1.46 ± 1.17 (0.27 to 6.87)	1.53 ± 0.89 (0.44 to 3.85)	=0.40
<b>GRADE IV</b>	4.03 ± 1.95 (1.26 to 8.32)	3.43 ± 2.08 (1.62 to 10.39)	=0.70	3.70 ± 1.91 (0.40 to 7.95)	3.00 ± 2.02 (1.16 to 9.35)	=0.43	1.44 ± 0.83 (0.33 to 4.83)	1.52 ± 0.85 (0.46 to 4.54)	=0.18
<b>GRADE Plus</b>	6.03 ± 4.02 (1.84 to 20.71)	4.60 ± 2.72 (2.26 to 9.39)	=0.11	5.53 ± 3.45 (1.79 to 16.20)	4.10 ± 2.56 (1.87 to 9.19)	=0.11	2.16 ± 2.33 (0.42 to 12.91)	1.84 ± 1.37 (0.71 to 5.28)	=0.20

Tabla 15: Aberraciones corneales de alto orden 6 meses posterior al implante de ICRS en pacientes con queratocono clasificados tomando en cuenta la limitación visual.

KCN: queratocono.

RMS: Root mean square

HO: Aberraciones corneales de alto orden (higher order)

ComL: Aberraciones corneales Coma-Like

SphL: Aberraciones corneales Spherical-Like

Pudimos observar que aun cuando no hubo una mejora estadísticamente significativa en las distintas variables aberrométricas analizadas, encontramos una tendencia hacia mejores resultados después del implante de ICRS. Una vez más, el grupo de pacientes en donde hubo una mayor reducción de las aberraciones corneales de alto orden, fue en los pacientes con la forma más severa de la enfermedad (grados IV y Plus), donde encontramos valores significativamente mejores cuando fueron comparados con los grados I y II ( $p < 0.01$ ). Estudios publicados en la literatura científica, en donde se ha analizado el comportamiento de las aberraciones corneales de alto orden en pacientes con queratocono después del implante de ICRS, han observado que después del procedimiento quirúrgico existe una tendencia hacia la regularización de la superficie corneal con la consecuente reducción de las

aberraciones corneales<sup>222;224;225</sup>. Adicionalmente, nuestro equipo de investigación publicó un estudio donde se observó que los pacientes en los que se encontraba una mayor reducción de las aberraciones corneales de alto orden eran aquellos con la forma más severa de queratocono<sup>178</sup>. Estos resultados, junto con los reportados en el presente estudio, sugieren que mientras más alterada la superficie anterior de la córnea, mayor será el beneficio que se obtiene después del implante de ICRS.

#### IV. Índices de éxito y de fracaso tras el implante de ICRS en pacientes con queratocono tomando en cuenta la limitación visual del paciente

En el trabajo titulado: *Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment*, fueron definidos y analizados, índices de éxito y de fracaso, con la finalidad de evaluar la eficacia del implante de ICRS en pacientes con queratocono.

En la tabla 16 y 17 se resumen los resultados de los índices de éxito y fracaso en cada grupo de pacientes que fueron clasificados tomando en cuenta la limitación en la agudeza visual:

KCN	Incremento $\geq$ 1 línea AVSC	Reducción $\geq$ 2 D SE	Incremento $\geq$ 1 línea AVCC	Reducción $\geq$ 1 micras RMS-HO	Reducción $\geq$ 1 micras RMS-ComL
GRADO I	65.51%	36.11%	13.51%	21.05%	21.05%
GRADO II	67.21%	40.96%	49.42%	16.21%	18.91%
GRADO III	63.46%	50.00%	54.05%	25.00%	28.57%
GRADO IV	73.07%	59.52%	81.39%	29.41%	23.52%
GRADO PLUS	77.77%	60.00%	85.18%	20.00%	20.00%

Tabla 16: Porcentajes en los **Índices de Éxito** en pacientes con queratocono implantados con ICRS clasificados tomando en cuenta la limitación en la función visual.

KCN: Queratocono

SE: Equivalente esférico

AVSC: Agudeza visual sin corrección

AVCC: Agudeza visual con corrección

RMS: Root mean square

HO: Aberraciones corneales de alto orden (higher order)

ComL: Aberraciones corneales Coma-Like

KCN	Perdida $\geq$ 1 líneas AVSC	Incremento $\geq$ 2 D SE	Perdida $\geq$ 1 líneas AVCC	Incremento $\geq$ 1 micras RMS-HO	Incremento $\geq$ 1 micras RMS ComL
GRADO I	14%	5.55%	51.00%	10.52%	10.52%
GRADO II	29.5%	10.84%	29.88%	8.1%	8.1%
GRADO III	21.15%	12.00%	18.91%	14.28%	17.85%
GRADO IV	15.38%	7.14%	9.30%	5.88%	5.88%
GRADO PLUS	5.55%	12.00%	11.1%	0%	0%

Tabla 17: Porcentajes en los **Índices de Fracaso** en pacientes con queratocono implantados con ICRS clasificados tomando en cuenta la limitación en la función visual.

KCN: Queratocono

SE: Equivalente esférico

AVSC: Agudeza visual sin corrección

AVCC: Agudeza visual con corrección

RMS: Root mean square

HO: Aberraciones corneales de alto orden (higher order)

ComL: Aberraciones corneales Coma-Like

Como se puede observar en ambas tablas, no existen diferencias significativas en cuanto al porcentaje de pacientes que ganan o pierden líneas de AVSC, reducen o incrementan en 2 o más dioptrías el SE o incrementan o reducen en 1 o más micras las aberraciones corneales asimétricas o de alto orden. Sin embargo, cuando analizamos los índices de éxito y de fracaso que se relacionan con el porcentaje de pacientes que ganan o pierden líneas de visión corregida (AVCC), nos encontramos con que los resultados son significativamente diferentes cuando son evaluados en función al grado de limitación visual. En la tabla 18, se analizan de manera independiente los índices de éxito y de fracaso relacionados con la AVCC. Como podemos observar, la tasa de éxito y de fracaso del implante de ICRS esta en relación directa con la limitación visual que tienen los pacientes al momento del procedimiento quirúrgico. De esta manera, el 85% de los pacientes clasificados como grado Plus van a ganar al menos 1 línea de visión corregida seis meses después del implante de ICRS, mientras que solo el 13,5% de los pacientes clasificados como grado I, presentará el mismo comportamiento. De la misma manera, más de la mitad de los pacientes clasificados como grado I, van a perder al menos 1 línea de visión corregida después de la cirugía y solo el 11% de los pacientes clasificados como grado Plus, hará lo propio. Adicionalmente, si evaluamos los casos que pierden 2 o más líneas de AVCC, podemos observar que los

resultados son inversamente proporcionales al grado de limitación visual que tienen los pacientes al momento del implante de ICRS (tabla 19).

KCN	EXITO AVCC	FRACASO AVCC
<b>GRADO I</b>	13.5%	51.0%
<b>GRADO II</b>	49.4%	29.8%
<b>GRADO III</b>	54.0%	18.9%
<b>GRADO IV</b>	81.3%	9.3%
<b>GRADO PLUS</b>	85.1%	11.1%

Tabla 18: Análisis independiente de la tasa de éxito y fracaso relacionada con el porcentaje de pacientes que ganan o pierden líneas de visión corregida (AVCC).

KCN: Queratocono

AVCC: Agudeza visual con corrección

KCN	Perdida $\geq 2$ líneas AVCC
<b>GRADO I</b>	37.83%
<b>GRADO II</b>	20.68%
<b>GRADO III</b>	9.45%
<b>GRADO IV</b>	4.65%
<b>GRADO PLUS</b>	3.7%

Tabla 19: Porcentaje de pacientes que pierden 2 o más líneas de visión corregida después del implante de ICRS tomando en cuenta la limitación visual del paciente.

KCN: Queratocono

AVCC: Agudeza visual con corrección

Así mismo, cuando comparamos la tasa de éxito y fracaso de los pacientes con la forma más leve de la enfermedad (AVCC  $\geq 0.6$ , grados I y II) con los resultados de los pacientes con la forma más severa de queratocono (AVCC  $\leq 0.4$ , grados IV y Plus), observamos que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.01$ ) y que los pacientes que se benefician más del implante de ICRS son aquellos con la mayor limitación de la función visual al momento de la cirugía (Tabla 20).

<b>KCN</b>	<b>EXITO Incremento <math>\geq 1</math> líneas AVCC</b>	<b>FRACASO Perdida <math>\geq 1</math> líneas AVCC</b>	<b>Perdida <math>\geq 2</math> líneas AVCC</b>
<b>AVCC <math>\geq 0.6</math> GRADO I + II</b>	37.90%	36.29%	25.80%
<b>AVCC <math>\leq 0.4</math> GRADO IV + PLUS</b>	82.85%	10.00%	4.28%

Tabla 20: Comparativa de la tasa de éxito y fracaso del implante de ICRS entre los pacientes con la forma más leve y los pacientes con la forma más severa de queratocono.

KCN: Queratocono

AVCC: Agudeza visual con corrección

Los resultados del presente estudio demuestran claramente que al analizar la eficacia del implante de ICRS tomando en cuenta el grado de limitación visual que tienen los pacientes antes de la cirugía, los pacientes con más probabilidades de éxito son aquellos con la peor agudeza visual en el momento del procedimiento quirúrgico. Adicionalmente, existe una clara evidencia de los pobres resultados que se consiguen en los pacientes cuya función visual no está comprometida y por lo tanto, el implante de ICRS no debe ser considerado en aquellos casos con buena visión corregida antes de la cirugía. Estas observaciones pueden estar relacionadas con diversos factores. Uno de ellos puede ser que los pacientes con mayor visión antes del procedimiento son aquellos que tienen “más que perder” mientras que los pacientes con peor visión son aquellos que tienen “más que ganar”. Por otra parte, los cambios biomecánicos inducidos en la redistribución de las lamelas corneales al implantar los

segmentos, puede generar cambios en el índice de refracción de la córnea que conllevarían a la disminución de la visión en estos pacientes. Esta hipótesis, sin embargo, debe de ser comprobada en trabajos futuros en los que se analicen estas variables. Otros investigadores que han llevado a cabo estudios en los que se ha evaluado la eficacia del implante de ICRS han observado también que los pacientes en los cuales se reportan los mejores resultados son aquellos con la forma más severa de la enfermedad<sup>190;199;223</sup>.

#### V. **Evaluar los resultados clínicos del implante de ICRS en pacientes con Ectasia post-LASIK:**

En el trabajo que se titula: *Indications for intrastromal corneal ring segments in ectasia after laser in situ keratomileusis*, se analizan los resultados del implante de ICRS en pacientes con diagnóstico de ectasia post-LASIK y se determinan los parámetros asociados al éxito de esta técnica quirúrgica.

En dicho estudio fueron evaluados 50 ojos de 32 pacientes con una edad media de  $37.74 \pm 10.02$  años. En cuanto al género, 18 pacientes pertenecían al sexo masculino y 14 al sexo femenino. El tiempo medio transcurrido desde el momento de la cirugía LASIK y el desarrollo de la ectasia post-LASIK fue de  $4.41 \pm 3.45$  años. Adicionalmente, el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de la ectasia hasta el implante de ICRS fue de  $8.70 \pm 11.80$  meses. En relación al tipo de ICRS utilizado en el procedimiento quirúrgico, los segmentos Intacs fueron implantados en 27 ojos y los segmentos Keraring en 23 ojos. La disección del túnel corneal para la inserción de los segmentos fue llevada a cabo con la técnica manual en 17 ojos y con el láser de femtosegundos en 33 ojos. El periodo de seguimiento y los resultados fueron analizados hasta 12 meses después del implante de ICRS.

En la figura 30, se muestran los cambios en la agudeza visual corregida y no corregida, desde el momento previo a la cirugía LASIK, hasta los 12 meses posteriores al implante de ICRS. Así mismo, en la tabla 21 se exponen los resultados de todas las variables estudiadas antes del procedimiento LASIK, después del desarrollo de la ectasia post-LASIK y a los 12 meses tras el implante de ICRS.

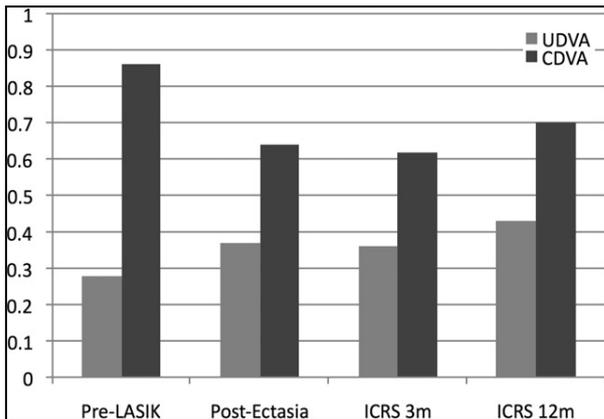


Figura 30: Evolución de la agudeza visual en pacientes con ectasia post-LASIK tratados con ICRS.

	Media	SD	Rango
<b>Pre-LASIK</b>			
Equivalente esférico (D)	-5.12	3.90	-15.25 to 2.50
CDVA (Decimal)	0.86	0.16	0.40 to 1.00
KM (D)	44.09	2.26	37.08 to 47.20
AST (D)	1.65	1.21	0.30 to 5.02
<b>Post-LASIK Ectasia</b>			
Equivalente esférico (D)	-2.34	2.06	-7.50 to 1.75
CDVA (Decimal)	0.64	0.22	0.15 to 1.00
Vision Change (Decimal)	-1.96	2.47	-8.00 to +2.00
KM (D)	43.87	3.88	35.65 to 53.70
AST (D)	3.69	3.33	0.06 to 18.18
<b>Post-ICRS</b>			
Equivalente esférico (D)	-2.20	3.65	-11.88 to 1.75
CDVA (Decimal)	0.70	0.23	0.15 to 1.00
Vision Change (Decimal)	+0.93	2.64	-5.00 to +6.00
KM (D)	43.75	4.45	35.00 to 55.75
AST (D)	3.05	1.89	0.41 to 9.73

Tabla 21: Evolución de las distintas variables analizadas en este estudio desde el momento previo al LASIK hasta los 12 meses posterior al implante de ICRS. SD, desviación estándar; D, dioptría; CDVA, agudeza visual corregida; KM, queratometría media.

En el presente estudio, los pacientes fueron clasificados tomando en cuenta la agudeza visual corregida, específicamente, el sistema de clasificación empleado fue el descrito previamente en este apartado. Se observó, que los pacientes clasificados como grado 1, presentaban una pérdida media de 1.71 líneas de visión corregida después del implante de ICRS. Por otra parte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a pérdida de líneas de visión corregida en los pacientes clasificados como grado 2 y grado 3 ( $p= 0.60$ ). En ambos grupos, se observó un incremento medio de una (1) línea de visión. El mejor resultado encontrado después del implante de ICRS en pacientes con ectasia post-LASIK fue observado en los pacientes clasificados como grado 4, es decir, aquellos con la peor visión antes de la cirugía. En estos casos, los pacientes presentaron un incremento medio de más de 2.89 líneas de visión corregida. De la misma manera, los pacientes que se beneficiaron más del implante de ICRS, fueron aquellos con la mayor pérdida de visión debido al proceso ectásico. Por otra parte, aquellos pacientes que no perdieron visión debido a la ectasia post-LASIK, presentaron una pérdida media de 2 líneas de visión después del implante de ICRS. En la figura 31, se representa la correlación entre los cambios de visión después del diagnóstico de ectasia post-LASIK y los cambios de visión después del implante de ICRS.

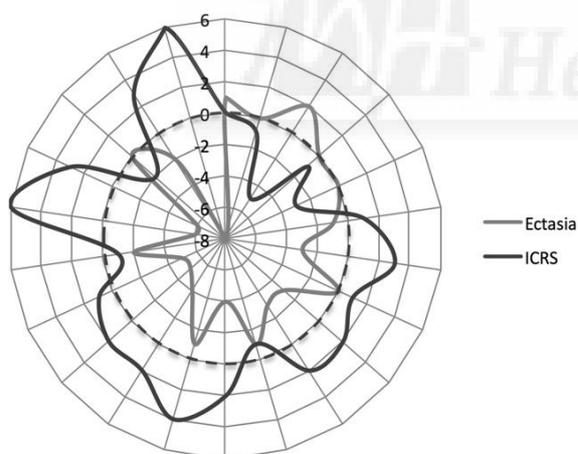


Figura 31: Cambios de línea de visión al momento del diagnóstico de la ectasia post-LASIK y después del implante de ICRS.

Por último, el análisis de probabilidades (Odds ratio) hacia un resultado favorable en aquellos pacientes que presentaban un cambio de -2.00 líneas de visión corregida debido a la ectasia post-LASIK, era de 18.33 (95% CI, 17.25-19.42). Esto quiere decir, que las probabilidades de ganar al menos una (1) línea de visión corregida después del implante de ICRS, era 18 veces mayor en aquellos casos que

perdían 2 o más líneas de visión corregida producto de la ectasia post-LASIK. Por otra parte, el riesgo de pérdida líneas de visión corregida después del implante de ICRS era 7.5 (95% CI, 6.42-8.58) veces mayor en aquellos casos que habían perdido un máximo de una (1) línea de visión corregida debido a la ectasia post-LASIK.

La ectasia post LASIK es una de las peores complicaciones que se puede presentar tras un procedimiento fotorefractivo con éxcimer laser. Los pacientes que se someten a LASIK presentan por lo general una buena agudeza visual corregida antes de la cirugía y pueden verse seriamente afectados al desarrollar esta patología. En muchos casos, la función visual puede quedar tan comprometida que el único tratamiento posible es la queratoplastia lamelar o penetrante. A partir de los resultados del presente estudio, queda demostrado que la mejor indicación de implante de ICRS es en aquellos pacientes con una importante pérdida de visión producto de la ectasia post-LASIK y en aquellos casos que presentan un serio compromiso de la función visual. Se pone de manifiesto que estos casos pueden beneficiarse claramente del implante de ICRS, con un importante incremento de la agudeza visual y además retrasando o evitando un procedimiento de queratoplastia. Por otra parte, los pacientes en los que no se deteriora la visión debido a la ectasia, presentan un riesgo significativo de pérdida de líneas de visión corregida después del implante de ICRS. Lo mismo ocurre con los pacientes clasificados como grado 1, es decir, aquellos con buena agudeza visual, en los cuales también se observa una pérdida de líneas de visión corregida después del implante de ICRS. Por lo tanto, en estos casos, el implante de ICRS no debe considerarse como una alternativa terapéutica eficaz debido a los pobres resultados que se consiguen en este grupo de pacientes.

A continuación se describen los principales hallazgos encontrados en los trabajos relacionados con el **segundo objetivo general**:

**I. Resultados clínicos del implante de ICRS en pacientes con queratocono tras largo periodos de seguimiento**

En el trabajo titulado: *Outcomes of intrastromal corneal ring segments for treatment of keratoconus: Five-year follow-up analysis*, fueron evaluados los resultados del implante de ICRS tras 5 años de seguimiento en pacientes con queratocono estable, es decir, sin cambios visuales, topográficos

o refractivos durante los 12 meses previos a la cirugía. Así mismo, se evaluaron los resultados de esta técnica quirúrgica tomando en cuenta la edad de los pacientes.

En este estudio se evaluaron 51 ojos de 35 pacientes con queratocono estable, con una edad media de  $29 \pm 8.84$ . El 70,6% de los casos fueron intervenidos mediante la técnica asistida con láser de femtosegundos y el 29,4% mediante la técnica manual. El periodo de seguimiento fue de 5 años en todos los casos.

En la tabla 22, se resumen los principales resultados visuales, refractivos y topográficos de este estudio. Pudimos observar, una mejoría estadísticamente significativa tanto de la agudeza visual no corregida como corregida, seis meses después del implante de ICRS ( $p < 0.05$ ). La mejora encontrada seis meses después de la cirugía en las variables visuales no sufrieron cambios significativos a lo largo de los 5 años de seguimiento ( $P > 0.30$ ). Existen varios artículos publicados en la literatura en los cuales se han analizado los resultados visuales del implante de ICRS en pacientes con queratocono y la mayoría de ellos reporta una mejoría de la visión después de la cirugía<sup>174;177;178;200</sup>. Adicionalmente, algunos autores que han llevado a cabo análisis de los resultados tras largos periodos de tiempo han encontrado estabilidad de la técnica quirúrgica al final del periodo de seguimiento<sup>173;174;226;227</sup>.

El mismo comportamiento fue observado en relación a los parámetros refractivos. Específicamente, encontramos una reducción estadísticamente significativa ( $p = 0.04$ ) del equivalente esférico, seis meses después del implante de ICRS, sin que se observaran cambios significativos ( $p = 0.57$ ) durante los cinco años subsiguientes. Una vez más, en los estudios llevados a cabo y en los que se ha evaluado el implante de segmentos tras largo periodos de tiempo, también han observado estabilidad de las variables refractivas<sup>173;174;226</sup>.

En relación a los cambios topográficos, encontramos una reducción estadísticamente significativa ( $p \leq 0.02$ ) tanto en la queratometría más plana, más curva y queratometría media (KM), seis meses después de la cirugía, sin cambios significativos a lo largo del periodo de seguimiento. En cuanto a la KM, observamos una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ) de 3.24 D seis meses después del implante de ICRS. Posteriormente, se observó una mínima regresión en la KM, menor a 1 D, entre los 6 meses y 5 años después del procedimiento quirúrgico. Cabe destacar que los cambios observados en la KM entre los 6 meses y 5 años no fueron estadísticamente significativos ( $p = 0.39$ ) (Figura 32). En los distintos estudios en los que se han analizado los cambios topográficos en pacientes con queratocono

tras el implante de ICRS, han reportado una mejora de las variables queratométricas inmediatamente después de la cirugía y que además estos cambios permanecen sin alteraciones significativas tras largos periodos de seguimiento<sup>173;174;177;200;226</sup>.

Esta mejora observada tanto en las variables visuales, refractivas y topográficas seis meses después del implante de ICRS y la consecuente estabilidad a lo largo de los cinco años de seguimiento, demuestran que los beneficios inducidos por el procedimiento quirúrgico en pacientes con queratocono estable, permanecen sin cambios significativos tras largo periodos de seguimiento.

<b>Media ± SD (Rango)</b>	<b>PRE</b>	<b>6M</b>	<b>5Y</b>	<b>p valor pre vs 6M</b>	<b>p valor 6M vs. 5Y</b>
UDVA (escala decimal)	0.22±0.19 (0.05 to 0.80)	0.45±0.26 (0.05 to 1.00)	0.35±0.28 (0.05 to 0.96)	=0.04	=0.31
Esfera (D)	-2.59 ±3.47 (-12.00 to 6.50)	-1.97±4.33 (-16.00 to 6.00)	-2.44±3.61 (-13.50 to 2.00)	=0.34	=0.95
Cyl (D)	-3.83 ± 2.85 (-10.00 to 0.00)	-2.77 ± 1.61 (-6.00 to 0.00)	-2.76 ± 1.71 (-8.00 to 0.00)	<0.01	=0.38
SE (D)	-4.52±3.57 (-15.00 to 2.75)	-3.36 ±4.50 (-18.50 to 4.13)	-3.82 ±3.84 (-15.50 to 1.00)	=0.04	=0.57
CDVA (escala decimal)	0.53±0.26 (0.05 to 1.00)	0.71 ± 0.27 (0.10 to 1.20)	0.68±0.27 (0.10 to 1.10)	<0.01	=0.15
K1 (D)	46.76 ±5.57 (36.35 to 65.89)	43.50 ±3.92 (36.54 to 51.01)	44.83 ±4.84 (35.00 to 61.67)	=0.02	=0.48
K2 (D)	50.39±6.9 (33.80 to 85.51)	47.38 ±4.70 (40.08 to 63.22)	48.02±5.25 (35.68 to 64.22)	<0.01	=0.38
KM (D)	48.64±5.50 (36.09 to 63.20)	45.40±4.12 (39.42 to 53.07)	46.37±4.90 (35.27 to 62.52)	<0.01	=0.39

Tabla 22: Variables visuales, refractivas y topográficas en pacientes con queratocono estable tratados con ICRS tras 5 años de seguimiento. SD: Desviación estándar. UDVA: Agudeza visual no corregida. CDVA: Agudeza visual corregida K1: queratometría más plana. K2: queratometría más curva. Km: queratometría media. Pre: Periodo preoperatorio. 6M: 6 meses. 5Y: 5 años

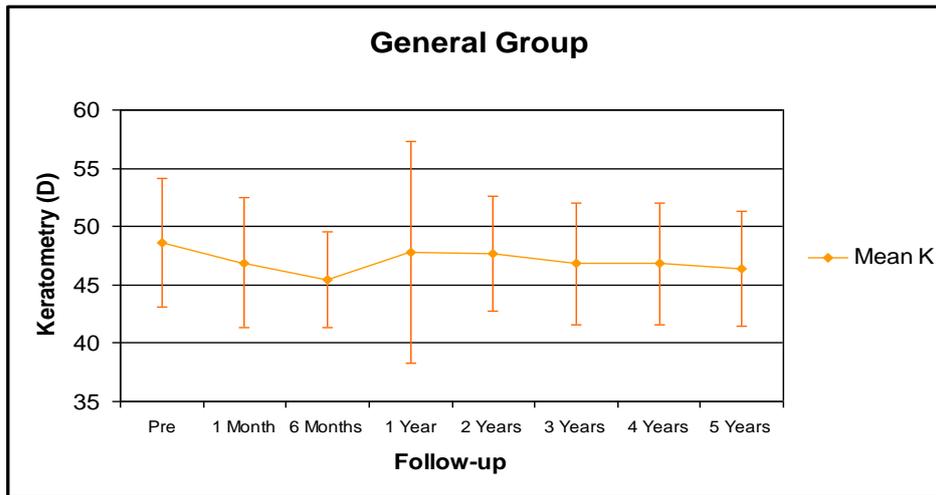


Figura 32: Cambios en la queratometría media en pacientes con queratocono estable tratados con ICRS tras 5 años de seguimiento.

En el presente estudio, también fueron analizados los cambios aberrométricos ocurridos en la superficie anterior de la córnea tras el implante de ICRS. En la tabla 23, se resumen los principales resultados encontrados. Pudimos observar que aun y cuando hubo una tendencia hacia mejores coeficientes aberrométricos tras la cirugía, estos cambios no fueron estadísticamente significativos a lo largo de los 5 años de estudio ( $p \geq 0.20$ ). En un trabajo previo llevado a cabo por nuestro equipo de investigación y en el cual fueron analizados los resultados aberrométricos tras esta cirugía, también se observó que el implante de ICRS no inducía un cambio significativo después del procedimiento<sup>222;225</sup>. A pesar de todo, el cambio más relevante fue encontrado en aquellas aberraciones que representan la simetría del sistema óptico, es decir, aberración comática y aberración coma-like, lo que indica que tras el implante de ICRS vamos a obtener un moldeamiento del tejido hacia una superficie corneal más regular.

Media $\pm$ SD (Rango)	PRE	6M	5Y	<i>p</i> valor pre vs 6M	<i>p</i> valor 6M vs 5Y
RMS-HOA	3.19 $\pm$ 1.56 (0.33 to 6.42)	2.55 $\pm$ 1.44 (0.75 to 7.15)	2.75 $\pm$ 1.59 (0.45 to 8.01)	=0.30	=0.30
RMS-COMA	2.77 $\pm$ 1.57 (0.04 to 5.80)	2.00 $\pm$ 1.43 (0.31 to 6.66)	2.07 $\pm$ 1.44 (0.07 to 6.68)	=0.20	=0.20
RMS-Coma Like	3.02 $\pm$ 1.54 (0.17 to 5.99)	2.33 $\pm$ 1.42 (0.58 to 6.84)	2.47 $\pm$ 1.47 (0.30 to 6.74)	=0.20	=0.30
RMS-Spherical Like	0.96 $\pm$ 0.44 (0.28 to 2.32)	0.96 $\pm$ 0.47 (0.45 to 2.13)	1.10 $\pm$ 0.79 (0.33 to 4.69)	=0.40	=0.20

Tabla 23: Cambios en las aberraciones corneales de alto orden en pacientes con queratocono implantados con ICRS tras 5 años de seguimiento. RMS: Root Mean Square. HOA: Altos ordenes. PRE: Periodo preoperatorio. 6M: 6 meses. 5Y: Cinco años.

Finalmente, en el presente estudio evaluamos la correlación que existía entre la edad y las variables estudiadas a lo largo del periodo de seguimiento. Como es bien conocido, el queratocono es una enfermedad progresiva que se caracteriza por diagnosticarse durante las primeras décadas de la vida<sup>228</sup>. Por tal motivo, nos propusimos evaluar si la edad del paciente al momento de la cirugía podría tener una repercusión en la estabilidad final del procedimiento. Para tal fin, se llevó a cabo un análisis de correlación entre la variable edad y los cambios observados en la queratometría media (KM) a lo largo del periodo de seguimiento. El coeficiente de correlación de Pearson mostró que no existía una correlación entre la variable edad y los cambios sucedidos en la KM a lo largo del estudio ( $p > 0.05$ ,  $r^2 = 0.001$ ) (Figura 33). Esto quiere decir que la estabilidad en el efecto de moldeamiento inducido por los ICRS se espera que permanezca sin cambios significativos tras largos periodos de tiempo independientemente de la edad que tenga el paciente al momento de la cirugía. En un estudio llevado a cabo por Torquetti y col. y en el cual fueron evaluados los resultados del implante de ICRS por grupo de edad, los autores también observaron que los resultados tras la cirugía no variaban significativamente cuando eran comparados entre los distintos grupos de edad que fueron analizados<sup>229</sup>.

Por último, debemos recordar que los pacientes incluidos en el presente estudio eran pacientes en los que se había confirmado la estabilidad visual, refractiva y topográfica por lo menos durante los 12 meses previos al implante de ICRS. Por lo tanto, los resultados observados indican que podemos esperar que los cambios encontrados inmediatamente tras el implante de ICRS permanezcan sin modificaciones significativas tras largos periodos de seguimiento en una población con queratocono estable. Sin embargo, lo que no podemos afirmar es que el implante de ICRS tenga la capacidad de detener la progresión de la enfermedad ya que para esto sería necesario evaluar la técnica quirúrgica en una población con la forma progresiva de la enfermedad.

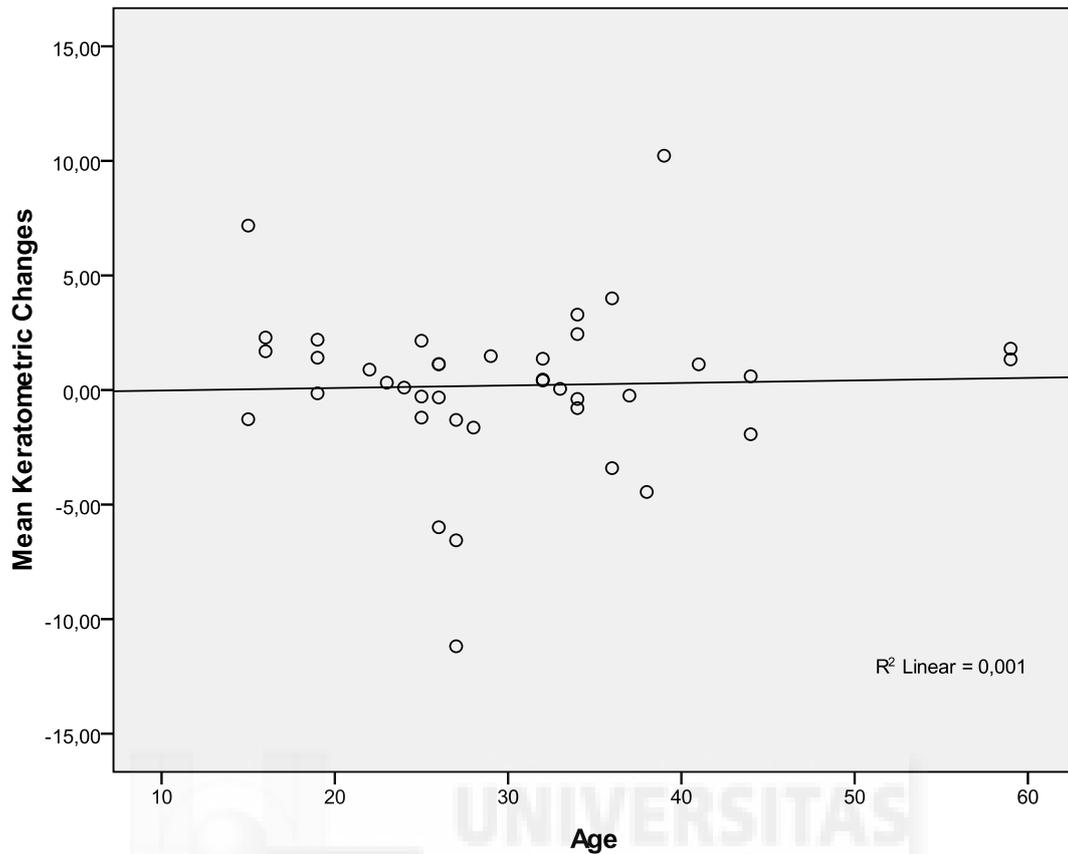


Figure 33: Relación entre los cambios ocurridos en la queratometría media y la edad del paciente.

Siguiendo la misma línea de investigación y tomando en cuenta los resultados observados en el estudio antes descrito, decidimos llevar a cabo un análisis para valorar el efecto a largo plazo del implante de ICRS en pacientes con la forma progresiva de la enfermedad. Los resultados de dicha investigación se encuentran incluidos dentro del siguiente trabajo: *Vega-Estrada A, Alió JL, Plaza-Puche A. Keratoconus progression following intrastromal corneal ring segments in young patients: five-year follow-up. Accepted for publication August 22, 2014.*

En este estudio fueron evaluados un total de 18 ojos de 15 pacientes con la forma progresiva de queratocono, 10 hombres y 5 mujeres, con edades comprendidas entre los 19 y 30 años (edad media de  $25.75 \pm 3.59$  años) y que fueron seguidos durante un periodo de 5 años posterior al implante de ICRS. En las tablas 24 y 25 se resumen las principales variables visuales y refractivas encontradas en este estudio.

Tabla 24. Resumen de las variables visuales tras el implante de ICRS en pacientes con la forma progresiva de la enfermedad									
Parámetro	Seguimiento						P-valor		
	Primera Visita (1st)	Pre	6 M	1 Y	3Y	5Y	1st - Pre	Pre - 6m	6m - 5Y
<b>UDVA</b> Media ± SD Rango	0.24 ± 0.28 (0.03 to 1.00)	0.19 ± 0.15 (0.02 to 0.50)	0.48 ± 0.27 (0.05 to 0.90)	0.38 ± 0.25 (0.10 to 0.90)	0.30 ± 0.29 (0.01 to 0.90)	0.31 ± 0.23 (0.05 to 0.72)	=.61	=.74	=.11
<b>CDVA</b> Mean ± SD Rango	0.59 ± 0.32 (0.10 to 1.20)	0.48 ± 0.22 (0.15 to 0.95)	0.68 ± 0.28 (0.05 to 1.00)	0.70 ± 0.23 (0.30 to 1.00)	0.60 ± 0.27 (0.20 to 1.00)	0.63 ± 0.24 (0.24 to 1.00)	=.55	=.28	=.23

UDVA= Agudeza visual no corregida (escala decimal); CDVA= Agudeza visual corregida (escala decimal); SD= Desviación estándar . Pre= Visita preoperatoria. m: Meses. Y: Año.



Tabla 25. Resultados refractivos tras el implante de ICRS									
Parámetros	Seguimiento						P-valor		
	Primera Visita (1st)	Pre	6M	1 Y	3Y	5Y	1st - Pre	Pre- 6m	Pre - 1Y
<b>Sph (D)</b> Media ± SD Rango	-2.78 ± 3.70 (-12.00 to 0.50)	-3.96 ± 4.44 (-12.00 to 0.50)	-0.72 ± 1.36 (-3.00 to 1.25)	-0.82 ± 2.38 (-6.00 to 3.25)	-2.26 ± 2.90 (-8.00 to 2.00)	-2.42 ± 1.59 (-10.50 to 1.50)	=.09	=.10	=.12
<b>Cyl (D)</b> Media ± SD Rango	-3.13 ± 2.04 (-7.00 to 0.00)	-4.51 ± 2.01 (-9.50 to -1.50)	-2.93 ± 1.19 (-5.00 to -1.00)	-4.12 ± 2.11 (-8.50 to 0.00)	-3.78 ± 1.44 (-6.25 to -2.00)	-4.34 ± 1.57 (-7.75 to 2.25)	=.02	=.05	=.51
<b>SE (D)</b> Media ± SD Rango	-4.35 ± 4.13 (-15.50 to -1.00)	-6.21 ± 4.89 (-15.00 to -1.25)	-2.10 ± 1.37 (-5.00 to -0.50)	-2.87 ± 2.38 (-8.00 to 0.00)	-4.16 ± 3.01 (-9.50 to 0.50)	-4.79 ± 3.35 (-12.0 to 0.75)	=.11	=.03	=.04

Sph= Esfera; Cyl= Cilindro; SE= Equivalente esférico; D= Dioptrías. SD= Desviación estándar; Pre= Visita preoperatoria. m: Meses. Y: Año.

Pudimos observar una disminución tanto de la agudeza visual no corregida (UDVA), así como, de la agudeza visual corregida (CDVA), durante los 6 meses previos al implante de ICRS, lo que confirma la naturaleza progresiva de los casos que estábamos analizando. Por el contrario, durante el periodo postoperatorio, se observó una mejoría de ambas variables visuales (UDVA y CDVA), 6 meses después del implante de ICRS. Sin embargo, entre los 6 meses y los 5 años, encontramos una reducción hacia niveles similares a los encontrados en el periodo preoperatorio.

El mismo comportamiento fue observado en las variables refractivas. Durante el periodo preoperatorio, encontramos un incremento de la esfera, el cilindro y el equivalente esférico, lo que habla de la naturaleza progresiva de los casos evaluados. Posteriormente, 6 meses después de la cirugía, se observa una mejora de todas las variables refractivas, las cuales van regresando o empeorando de manera progresiva a lo largo del periodo de seguimiento (Figura 34).

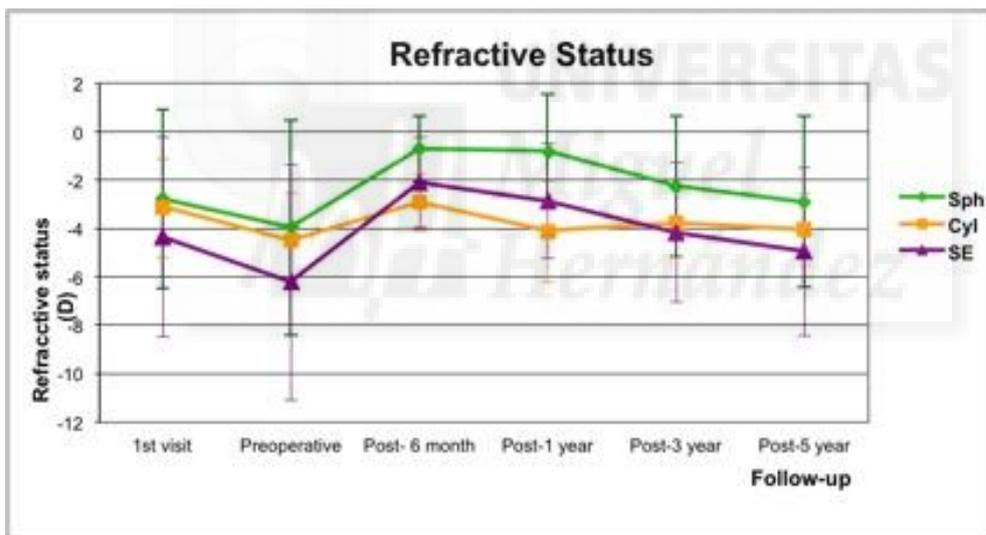


Figura 34: Evolución de las variables refractivas a lo largo del periodo de seguimiento. Sph, esfera; cyl, cilindro; SE, equivalente esférico.

Finalmente, en la tabla 26 se resumen los cambios queratométricos encontrados en este estudio.

Parámetros	Seguimiento						1st - Pre	Pre-6m	6m-5Y
	1st Visita	Pre	6M	1 Y	3Y	5Y			
<b>K1 (D)</b> Media ± SD Rango	45.36 ± 2.67 (40.37 to 50.36)	47.64 ± 4.80 (41.64 to 59.11)	43.90 ± 2.07 (40.91 to 46.93)	46.86 ± 5.27 (40.63 to 60.88)	46.15 ± 4.40 (40.54 to 56.08)	47.60 ± 5.90 (39.60 to 61.67)	=.01	=.04	=.04
<b>K2 (D)</b> Media ± SD Rango	49.21 ± 3.84 (41.75 to 55.90)	53.03 ± 5.03 (45.38 to 61.40)	48.05 ± 3.24 (42.23 to 53.84)	51.36 ± 6.00 (42.24 to 62.07)	50.76 ± 5.02 (42.55 to 61.12)	51.19 ± 6.18 (41.80 to 64.22)	<.01	<.01	=.08
<b>K media (D)</b> Media ± SD Rango	47.25 ± 3.05 (41.06 to 50.90)	50.42 ± 4.67 (43.51 to 59.33)	45.94 ± 2.61 (41.58 to 50.39)	49.08 ± 5.50 (41.57 to 61.80)	48.98 ± 4.88 (41.60 to 58.67)	49.30 ± 5.97 (40.70 to 62.52)	<.01	<.01	=.08

Tabla 26: Evolución de las lecturas queratométricas a lo largo del periodo de seguimiento.

Pudimos observar un incremento significativo de 3,17 dioptrías en los valores de queratometría media cuando comparamos la primera visita y la visita preoperatoria ( $p < 0.01$ ). Lo mismo ocurrió tanto con la queratometría del meridiano más plano (K1), como la del meridiano más curvo (K2) ( $p < 0.01$ ), confirmando una vez más la naturaleza progresiva de los casos bajo análisis. Posterior a los 6 meses del implante de ICRS, encontramos una disminución estadísticamente significativa de 4,40 D en la queratometría media ( $p < 0.01$ ). En esta etapa del seguimiento, lo mismo fue observado en las otras lecturas queratométricas ( $p < 0.01$ ). A pesar de la significativa reducción en los valores de la queratometría a los 6 meses, existe un importante cambio de dicho efecto a lo largo del período de seguimiento, donde se observa una regresión de 3,36 D en la KM entre la visita de los 6 meses y la última evaluación a los 5 años (Figura 35).

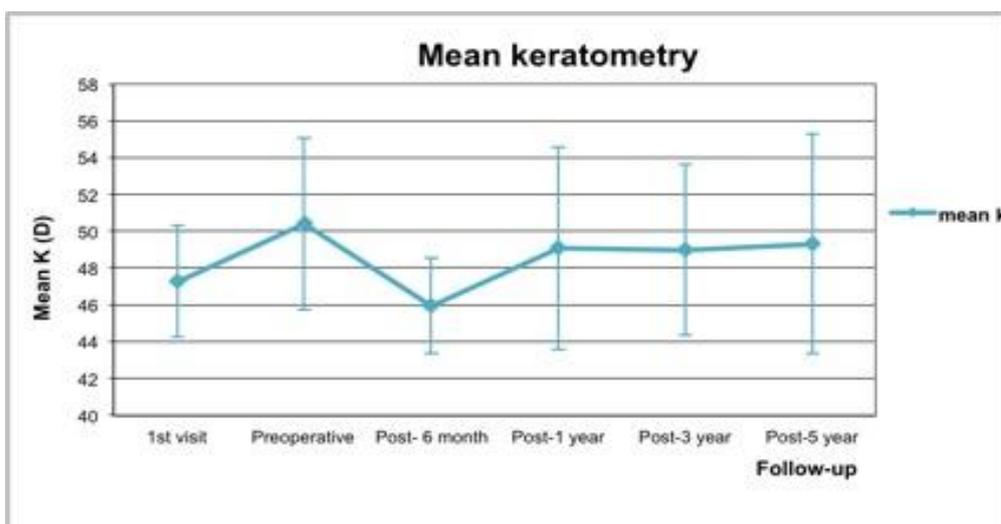


Figura 35: Evolución de la queratometría media (mean K) a lo largo del periodo de seguimiento.

En este estudio, se evaluaron los resultados del implante de ICRS en una población de pacientes en los cuales se demostró la progresión clínica de la enfermedad. Como ya se ha debatido anteriormente, el queratocono es una enfermedad que se diagnostica frecuentemente en la pubertad y que suele presentar un patrón progresivo hasta la tercera década de la vida<sup>1</sup>. Por esta razón, en el presente estudio se incluyeron solo pacientes que tuvieran menos de 30 años de edad. Aun cuando es un hecho establecido que el queratocono es una enfermedad progresiva, como determinar dicha progresión y que variables se deben tener en cuenta para evaluar la progresión no es una tarea sencilla. En este caso, la progresión de los casos estudiados se determinó mediante el análisis de los cambios que acontecían por lo menos seis meses antes del implante de ICRS en las distintas variables visuales, refractivas y topográficas. Durante este periodo, observamos un incremento de más de 1 D en la esfera, el cilindro y el equivalente esférico; así mismo, encontramos un incremento de más de 3 D en la queratometría media. Estos cambios refractivos y topográficos se correlacionaban además con la disminución de las variables visuales que fueron encontradas antes de la cirugía, lo que confirmaba la naturaleza progresiva de los casos que estábamos analizando.

Por otra parte, seis meses después del implante de ICRS, tanto las variables visuales, refractivas, como las topográficas, presentan una mejora significativa. Estos resultados se correlacionan con los distintos estudios publicados en la literatura científica en los que se demuestra el beneficio que induce el implante de ICRS en pacientes con queratocono<sup>172;173;177;178;190</sup>. Ahora bien, este beneficio que se consigue a los seis meses posterior al implante de ICRS, se pierde casi por completo a los 5 años, como se puede confirmar al observar la importante regresión que se presenta en las variables analizadas. Esto sugiere, que el efecto positivo que se consigue tras el procedimiento quirúrgico es un efecto temporal que no persiste tras largos periodos de seguimiento en pacientes en los que existe evidencia clínica de progresión de la enfermedad. Existen algunos estudios publicados en la literatura científica en los que se reporta estabilidad de los resultados tras largos periodos de seguimiento en pacientes con queratocono tratados con ICRS<sup>173-175;226;227</sup>. Sin embargo, los autores de estos trabajos no distinguen entre casos estables o progresivos, o solo incluyen casos con queratocono estable. De hecho, en el trabajo descrito previamente en esta tesis doctoral,<sup>175</sup> fueron evaluados solo los casos con la forma

estable de la enfermedad y encontramos que en estos pacientes los resultados obtenidos a corto plazo tras el implante de ICRS permanecen sin cambios significativos tras largos periodos de seguimiento.

Por lo tanto, si analizamos los resultados de los dos trabajos que se llevaron a cabo tras 5 años de seguimiento, debemos considerar que el efecto del implante de ICRS va a depender de la estabilidad o progresión que presenten los casos al momento del procedimiento quirúrgico. Por un lado, tendremos aquellos pacientes en los que se ha documentado la estabilidad de la enfermedad y en los que se espera que el beneficio obtenido inmediatamente después del procedimiento permanezca inalterado tras largos periodos de seguimiento. Mientras que en los pacientes en los cuales exista evidencia clínica de progresión de la enfermedad, el efecto positivo que se consigue a corto plazo, se espera que desaparezca en el transcurso del tiempo.

La estabilidad mecánica de la córnea está determinada principalmente por la estructura de las fibras de colágeno y su configuración espacial, la cual es ortogonal en pacientes normales. Sin embargo, este equilibrio geométrico se pierde en pacientes con queratocono, lo que trae como consecuencia alteraciones biomecánicas que son las responsables de la inestabilidad y debilidad del tejido<sup>171</sup>. Hasta la fecha, la única técnica quirúrgica que ha demostrado científicamente detener la progresión del queratocono es el cross-linking del colágeno corneal (CXL) mediado por riboflavina y luz ultravioleta<sup>160</sup>. El CXL incrementa la rigidez del tejido corneal mediante una reacción fotoquímica que induce la creación de enlaces covalentes entre las fibras de colágeno corneal<sup>160</sup>. Por otra parte, los ICRS actúan como elementos espaciadores entre las fibras de colágeno, lo que induce un efecto de acortamiento de arco que genera un aplanamiento en la zona central del tejido con la consecuente regularización de la superficie corneal<sup>168</sup>. No obstante, este mecanismo de acción no provoca alteraciones significativas en la biomecánica del tejido corneal tal y como lo han reportado algunos autores<sup>230</sup>.

Por lo antes expuesto y teniendo en cuenta los resultados del presente estudio, el implante de ICRS no proporciona el efecto necesario para detener la naturaleza evolutiva del queratocono en aquellos pacientes en los cuales existe evidencia clínica de progresión de la enfermedad.

A pesar de todo, cabe destacar que los resultados de esta investigación deben ser interpretados con sumo cuidado debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y al limitado número de pacientes

incluidos en la cohorte, por lo que es necesario llevar a cabo estudios con un mayor número de pacientes para confirmar los resultados encontrados en el presente trabajo de investigación.



## CONCLUSIONES

1. Los segmentos de anillo corneales intraestromales (ICRS), proporcionan una mejoría de las características morfológicas de la córnea en pacientes con queratocono y ectasia post-LASIK con el consecuente beneficio visual, refractivo y topográfico.
2. Los sistemas de clasificación propuestos, tanto para el queratocono como para la ectasia post-LASIK y que en ambos casos se fundamentan en la limitación visual del paciente, representan de manera consistente el grado de severidad de la enfermedad.
3. Dichos sistemas de clasificación, permiten llevar a cabo un análisis objetivo y veraz de los resultados que se obtienen tras la aplicación de las distintas alternativas terapéuticas que existen para la patología ectásica corneal.
4. A pesar de que el queratocono y la ectasia post-LASIK son dos enfermedades que difieren desde el punto de vista de su origen, ambas patologías van a presentar un patrón de respuesta similar al tratamiento con ICRS.
5. Los pacientes con queratocono que más se benefician del implante de ICRS son aquellos en los que existe una severa limitación visual en el momento del procedimiento quirúrgico.
6. El implante de ICRS no debe ser considerado una alternativa apropiada en aquellos pacientes con queratocono en los que exista una buena agudeza visual corregida debido al riesgo de pérdida de visión que se presenta en estos casos.
7. Existe una clara tendencia a obtener una disminución de las aberraciones corneales de alto orden en pacientes con queratocono, posterior al implante de ICRS, con la consecuente regularización de la superficie anterior del tejido.
8. Los pacientes que se someten a LASIK y en los cuales se remueve una mayor cantidad de estroma durante el procedimiento quirúrgico, son aquellos que, al desarrollar la ectasia post-LASIK, tienen un peor pronóstico desde el punto de vista visual y refractivo.

9. El factor que representa de manera más fiable el riesgo de desarrollar ectasia post-LASIK después de un procedimiento de fotoablación corneal es la cantidad de tejido que se remueve durante el acto quirúrgico y no la cantidad de tejido residual después del mismo.
10. Los casos de ectasia post-LASIK en los cuales se obtiene el mejor resultado tras el implante de ICRS, son aquellos en los que existe un serio compromiso de la función visual del paciente.
11. Los pacientes con ectasia post-LASIK y buena función visual no deben ser considerados como candidatos para el implante de ICRS debido al mal pronóstico visual y refractivo que se presenta en estos casos.
12. La estabilidad a largo plazo de los resultados obtenidos tras el implante de ICRS en pacientes con queratocono va a depender de la forma evolutiva que presente la enfermedad en el momento del procedimiento quirúrgico.
13. El beneficio obtenido después del implante de ICRS, se mantendrá sin cambios significativos a lo largo del tiempo, en pacientes en los cuales se haya demostrado previamente la estabilidad del queratocono.
14. Los resultados a largo plazo observados tras el procedimiento quirúrgico en pacientes con queratocono **estable** van a permanecer inalterados independientemente de la edad del paciente.
15. Queda demostrado que, tras largos periodos de seguimiento, existe una importante regresión del efecto obtenido inmediatamente después del implante de ICRS en aquellos pacientes con características clínicas de **progresión** del queratocono y menores de 30 años de edad.
16. Basados en los resultados obtenidos a largo plazo, los ICRS no tienen la capacidad de detener la naturaleza progresiva del queratocono en pacientes jóvenes.

## REFERENCIAS

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297-319.
2. Tan DT, Por YM. Current treatment options for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol* 2007;18:284-9.
3. Dupps WJ, Jr. Biomechanical modeling of corneal ectasia. *J Refract Surg* 2005;21:186-90.
4. Grzybowski A, McGhee CN. The early history of keratoconus prior to Nottingham's landmark 1854 treatise on conical córnea: a review. *Clin Exp Optom* 2013;96:140-5.
5. CASTROVIEJO R. Keratoplasty for the Treatment of Keratoconus. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1948;46:127-53.
6. Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol Suppl* 1986;178:1-64.
7. Pouliquen Y, Forman MR, Giraud JP. [Evaluation of the rapidity of progression of keratoconus by a study of the relationship between age when first detected and age at operation (author's transl)]. *J Fr Ophtalmol* 1981;4:219-21.
8. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986;101:267-73.
9. Tuft SJ, Fitzke FW, Buckley RJ. Myopia following penetrating keratoplasty for keratoconus. *Br J Ophthalmol* 1992;76:642-5.
10. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2537-46.

11. Owens H, Gamble G. A profile of keratoconus in New Zealand. *Córnea* 2003;22:122-5.
12. Lee LR, Hirst LW, Readshaw G. Clinical detection of unilateral keratoconus. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995;23:129-33.
13. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:2537-46.
14. Street DA, Vinokur ET, Waring GO, III, et al. Lack of association between keratoconus, mitral valve prolapse, and joint hypermobility. *Ophthalmology* 1991;98:170-6.
15. Fatima T, Acharya MC, Mathur U, Barua P. Demographic profile and visual rehabilitation of patients with keratoconus attending contact lens clinic at a tertiary eye care centre. *Cont Lens Anterior Eye* 2010;33:19-22.
16. Amsler M. [Some data on the problem of keratoconus]. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1961;129:331-54.
17. Hammerstein W. [Keratoconus concurrent in identical twins]. *Ophthalmologica* 1972;165:449-52.
18. Laqua H. [Hereditary diseases in keratoconus]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1971;159:609-18.
19. Jonas JB, Nangia V, Matin A, et al. Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study. *Am J Ophthalmol* 2009;148:760-5.
20. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye (Lond)* 2000;14 ( Pt 4):625-8.

21. Nielsen K, Hjortdal J, Aagaard NE, Ehlers N. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:890-2.
22. Assiri AA, Yousuf BI, Quantock AJ, Murphy PJ. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1403-6.
23. Kuming BS, Joffe L. Ehlers-Danlos syndrome associated with keratoconus. A case report. *S Afr Med J* 1977;52:403-5.
24. McDermott ML, Holladay J, Liu D, et al. Corneal topography in Ehlers-Danlos syndrome. *J Cataract Refract Surg* 1998;24:1212-5.
25. Robertson I. Keratoconus and the Ehlers-Danlos syndrome: a new aspect of keratoconus. *Med J Aust* 1975;1:571-3.
26. Maumenee IH. The eye in the Marfan syndrome. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:684-733.
27. Beckh U, Schonherr U, Naumann GO. [Autosomal dominant keratoconus as the chief ocular symptom in Lobstein osteogenesis imperfecta tarda]. *Klin Monbl Augenheilkd* 1995;206:268-72.
28. Greenfield G, Stein R, Romano A, Goodman RM. Blue sclerae and keratoconus: key features of a distinct heritable disorder of connective tissue. *Clin Genet* 1973;4:8-16.
29. Lichter H, Loya N, Sagie A, et al. Keratoconus and mitral valve prolapse. *Am J Ophthalmol* 2000;129:667-8.
30. Sharif KW, Casey TA, Coltart J. Prevalence of mitral valve prolapse in keratoconus patients. *J R Soc Med* 1992;85:446-8.

31. Elder MJ. Leber congenital amaurosis and its association with keratoconus and keratoglobus. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31:38-40.
32. Stoiber J, Muss WH, Ruckhofer J, et al. Recurrent keratoconus in a patient with Leber congenital amaurosis. *Córnea* 2000;19:395-8.
33. Darlington JK, Mannis MJ, Segal WA. Anterior keratoconus associated with unilateral córnea guttata. *Córnea* 2001;20:881-4.
34. Javadi MA, Rafee'i AB, Kamalian N, et al. Concomitant keratoconus and macular corneal dystrophy. *Córnea* 2004;23:508-12.
35. Wollensak G, Green WR, Temprano J. Keratoconus associated with corneal granular dystrophy in a patient of Italian origin. *Córnea* 2002;21:121-2.
36. Vajpayee RB, Snibson GR, Taylor HR. Association of keratoconus with granular corneal dystrophy. *Aust N Z J Ophthalmol* 1996;24:369-71.
37. Mitsui M, Sakimoto T, Sawa M, Katami M. Familial case of keratoconus with corneal granular dystrophy. *Jpn J Ophthalmol* 1998;42:385-8.
38. Gasset AR, Zimmerman TJ. Posterior polymorphous dystrophy associated with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1974;78:535-7.
39. Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi O, et al. Confocal microscopy identification of keratoconus associated with posterior polymorphous corneal dystrophy. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:318-21.
40. Driver PJ, Reed JW, Davis RM. Familial cases of keratoconus associated with posterior polymorphous dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:256-7.

41. CULLEN JF, BUTLER HG. MONGOLISM (DOWN'S SYNDROME) AND KERATOCONUS. Br J Ophthalmol 1963;47:321-30.
42. Pierse D, Eustace P. Acute keratoconus in mongols. Br J Ophthalmol 1971;55:50-4.
43. Slusher MM, Laibson PR, Mulberger RD. Acute keratoconus in Down's syndrome. Am J Ophthalmol 1968;66:1137-43.
44. Kenyon KR, Kidwell EJ. Corneal hydrops and keratoconus associated with mongolism. Arch Ophthalmol 1976;94:494-5.
45. Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. Arch Ophthalmol 1990;108:365-71.
46. Rabinowitz YS, Maumenee IH, Lundergan MK, et al. Molecular genetic analysis in autosomal dominant keratoconus. Cornea 1992;11:302-8.
47. Redmond KB. The role of heredity in keratoconus. Trans Ophthalmol Soc Aust 1968;27:52-4.
48. Falls HF, Allen AW. Dominantly inherited keratoconus. J Genet Hum 1969;17:317-24.
49. Forstot SL, Goldstein JH, Damiano RE, Dukes DK. Familial keratoconus. Am J Ophthalmol 1988;105:92-3.
50. Levy D, Hutchings H, Rouland JF, et al. Videokeratographic anomalies in familial keratoconus. Ophthalmology 2004;111:867-74.
51. Hamilton JB. THE SIGNIFICANCE OF HEREDITY IN OPHTHALMOLOGY. PRELIMINARY SURVEY OF HEREDITARY EYE DISEASES IN TASMANIA. Br J Ophthalmol 1938;22:129-48.

52. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, et al. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology* 1994;101:439-47.
53. Edwards M, McGhee CN, Dean S. The genetics of keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2001;29:345-51.
54. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JI, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet* 2000;93:403-9.
55. Gonzalez V, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in parents of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1413-4.
56. Akin C, Allart JF, Rouland JF. [Unilateral keratoconus and mirror image in a pair of monozygotic twins]. *J Fr Ophtalmol* 2007;30:899-902.
57. Bechara SJ, Waring GO, III, Insler MS. Keratoconus in two pairs of identical twins. *Córnea* 1996;15:90-3.
58. Woillez M, Razemon P, Constantinides G. [A recent case of keratoconus in univitelline twins]. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1976;76:279-81.
59. Zadnik K, Mannis MJ, Johnson CA. An analysis of contrast sensitivity in identical twins with keratoconus. *Córnea* 1984;3:99-103.
60. Etzine S. Conical córnea in identical twins. *S Afr Med J* 1954;28:154-5.
61. FRANCESCHETTI A, Lisch K, Klein D. [2 Pairs of identical twins with concordant keratoconus]. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild* 1958;133:15-30.
62. Harrison RJ, Klouda PT, Easty DL, et al. Association between keratoconus and atopy. *Br J Ophthalmol* 1989;73:816-22.

63. McMahon TT, Shin JA, Newlin A, et al. Discordance for keratoconus in two pairs of monozygotic twins. *Córnea* 1999;18:444-51.
64. Kim SH, Mok JW, 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;14:2109-16.
65. Stabuc-Silih M, Ravnik-Glavac M, Glavac D, et al. Polymorphisms in COL4A3 and COL4A4 genes associated with keratoconus. *Mol Vis* 2009;15:2848-60.
66. Heon E, Greenberg A, Kopp KK, et al. VSX1: a gene for posterior polymorphous dystrophy and keratoconus. *Hum Mol Genet* 2002;11:1029-36.
67. Udar N, Atilano SR, Brown DJ, et al. SOD1: a candidate gene for keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3345-51.
68. Li X, Rabinowitz YS, Tang YG, et al. Two-stage genome-wide linkage scan in keratoconus sib pair families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3791-5.
69. Nielsen K, Birkenkamp-Demtroder K, Ehlers N, Orntoft TF. Identification of differentially expressed genes in keratoconus epithelium analyzed on microarrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2466-76.
70. Tang YG, Rabinowitz YS, Taylor KD, et al. Genomewide linkage scan in a multigeneration Caucasian pedigree identifies a novel locus for keratoconus on chromosome 5q14.3-q21.1. *Genet Med* 2005;7:397-405.
71. Rabinowitz YS, Dong L, Wistow G. Gene expression profile studies of human keratoconus córnea for NEIBank: a novel córnea-expressed gene and the absence of transcripts for aquaporin 5. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1239-46.

72. Fullerton J, Paprocki P, Foote S, et al. Identity-by-descent approach to gene localisation in eight individuals affected by keratoconus from north-west Tasmania, Australia. *Hum Genet* 2002;110:462-70.
73. Tynnismaa H, Sistonen P, Tuupanen S, et al. A locus for autosomal dominant keratoconus: linkage to 16q22.3-q23.1 in Finnish families. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:3160-4.
74. Brancati F, Valente EM, Sarkozy A, et al. A locus for autosomal dominant keratoconus maps to human chromosome 3p14-q13. *J Med Genet* 2004;41:188-92.
75. Czugała M, Karolak JA, Nowak DM, et al. Novel mutation and three other sequence variants segregating with phenotype at keratoconus 13q32 susceptibility locus. *Eur J Hum Genet* 2012;20:389-97.
76. Hutchings H, Ginisty H, Le GM, et al. Identification of a new locus for isolated familial keratoconus at 2p24. *J Med Genet* 2005;42:88-94.
77. Bisceglia L, De BP, Pizzicoli C, et al. Linkage analysis in keratoconus: replication of locus 5q21.2 and identification of other suggestive Loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:1081-6.
78. Liskova P, Hysi PG, Waseem N, et al. Evidence for keratoconus susceptibility locus on chromosome 14: a genome-wide linkage screen using single-nucleotide polymorphism markers. *Arch Ophthalmol* 2010;128:1191-5.
79. Burdon KP, Coster DJ, Charlesworth JC, et al. Apparent autosomal dominant keratoconus in a large Australian pedigree accounted for by digenic inheritance of two novel loci. *Hum Genet* 2008;124:379-86.

80. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens* 2007;33:265-71.
81. Wilson SE, He YG, Weng J, 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;62:325-7.
82. Cristina KM, Brown DJ. The cascade hypothesis of keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye* 2003;26:139-46.
83. Pouliquen Y. Doyne lecture keratoconus. *Eye (Lond)* 1987;1 ( Pt 1):1-14.
84. Patey A, Savoldelli M, Pouliquen Y. Keratoconus and normal cornea: a comparative study of the collagenous fibers of the corneal stroma by image analysis. *Cornea* 1984;3:119-24.
85. Dawson DG, Grossniklaus HE, McCarey BE, Edelhauser HF. Biomechanical and wound healing characteristics of corneas after excimer laser keratorefractive surgery: is there a difference between advanced surface ablation and sub-Bowman's keratomileusis? *J Refract Surg* 2008;24:S90-S96.
86. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:1948-56.
87. McMonnies CW, Schief WK. Biomechanically coupled curvature transfer in normal and keratoconus corneal collagen. *Eye Contact Lens* 2006;32:51-62.
88. Copeman PW. Eczema and keratoconus. *Br Med J* 1965;2:977-9.
89. Davies PD, Lobascher D, Menon JA, et al. Immunological studies in keratoconus. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1976;96:173-8.

90. Rahi A, Davies P, Ruben M, et al. Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br J Ophthalmol* 1977;61:761-4.
91. Gasset AR, Hinson WA, Frias JL. Keratoconus and atopic diseases. *Ann Ophthalmol* 1978;10:991-4.
92. Dursun D, Piniella AM, Pflugfelder SC. Pseudokeratoconus caused by rosacea. *Córnea* 2001;20:668-9.
93. Stoesser F, Levy D, Moalic S, Colin J. [Pseudokeratoconus and ocular rosacea]. *J Fr Ophtalmol* 2004;27:278-84.
94. Donnenfeld ED, Perry HD, Gibraltar RP, et al. Keratoconus associated with floppy eyelid syndrome. *Ophthalmology* 1991;98:1674-8.
95. Culbertson WW, Tseng SC. Corneal disorders in floppy eyelid syndrome. *Córnea* 1994;13:33-42.
96. Bureau J, Fabre EJ, Hecquet C, et al. Modification of prostaglandin E2 and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts, associated with an increase of interleukin 1 alpha receptor number. *C R Acad Sci III* 1993;316:425-30.
97. Kenney MC, Chwa M, Atilano SR, et al. Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus córneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:823-32.
98. Lema I, Duran JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2005;112:654-9.
99. Lema I, Sobrino T, Duran JA, et al. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol* 2009;93:820-4.

100. Raizman MB, Rothman JS, Maroun F, Rand WM. Effect of eye rubbing on signs and symptoms of allergic conjunctivitis in cat-sensitive individuals. *Ophthalmology* 2000;107:2158-61.
101. Bron AJ. The architecture of the corneal stroma. *Br J Ophthalmol* 2001;85:379-81.
102. Dupps WJ, Jr. Biomechanical modeling of corneal ectasia. *J Refract Surg* 2005;21:186-90.
103. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1998;14:312-7.
104. Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1796-802.
105. Randleman JB, Russell B, Ward MA, et al. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology* 2003;110:267-75.
106. Alio JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg* 2006;22:539-45.
107. Rao SN, Epstein RJ. Early onset ectasia following laser in situ keratomileusis: case report and literature review. *J Refract Surg* 2002;18:177-84.
108. Geggel HS, Talley AR. Delayed onset keratectasia following laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 1999;25:582-6.
109. Lifshitz T, Levy J, Klemperer I, Levinger S. Late bilateral keratectasia after LASIK in a low myopic patient. *J Refract Surg* 2005;21:494-6.
110. Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology* 2008;115:37-50.

111. Guirao A. Theoretical elastic response of the córnea to refractive surgery: risk factors for keratectasia. *J Refract Surg* 2005;21:176-85.
112. Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T, et al. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in córneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:279-83.
113. Tan B, Chen YL, Baker K, et al. Simulation of realistic retinoscopic measurement. *Opt Express* 2007;15:2753-61.
114. Ambrosio R, Jr., Klyce SD, Wilson SE. Corneal topographic and pachymetric screening of keratorefractive patients. *J Refract Surg* 2003;19:24-9.
115. Alio JL, Pinero DP, Aleson A, et al. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:552-68.
116. Emre S, Doganay S, Yologlu S. Evaluation of anterior segment parameters in keratoconic eyes measured with the Pentacam system. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1708-12.
117. Pinero DP, Nieto JC, Lopez-Miguel A. Characterization of corneal structure in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:2167-83.
118. Ambrosio R, Jr., Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic índices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:1851-9.
119. Ambrosio R, Jr., Caiado AL, Guerra FP, et al. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *J Refract Surg* 2011;27:753-8.

120. Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5546-55.
121. Roberts C. Characterization of the inherent error in a spherically-biased corneal topography system in mapping a radially aspheric surface. *J Refract Corneal Surg* 1994;10:103-11.
122. Mattioli R, Tripoli NK. Corneal geometry reconstruction with the Keratron videokeratographer. *Optom Vis Sci* 1997;74:881-94.
123. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, et al. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol* 1996;80:610-6.
124. 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.
125. Lim L, Wei RH, Chan WK, Tan DT. Evaluation of keratoconus in Asians: role of Orbscan II and Tomey TMS-2 corneal topography. *Am J Ophthalmol* 2007;143:390-400.
126. Li X, Rabinowitz YS, Rasheed K, Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology* 2004;111:440-6.
127. Abad JC, Rubinfeld RS, Del VM, et al. Vertical D: a novel topographic pattern in some keratoconus suspects. *Ophthalmology* 2007;114:1020-6.
128. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2749-57.
129. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK. Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Arch Ophthalmol* 1995;113:870-4.

130. Holladay JT. Corneal topography using the Holladay Diagnostic Summary. J Cataract Refract Surg 1997;23:209-21.
131. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. J Refract Surg 1995;11:371-9.
132. Wilson SE, Klyce SD. Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. Ophthalmology 1994;101:147-52.
133. Wilson SE, Klyce SD. Advances in the analysis of corneal topography. Surv Ophthalmol 1991;35:269-77.
134. Doughty MJ, Jonuscheit S. An assessment of regional differences in corneal thickness in normal human eyes, using the Orbscan II or ultrasound pachymetry. Optometry 2007;78:181-90.
135. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? Br J Ophthalmol 2007;91:551-7.
136. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. J Cataract Refract Surg 2005;31:156-62.
137. Nash IS, Greene PR, Foster CS. Comparison of mechanical properties of keratoconus and normal corneas. Exp Eye Res 1982;35:413-24.
138. Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. Exp Eye Res 1980;31:435-41.
139. Moreno-Montanes J, Maldonado MJ, Garcia N, et al. Reproducibility and clinical relevance of the ocular response analyzer in nonoperated eyes: corneal biomechanical and tonometric implications. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008;49:968-74.

140. Shah S, Laiquzzaman M, Bhojwani R, et al. Assessment of the biomechanical properties of the cornea with the ocular response analyzer in normal and keratoconic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3026-31.
141. Ortiz D, Pinero D, Shabayek MH, et al. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1371-5.
142. Fontes BM, Ambrosio R, Jr., Jardim D, et al. Corneal biomechanical metrics and anterior segment parameters in mild keratoconus. *Ophthalmology* 2010;117:673-9.
143. Moshirfar M, Edmonds JN, Behunin NL, Christiansen SM. Corneal biomechanics in iatrogenic ectasia and keratoconus: A review of the literature. *Oman J Ophthalmol* 2013;6:12-7.
144. Touboul D, Benard A, Mahmoud AM, et al. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:2144-50.
145. Nemeth G, Hassan Z, Csutak A, et al. Repeatability of ocular biomechanical data measurements with a Scheimpflug-based noncontact device on normal corneas. *J Refract Surg* 2013;29:558-63.
146. Valbon BF, Ambrosio R, Jr., Fontes BM, Alves MR. Effects of age on corneal deformation by non-contact tonometry integrated with an ultra-high-speed (UHS) Scheimpflug camera. *Arq Bras Oftalmol* 2013;76:229-32.
147. Reznicek L, Muth D, Kampik A, et al. Evaluation of a novel Scheimpflug-based non-contact tonometer in healthy subjects and patients with ocular hypertension and glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1410-4.

148. Binder PS, Lindstrom RL, Stulting RD, et al. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. *J Refract Surg* 2005;21:749-52.
149. Jinabhai A, Radhakrishnan H, O'Donnell C. Pellucid corneal marginal degeneration: A review. *Cont Lens Anterior Eye* 2011;34:56-63.
150. Lee BW, Jurkunas UV, Harissi-Dagher M, et al. Ectatic disorders associated with a claw-shaped pattern on corneal topography. *Am J Ophthalmol* 2007;144:154-6.
151. Sonmez B, Doan MP, Hamilton DR. Identification of scanning slit-beam topographic parameters important in distinguishing normal from keratoconic corneal morphologic features. *Am J Ophthalmol* 2007;143:401-8.
152. Smolek MK, Klyce SD. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:2290-9.
153. Nomenclature for keratoconus suspects. *Refract Corneal Surg* 1993;9:219-22.
154. de Rojas Silva V. Clasificación del queratocono. In: Albertazzi R, ed. *Queratocono: pautas para su diagnóstico y tratamiento*. Ediciones científicas argentinas para la Keratoconus Society; 2010:33-97.
155. Perry HD, Buxton JN, Fine BS. Round and oval cones in keratoconus. *Ophthalmology* 1980;87:905-9.
156. Vega-Estrada A, Alio JL, Brenner LF, et al. Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive, and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol* 2013;155:575-84.

157. Alio JL, Burguera-Gimenez N, Vega-Estrada A, . Relevance of a new integral keratoconus grading system for the outcomes of intracorneal ring segment implantation. *Int J Kerat Ect Cor Dis* 2012;1:79-86.
158. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1117-22.
159. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-7.
160. Meek KM, Hayes S. Corneal cross-linking--a review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2013;33:78-93.
161. Tamayo Fernandez GE, Serrano MG. Early clinical experience using custom excimer laser ablations to treat irregular astigmatism. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:1442-50.
162. Alfonso JF, Fernandez-Vega L, Lisa C, et al. Collagen copolymer toric posterior chamber phakic intraocular lens in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:906-16.
163. Sedaghat M, Ansari-Astaneh MR, Zarei-Ghanavati M, et al. Artisan iris-supported phakic IOL implantation in patients with keratoconus: a review of 16 eyes. *J Refract Surg* 2011;27:489-93.
164. Vega-Estrada A, Alio JL, Plaza Puche AB, Marshall J. Outcomes of a new microwave procedure followed by accelerated cross-linking for the treatment of keratoconus: a pilot study. *J Refract Surg* 2012;28:787-93.
165. Borderie VM, Sandali O, Bullet J, et al. Long-term results of deep anterior lamellar versus penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2012;119:249-55.

166. Albertazzi R. Tratamiento del queratocono con segmentos intracorneales. In: Albertazzi R, ed. Queratocono: pautas para su diagnóstico y tratamiento. Buenos Aires: Ediciones científicas argentina para la keratoconus society; 2010:205-68.
167. Blavatskaia ED, Viazovskii IA, Barsegian LG. [Change in corneal curvature in intralaminar homotransplantation of discs of various diameter and thickness]. Ophthalmol Zh 1967;22:123-8.
168. Pinero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. Clin Experiment Ophthalmol 2010;38:154-67.
169. Daxer A. Corneal intrastromal implantation surgery for the treatment of moderate and high myopia. J Cataract Refract Surg 2008;34:194-8.
170. Pandolfi A, Manganiello F. A model for the human cornea: constitutive formulation and numerical analysis. Biomech Model Mechanobiol 2006;5:237-46.
171. Daxer A, Fratzl P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997;38:121-9.
172. Zare MA, Hashemi H, Salari MR. Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: safety and efficacy. J Cataract Refract Surg 2007;33:1886-91.
173. Kymionis GD, Siganos CS, Tsiklis NS, et al. Long-term follow-up of Intacs in keratoconus. Am J Ophthalmol 2007;143:236-44.
174. Alio JL, Shabayek MH, Artola A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction: long-term follow-up. J Cataract Refract Surg 2006;32:978-85.

175. Vega-Estrada A, Alio JL, Brenner LF, Burguera N. Outcomes of intrastromal corneal ring segments for treatment of keratoconus: Five-year follow-up analysis. *J Cataract Refract Surg* 2013;39:1234-40.
176. Alio JL, Shabayek MH, Belda JI, et al. Analysis of results related to good and bad outcomes of Intacs implantation for keratoconus correction. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:756-61.
177. Ertan A, Kamburoglu G. Intacs implantation using a femtosecond laser for management of keratoconus: Comparison of 306 cases in different stages. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:1521-6.
178. Shabayek MH, Alio JL. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. *Ophthalmology* 2007;114:1643-52.
179. Kwitko S, Severo NS. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:812-20.
180. Ertan A, Bahadir M. Management of superior pellucid marginal degeneration with a single intracorneal ring segment using femtosecond laser. *J Refract Surg* 2007;23:205-8.
181. Rodriguez-Prats J, Galal A, Garcia-Lledo M, et al. Intracorneal rings for the correction of pellucid marginal degeneration. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1421-4.
182. Kymionis GD, Aslanides IM, Siganos CS, Pallikaris IG. Intacs for early pellucid marginal degeneration. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:230-3.
183. Uceda-Montanes A, Tomás JD, Alio JL. Correction of severe ectasia after LASIK with intracorneal ring segments. *J Refract Surg* 2008;24:408-11.

184. Pinero DP, Alio JL, Uceda-Montanes A, et al. Intracorneal ring segment implantation in córneas with post-laser in situ keratomileusis keratectasia. *Ophthalmology* 2009;116:1665-74.
185. Brenner LF, Alio JL, Vega-Estrada A, et al. Indications for intrastromal corneal ring segments in ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:2117-24.
186. Kymionis GD, Tsiklis NS, Pallikaris AI, et al. Long-term follow-up of Intacs for post-LASIK corneal ectasia. *Ophthalmology* 2006;113:1909-17.
187. Kymionis GD, Siganos CS, Kounis G, et al. Management of post-LASIK corneal ectasia with Intacs inserts: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003;121:322-6.
188. Lovisolo CF, Fleming JF. Intracorneal ring segments for iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis or photorefractive keratectomy. *J Refract Surg* 2002;18:535-41.
189. Coskunseven E, Kymionis GD, Talu H, et al. Intrastromal corneal ring segment implantation with the femtosecond laser in a post-keratoplasty patient with recurrent keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1808-10.
190. Shetty R, Kurian M, Anand D, et al. Intacs in advanced keratoconus. *Córnea* 2008;27:1022-9.
191. Colin J. European clinical evaluation: use of Intacs for the treatment of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:747-55.
192. Sharma M, Boxer Wachler BS. Comparison of single-segment and double-segment Intacs for keratoconus and post-LASIK ectasia. *Am J Ophthalmol* 2006;141:891-5.

193. Alio JL, Artola A, Hassanein A, et al. One or 2 Intacs segments for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:943-53.
194. Miranda D, Sartori M, Francesconi C, et al. Ferrara intrastromal corneal ring segments for severe keratoconus. *J Refract Surg* 2003;19:645-53.
195. Siganos D, Ferrara P, Chatzinikolas K, et al. Ferrara intrastromal corneal rings for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1947-51.
196. Carrasquillo KG, Rand J, Talamo JH. Intacs for keratoconus and post-LASIK ectasia: mechanical versus femtosecond laser-assisted channel creation. *Córnea* 2007;26:956-62.
197. Rabinowitz YS, Li X, Ignacio TS, Maguen E. INTACS inserts using the femtosecond laser compared to the mechanical spreader in the treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2006;22:764-71.
198. Guell JL, Velasco F, Sanchez SI, et al. Intracorneal ring segments after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 2004;20:349-55.
199. Boxer Wachler BS, Christie JP, Chandra NS, et al. Intacs for keratoconus. *Ophthalmology* 2003;110:1031-40.
200. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008;145:775-9.
201. Ertan A, Kamburoglu G, Bahadir M. Intacs insertion with the femtosecond laser for the management of keratoconus: one-year results. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:2039-42.

202. Kanellopoulos AJ, Pe LH, Perry HD, Donnenfeld ED. Modified intracorneal ring segment implantations (INTACS) for the management of moderate to advanced keratoconus: efficacy and complications. *Córnea* 2006;25:29-33.
203. Colin J, Cochener B, Savary G, et al. INTACS inserts for treating keratoconus: one-year results. *Ophthalmology* 2001;108:1409-14.
204. Hellstedt T, Makela J, Uusitalo R, et al. Treating keratoconus with intacs corneal ring segments. *J Refract Surg* 2005;21:236-46.
205. Mularoni A, Torreggiani A, di BA, et al. Conservative treatment of early and moderate pellucid marginal degeneration: a new refractive approach with intracorneal rings. *Ophthalmology* 2005;112:660-6.
206. Rodriguez-Prats J, Galal A, Garcia-Lledo M, et al. Intracorneal rings for the correction of pellucid marginal degeneration. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1421-4.
207. Barbara A, Shehadeh-Másha'our R, Zvi F, Garzozzi HJ. Management of pellucid marginal degeneration with intracorneal ring segments. *J Refract Surg* 2005;21:296-8.
208. Mitchell BM, Kanellopoulos AJ, Font RL. Post intrastromal corneal ring segments insertion complicated by *Candida parapsilosis* keratitis. *Clin Ophthalmol* 2013;7:443-8.
209. Hofling-Lima AL, Branco BC, Romano AC, et al. Corneal infections after implantation of intracorneal ring segments. *Córnea* 2004;23:547-9.
210. Pokroy R, Levinger S. Intacs adjustment surgery for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2006;32:986-92.

211. Alio JL, Artola A, Ruiz-Moreno JM, et al. Changes in keratoconic corneas after intracorneal ring segment explantation and reimplantation. *Ophthalmology* 2004;111:747-51.
212. Gonzalez-Perez J, Cervino A, Giraldez MJ, et al. Accuracy and precision of EyeSys and Orbscan systems on calibrated spherical test surfaces. *Eye Contact Lens* 2004;30:74-8.
213. Duffey RJ. Thin flap laser in situ keratomileusis: flap dimensions with the Moria LSK-One manual microkeratome using the 100-microm head. *J Cataract Refract Surg* 2005;31:1159-62.
214. Alio JL, Muftuoglu O, Ortiz D, et al. Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for myopia of up to -10 diopters. *Am J Ophthalmol* 2008;145:46-54.
215. Twa MD, Nichols JJ, Joslin CE, et al. Characteristics of corneal ectasia after LASIK for myopia. *Cornea* 2004;23:447-57.
216. Brenner LF, Alio JL, Vega-Estrada A, et al. Clinical grading of post-LASIK ectasia related to visual limitation and predictive factors for vision loss. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:1817-26.
217. Binder PS. Analysis of ectasia after laser in situ keratomileusis: risk factors. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:1530-8.
218. Belin MW, Ambrosio R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol* 2013;61:401-6.

219. Bühren J, Kook D, Yoon G, Kohnen T. Detection of subclinical keratoconus by using corneal anterior and posterior surface aberrations and thickness spatial profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:3424-32.
220. Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1597-603.
221. Baek T, Lee K, Kagaya F, et al. Factors affecting the forward shift of posterior corneal surface after laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology* 2001;108:317-20.
222. Pinero DP, Alio JL, El KB, et al. Refractive and aberrometric outcomes of intracorneal ring segments for keratoconus: mechanical versus femtosecond-assisted procedures. *Ophthalmology* 2009;116:1675-87.
223. Sansanayudh W, Bahar I, Kumar NL, et al. Intrastromal corneal ring segment SK implantation for moderate to severe keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:110-3.
224. Pinero DP, Alio JL, Teus MA, et al. Modeling the intracorneal ring segment effect in keratoconus using refractive, keratometric, and corneal aberrometric data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:5583-91.
225. Pinero DP, Alio JL, El KB, Pascual I. Corneal aberrometric and refractive performance of 2 intrastromal corneal ring segment models in early and moderate ectatic disease. *J Cataract Refract Surg* 2010;36:102-9.
226. Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1768-73.

227. Colin J, Malet FJ. Intacs for the correction of keratoconus: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2007;33:69-74.
228. Asri D, Touboul D, Fournie P, et al. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011;37:2137-43.
229. Torquetti L, Ferrara G, Ferrara P. Predictors of clinical outcomes after intrastromal corneal ring segments implantation. *Int J Kerat Ect Cor Dis* 2012;1:26-30.
230. Dauwe C, Touboul D, Roberts CJ, et al. Biomechanical and morphological corneal response to placement of intrastromal corneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009;35:1761-7.



## **OTRAS APORTACIONES REALIZADAS POR LA PRESENTE OBRA**

A continuación se exponen las distintas publicaciones que se han presentado en congresos nacionales e internacionales y que han sido producto del contenido de los artículos científicos que conforman la presente tesis doctoral. Adicionalmente, se han desarrollado dos artículos, en formato de revisión, que se encuentran publicados en el International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases y en el Middle East African Journal of Ophthalmology.

### **Congresos y ponencias:**

- Alió JL, Vega-Estrada A, Barraquer Compte R, Murta J. Resultados del implante de segmentos corneales intraestromales en pacientes con queratocono vinculados a la limitación visual previa del paciente. 90 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Bilbao, España. Octubre de 2014.
- Vega-Estrada A, Alió JL, Fernandez Buenaga R. Stopping keratoconus progression with intracorneal ring segments in young patients: five-year follow-up. European Society of Cornea and Ocular Surface Disease Specialists. Londres, Gran Bretaña. Septiembre de 2014.
- Vega-Estrada A, Alió JL, Plaza-Puche A, Peña P. Long term follow up of intracorneal ring segment implantation in patients with progressive keratoconus. European Society of Cataract and Refractive Surgeons, Londres, Gran Bretaña. Septiembre de 2014.
- Vega Estrada A. Queratocono: Nuevas perspectivas terapéuticas de una enfermedad no tan rara. OPTOINOVA, Universidad de Alicante, Alicante, España. Mayo de 2014.
- Vega Estrada A, Alió JL, Esperanza S, Soria F. Outcomes of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus according to the age of the patient: a five years follow up analysis. World Ophthalmology Congress, Tokio, Japón. Abril de 2014.
- Vega-Estrada A, Alió JL, Plaza A, Burguera N. Stopping keratoconus progression with intracorneal ring segments in young patients: Five years follow-up. European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Ámsterdam, Netherlands, Octubre 2013.

- Vega-Estrada A, Alió JL, Fernandez-Buenaga R, Burguera N. Five years outcomes of intracorneal ring segment implantation for the treatment of keratoconus. . European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Ámsterdam, Netherlands, Octubre 2013.
- Alió JL, Vega-Estrada A, Fernández R, Arnalich F. Outcome analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual, refractive and aberrometric Impairment. European Society of Córnea and Ocular Surface Disease Specialists. Ámsterdam, Netherlands, Octubre 2013.
- Vega-Estrada A, Alió JL, Fernandez R, Arnalich F. Five years Outcomes of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus: stability analysis. European Society of Córnea and Ocular Surface Disease Specialists. Ámsterdam, Netherlands, Octubre 2013.
- Vega-Estrada A. Is it possible to stop keratoconus progression using intracorneal ring segments?. Vth Keratoconus Expert Meeting. Ámsterdam, Netherlands, Octubre 2013.
- Alió JL, Vega-Estrada A, Teus M, Barraquer R, Murta J. Evaluar los resultados del implante de segmentos intracorneales en pacientes con queratocono tomando en cuenta la limitación visual y nuevos parámetros diagnósticos. Asociación Española de Tecnología y Cirugía de Implantes, Refractiva y Córnea. Sevilla, España. Octubre 2013.
- Vega-Estrada A, Alió JL. Queratocono: Clasificación RETICs. Cómo entender el queratocono en base a su afectación visual. XIII Sevilla Refractiva. Sevilla, España. Abril 2013.
- Alió JL, Vega-Estrada A, Burguera N, Brenner L, Plaza A. Five years outcomes of intracorneal ring segments (ICRS) for the treatment of keratoconus: stability analysis. American Society of Cataract and Refractive Surgeons. San Francisco, California. USA. Abril 2013.
- Vega Estrada A, Burguera N, Alió JL, Plaza A. Stopping Keratoconus Progression With Intracorneal Ring Segments in Young Patients: Five-Year Follow-up. American Society of Cataract and Refractive Surgeons. San Francisco, California. USA. Abril 2013.
- Vega-Estrada A, Alió JL, Burguera N, Plaza A. Is it possible to halt the keratoconus progression with intracorneal ring segments in young patients? A 5 year follow-up. European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Winter Meeting. Varsovia, Polonia. Febrero de 2013.

- Alió JL, Vega-Estrada A, Burguera N, Brenner L. Five years outcomes of intracorneal ring segments (ICRS) for the treatment of keratoconus: stability analysis. American Academy of Ophthalmology. Subspecialty day. Chicago. USA. Noviembre 2012.
- Vega- Estrada A, Alió JL, El Aswad A, Fernandez R. Intracorneal Ring Segments (ICRS) for treating Keratoconus based on Visual Impairment. American Academy of Ophthalmology. Chicago. USA. Noviembre 2012.
- Vega-Estrada A, Alió JL, Michael R, Barraquer R. Outcomes analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual impairment: The RETICS multicenter study. European Association for Vision and Eye Research (EVER). Niza, Francia. Octubre 2012.
- El Aswad A, Alió JL, Peña P, Vega-Estrada A. Prognostic factors related to visual acuity after intracorneal ring segment implantation in patients with corneal ectasia. European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Milán, Italia. Septiembre 2012.
- Vega-Estrada A, Alió JL, Outcomes analysis of Intracorneal Ring Segments for the Treatment of 611 cases of Keratoconus based on Visual, Refractive and Aberrometric Impairment. European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Milán, Italia. Septiembre 2012.
- Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner L, Burguera N, Plaza A. Outcomes of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus: five years follow-up analysis. European Society of Cataract and Refractive Surgeons. Milán, Italia. Septiembre 2012.
- Vega-Estrada A. Outcomes analysis of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus based on visual impairment. IVth Keratoconus Expert Meeting. Milán, Italia. Septiembre 2012.
- Vega-Estrada A, Alió JL, Plaza A, Brenner LF. Intracorneal ring segments outcomes and success index in the treatment of Keratoconus. American Society of Cataract and Refractive Surgeons (ASCRS) CHICAGO, USA. Abril 2012.
- Vega-Estrada A, Alió JL, Teus M, Barraquer R, Murta J, Uceda A. Keratoconus Grading System Based on Modern Diagnostic Parameters and Visual Performance. American Society of Cataract and Refractive Surgeons (ASCRS) CHICAGO, USA. Abril 2012.

- Brenner LF, Alió JL, Vega-Estrada A. Clinical Grading of Post-LASIK Ectasia Related to Vision Loss and Risk Factors: Analysis of 112 eyes. American Society of Cataract and Refractive Surgeons (ASCRS) CHICAGO, USA. Abril 2012.
- Brenner LF, Vega-Estrada A, Cobo R, Alió JL. Diagnostic and Prognostic Factors in Post-LASIK Ectasia: A 108-Case Study. World Ophthalmology Congress, Abu Dhabi, United Arab Emirates, Febrero 2012.
- Vega-Estrada A, Brenner LF. Clasificación del queratocono tomando en cuenta la agudeza visual, aberraciones corneales, asfericidad corneal y astigmatismo interno. 87 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Oviedo, España. Septiembre 2011.

#### **Libros:**

- Alió J, Vega A, Peña P, Duran M, Sanz P. Guía de actuación en el queratocono. Ediciones Universidad de Navarra, S.A (EUNSA). 2015. ISBN: 978-84-313-2955-6.

#### **Monografía**

- Alió J, Vega A, Peña P, Duran M, Sanz P, Maldonado M. Keratoconus Management Guidelines. Int J Kerat Ect Cor Dis. Aceptado para publicación, mayo de 2015.

#### **Artículos**

- Alió JL, Burguera-Gimenez N, Vega-Estrada A. Relevance of a New Integral Keratoconus Grading System for the Outcomes of Intracorneal Ring Segment Implantation. Int J Kerat Ect Cor Dis 2012; 1(2):79-86.
- Alió JL, Vega-Estrada A, Esperanza S, Barraquer R, Teus M, Murta J. Intrastromal corneal ring segments: How successful is the surgical treatment of keratoconus? Middle East Afr J Ophthalmol. 2014 Jan; 21(1):3-9.

## ANEXO 1

# Outcome Analysis of Intracorneal Ring Segments for the Treatment of Keratoconus Based on Visual, Refractive, and Aberrometric Impairment

ALFREDO VEGA-ESTRADA, JORGE L. ALIO, LUIS F. BRENNER, JAIME JAVALOY, ANA BELEN PLAZA PUCHE, RAFAEL I. BARRAQUER, MIGUEL A. TEUS, JOAQUIM MURTA, JORGE HENRIQUES, AND ANTONIO UCEDA-MONTANES

- **PURPOSE:** To analyze the outcomes of intracorneal ring segment (ICRS) implantation for the treatment of keratoconus based on preoperative visual impairment.
- **DESIGN:** Multicenter, retrospective, nonrandomized study.
- **METHODS:** A total of 611 eyes of 361 keratoconic patients were evaluated. Subjects were classified according to their preoperative corrected distance visual acuity (CDVA) into 5 different groups: grade I, CDVA of 0.90 or better; grade II, CDVA equal to or better than 0.60 and worse than 0.90; grade III, CDVA equal to or better than 0.40 and worse than 0.60; grade IV, CDVA equal to or better than 0.20 and worse than 0.40; and grade plus, CDVA worse than 0.20. Success and failure indices were defined based on visual, refractive, corneal topographic, and aberrometric data and evaluated in each group 6 months after ICRS implantation.
- **RESULTS:** Significant improvement after the procedure was observed regarding uncorrected distance visual acuity in all grades ( $P < .05$ ). CDVA significantly decreased in grade I ( $P < .01$ ) but significantly increased in all other grades ( $P < .05$ ). A total of 37.9% of patients with preoperative CDVA 0.6 or better gained 1 or more lines of CDVA, whereas 82.8% of patients with preoperative CDVA 0.4 or worse gained 1 or more lines of CDVA ( $P < .01$ ). Spherical equivalent and keratometry readings showed a significant reduction in all grades ( $P \leq .02$ ). Corneal higher-order aberrations did not change after the procedure ( $P \geq .05$ ).
- **CONCLUSIONS:** Based on preoperative visual impairment, ICRS implantation provides significantly better results in patients with a severe form of the disease. A notable loss of CDVA lines can be expected in

patients with a milder form of keratoconus. (Am J Ophthalmol 2013;155:575–584. © 2013 by Elsevier Inc. All rights reserved.)

**K**ERATOCONUS IS AN ECTATIC DEBILITATING corneal disorder characterized by a progressive corneal thinning that results in corneal protrusion, irregular astigmatism, and decreased vision.<sup>1</sup> A variety of options have been described for the management of this pathologic condition, such as rigid gas-permeable contact lenses,<sup>2</sup> corneal collagen cross-linking,<sup>3</sup> intracorneal ring segment implantation,<sup>4–11</sup> or keratoplasty.<sup>12</sup>

In a number of studies intracorneal ring segments (ICRS) have been demonstrated to be effective in improving visual acuity and reducing the refractive error and the mean keratometry in selected cases of keratoconic eyes.<sup>4–11</sup> Such a positive therapeutic effect is considered to be based on the induction of a remodeling of the corneal anterior and posterior surface's topography, which improves the optical quality of the cornea and reduces the optical aberrations, with consequent improvement in best-corrected visual acuity.<sup>4–11</sup>

Although in the healthy cornea, the sectorial arcuate addition to the corneal local volume caused by these implants at the corneal midperiphery induces a flattening of the central cornea in an arc-shortening effect, with the consequence of a decrease in myopic spherical equivalent attributable to the overall reduction in the optical power of the cornea,<sup>13</sup> such corneal modeling effect may be different in structurally abnormal corneas such as in keratoconus.<sup>14</sup>

Even though the effectiveness of ICRS in the correction of keratoconus has been the subject of a number of studies and investigations, most reported evidence is based on the study of limited case series and may reflect only the experience of 1 surgeon or a limited and specific study group. Taking into consideration how diverse is the clinical condition of keratoconus in terms of anatomic severity and impact on the visual function, the reported results may be easily biased by the patient selection criteria, the degree of ectasia, the surgical technique employed, and the length of the follow-up, and thus may not reflect the general standards of the outcomes obtained with ICRS in the correction of keratoconus.

Accepted for publication Aug 29, 2012.

From the Keratoconus Unit, Visum Corporation, Alicante, Spain (A.V.E., J.L.A., L.F.B., J.J., A.B.P.P.); Division of Ophthalmology, Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain (A.V.E., J.L.A., J.J., A.B.P.P.); Centro de Oftalmología Barraquer (R.I.B.) and Institut Universitari Barraquer, Universitat Autònoma de Barcelona (R.I.B.), Barcelona, Spain; Visum Corporation (M.A.T.) and University of Alcalá, Alcalá de Henares (M.A.T.), Madrid, Spain; Ophthalmology Department, Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal (J.M., J.H.); and Visum Corporation, Sevilla, Spain (A.U.M.).

Inquiries to Jorge L. Alio, Avda de Denia s/n, Edificio Visum, 03016 Alicante, Spain; e-mail: jlalio@visum.com

We report herein the outcomes of ICRS in the surgical correction of different levels of severity of keratoconus obtained in a large multicenter series of cases analyzed based on a common definition of success regarding the visual outcomes.

## PATIENTS AND METHODS

• **PATIENTS:** This multicenter, retrospective, interventional study comprised a total of 611 consecutive keratoconic eyes of 357 patients treated with ICRS implantation; 213 were male and 144 were female, ranging in age from 10 to 73 years (mean age:  $35.15 \pm 11.62$  years). Before surgery each patient was exhaustively informed about the surgical procedure, its risks, and its benefits, and patients signed an informed consent in accordance with the Helsinki Declaration where they agreed that their clinical data may be included in scientific studies. The ethical board committee of Visum Corporacion Oftalmologica Alicante approved the retrospective revision of the medical chart where were included the clinical data of the patients for developing this investigation. All patients were included after a retrospective review of all cases with the diagnosis of keratoconus in 6 different ophthalmologic centers that belong to the Spanish Network of Research in Ophthalmology (Red Tematica de Investigacion Cooperativa en Salud: Patologia Ocular del envejecimiento, Calidad visual y Calidad de Vida, RD07/0062): 4 centers from the Visum Corporation (Alicante, Madrid, Albacete, and Sevilla, all in Spain); the Barraquer Ophthalmological Center, Barcelona (Spain); and the Coimbra University Hospital (Portugal). All patients were included following the same protocol for data recording and analysis. Data recording was retrospective and was based on the review of all cases operated with ICRS implantation for correction of keratoconus in all participant centers from May 2000 to October 2011. Table 1 shows the contribution of each participating center in the current study. In those centers where more than 1 surgeon was involved in the surgical decision of the procedure, the number of surgeons involved is also mentioned.

Only keratoconus cases implanted with ICRS (KeraRing; Mediphacos, Belo Horizonte, Brazil; and Intacs; Addition Technology Inc, Fremont, California, USA) using either femtosecond laser technology or mechanical corneal dissection were included in this investigation. Patients with previous ocular surgery or an active ocular disease other than keratoconus were excluded from the study. Keratoconus diagnosis was based on corneal topography and slit-lamp observation. In all cases, preoperative findings characteristic of keratoconus were confirmed: corneal topography revealing an asymmetric bowtie pattern with or without skewed axes or keratoconus sign on slit-lamp examination, such as localized stromal thinning, conical

**TABLE 1.** Intracorneal Ring Segments for the Treatment of Keratoconus: Case Contribution of Each Participating Ophthalmology Center

Investigator/Center	Eyes (n)
Visum Corporation, Alicante, Spain	296 (6 surgeons)
Coimbra University Hospital, Coimbra, Portugal	112 (2 surgeons)
Visum Corporation, Madrid, Spain	93 (2 surgeons)
Centro de Oftalmologia Barraquer, Barcelona, Spain	59 (3 surgeons)
Visum Corporation, Albacete, Spain	30 (1 surgeon)
Visum Corporation, Sevilla, Spain	21 (1 surgeon)

protrusion of the cornea at the apex, Fleischer ring, Vogt striae, or anterior stromal scar.<sup>1</sup> In all cases ICRS implantation was indicated because of confirmed keratoconus diagnosis, poor motivation of the patient to wear contact lenses, or the existence of contact lens intolerance.

• **GRADING SYSTEM ACCORDING TO THE LEVEL OF VISUAL LIMITATION:** Patients were divided into 5 different groups according to the grading system based on the limitation of preoperative visual acuity.<sup>15</sup>

Grade I included patients with spectacle-corrected distance visual acuity (CDVA) (decimal notation) of 0.90 or better; grade II, patients with CDVA equal to or better than 0.60 and worse than 0.90; grade III, patients with CDVA equal to or better than 0.40 and worse than 0.60; grade IV, patients with CDVA equal to or better than 0.20 and worse than 0.40; and grade plus, patients with CDVA worse than 0.20.

• **EXAMINATION PROTOCOL:** A comprehensive ophthalmologic examination was performed in all cases, which included uncorrected distance visual acuity (UDVA), CDVA, manifest refraction (sphere and cylinder), slit-lamp biomicroscopy, Goldmann tonometry, fundus evaluation, ultrasonic pachymetry, and corneal topographic analysis. As topographic data were collected from 6 different centers, a total of 3 different corneal topography systems were used for corneal examination: the CMS 100 Topometer (G. Rodenstock Instrument GmbH, Ottonbrunn, Germany), CSO (CSO, Firenze, Italy), and Orbscan IIz system (Bausch & Lomb, Rochester, New York, USA). The first 2 devices are Placido-based systems and the Orbscan IIz is a combined scanning-slit and Placido-disc topography system. Although the agreement between these specific devices has not been reported, Orbscan and Placido-based devices have been proven to provide similar accuracy and precision on calibrated spherical test surfaces.<sup>16</sup> The following topographic data were evaluated and recorded with the 3 corneal topographic devices: corneal dioptric power in the flattest meridian for the 3-mm central zone (K1), corneal dioptric power in the

steepest meridian for the 3-mm central zone (K2), and mean corneal power in the 3-mm zone (KM).

Corneal aberrometry was recorded and analyzed only for those patients examined with the CSO topography system (279 eyes), because this device was the only one with the capability to calculate directly this specific information. This topography system analyzes a total of 6144 corneal points of a corneal area enclosed in a circular annulus defined by an inner radius of 0.33 mm and an outer radius of 10 mm with respect to corneal vertex. The software of the CSO, the EyeTop2005 (CSO), automatically performs the conversion of corneal elevation profile into corneal wavefront data using the Zernike polynomials with an expansion up to the seventh order. In this study, the aberration coefficients and root mean square (RMS) values were calculated for a 6-mm pupil in all cases. The corresponding RMS values were calculated for the following types of aberrations: higher-order (RMS HOA), coma-like (RMS coma-like) (computed for third-, fifth-, and seventh-order Zernike terms), and spherical-like (RMS sph-like) (computed for fourth- and sixth-order Zernike terms).

The patients wearing contact lenses were instructed in all cases to discontinue their use for at least 2 weeks before each examination for soft contact lenses and at least 4 weeks before each examination for rigid gas-permeable contact lenses.

All the clinical information from the ophthalmologic examinations was extracted from histories and recorded in a standardized database by 6 experienced optometrists following the same protocol.

• **SURGICAL TECHNIQUE:** Surgical procedures were performed by different surgeons, depending on each participating center in the study. In all cases an antibiotic prophylaxis consisting of topical ciprofloxacin was prescribed and taken every 8 hours for 2 days before surgery. All procedures were performed under topical anesthesia.

The mechanical surgical procedure was initiated by marking a reference point for centration (pupil center) and performing a radial incision of approximately 1.8 mm in length. After this, a calibrated diamond knife was set at approximately 70% of the mean corneal thickness, determined by ultrasonic pachymetry. From the base of the incision, pocketing hooks were used to create corneal pockets on each side of the incision, taking care to maintain a uniform depth. A device containing a semi-automated suction ring was placed around the limbus, guided by the previously marked reference point on the cornea. Two semicircular dissectors were then placed sequentially into the lamellar pocket to be steadily advanced by a rotational movement (counterclockwise and clockwise dissectors). In the femtosecond laser-assisted surgical procedure the suction ring was applied, and then the disposable glass lens of the laser system was applied first in order to applanate the cornea,

fixate the eye, and help maintain a precise distance from the laser head to the focal point.<sup>7</sup> Then, a continuous circular stromal tunnel was created at approximately 80% of corneal depth. The 60-kHz IntraLase femtosecond system was always used (IntraLase Corp, Irvine, California, USA).

A total of 464 eyes (75.80%) were operated with the femtosecond laser-assisted technique, whereas operations of the remaining 147 eyes (24.20%) were performed with the mechanical dissection.

Regarding the ICRS type, Intacs (Addition Technology, Inc) were implanted in a total of 314 eyes (51.45%), whereas KeraRings (Mediphacos) were implanted in 297 eyes (48.55%).

The selection of the number (1 or 2), arc length, and thickness of ICRS was performed following the nomogram defined by the manufacturer.

Postoperatively, topical tobramycin and dexamethasone eye drops (TobraDex; Alcon Laboratories Inc, Fort Worth, Texas, USA) were used every 6 hours for 1 week and then stopped. Topical lubricants were also prescribed every 6 hours for 1 month (Systane; Alcon Laboratories Inc).

• **BEST-CASE GROUP:** In order to carry out a more precise analysis of the results from the general series under study, a homogenous sample was taken where we included only the patients that underwent surgery with the femtosecond laser and were implanted with KeraRing ICRS, with selection criteria and surgery planning performed by the same experienced surgeon from the same specific center (J.L.A., Vissum, Alicante, Spain). This group comprised 114 eyes and was defined as the "best-case group." A statistical comparison of the variables under investigation between the general series and the "best-case group" was carried out in order to evaluate the representativeness of the population under study and the reliability of the results.

• **DEFINITION OF SUCCESS AND FAILURE INDICES:** The following criteria were defined for success and failure in order to evaluate the efficacy of the surgical procedure. Success was defined as those cases that showed 1 of the following characteristics 6 months after the procedure: (1) an improvement in 1 or more lines of uncorrected or corrected distance visual acuity, (2) a decrease in 2 or more diopters of spherical equivalent, (3) a decrease of at least 1  $\mu\text{m}$  of the RMS corneal higher-order or coma-like aberrations.

Failure was considered when 1 of the following criteria was found 6 months after the procedure: (1) a loss of 1 or more lines of uncorrected or corrected distance visual acuity, (2) an increase in 2 or more diopters of spherical equivalent, (3) an increase in 1  $\mu\text{m}$  or more in the RMS corneal higher-order or coma-like aberrations.

Patients who did not fulfill the change criteria outlined above were considered as remaining without significant change after the surgical procedure.

• **FOLLOW-UP EVALUATION:** Data from the preoperative visit, the first postoperative day, and months 1, 3, and 6 were taken for the analysis of the results. On the first postoperative day, UDVA measurement and slit-lamp examination (intracorneal ring position and corneal integrity) were performed. Snellen chart UDVA and CDVA measurement, manifest refraction, slit-lamp examination, and corneal topography were performed in the rest of the postoperative examinations. A total of 268 eyes completed the 6-month follow-up evaluation.

• **COMPLICATIONS:** Complications after ICRS implantation for the treatment of keratoconus were not within the scope of the variables analyzed in the current investigation. Nevertheless, segments explanted for different reasons (segment migration, recurrent corneal erosion, corneal melting, corneal perforation, infectious keratitis, or patients unsatisfied because of poor refractive outcome) were observed in 38 of the 611 cases (6.21%) under investigation. All these cases were excluded from the statistical analysis to avoid biased results and are the subject of an independent study previously published by our research group.<sup>17</sup>

• **STATISTICAL ANALYSIS:** The statistical analysis was performed using the SPSS software for Windows (version 15.0.1; SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). The mean values and standard deviations were calculated for every parameter during the follow-up. Normal distribution of all data samples was first checked by means of Kolmogorov-Smirnov test. If a parametric analysis was possible, the Student *t* test for paired data was performed for comparisons between data obtained in the preoperative and postoperative examinations or consecutive postoperative visits. When a parametric analysis was not possible, the Wilcoxon rank sum test was applied to assess the significance of differences between preoperative and postoperative data, using in all instances the same level of statistical significance (*P* < .05).

Regarding the comparisons among groups, the 1-way analysis of variance with the Bonferroni post hoc comparison procedure was used when parametric analysis was possible. If variances were not homogeneous (checked by the Levene test), the Tamhane post hoc analysis was used. When parametric analysis was not possible, the Kruskal-Wallis test was used, again using the same level of statistical significance (*P* < .05). For post hoc analysis, the Mann-Whitney test with Bonferroni adjustment was used in order to avoid the experimental error rate in these cases.

• **MAIN OUTCOMES MEASURES:** Main outcome measures were visual acuity (UDVA, CDVA), manifest refraction, corneal topography, anterior corneal higher-order aberrations, and success and failure indices as described above.

**TABLE 2.** Percentage of Cases With a Loss of 2 or More Corrected Distance Visual Acuity Lines After Intracorneal Ring Segment Implantation

Keratoconus Grade	Lost ≥2 lines CDVA
I	37.8%
II	20.6%
III	9.4%
IV	4.6%
Plus	3.7%

CDVA = corrected distance visual acuity.

## RESULTS

THIS STUDY COMPRISED A TOTAL OF 611 CONSECUTIVE keratoconic eyes of 357 patients treated with ICRS; 213 were male and 144 were female, ranging in age from 10 to 73 years (mean age: 35.15 ± 11.62 years). A total of 268 eyes had a full ophthalmologic examination 6 months after the primary implantation of ICRS. According to the degree of visual limitation, of these 268 eyes, 37 eyes (13.80%) were classified as grade I, 87 eyes (32.46%) as grade II, 74 eyes (27.61%) as grade III, 43 eyes (16.04%) as grade IV, and 27 eyes (10.07%) as grade plus.

There was no statistically significant difference when the results from the “best-case group” were compared with the results from the general series. Preoperatively, again, there was no statistically significant difference in terms of age (*P* = .06), UDVA (*P* = .83), spherical equivalent (*P* = .57), CDVA (*P* = .89), keratometry (*P* > .05), and corneal aberrometry between groups (*P* > .05). In addition, when we compared the postoperative outcomes of the variables mentioned above, among the subgroups defined according to the degree of visual limitation, we did not find any significant difference (*P* > .05).

• **VISUAL ACUITY:** Patients classified as keratoconus grade I showed an increase in UDVA, from a preoperative mean value of 0.36 ± 0.26 to 0.45 ± 0.24 postoperatively (*P* = .04). CDVA decreased significantly from a mean preoperative value of 0.97 ± 0.06 to a mean postoperative value of 0.86 ± 0.18 (*P* < .01). In this group, 37.8% (14/37) of patients lost 2 or more lines of CDVA (Table 2). In patients with keratoconus grade II, UDVA significantly improved from a mean preoperative value of 0.27 ± 0.21 to a postoperative value of 0.44 ± 0.24 (*P* < .01). CDVA also increased from a preoperative mean value of 0.71 ± 0.08 to 0.75 ± 0.22 postoperatively (*P* = .04). In this group, 20.6% (18/87) of patients lost 2 or more lines of CDVA (Table 2). In patients with keratoconus grade III, UDVA and CDVA increased significantly from a preoperative mean level of 0.16 ± 0.14 and 0.45 ± 0.53, respectively, to a postoperative mean level of 0.24 ± 0.16 and 0.57 ± 0.22, respectively (*P* < .01). In this group,

**TABLE 3. Visual Outcomes 6 Months After Intracorneal Ring Segment Implantation: Comparison of Gained and Lost Corrected Distance Visual Acuity Lines Between the Least and the Most Advanced Cases of Keratoconus**

Visual Acuity	Gained $\geq 1$ Line CDVA	Lost $\geq 1$ Line CDVA	Lost $\geq 2$ Lines CDVA
CDVA $\geq 0.6$ grade I + II	37.90%	36.29%	25.80%
CDVA $\leq 0.4$ grade IV + plus	82.85%	10.00%	4.28%
P value	<.01	<.01	<.01

CDVA = corrected distance visual acuity.

9.45% (7/74) of patients lost 2 or more lines of CDVA (Table 2). Patients with keratoconus grade IV also showed a statistically significant improvement of both UDVA and CDVA from preoperative values of  $0.13 \pm 0.09$  and  $0.27 \pm 0.05$ , respectively, to a postoperative level of  $0.20 \pm 1.55$  and  $0.50 \pm 0.22$ , respectively ( $P < .01$ ). In this group 4.65% (2/43) of patients lost 2 or more lines of CDVA (Table 2). Finally, patients classified as keratoconus grade plus are the ones that showed the largest increase in CDVA. Preoperatively these patients had a mean CDVA of  $0.09 \pm 0.05$ , which improved to a postoperative value of  $0.38 \pm 0.26$  ( $P < .01$ ). UDVA also increased significantly from a preoperative  $0.05 \pm 0.04$  to postoperative  $0.14 \pm 0.14$  ( $P = .03$ ). In grade plus, only 3.7% (1/27) of patients lost 2 or more lines of CDVA (Table 2).

Comparison of the eyes with the least advanced keratoconus (grades I and II) and eyes with the most advanced keratoconus (grades IV and plus) showed statistically significant difference in relation to the cases that lost 2 or more lines of CDVA ( $P < .01$ ). Thus, 25.8% (32/124) of patients with CDVA 0.6 or better (grades I and II) presented a loss of 2 or more lines of CDVA, whereas just 4.2% (3/70) of patients with CDVA 0.4 or worse (grades IV and plus) showed a loss of 2 or more lines of CDVA (Table 3).

• **SPHERICAL EQUIVALENT AND KERATOMETRY:** Analysis of the mean spherical equivalent (SE) showed a statistically significant reduction in all grades of keratoconus 6 months after the primary surgery ( $P \leq .02$ ). Patients in grade I showed a decrease from a preoperative mean SE of  $-2.86 \pm 2.68$  to a mean postoperative SE of  $-1.76 \pm 2.57$  ( $P < .01$ ). In grade II, preoperative SE was  $-3.88 \pm 3.58$ , decreasing to a postoperative level of  $-2.07 \pm 2.68$  ( $P < .01$ ). Patients in grade III presented a reduction from a preoperative mean value of  $-5.25 \pm 4.33$  to a postoperative mean SE of  $-2.82 \pm 4.06$  ( $P < .01$ ). In grade IV, SE decreased from a preoperative mean value of  $-6.35 \pm 5.04$  to a postoperative value of  $-4.18 \pm 5.42$  ( $P < .01$ ), and in grade plus, patients showed a reduction from preoperative  $-7.43 \pm 6.10$  to postoperative  $-3.93 \pm 5.63$  ( $P = .02$ ). Patients with the most advanced form of the disease (grades

IV and plus) showed the largest reduction in terms of spherical equivalent in comparison with patients with the least advanced form of keratoconus (grades I and II) ( $P = .04$ ).

A statistically significant reduction of the flattest, steepest, and mean keratometry readings was also observed in all grades ( $P \leq .01$ ) (Table 4). Patients classified as grade I showed a reduction in the mean keratometry of 1.55 diopters (D). In grade II, reduction of the mean keratometry was 1.72 D. Patients in grade III exhibited a decrease of 2.84 D in the mean keratometry. Patients grouped under grade IV showed a reduction in the mean keratometry of 4.01 D. Finally, the largest reduction was observed in the more advanced cases (grade plus), where patients showed a decrease of 5.61 D in the mean keratometry.

• **ANTERIOR CORNEAL HIGHER-ORDER ABERRATIONS:** Analysis of anterior corneal HOA showed that even when there was a postoperative reduction in all types of aberrations under investigation, only the RMS coma-like in grade III was within the limit of statistical significance ( $P = .05$ ). All other values did not show a significant change ( $P > .05$ ) (Table 5). Comparison of the results according to the visual limitation between the groups with the least advanced form of the disease (grades I and II) and the group with the most advanced form of the disease (grades IV and plus) showed statistically significant better results in favor of the patients with a more advanced form of the disease ( $P < .01$ ), in terms of the aberrometric data analyzed.

• **SUCCESS AND FAILURE INDICES ACCORDING TO VISUAL LIMITATION:** As mentioned previously, success and failure indices were defined in order to better evaluate the efficacy of the surgical procedure, according to the degree of the preoperative visual disability of the patients.

Tables 6 and 7 show the distribution of the cases according to the success and failure indices. Table 8 reports the percentage of cases that gained or lost 1 or more lines of CDVA according to the preoperative visual limitation. This table demonstrates that the groups with more severe keratoconus are the ones that gain more lines of CDVA and, on the other hand, are the ones with the lesser number of patients losing lines of CDVA.

Comparison of the eyes with mild keratoconus (grades I and II) and the eyes with severe keratoconus (grades IV and plus) shows a statistically significant difference regarding the number of cases that lost or gained 1 or more lines of CDVA ( $P < .01$ ). Thus, 37.9% (47/124) of patients with CDVA 0.6 or better (grades I and II) gained 1 or more lines of CDVA, whereas 82.8% (58/70) of patients with CDVA 0.4 or worse (grades IV and plus) gained 1 or more lines of CDVA (Table 3). In addition, 36.3% (45/124) of patients who had CDVA of 0.6 or better lost 1 or more lines of CDVA, whereas just 10% (7/70) of patients with CDVA of 0.4 or worse lost 1 or more lines of CDVA (Table 3).

**TABLE 4.** Changes in Keratometry Readings After Intracorneal Ring Segment Implantation in Cases of Keratoconus Classified According to the Preoperative Visual Limitation

Keratoconus Grade	K1 Pre	K1 6M	P Value	K2 Pre	K2 6M	P Value	KM Pre	KM 6M	P Value
I	43.75 ± 2.95 (36.22-49.10)	41.95 ± 2.13 (35.50-46.10)	<.01	45.91 ± 3.87 (36.00-58.82)	44.71 ± 2.20 (41.56-49.38)	<.01	44.90 ± 2.96 (35.65-54.96)	43.35 ± 1.69 (38.63-47.45)	<.01
II	45.09 ± 4.44 (34.07-56.00)	43.17 ± 4.47 (33.46-53.94)	<.01	47.41 ± 5.42 (34.10-65.09)	46.08 ± 5.25 (34.10-59.23)	<.01	46.24 ± 4.13 (34.57-59.10)	44.52 ± 4.41 (34.32-56.10)	<.01
III	48.10 ± 6.00 (33.37-74.69)	44.56 ± 4.90 (32.45-54.49)	<.01	49.88 ± 6.71 (37.25-83.67)	47.68 ± 5.68 (32.75-64.06)	<.01	48.93 ± 5.67 (36.25-78.80)	46.09 ± 5.07 (32.60-59.52)	<.01
IV	51.41 ± 6.69 (31.50-69.40)	45.94 ± 4.62 (38.00-58.02)	<.01	51.89 ± 6.69 (33.80-74.48)	49.34 ± 5.74 (41.76-62.20)	<.01	51.65 ± 6.06 (32.65-72.70)	47.64 ± 4.87 (39.88-60.11)	<.01
Plus	53.13 ± 8.10 (32.20-79.08)	47.73 ± 4.97 (35.37-59.10)	<.01	55.68 ± 9.15 (38.10-85.51)	50.24 ± 5.11 (40.40-61.93)	<.01	54.40 ± 8.00 (38.48-82.62)	48.81 ± 4.39 (39.54-57.34)	<.01

K1 = corneal dioptric power in the flattest meridian; K2 = corneal dioptric power in the steepest meridian; KM = mean corneal dioptric power; Pre = preoperative period; 6M = 6 months postoperative period.

**TABLE 5.** Change in Corneal Higher-order Aberrations After Intracorneal Ring Segment Implantation in Cases of Keratoconus Classified According to the Preoperative Visual Limitation

Keratoconus Grade	RMS-HO Pre (μm)	RMS-HO 6M (μm)	P Value	RMS-ComL Pre	RMS-ComL 6M	P Value	RMS-SphL Pre	RMS SphL 6M	P Value
I	2.26 ± 1.28 (0.33-5.10)	1.80 ± 0.93 (0.75-4.60)	.69	2.07 ± 1.20 (0.17-4.86)	1.60 ± 0.94 (0.58-4.54)	.97	0.85 ± 0.51 (0.11-2.43)	0.74 ± 0.36 (0.26-1.59)	.64
II	3.26 ± 1.79 (0.71-14.19)	3.01 ± 1.53 (0.94-7.21)	.15	2.97 ± 1.52 (0.52-10.89)	2.76 ± 1.46 (0.80-6.84)	.07	1.19 ± 1.14 (0.24-9.09)	1.10 ± 0.64 (0.23-3.46)	.23
III	4.20 ± 2.39 (1.31-13.19)	3.84 ± 1.72 (1.42-8.19)	.15	3.86 ± 2.23 (1.22-12.86)	3.47 ± 1.60 (1.35-7.78)	.05	1.46 ± 1.17 (0.27-6.87)	1.53 ± 0.89 (0.44-3.85)	.40
IV	4.03 ± 1.95 (1.26-8.32)	3.43 ± 2.08 (1.62-10.39)	.70	3.70 ± 1.91 (0.40-7.95)	3.00 ± 2.02 (1.16-9.35)	.43	1.44 ± 0.83 (0.33-4.83)	1.52 ± 0.85 (0.46-4.54)	.18
Plus	6.03 ± 4.02 (1.84-20.71)	4.60 ± 2.72 (2.26-9.39)	.11	5.53 ± 3.45 (1.79-16.20)	4.10 ± 2.56 (1.87-9.19)	.11	2.16 ± 2.33 (0.42-12.91)	1.84 ± 1.37 (0.71-5.28)	.20

ComL = coma-like aberration; HO = higher-order aberration; Pre = preoperative period; RMS = root mean square; SphL = spherical-like aberration; 6M = 6 months postoperative period.

## DISCUSSION

IN THIS STUDY WE EVALUATED THE OUTCOMES OF ICRS implantation for the management of keratoconus based on patients' preoperative visual impairment.

Several grading systems have been described in the literature in order to classify the severity of keratoconus.<sup>18</sup> Nevertheless, most of these grading systems have been developed taking into account the topographic morphology of the disease, the corneal keratometry readings, and corneal aberrometry, without considering other clinical data that are closely related to the visual disability caused by keratoconus. Thus, the success or failure of this surgical technique is analyzed in this study, using a keratoconus classification based on the functional performance of the patient's visual system,<sup>15</sup> such as visual acuity, rather than just the geometric assessment of the cornea, which

is unpredictable because of response of keratoconic eyes.<sup>19-21</sup>

Most of the published studies analyzing the effectiveness of ICRC implantation for the treatment of keratoconus agree that there is a significant flattening of the central cornea after the procedure.<sup>4-8,22-25</sup> Our results confirm that finding, as we found a statistically significant reduction in the keratometry readings in all grades of keratoconus. We observed that the largest reduction in mean keratometry was found in those cases with the most severe disease. In addition, patients classified under this category were those who achieved the greatest decrease in spherical equivalent, which correlates well with the amount of flattening in the central cornea. Ertan and Kamburoglu<sup>6</sup> conducted a study with a large keratoconic population where they also found that patients with severe keratoconus were the ones in whom the largest reduction of

**TABLE 6.** Percentage Change in Success Indices 6 Months After Implanting Intracorneal Ring Segments in Cases of Keratoconus Classified According to Preoperative Visual Impairment

Keratoconus Grade	Gain $\geq 1$ Line UDVA	Decrease $\geq 2$ D SE	Gain $\geq 1$ Line CDVA	Decrease $\geq 1 \mu\text{m}$ RMS-HO ( $\mu\text{m}$ )	Decrease $\geq 1 \mu\text{m}$ RMS-ComL
I	65.51%	36.11%	13.51%	21.05%	21.05%
II	67.21%	40.96%	49.42%	16.21%	18.91%
III	63.46%	50.00%	54.05%	25.00%	28.57%
IV	73.07%	59.52%	81.39%	29.41%	23.52%
Plus	77.77%	60.00%	85.18%	20.00%	20.00%

CDVA = corrected distance visual acuity; ComL = coma-like aberration; D = diopters; HO = higher-order aberration; RMS = root mean square; SE = spherical equivalent; UDVA = uncorrected distance visual acuity.

**TABLE 7.** Percentage Changes in Failure Indices 6 Months After Implanting Intracorneal Ring Segments in Cases of Keratoconus Classified According to Preoperative Visual Impairment

Keratoconus Grade	Lost $\geq 1$ Line UDVA	Increase $\geq 2$ D SE	Lost $\geq 1$ line CDVA	Increase $\geq 1 \mu\text{m}$ RMS-HO ( $\mu\text{m}$ )	Increase $\geq 1 \mu\text{m}$ RMS ComL
I	14%	5.55%	51.00%	10.52%	10.52%
II	29.5%	10.84%	29.88%	8.1%	8.1%
III	21.15%	12.00%	18.91%	14.28%	17.85%
IV	15.38%	7.14%	9.30%	5.88%	5.88%
Plus	5.55%	12.00%	11.1%	0%	0%

CDVA = corrected distance visual acuity; ComL = coma-like aberration; D = diopter; HO = higher-order aberration; RMS = root mean square; SE = spherical equivalent; UDVA = uncorrected distance visual acuity.

**TABLE 8.** Percentage of Cases That Gained or Lost 1 or More Lines of Corrected Distance Visual Acuity 6 Months After Intracorneal Ring Segment Implantation in Cases of Keratoconus Classified According to the Preoperative Visual Impairment

Keratoconus Grade	Gained $\geq 1$ Line CDVA	Lost $\geq 1$ Line CDVA
I	13.51%	51.00%
II	49.42%	29.88%
III	54.05%	18.91%
IV	81.39%	9.30%
Plus	85.18%	11.1%

CDVA = corrected distance visual acuity.

the keratometry was observed. Furthermore, in another study, Boxer Wachler and associates<sup>21</sup> found, again, that the greatest reduction in the spherical equivalent was found in those patients with the more advanced form of the disease.

In the current study, we found a statistically significant improvement in the UDVA in all grades of keratoconus analyzed. We observed that the most significant improvement was achieved by the group of patients classified under the category of grade plus. Most of the studies that have evaluated the impact of ICRS in the management of keratoconus patients reported a significant improvement in the

UDVA.<sup>4-6,8,10,21,25-27</sup> In addition, studies that have analyzed the clinical outcomes according to the severity of the disease also reported a significant improvement in patients who suffered from a severe form of keratoconus.<sup>5,21,27</sup> By analyzing the results according to the degree of visual limitation, we found that more than 65% of our patients gain at least 1 line of UDVA after the primary implantation of the ICRS. These results are consistent with those found in the literature, as most of the studies that have been carried out reported a gain of lines in UDVA.<sup>6,7,10,21,27,28</sup> We observed that the most significant increase in the UDVA was found in patients classified as grade plus, where more than 77% gained 1 or more lines of UDVA. Furthermore, in this group of patients we observed the least number of eyes losing 1 or more lines of UDVA (Tables 6 and 7).

The patients evaluated in the present study were classified according to preoperative CDVA. There are several publications in the literature showing that ICRS implantation in keratoconus eyes results in an improvement of the CDVA.<sup>4,5,8,11,20-24,29</sup> However, in the present study, patients with the milder form of the disease (patients classified as grade I) showed a statistically significant decrease in the CDVA. This might be related to the fact that in those investigations, the analysis of the outcomes regarding CDVA was performed evaluating all the population under study as a whole, without considering

the degree of visual impairment. Thus we can observe that, when we analyzed the outcomes of patients implanted with ICRS for the management of keratoconus based on a grading system that takes into account the preoperative corrected visual acuity, the results are somewhat different from those previously reported by other authors. We found that there is a clear correlation between the degree of preoperative visual impairment of the patients and the change in the CDVA achieved after the procedure. Thus, when we analyzed what we defined as "success index," we found that patients presenting the worst preoperative best-corrected visual acuity are the ones who gain more lines of CDVA after the ICRS implantation (Tables 6 and 8). The same behavior was found when we evaluated the failure index related to CDVA. Thus, patients who have the greatest levels of CDVA during the preoperative examination are the ones showing more loss of CDVA lines after the procedure (Tables 7 and 8). Furthermore, if we compare the outcomes of the patients with the least advanced keratoconus (grades I and II) with the eyes with more advanced disease (grades IV and plus), the latter group has more than 82% of cases showing a gain of 1 or more lines of CDVA after the surgery, whereas less than 40% will do so in the least advanced group. In addition, 10% of patients showed a loss of 1 or more lines of CDVA, and 4.2% of patients 2 or more lines, in the group with the more advanced form of the disease. On the other hand, this percentage is significantly higher in patients with the least advanced form of the disease, with 36.2% and 25.8% losing 1 or 2 or more lines of CDVA, respectively (Table 3). Thus, the analysis of outcomes considering the degree of the preoperative visual limitation clearly indicates that patients who benefit most from ICRS implantation for the management of keratoconus are the ones with the most advanced form of the disease. Furthermore, there is clear evidence of the poor outcomes that are achieved after implanting ICRS in patients in whom the corrected visual acuity before the procedure is not compromised, and for this reason such a surgical procedure should not be considered as a therapeutic approach in this group of patients. However, there is a factor that we did not analyze in the present report, which is tolerance to contact lenses. Contact lens tolerance might be improved after ICRS implantation in this group of patients, as suggested by other authors.<sup>5,30</sup> Nevertheless, further studies with a larger sample of patients and analysis of the results according to the preoperative degree of visual impairment should be performed in order to address this issue.

As previously mentioned, we observed that patients classified as having grade I keratoconus showed a significant reduction in the CDVA in spite of the improvement of mean preoperative spherical equivalent, UDVA, and significant reduction in keratometric readings, with no significant changes in the corneal higher-order aberrations. This fact is probably related to biomechanical changes

induced by the ICRS that may lead to a positive influence in the topographic morphology of the cornea, thus improving the refractive error, but with a negative impact in the visual function of the patient. Another hypothesis that could explain this behavior is that introducing a synthetic element inside the stroma and modifying the distribution of the corneal lamellae will lead to an unpredictable change in the refractive index of the cornea, thus affecting the CDVA in this group of patients. However, an appropriate analysis of the corneal biomechanics behavior and changes in the refractive index of the cornea should be performed in these cases in order to confirm this evidence. In addition, factors that may be related to these findings are that patients with a good corrected visual acuity are the ones who are more prone to lose lines of vision, as they have not "too much to gain" but "too much to lose." Indeed, it is because of these observations that we consider that ICRS implantation is not the best indication in patients in whom corrected visual acuity is not compromised.

In the present study, 21.2% of patients remained without significant change regarding a loss or gain in lines of CDVA. This group of patients is considered to be without benefit or harm after implanting ICRS. The heterogeneous variables analyzed in the present series, such as different surgeons, different types of ICRS, and different types of surgical procedures, may have an impact on the results observed in this group of patients. Another explanation could be the use of single or double segments depending on the preoperative topographic position of the ectasia. Although in the present study the number of segments to be implanted was decided based on the nomogram provided by the manufacturer, some studies have demonstrated that implanting a single segment may provide better results than implanting 2 segments in cases of peripheral ectasia and that implanting 2 segments can lead to clinical improvement in cases of keratoconus, with central steepening in the topographic image.<sup>29</sup> In spite of the above-mentioned comments, when we analyzed patients grouped with the milder form of the disease (grades I and II) and compared the results with those classified under the category of the most severe form (grades IV and plus), we observed the same trend in relation to the outcomes in each group. We found that 25.8% of cases in grades I and II remained without a significant change of CDVA in comparison to only 7.1% of patients in grade IV and grade plus. This observation will also support the evidence that patients who benefit the most from implanting ICRS for the correction of keratoconus are those with the most advanced form of the disease.

In the current investigation we also evaluated the behavior of the anterior corneal higher-order aberrations according to the degree of visual impairment after ICRS implantation. We found that there was no statistically significant difference between the preoperative and the postoperative period in terms of corneal aberrometric

data. There are some studies published in the literature that have analyzed the change in corneal aberrations induced by this surgery, and they have found similar results.<sup>25,31,32</sup> However, even when we did not find any statistically significant change in any of the corneal aberrations under study in any of the grades of keratoconus, the group of patients where the largest decrease in terms of RMS HOA, RMS coma-like, and RMS sph-like was achieved happened in the most advanced cases (grade IV and grade plus). These findings have been previously reported by our research group,<sup>7</sup> where we found that the higher the preoperative RMS value of the cornea, the higher the amount of reduction can be achieved after ICRS implantation, specifically in terms of RMS HOA and RMS coma-like aberrations.

The retrospective nature of this study; the different surgical techniques for implanting the ICRS employed, such as mechanical and femtosecond-assisted; the significant rate of dropouts during the follow-up period; and the different types of ICRS implanted are, among others, the major drawbacks of the current study. Nevertheless, we must remember that previous reports have shown that there are no statistically significant differences in the refractive outcomes when comparing the results of mechanical and femtosecond laser-assisted ICRS implantation technique.<sup>30</sup> Other publications have also found no significant difference when comparing the efficacy of different types of ICRS.<sup>31,33</sup> In addition, even when we had a significant amount of dropouts during the follow-up period, we believe that this should not be a factor biasing our results as we evaluated almost 300 cases with a follow-up period of 6 months. Furthermore, in order to evaluate the reliability of our results from such a heterogeneous population, we decided to take a representative sample that was defined as the "best-case group," where we included patients who were operated by the same

experienced surgeon, using the same surgical technique (femtosecond-assisted) and the same type of ICRS. The results obtained in this group of patients were found to be statistically comparable with the ones obtained in the general population included in all the variables evaluated. In addition, and even when several ophthalmologists were involved in the surgical planning of ICRS implantation in the general series, the results obtained by a single surgeon (best case group) were statistically comparable with those obtained by the total of surgeons who participated in the study. This fact demonstrates that the results shown by 1 surgeon represent the outcome trends of a surgical practice corresponding to the whole sample of surgeons from this series.

The milestone of every ophthalmic procedure should focus on improving and not on deteriorating the visual function of the patient. For this reason, and after a thorough analysis of the results that we present in the current investigation, we conclude that implantation of ICRS for the management of keratoconus should be kept mainly for those cases that have a clear impairment of visual performance. In summary, based on the outcomes of the present investigation we would not advise this procedure in patients in whom corrected visual acuity is not compromised, at least until new studies demonstrate that tolerance to contact lenses can be restored in this group of patients, new nomograms of implantation are developed, and a better understanding of corneal biomechanics allows us to offer the patient a better therapeutic approach in order to improve his or her visual function. Those patients with more advanced keratoconus are those who are more prone to obtain a positive outcome following ICRS implantation. Further investigations are required for a better indication for ICRS in patients with early keratoconus or those in whom visual function is not significantly affected.

---

ALL AUTHORS HAVE COMPLETED AND SUBMITTED THE ICMJE FORM FOR DISCLOSURE OF POTENTIAL CONFLICTS OF INTEREST. The authors do not have any affiliations with or involvement in any organization or entity with a direct financial interest in the subject matter or materials discussed in the manuscript. This study has been supported in part by a grant from the Spanish Ministry of Health, Instituto Carlos III, Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud "Patología ocular del envejecimiento, calidad visual y calidad de vida," Subproyecto de Calidad Visual (RD07/0062), Madrid, Spain. Contributions of authors: involved in design and conduct of the study (A.V.E., J.L.A.); data collection and management (A.V.E., L.F.B., J.J., A.B.P., R.I.B., M.A.T., J.M., J.H., A.U.); analysis and interpretation of the data (A.V.E., J.L.A., L.F.B., J.J.); writing and preparation of the manuscript (A.V.E.); and review and approval of the manuscript (A.V.E., J.L.A., L.F.B., J.J., A.B.P., R.I.B., M.A.T., J.M., J.H., A.U.).

---

## REFERENCES

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42(4):297-319.
2. Garcia-Lledo M, Feinbaum C, Alió JL. Contact lens fitting in keratoconus. *Compr Ophthalmol Update* 2006;7(2):47-52.
3. 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.
4. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008;145(5):775-779.
5. Shetty R, Kurian M, Anand D, Mhaske P, Narayana KM, Shetty BK. Intacs in advanced keratoconus. *Cornea* 2008;27(9):1022-1029.
6. Ertan A, Kamburoglu G. Intacs implantation using femtosecond laser for management of keratoconus: comparison of 306 cases in different stages. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(9):1521-1526.
7. Shabayek MH, Alió JL. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. *Ophthalmology* 2007;114(9):1643-1652.

8. Kymionis GD, Siganos CS, Tsiklis NS, et al. Long-term follow-up of Intacs in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(2):236–244.
9. Alió JL, Shabayek MH, Artola A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2006;32(6):978–985.
10. Colin J. European clinical evaluation: use of Intacs for the treatment of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32(5):747–755.
11. Kanellopoulos AJ, Pe LH, Perry HD, Donnenfeld ED. Modified intracorneal ring segment implantations (INTACS) for the management of moderate to advanced keratoconus: efficacy and complications. *Cornea* 2006;25(1):29–33.
12. Sutton G, Hodge C, McGhee CN. Rapid visual recovery after penetrating keratoplasty for keratoconus. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36(8):725–730.
13. Patel S, Marshall J, Fitzke FW III. Model for deriving the optical performance of the myopic eye corrected with an intracorneal ring. *J Refract Surg* 1995;11(4):248–252.
14. Daxer A, Fratzl P. Collagen orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38(1):121–129.
15. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, et al. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(3):552–568.
16. González Pérez J, Cerviño A, Giraldez MJ, et al. Accuracy and precision of EyeSys and Orbscan systems on calibrated spherical test surfaces. *Eye Contact Lens* 2004;30(2):74–78.
17. Ferrer C, Alió JL, Montañés AU, et al. Causes of intrastromal corneal ring segment explantation: clinicopathologic correlation analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(6):970–977.
18. de Rojas Silva V. Clasificación del queratocono. In: Albertazzi R, ed. *Queratocono: pautas para su diagnóstico y tratamiento*. Buenos Aires, Argentina: Ediciones Científicas Argentinas, 2010:33–97.
19. Tunc Z, Deveci N, Sener B, Bahcecioglu H. Anneaux intracorneens (Intacs) pour le traitement de l'astigmatisme asymétrique du kératocone: recul de plus de deux ans. *J Fr Ophthalmol* 2003;26(8):824–830.
20. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26(8):1117–1122.
21. Boxer Wachler BS, Christie JP, Chandra NS, et al. Intacs for keratoconus. *Ophthalmology* 2003;110(5):1031–1040.
22. Siganos D, Ferrara P, Chatziniokolas K, Bessis N, Bessis N, Papastergiou G. Ferrara intrastromal corneal rings for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28(11):1947–1951.
23. Zare MA, Hashemi H, Salari MR. Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: safety and efficacy. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(11):1886–1891.
24. Kwitko S, Severo NS. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2004;30(4):812–820.
25. Piñero DP, Alió JL, El Kady B, et al. Refractive and aberrometric outcomes of intracorneal ring segments for keratoconus: mechanical versus femtosecond-assisted procedures. *Ophthalmology* 2009;116(9):1675–1687.
26. Kubaloglu A, Sari ES, Cinar Y, Koytak A, Kumaz E, Ozertürk Y. Intrastromal corneal ring segment implantation for the treatment of keratoconus. *Cornea* 2011;30(1):11–17.
27. Sansanayudh W, Bahar I, Kumar NL, et al. Intrastromal corneal ring segment SK implantation for moderate to severe keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(1):110–113.
28. Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(10):1768–1773.
29. Alió JL, Artola A, Hassanein A, et al. One or 2 Intacs segments for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2005;31(5):943–953.
30. Carrasquillo KG, Rand J, Talamo JH. Intacs for keratoconus and post-LASIK ectasia: mechanical versus femtosecond laser-assisted channel creation. *Cornea* 2007;26(8):956–962.
31. Piñero DP, Alió JL, El Kady B, Pascual I. Corneal aberrometric and refractive performance of 2 intrastromal corneal ring segment models in early and moderate ectatic disease. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(1):102–109.
32. Piñero DP, Alió 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): 5583–5591.
33. Kaya V, Utine CA, Karakus SH, Kavadarli I, Yilmaz OF. Refractive and visual outcomes after Intacs vs Ferrara intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus: a comparative study. *J Refract Surg* 2011;27(12):907–912.



### **Biosketch**

Alfredo Vega Estrada, MD, MSC, graduated as an ophthalmologist from the Venezuelan Central University and completed his Master's in Clinical and Surgical Research at the Miguel Hernandez University in Spain. Currently, he works in the Cornea and Keratoconus unit at Vissum Corporacion Oftalmologica, Alicante, Spain. Dr Vega Estrada has participated in more than 15 clinical trials and is author of several scientific publications, book chapters and national and international scientific presentations.

## Clinical grading of post-LASIK ectasia related to visual limitation and predictive factors for vision loss

Luis F. Brenner, MD, Jorge L. Alió, MD, PhD, Alfredo Vega-Estrada, MD, MSc, Julio Baviera, MD, Jaime Beltrán, MD, Rosario Cobo-Soriano, MD, PhD

**PURPOSE:** To evaluate and characterize the main clinical features of post-laser in situ keratomileusis (LASIK) ectasia, propose a grading system based on visual limitation, and identify predictive factors related to the degree of visual loss.

**SETTING:** Vissum Corp., Alicante, Spain.

**DESIGN:** Retrospective case series.

**METHODS:** This study comprised consecutive eyes with corneal ectasia after LASIK from 1996 to 2010. Main outcomes were post-LASIK ectasia corrected distance visual acuity (CDVA), CDVA loss, spherical equivalent (SE), and the corneal bulge (delta K). These outcomes were correlated with the residual stromal bed, ablation depth, ablation ratio (ablation depth:pachymetry), corneal depth (flap + ablation depth), and corneal ratio (corneal depth:pachymetry) to characterize their role in the severity of the disease.

**RESULTS:** The mean post-LASIK ectasia CDVA, CDVA loss, SE, and delta K were  $0.20 \log\text{MAR} \pm 0.18$  (SD),  $-0.13 \pm 0.15 \log\text{MAR}$ ,  $-3.80 \pm 3.86$  diopters (D), and  $4.77 \pm 4.23$  D, respectively. The ablation ratio had the strongest correlation with post-LASIK ectasia CDVA ( $\rho = 0.477$  and  $P < .001$ ), whereas the corneal ratio had the strongest correlation with the post-LASIK ectasia SE and delta K ( $\rho = -0.614$  and  $\rho = 0.453$ , respectively;  $P < .001$ ). The ablation ratio was the main predictive factor for post-LASIK ectasia CDVA loss (relative risk, 2.04;  $P = .049$ ).

**CONCLUSIONS:** The grading system based on visual limitation was consistently represented by differences in CDVA loss, SE, and delta K. A high amount of tissue removed by the refractive procedure was associated with greater corneal biomechanical destabilization, increased corneal steepening, and a worse prognosis.

**Financial Disclosure:** No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

*J Cataract Refract Surg 2012; 38:1817–1826 © 2012 ASCRS and ESCRS*

Post-LASIK ectasia can be defined as a progressive structural corneal deformation leading to a refractive and optical instability after uneventful laser in situ keratomileusis (LASIK) surgery.<sup>1</sup> The clinical signs of this corneal refractive surgery complication include a combination of stromal thinning, anterior and posterior corneal steepening, a variable and frequently progressive increase in myopia, irregular astigmatism, and corneal aberrations, followed by a consequent loss of corrected distance visual acuity (CDVA).<sup>2–5</sup> Discrepant histopathological, ultrastructural, and biochemical evidence suggests that the pathogenesis of post-LASIK ectasia and keratoconus could be different.<sup>6</sup> Actually,

post-LASIK ectasia might be considered essentially the biologic equivalent of an interfiber disruption of composite materials occurring in biomechanically weakened corneas when their structural stability is violated by excimer laser refractive surgery.<sup>7</sup> The diverse conditions leading to this are only partially understood and are known as risk factors.

The main concern about post-LASIK ectasia is the permanent vision loss, albeit variable in severity, in a previously normal eye. However, at present, we are not aware of any study that correlates the clinical data with the severity of the visual limitation caused by this challenging corneal refractive surgery

complication. The aim of this study was to identify the main clinical features of post-LASIK ectasia in a large case series. Furthermore, we propose a grading system based on the visual limitation caused by the process and attempt to identify the predictive factors for visual loss.

## PATIENTS AND METHODS

This retrospective consecutive case series comprised all eyes that developed corneal ectasia after LASIK and presented for evaluation to Vissum Corp., Alicante, Spain, or Clínica Baviera, Madrid, Spain, from 1996 to 2010. Following the tenets of the Declaration of Helsinki, all patients provided consent to include their clinical information in scientific studies. In addition, the Vissum Alicante Ethical Board Committee approved the study.

Because of the heterogeneity in post-LASIK ectasia data, some clinical information was not always available for every patient. The study design was based on the main outcome of visual limitation; thus, the variables analyzed were referred to the post-LASIK ectasia CDVA.

### Preoperative Data

Preoperatively, a comprehensive ophthalmologic examination was performed that included logMAR CDVA, manifest refraction (sphere and cylinder), slitlamp biomicroscopy, Goldmann tonometry, fundus evaluation, central corneal thickness (CCT) measured by ultrasonic pachymetry (DGH 500 ultrasound pachymeter, DGH Technology, Inc.), and corneal topography (Compagnia Strumenti Oftalmici; Eyesys Corneal Analysis System, Eyesys Vision; Humphrey System Atlas, Carl Zeiss Meditec AG; Orbscan II, Bausch & Lomb, Ortek, Inc.).

### Topography Analysis

The classification protocol for topography evaluation was performed based on the following scheme<sup>8,9</sup>: (1) normal cases: no asymmetric bowtie; no inferior steepening; no skewed axes; no asymmetric bowtie with skewed axes (asymmetric bowtie/skewed axes); and no round, oval, or

irregular pattern on topography; (2) keratoconus-suspect cases: presence of asymmetric bowtie; inferior steepening; skewed axes; asymmetric bowtie/skewed axes (AB/SRAX); or round, oval, or irregular pattern on topography.

### Intraoperative Data

Most LASIK flaps were created with the 100  $\mu$ m head LSK-One microkeratome (Moria) or with the 160  $\mu$ m head Automated Corneal Shaper (Chiron Ophthalmics, Inc.). These microkeratomes were shown to create a mean flap thickness of 107  $\mu$ m  $\pm$  14 (SD) and 114  $\pm$  17  $\mu$ m, respectively.<sup>10,11</sup> The excimer lasers used were the Technolas 217C (Bausch & Lomb) and the Visx platform (Visx, Inc.). The ablation depth and the optic zone were given by the laser ablation profile. The measured residual stromal bed (RSB) was calculated by subtracting the flap thickness and ablation depth from the intraoperative CCT, and the estimated RSB was calculated from a mean flap thickness of 110 or 115  $\mu$ m, depending on the microkeratome used.<sup>10,11</sup> The ablation ratio was calculated as the ratio between the ablation depth and the pachymetry, the corneal depth as the sum of the ablation depth and the flap thickness, and the corneal ratio as the ratio between the corneal depth and the pachymetry.

### Postoperative Ectasia Data

According to the previously published diagnostic criteria, post-LASIK ectasia was diagnosed by the slitlamp appearance of corneal thinning, unstable topographic steepening of more than 1.00 diopter (D) for each 6-month follow-up, progressive corneal thinning on ultrasonic pachymetry, decreased visual acuity, and unstable refraction of more than 0.50 D spherical equivalent (SE) for each 6-month follow-up.<sup>4</sup> All post-LASIK ectasia data refer to the consultation at which the diagnosis of ectasia was confirmed. Data were gathered during a comprehensive ophthalmologic examination and included the time from the last surgery to the diagnosis of corneal ectasia, logMAR CDVA, manifest refraction (sphere and cylinder), and corneal topography.

The severity of post-LASIK ectasia was assessed using the CDVA at presentation, CDVA loss, SE, and the corneal bulge (delta K). The CDVA loss was the difference between the preoperative CDVA and the post-LASIK ectasia CDVA in logMAR notation. The delta K was the difference between the post-LASIK ectasia mean keratometry and the postoperative mean keratometry.

### Postoperative Ectasia Grading System by the Level of Visual Limitation

A recent study of keratoconus cases<sup>12</sup> proposed a grading system for ectasia based on visual limitation. The grading system incorporated between-group differences in the most important clinical parameters, such as mean keratometry, internal astigmatism, corneal higher-order aberrations, and biomechanical measurements. The same grading method was used in the current study.

The 25th, 50th, and 75th percentiles for the variable post-LASIK ectasia CDVA (logMAR) were 0.05, 0.15, and 0.30, respectively. Based on these percentiles, 4 groups were formed, each representing a different degree of visual limitation as follows: Group 1 (no visual limitation), CDVA 0.05 or better (CDVA  $\leq$  0.05); Group 2 (mild visual limitation), CDVA between 0.05 and 0.15 (0.05 < CDVA  $\leq$  0.15); Group

Submitted: December 1, 2011.

Final revision submitted: May 23, 2012.

Accepted: May 24, 2012.

From Vissum Instituto Oftalmológico de Alicante (Brenner, Alió, Vega-Estrada) Alicante, and the Clínica Baviera Group (Baviera, Beltrán, Cobo-Soriano), Madrid, Spain.

Supported in part by a grant from the Spanish Ministry of Health, Instituto Carlos III, Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud Patología Ocular del Envejecimiento, Calidad Visual y Calidad de Vida, Subproyecto de Calidad Visual (RD07/0062).

Presented at the annual meeting of the American Academy of Ophthalmology, Orlando, Florida, USA, October 2011.

Corresponding author: Jorge L. Alió, MD, PhD, Vissum Instituto Oftalmológico de Alicante, Avenida de Denia s/n, Edificio Vissum, 03016 Alicante, Spain. E-mail: jlalio@vissum.com.

3 (moderate visual limitation), CDVA between 0.15 and 0.30 (0.15 < CDVA ≤ 0.30); and Group 4 (severe visual limitation), CDVA worse than 0.30 logMAR (CDVA > 0.30).

**Statistical Analysis**

Statistical analysis was performed using SPSS for Macintosh software (version 20.0, IBM-SPSS, Inc.). Normality of all data samples was first checked by the Kolmogorov-Smirnov test. When the use of parametric statistics was possible, 1-way analysis of variance (ANOVA) was used to compare parameters between post-LASIK ectasia logMAR CDVA groups and the Student *t* test was used to compare data between 2 groups. When the use of parametric statistics was not possible, the Kruskal-Wallis test was used to compare parameters between post-LASIK ectasia logMAR CDVA groups and the Mann-Whitney *U* test was used to compare data between 2 groups. The Spearman correlation coefficient (*ρ*) was used to assess the correlation between pairs of variables. The relative risk (RR) of the predictive factors for the visual loss due to the post-LASIK ectasia were calculated using 2 × 2 contingency tables. The columns represented the classification of disease status or the outcome (post-LASIK ectasia CDVA loss), whereas the rows

represented the exposure status (predictive factors). To maintain a global level of a *P* value less than 0.05 for multiple tests, a Bonferroni post hoc correction was performed.

**RESULTS**

This study comprised 96 eyes diagnosed with post-LASIK ectasia. Fifty-two patients (54.1%) were men and 44 (45.8%) were women. Table 1 shows the preoperative, intraoperative, and post-LASIK ectasia clinical data. Twenty-eight patients (41.1%) had bilateral ectasia. Enhancements were performed in 23 cases (23.9%). The mean retreatment ablation depth was 36.56 μm ± 11.68 (SD) (range 14 to 56 μm). The distribution of LASIK surgeries that resulted in post-LASIK ectasia was bimodal (Figure 1). Twenty-six eyes (40.0%) had LASIK between 1998 and 1999 and 19 eyes (29.2%) between 2003 and 2004. The last LASIK in the database that resulted in ectasia was performed in 2006.

Preoperative topography was available for 77 eyes (80.2%), of which 58 (75.3%) were considered

**Table 1.** Preoperative, intraoperative and post-LASIK ectasia data.

Time/Parameter	N	Mean	SD	Range	Median	95% CI
<b>Preoperative</b>						
Age (y)	96	31.84	9.22	18, 68	29	29.96, 33.96
IOP (mm Hg)	75	12.7	2.68	8, 21	12	12.1, 13.3
CDVA (LogMAR)	80	0.07	0.10	0.00, 0.60	0.05	0.05, 0.10
Sphere (D)	89	-4.66	4.30	-15.00, +6.00	-4.25	-5.57, -3.76
Cylinder (D)	89	-1.55	1.18	0.00, -5.75	-1.25	-1.80, -1.30
SE (D)	89	-5.47	4.31	-16.13, +4.88	-4.88	-6.38, -4.55
KT (D)	77	43.85	1.72	37.08, 47.12	44.00	43.45, 44.25
AST (D)	77	-1.56	0.99	-5.02, -0.12	-1.43	-1.79, -1.33
<b>Intraoperative</b>						
CCT (μm)	69	534.18	28.68	480, 650	530	527, 541
Ablation depth (μm)	72	103.83	39.24	30, 219	100	94.61, 113.05
Ablation ratio (%)	69	18.54	7.07	6.12, 34.21	18.82	16.75, 20.34
Corneal depth (μm)	69	202.39	42.42	103, 298	201	191.61, 213.16
Corneal ratio (%)	69	37.97	7.88	19.00, 55.19	36.90	35.97, 39.97
RSB (μm)	62*	330.90	45.57	240, 439	329	319.32, 342.47
<b>Post-LASIK ectasia</b>						
Time <sup>†</sup> (y)	72	4.79	3.54	0.16, 17.79	3.69	3.96, 5.62
CDVA (logMAR)	83	0.20	0.18	0.00, 0.80	0.15	0.16, 0.24
CDVA loss (logMAR)	71	-0.13	0.15	0.10, -0.60	-0.10	-0.16, 0.09
Sphere (D)	83	-2.30	3.82	-20.00, +2.75	-1.00	-3.14, -1.47
Cylinder (D)	83	-2.98	1.81	-7.00, 0.00	-2.75	-3.38, -2.58
SE (D)	83	-3.80	3.86	-20.75, 0.00	-2.75	-4.65, -2.95
KT (D)	83	44.86	4.57	37.50, 56.25	43.79	43.86, 45.85
AST (D)	83	-3.86	2.40	-0.40, 14.28	-3.50	-4.41, -3.31
Delta K (D)	54	4.77	4.23	-1.00, 16.00	3.25	3.62, 5.93

AST = corneal astigmatism; CCT = central corneal thickness; CDVA = corrected distance visual acuity; CDVA loss (preoperative CDVA - post-LASIK ectasia CDVA); Delta K = post-LASIK ectasia mean keratometry - postoperative mean keratometry; IOP = intraocular pressure; KT = mean keratometry; LASIK = laser in situ keratomileusis; RSB = residual stromal bed; SE = spherical equivalent

\*In 7 eyes, the RSB could not be calculated due to missing data.

<sup>†</sup>From LASIK surgery to diagnosis of post-LASIK ectasia

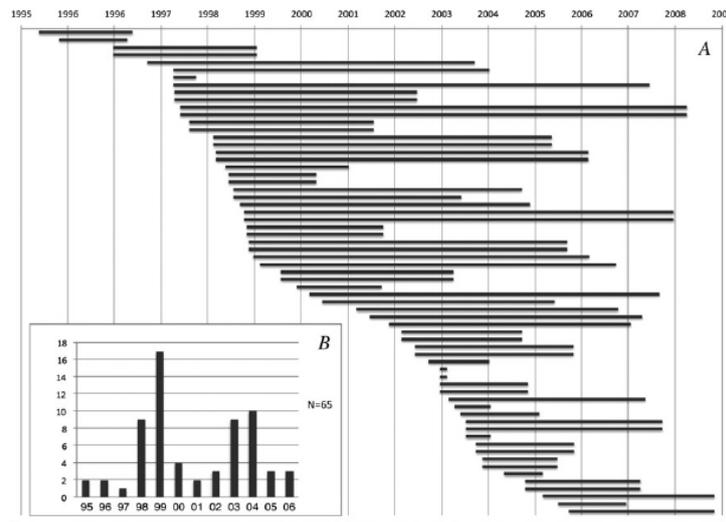


Figure 1. A: Gantt chart of LASIK surgery date and the time to post-LASIK ectasia diagnosis. B: Bimodal distribution (1998 to 1999 and 2003 to 2004) of LASIK surgeries that resulted in post-LASIK ectasia.

keratoconus suspects. Of the 58 keratoconus suspect topographies, 24 cases (41.3%) had inferior asymmetric bowtie, 12 cases (20.6%) had inferior steepening, 9 cases (15.5%) had skewed axes, 6 cases (10.3%) had asymmetric bowtie with skewed axes, 5 cases (8.6%) had an oval pattern, and 2 cases (3.4%) had an irregular pattern. Of the 19 normal topographies, 16 cases (84.2%) had symmetric bowtie and 3 cases (15.8%) had a spherical pattern. Intraoperative pachymetry was performed in 31 eyes with a mean measured RSB of  $348.83 \pm 27.82 \mu\text{m}$  (range 281 to 400  $\mu\text{m}$ , 95% CI, 338.63-359.04  $\mu\text{m}$ ). The estimated RSB was calculated for another 31 eyes with a mean value of  $327.58 \pm 40.81 \mu\text{m}$  (range 261 to 408  $\mu\text{m}$ , 95% CI, 312.06-343.11  $\mu\text{m}$ ). In 7 eyes, the RSB could not be obtained due to missing data.

#### Spearman Correlation Coefficient Data Analysis

There were several statistically significant correlations between clinical parameters. The post-LASIK ectasia CDVA, SE, and delta K correlated mostly with parameters associated with the biomechanical weakening generated by the excimer laser ablation (Table 2). The ablation ratio had the strongest correlation with post-LASIK ectasia CDVA. The corneal depth and corneal ratio had a stronger correlation than the RSB with the post-LASIK ectasia SE and delta K, indicating that the amount of tissue removed from an individual cornea might better reflect the biomechanical weakening caused by the refractive procedure than the amount of tissue left. Figure 2 shows the correlations between the intraoperative variables (ablation ratio, corneal ratio, and RSB) and the severity variables (post-LASIK ectasia CDVA, SE, and delta K).

#### Postoperative Ectasia Grading System by Level of Visual Limitation

Table 3 shows the post-LASIK ectasia clinical data according to the level of the visual limitation. Although the post-LASIK ectasia is a progressive disease, there were no between-group differences in the time elapsed from the surgery to the diagnosis of keratoconus ( $P = .879$ ). On the other hand, there were significant differences between all pairs of groups in CDVA, CDVA loss, SE, and delta K ( $P < .03$ ).

Table 4 shows the intraoperative data according to the level of the visual limitation. There were significant between-group differences in variables related to the amount of corneal tissue removed by the refractive procedure; that is, ablation depth, ablation ratio, corneal depth, and corneal ratio. The RSB also showed between-group differences. The corneal ratio showed statistically significant differences between all pairs of groups except between Group 2 and Group 3. There were no significant differences in CCT.

Table 5 shows the preoperative data according to the level of the visual limitation. There were statistically significant between-group differences in intraocular pressure (IOP), CDVA, and corneal astigmatism. There were no significant differences in age, SE, or mean keratometry.

#### Predictive Factors for Post-LASIK Ectasia Vision Loss

Figure 3 shows the vision loss in logMAR units and the change in Snellen lines caused by the post-LASIK ectasia. The RR analysis showed that an ablation depth deeper than 100  $\mu\text{m}$  (RR,  $1.71 \pm 0.47$ ), an ablation ratio greater than 20% (RR,  $2.04 \pm 0.62$ ), a corneal depth

**Table 2.** Statistically significant Spearman correlations of post-LASIK ectasia clinical data.

Clinical Data/Correlated Parameters	Correlation Coefficient	P Value	Eyes (n)
<b>Post-LASIK Ectasia CDVA (logMAR)</b>			
Preoperative CDVA (logMAR)	0.428	<.001	80
Ablation depth ( $\mu\text{m}$ )	0.416	<.001	69
Ablation ratio (%)	0.477	<.001	69
Corneal depth ( $\mu\text{m}$ )	0.467	<.001	69
Corneal ratio (%)	0.456	<.001	69
RSB ( $\mu\text{m}$ )	-0.356	.005	69
<b>Post-LASIK Ectasia SE (D)</b>			
Preoperative IOP (mm Hg)	-0.367	.002	69
Preoperative SE (D)	0.480	<.001	80
Ablation depth ( $\mu\text{m}$ )	-0.450	<.001	69
Ablation ratio (%)	-0.527	<.001	69
Corneal depth ( $\mu\text{m}$ )	-0.617	<.001	69
Corneal ratio (%)	-0.614	<.001	69
RSB ( $\mu\text{m}$ )	0.510	<.001	69
<b>Delta K (D)</b>			
Preoperative IOP (mm Hg)	0.352	.010	54
Preoperative SE (D)	-0.449	<.001	54
Ablation depth ( $\mu\text{m}$ )	0.396	.004	54
Ablation ratio (%)	0.396	.004	54
Corneal depth ( $\mu\text{m}$ )	0.481	<.001	54
Corneal ratio (%)	0.453	<.001	54
RSB ( $\mu\text{m}$ )	-0.407	.003	54

CDVA = corrected distance visual acuity; Delta K = post-LASIK ectasia mean keratometry - postoperative mean keratometry; IOP = intraocular pressure; LASIK = laser in situ keratomileusis; RSB = residual stromal bed; SE = spherical equivalent

deeper than 200  $\mu\text{m}$  (RR,  $1.86 \pm 0.56$ ), a corneal ratio greater than 37% (RR,  $1.86 \pm 0.56$ ), and an RSB less than 330  $\mu\text{m}$  (RR,  $1.65 \pm 0.50$ ) increased the risk for post-LASIK ectasia CDVA loss. Figure 4 shows the RR of the analyzed variables. On the other hand, the 1-way ANOVA comparison between the quartiles of the variable post-LASIK ectasia CDVA loss found that the ablation ratio was the main predictive factor for post-LASIK ectasia CDVA loss ( $P=.049$ ). The time elapsed from the surgery to the diagnosis of post-LASIK ectasia did not have a statistically significant relation to the risk for CDVA loss.

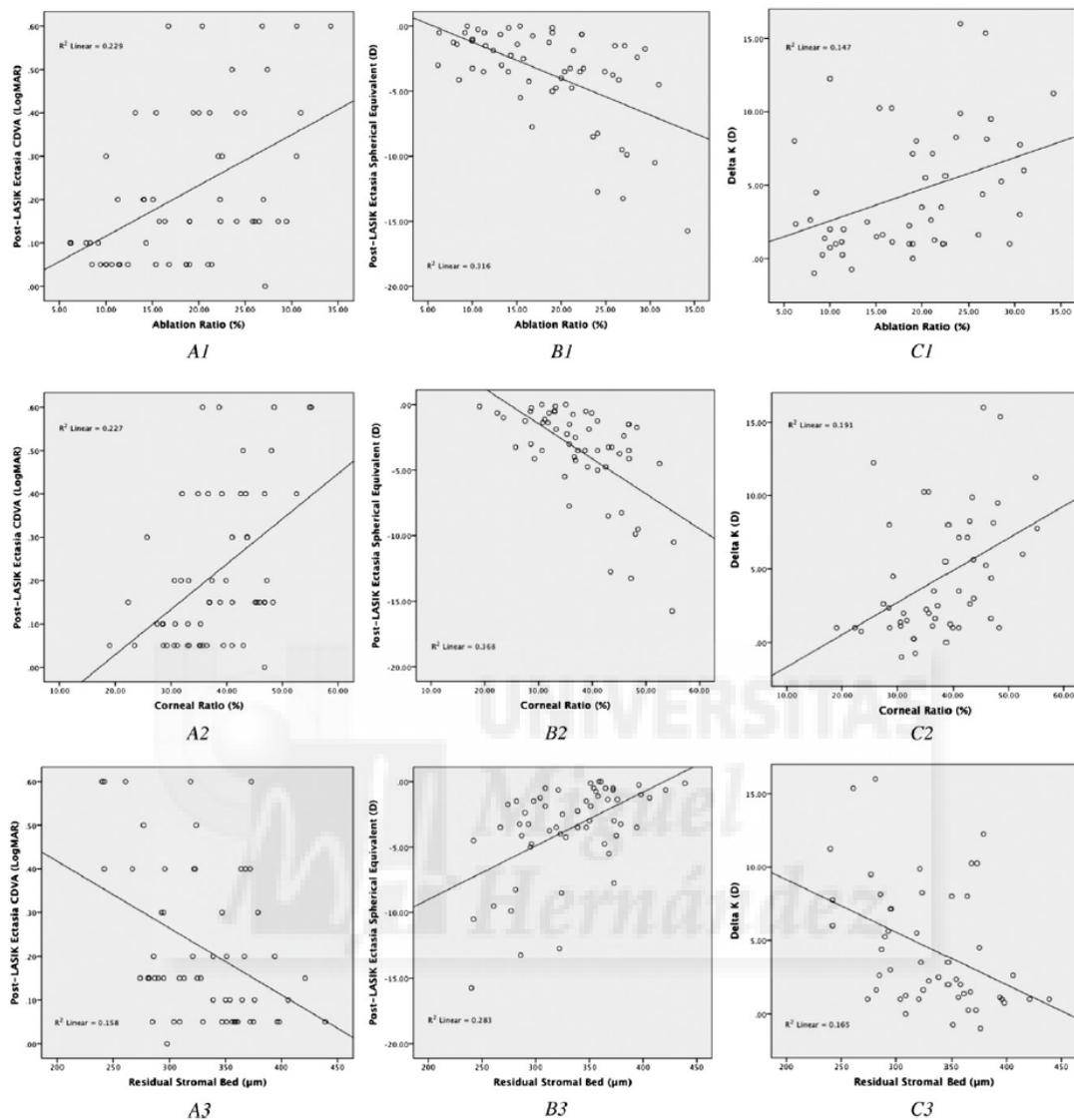
## DISCUSSION

Post-LASIK ectasia is perhaps the most representative biomechanical disease in ophthalmology.<sup>1</sup> It has been shown that underlying alterations in corneal biomechanics induce changes in the geometry and optical properties of the corneal surface.<sup>13</sup> Thus, a preoperative keratoconus-suspect topography is considered the

most important risk factor for post-LASIK ectasia.<sup>3,14</sup> In our study, 75% of the topographies were considered keratoconus suspect based on the patterns described by Rabinowitz et al.,<sup>8</sup> which supports the importance of corneal topographic and geometric analysis in the screening of refractive surgery candidates. Technologies such as horizontal slit scanning, rotational Scheimpflug imaging, and optical coherence tomography provide more objective information about the relationships between the corneal surfaces and thickness spatial profile data and should be included in modern post-LASIK ectasia risk analysis.<sup>15-17</sup>

In 2008, Randleman et al.<sup>18</sup> published the Ectasia Risk Score System. In addition to abnormal topography, they describe the preoperative CCT, RSB, manifest SE, and patient age as relevant risk factors in the development of post-LASIK ectasia. The mean CCT in our database was  $534.18 \pm 28.58 \mu\text{m}$ , and the mean RSB was  $330.90 \pm 45.57 \mu\text{m}$ . It has been shown that a thin cornea with an otherwise normal topographic appearance is not an isolated risk factor for developing post-LASIK ectasia.<sup>14</sup> Moreover, it has been shown that photorefractive keratectomy (PRK) is a safe and stable procedure for a CCT thinner than 500  $\mu\text{m}$ .<sup>19</sup> In fact, the issue centers around the relationship between the CCT, ablation depth, and RSB. The RSB results of our database indicated that although the empirical limit of a 300  $\mu\text{m}$  RSB might be valid on average, it is clearly an insufficient limit for abnormal corneas. Guirao<sup>20</sup> found that a "one-size-fits-all" RSB might not be an adequate criterion and should vary depending on individual corneal parameters, such as topographic asymmetry, increased vertical coma, thinnest-point displacement, increased posterior elevation at the thinnest point, or abnormal pachymetry progression indices.<sup>16,21-24</sup>

Thus, we used the concepts of the ablation ratio, corneal depth, and corneal ratio in our study. The ablation ratio is derived from the excimer laser ablation depth and corresponds indirectly to the relationship between the refractive error and the corneal thickness. On the other hand, both corneal depth and corneal ratio are related to the total biomechanical instability generated by the corneal vertical cut fibers (flap thickness + ablation depth). Because the ablation ratio and the corneal ratio take pachymetry into consideration, they may better reflect the tissue-removing biomechanical destabilization of an individual cornea. We observed that the ablation ratio and corneal ratio had a strong association with the severity of the ectasia in terms of post-LASIK ectasia CDVA, SE, and delta K. In fact, their correlations with the severity variables were stronger than the correlation with the RSB. The ablation ratio showed the strongest correlation with post-LASIK ectasia CDVA, whereas the corneal depth and corneal ratio had stronger correlations with the post-LASIK ectasia SE and delta K.



**Figure 2.** Relationship between post-LASIK ectasia severity variables and the intraoperative variables. *Column A:* Post-LASIK ectasia CDVA (logMAR). A1:  $CDVA = -0.017 + 0.012 \times \text{ablation ratio}$  ( $P < .001$ ). A2:  $CDVA = -0.203 + 0.11 \times \text{corneal ratio}$  ( $P < .001$ ). A3:  $CDVA = 0.721 - 0.002 \times \text{RSB}$  ( $P = .002$ ). *Column B:* Post-LASIK ectasia SE (D). B1:  $SE = 1.89 - 0.307 \times \text{ablation ratio}$  ( $P < .001$ ). B2:  $SE = 7.50 - 0.298 \times \text{corneal ratio}$  ( $P < .001$ ). B3:  $SE = -18.74 + 0.045 \times \text{RSB}$  ( $P < .001$ ). *Column C:* Delta K. C1:  $\Delta K = 0.518 + 0.230 \times \text{ablation ratio}$  ( $P < .001$ ). C2:  $\Delta K = -4.134 + 0.235 \times \text{corneal ratio}$  ( $P = .002$ ). C3:  $\Delta K = 17.27 - 0.038 \times \text{RSB}$  ( $P = .003$ ) (CDVA = corrected distance visual acuity; Delta K = post-LASIK ectasia mean keratometry – postoperative mean keratometry).

From a biomechanical viewpoint, we believe that each cornea has its own threshold of corneal ratio needed to resist deformation by IOP. When a reliable biomechanical measurement device is developed, it may be possible to establish the safe corneal ratio for a particular cornea. Future studies are necessary to establish

the ablation ratio and corneal ratio limits for normal refractive surgery candidates and for PRK ablations in abnormal corneas with and without corneal collagen crosslinking (CXL).

We divided our sample into 4 groups by calculating the 25th, 50th, and 75th percentiles of the variable

**Table 3.** Post-LASIK ectasia data according to the level of visual limitation.

Parameter	CDVA Ectasia Group (LogMAR)				P Value*
	Group 1 CDVA ≤ 0.05	Group 2 0.05 < CDVA ≤ 0.15	Group 3 0.15 < CDVA ≤ 0.30	Group 4 CDVA > 0.30	
Time (y)					
Mean ± SD	4.96 ± 3.65	5.12 ± 3.59	5.04 ± 4.41	4.23 ± 2.84	.879
Range	0.16, 12.00	0.52, 12.00	0.16, 17.79	1.30, 10.19	
CDVA (logMAR)					
Mean ± SD	0.03 ± 0.02	0.13 ± 0.23	0.23 ± 0.05	0.48 ± 0.11	<.001 <sup>†</sup>
Range	0.00, 0.05	0.10, 0.15	0.20, 0.30	0.40, 0.80	
CDVA loss					
Mean ± SD	-0.01 ± 0.05	-0.08 ± 0.05	-0.14 ± 0.11	-0.33 ± 0.15	<.001 <sup>†</sup>
Range	-0.05, 0.10	-0.15, 0.00	-0.30, 0.10	-0.42, -0.25	
SE (D)					
Mean ± SD	-1.50 ± 1.31	-2.75 ± 1.97	-4.03 ± 3.50	-6.97 ± 4.09	<.001 <sup>†</sup>
Range	-4.75, 0.00	-8.25, -0.50	-13.25, -0.13	-15.75, -0.63	
KT (D)					
Mean ± SD	43.01 ± 3.15	43.88 ± 4.31	45.52 ± 6.18	47.43 ± 3.68	.010
Range	35.65, 52.21	36.60, 55.00	35.90, 56.25	40.00, 53.03	
Delta K (D) <sup>†</sup>					
Mean ± SD	1.45 ± 1.22	3.59 ± 4.45	5.01 ± 3.77	8.65 ± 2.86	<.001 <sup>†</sup>
Range	-0.75, 4.50	-1.00, 16.00	1.00, 12.25	3.50, 15.37	

CDVA = corrected distance visual acuity; Delta K = post-LASIK ectasia mean keratometry - postoperative mean keratometry; KT = mean keratometry; SE = spherical equivalent  
 \*Kruskal-Wallis test  
<sup>†</sup>Statistical significance between all pairs of groups (Mann-Whitney test)

**Table 4.** Intraoperative data according to the level of visual limitation.

Parameter	CDVA Ectasia Group (LogMAR)				P Value*
	Group 1 CDVA ≤ 0.05	Group 2 0.05 < CDVA ≤ 0.15	Group 3 0.15 < CDVA ≤ 0.30	Group 4 CDVA > 0.30	
CCT (µm)					
Mean ± SD	532.25 ± 19.98	527.05 ± 22.30	534.58 ± 23.52	538.31 ± 29.68	.850
Range	500 to 560	490 to 570	510 to 588	502 to 598	
AD (µm)					
Mean ± SD	88.20 ± 32.10	97.00 ± 42.62	107.66 ± 36.50	131.52 ± 36.65	.006 <sup>†</sup>
Range	45 to 152	30 to 156	51 to 160	72 to 219	
AR (%)					
Mean ± SD	15.10 ± 5.44	17.92 ± 8.18	18.88 ± 6.93	23.25 ± 6.04	.014 <sup>†</sup>
Range	8.49 to 27.14	6.12 to 29.43	10.00 to 30.53	13.16 to 34.21	
CD (µm)					
Mean ± SD	179.88 ± 37.81	197.94 ± 44.76	201.80 ± 38.70	233.73 ± 36.46	.005 <sup>†</sup>
Range	103 to 262	121 to 257	131 to 256	175 to 298	
CR (%)					
Mean ± SD	33.81 ± 7.03	37.52 ± 8.13	37.40 ± 6.88	43.45 ± 7.38	.008 <sup>‡</sup>
Range	19.00 to 46.79	22.32 to 48.30	25.69 to 47.23	31.99 to 55.19	
RSB (µm)					
Mean ± SD	352.37 ± 40.65	329.11 ± 44.52	337.20 ± 37.66	306.00 ± 49.37	.039 <sup>†</sup>
Range	285 to 439	274 to 421	286 to 394	240 to 373	

AD = ablation depth; AR = ablation ratio; CCT = central corneal thickness; CD = corneal depth; CR = corneal ratio; RSB = residual stromal depth  
 \*One-way analysis of variance except CCT (Kruskal-Wallis test)  
<sup>†</sup>Statistical significance between Group 1 and Group 4 and between Group 2 and Group 4 (Student *t* test)  
<sup>‡</sup>Statistical significance between all pairs of Groups, except between Group 2 and Group 3 (Student *t* test)

**Table 5.** Preoperative data according to level of visual limitation.

Parameter	CDVA Ectasia Group (LogMAR)				P Value*
	Group 1 CDVA ≤ 0.05	Group 2 0.05 < CDVA ≤ 0.15	Group 3 0.15 < CDVA ≤ 0.30	Group 4 CDVA > 0.30	
Age (y)					
Mean ± SD	30.91 ± 8.91	31.39 ± 6.27	32.64 ± 10.86	29.73 ± 11.01	.649
Range	19, 59	24, 46	21, 59	18, 68	
IOP (mm Hg)					
Mean ± SD	12.00 ± 2.86	12.26 ± 2.80	12.53 ± 2.33	13.81 ± 1.64	.013 <sup>†</sup>
Range	9, 21	10, 20	8, 16	12, 17	
CDVA (logMAR)					
Mean ± SD	0.03 ± 0.05	0.04 ± 0.05	0.09 ± 0.09	0.15 ± 0.17	.003 <sup>†</sup>
Range	0.00, 0.15	0.00, 0.15	0.00, 0.30	0.00, 0.60	
SE (D)					
Mean ± SD	-4.78 ± 2.80	-5.15 ± 3.56	-4.62 ± 5.31	-7.42 ± 4.53	.047 <sup>†</sup>
Range	-13.75, -2.25	-15.25, -0.63	-15.00, +4.88	-15.50, +2.50	
KT (D)					
Mean ± SD	44.41 ± 1.37	44.22 ± 1.40	43.28 ± 1.18	44.11 ± 1.80	.103
Range	42.02, 46.87	41.00, 47.00	41.37, 45.25	39.85, 47.12	
AST (D)					
Mean ± SD	-1.17 ± 0.82	-1.35 ± 0.97	-1.80 ± 1.20	-2.58 ± 2.64	.080
Range	-3.80, -0.12	-4.00, 0.00	-3.90, -0.50	-5.02, -0.50	

AST = astigmatism; CDVA = corrected distance visual acuity; IOP = intraocular pressure; KT = mean keratometry; SE = spherical equivalent  
 \*Kruskal-Wallis test except KT (1-way analysis of variance)  
<sup>†</sup>Statistical significance between Group 1 and Group 4 and between Group 2 and Group 4 (Mann-Whitney test)

post-LASIK ectasia CDVA. The aim was to determine whether post-LASIK ectasia cases can be differentiated according to visual limitation using all available clinical data and therefore to define a new grading system. The advantage of working with CDVA was that from this simple and objective measurement, it was possible to establish correlations with different variables and understand their role in the ectasia.

There were significant differences in the post-LASIK ectasia severity variables (CDVA loss, SE, and delta K)

between all pairs of groups. Eyes with increased visual loss, manifest refraction, and corneal steepening were properly graded according to the visual impairment, and the proposed grading system consistently represented the clinically relevant variables of post-LASIK ectasia. The main application of this grading system is to serve as a guideline for the indication of the different treatment options in a particular case. Future studies should address the best therapeutic approaches that are in compliance with the proposed grading system for post-LASIK ectasia.

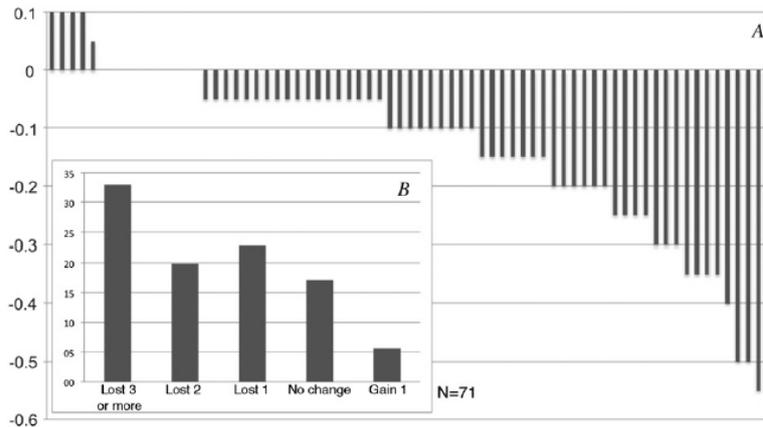


Figure 3. A: Individual vision loss of post-LASIK ectasia cases in logMAR units. B: Change in Snellen lines due to post-LASIK ectasia.

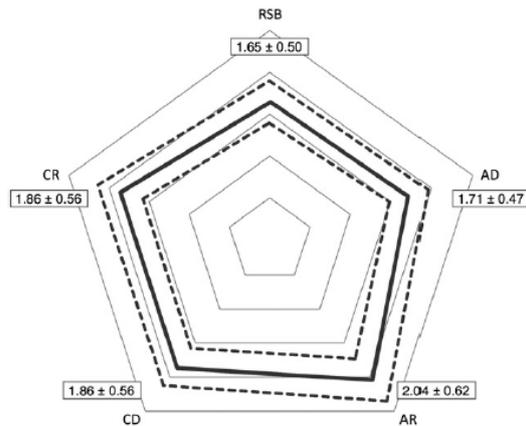


Figure 4. Comparative graph of the RR for the variables ablation depth (AD), ablation ratio (AR), corneal depth (CD), corneal ratio (CR), and residual stromal bed (RSB).

By analyzing the intraoperative data according to the visual impairment grading system, we found significant between-group differences in the variables related to the amount of tissue removed by the refractive procedure. The more tissue removed, the worse the post-LASIK ectasia CDVA. As stated in previous studies,<sup>20,25</sup> the biomechanical strength reduces nonlinearly with the ablation depth and the corneal forward shift is greater for deeper treatments and less stiff corneas, such as in keratoconus-suspect patients. As a consequence, preoperative biomechanically weakened corneas have an increased susceptibility to distortion, keratometric steepening, increased aberrations, and visual loss, especially with deeper treatments.

Another relevant finding was the statistically significant difference in preoperative IOP between the 4 groups and its correlation with the post-LASIK ectasia SE and delta K. Studies<sup>20,25</sup> have found a relationship between IOP and the forward shift of the cornea after LASIK. Eyes with higher IOP have a larger elastic effect after surgery and could be at risk for post-LASIK ectasia progression and vision loss.

By comparing the eyes that did not lose vision with the eyes with an increased vision loss, we found that the ablation ratio was the only variable related to post-LASIK ectasia CDVA loss. The RR for CDVA loss was 2-fold higher in eyes with ablation ratios greater than 20%, and as noted above, this variable had the strongest correlation with post-LASIK ectasia CDVA. As with all measures of association, risk does not necessarily mean that the exposure causes the outcome; however, we observed that the more tissue removed from the central cornea in a given eye, the worse the prognosis of the post-LASIK ectasia.

Regarding the therapeutic options, it has been shown that CXL is effective in stabilizing progressive post-LASIK ectasia and in improving CDVA.<sup>26</sup> Hafezi et al.<sup>27</sup> state that perhaps CXL should be performed as early as possible to prevent a further decrease in CDVA due to post-LASIK ectasia. Thus, because of the biomechanical instability in post-LASIK ectasia, patients with grades 1 and 2 could benefit from early CXL by avoiding further loss of CDVA. Concerning intrastromal corneal ring segment (ICRS) implantation for the treatment of post-LASIK ectasia, improvements in the CDVA and reductions in the refractive error, keratometry, and coma-like aberrations have been described.<sup>28,29</sup> Therefore, patients with loss of CDVA (grades 3 and 4) could benefit from ICRS implantation. Keratoplasty might be postponed or avoided by the use of the above-mentioned conservative methods of visual rehabilitation, and the main indications for corneal graft could be restricted to an unacceptable CDVA (grade 4) or for cases in which the predictive factors for visual degradation are particularly negative.

In conclusion, several relevant findings were present in post-LASIK ectasia cases. The grading system based on the visual limitation of post-LASIK ectasia was consistently represented by the differences in CDVA loss, SE, and delta K. A high amount of tissue removed by the refractive procedure was associated with greater corneal biomechanical destabilization, increased corneal steepening, and a worse prognosis. To our knowledge, this is the largest post-LASIK ectasia case series not based on pooling literature data and the first study to attempt to define a detailed clinical characterization of predictive factors related to the visual loss caused by this feared corneal refractive surgery complication.

#### WHAT WAS KNOWN

- Topographic abnormalities, low RSB, low preoperative corneal thickness, young age, and high myopia were considered risk factors for post-LASIK ectasia.

#### WHAT THIS PAPER ADDS

- The amount of tissue removed by the refractive procedure (ablation ratio and corneal ratio) may better reflect the corneal biomechanical destabilization than the amount of tissue left (RSB); a high ablation ratio and corneal ratio were associated with greater corneal biomechanical destabilization, increased corneal steepening, and a worse prognosis.
- The grading system based on the visual limitation was consistently represented by the main clinical variables of post-LASIK ectasia, and it should be used as a guideline for the treatment of this corneal refractive surgery complication.

## REFERENCES

- Dupps WJ Jr. Biomechanical modeling of corneal ectasia. *J Refract Surg* 2005; 21:186–190
- Pallikaris IG, Kymionis GD, Astyrakakis NI. Corneal ectasia induced by laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:1796–1802
- Randleman JB, Russell B, Ward MA, Thompson KP, Stulting RD. Risk factors and prognosis for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology* 2003; 110:267–275
- Twa MD, Nichols JJ, Joslin CE, Kollbaum PS, Edrington TB, Bullimore MA, Mitchell GL, Cruickshanks KJ, Schanzlin DJ. Characteristics of corneal ectasia after LASIK for myopia. *Cornea* 2004; 23:447–457
- Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg* 2006; 22:539–545
- Meghpara B, Nakamura H, Macsai M, Sugar J, Hidayat A, Yue BYJT, Edward DP. Keratectasia after laser in situ keratomileusis; a histopathologic and immunohistochemical study. *Arch Ophthalmol* 2008; 126:1655–1663. Available at: <http://archophth.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=420876>. Accessed July 2, 2012
- Dawson DG, Randleman JB, Grossniklaus HE, O'Brien TP, Dubovy SR, Schmack I, Stulting RD, Edelhauser HF. Corneal ectasia after excimer laser keratorefractive surgery: histopathology, ultrastructure, and pathophysiology. *Ophthalmology* 2008; 115:2181–2191
- Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, Akkina J, Riley C, Rotter JI, Elashoff J. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:610–616. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC505554/pdf/brjophthal00007-0030.pdf>. Accessed July 2, 2012
- Binder PS, Lindstrom RL, Stulting RD, Donnenfeld E, Wu H, McDonnell P, Rabinowitz Y. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. *J Refract Surg* 2005; 21:749–752
- Duffey RJ. Thin flap laser in situ keratomileusis: flap dimensions with the Moria LSK-One manual microkeratome using the 100- $\mu$ m head. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:1159–1162
- Alió JL, Muftuoglu O, Ortiz D, Pérez-Santonja JJ, Artola A, Ayala MJ, Garcia MJ, Castro de Luna G. Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for myopia of up to –10 diopters. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:46–54
- Alió JL, Piñero DP, Alesón A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, Castro de Luna G, Gutiérrez R, Villa C, Uceda-Montanes A. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:552–568
- Gefen A, Shalom R, Elad D, Mandel Y. Biomechanical analysis of the keratoconic cornea. *J Mech Behav Biomed Mater* 2009; 2:224–236
- Binder PS. Analysis of ectasia after laser in situ keratomileusis: risk factors. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1530–1538
- Ambrósio R Jr, Belin MW. Imaging of the cornea: topography vs tomography [guest editorial]. *J Refract Surg* 2010; 26:847–849
- Bühren J, Kook D, Yoon G, Kohnen T. Detection of subclinical keratoconus by using corneal anterior and posterior surface aberrations and thickness spatial profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:3424–3432. Available at: <http://www.iovs.org/content/51/7/3424.full.pdf>. Accessed July 2, 2012
- Belin MW, Ambrósio R Jr. Corneal ectasia risk score: statistical validity and clinical relevance [guest editorial]. *J Refract Surg* 2010; 26:238–240
- Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology* 2008; 115:37–50
- de Benito-Llopis L, Alió J, Ortiz D, Teus MA, Artola A. Ten-year follow-up of excimer laser surface ablation for myopia in thin corneas. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:768–773
- Guirao A. Theoretical elastic response of the cornea to refractive surgery: risk factors for keratectasia. *J Refract Surg* 2005; 21:176–185
- Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Keratoconus: classification scheme based on videokeratography and clinical signs. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1597–1603
- Bühren J, Kühne C, Kohnen T. Defining subclinical keratoconus using corneal first-surface higher-order aberrations. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:381–389
- Saad A, Gatineau D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51:5546–5555. Available at: <http://www.iovs.org/content/51/11/5546.full.pdf>. Accessed July 2, 2012
- Ambrósio R Jr, Caiado ALC, Guerra FP, Louzada R, Roy AS, Luz A, Dupps WJ, Belin MW. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *J Refract Surg* 2011; 27:753–758
- Baek TM, Lee KH, Kagaya F, Tomidokoro A, Amano S, Oshika T. Factors affecting the forward shift of posterior corneal surface after laser in situ keratomileusis. *Ophthalmology* 2001; 108:317–320
- Vinciguerra P, Camesasca FI, Albè E, Traza S. Corneal collagen cross-linking for ectasia after excimer laser refractive surgery: 1-year results. *J Refract Surg* 2010; 26:486–497
- Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:2035–2040
- Kymionis GD, Tsiklis NS, Pallikaris AI, Kounis G, Diakonis VF, Astyrakakis N, Siganos CS. Long-term follow-up of Intacs for post-LASIK corneal ectasia. *Ophthalmology* 2006; 113:1909–1917
- Piñero DP, Alió JL, Uceda-Montanes A, El Kady B, Pascual I. Intracorneal ring segment implantation in corneas with post-laser in situ keratomileusis keratectasia. *Ophthalmology* 2009; 116:1665–1674



First author:  
Luis F. Brenner, MD  
*Vissum Instituto Oftalmológico de Alicante, Alicante, Spain*

## Indications for intrastromal corneal ring segments in ectasia after laser in situ keratomileusis

Luis F. Brenner, MD, Jorge L. Alió, MD, PhD, Alfredo Vega-Estrada, MD, MSc, Julio Baviera, MD, Jaime Beltrán, MD, Rosario Cobo-Soriano, MD, PhD

**PURPOSE:** To evaluate clinical results of intrastromal corneal ring segments (ICRS) in a large series of post-laser in situ keratomileusis (LASIK) ectasia and determine which clinical parameters were related to the success of this technique.

**SETTINGS:** Vissum Corporation and Clínica Baviera Group, Alicante, Spain.

**DESIGN:** Case series.

**METHODS:** Intrastromal corneal ring segments were implanted to correct the spherocylindrical error and improve visual acuity. Based on a previously described grading system, the best indications for ICRS implantation to treat post-LASIK ectasia were evaluated. The variables related to favorable outcomes over a 12-month follow-up were determined.

**RESULTS:** Patients who lost 2 or more lines due to post-LASIK ectasia had a mean gain of +2.89 lines of corrected distance visual acuity (CDVA) after ICRS implantation ( $P < .001$ ) and a mean CDVA of 0.81 (95% confidence interval, 0.74-0.88). In contrast, patients who did not lose vision after ectasia had a mean loss of -2.00 lines of CDVA after the ICRS implantation ( $P < .001$ ). The odds ratio of a gain of at least 1 line of CDVA was 18 times greater for those who had lost 2 or more lines of CDVA after ectasia.

**CONCLUSIONS:** The best indications for ICRS were a loss of 2 or more lines of CDVA after ectasia and post-LASIK ectasia grade 4. Patients who do not have vision loss after ectasia and those classified as grade 1 should not be considered candidates for ICRS implantation.

**Financial Disclosure:** No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

*J Cataract Refract Surg* 2012; 38:2117-2124 © 2012 ASCRS and ESCRS

Post-laser in situ keratomileusis (LASIK) ectasia may be defined as a refractive and optical instability related to progressive structural corneal deformation after uneventful LASIK.<sup>1</sup> In a recent study,<sup>2</sup> our group

proposed a post-LASIK ectasia grading system that has potential applicability in deciding the indication of different therapeutic options. This grading system is based on the visual limitation caused by post-LASIK ectasia and was consistently represented by differences in visual acuity loss, spherical equivalent (SE), and keratometric steepening secondary to the ectatic process.

At present, the treatment for post-LASIK ectasia remains a therapeutic challenge for refractive surgeons, and several therapeutic options have been described. These include rigid gas-permeable (RGP) contact lenses,<sup>3</sup> corneal collagen crosslinking (CXL),<sup>4,5</sup> topography-guided photorefractive keratectomy (PRK) with simultaneous CXL,<sup>6</sup> intrastromal corneal ring segment (ICRS) implantation,<sup>7,8</sup> and corneal transplantation.<sup>9</sup> However, there is still a lack of information regarding the best indication for each technique.

Submitted: January 25, 2012.

Final revision submitted: June 20, 2012.

Accepted: July 17, 2012.

From Vissum Corporation (Brenner, Alió, Vega-Estrada) and the Clínica Baviera Group (Baviera, Beltrán, Cobo-Soriano), Alicante, Spain.

Supported in part by a grant from the Spanish Ministry of Health, Instituto Carlos III, Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud Patología Ocular del Envejecimiento, Calidad Visual y Calidad de Vida, Subproyecto de Calidad Visual (RD07/0062).

Corresponding author: Jorge L. Alió, MD, PhD, Avenida de Denia s/n, Edificio Vissum, 03016, Alicante, Spain. E-mail: jlalio@vissum.com.

Conservative surgical procedures such as ICRS implantation are attractive options because of the relative simplicity of the surgery and the potential reversibility.<sup>8,10</sup> However, there is no reliable algorithm for the indication for ICRS implantation<sup>11</sup> and the prognostic factors related to the success of the technique remain undefined. The purpose of this study was to evaluate the clinical results of ICRS implantation in a large case series of patients who developed ectasia after LASIK and to determine which clinical parameters are related to the success of this surgical technique.

## PATIENTS AND METHODS

This multicenter retrospective consecutive case series included all patients who had ICRS implantation for the management of post-LASIK ectasia at the Visum Corporation or Clínica Baviera Group from 2000 to 2010. All patients provided consent to include their clinical information in scientific studies. In addition, the Visum Alicante Ethical Board Committee approved the study.

The diagnostic criteria for post-LASIK ectasia used in this study have been described.<sup>2</sup> The main elements in the clinical diagnosis were a slitlamp appearance of corneal thinning, unstable topographic steepening of more than 1.00 diopter (D) for each 6-month follow-up, progressive corneal thinning, decreased visual acuity, and unstable refraction of more than 0.50 D SE for each 6-month follow-up.<sup>12</sup>

The indications for ICRS were to improve the uncorrected distance visual acuity (UDVA) and/or the corrected distance visual acuity (CDVA), to reduce both the refractive error and the anterior keratometry, to stabilize the cornea in progressive cases, and to prevent keratoplasty in advanced cases.<sup>13-17</sup>

### Pre-Laser in Situ Keratomileusis Clinical Data

Preoperative data were gathered in a comprehensive ophthalmologic examination that included CDVA, manifest refraction (sphere and cylinder), SE, slitlamp biomicroscopy, Goldmann tonometry, fundus evaluation, central corneal thickness (CCT) measured by ultrasonic pachymetry (DHG500 ultrasound pachymeter, DHG Technology, Inc.), and corneal topography (Costruzione Strumenti Oftalmici; Eyesys Corneal Analysis System, Eyesys Laboratories, Inc.; Humphrey System Atlas, Carl Zeiss Meditec AG; Orbscan II, Bausch & Lomb Surgical, Orbtex, Inc.).

### Laser in Situ Keratomileusis Data

Most LASIK flaps were created with a 100  $\mu\text{m}$  head LSK-One microkeratome (Moria) or with a 160  $\mu\text{m}$  head Automated Corneal Shaper (Chiron Vision). These microkeratomes were shown to create mean flap thicknesses of  $107 \mu\text{m} \pm 14$  (SD) and  $114 \pm 17 \mu\text{m}$ , respectively.<sup>18,19</sup> Two excimer lasers were used: the Technolas 217C (Bausch & Lomb) and the Visx platform (Visx, Inc.). The ablation depth and the optic zone were given by the laser ablation profile. The measured residual stromal bed (RSB) was calculated by subtracting the flap thickness and ablation depth from the intraoperative CCT ( $\text{RSB} = \text{CCT} - \text{ablation depth} - \text{flap}$ ), and the estimated RSB was calculated from a mean flap thickness of 110  $\mu\text{m}$  or 115  $\mu\text{m}$  depending on the microkeratome used.<sup>18,19</sup>

### Post-Laser in Situ Keratomileusis Ectasia Clinical Data

The post-LASIK ectasia data were from the consultation at which the diagnostic of ectasia was confirmed. It included a comprehensive ophthalmologic examination during which the following were recorded: time elapsed from the last surgery to the diagnosis of corneal ectasia, CDVA, manifest refraction, SE, and corneal topography.

### Post-Laser in Situ Keratomileusis Ectasia Grading System by Level of Visual Limitation

In a recent study of 96 eyes with post-LASIK ectasia,<sup>2</sup> a grading system was proposed in which 4 groups were formed, each representing a different degree of visual limitation as follows: grade 1, no visual limitation, with a decimal CDVA of 0.9 or better; grade 2, mild visual limitation, with a decimal CDVA between 0.7 and 0.9; grade 3, moderate visual limitation, with a decimal CDVA between 0.5 and 0.7; and grade 4, severe visual limitation, with a decimal CDVA worse than 0.5. The post-LASIK ectasia grading system was consistently represented by the differences in the severity variables of the disease and was used in the current study. Moreover, in a study of keratoconic patients, Alió et al.<sup>20</sup> showed that the grading system based on visual limitation incorporated between-group differences in the most important clinical parameters, such as mean keratometry, internal astigmatism, corneal higher-order aberrations (HOAs), and biomechanical data.

### Intrastromal Corneal Ring Segment Intraoperative Data and Surgical Technique

Two types of ICRS were used; that is, Intacs (Addition Technology, Inc.) and Keraring (Mediphacos Ltda.). The intraoperative data recorded were the incision position; the surgical corneal depth; and the number, arc, and thicknesses of the segments implanted.

Intacs ICRS were implanted in all cases before 2005; after that, they were implanted in cases in which the SE was less than  $-2.00$  D to induce smaller modifications in refraction. All Intacs ICRS implanted had an arc of 150 degrees. Selection of the number of segments (1 or 2) to implant and the thickness was performed using previous defined criteria<sup>21</sup> based on the corneal topography pattern. In cases with asymmetric segments, the thicker segment was implanted inferiorly.

For Keraring ICRS, the nomogram defined by the manufacturer was followed as described previously.<sup>22</sup> In cases with asymmetric segments, the thicker segment was implanted inferiorly.

Corneal tunnelization for ICRS segment insertion was performed by mechanical or femtosecond laser technology. In Intacs cases, the inner diameter was 6.6 mm and the outer diameter was 7.8 mm. In Keraring cases, the inner diameter was 4.8 mm and the outer diameter was 5.7 mm. The incision was located on the steepest meridian of the anterior corneal surface in all patients.

Both mechanical and femtosecond laser procedures were centered on the pupil. For the mechanical procedure, a calibrated diamond knife was set at 70% of the mean corneal thickness (determined by ultrasonic pachymetry) 5.0 mm from the center. A device containing a semiautomated suction ring was placed around the limbus, guided by the

previously marked reference point on the cornea. Two semi-circular dissectors were placed sequentially into the lamellar pocket to be advanced steadily by a rotational movement (counterclockwise and clockwise dissectors). In the femtosecond laser-assisted surgical procedure, while the suction ring fixated the eye, the applanation cone flattened the cornea and a continuous circular stromal tunnel was created at approximately 80% of corneal depth if the depth was less than 400  $\mu\text{m}$ ; if not, a channel was dissected exactly at 400  $\mu\text{m}$ .<sup>22</sup> A 30 kHz Intralase femtosecond system (Intralase Corp.) was used in all cases.

### Post-Intrastromal Corneal Ring Segments Follow-Up

The follow-up evaluations were performed 3 months and 12 months after ICRS implantation and included UDVA, CDVA, post-ICRS vision change (calculated by subtracting post-ICRS CDVA from post-LASIK ectasia CDVA), manifest refraction, SE, and corneal topography. To determine the factors related to favorable outcomes, patients were divided into the following 2 groups: success (cases with a gain of  $\geq 1$  line of CDVA) and failure (cases with a loss of  $\geq 1$  line of CDVA).

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS for Macintosh software (version 20.0, IBM-SPSS, Inc.). Normality of all data samples was first checked by the Shapiro-Wilks test. Because parametric analysis was not possible for most variables, the Kruskal-Wallis nonparametric test was used to compare parameters between post-LASIK ectasia CDVA groups. When 2 groups were compared, the Mann-Whitney test was used. The Wilcoxon rank-sum test was applied to assess the significance of differences between paired data. The odds ratio (OR) and the relative risk (RR) of the variables related to vision changes after ICRS implantation, and the CIs were calculated using the typically organized  $2 \times 2$  contingency table. The columns represented the outcome (ie, vision improvement), whereas the rows represented the exposure status (ie, variables related to vision improvement). To maintain a global level of a *P* value less than 0.05 for multiple tests, a Bonferroni post hoc correction was performed. Cases in which the ICRS were explanted were excluded from the analyses.

### RESULTS

This study comprised 50 eyes of 32 patients. The mean age of the 18 men (56.3%) and 14 women (43.7%) was  $37.74 \pm 10.02$  years (median 37; range 20 to 68 years; 95% confidence interval [CI], 35.03-40.45). The mean time from LASIK to the diagnosis of post-LASIK ectasia was  $4.41 \pm 3.45$  years (median 3.17 years; range 0.25 to 11.92 years; 95% CI, 3.26-5.55). The mean time from the diagnosis of post-LASIK ectasia to the ICRS implantation was  $8.70 \pm 11.80$  months (median 4.30 months; range 1 day to 60 months; 95% CI, 4.90-12.50).

Intacs ICRS were implanted in 27 eyes (54%); 18 eyes (66.7%) had 2 segments implanted, whereas 9 eyes

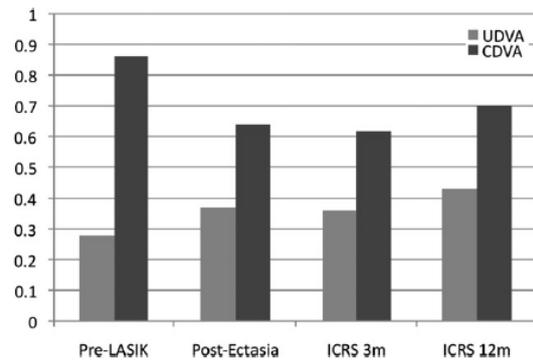


Figure 1. The UDVA and CDVA over time (CDVA = corrected distance visual acuity; ICRS = intrastromal corneal ring segments; LASIK = laser in situ keratomileusis; M = months; UDVA = uncorrected distance visual acuity).

(33.3%) had 1 segment implanted. The inferior segments had a mean thickness of  $410 \pm 60$   $\mu\text{m}$  (range 250 to 450  $\mu\text{m}$ ; 95% CI, 390-440) and the superior segments, of  $290 \pm 66$   $\mu\text{m}$  (range 250 to 450  $\mu\text{m}$ ; 95% CI, 250-330).

Keraring were implanted in 23 eyes (46%); 12 eyes (52.2%) had 2 segments implanted, whereas 11 eyes (47.8%) had 1 segment implanted. Fifteen eyes (65.2%) had an inferior arc of 160 degrees, 3 eyes (13.0%) of 150 degrees, 4 eyes (17.4%) of 120 degrees, and 1 eye (4.3%) of 210 degrees. The inferior

Table 1. Pre-LASIK, post-LASIK ectasia, and post-ICRS clinical data.

Parameter	n	Mean	SD	Range
<b>Pre-LASIK</b>				
CDVA (decimal)	30	0.86	0.16	0.40, 1.00
SE (D)	34	-5.12	3.90	-15.25, 2.50
KM (D)	30	44.09	2.26	37.08, 47.20
AST (D)	30	1.65	1.21	0.30, 5.02
<b>Post-LASIK ectasia</b>				
CDVA (decimal)	40	0.64	0.22	0.15, 1.00
SE (D)	40	-2.34	2.06	-7.50, 1.75
VC (lines)	30	-1.96	2.47	-8.00, +2.00
KM (D)	40	43.87	3.88	35.65, 53.70
AST (D)	40	3.69	3.33	0.06, 18.18
<b>12 months post-ICRS</b>				
CDVA (decimal)	40	0.70	0.23	0.15, 1.00
SE (D)	40	-2.20	3.65	-11.88, 1.75
VC (lines)	33	+0.93	2.64	-5.00, +6.00
KM (D)	41	43.75	4.45	35.00, 55.75
AST (D)	41	3.05	1.89	0.41, 9.73

AST = corneal astigmatism; CI = confidence interval; CDVA = corrected distance visual acuity; KM = mean corneal power; SE = spherical equivalent; VC = corrected distance visual acuity change

**Table 2.** Post-LASIK ectasia clinical data by post-ICRS outcome group.

Parameter	Post-ICRS Outcome Group		P Value*
	Success	Failure	
UDVA (decimal)			
Mean $\pm$ SD	0.30 $\pm$ 0.14	0.43 $\pm$ 0.27	.312
Range	0.10, 0.50	0.20, 1.00	
CDVA (decimal)			
Mean $\pm$ SD	0.53 $\pm$ 0.18	0.70 $\pm$ 0.22	.080
Range	0.15, 0.80	0.40, 1.00	
VC (lines)			
Mean $\pm$ SD	-3.64 $\pm$ 2.23	-0.16 $\pm$ 1.32	.004
Range	-8.00, 0.00	-2.00, +2.00	
SE (D)			
Mean $\pm$ SD	-2.42 $\pm$ 2.00	-2.23 $\pm$ 2.24	.589
Range	-5.38, 1.75	-7.25, -0.25	
KM (D)			
Mean $\pm$ SD	44.61 $\pm$ 3.10	44.26 $\pm$ 3.88	.228
Range	35.90, 49.50	38.85, 53.70	
AST (D)			
Mean $\pm$ SD	3.58 $\pm$ 2.34	3.66 $\pm$ 2.71	.940
Range	0.41, 8.16	2.07, 11.15	

AST = corneal astigmatism; CDVA = corrected distance visual acuity; ICRS = intrastromal corneal ring segment; KM = mean keratometry; SE = spherical equivalent; UDVA = uncorrected distance visual acuity; VC = corrected distance visual acuity change  
\*Mann-Whitney test

**Table 3.** Twelve-month post-ICRS clinical data by post-ICRS outcome group.

Parameter	Post-ICRS Outcome Group		P Value*
	Success	Failure	
UDVA (decimal)			
Mean $\pm$ SD	0.44 $\pm$ 0.20	0.39 $\pm$ 0.23	.592
Range	0.05, 0.90	0.10, 0.70	
CDVA (decimal)			
Mean $\pm$ SD	0.81 $\pm$ 0.14	0.50 $\pm$ 0.21	.001
Range	0.60, 1.00	0.20, 0.80	
VC (lines)			
Mean $\pm$ SD	+2.89 $\pm$ 1.67	-2.00 $\pm$ 1.24	<.001
Range	+1.00, +6.00	-5.00, -1.00	
SE (D)			
Mean $\pm$ SD	-1.72 $\pm$ 2.72	-2.43 $\pm$ 3.47	.532
Range	-8.00, 1.75	-9.00, -0.38	
KM (D)			
Mean $\pm$ SD	43.67 $\pm$ 3.64	42.80 $\pm$ 3.74	.615
Range	37.09, 52.25	36.95, 49.89	
AST (D)			
Mean $\pm$ SD	2.80 $\pm$ 2.10	3.62 $\pm$ 1.72	.138
Range	0.41, 9.73	1.13, 6.27	

AST = corneal astigmatism; CDVA = corrected distance visual acuity; ICRS = intrastromal corneal ring segment; KM = mean keratometry; SE = spherical equivalent; UDVA = uncorrected distance visual acuity; VC = corrected distance visual acuity change  
\*Mann-Whitney test

segments had a mean thickness of  $230 \pm 60 \mu\text{m}$  (range 150 to  $350 \mu\text{m}$ ; 95% CI, 200-250) and the superior segments, of  $200 \pm 65 \mu\text{m}$  (range 150 to  $350 \mu\text{m}$ ; 95% CI, 160-240).

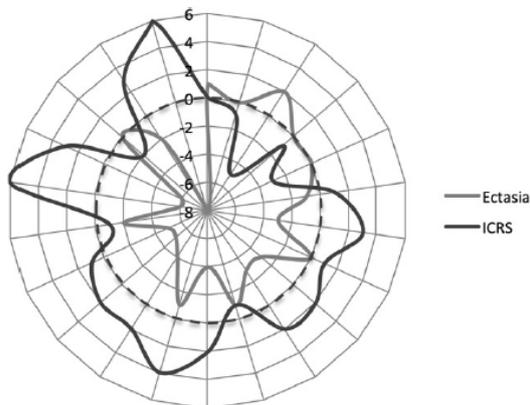
Corneal tunnelization for ring segment insertion was performed by mechanical dissection in 17 eyes (34.0%) and by femtosecond laser technology in 33 eyes (66.0%). The femtosecond laser was used to implant the ICRS in 11 eyes in the Intacs group and all eyes in the Keraring group. In 1 case of mechanical dissection, there was communication between the tunnel and the flap interface; the ICRS was explanted.

Of the 50 eyes enrolled, 41 (21 Intacs, 20 Keraring) completed the 12-month follow-up. Figure 1 shows the UDVA and CDVA from before LASIK to 12 months after ICRS implantation. Table 1 shows the pre-LASIK, post-LASIK ectasia, and the 12-month post-ICRS clinical data.

Patients with grade 1 ectasia had a mean post-ICRS CDVA loss of  $-1.71$  lines (median  $-1.00$  line; range  $-5.00$  to  $0.00$  lines; 95% CI,  $-3.37$  to  $-0.05$ ;  $P = .040$ ). There was no statistically significant difference in CDVA loss between patients with grade 2 ectasia and patients with grade 3 ectasia ( $P = .606$ ); for both groups, the mean gain was  $+1.00$  line of CDVA (median  $+1.00$  line; range  $-2.00$  to  $+4.00$  lines; 95%

CI, 0.16-1.83;  $P = .031$ ). The best indication for ICRS was patients with grade 4 ectasia, who had a mean gain of  $+2.89$  lines of CDVA (median  $+3.00$  lines; range  $-2.00$  to  $+6.00$  lines; 95% CI,  $+0.47$  to  $+5.30$  lines;  $P = .021$ ).

For all patients, there was a mean gain of  $+0.93$  lines of CDVA 12 months after ICRS implantation ( $P = .001$ ); however, there was significant variability (range  $-5$  to  $+6$  lines). Of the 33 eyes with CDVA change measurements at the 12-month follow-up, 18 (54.54%) were deemed a success and 12 (36.36%) were deemed a failure. Tables 2 and 3 show the post-LASIK ectasia and post-ICRS clinical data in both outcome groups. The best results of ICRS implantation for post-LASIK ectasia were in cases with greater vision loss due to the ectatic process. Patients with better pre-LASIK vision who had greater vision loss due to the post-LASIK ectasia showed greater improvement after ICRS implantation, with a mean gain of  $+2.89$  lines (range  $+1.00$  to  $+6.00$  lines; 95% CI,  $+2.05$  to  $+3.72$ ;  $P < .001$ ). Patients who did not lose vision from the ectasia had a visual acuity loss after the ICRS implantation; the mean loss was  $-2.00$  lines (range  $-1.00$  to  $-5.00$  lines; 95% CI,  $-1.10$  to  $-2.89$ ;  $P < .001$ ). Figure 2 shows the correlation between post-LASIK ectasia vision change and post-ICRS



**Figure 2.** Inverse correlation between the post-LASIK ectasia CDVA change and the post-ICRS CDVA change. Patients with greater CDVA loss due to post-LASIK ectasia were the ones who showed increased CDVA gain after ICRS implant. (CDVA = corrected distance visual acuity; ICRS = intrastromal corneal ring segments).

vision change. **Figure 3** shows a composite of CDVA, vision change, SE, and mean keratometry behaviors over time in both outcome groups.

The contingency tables showed that the OR for a favorable outcome after ICRS implantation in patients with a post-LASIK ectasia vision change of  $-2.00$  or less was 18.33 (95% CI, 17.25-19.42). This means that the odds of a gain of at least 1 line of CDVA after ICRS implantation was 18 times greater for those who had lost 2 or more lines of CDVA after developing ectasia. On the other hand, the RR for an unfavorable outcome in patients with post-LASIK ectasia vision change of  $-1.00$  or more was 7.50 (95% CI, 6.42-8.58). This means that the risk for vision loss after ICRS implantation was 7.5 times greater for those who had lost a maximum of 1 line of post-LASIK ectasia CDVA.

**Table 4** shows the results according to the type of ICRS implanted. There was a tendency toward a better mean UDVA, CDVA, and vision change in the Keraring group, although the differences between ICRS types were not statistically significant. There were no differences in any other post-LASIK ectasia variable.

## DISCUSSION

Since our first description of the usefulness of ICRS implantation as a conservative surgical management of post-LASIK ectasia,<sup>23</sup> several studies have supported this therapeutic approach.<sup>7,8,24</sup> Implantation of ICRS is effective for the treatment of corneal

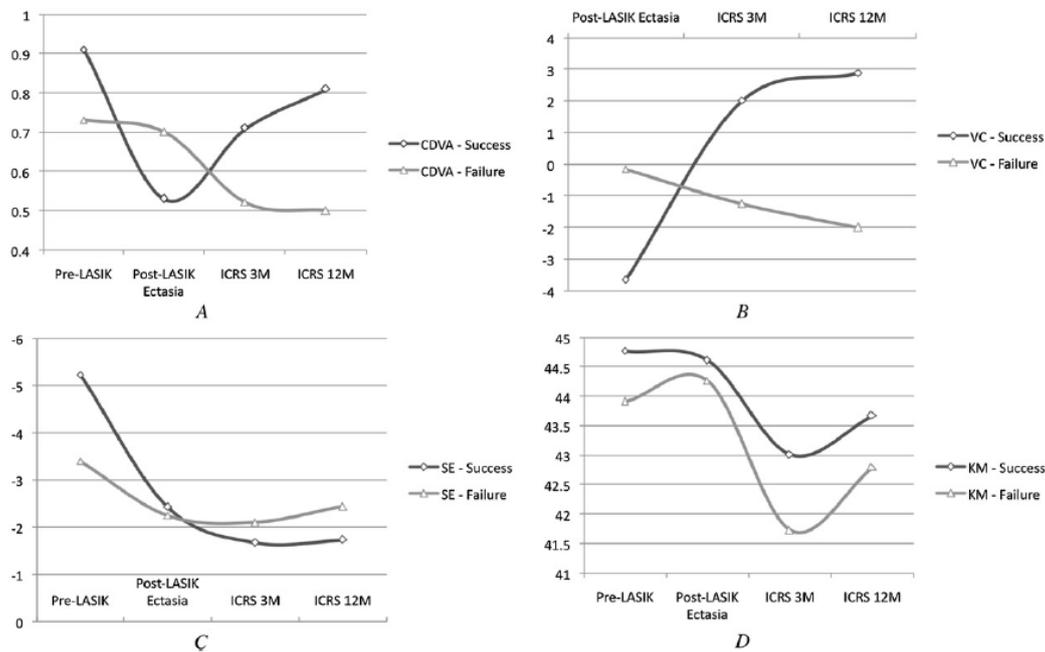
ectasia because it improves visual acuity and reduces the refractive error, keratometry, and corneal aberrations.<sup>8</sup> Moreover, the treatment has been shown to help prevent the need for keratoplasty and the progression of iatrogenic keratectasia.<sup>7</sup> However, there is no consensus on the best indication for ICRS implantation in patients who have ectasia after LASIK.

In the present study, the best indication for ICRS implantation was a loss of 2 or more lines of CDVA due to the ectatic process. These patients showed a mean CDVA of 0.81 and had a mean gain of  $+2.89$  lines. They also had an 18-fold increased probability of gaining at least 1 line of CDVA after ICRS implantation. Hence, ICRS should be considered a rescue procedure for patients with good pre-LASIK CDVA who have a loss of vision after developing post-LASIK ectasia.

Despite the improved CDVA in the patients above, the remaining clinical data (ie, SE, mean keratometry, and astigmatism) were not different between outcome groups. This phenomenon might be attributed to the morphologic characteristics of the ectatic area and corneal aberrations, which we did not address in this study because of the limited aberrometric data. However, the CDVA has been shown to be a reflex of corneal integrity and to incorporate the most important optical parameters.<sup>20</sup> The action mechanism of the ICRS was probably more related to an improvement in corneal regularity, such as the cone position, than to the keratometric or refractive measurements.

Another indication for ICRS implantation was post-LASIK ectasia of grade 4 (decimal CDVA worse than 0.5). Although there was a mean improvement of  $+2.89$  lines of CDVA 12 months after ICRS implantation in those cases, the mean post-ICRS decimal CDVA was only 0.64 (range 0.20 to 1.00; 95% CI, 0.41-0.85). This weak result was influenced by 2 cases in which the prognosis was poor; both were amblyopic patients with pre-LASIK CDVA of 0.40 and post-LASIK ectasia vision change of zero. If we were to exclude these 2 cases, the mean decimal CDVA would be 0.76 (range 0.60 to 1.00; 95% CI, 0.64-0.88), with a mean CDVA change of  $+4.29$  lines (range  $+2.00$  to  $+6.00$  lines; 95% CI,  $+3.02$  to  $+5.55$ ).

The worst outcomes of ICRS implantation for the treatment of post-LASIK ectasia were in patients who did not lose CDVA after the development of the ectatic process. Hence, patients with no vision loss after post-LASIK ectasia should not be considered adequate candidates for ICRS implantation; they had a 7.5-fold increased risk for vision loss after the ICRS implantation. Patients with post-LASIK ectasia grade 1 (decimal CDVA 0.9 or



**Figure 3.** Composite of CDVA, vision change, SE, and mean keratometry behaviors for both outcome groups. *A*: Patients with better pre-LASIK vision who had more intense vision loss due to the post-LASIK ectasia showed better results after ICRS implant. *B*: Patients with a more negative vision change due to the post-LASIK ectasia showed more positive vision change after ICRS implant. *C* and *D*: Both outcome groups showed the same behavior, with no differences in SE or mean keratometry during the entire follow-up (CDVA = corrected distance visual acuity; ICRS = intrastromal corneal ring segments; KM = mean keratometry; LASIK = laser in situ keratomileusis; M = months; SE = spherical equivalent; VC = vision change).

better) should also be considered poor candidates for ICRS implantation for the reasons cited above. In fact, other therapeutic approaches should be considered for patients with post-LASIK ectasia and good CDVA.

Conservative approaches, such as spectacles and toric contact lenses, are options for patients with good CDVA when irregular astigmatism and HOAs do not affect vision quality. In a visual rehabilitation study, Woodward et al.<sup>3</sup> found that 77% of post-LASIK ectasia patients achieved functional visual acuity with RGP contact lenses and did not require further intervention. Corneal CXL was shown to be effective in increasing corneal biomechanical stability, arresting and maybe partially reversing the progression of post-LASIK ectasia, improving CDVA, and reducing keratometry.<sup>5,25</sup> A study<sup>5</sup> affirmed that CXL should be performed as early as possible in cases of post-LASIK ectasia to prevent a further decrease in CDVA. However, there is still a lack of evidence on the efficacy of CXL for the treatment of post-LASIK ectasia when compared with the results when CXL is used to treat keratoconus.<sup>4</sup>

In a recent study, Kanellopoulos and Binder<sup>6</sup> proposed simultaneous topography-guided PRK and CXL for the management of post-LASIK ectasia. The flattening effect of the CXL was anticipated by a 30% undercorrection in both sphere and cylinder. An ablation depth limit of 50  $\mu\text{m}$  and a residual corneal thickness of 400  $\mu\text{m}$  were always respected. This approach should be carefully evaluated with a longer follow-up, and its best indication in accordance with the proposed post-LASIK ectasia grading system based on the visual limitation should be addressed in future publications.

In our study, advanced cases of post-LASIK ectasia had improvements after ICRS implantation. We believe this treatment should be performed before keratoplasty is indicated. Although deep anterior lamellar keratoplasty with the big-bubble technique has been shown to restore corneal regularity and increase CDVA,<sup>26</sup> the results were comparable to those obtained in our ICRS series.

In conclusion, ICRS implantation was effective in improving CDVA in patients with vision loss caused by post-LASIK ectasia. The best indications for ICRS implantation were a loss of 2 or more lines of CDVA

**Table 4.** Comparison of Intacs and Keraring (12-month follow-up).

Parameter	Type of ICRS		P Value*
	Intacs	Keraring	
UDVA (decimal)			
Mean $\pm$ SD	0.35 $\pm$ 0.24	0.47 $\pm$ 0.22	.114
Range	0.05, 0.90	0.05, 0.90	
CDVA (decimal)			
Mean $\pm$ SD	0.63 $\pm$ 0.22	0.73 $\pm$ 0.25	.127
Range	0.20, 1.00	0.15, 1.00	
VC (lines)			
Mean $\pm$ SD	+0.57 $\pm$ 3.00	+1.31 $\pm$ 2.46	.463
Range	-5.00, +7.00	-2.00, +6.00	
SE (D)			
Mean $\pm$ SD	-2.68 $\pm$ 4.61	-1.96 $\pm$ 2.92	.987
Range	-11.50, +7.00	-11.88, +1.75	
KM (D)			
Mean $\pm$ SD	43.91 $\pm$ 5.45	44.22 $\pm$ 3.72	.620
Range	35.00, 55.75	36.95, 52.25	
Delta K (D)			
Mean $\pm$ SD	-1.72 $\pm$ 2.59	-1.30 $\pm$ 3.39	.745
Range	-5.91, +2.65	-6.25, +7.75	

CDVA = corrected distance visual acuity; Delta K = 12-month mean keratometry - post-LASIK ectasia mean keratometry; ICRS = intrastromal corneal ring segment; KM = mean keratometry; SE = spherical equivalent; UDVA = uncorrected distance visual acuity; VC = corrected distance visual acuity change  
\*Mann-Whitney test

after the ectasia developed and post-LASIK ectasia grade 4. Patients who did not have vision loss after developing ectasia or those with post-LASIK ectasia grade 1 should not be considered candidates for ICRS implantation because of the risk for vision loss after implantation.

#### WHAT WAS KNOWN

- Intracorneal ring segment implantation is considered a useful option for the treatment of coma-like aberrations and astigmatism in post-LASIK ectasia, with improvements in UDVA and CDVA. However, the clinical parameters related to the success or failure of this surgical technique remain unknown.

#### WHAT THIS PAPER ADDS

- The best indication for ICRS implantation for the treatment of post-LASIK ectasia was a loss of 2 or more lines of CDVA after the ectasia developed.
- Patients who did not have vision loss after the post-LASIK ectasia had a greater risk for vision loss after ICRS implantation.

#### REFERENCES

1. Dupps WJ Jr. Biomechanical modeling of corneal ectasia. *J Refract Surg* 2005; 21:186-190
2. Brenner LF, Alió JL, Vega-Estrada A, Baviera J, Beltrán J, Cobo-Soriano R. Clinical grading of post-LASIK ectasia related to visual limitation and predictive factors for vision loss. *J Cataract Refract Surg*. 2012; 38:1817-1826
3. Woodward MA, Randleman JB, Russell B, Lynn MJ, Ward MA, Stulting RD. Visual rehabilitation and outcomes for ectasia after corneal refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:383-388
4. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:149-160. Available at: <http://www.vision-institute.com/UserFiles/File/CXL%20results%20published2011.pdf>. Accessed August 5, 2012
5. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:2035-2040
6. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Management of corneal ectasia after LASIK with combined, same-day, topography-guided partial transepithelial PRK and collagen cross-linking: the Athens protocol. *J Refract Surg* 2011; 27:323-331
7. Kymionis GD, Tsiklis NS, Pallikaris AI, Kounis G, Diakonis VF, Astyrakakis N, Siganos CS. Long-term follow-up of Intacs for post-LASIK corneal ectasia. *Ophthalmology* 2006; 113:1909-1917
8. Piñero DP, Alió JL, Uceda-Montanes A, Kady El B, Pascual I. Intracorneal ring segment implantation in corneas with post-laser in situ keratomileusis keratectasia. *Ophthalmology* 2009; 116:1665-1674
9. Villarrubia A, Pérez-Santonja JJ, Palacín E, Rodríguez-Ausín PP, Hidalgo A. Deep anterior lamellar keratoplasty in post-laser in situ keratomileusis keratectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:773-778
10. Alió JL, Artola A, Ruiz-Moreno JM, Hassanein A, Galal A, Awadalla MA. Changes in keratoconic corneas after intracorneal ring segment explantation and reimplantation. *Ophthalmology* 2004; 111:747-751
11. Piñero DP, Alió JL, Teus MA, Barraquer RI, Michael R, Jiménez R. Modification and refinement of astigmatism in keratoconic eyes with intrastromal corneal ring segments. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:1562-1572
12. Twa MD, Nichols JJ, Joslin CE, Kollbaum PS, Edrington TB, Bullimore MA, Mitchell GL, Cruickshanks KJ, Schanzlin DJ. Characteristics of corneal ectasia after LASIK for myopia. *Cornea* 2004; 23:447-457
13. Miranda D, Sartori M, Francesconi C, Allemann N, Ferrara P, Campos M. Ferrara intrastromal corneal ring segments for severe keratoconus. *J Refract Surg* 2003; 19:645-653
14. Kwitko S, Severo NS. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2004; 30:812-820
15. Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1768-1773
16. Coskunseven E, Jankov MR II, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:2084-2091
17. Kymionis GD, Siganos CS, Tsiklis NS, Anastasakis A, Yoo SH, Pallikaris AI, Astyrakakis N, Pallikaris IG. Long-term follow-up of Intacs in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:236-244

18. Duffey RJ. Thin flap laser in situ keratomileusis: flap dimensions with the Moria LSK-One manual microkeratome using the 100- $\mu$ m head. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 1159–1162
19. Alió JL, Muftuoglu O, Ortiz D, Pérez-Santonja JJ, Artola A, Ayala MJ, Garcia MJ, Castro de Luna G. Ten-year follow-up of laser in situ keratomileusis for myopia of up to –10 diopters. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:46–54
20. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, Castro de Luna G, Gutiérrez R, Villa C, Uceda-Montanes A. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:552–568
21. Alió JL, Artola A, Hassanein A, Haroun H, Galal A. One or 2 In-tacs segments for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:943–953
22. Shabayek MH, Alió JL. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. *Ophthalmology* 2007; 114:1643–1652
23. Alió JL, Salem TF, Artola A, Osman AA. Intracorneal rings to correct corneal ectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28:1568–1574
24. Ertan A, Colin J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1303–1314
25. Vinciguerra P, Camesasca FI, Albè E, Trazza S. Corneal collagen cross-linking for ectasia after excimer laser refractive surgery: 1-year results. *J Refract Surg* 2009; 26:486–497
26. Javadi MA, Feizi S. Deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique for keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:1156–1160



First author:  
Luis F. Brenner, MD  
*Vissum Corporation,  
Alicante, Spain*



## Outcomes of intrastromal corneal ring segments for treatment of keratoconus: Five-year follow-up analysis

Alfredo Vega-Estrada, MD, MSc, Jorge L. Alió, MD, PhD, Luis F. Brenner, MD, Neus Burguera, MSc

**PURPOSE:** To report the long-term refractive and optical quality outcomes of patients with intrastromal corneal ring segments (ICRS) to treat keratoconus and to analyze the results according to the patients' age.

**SETTING:** Visum Instituto Oftalmológico de Alicante, Alicante, Spain.

**DESIGN:** Case series.

**METHODS:** The uncorrected distance visual acuity (UDVA), corrected distance visual acuity (CDVA), manifest refraction, corneal topography, and aberrometry were evaluated before and after ICRS implantation in eyes with keratoconus. The follow-up was 5 years in all cases.

**RESULTS:** The study comprised 51 eyes (35 patients; age range 15 to 56 years). After 6 months, the improvement in the UDVA, CDVA, spherical equivalent, and mean keratometry (K) value was statistically significant ( $P < .05$ ). Five years postoperatively, these parameters remained unchanged ( $P = .31$ ). Slight regression (0.97 diopter [D]) was observed in the mean K between 6 months and 5 years; the regression was not statistically significant ( $P = .39$ ). Anterior corneal aberrometric values decreased; however, the changes were not statistically significant ( $P \geq .10$ ). Linear regression analysis showed no correlation between the age of the patients and the changes observed in the mean K throughout the follow-up ( $P > .05$ ,  $r^2 = 0.001$ ).

**CONCLUSIONS:** Intrastromal corneal ring segment implantation in keratoconus patients provided long-term improvement of the refractive and topographic status. There was no correlation between the amount of individual changes in the mean K reading and patient age.

**Financial Disclosure:** No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

*J Cataract Refract Surg* 2013; 39:1234–1240 © 2013 ASCRS and ESCRS

Keratoconus is a debilitating ectatic corneal disorder characterized by progressive corneal thinning that results in corneal protrusion, irregular astigmatism, and decreased vision.<sup>1</sup> It is one of the most common corneal diseases. The prevalence and the annual incidence in the general population is 54 and 2 to 100 000, respectively.<sup>1–3</sup> Many options for the management of this pathological condition have been described; these include rigid gas-permeable (RGP) contact lenses,<sup>4</sup> corneal collagen crosslinking,<sup>5</sup> intrastromal corneal ring segment (ICRS) implantation,<sup>6–11</sup> and lamellar or penetrating keratoplasty.<sup>12,13</sup>

Intrastromal corneal ring segments were originally developed to correct myopia.<sup>14,15</sup> Several studies<sup>6–11</sup> report the effectiveness of this surgical technique for improving visual acuity and reducing the refractive

error and the mean keratometry (K) value in cases of keratoconus. In keratoconic corneas, the homogenous arrangement of the collagen fibrils is lost due to biomechanical alterations and degeneration within the stromal tissue.<sup>16</sup> From a biomechanical viewpoint, the corneal tissue is considered a viscoelastic material<sup>17</sup> that can be modified in response to the presence of force such as intraocular pressure. In some cases, alterations within the biomechanical structure found in keratoconus lead to progression of the disease, which has been shown to be more severe in during the second and third decades of life.<sup>18</sup>

In addition to the clear benefit of corneal remodeling and improvement in the optical quality of the cornea induced by ICRS insertion, some long-term studies<sup>19,20</sup> report that ICRS may halt the progression of

keratoconus, although there is insufficient clinical evidence supporting this hypothesis.

We report the long-term (5-year) refractive, topographic, and aberrometric outcomes of ICRS implantation for the treatment of keratoconus with additional analysis of the effect of patient age on these outcomes.

## PATIENTS AND METHODS

This study comprised consecutive keratoconic eyes treated with ICRS implantation from January 2002 to January 2007. The patients were included after a retrospective review of all cases with a diagnosis of keratoconus at the same ophthalmologic center (Vissum Corporation, Alicante, Spain). All patients were included following the same protocol for data recording and analysis. Following the tenets of the Declaration of Helsinki, informed consent to include clinical information in scientific studies was obtained from all participating patients. Ethical board committee approval from the institution was obtained.

Only keratoconus cases with a stable refraction and without significant changes in corneal topography ( $<1.00$  diopter [D] in the mean K) over the 12 months before surgery were included. All patients had implantation of Keraring (Mediphacos Ltda.) or Intacs (Addition Technology, Inc.) ICRS using femtosecond laser technology or mechanical corneal dissection. The selection of the number (1 or 2), arc length, and thickness of the ICRS was performed following the nomogram defined by the manufacturer. Patients with previous ocular surgery or active ocular disease other than keratoconus were excluded from the study.

The keratoconus diagnosis was based on corneal topography and slitlamp observation. In all cases, preoperative findings characteristic of keratoconus were confirmed; that is, corneal topography revealing an asymmetric bow-tie pattern with or without skewed axes and at least 1 keratoconus sign on slitlamp examination, such as localized stromal thinning, conical protrusion of the cornea at the apex, Fleischer ring, Vogt striae, or anterior stromal scarring.<sup>1</sup> In all cases, ICRS implantation was indicated due to a confirmed keratoconus diagnosis, poor patient motivation to wear contact lenses, or contact lens intolerance.

Submitted: July 20, 2012.

Final revision submitted: March 1, 2013.

Accepted: March 7, 2013.

From the Keratoconus Unit (Vega-Estrada, Alió, Brenner, Burguera), Vissum Instituto Oftalmológico de Alicante, and the Division of Ophthalmology (Vega-Estrada, Alió, Burguera), Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain.

Supported in part by a grant from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness, Instituto Carlos III, Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud Patología Ocular del Envejecimiento, Calidad Visual y Calidad de Vida, Subproyecto de Calidad Visual (RD07/0062).

Corresponding author: Jorge L. Alió, MD, PhD, Vissum Instituto Oftalmológico de Alicante, Avenida de Denia s/n, Edificio Vissum, 03016 Alicante, Spain. E-mail: jlalio@vissum.com.

## Examination Protocol

A comprehensive ophthalmologic examination was performed in all cases that included decimal uncorrected distance visual acuity (UDVA), decimal corrected distance visual acuity (CDVA), manifest refraction (sphere and cylinder), slitlamp biomicroscopy, Goldmann tonometry, fundus evaluation, ultrasonic pachymetry, and corneal topographic and aberrometric analysis with the CSO topography system (Costruzione Strumenti Oftalmici). This topographer analyzes 6144 points of a corneal area enclosed in a circular annulus defined by an inner radius of 0.33 mm and an outer radius of 10.00 mm with respect to the corneal vertex. The system's software, Eyetop2005 (Costruzione Strumenti Oftalmici), automatically performs the conversion of the measured corneal elevation profile into corneal wavefront data using the Zernike polynomials with an expansion up to the 7th order. In this study, the aberration coefficients and root-mean-square (RMS) values were calculated for a 6.0 mm pupil in all cases. The following topographic and aberrometric data were evaluated and recorded with this device: corneal dioptric power in the flattest meridian in the 3.0 mm central zone, corneal dioptric power in the steepest meridian in the 3.0 mm central zone, mean corneal power in the 3.0 mm central zone (mean K). The corresponding RMS values were calculated for the following aberrations: higher-order aberrations (RMS HOA), coma (RMS coma), coma-like (RMS coma-like; computed for 3rd-, 5th-, and 7th-order Zernike terms), and spherical-like (RMS spherical-like; computed for 4th- and 6th-order Zernike terms). Patients wearing contact lenses were instructed in all cases to discontinue the use of contact lenses before each examination for at least 2 weeks for soft contact lenses and at least 4 weeks for RGP contact lenses.

All clinical information from the ophthalmologic examinations was extracted from histories and recorded in a standardized database by the same experienced optometrist.

## Surgical Technique

The surgical procedures were performed by the same experienced surgeon (J.L.A.). In all cases, prophylaxis consisting of topical ciprofloxacin was prescribed every 8 hours for 2 days before surgery. All procedures were performed using topical anesthesia.

The mechanical surgical procedure was initiated by marking a reference point for centration (pupil center) and performing a radial incision of approximately 1.8 mm in length. After this, a calibrated diamond knife was set at approximately 70% of the mean corneal thickness determined by ultrasonic pachymetry. From the base of the incision, pocketing hooks were used to create corneal pockets on each side of the incision, taking care to maintain a uniform depth. A device containing a semiautomated suction ring was placed around the limbus, guided by the previously marked reference point on the cornea. Two semicircular dissectors were then placed sequentially into the lamellar pocket to be steadily advanced by rotational movement (counterclockwise and clockwise dissectors).

In the femtosecond laser-assisted surgical procedure, the suction ring was applied. Next, the disposable glass lens of the laser system was applied to applanate the cornea, fixate the eye, and help maintain a precise distance from the laser head to the focal point.<sup>7</sup> Then, a continuous circular stromal tunnel was created at approximately 80% of corneal depth.

The 60 kHz Intralase femtosecond system (Intralase Corp.) was used.

Postoperatively, topical tobramycin-dexamethasone eyedrops (Tobradex) were used every 6 hours for 1 week and then stopped. Topical lubricants (Systane) were also prescribed every 6 hours for 1 month.

### Follow-up Evaluation

The analysis comprised data from preoperatively and 1 and 6 months and 1, 2, 3, 4, and 5 years postoperatively. On the first postoperative day, UDVA measurement and a slitlamp examination (ICRS position and corneal integrity) were performed. Subsequent postoperative examinations included Snellen UDVA and CDVA, manifest refraction, slitlamp evaluation, corneal topography, and aberrometry.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS for Windows software (version 15.0.1, SPSS, Inc.). The mean values and standard deviations were calculated for every parameter during the follow-up. Normal distribution of all data samples was first checked using the Kolmogorov-Smirnov test. If parametric analysis was possible, the Student *t* test for paired data was used for comparison between data obtained in the preoperative and postoperative examinations or between consecutive postoperative visits. When parametric analysis was not possible, the Wilcoxon

rank-sum test was applied to assess the significance of differences between preoperative data and postoperative data using the same level of statistical significance ( $P < .05$ ).

In addition, linear regression analysis models were developed taking into account the variables under study and the age of the patients to assess whether there was a correlation between the changes observed during the follow-up period and patient age. The Pearson correlation coefficient was used to evaluate correlations between the variables of age and the mean K changes between 6 months and 5 years.

### RESULTS

This study comprised 51 consecutive keratoconic eyes of 35 patients. The mean age of the 19 men and 16 were women was  $29.76 \pm 8.84$  years (range 15 to 56 years). All eyes completed the 5-year follow-up evaluation.

Thirty-six eyes (70.6%) had surgery using the femtosecond laser-assisted technique and 15 eyes (29.4%) using mechanical dissection. Intacs were implanted in 33 eyes (64.7%) and Kerarings in 18 eyes (35.3%).

### Refractive Outcomes

Table 1 shows the main refractive outcomes over a 5-year follow-up. The mean UDVA was statistically significantly better postoperatively than

Parameter	Preop	6 Mo Postop	5 Y Postop	P Value	
				Preop Vs 6 Mo	6 Mo Vs 5 Y
UDVA (decimal)					
Mean $\pm$ SD	0.22 $\pm$ 0.19	0.45 $\pm$ 0.26	0.35 $\pm$ 0.28	.04	.31
Range	0.05, 0.80	0.05, 1.00	0.05, 0.96		
Sphere (D)					
Mean $\pm$ SD	-2.59 $\pm$ 3.47	-1.97 $\pm$ 4.33	-2.44 $\pm$ 3.61	.34	.95
Range	-12.00, 6.50	-16.00, 6.00	-13.50, 2.00		
Cylinder (D)					
Mean $\pm$ SD	-3.83 $\pm$ 2.85	-2.77 $\pm$ 1.61	-2.76 $\pm$ 1.71	<.01	.38
Range	-10.00, 0.00	-6.00, 0.00	-8.00, 0.00		
SE (D)					
Mean $\pm$ SD	-4.52 $\pm$ 3.57	-3.36 $\pm$ 4.50	-3.82 $\pm$ 3.84	.04	.57
Range	-15.00, 2.75	-18.50, 4.13	-15.50, 1.00		
CDVA (decimal)					
Mean $\pm$ SD	0.53 $\pm$ 0.26	0.71 $\pm$ 0.27	0.68 $\pm$ 0.27	<.01	.15
Range	0.05, 1.00	0.10, 1.20	0.10, 1.10		
K1 (D)					
Mean $\pm$ SD	46.76 $\pm$ 5.57	43.50 $\pm$ 3.92	44.83 $\pm$ 4.84	.02	.48
Range	36.35, 65.89	36.54, 51.01	35.00, 61.67		
K2 (D)					
Mean $\pm$ SD	50.39 $\pm$ 6.9	47.38 $\pm$ 4.70	48.02 $\pm$ 5.25	<.01	.38
Range	33.80, 85.51	40.08, 63.22	35.68, 64.22		
KM (D)					
Mean $\pm$ SD	48.64 $\pm$ 5.50	45.40 $\pm$ 4.12	46.37 $\pm$ 4.90	<.01	.39
Range	36.09, 63.20	39.42, 53.07	35.27, 62.52		

CDVA = corrected distance visual acuity; K1 = flattest keratometry reading; K2 = steepest keratometry reading; KM = mean keratometry reading; SE = spherical equivalent; UDVA = uncorrected distance visual acuity

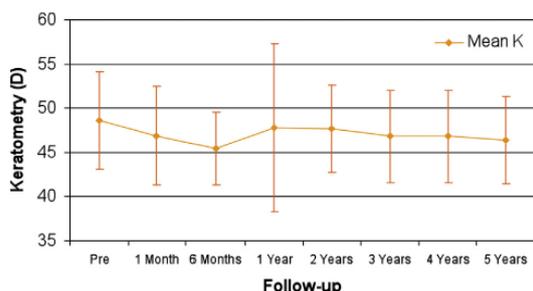


Figure 1. The evolution of the mean K reading over a 5-year follow-up after ICRS implantation keratoconus (K = keratometry reading).

preoperatively ( $P=.04$ ). The improvement in the UDVA remained unchanged 5 years after surgery ( $P=.31$ ).

There was a statistically significant reduction in spherical equivalent (SE) from preoperatively to 6 months postoperatively ( $P=.04$ ). There was no significant change in SE between 6 months and the last follow-up ( $P=.57$ ).

The mean CDVA was statistically significantly better 6 months postoperatively than preoperatively ( $P<.01$ ). After that, the CDVA remained unchanged ( $P=.15$ ).

**Corneal Topography**

Table 1 shows the main topographic outcomes over a 5-year follow-up. A statistically significant reduction was observed in K readings 6 months after the surgery ( $P\leq.01$ ). The mean reduction in the mean K value was 3.24 D. Despite this significant reduction 6 months after ICRS implantation, there was slight regression

of the effect in the mean K value between 6 months and 1 year that did not reach statistical significance ( $P=.46$ ) (Figure 1). An overall regression of 0.97 D between the 6-month and the last follow-up examination was found; however, it was not statistically significant ( $P=.39$ ).

**Anterior Corneal Aberrations**

Analysis of the results related to the anterior corneal aberrometric data showed that even though there was a reduction in all aberration coefficients 6 months postoperatively, the changes were not statistically significant ( $P>.10$ ). The same was observed throughout the remaining follow-up period ( $P>.10$ ) (Table 2).

**Linear Regression Analysis Model**

No relationship was found between the changes in the mean K value and the age of the patients ( $P>.05$ ,  $r^2 = 0.001$ ) (Figure 2).

**DISCUSSION**

The present study evaluated the long-term stability of the refractive, topographic, and aberrometric outcomes of ICRS implantation for the treatment of keratoconus. A significant improvement in the UDVA and CDVA was found 6 months after the procedure, with no significant changes throughout the remaining follow-up. Several peer-reviewed studies in the literature<sup>6-10</sup> have considered outcomes related to visual acuity in patients who have ICRS implantation for keratoconus, and they report an improvement in vision with this surgical technique. Analysis of the results at 5 years shows long-term stability of the visual acuity results. Some studies<sup>9,10,19,21</sup> that

Table 2. Anterior corneal aberrations 5 years after ICRS implantation to treat keratoconus.

RMS	Preop	6 Mo Postop	5 Y Postop	P Value	
				Preop Vs 6 Mo	6 Mo Vs 5 Y
<b>HOAs</b>					
Mean ± SD	3.19 ± 1.56	2.55 ± 1.44	2.75 ± 1.59	.30	.30
Range	0.33, 6.42	0.75, 7.15	0.45, 8.01		
<b>Coma</b>					
Mean ± SD	2.77 ± 1.57	2.00 ± 1.43	2.07 ± 1.44	.20	.20
Range	0.04, 5.80	0.31, 6.66	0.07, 6.68		
<b>Coma-like</b>					
Mean ± SD	3.02 ± 1.54	2.33 ± 1.42	2.47 ± 1.47	.20	.30
Range	0.17, 5.99	0.58, 6.84	0.30, 6.74		
<b>Spherical-like</b>					
Mean ± SD	0.96 ± 0.44	0.96 ± 0.47	1.10 ± 0.79	.40	.20
Range	0.28, 2.32	0.45, 2.13	0.33, 4.69		

HOAs = higher-order aberrations; RMS = root mean square

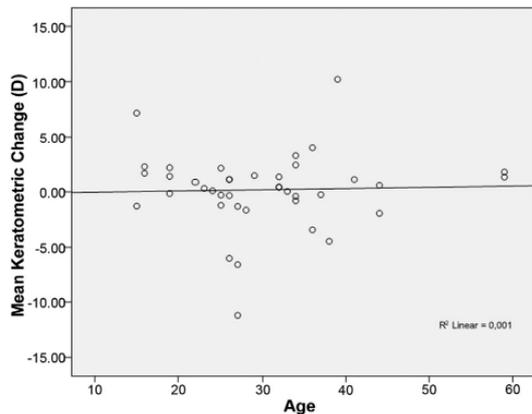


Figure 2. Relationship between the patient age and the changes in the mean K value between 6 months and 5 years postoperatively.

evaluated the long-term stability of this treatment up to 4 years report similar outcomes. These results show that implanting ICRS improves the visual acuity of the patients with keratoconus and that this improvement remains stable during a long-term follow-up.

Regarding the corneal topographic outcomes, we observed a mean reduction of more than 3.0 D in the mean K reading 6 months after ICRS implantation. Several studies<sup>6-10</sup> found that this surgical technique induces flattening of the cornea, thus inducing a change in the geometry of the tissue. Despite the significant reduction in the corneal K readings 6 months after ICRS implantation, we found regression of almost 1.0 D when comparing the mean K value at 6 months and the value at 5 years. Nevertheless, this regression was not statistically significant. In addition, if we take into consideration the preoperative mean K values, there was an overall reduction of 2.27 D at 5 years, which was statistically significant ( $P < .01$ ). These results show that changes in the corneal geometry after ICRS implantation in keratoconic eyes were stable throughout the long-term follow-up despite the slight regression. In addition, the minimal changes in the K readings between 6 months and 5 years were well correlated with those observed in the visual and refractive variables. Because of these observations, we believe these findings provide enough scientific evidence to consider this procedure as stable throughout a long period in patients with a stable form of keratoconus. Other studies<sup>9,19,21</sup> have also found that the flattening effect on the cornea achieved after the surgical treatment was stable over time.

We also found no significant change in anterior corneal aberrations during the follow-up. However, there is a trend toward a reduction in the levels of corneal

aberrations after ICRS implantation in patients with keratoconus. This reduction, even when it was not statistically significant, is more relevant, particularly for asymmetric aberrations (RMS coma and coma-like aberrations). This shows that ICRS implantation induces a modeling effect that leads to a more regular anterior corneal surface. This effect is expected to be stable over time because we did not find significant changes during 5 years of analysis. Other studies<sup>22,23</sup> that have analyzed corneal HOAs after ICRS implantation also found no significant changes after the procedure.

Keratoconus is a corneal degeneration characterized by progressive thinning and steepening of the corneal tissue. The progressive nature of the disease is more accentuated between the second and third decades of life.<sup>18</sup> For this reason, in the current study, we used a linear regression analysis model to evaluate whether patient age would have an influence on the changes in the corneal geometry induced by the ICRS. We found a very weak correlation between the age of the patient and the changes in the mean K value throughout the follow-up. These findings suggest that patient age does not play a major role in the evolution of the modeling effect achieved immediately after ICRS implantation in patients with a stable form of keratoconus. Nevertheless, these observations should be taken with caution. The large variability in the linear regression analysis could have been the reason for the lack of statistical significance in the model. A recent study by Torquetti et al.<sup>24</sup> analyzed the results of ICRS implantation in a population with different ages. They also found no statistically significant differences in the outcomes between the age groups. However, further long-term studies with larger samples of patients should evaluate the correlation between age and the changes in the outcomes to confirm the findings in the present study.

The patients in our study had a stable refraction and K readings before surgery. Thus, with the results in the present study, we are not in the position to assert that implanting ICRS in keratoconic corneas is a procedure with the capability to halt the progression of the disease because we did not analyze a sample with progressive keratoconus. What we can confirm is that ICRS implantation is an effective therapeutic alternative in patients with keratoconus and that this surgical technique is stable during a long-term follow-up. Also, it may delay or even prevent the need for keratoplasty in cases of keratoconus.

The retrospective nature of the present study and factors such as the different surgical techniques for implanting the ICRS (mechanical and femtosecond laser assisted) and the different types of ICRS implanted are the major drawbacks of the current study.

Nevertheless, a previous study<sup>25</sup> found no statistically significant differences in the refractive outcomes between the results of mechanical and femtosecond laser-assisted ICRS implantation techniques. Furthermore, other studies<sup>23,26</sup> found no significant differences in the efficacy of different types of ICRS.

Another pitfall of the current study is that even when the nomogram changes over the follow-up period, the changes will affect the immediate refractive result only and not the long-term stability of the procedure. According to the results in our study, it would be of great value to perform a clinical study analyzing the long-term stability of ICRS implantation in patients with evidence of keratoconus progression at the time of the surgical procedure. Future studies with larger samples of patients that take these factors into account should be performed to provide a better understanding of ICRS implantation in the keratoconus population.

In conclusion and after analysis of the outcomes in the current clinical study, we believe that ICRS implantation is an effective technique in modeling the cornea to have a more regular surface. The changes induced in the corneal tissue by this surgical procedure are expected to be stable throughout a long period, and no correlation between the amount of individual changes in keratometry and patient age was observed.

#### WHAT WAS KNOWN

- Keratoconus is a corneal ectatic disorder characterized by a progressive pattern that is known to be more pronounced in young patients.
- Intrastromal corneal ring segment implantation is an effective technique to model the cornea in keratoconus patients by flattening the central area of the tissue.

#### WHAT THIS PAPER ADDS

- Intrastromal corneal ring segment implantation provided long-term stability in keratoconus patients.
- There was no correlation between the amount of individual changes in keratometry and patient age after a long follow-up.

#### REFERENCES

- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 297–319. Available at: <http://www.keratoconus.com/resources/Major+Review-Keratoconus.pdf>. Accessed March 21, 2013
- Romero-Jiménez M, Santodomingo-Rubidob J, Wolffsohn JS. Keratoconus: a review. *Cont Lens Anterior Eye* 2010; 33:157–166
- Barnett M, Mannis MJ. Contact lenses in the management of keratoconus. *Cornea* 2011; 30:1510–1516
- García-Lledo M, Feinbaum C, Alió JL. Contact lens fitting in keratoconus. *Compr Ophthalmol Update* 2006; 7:47–52
- Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135:620–627
- Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, Atun S, Arslan E, Jankov MR, Pallikaris IG. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008; 145:775–779
- Ertan A, Kamburoğlu G. Intacs implantation using femtosecond laser for management of keratoconus: comparison of 306 cases in different stages. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:1521–1526
- Shabayek MH, Alió JL. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. *Ophthalmology* 2007; 114:1643–1652
- Kymionis GD, Siganos CS, Tsiklis NS, Anastasakis A, Yoo SH, Pallikaris AI, Astyrakakis N, Pallikaris IG. Long-term follow-up of Intacs in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:236–244
- Alió JL, Shabayek MH, Artola A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:978–985
- Colin J. European clinical evaluation: use of Intacs for the treatment of keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:747–755
- Kubaloglu A, Sari ES, Unal M, Koytak A, Kumaz E, Cinar Y, Ozertürk Y. Long-term results of deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2011; 151:760–767
- Sutton G, Hodge C, McGhee CNJ. Rapid visual recovery after penetrating keratoplasty for keratoconus. *Clin Exp Ophthalmol* 2008; 36:725–730
- Patel S, Marshall J, Fitzke FW III. Model for deriving the optical performance of the myopic eye corrected with an intracorneal ring. *J Refract Surg* 1995; 11:248–252; correction, 426
- Duffey RJ, Leaming D. US trends in refractive surgery: 2002 ISRS survey. *J Refract Surg* 2003; 19:357–363
- Daxer A, Fratzl P. Collagen orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:121–129. Available at: <http://www.iovs.org/content/38/1/121.full.pdf>. Accessed March 21, 2013
- Dupps WJ Jr, Wilson SE. Biomechanics and wound healing in the cornea. *Exp Eye Res* 2006; 83:709–720
- Asri D, Touboul D, Fournié P, Malet F, Garra C, Gallois A, Malecaze F, Colin J. Corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: multicenter results from the French National Reference Center for Keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:2137–2143
- Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1768–1773
- Pesando PM, Ghiringhello MP, Di Meglio G, Romeo S. Treatment of keratoconus with Ferrara ICRS and consideration of the efficacy of the Ferrara nomogram in a 5-year follow-up. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20:865–873
- Colin J, Malet FJ. Intacs for the correction of keratoconus: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:69–74
- Piñero DP, Alió JL, El Kady B, Coskunseven E, Morbelli H, Uceda-Montanes A, Maldonado MJ, Cuevas D, Pascual I. Refractive and aberrometric outcomes of intracorneal ring segments for keratoconus: mechanical versus femtosecond-assisted procedures. *Ophthalmology* 2009; 116:1675–1687
- Piñero DP, Alió JL, El Kady B, Pascual I. Corneal aberrometric and refractive performance of 2 intrastromal corneal ring segment models in early and moderate ectatic disease. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:102–109

24. Torquetti L, Ferrara G, Ferrara P. Predictors of clinical outcomes after intrastromal corneal ring segments implantation. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis* 2012; 1:26–30. Available at: <http://www.jaypeejournals.com/eJournals/ShowText.aspx?ID=2669&Type=FREE&TYP=TOP&IN=~eJournals/images/JPLOGO.gif&IID=211&isPDF=YES>. Accessed March 21, 2013
25. Carrasquillo KG, Rand J, Talamo JH. Intacs for keratoconus and post-LASIK ectasia: mechanical versus femtosecond laser-assisted channel creation. *Cornea* 2007; 26:956–962
26. Kaya V, Utine CA, Karakus SH, Kavadarli I, Yilmaz ÖF. Refractive and visual outcomes after Intacs vs Ferrara intrastromal

corneal ring segment implantation for keratoconus: a comparative study. *J Refract Surg* 2011; 27:907–912



**First author:**

Alfredo Vega-Estrada, MD, MSc

*Keratoconus Unit, Vissum Instituto  
Ofthalmologico de Alicante, Alicante,  
Spain*



## ANEXO 5

### View Letter

Close

**Date:** 08/22/2014  
**To:** "Jorge L Alio" jlalio@vissum.com,rdioa@vissum.com  
**From:** "Journal of Cataract and Refractive Surgery" jcrs@ASCRS.org  
**Subject:** Your Submission, "Keratoconus progression following intrastromal corneal ring segments in young patients: five-year follow-up"

---

Ref.: Ms. No. JCRS-14-626R1  
Keratoconus progression following intrastromal corneal ring segments in young patients: five-year follow-up  
Journal of Cataract & Refractive Surgery

Dear Prof. Alio,

The reviewers and editor have accepted your (revised) manuscript

Keratoconus progression following intrastromal corneal ring segments in young patients: five-year follow-up  
(JCRS-14-626R1)

for publication in the journal. As soon as it is scheduled for a particular issue, you will receive typeset pages to check.

Sincerely,

William J. Dupps, MD, PhD  
Associate Editor  
Journal of Cataract & Refractive Surgery

Reviewers' comments:

---

KERATOCONUS PROGRESSION FOLLOWING INTRASTROMAL  
CORNEAL RING SEGMENTS IN YOUNG PATIENTS: FIVE-YEAR  
FOLLOW-UP

Authors:

Alfredo Vega-Estrada, MD, MSc<sup>1,2</sup>

Jorge L. Alio, MD, PhD<sup>1,2</sup>

Ana B. Plaza-Puche, OD, MSc<sup>1,2</sup>

From:

<sup>1</sup>Keratoconus Unit. Vissum/Instituto Oftalmológico de Alicante, Spain

<sup>2</sup>Division of Ophthalmology, Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain

Corresponding author:

Jorge L. Alio, MD, PhD

Avda de Denia s/n

Edificio Vissum

03016 Alicante

Spain

Tel. +34902333444

Fax. +34965160468

[jlalio@vissum.com](mailto:jlalio@vissum.com)

None of the authors have any financial interests to disclose

**This study has been supported in part by a grant from the Spanish Ministry of Health, Instituto Carlos III, Red Temática de Investigación Cooperativa en Salud "Patología ocular del envejecimiento, calidad visual y calidad de vida", Subproyecto de Calidad**

**Visual (RD07/0062)**

## ABSTRACT

**PURPOSE:** Analyse if intrastromal corneal ring segment (ICRS) implantation influences the progression of keratoconus in young patients.

**SETTING:** Vissum Corporation, Alicante, Spain.

**DESIGN:** Retrospective case series.

**METHODS:** Eighteen keratoconic eyes with proven evolution and implanted with ICRS were analysed. Mean age was 25.75 years  $\pm$  3.59 (SD). Visual, refractive, topographic, and aberrometric outcomes were assessed preoperatively in order to confirm the progressive nature of the cases and then over a period of 5 years.

**RESULTS:** A worsening of all the visual, refractive, and topographic variables were observed when comparing the 2 visits previous to the surgery, which confirm the progressive nature of the cases analyzed. Six months after the procedure there was an improvement in the uncorrected and corrected visual acuity ( $P > .05$ ) and in all refractive variables ( $P < .05$ ). A reduction of 4.48 diopters (D) was found in the mean keratometry (K) 6 months after surgery ( $P < .01$ ). In spite of the improvement achieved immediately after the procedure, a worsening of the visual and refractive variables was observed during the follow-up. A regression of 3.36 D was found in the mean K when comparing the results of 6 months postoperatively and the last visit at 5 years.

**CONCLUSIONS:** Intrastromal corneal ring segments provide significant short-term improvement in visual, refractive, and topographic parameters. Nevertheless, the regression observed at the end of the follow up period suggest that ICRS implantation does not have a significant influence in progressive keratoconus in young patients with confirmed evolution of the disease.

## INTRODUCTION

Keratoconus (KC) is an ectatic corneal disorder in which the cornea assumes a conical shape due to the progressive corneal thinning that result in irregular astigmatism and decreased visual acuity. The age of onset is during the puberty and the progression is until the third decade of life when it usually begins to stabilize.<sup>1</sup> A variety of options have been described for the management of this disease, such as spectacles<sup>1</sup>, rigid gas permeable or soft contact lenses<sup>2</sup>, intrastromal corneal ring segments (ICRS) implantation,<sup>3-7</sup> collagen crosslinking (CXL)<sup>8</sup> or keratoplasty.<sup>9</sup>

The evolution of this pathological condition has not been described consistently in the literature. Previously, the progression of keratoconus was evaluated clinically when there was a contact lens intolerance, a development of acute hydrops and a progression to keratoplasty<sup>10-11</sup>. Over the last decade some studies have found several factors to be associated with the evolution of this pathological condition taking into account clinical signs, such as visual acuity,<sup>12-14</sup> refractive status,<sup>15-16</sup> topographic<sup>13-18</sup> and aberrometric<sup>15,16,19-22</sup> data and even objective signs assessed by Fourier series harmonic analysis<sup>23</sup>. Progression of keratoconus involves a multifactorial process but from a clinical point of view, a loss in uncorrected and best corrected visual acuity, an increase in manifest refraction (sphere and cylinder)<sup>11,12,14-16</sup> and also an increase in the internal astigmatism (IA)<sup>15,22</sup> has been described as factors related with the progression of the disease. Furthermore, due to the irregularity of anterior corneal surface an increment in corneal steepening<sup>13,17,18</sup> corneal thinning, increase in anterior corneal aberration<sup>19-22</sup> and a change in the biomechanical properties of the cornea<sup>16, 22</sup> can be observed in the mean that disease advance.

The aim of ICRS surgery is to induce a geometric change in the central curvature, thus improving the visual acuity, and reducing the refractive error and the

mean keratometry. In addition, due to the corneal remodeling an improvement in the optical quality of the cornea and reduction in the optical aberrations can be expected<sup>3-7, 24,25</sup>. Some long term studies<sup>26-29</sup> have reported that this surgical technique may be a potential therapeutic option to halt the progression of keratoconus, although insufficient clinical evidence have been published supporting this hypothesis.

We report herein, the long term outcomes of implanting ICRS in order to assess if this surgical procedure have the potential to stop the natural evolution of keratoconus in patients with confirmed progression of the disease and less than 30 years old of age at the moment of the ICRS surgical procedure.

## **PATIENTS AND METHODS**

### ***Patients***

A longitudinal retrospective and non-randomized analysis of patients who underwent ICRS implantation for the management of keratoconus from May 2000 to July 2007 were included. A total of 18 consecutive and evolutive keratoconic eyes (3 bilateral and 12 unilateral) of 15 patients (5 female and 10 males) who were ranged in age from 19 to 30 years (mean age:  $25.75 \pm 3.59$  years) were considered. All the cases had been diagnosed in one ophthalmologic center, Visum Alicante, Spain.

In all cases ICRS implantation was indicated due to confirmed keratoconus diagnosis, poor motivation of the patient to wear contact lenses or the existence of contact lens intolerance. Patients with previous ocular surgery or an active ocular disease other than keratoconus were excluded from the study. Patients with eye rubbing habit were instructed to avoid this practice or antihistaminic eye drops were indicated.

According to the classification of Amsler-Krumeich<sup>30</sup>, Alio-Shabayek<sup>21</sup> and "RETICS"<sup>31</sup>, all eyes were classified and are summarized in Table I.

Ethical board committee approval from our institution was obtained for this investigation. In addition, informed consent to include clinical information in scientific studies was taken from all the participating patients, following the tenets of the Helsinki declaration.

### ***Inclusion Criteria***

All patients included in the present investigation that underwent ICRS implantation were considered to have the progressive form of the disease.

Keratoconus progression was defined in the current study when cases under analysis presented one or more of the following characteristics:

Increase in mean keratometry (mean K) or in steepest keratometry (K2)  $\geq 0.75$  D over a period of six months.

Criteria based on the refraction status and the corrected distance visual acuity (CDVA) were also taken into account:

1. Increase in cylinder  $\geq 1.0$  D over 6 months
2. Increase in sphere  $\geq 1.0$  D over 6 months
3. Decrease of 2 lines in CDVA over 6 months

### ***Exclusion criteria***

Patients with previous ocular surgery and other active ocular disease were excluded. Cases with ICRS explantation during the 5 years of follow-up and with no sign of progression as defined above were excluded from the current analysis.

### ***Examination Protocol***

A comprehensive ophthalmological examination was performed in all cases at least 6 months before ICRS implantation, which included uncorrected visual acuity (UCVA), corrected distance visual acuity (CDVA) in decimal notation, manifest refraction (sphere and cylinder), Goldman tonometry, ultrasonic pachymetry (DHG500

US pachymeter, DGHTechnology, Inc.), fundus evaluation, slit-lamp biomicroscopy and corneal topographic analysis. Due to the topographic data were recorded over the last 10 years 3 different corneal topography systems were used: EyeSys corneal analysis 2000 system (EyeSys Vision, Inc., Houston, TX), Eye top 2005 CSO (CSO, Firenze, Italy) and Orbscan IIz system (Bausch & Lomb, Rochester, NY). The two first devices are Placido-based system, and the Orbscan II is a combined scanning-slit and Placido disc topography system. Although the agreement between these specific devices has not been reported, Orbscan and Placido-based devices have been proved to provide similar accuracy and precision on calibrated spherical test surfaces<sup>32</sup>. The following topographic data were evaluated and recorded with all corneal topographic devices: corneal dioptric power in the flattest meridian for the 3-mm central zone (K1), corneal dioptric power in the steepest meridian for the 3-mm central zone (K2), and mean corneal power in the 3 mm zone (mean K).

Corneal aberrometry was recorded and analysed with the CSO topography system because this device has the capability to directly calculate this information. This topography system analyses 6144 points in a corneal area enclosed in a circular annulus defined by an inner radius of 0.33 mm and an outer radius of 10.0 mm in respect to the corneal vertex. The device's software (EyeTop2005) automatically converts the corneal elevation profile into corneal wavefront data using Zernike polynomials with an expansion up to the 7th order. In this study, the aberration coefficients and RMS values were calculated for a 6.0 mm pupil in all cases. The corresponding RMS values were calculated for the following types of aberrations: higher-order aberrations (HOA); astigmatism; primary coma; coma like, computed for 3rd-, 5th-, and 7th-order Zernike terms; spherical like computed for 4th- and 6th-order Zernike terms. The corresponding Zernike coefficient for primary spherical aberration was also reported with its sign. All

topographic and aberrometric evaluation were performed by optometrists with a certification in Good Clinical Practice.

### ***Surgical Procedure***

Surgical procedures were performed by the same experience surgeon (J.L.A). In all cases an antibiotic prophylaxis consisting of topical ciprofloxacin was prescribed and taken every eight hours for two days before surgery. All procedures were performed under topical anaesthesia.

The mechanical surgical procedure was performed in 11 eyes (61,12%) and the femtosecond laser-assisted surgical procedure in 7 eyes (38,88%). The mechanical procedure was initiated marking a reference point for centration (pupil centre) and performing a radial incision of approximately 1.8mm in length. After this, a calibrated diamond knife was set at approximately 70% of the mean corneal thickness determined by ultrasonic pachymetry. From the base of the incision, pocketing hooks were used to create corneal pockets on each side of the incision, taking care to maintain a uniform depth. A device containing a semi automated suction ring was placed around the limbus, guided by the previously marked reference point on the cornea. Two semicircular dissectors were placed then sequentially into the lamellar pocket to be steadily advanced by a rotational movement (counter clockwise and clockwise dissectors). In the femtosecond laser-assisted surgical procedure the suction ring was applied, and then the disposable glass lens of the laser system was firstly apply in order to applanate the cornea, fixate the eye and help maintain a precise distance from the laser head to the focal point. Then, a continuous circular stromal tunnel was created at approximately 80% of corneal depth. The 60 kHz IntraLase femtosecond system was always used (IntraLase Corp., Irvine, California, USA).

Two types of ICRS were used; Intacs (Addition Technology, Inc., Fremont, CA) were inserted in 13 eyes (72,22%) and KeraRing (Mediphacos, Belo Horizonte, Brazil) in 5 eyes (27,78%). Intacs were implanted by mechanical surgical procedure in 10 eyes (76,92%) and by femtosecond laser-assisted in 3 eyes (23,08%). KeraRings were inserted using femtosecond technology in 4 eyes (80%) and only in 1 eye by mechanical procedure. To determinate the modality of the implant a nomogram was followed. For Intacs, the nomogram used was the one defined in our previous report <sup>4</sup> and for KeraRing the one defined by the manufacturer.

### ***Follow-up Evolution***

In order to confirm the keratoconus progression, 2 preoperative evaluations were performed: the *first visit* 6 months prior to the surgery and then, the *preoperative visit* immediately before the ICRS implantation. Postoperatively, the visits were at 1 day, 1 month, 3 months, 6 months, and each year from 1 to 5 years. The UCVA, CDVA, manifest refraction, slit-slamp examination, corneal topographic and aberrometric analysis were performed and considered for evaluation during 5 years of follow-up period.

### ***Statistical analysis***

The statistical analysis was performed using the SPSS statistics software package version 15.0 for Windows (SPSS, Chicago, Illinois, USA). First of all, normality of all data samples was evaluated by means of the Kolmogorov-Smirnov test. As the sample size is less than 30 cases non parametric statistical tests were used, the Wilcoxon Rank Sum test was applied to assess the significance of differences between preoperative and postoperative data. For all statistical tests, the same level of significance was used ( $p < 0.05$ ).

## RESULTS

A total of 18 consecutive keratoconic eyes of 15 patients, 10 men and 5 women, treated with ICRS ranging in age from 19 to 30 (mean age:  $25.75 \pm 3.59$  years). There were an equal number of right eyes and left eyes (9), 3 bilateral and 12 unilateral. The follow up period was 5 years.

### ***Visual Acuity***

Visual outcomes are summarized in Table 2. A mean reduction of the UDVA and the CDVA from the first visit (6 months prior to the surgery) to the preoperative visit was observed ( $p = 0,61$  and  $p = 0,55$  respectively), which confirms the progressive nature of the cases under study (Figure 1). Postoperatively an improvement in the visual outcomes (UDVA and CDVA) was found,  $p = 0,74$  and  $p = 0,28$  respectively, six months after the procedure. However, a reduction towards preoperative levels ( $p > 0.10$ ) was observed between the six months and the last follow up evaluation at five years (Table 2 and Figure 1).

### ***Refractive Outcomes***

Table 3 summarizes the refractive results of the present investigation. The worsening of the values in the sphere (Sph), cylinder (Cyl) and spherical equivalent (SE) during the preoperative period showed a keratoconus progression (Figure 2).

Six months after ICRS implantation a reduction of the sphere ( $p = 0,10$ ) cylinder ( $p = 0,05$ ) and spherical equivalent ( $p = 0,03$ ) was observed. Once again, the significant improvement achieved six months after ICRS implantation showed an important regression five years after the surgical procedure (Figure 2).

### ***Keratometric changes***

A significant increase of 3,17 D in the mean keratometry reading (mean K) was found when it was compared the 1<sup>st</sup> visit and the preoperative visit ( $p < 0.01$ ). Significant

changes in the flattest (K1) and the steepest (K2) meridian at 3mm of the central cornea were also observed ( $p < 0,01$ ) which confirm the keratometric reading's progression (Table 4 and Figure 3). Statistically significant flattening of 4,48 D in the mean keratometry was observed at 6 months ( $p < 0,01$ ). Both K1 and K2 were also reduced significantly ( $p < 0,05$ ). Nevertheless, a significant regression of 3,70 D in the flattest meridian ( $p = 0,04$ ), 3,14D in the steepest meridian ( $p = 0,08$ ) and 3,36 D in the mean keratometry ( $p = 0,08$ ) were observed between 6 months and 5 years (Figure 3)

#### ***Higher order aberrations of the anterior corneal surface***

Analysis of anterior corneal surface showed a reduction in all types of aberration (total, coma, coma-like, spherical-like and high order aberrations (HOA)) six months after ICRS implantation, but this changes were not statistically significant ( $p > 0,40$ ). The results found 6 months after the surgical procedure remain without significant changes throughout the 5 years of follow-up. (Table 5 and Figure 4).

## **DISCUSSION**

The current investigation evaluates the long term outcomes of implanting ICRS in young (less than 30 years old) and keratoconic patients who presented the progressive form of the disease in order to assess if this surgical technique has the capability to halt the evolutive nature of the keratoconus.

Keratoconus usually begins during puberty and shows a progressive pattern until the third decade of life<sup>1</sup>. For this reason we aimed to analyse a population of patients with less than 30 years old. Even when it is a well known fact that keratoconus is a progressive disease, how to determine progression and which variables have to be taken in order to assess this progression is not an easy task in the clinical practice and have been always a topic of debate. We determined the progressive nature of the cases under

study by analysing different visual, refractive and topographic variables before the surgery. It was specifically evaluated the changes that account in those variables at least six months before ICRS implantation. We found a mean increase of more than 1 D in the sphere, cylinder and spherical equivalent in the period previous to the surgical procedure. In addition a mean change of more than 3 D was observed in the mean keratometric reading six months before the ICRS implantation. Those refractive and topographic changes correlated well with the reduction that was found in the uncorrected and corrected vision, which confirm the progressive nature of the cases that were under analysis.

In the present study, a significant improvement of the visual, refractive and topographic variables was initially observed six months after ICRS implantation. A mean reduction of more than 4 D in the spherical equivalent and in the mean keratometric reading was found six months after the surgery. The significant improvement achieved in the refractive and topographic variables also lead to better outcomes in terms of uncorrected and corrected vision after the procedure. These results correlates with those several studies published in the literature that has reported the positive effect of ICRS implantation in keratoconic patients<sup>5,6,25,33-35</sup>. Most of the authors on these investigations agreed that ICRS implantation induce a reduction on the sphere, cylinder and the spherical equivalent, as well, as in the keratometric readings, thus improving the visual function of the patients<sup>5,6,25,33-35</sup>.

In spite of the significant improvement initially found six months after the surgical procedure, an important regression of the effect was observed at the end of the follow up period. Specifically, we found a regression of 2.69 D in the spherical equivalent and almost 3.5 D in the mean keratometric reading, from the six months to the end of the follow up period, which negatively impact in the vision of the patients.

These findings suggest that the short term improvement achieved by ICRS implantation is lost after five years. There are some studies that have evaluated the results of ICRS implantation in keratoconic patients that report stability of the outcomes after long period of time<sup>7,25,26,28,36</sup>. Nevertheless, the authors of these investigations do not distinguish between stable or progressive cases on their cohort or they just analysed patients with stable keratoconus. Indeed, recently, our research group conducted a study in which was evaluated the long term outcomes of ICRS implantation in a group of patients with *stable* keratoconus and found out that the results achieved immediately after the procedure in those stable cases tend to remain without significant changes after five years of follow up<sup>28</sup>. On the other hand, when we analysed the long term outcomes in patients with the *progressive* form of the disease, as the ones evaluated in the present investigation, we observed that there is an important regression of the effect that is immediately achieved after the procedure, which suggest that ICRS implantation may not have the capability to arrest the evolution of keratoconus in those patients with the progressive form of the disease.

The mechanical stability of the cornea is primarily determined by the structure of the collagen molecules and their spatial arrangement, which is orthogonal in normal patients. However, the equilibrium of this architecture is lost in keratoconic eyes, which lead to biomechanical alterations that are the responsible of the instability and weakness of the tissue in this disease<sup>37</sup>. Until the date, the only surgical technique that has demonstrated to arrest the evolution of keratoconic eyes is the riboflavin UV-A light corneal collagen cross-linking<sup>38</sup>. This procedure increases the stiffness of the cornea by a photo oxidative reaction that creates covalent bonds or bridges between the collagen fibers of the corneal tissue<sup>38</sup>. On the other hand, the mechanism of action of ICRS is by acting as spacer elements between the bundles of corneal lamellae producing a

shortening of the central arc length (arc shortening effect) which flattens and regularize the anterior surface of the cornea thus reducing the spherical equivalent and improving the functional vision of the patients. Even though, some authors have proposed that ICRS implantation may redistribute the stress on the corneal tissue<sup>39</sup>, this effect does not seem to be sufficient to halt keratoconus evolution after long periods of time in patients with the progressive form of the disease. In addition, other authors that have evaluated the mechanism of action of ICRS implantation have found that this surgical technique does not alter the biomechanical properties of the corneal tissue<sup>40</sup>.

The present investigation is limited by the retrospective nature of the study and the limited sample of patients evaluated, nevertheless, it was assessed by specialized medical professionals in corneal ectatic disorders from the keratoconus unit of our institution. Moreover, stability of the surgical procedure should have been evaluated according to the severity of the disease. However, the latest was not possible because there were not enough number of patients to conduct a proper statistical analysis by dividing the population under study in different degrees of keratoconus.

In conclusion, we can say that ICRS implantation is an effective technique for improving the visual, refractive and topographic variables in patients with progressive keratoconus, at short term. Nevertheless, the effect achieved immediately after the procedure is expected to be lost after a long period of time, which suggest that ICRS implantation may not have the potential to halt the evolutive nature of the disease in young patients with progressive form of keratoconus. These observations represent an important clinical implication in the treatment of progressive keratoconus as we have to consider associating alternative reinforcement techniques to ICRS implantation in order to achieve both, arresting keratoconus progression and modelling of the corneal stroma. This combination of treatment should be analysed in future investigations with a group

of patients of ages as the ones evaluated in the current cohort. Additionally, further studies with a larger sample of patients and analysing the results according to the severity of the cases should be performed in order to confirm the findings reported in the current investigation. Finally it is important to emphasize that it may not be possible to differentiate between both, progression of the disease and/or regression of the surgical effect, thus, a better understanding of the biomechanical response of the corneal tissue is necessary in order to be able to assess which of the aforementioned phenomena is present.

#### WHAT WAS KNOWN

- Intrastromal corneal ring segment (ICRS) implantation is a surgical technique that induces a flattening of the central cornea in keratoconus eyes thus improving the visual function of the patients.
- Outcomes obtained after ICRS implantation in keratoconus are expected to remain without significant changes after long period of follow up on those patients with the stable form of the disease.

#### WHAT THIS PAPER ADDS

- Regression of the effect obtained after ICRS implantation is expected after long period of time in those patients with progressive keratoconus.
- It is mandatory to confirm stability of the disease before considering ICRS implantation, as this surgical technique may not have the potential to halt the evolution of keratoconus in young patients.

## REFERENCES

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 297-319.
2. Barnett M, Mannis MJ. Contact lenses in the management of keratoconus. *Cornea*. 2011; 30:1510-6.
3. Ertan A, Colin J. Intracorneal rings for keratoconus and keratectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33:1303-14.
4. Piñero DP, Alio JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010; 38:154-67.
5. Zare MA, Hashemi H, Salari MR. Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: safety and efficacy. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33:1886-91.
6. Shetty R, Kurian M, Anand D, Mhaske P, Narayana KM, Shetty BK. Intacs in advanced keratoconus. *Cornea*. 2008; 27:1022-9.
7. Alió JL, Shabayek MH, Artola A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2006; 32: 978-85.
8. Snibson GR. Collagen cross-linking: a new treatment paradigm in corneal disease - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010; 38:141-53.
9. Busin M, Scordia V, Zambianchi L, Ponzin D. Outcomes from a modified microkeratome-assisted lamellar keratoplasty for keratoconus. *Arch Ophthalmol*. 2012; 130: 776-82.
10. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986; 101:267-73.
11. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, et al. Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology* 1994;101: 439-47.

12. Davis LJ, Schechtman KB, Wilson BS, Rosenstiel CE, Riley CH, Libassi DP, Gundel RE, Rosenberg L, Gordon MO, Zadnik K, CLEK study group. Longitudinal Changes in Visual Acuity in Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47: 489-500.
13. Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Longitudinal study of keratoconus progression. *Experimental Eye Research* 2007; 85: 502-507.
14. Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: Methods and findings to date. *Contact Lens & Anterior Eye* 2007; 30: 223–232.
15. Piñero DP, Alio JL, Tomas J, Maldonado MJ, Teus MA, Barraquer RI. Vector Analysis of Evolutive Corneal Astigmatic Changes in Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52: 4054–4062.
16. Piñero DP, Alio JL, B, Barraquer RI, Michael R, Jimenez R. Corneal Biomechanics, Refraction, and Corneal Aberrometry in Keratoconus: An Integrated Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:1948–1955.
17. Sahin A, Yildirim N, Basmak H. Two-year interval changes in Orbscan II topography in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:1295–1299.
18. Choi JA, Kim MS. Progression of keratoconus by longitudinal assessment with corneal topography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53:927-35.
19. Miháltz K, Kovács I, Kránitz K, Erdei G, Németh J, Nagy ZZ. Mechanism of aberration balance and the effect on retinal image quality in keratoconus: optical and visual characteristics of keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2011; 37: 914-22.

20. Jinabhai A, Radhakrishnan H, O'Donnell C. Repeatability of ocular aberration measurements in patients with keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2011; 31:588-94.
21. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg.* 2006; 22: 539-45.
22. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, Teus MA, et al. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg.* 2011; 37:552-68.
23. Oshika,T, Tanabe T, Tomidokoro A,Amano S. Progression of Keratoconus Assessed by Fourier Analysis of Videokeratography Data. *Ophthalmology* 2002;109:339–342.
24. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008;145:775-9.
25. Kymionis GD, Siganos CS, Tsiklis NS, et al. Long-term follow-up of Intacs in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2007;143:236-44.
26. Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Oct; 35(10):1768-73.
27. Pesando PM, Ghiringhello MP, Di Meglio G, Romeo S. Treatment of keratoconus with Ferrara ICRS and consideration of the efficacy of the Ferrara nomogram in a 5-year follow-up. *Eur J Ophthalmol.* 2010 Sep-Oct;20(5):865-73.
28. Vega-Estrada A, Alio JL, Brenner LF, Burguera-Gimenez N. Outcomes of intracorneal ring segments for the treatment of keratoconus: Five years follow

- up analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2013 Aug;39(8):1234-40.
29. Bedi R, Touboul D, Pinsard L, Colin J. Refractive and Topographic Stability of Intacs in Eyes With Progressive Keratoconus: Five-year Follow-up. *J Refract Surg.* 2012 Jun;28(6):392-6.
30. Krumeich JH, Daniel J, Knülle A. Live-epikeratophakia for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:456–463.
31. Vega- Estrada A, Alio JL, Brenner FL, Javaloy J, Plaza AB, Barraquer RI, Teus MA, Murta J, Heriques J, Uceda-Montanes A. Outcomes analysis of Intracorneal Ring Segments for the treatment of Keratoconus based on visual refractive and aberrometric impairment. *Am J Ophthalmol.* 2013 Mar;155(3):575-584.
32. González Pérez J, Cerviño A, Giraldez MJ, Parafita M, et al. Accuracy and precision of EyeSys and Orbscan systems on calibrated spherical test surfaces. *Eye Contact Lens* 2004; 30: 74-8.
33. Ertan A, Kamburoglu G. Intacs implantation using femtosecond laser for management of keratoconus: comparison of 306 cases in different stages. *J Cataract Refract Surg* 2008;34(9):1521-6.
34. Shabayek MH, Alió JL. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. *Ophthalmology* 2007;114(9):1643-52.
35. Kwitko S, Severo NS. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2004; 30(4):812-20.
36. Colin J, Malet FJ. Intacs for the correction of keratoconus: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Jan;33(1):69-74.

37. Daxer A, Fratzl P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997 Jan;38(1):121-9.
38. Meek KM, Hayes S. Corneal cross-linking--a review. *Ophthalmic Physiol Opt* 2013;33:78-93.
39. Roberts CJ. "Biomechanics of INTACS in Keratoconus". Chapter 10 in: Ertan A and Colin J (eds). *Intracorneal Ring Segments and Alternative Treatment for Corneal Ectatic Diseases.* Ankara Turkey: Kudret Eye Hospital 2007; 157-66.
40. Dauwe C, Touboul D, Roberts CJ, Mahmoud AM, Kérautret J, Fournier P, Malecaze F, Colin J. Biomechanical and morphological corneal response to placement of intrastromal corneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Oct;35(10):1761-7.



## FIGURE LEGENDS

**Figure 1.** Changes in uncorrected visual acuity (UCVA) and corrected distance visual acuity (CDVA) during the follow-up after the ICRS implantation in keratoconus patients.

**Figure 2.** Preoperative and postoperative refractive status sphere: (Sph), cylinder (Cyl) and spherical equivalent (SE). Worsening of all the variables showed the progression of keratoconus. After ICRS implantation an improvement in all the variables at 6 months it was observed and during the rest of the follow-up the same variables showed a significant regression of the effect achieved after the surgery

**Figure 3.** Keratometric changes after ICRS implantation. A significant reduction in all keratometric variables was observed after the surgery. Nevertheless, this short-term effect achieved after the procedure is lost after 5 years of follow-up.

**Figure 4.** Anterior corneal higher order aberrations previous to ICRS implantation and during the follow-up. A reduction of the aberrometric variables is observed six months after the surgery, with minimal changes in the remaining follow-up period.

<b>Keratoconus classification</b>	<b>Amsler-Krumeich<sup>30</sup></b>	<b>Alio- Shabayek<sup>21</sup></b>	<b>Visual limitation<sup>31</sup></b>
<b>I</b>	8	5	4
<b>II</b>	6	7	6
<b>III</b>	2	2	3
<b>IV</b>	2	4	3
<b>Plus</b>	-	-	2

<i>Parameters</i>	<i>Follow-up</i>						<i>P-value</i>		
	<b>1st Visit</b>	<b>Pre</b>	<b>6 M</b>	<b>1 Y</b>	<b>3Y</b>	<b>5Y</b>	<b>1st - Pre</b>	<b>Pre - 6m</b>	<b>6m - 5Y</b>
<b>UDVA Mean Range</b>	0.24 (0.03 to 1.00)	0.19 (0.02 to 0.50)	0.48 (0.05 to 0.90)	0.38 (0.10 to 0.90)	0.30 (0.01 to 0.90)	0.31 (0.05 to 0.72)	=.61	=.74	=.11
<b>CDVA Mean Range</b>	0.59 (0.10 to 1.20)	0.48 (0.15 to 0.95)	0.68 (0.05 to 1.00)	0.70 (0.30 to 1.00)	0.60 (0.20 to 1.00)	0.63 (0.24 to 1.00)	=.55	=.28	=.23

UDVA= Uncorrected distance visual acuity (decimal notation); CDVA= corrected distance visual acuity (decimal notation); Pre= Preoperative visit. M: Month. Y: Year.



Table 3. Refractive outcomes before and after ICRS implantation.

Parameters	Follow-up						P-value		
	1st Visit	Pre	6M	1 Y	3Y	5Y	1st - Pre	Pre - 6m	Pre - 1Y
<b>Sph (D)</b> Mean ± SD Range	-2.78 ± 3.70 (-12.00 to 0.50)	-3.96 ± 4.44 (-12.00 to 0.50)	-0.72 ± 1.36 (-3.00 to 1.25)	-0.82 ± 2.38 (-6.00 to 3.25)	-2.26 ± 2.90 (-8.00 to 2.00)	-2.42 ± 1.59 (-10.50 to 1.50)	=.09	=.10	=.12
<b>Cyl (D)</b> Mean ± SD Range	-3.13 ± 2.04 (-7.00 to 0.00)	-4.51 ± 2.01 (-9.50 to -1.50)	-2.93 ± 1.19 (-5.00 to -1.00)	-4.12 ± 2.11 (-8.50 to 0.00)	-3.78 ± 1.44 (-6.25 to -2.00)	-4.34 ± 1.57 (-7.75 to 2.25)	=.02	=.05	=.51
<b>SE (D)</b> Mean ± SD Range	-4.35 ± 4.13 (-15.50 to -1.00)	-6.21 ± 4.89 (-15.00 to -1.25)	-2.10 ± 1.37 (-5.00 to -0.50)	-2.87 ± 2.38 (-8.00 to 0.00)	-4.16 ± 3.01 (-9.50 to 0.50)	-4.79 ± 3.35 (-12.00 to 0.75)	=.11	=.03	=.04

Sph= Sphere; Cyl= Cylinder; SE= Spherical equivalent; D= diopters. SD= Standard deviation; Pre= Preoperative visit. M: Month. Y: Year.

Table 4: Keratometric readings before and after ICRS implantation

Parameters	Follow-up						1st - Pre	Pre- 6m	6m- 5Y
	1st Visit	Pre	6M	1 Y	3Y	5Y			
<b>K1 (D)</b> Mean ± SD Range	45.36 ± 2.67 (40.37 to 50.36)	47.64 ± 4.80 (41.64 to 59.11)	43.90 ± 2.07 (40.91 to 46.93)	46.86 ± 5.27 (40.63 to 60.88)	46.15 ± 4.40 (40.54 to 56.08)	47.60 ± 5.90 (39.60 to 61.67)	=.01	=.04	=.04
<b>K2 (D)</b> Mean ± SD Range	49.21 ± 3.84 (41.75 to 55.90)	53.03 ± 5.03 (45.38 to 61.40)	48.05 ± 3.24 (42.23 to 53.84)	51.36 ± 6.00 (42.24 to 62.07)	50.76 ± 5.02 (42.55 to 61.12)	51.19 ± 6.18 (41.80 to 64.22)	<.01	<.01	=.08
<b>Mean k (D)</b> Mean ± SD Range	47.25 ± 3.05 (41.06 to 50.90)	50.42 ± 4.67 (43.51 to 59.33)	45.94 ± 2.61 (41.58 to 50.39)	49.08 ± 5.50 (41.57 to 61.80)	48.98 ± 4.88 (41.60 to 58.67)	49.30 ± 5.97 (40.70 to 62.52)	<.01	<.01	=.08

K: keratometry D= diopters. SD= Standard deviation; Pre= Preoperative visit. M: Month. Y:

Year.

Table5. Summary of preoperative and at 6 months, 1 year, 3 years and 5 years aberrometric outcomes.

<i>Parameters</i>	<i>Follow-up</i>					<i>P-value</i>
	<b>Pre</b>	<b>6M</b>	<b>1 Y</b>	<b>3Y</b>	<b>5Y</b>	<b>Pre - 5Y</b>
<b>RMS Total (µm)</b> Mean ± SD Range	15.16 ± 5.38 (9.21 to 23.99)	14.30 ± 6.58 (8.06 to 24.03)	15.80 ± 6.05 (7.94 to 22.82)	13.78 ± 6.76 (4.02 to 16.81)	13.19 ± 6.31 (6.99 to 26.91)	0.60
<b>RMS Coma (µm)</b> Mean ± SD Range	3.55 ± 1.31 (2.20 to 5.65)	2.82 ± 1.23 (1.72 to 4.84)	3.12 ± 1.07 (1.68 to 4.47)	3.51 ± 1.70 (1.79 to 6.04)	3.07 ± 1.79 (1.50 to 6.68)	0.46
<b>RMS C-like (µm)</b> Mean ± SD Range	3.82 ± 1.33 (2.27 to 5.69)	3.15 ± 1.19 (2.25 to 5.08)	3.42 ± 0.96 (2.30 to 4.71)	4.02 ± 1.60 (2.50 to 6.11)	3.36 ± 1.70 (1.76 to 6.74)	0.46
<b>RMS Sph- like (µm)</b> Mean ± SD Range	1.19 ± 0.61 (0.57 to 2.37)	0.89 ± 0.35 (0.56 to 1.46)	1.24 ± 0.83 (0.78 to 3.30)	1.50 ± 0.75 (0.83 to 2.80)	1.07 ± 0.77 (0.48 to 3.03)	0.75
<b>RMS HOA (µm)</b> Mean ± SD Range	4.01 ± 1.42 (2.38 to 6.03)	3.29 ± 1.19 (2.44 to 5.15)	3.69 ± 1.06 (2.48 to 4.77)	4.31 ± 1.71 (2.64 to 6.72)	3.54 ± 1.84 (1.87 to 7.39)	0.6
RMS= root mean square; C-like= Coma-like; Sph-like= Spherical-like; HOA= higher order aberrations; µm= microns; SD= Standard deviation; n= number of cases.						

Figure 1

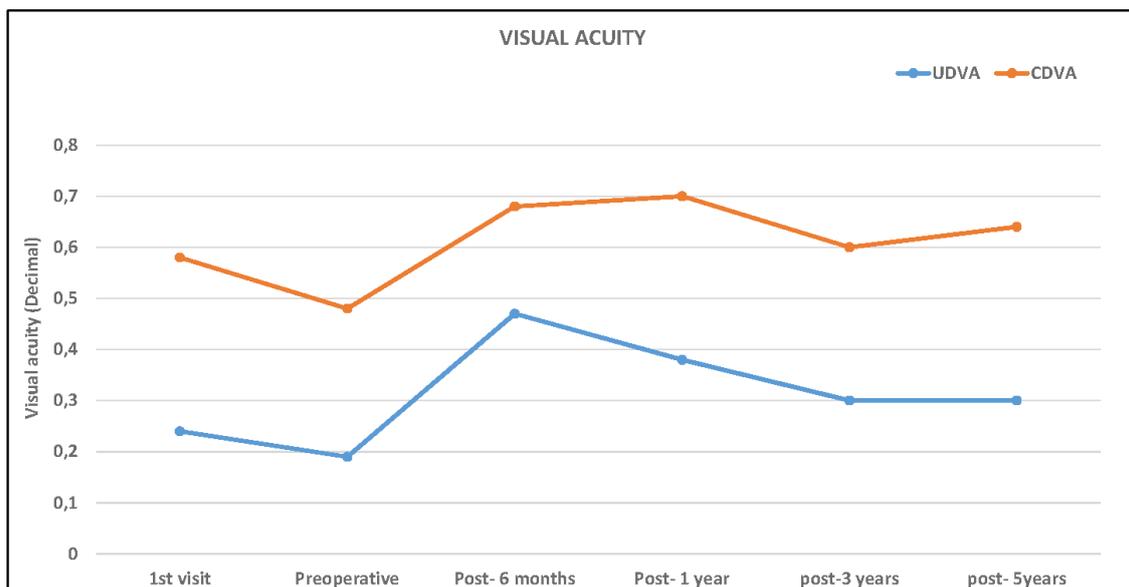


Figure 2

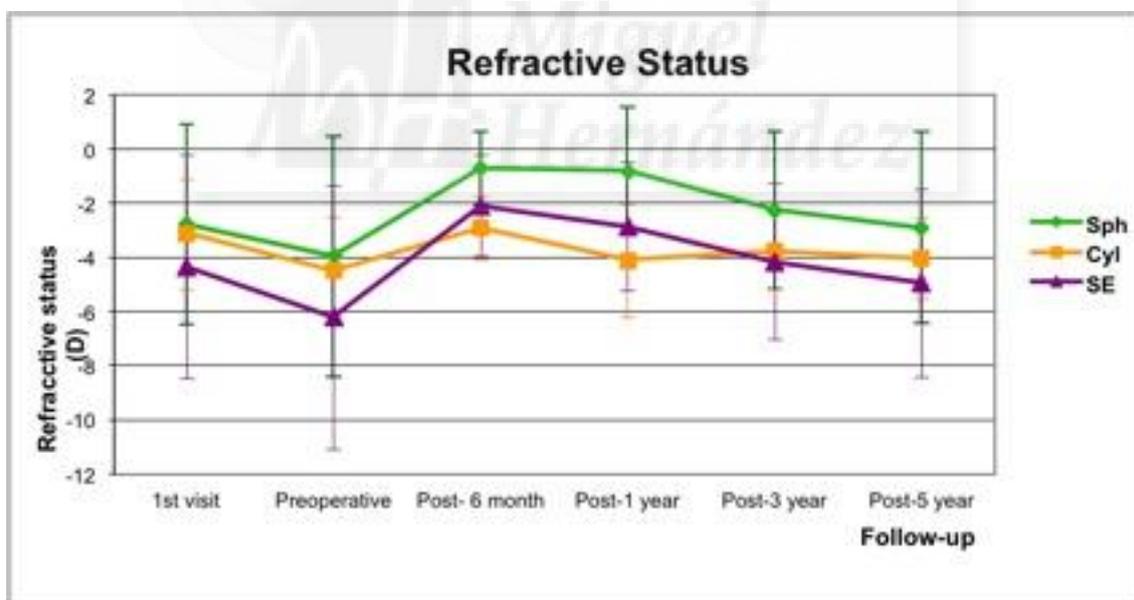


Figure 3

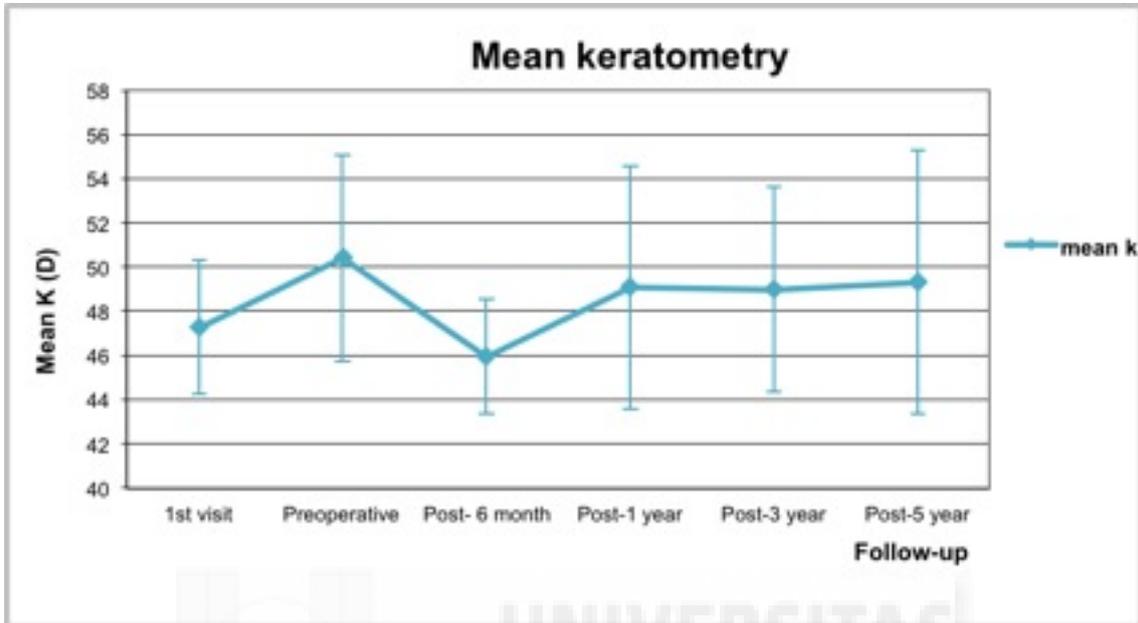


Figure 4

