

Factores asociados a queratocono en la población de Bucaramanga (Colombia):
estudio de casos y controles.

Laura María Duarte Bueno

Trabajo de grado para optar al título de especialista en oftalmología

Director

Virgilio Galvis Ramírez

Médico Oftalmólogo, Phd – Foscá

Codirector

Alejandro Tello Hernández

Médico Oftalmólogo, Phd – Foscá

Asesor Epidemiológico

Luis Alfonso Díaz Martínez

Médico. Msc. Epidemiología

Universidad Industrial de Santander

Facultad de salud

Escuela de medicina

Posgrado en oftalmología

Bucaramanga

2025

Agradecimientos

A Dios, por haberme guiado en este camino y brindarme los conocimientos, habilidades y fortalezas necesarios para iniciar y sostener este proceso de formación.

A mis padres, mi hermano y mi prometido, por su amor incondicional, por apoyarme, motivarme en cada etapa y creer firmemente en mis capacidades y logros incluso en los momentos en que yo dudaba.

A mis docentes y colegas, por compartir sus conocimientos y experiencias, por enseñarme con amabilidad y paciencia, enriqueciendo mi crecimiento personal y profesional. De manera especial, al Dr. Tello y a la ingeniera Sandra Carmona, por su apoyo indispensable e invaluable a lo largo de la residencia.

Tabla de contenido

Introducción	12
1 Objetivos	14
1.1 Objetivo general	14
1.2 Objetivos específicos	14
2 Cuerpo del trabajo	15
2.1 Marco referencial	15
2.1.1 Definición	15
2.1.2 Clasificación	16
2.1.3 Prevalencia e incidencia	22
2.1.4 Factores de riesgo	23
2.1.5 Etiología y fisiopatología	30
2.1.6 Historia natural de la enfermedad	33
2.1.7 Manifestaciones clínicas	34
2.1.8 Diagnóstico	35
2.1.9 Tratamiento	36
2.2 Métodos	39
2.2.1 <i>Diseño del Estudio</i>	39
2.2.2 <i>Población del Estudio</i>	39

	4
2.2.3 <i>Criterios de inclusión</i>	39
2.2.4 <i>Criterios de exclusión</i>	40
2.2.5 <i>Variables</i>	40
2.2.6 <i>Tamaño de muestra</i>	40
2.2.7 <i>Procedimientos para la recolección de la información</i>	41
2.2.8 <i>Análisis Estadístico</i>	43
2.2.9 <i>Aspectos Éticos</i>	44
2.3 <i>Resultados</i>	45
2.3.1 <i>Características de la población estudiada.</i>	45
2.3.2 <i>Características de los pacientes con queratocono</i>	48
2.3.3 <i>Factores de riesgo para la presencia de queratocono.</i>	49
2.4 <i>Discusión</i>	52
3 <i>Conclusión</i>	60
Referencias bibliográficas.....	61
Apéndices.....	72

Lista de Tablas

Tabla 1. Clasificación de Amsler-Krumeich.....	18
Tabla 2. Clasificación de Belin	19
Tabla 3. Clasificación basada en sistemas de índices	20
Tabla 4. Características de la población estudiada	47
Tabla 5. Relación entre ojo preferido para el frote ocular, la mano dominante y la asimetría valorada por la clasificación Amsler-Krumeich en los casos con queratocono.....	49
Tabla 6. Análisis univariado de factores de riesgo para queratocono.....	50
Tabla 7 Estudios con cálculo de OR para frote ocular e historia familiar de queratocono	59

Lista de Figuras

Figura 1. Procedimientos para la recolección de la información.....	43
Figura 2. Población de estudio.....	46

Lista de Apéndices

Apéndice A. Tabla de variables	72
Apéndice B. Consentimiento informado COVGR.....	74
Apéndice C. Protocolo de saludo vía telefónica y por WhatsApp.....	75
Apéndice D. Consentimiento informado verbal.....	77
Apéndice E. Cuestionario estudio casos y controles queratocono.....	78

Glosario

Clasificación de Amsler-Krumeich: Sistema utilizado para clasificar la gravedad del queratocono en diferentes estadios, basado en parámetros clínicos, topográficos y refractivos. Este sistema, propuesto por Amsler y Krumeich, es ampliamente empleado en oftalmología para orientar el diagnóstico, el manejo y el pronóstico de la enfermedad.

Factores de riesgo: Condiciones, características o exposiciones que incrementan la probabilidad de desarrollar una enfermedad o sufrir una complicación relacionada con una enfermedad preexistente.

Paquimetría: Medición del grosor de la córnea, generalmente expresada en micrómetros (μm). Es una herramienta diagnóstica fundamental en la evaluación de enfermedades corneales como el queratocono y en la planificación de procedimientos refractivos.

Queratectasia: patologías que afectan la curvatura y espesor corneal de forma progresiva, lo cual conlleva al desarrollo de defectos astigmáticos irregulares y disminución de la agudeza visual. Hay tres tipos de ectasias: ectasia corneal axial (central o paracentral), ectasia corneal generalizada o difusa y la ectasia corneal periférica

Queratocono: ectasia corneal progresiva caracterizada por un adelgazamiento y protrusión de la córnea, que adopta una forma cónica irregular. Afecta principalmente la porción central o paracentral inferior de la córnea, provocando un astigmatismo irregular y miopía secundaria que resultan en una disminución de la calidad visual. La enfermedad suele manifestarse durante la adolescencia o la tercera década de la vida y puede estabilizarse o progresar con el tiempo.

Queratocono frustrado: Estado en el que un ojo presenta una topografía y un examen clínico normales, pero se considera en riesgo debido a la presencia de queratocono clínico en el ojo contralateral.

Queratocono subclínico: se caracteriza por alteraciones topográficas sugestivas de ectasia corneal, sin signos clínicos evidentes al examen en lámpara de hendidura, en pacientes con diagnóstico confirmado de queratocono en el ojo contralateral.

Queratometría: Es una técnica diagnóstica utilizada en oftalmología para medir la curvatura de la superficie anterior de la córnea, específicamente en sus meridianos principales (el más plano y el más curvo). Estas mediciones se expresan en dioptrías o en radios de curvatura en milímetros y son esenciales para evaluar el poder refractivo corneal.

Resumen

Título: Factores asociados a queratocono en la población de Bucaramanga (Colombia): estudio de casos y controles*

Autor: Laura María Duarte Bueno**

Palabras Clave: Queratocono, Factores de riesgo, Estudios de casos y controles, América Latina.

Descripción:

El queratocono es la ectasia corneal más frecuente. Entre los factores de riesgo más estudiados se encuentran el frote ocular y el antecedente familiar. Sin embargo, en Latinoamérica no se han realizado estudios de casos y controles que analicen la asociación entre estos y otros posibles factores con el desarrollo del queratocono. Este estudio tuvo como objetivo identificar los factores de riesgo asociados con el queratocono en Bucaramanga, Colombia.

Se realizó un estudio de casos y controles entre 2022 y 2023. Los participantes completaron un cuestionario diseñado para este estudio, con preguntas sobre antecedentes familiares, frote ocular, atopia, exposición solar y hábitos de sueño. También se recopiló información de sus historias clínicas. Se aplicaron análisis univariados y multivariados para evaluar la significancia de las asociaciones.

Se incluyeron 156 casos y 312 controles. En el análisis univariado, el frote ocular muy frecuente (OR=20,91; IC 95%: 6,24-70,11), el antecedente familiar (OR=13,04; IC 95%: 5,52-30,75), la atopia (OR=2,19 IC 95% 1.5-3.2) y la compresión ocular nocturna (OR=1,65; IC 95%: 1,02-2,68) fueron significativamente más comunes en los casos. En el análisis multivariado, el frote ocular (OR=6,86; IC 95%: 3,75-12,52) y el antecedente familiar (OR=10,25; IC 95%: 2,34-44,91) mantuvieron su asociación. Además, se identificó una interacción significativa entre ambos factores: su combinación elevó el OR a 74,07.

En esta población, el frote ocular y los antecedentes familiares fueron los principales factores de riesgo para el queratocono. Aunque no se puede establecer causalidad, los resultados sugieren que evitar el frotamiento ocular podría ser una estrategia preventiva útil, especialmente en personas con antecedentes familiares. Otros factores, como la atopia y ciertos hábitos de sueño, también podrían influir en el desarrollo de la enfermedad.

* Trabajo de Grado

** Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Especialización en Oftalmología. Director: Virgilio Galvis. Especialista en Oftalmología. Asesor Epidemiológico: Luis Alfonso Díaz Martínez. Médico pediatra, Msc. Epidemiología

Abstract

Title: Risk Factors associated with keratoconus in Bucaramanga (Colombia): a case-control study*

Author: Laura María Duarte Bueno**

Keywords: Keratoconus, Risk factors, Case-control studies, Latin America.

Description:

Keratoconus is the most common corneal ectasia. Among the most studied risk factors are eye rubbing and a family history of keratoconus. However, no case-control studies have been conducted in Latin America to examine the association between these and other potential factors with the development of keratoconus. This study aimed to identify the risk factors associated with keratoconus in Bucaramanga, Colombia.

A paired case-control study was conducted at Bucaramanga, Colombia, between 2022 - 2023. Patients answered a questionnaire designed for this study regarding their family history of keratoconus, eye rubbing, atopy, sun exposure, and sleeping habits. Information from medical records was also obtained. Univariate and multivariate conditional analyses were used to test the significance of associations.

A total of 156 patients with a keratoconus and 312 controls were included. In the univariate analyses very frequent eye rubbing (OR = 20.9, 95% CI 6.2–70.1), a positive family history of keratoconus (OR = 13.0, 95% CI 5.5–30.8), a personal history of atopy (OR = 2.2, 95% CI 1.5–3.2), and nocturnal eye compression (OR = 1.7, 95% CI 1.0–2.7) were significantly more common in cases. Multivariate analysis showed a statistical significance for eye rubbing (OR = 6.9, 95% CI 3.8–12.5), and family history of keratoconus (OR = 10.3, 95% CI 2.3–44.9). There was a significant mild interaction between both, since when the two coincided the OR increased up to 74.1 times

Eye rubbing and family history of keratoconus were the most important risk factors for keratoconus in our population. Although it is impossible to establish causal relationships, our results suggest that controlling eye rubbing could be a potentially useful preventive measure, particularly in individuals with a family history of keratoconus. Other factors (sun exposure, sleeping position, atopy) may play a role in the pathophysiology of the disease.

* Degree Project

** Universidad Industrial de Santander. Faculty of Health. School of Medicine. Specialization in Ophthalmology. Director: Virgilio Galvis. Ophthalmology Specialist. Epidemiological Advisor: Luis Alfonso Díaz Martínez. Pediatrician, Msc Epidemiology

Introducción

El queratocono es la ectasia corneal primaria más frecuente. Se caracteriza por el aumento progresivo de la curvatura corneal anterior y adelgazamiento estromal central y paracentral (Rabinowitz et al., 2021a). Es una degeneración crónica, bilateral y asimétrica, que inicia en la preadolescencia y progresa hasta alrededor de los 40 años (Naderan et al., 2015; Shneor et al., 2014). Clínicamente los pacientes presentan astigmatismos irregulares y mala visión que afecta considerablemente la calidad de vida (Gordon et al., 2006). Su prevalencia es variable en diferentes partes del mundo. Las tasas se han informado tan bajas como 0.3 por 100,000 habitantes en Rusia (Gorskova & Sevostianov, 1998) y hasta 47.89 casos por cada 1,000 habitantes en niños en Arabia Saudita (Torres Netto et al., 2018). No hay hallazgos consistentes en cuanto a su mayor frecuencia en el sexo masculino (Santodomingo-Rubido et al., 2022).

La etiopatogenia de esta condición es compleja, sin que en la actualidad se haya dilucidado de manera completa. Por mucho tiempo se consideró una enfermedad no inflamatoria, pero debido a los hallazgos de incremento de citoquinas proinflamatorias y colagenasas en lágrimas y los tejidos de pacientes con queratocono, ya no es posible aseverar que la inflamación no juega papel en la enfermedad (Galvis et al., 2015). Se ha considerado que tanto factores genéticos como ambientales juegan un papel en la etiología de la enfermedad (Rabinowitz et al., 2021a). El frote ocular y el antecedente de familiar de queratocono son los factores de riesgo más estudiados. Estos factores aumentan en 3.09 y 6.42, respectivamente, la probabilidad de desarrollar queratocono según el metaanálisis publicado por Hashemi y colaboradores en 2020 (Hashemi et al., 2020). Otros factores de riesgo asociados al queratocono son ciertas patologías genéticas (síndrome de Down,

síndrome de Ehlers Danlos, entre otros) (Crawford et al., 2020), la atopia, la exposición solar y la posición al dormir (Gatinel et al., 2020). Algunas de estas asociaciones se han confirmado en estudios de casos y controles en diversas partes del mundo (Gordon-Shaag, Millodot, Kaiserman, et al., 2015; Mazharian et al., 2020; Moran et al., 2020; Rabinowitz et al., 2021a). Recientemente, un grupo de investigadores en Francia publicaron un estudio con 77 pacientes seguidos al menos por tres años, donde mostraron que la detención del hábito del frote ocular se relacionó con la estabilización de la progresión de la enfermedad (Mazharian et al., 2023). Esto sugiere que el control de este factor de riesgo ambiental podría llegar a ser una eficaz medida preventiva.

De acuerdo con nuestro conocimiento, no hay estudios de casos y controles que hayan establecido la asociación de estos u otros posibles factores con el queratocono en Latinoamérica, lo que aunado a los interrogantes que aún persisten en cuanto al origen de la enfermedad, justifican la realización de este tipo de estudio en nuestro medio.

1 Objetivos

1.1 Objetivo general

Determinar qué factores familiares y ambientales se encuentran asociados con el queratocono en la población de Bucaramanga (Colombia).

1.2 Objetivos específicos

Describir las características sociodemográficas, familiares, ambientales y topográficas de la población de estudio.

Establecer la prevalencia de los factores familiares (antecedente familiar de queratocono, consanguinidad de los padres) potencialmente asociados en cada uno de los grupos de estudio (casos y controles).

Establecer la prevalencia de los factores ambientales (frote ocular, posición al dormir la mayor parte de la noche, posición al despertar el día siguiente, compresión ocular al dormir, atopia, estrato socioeconómico, exposición al sol) potencialmente asociados en cada uno de los grupos de estudio (casos y controles).

Describir los hallazgos topográficos de la córnea (según la clasificación de Amsler-Krumeich).

2 Cuerpo del trabajo

2.1 Marco referencial

2.1.1 Definición

El queratocono anterior es un tipo de ectasia corneal axial (central o paracentral), que se caracteriza por ser crónica, bilateral y asimétrica (Naderan et al., 2015). Implica cambios significativos en la cara posterior de la córnea al inicio de la enfermedad, pero que posteriormente también se manifiestan en la cara anterior; lo cual lleva al aumento progresivo de la curvatura corneal anterior y adelgazamiento estromal (Galvis et al., 2007). Generalmente, el queratocono se desarrolla desde la preadolescencia y finaliza su progresión alrededor de los 40 años (García-Ferrer et al., 2019). En la mayor parte de los casos se desarrolla en los dos tercios centrales de la córnea con la zona de mayor curvatura localizada justo debajo del eje visual (Mannis & Holland, 2016). En ausencia de tratamiento, el queratocono puede provocar discapacidad visual grave o ceguera (Lucas & Burdon, 2020).

Es importante precisar dos términos que pueden ser confundidos con la definición de queratocono y de los cuales hay controversia en la literatura. Estos son queratocono subclínico y queratocono frustrado. En un metaanálisis publicado en el 2020, se analizaron artículos publicados hasta agosto de 2017 que incluyeran las definiciones para los términos queratocono subclínico y queratocono frustrado. Se seleccionaron 33 y 22 estudios para evaluar la definición de queratocono subclínico y queratocono frustrado respectivamente. Los autores concluyeron que es evidente la falta de criterios unificados para estas dos entidades y que el objetivo del metaanálisis no era crear definiciones. Sin embargo, de acuerdo con los criterios más utilizados en los artículos, se consideró queratocono subclínico cuando se evidencia un ojo con signos topográficos de queratocono, o hallazgos topográficos sospechosos con un examen normal en

lámpara de hendidura y queratocono en el ojo contralateral; y se consideró queratocono frustrado cuando se encuentra un ojo con topografía normal, examen en lámpara de hendidura sin alteraciones y queratocono en el otro ojo (Henriquez et al., 2020).

2.1.2 Clasificación

Se han descrito diferentes clasificaciones de queratocono fundamentados en la morfología, evolución de la enfermedad, signos clínicos y en sistemas basados en índices que tienen en cuenta más de un parámetro.

2.1.2.1 *Clasificación Morfológica*. De acuerdo con esta clasificación hay tres tipos de queratocono:

Pezón: el cono tiene un diámetro ≤ 5 mm, morfología redonda y está ubicado en la córnea central o paracentral, usualmente en el cuadrante inferonasal. Los lentes de contacto suelen corregir el defecto en esta etapa.

Oval: cono con diámetro > 5 mm y una ubicación paracentral a periférica. Es más común en el cuadrante inferotemporal. El tratamiento con lentes de contacto es más difícil.

Queratoglobos: el cono compromete aproximadamente el 75% de la córnea. En la mayoría de los casos la corrección con lentes de contacto es compleja.

2.1.2.2 **Clasificación según evolución de la enfermedad.** Fue descrita por Amsler inicialmente y consta de cuatro estadios, en los cuales tiene en cuenta la refracción y agudeza visual.

Estadio 1: diagnóstico topográfico. Agudeza visual mejor corregida 20/20 con gafas.

Forma temprana: adelgazamiento corneal leve y ausencia de cicatrización corneal.

Forma moderada: ausencia de cicatrización y opacidades. Evidencia de estrías de Vogt y anillo de Fleisher. Agudeza visual mejor corregida <20/20 con gafas, pero cercana al 20/20 con lentes de contacto. Astigmatismo irregular entre 2.00 a 8.00 dioptrías y adelgazamiento corneal significativo.

Forma severa: Elevación corneal > 55,00 dioptrías. Cicatrización corneal. Agudeza visual <20/25 mejor corregida con de lentes de contacto. Adelgazamiento corneal severo y signo de Munson (Romero-Jiménez et al., 2010).

2.1.2.3 **Sistemas basados en parámetros.** Queratometría, topografía e índices.

Clasificación de Amsler-Krumeich. Propuesta por Marc Amsler en 1947, se basa en el grado de miopía y astigmatismo, paquimetría óptica y queratometría en la que se tiene en cuenta la curvatura central anterior y el adelgazamiento apical (Tabla 1). Esta clasificación fue diseñada cuando el uso de lentes de contacto rígidos gas permeable y la queratoplastia penetrante eran las únicas opciones de tratamiento. (Naderan et al., 2017)

Tabla 1.
Clasificación de Amsler-Krumeich

Grado/ Estadio	Características
1	Mayor curvatura excéntrica Miopía y astigmatismo <5.00 D K central <48.00 D
2	Miopía y astigmatismo de 5.00 a 8.00 D Lecturas promedio de K central <53.00 D Ausencia de cicatrices Espesor corneal mínimo > 400 μm
3	Miopía y astigmatismo de 8.00 a 10.00 D Lecturas promedio de K central > 53.00 D Ausencia de cicatrices Espesor corneal mínimo de 300 a 400 μm
4	Refracción no medible Lecturas promedio de K central > 55.00 D Cicatrización corneal central Espesor corneal mínimo 200 μm

Nota: D; dioptrías. K: queratometría. Adaptado de: Naderan, M., Jahanrad, A., & Balali, S. (2017). Histopathologic findings of keratoconus corneas underwent penetrating keratoplasty according to topographic measurements and keratoconus severity. *International Journal of Ophthalmology*, 10(11), 1640–1646.

Clasificación ABCD de Belin. Surge en respuesta a las deficiencias de las clasificaciones previas y a las necesidades descritas en el Consenso Global de Queratocono y Ectasias. Este sistema de estadificación, introducido en el Oculus Pentacam, incluye: las curvaturas anterior y posterior centradas en el punto más delgado de la córnea, la paquimetría más delgada y la agudeza visual. Consta de cuatro estadios que van desde el cero al cuatro y emplea cuatro parámetros (Tabla 2).

Parámetro "A": Radio de curvatura anterior en los 3.0 mm centrales en la ubicación más delgada de la córnea.

Parámetro "B": Radio de curvatura posterior en los 3.0 mm centrales en la ubicación más delgada de la córnea.

Parámetro "C": paquimetría más delgada en micras

Parámetro "D": Agudeza visual mejor corregida que debe ser ingresado por el usuario.

(Belin et al., 2020)

Tabla 2.
Clasificación de Belin

Criterio ABCD	A RCA (zona de 3 mm)	B RCP (zona de 3 mm)	C Paquimetría más delgada	D Agudeza visual mejor corregida	Cicatrización
Estadio 0	>7.25 mm (<46.5 D)	>5.90 mm (<57.25 D)	>490 μm	=20/20 (=1.0)	-
Estadio I	>7.05 mm (<48.0 D)	>5.70 mm (<59.25 D)	>450 μm	<20/20 (<1.0)	-, +, ++
Estadio II	>6.35 mm (<53.0 D)	>5.15 mm (<65.5 D)	>400 μm	<20/40 (<0.5)	-, +, ++
Estadio III	>6.15 mm (<55.0 D)	>4.95 mm (<68.5 D)	>300 μm	<20/100 (<0.2)	-, +, ++
Estadio IV	<6.16 mm (>55.0 D)	<4.95 mm (>68.5 D)	= 300 μm	<20/400 (<0.05)	-, +, ++

Nota: RCA: Radio de curvatura anterior. RCP: Radio de curvatura posterior. Adaptado de: Belin, M., Kundu, G., Shetty, N., Gupta, K., Mullick, R., & Thakur, P. (2020). ABCD: A new classification for keratoconus. *Indian Journal of Ophthalmology*, 68(12), 2831–2834.

Clasificación basada en sistemas de índices. Se han diseñado múltiples clasificaciones elaboradas mediante sistemas topográficos para hallar la probabilidad y la severidad del queratocono (Feizi et al., 2016; Gharieb et al., 2021; Romero-Jiménez et al., 2010; Santodomingo-Rubido et al., 2022; Shetty et al., 2017) (Tabla 3).

Tabla 3.
Clasificación basada en sistemas de índices

Autor	Índice	Punto de corte (a partir del cual se considera diagnóstico de queratocono)	Descripción
Rabinowitz/Mc Donnel	Valor de K Valor I-S	47.2 1.4	Diagnóstico basado en la queratometría central y en la asimetría superior e inferior en el poder queratométrico
Shetty et al. Maeda/Klyce	KPI KCI%	> 18.55% 0%	KPI se deriva de ocho índices de videoqueratografía cuantitativos. El porcentaje de KCI se deriva de KPI y otros cuatro índices.
Smolek/Klyce	KSI	0.25- 0.30 30%	La detección del queratocono y el nivel de gravedad se evalúan mediante un sistema de inteligencia artificial.
Schwiegerling/Greivenkamp	Z3	0.00233	El diagnóstico se realiza en base a los datos de altura videoqueratoscópicos descompuestos en polinomios ortogonales de Zernike.
Rabinowitz/Rasheed	KISA%	100%	El diagnóstico se deriva del valor K, el valor I-S, AST y SRAX.
Mc Mahon et al.	KSS	0.5	El diagnóstico se realiza con base en los hallazgos de la lámpara de hendidura, la topografía corneal, el poder corneal y el

			error cuadrático medio de la raíz del frente de onda de la primera superficie corneal de orden superior.
Mahmoud et al.	CLMI	>0.45	Diagnóstico basado en detectar la presencia o ausencia de patrones de queratocono y determinar la ubicación y magnitud de la curvatura del cono.
Feizi et al.	Kprob	> 25.55	Probabilidad de que se haya detectado un patrón de queratocono en función de la curvatura axial de la superficie anterior.
Gharieb et al.	BCVi	>0.524	Se basa en el análisis de los componentes de coma y trefoil en la zona en donde surge estadísticamente el queratocono (Infero-temporal).

Nota K: potencia media corneal paracentral. Valor de I-S: relación de las diferencias de potencia promedio entre el hemisferio inferior y el hemisferio superior en la córnea. KPI Índice de predicción del queratocono (Keratoconus Prediction Index). KCI: índice de clasificación de queratocono (Keratoconus Classification Index). KSI: índice de severidad de queratocono (Keratoconus severity index). Z3: índice calculado directamente con el valor del coeficiente del polinomio de Zernicke de tercer orden. KISA%: calculado por cuatro variables: valor de K, Valor de I-S, toricidad corneal (SimK1-SimK2) y desviación de ejes más curvos (Skewed Radial Axes - SRAX). KSS: Puntaje de severidad del queratocono (Keratoconus Severity Score). CLMI: Índice de magnitud y localización del cono (Cone Location and Magnitude Index). Kprob: probabilidad de queratocono (Keratoconus probability). BCVi: índice Baiocchi Calossi Versaci (BCV index).

Adaptado de: Romero-Jiménez, M., Santodomingo-Rubido, J., & Wolffsohn, J. S. (2010). Keratoconus: A review. Contact Lens and Anterior Eye, 33(4), 157–166.

Feizi, S., Yaseri, M., & Kheiri, B. (2016). Predictive ability of Galilei to distinguish subclinical keratoconus and keratoconus from normal corneas. Journal of Ophthalmic & Vision Research, 11(1), 8–16.

Shetty, R., Rao, H., Khamar, P., Sainani, K., Vunnava, K., Jayadev, C., et al. (2017). Keratoconus screening indices and their diagnostic ability to distinguish normal from ectatic corneas. American Journal of Ophthalmology, 181, 140–148.

Gharieb, H. M., Othman, I. S., Oreaba, A. H., & Abdelatif, M. K. (2021). Topographic, elevation, and keratoconus indices for diagnosis of keratoconus by a combined Placido and Scheimpflug topography system. European Journal of Ophthalmology, 31, 1553–1562.

2.1.3 Prevalencia e incidencia

La prevalencia del queratocono varía de 0.004 en 1,000 habitantes en Rusia (Gordon-Shaag, Millodot, Kaiserman, et al., 2015) hasta 40 en 1,000 habitantes en Irán (Hashemi et al., 2018). Las diferencias metodológicas en el diseño en los estudios, factores genéticos, localización geográfica, exposiciones ambientales específicas y criterios diagnósticos e instrumentos empleados en las investigaciones podrían explicar la disparidad en los reportes epidemiológicos de queratocono (Hashemi et al., 2020).

Recientemente Hashemi y colaboradores publicaron una revisión sistemática y metaanálisis sobre la prevalencia y factores de riesgo para el desarrollo de queratocono. En esta investigación se incluyeron 29 artículos (estudios de corte transversal, casos y controles y de cohorte) con 7,158,241 participantes en total, de 15 países diferentes, de los cuales 15 estudios reportaron la prevalencia. Dentro de los resultados del metaanálisis, la prevalencia en toda la población fue de 1.38 por 1,000 habitantes con un intervalo de confianza (IC) del 95% de 1.14 a 1.62. Similar a lo descrito previamente, la prevalencia del queratocono fue variable entre los diferentes países incluidos en esta revisión sistemática (Hashemi et al., 2020; Reeves et al., 2009; Torres Netto et al., 2018).

Respecto a la incidencia, los datos son más limitados. En un estudio en Dinamarca se encontró una tasa de incidencia promedio de 2011 a 2015 de 3.60 por 100,000 personas por año. Además se observó un aumento en la tasa de incidencia anual en este país de 1.24 por 100,000 años-persona en 2003 a 3.83 por 100,000 en 2011 (Bak-Nielsen et al., 2019). Otra investigación realizada en Países Bajos, cuyos datos fueron obtenidos de la base de datos del sistema de salud, incluyó 4,4 millones de pacientes con edad entre diez y 40 años; reportó una

incidencia anual de queratocono de 1:7,500 en la población estudiada (13.3 casos por 100,000 habitantes, con IC del 95% entre 11.6–15.2).

A la fecha de esta revisión, no se han realizado estudios de prevalencia ni de casos y controles en nuestra población. Se han publicado dos estudios descriptivos retrospectivos que reportaron la prevalencia de queratocono en un grupo de individuos seleccionados. El primero de ellos publicado en 2011 por Galvis y cols, en el que registraron una prevalencia de 3.9% dado por 52 pacientes de una población de 1,330 individuos que consultaron a un centro oftalmológico de referencia en Bucaramanga, Colombia interesados en cirugía refractiva (Galvis et al., 2011). Asimismo, en la clínica Barraquer se revisaron 91,426 registros médicos de pacientes que consultaron a dicha institución oftalmológica por cualquier motivo, de los cuales 2,647 reportaron diagnóstico de queratocono (prevalencia de 2.84%). (Barraquer Coll et al., 2020). Recientemente, Mejía-Salgado et al., analizaron los informes de códigos de diagnóstico del país y reportaron una incidencia de queratocono de 10,4 (IC 95% 10,1–10,6) por cada 100.000 habitantes (Mejia-Salgado et al., 2023).

2.1.4 Factores de riesgo

La etiología del queratocono es compleja y multifactorial, se han estudiado tanto factores genéticos como ambientales para el desarrollo de esta condición (Rabinowitz et al., 2021a).

2.1.4.1 **Genéticos.** Aunque el queratocono en su gran mayoría es esporádico, se ha reportado casos de queratocono familiar (Gordon-Shaag, Millodot, Shneor, et al., 2015). Usualmente, el queratocono familiar se hereda de forma autosómica dominante con penetrancia incompleta. Estudios de ligamiento genético en familias con antecedente de queratocono han identificado patrones de herencia tanto autosómica dominante como recesiva, y al menos 19 loci genéticos candidatos que conllevan a mutaciones descritas en queratocono, de los cuales solo se ha replicado un locus (5q21.2) en diferentes estudios genéticos (Crawford et al., 2020; Gordon-Shaag, Millodot, Shneor, et al., 2015; Romero-Jiménez et al., 2010; Santodomingo-Rubido et al., 2022).

Igualmente, estudios de asociación de genoma completo (Genome-wide association studies o GWAS) han examinado de varios cientos de miles a más de un millón de polimorfismos de nucleótido único (SNP) en millones de individuos utilizando tecnología de genotipo de ADN. En el caso de queratocono, mediante GWAS se han identificado factores genéticos y otras características, incluido el grosor corneal central. Los GWAS asociados al grosor corneal con variantes de secuencia cerca o dentro de muchos genes son: *ZNF469*, *COL5A1*, *RXRACOL5A1*, *COL8A2*, *AKAP13*, *AVGR8*, *FOXO1*, *FNDC3B*, *TJP1*, *NR3C2*, *LRRK1*, *FDF9-SGC2*, *LCN12-PT6G*, *CHSY1*, *HS3ST3B1-PMP22*, *GLT8D2*, *SMAD3*, *VKORC1L1*, *COL4A3*, *FAM46A-IBTK*, *LPAR1*, *ARID5B*, *TBL1XR1-KCNMB2*, *ARHGAP20-POU2AF1*, *C7ORF42*, *MPPRP15*, *US-NF1* (Gordon-Shaag, Millodot, Shneor, et al., 2015; Loukovitis et al., 2018). Algunos de dichos genes fueron identificados en un metaanálisis al realizar el genotipo de los locis asociados al grosor corneal central en 874 individuos con queratocono y 6.085 controles (Loukovitis et al., 2018; Lu et al., 2013).

En un metaanálisis publicado en el 2020, el antecedente familiar de queratocono aumentó hasta 6.42 veces el riesgo de desarrollar queratocono (Hashemi et al., 2020). Otros estudios que apoyan esta asociación informan Odds Ratio (OR) de 7.09 (IC95% 3.69–13.64) (Naderan et al., 2015) y OR de 9.68 (IC95% de 2.83–33.08) (Gordon-Shaag, Millodot, Kaiserman, et al., 2015), entre otros (Gordon-Shaag et al., 2013; Woodward et al., 2016) para pacientes con antecedente de queratocono en familiares. No obstante, otros autores han reportado que el antecedente familiar de queratocono no tiene una relación estadísticamente significativa en su aparición (Bawazeer et al., 2001; Gatinel, 2018; Moran et al., 2020).

Asimismo, la consanguinidad es otro factor que podría estar relacionado al queratocono y que apoya el componente genético de esta patología corneal. Se ha encontrado de que los pacientes producto de una relación de consanguinidad presentan hasta cuatro veces mayor probabilidad de ser diagnosticados con queratocono: OR 3.96, IC95% 1.74- 9.02 (Gordon-Shaag et al., 2013) y OR 2.89, IC95% 1.16-7.16 (Almusawi & Hamied, 2021). Sin embargo, en otros estudios de casos y controles no se ha demostrado dicha asociación (Gordon-Shaag, Millodot, Kaiserman, et al., 2015). Este fenómeno ha sido estudiado en países de Medio Oriente, en donde este tipo de relaciones son más frecuentes (Crawford et al., 2020; Gordon-Shaag et al., 2013; Shneor et al., 2014).

Múltiples enfermedades genéticas se han asociado a queratocono (Rabinowitz, 2003). Se ha reportado que los pacientes con síndrome de Down tienen mayor probabilidad de desarrollar queratocono, entre seis veces más (OR 6.22, IC95% 2.08-18.66) (Woodward et al., 2016) hasta 8.69 veces (OR 8.69, IC95% 3.74-20.19) (Lin et al., 2021). Alio y col. en su investigación informaron que el 71.3% (IC95% 45.2-97.4) de pacientes con síndrome de Down presentaron características topográficas compatibles con queratocono (Alio et al., 2018). Otras

patologías frecuentemente asociadas al queratocono son la amaurosis congénita de Leber y las enfermedades del tejido conectivo como el síndrome de Ehlers Danlos, osteogénesis imperfecta y prolapso de la válvula mitral (Crawford et al., 2020). Sin embargo, en el estudio de Woodward y col. las personas con enfermedad vascular del colágeno presentaron 35% menos probabilidad de ser diagnosticados con queratocono (OR 0.65, IC95% 0.47-0.91), además no hubo una relación estadísticamente significativa entre queratocono y prolapso de la válvula mitral (Woodward et al., 2016). Por otra parte, en un metaanálisis que evaluó la asociación entre queratocono y prolapso de la válvula mitral demostró que los pacientes con queratocono tienen más probabilidades de presentar prolapso de la válvula mitral (OR 7.06, IC95% 2.41-20.64), y los pacientes con prolapso de la válvula mitral tienen más probabilidades de presentar queratocono (OR 5.07, IC95% 1.08-23.83) (Siordia & Franco, 2019).

2.1.4.2 Ambientales. Los factores de riesgo ambientales más estudiados son: el frote ocular, la atopia y la exposición al sol. A pesar de la extensa investigación en esta área, la contribución de cada factor de riesgo es imprecisa. Se conoce que una exposición excesiva a estos factores lleva a un aumento del daño oxidativo debido a la incapacidad para degradar especies reactivas de oxígeno (por la usencia de enzimas corneales como la aldehídoeshidrogenasa de clase 3, catalasa o superóxido dismutasa), que conlleva a la degeneración de la córnea y adelgazamiento progresivo (Gordon-Shaag, Millodot, Shneor, et al., 2015).

Diversos estudios evidencian una relación estadísticamente significativa entre atopia, alergia y asma con el desarrollo de queratocono. La atopia es una “tendencia personal, familiar o ambas, generalmente en la niñez o la adolescencia, a sensibilizarse y producir anticuerpos

IgE en respuesta a exposiciones a alérgenos comunes”, principalmente proteínas” de acuerdo con el Informe del Comité de Revisión de Nomenclatura de la Organización Mundial de Alergia en 2003. En consecuencia, estas individuos pueden desarrollar síntomas típicos de asma, rinitis alérgica o dermatitis atópica (eccema) (Johansson et al., 2004). No obstante, esta definición no ha sido aplicada en todos los estudios de queratocono (Lucas & Burdon, 2020). Hashemi y col en su metaanálisis concluyó que el eccema, el asma y la alergia aumentan el riesgo de queratocono en 2.95, 1.94, 1.42 veces, respectivamente, de forma significativa. Sin embargo, no encontró asociación entre queratocono y atopia (Hashemi et al., 2020). Otra investigación informa que los individuos con asma tienen 1.18 veces mayor probabilidad de desarrollar queratocono (IC95% 1.07–1.30) (Lin et al., 2021). Asimismo, se encontró que el asma (OR 1.31, IC95% 1.17-1.47) aumentó el riesgo de padecer queratocono, mientras que la rinitis alérgica no (Woodward et al., 2016). Por otra parte, estudios como los de Lee y col. no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre atopia y eccema y el desarrollo de queratocono (H. K. Lee et al., 2020).

Igualmente, y en relación con el antecedente de atopia, el traumatismo mecánico por el frote ocular ha sido el factor de riesgo más estudiado y aceptado en la fisiopatología del queratocono. Incluso se ha enunciado que es una condición *sine quanon* para la aparición del queratocono y que posiblemente sea su única causa (Gatinel, 2018). Se han reportado OR de 10.15 (IC95% 4.37-23.54) (Gordon-Shaag et al., 2013), de 5.38 (IC95% 2.06–14.05) (Bawazeer et al., 2001) y 3.37 (IC95% 1.68–6.77) (Gordon-Shaag, Millodot, Kaiserman, et al., 2015) entre frote ocular y queratocono. Igualmente, una revisión sistemática y metaanálisis que incorporó siete estudios para evaluar la relación del frote ocular reportó un OR de 3.09 (IC95% 2.17–4.00) (Hashemi et al., 2020).

La exposición a rayos ultravioleta lleva al aumento de la producción de radicales libres y con ello al incremento del estrés oxidativo en la superficie corneal. En consecuencia, se ha sugerido que la alta prevalencia de queratocono en países cálidos versus Norteamérica y otros países de Europa podría ser explicada por este factor de riesgo (Gordon-Shaag, Millodot, Shneor, et al., 2015). Por otra parte, también se ha descrito que las radiaciones ultravioleta podrían inducir un entrecruzamiento de colágeno corneal, evitaría la progresión de la enfermedad (Almusawi & Hamied, 2021; Gordon-Shaag, Millodot, Shneor, et al., 2015). Autores que han estudiado esta asociación informan que la exposición solar no es estadísticamente significativa para el desarrollo de queratocono; sin embargo, enuncian que es una variable difícil de evaluar (Almusawi & Hamied, 2021; Naderan et al., 2015). En uno de sus estudios, Gordon-Shaag y col, encontraron que usar sombrero en ambientes externos aumentó el riesgo de queratocono (OR 5.51 IC 95% 1.38-21.90) (Gordon-Shaag, Millodot, Kaiserman, et al., 2015) y en otro estudio, esta misma autora reportó que el uso de gafas fue un factor protector para queratocono (OR 0.4, IC95% 0.19-0.84) (Gordon-Shaag et al., 2013).

Más recientemente se ha sugerido que la contribución mecánica de la compresión ocular debida a la posición al dormir ya sea hecha por la almohada al dormir boca abajo o por una mano colocada bajo el ojo que ejerce presión contra los párpados, podría jugar también un papel en el desarrollo de esta condición. Sin embargo, este fenómeno ha sido mucho menos estudiado, y no se han diseñado sistemas que permitan cuantificarlo de manera objetiva (Rabinowitz et al., 2021b). En el estudio de Moran y col. se documentó que las posiciones al dormir decúbito lateral y prono aumentan el riesgo de desarrollar queratocono de forma significativa en 10.17 y 11.63 veces respectivamente (Moran et al., 2020). Otra investigación encontró que dormir en posición decúbito lateral y prono estuvo asociada significativamente

con el desarrollo de queratocono unilateral o altamente asimétrico (OR 65.02, IC95% 5.05–573.91) (Mazharian et al., 2020).

Otro factor estudiado en los pacientes con queratocono es la presencia de síndrome de párpado flácido. En 1991, Donnenfeld y col. presentó cinco casos de queratocono con síndrome de párpado flácido asociado y encontraron una correlación del 100% entre el lado de peor gravedad de los signos de queratocono, el párpado con mayor laxitud y el lado preferido para dormir (Donnenfeld et al., 1991). Desde entonces, otros también han informado una asociación entre la laxitud del párpado superior y queratocono (Culbertson & Tseng, 1994; Huber-Spitzky & Grabner, 1984; W. Lee et al., 1996). Si bien todos estos informes vinculan el diagnóstico de síndrome de párpado flácido y queratocono, la mayoría de los datos presentados en estos informes solo confirman una asociación con la laxitud del párpado superior pero no con los otros signos clínicos de párpado flácido. Los datos sugieren que los factores causales son la preferencia del sueño por el lado afectado y la eversión nocturna del párpado, más que cualquier relación fisiológica o anatómica subyacente (Fowler & Dutton, 2010).

También se ha reportado una asociación entre el síndrome de apnea obstructiva del sueño y el queratocono (Arriola-Villalobos et al., 2020; Pihlblad & Schaefer, 2013), no obstante, se ha sugerido que esta asociación podría ser un epifenómeno relacionado con la posición al dormir, puesto que los pacientes con diagnóstico de apnea del sueño suelen mejorar la calidad del sueño en posición decúbito lateral (Gatinel et al., 2020).

Otros factores ambientales menos estudiados son: exposición a neurotoxinas como el cigarrillo, la localización geográfica, las diferencias étnicas y la educación de los padres (Almusawi & Hamied, 2021; Woodward et al., 2016).

2.1.5 Etiología y fisiopatología

El queratocono es una enfermedad compleja y multifactorial que involucra varias interacciones entre factores genéticos y ambientales. Hasta el momento se desconoce la contribución exacta de cada factor en el desarrollo del queratocono (Davidson et al., 2014). Tradicionalmente el queratocono fue considerado como un trastorno no inflamatorio. Sin embargo, cada vez más se demuestra la participación de mediadores proinflamatorios en la superficie ocular como factores de remodelación de la matriz extracelular, factores de señalización celular y diversas vías inflamatorias en pacientes con queratocono. Recientemente se ha propuesto la hipótesis de “dos golpes” en la que una serie de eventos desencadenados factores ambientales que llevan al desarrollo de queratocono en individuos susceptibles (Crawford et al., 2020).

Genética. Recientemente se ha estudiado el componente genético en el desarrollo del queratocono, debido a su asociación con otras enfermedades genéticas (Síndromes de Down, Noonan y Ehlers-Danlos, amaurosis congénita de Leber, entre otros), la alta frecuencia del antecedente familiar de queratocono y de queratocono en poblaciones con alta prevalencia de consanguinidad y su aparición en gemelos monocigóticos (Santodomingo-Rubido et al., 2022)

Aparentemente el queratocono se hereda de forma autosómica dominante o recesiva. Sin embargo, los casos esporádicos no muestran patrones de herencia mendelianos. Se ha sugerido que los loci en el 73% (16 de 22) de los cromosomas autosómicos están asociados a

la aparición de queratocono y se podría considerar que el 59% de estos muestran asociaciones estadísticamente significativas (Santodomingo-Rubido et al., 2022). Hasta la fecha, solo un solo locus de queratocono (5q21.2) se ha confirmado en múltiples estudios de ligamiento genético, lo que lleva a plantear que podrían requerirse dos o más genes para su desarrollo (enfermedad poligénica). Se han investigado otros genes claves: *VSX1* (Visual system homeobox 1 gene) y *SOD1* (superoxide dismutase 1), sin embargo, los estudios no han sido concluyentes (Ferrari & Rama, 2020; Mas Tur et al., 2017; Rabinowitz et al., 2021b; Santodomingo-Rubido et al., 2022). Lo anterior indica que las mutaciones, en presencia de otras variantes genéticas son necesarias para desarrollar queratocono y apoya la idea de que es una enfermedad multifactorial (Santodomingo-Rubido et al., 2022).

Composición del estroma corneal, inflamación y estrés oxidativo. En el queratocono se altera la resistencia biomecánica de la córnea. La estructura de la córnea no tiene la resistencia suficiente para mantener su forma, lo que lleva a la aparición de áreas de protrusión. Se ha observado una disminución de la densidad de queratocitos, menor número de lamelas y degradación de fibroblastos en el estroma. Adicionalmente, se evidencian cambios en la organización macroscópica de las lamelas y una distribución desigual de la masa fibrilar de colágeno, especialmente alrededor del vértice del cono. El adelgazamiento estromal puede ser atribuido a la degradación del colágeno por la degradación de enzimas proteolíticas o la disminución de inhibidores de proteínasa. Otra explicación es la redistribución del colágeno en las lamelas y no su disminución. También, se pueden observar defectos e interrupciones en la membrana de Bowman que resultan de la separación de las láminas de colágeno. Se informó una correlación positiva entre la aparición de ruptura en la capa de Bowman y la extensión de tal adelgazamiento. Se ha observado la disminución de la distancia interfibrilar de las láminas

de colágeno y el aumento de proteoglicanos anómalos en su configuración a medida que evoluciona la afección, alterando la organización del estroma y contribuyendo al deslizamiento de las laminillas. Autores han propuesto que la pérdida de la integridad estructural en la córnea de pacientes con queratocono se debe a la presencia de queratocitos anormales y proteínas de la matriz, aunada al aumento de la proteólisis. Otras investigaciones publicadas reportan menor concentración de colágeno de tipos I, III, V y XII y de concentración de proteoglicanos (decorina, lumicano, biglucano y queratocan) en córneas de pacientes con queratocono. Estos últimos interactúan con los colágenos fibrilares, haciéndolos biomecánicamente fuertes, refractivos y transparentes (Mas Tur et al., 2017).

Las interleucinas (IL) son proteínas y moléculas de señalización. Son mediadoras importantes de la respuesta inmune, la proliferación celular y las reacciones inflamatorias. En estudios se ha identificado aumento del factor de crecimiento transformante beta ($TGF\beta$), la IL-1, la vimentina y tenascina en córneas con queratocono. Además, se ha sugerido que las IL-1, 6 y 8, el factor de necrosis tumoral alfa ($TNF-\alpha$), $TGF\beta$, y el factor derivado de plaquetas podrían regular una cascada de proteasas que involucra el sistema de plasmina (que incluye: activador tisular del plasminógeno, activador del plasminógeno de tipo uroquinasa e inhibidor del activador del plasminógeno), ciclooxigenasa y metaloproteinasas, lo que generaría a los cambios observados en la matriz extracelular de las córneas con queratocono. Otros autores han documentado disminución de la sensibilidad corneal en pacientes con queratocono severo, el tiempo de ruptura de la película lagrimal más corto y puntajes de fluoresceína y rosa de bengala significativamente más altas en pacientes con queratocono. Se ha encontrado metaplasia escamosa prominente y pérdida de células caliciformes en estudios de citología de impresión en córneas con queratocono, por lo que proponen que esta patología puede tener

origen epitelial. También, se ha demostrado en estudios in vivo el aumento de la concentración de IL proinflamatorias como IL-6, TNF- α y de varios tipos de metaloproteinasas de la matriz (1, 3, 7, 9) en lágrimas de pacientes con queratocono. Con respecto al estrés oxidativo, se conoce que los queratocitos son particularmente susceptibles a este fenómeno y podrían estar relacionados en el desarrollo del queratocono. Córneas con queratocono presentan disminución de la concentración de glutatión y de la capacidad oxidativa lo que ocasiona acumulación de productos tóxicos, daño celular y apoptosis en las células corneales. Por lo anterior se ha concluido que el desbalance en las vías de reparación ocasiona en estado de daño perpetuo y una respuesta debilitada frente a lesiones secundarias como frote ocular, uso de lentes de contacto y daño oxidativo (Galvis et al., 2015).

2.1.6 Historia natural del a enfermedad

La historia natural del queratocono no se ha entendido completamente debido a la falta de estudios en esta área, es así como el Consenso Global de Ectasias en 2015 confirmó las dificultades en definir la progresión de ectasia. Ellos definieron progresión cuando se evidencia un cambio consistente en al menos dos de los siguientes tres parámetros: (1) aumento de la curvatura corneal anterior, (2) aumento de la curvatura corneal posterior y adelgazamiento (3) y/o aumento en la tasa de cambio del espesor de la córnea desde la periferia hasta el punto más delgado (Gomes et al., 2015).

Ferdi y col. realizaron un metaanálisis de 11,529 ojos de 41 publicaciones que reportaron la historia natural del queratocono. Encontraron que los pacientes jóvenes (menores de 17 años) con queratometría máxima (Kmax) mayor a 55 dioptrías presentaron aumento significativo de progresión de queratocono a 12 meses por lo cual estos pacientes deben tener un seguimiento estrecho y un umbral menor para considerar tratamiento con entrecruzamiento

de colágeno. Además, el modelo de metarregresión predijo que los pacientes tuvieron 0.8 dioptrías menos de aumento de Kmax durante 12 meses por cada diez años de aumento en la edad (p 0.01). También, que los pacientes tendrán una dioptría más de Kmax por cada 5 dioptrías de Kmax inicial (p 0.003). Por último, se describió que a los 12 meses, hubo un aumento significativo en la queratometría promedio de 0.4 dioptrías (IC95% 0.18-0.65). (Ferdí et al., 2019)

2.1.7 Manifestaciones clínicas

2.1.7.1 Signos externos. Se describen dos: Munson y Rizzuti.

Signo de Munson: disposición en forma de V del párpado inferior, producida por la protrusión de la córnea, cuando el paciente mira hacia abajo

Signo de Rizzuti: estrechamiento del haz de luz producido por la iluminación lateral de la córnea desde la región temporal, en pacientes con queratocono avanzado

2.1.7.2 Signos en lámpara de hendidura. Se describen cinco signos.

Estrías de Vogt: son líneas de tensión verticales finas en el estroma profundo y la membrana de Descemet, paralelas al eje más curvo de la ectasia. Se caracterizan por desaparecer transitoriamente con una presión digital suave.

Anillo de Fleischer: depósito férrico en las células epiteliales basales en forma de anillo en la base de la ectasia. Este anillo es débil y ancho en el queratocono temprano y a medida que avanza la enfermedad se torna más delgado y difícil de visualizar.

Adelgazamiento corneal: localizado en la córnea central o inferior. El adelgazamiento máximo de la córnea se correlaciona con el área de mayor curvatura.

Cicatrices corneales apicales: uno de cada cinco pacientes con queratocono moderado o severo desarrollan cicatrices corneales. Ocurre como parte de la progresión natural de la enfermedad. Generalmente, aparece en el vértice del cono; inicia como líneas finas y luego se convierten en cicatrices nebulares.

Nervios corneales prominentes: visualización de fibras nerviosas en paciente con queratocono debido a la disminución de la densidad estromal. (Snippet, 2020)

2.1.7.3 Complicaciones.

Hidropesía o hidrops corneal: ruptura aguda de la membrana de Descemet que provoca el desplazamiento del humor acuoso en el estroma corneal ocasionando edema. Es una complicación que se presenta más en pacientes con queratocono avanzado (Galvis et al., 2018).

Ruptura en la capa de Bowman: conllevan a opacidades superficiales y pérdida visual significativa debido a la cicatrización en casos avanzados (Snippet, 2020).

2.1.8 Diagnóstico

El diagnóstico de queratocono se basa en signos clínicos y estudios complementarios. El queratocono debe ser sospechado en pacientes con astigmatismo irregular significativo, inestable y progresivo, aunado a hallazgos en lámpara de hendidura (ver apartado 3.7 Manifestaciones clínicas). A medida que la enfermedad avanza, se evidencia una pérdida de correlación entre la curvatura corneal anterior y posterior. No obstante, en etapas iniciales y en la forma subclínica el queratocono puede pasarse por alto, por lo que se requieren evaluaciones de la superficie corneal posterior y anterior mediante topografía y/o tomografía corneal (Mas Tur et al., 2017). Para realizar un diagnóstico más objetivo se han empleado las diferentes clasificaciones e índices basados en equipos especializados, en los que hay un punto de corte

establecido para considerar el diagnóstico de queratocono. (ver apartado 3.2.3 Sistemas basados en keratometría, topografía e índices) (Gharieb et al., 2021; Romero-Jiménez et al., 2010).

2.1.9 Tratamiento

El manejo del queratocono depende la gravedad de la enfermedad. En estadios tempranos o iniciales de la enfermedad el queratocono se maneja con gafas, los casos leves a moderados con lentes de contacto y los casos severos requieren de otras intervenciones quirúrgicas: segmentos de anillos intracorneales, entrecruzamiento de colágeno corneal, procedimientos con láser (es decir, queratectomía fotorrefractiva o PRK, queratotomía fototerapéutica, queratomileusis in situ o LASIK), implante de lentes intraoculares o una combinación de estos (Romero-Jiménez et al., 2010).

2.1.9.1 Medidas ambientales. La primera medida en el manejo de queratocono radica en evitar a toda costa el frote ocular, por lo cual se dará el tratamiento de acuerdo con la condición que lo esté desencadenando, con el fin de disminuir la posibilidad de progresión (Galvis et al., 2007).

2.1.9.2 Lentes de contacto. Aunque existen diferentes tipos de lentes de contacto para el queratocono (blandos, rígidos gas permeables, híbridos), los lentes de contacto gas permeables son el tipo de lente de contacto más comúnmente utilizados (Romero-Jiménez et al., 2010). Los lentes rígidos brindan el mayor nivel de adaptabilidad para el manejo de pacientes con queratocono, puesto que logran neutralizar los astigmatismos irregulares altos logrando una mejor visión. Hay de diferentes clases: lentes de contacto corneales rígidos y sistemas piggyback, lentes esclerales y lentes corneoesclerales, que van a ser empleados de acuerdo a la necesidad de cada paciente (Santodomingo-Rubido et al., 2022).

2.1.9.3 Procedimientos quirúrgicos. Entrecruzamiento de colágeno corneal, cirugía refractiva y trasplante corneal.

Entrecruzamiento de colágeno corneal mediado por riboflavina. Consiste en la eliminación de los 6-7 mm centrales del epitelio corneal seguido de la aplicación de una solución de riboflavina al 0,1% y radiación de la córnea con luz ultravioleta-A a 370 nm. Dicha radiación activa la riboflavina lo que ocasiona la formación de enlaces covalentes entre las fibrillas de colágeno y el estroma corneal y a un proceso de apoptosis significativa de los queratocitos en el estroma anterior con el objetivo de aumentar la estabilidad y la rigidez de la córnea evitando la progresión de queratocono. La irradiación en el endotelio corneal, el cristalino y la retina es menor que el umbral de daño. Este

tratamiento está contraindicado en córneas <400 μm de espesor central ya que puede provocar reacciones tóxicas en el endotelio corneal (García-Ferrer et al., 2019; Santodomingo-Rubido et al., 2022).

Cirugía refractiva. Esta técnica está contraindicada en pacientes con queratocono progresivo y deben realizarse cuando la condición se estabilice. Las técnicas de cirugía refractiva para el manejo del queratocono se pueden clasificar en tres: 1) corneal, que incluye cirugía con excimer láser y segmentos de anillos intracorneales, 2) técnicas intraoculares, que incluye los lentes intraoculares fáquicos y pseudofáquicos; y (3) combinaciones de estos procedimientos (Santodomingo-Rubido et al., 2022).

Trasplante corneal. La queratoplastia penetrante (KP) consiste en extraer todo el grosor de la córnea y reemplazarlo por tejido corneal nuevo. Aunque es el tratamiento tradicional más empleado para los casos de queratocono avanzado, su uso ha disminuido está limitado a un número bajo de casos (Romero-Jiménez et al., 2010). La queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK) es otra técnica que podría ser beneficiosa en ciertos casos de queratocono con adelgazamiento extremo de la córnea. En el DALK se elimina la mayor parte del estroma corneal hasta la membrana de Descemet, por lo cual el riesgo de rechazo es menor (García-Ferrer et al., 2019; Santodomingo-Rubido et al., 2022). Por último, se ha propuesto la implantación intraestromal de células madre para la regeneración o sustitución subtotal del estroma corneal en casos avanzados de queratocono.

2.2 Métodos

2.2.1 *Diseño del Estudio*

Estudio de casos y controles pareados por edad y sexo, con una diferencia máxima dos años, siempre a favor de los controles, a razón de dos controles por cada caso.

2.2.2 *Población del Estudio*

Pacientes de 18 o más años que asistieron al Centro Oftalmológico Virgilio Galvis (COVGR) durante 2022 y 2023

2.2.3 *Criterios de inclusión*

Se incluyeron los pacientes que cumplieron con las definiciones de casos o controles.

Definición de caso: Paciente con diagnóstico de queratocono unilateral o bilateral confirmado por topografía según los siguientes parámetros de acuerdo con el equipo de topografía corneal empleado (Shetty et al., 2017):

- Equipo Galilei: (Ziemer Ophthalmic Systems, Port, Switzerland) $KPI > 18.55\%$ y $K_{prob} > 25.55\%$

- Equipo Sirius CSO (Florencia, Italia): resultado de la red neural de inteligencia artificial incluida en el equipo, que indique “Queratocono”

- Equipo MS-39: resultado de la red neural de inteligencia artificial incluida en el equipo, que indique “Queratocono”

Definición de control: Pacientes llevados a cirugía refractiva a quien se les descartó queratocono por topografía corneal considerando los mismos parámetros.

2.2.4 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron comunes tanto a casos como a controles: queratocono posterior (congénito o adquirido), incapacidad para recordar con precisión los eventos relacionados con el cuestionario del estudio, presencia de enfermedad grave de la superficie ocular o patología de la córnea que podría interferir con el diagnóstico preciso de queratocono y antecedente de cirugía corneal previo al diagnóstico de queratocono.

2.2.5 Variables

Variable dependiente: Diagnóstico de queratocono

Variables independientes: Frote ocular, antecedente familiar de queratocono, tipo de relación con familiar diagnosticado con queratocono, consanguinidad de padres, tipo de relación de consanguinidad entre los padres, posición al dormir la mayor parte de la noche, posición al despertar el día siguiente, compresión ocular al dormir, atopia, estrato socioeconómico, exposición al sol.

Variables de confusión: edad del paciente, edad de diagnóstico de queratocono, sexo, ojo con diagnóstico de queratocono, clasificación topográfica, lateralidad manual, ojo preferido para frote ocular.

Ver definición de variables en apéndice A.

2.2.6 Tamaño de muestra

Se realizó cálculo de tamaño de muestra para dos desenlaces principales de interés, para estimación de la razón de verosimilitud (*odds ratio* – OR) bajo α de 0.05, β de 0.20 y

relación de casos y controles 1:2. Se asumió que la prevalencia esperada de historia familiar de queratocono entre los controles sería del 1%, mientras que la de frote ocular sería de 28%, como lo estiman los estudios de Bawazeer (Bawazeer et al., 2001) y Gordon-Shaag (Gordon-Shaag et al., 2013), OR potenciales para el primer factor de 6.31 y de 3.37 para el segundo. Se estimó así la necesidad de estudiar 124 casos y 248 controles para la historia familiar, y de 28 casos y 56 controles para el frote ocular. Se escogió el tamaño de muestra calculado para la historia familiar, ya que garantizaba el poder necesario para todos los desenlaces primarios.

2.2.7 Procedimientos para la recolección de la información

En la figura 1 se encuentra el organigrama con los procedimientos para la recolección de la información de forma detallada.

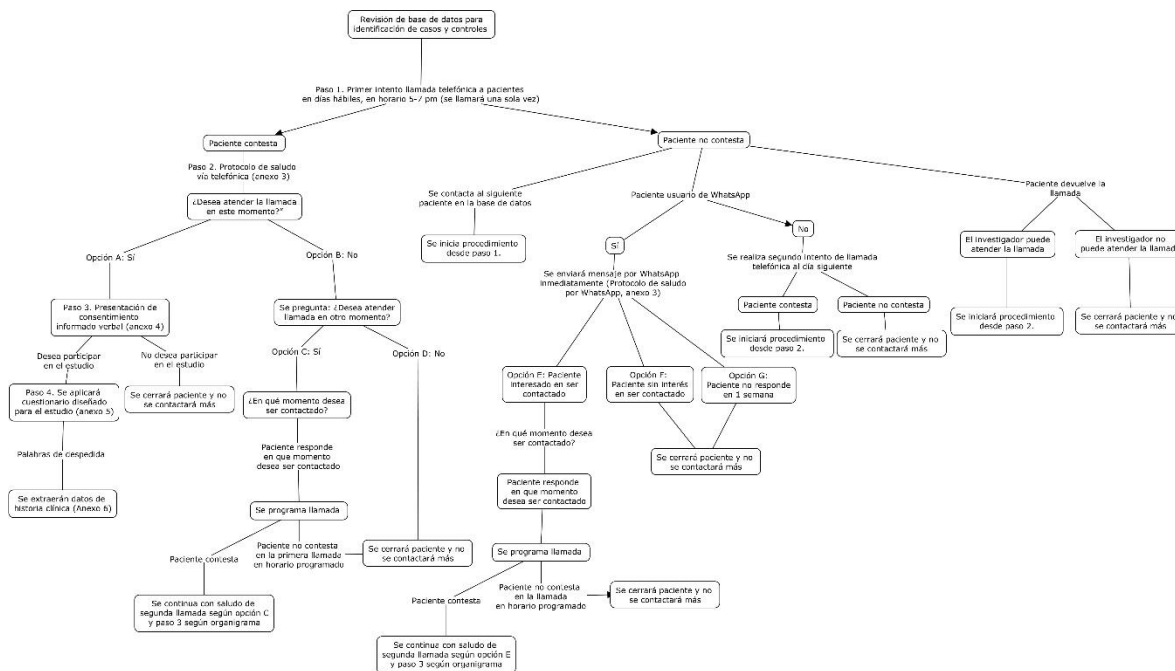
Se identificaron los pacientes de la base de datos de la institución, quienes previamente firmaron el consentimiento informado del COVGR (Apéndice B).

El cuestionario diseñado para esta investigación se basó en las encuestas realizadas por diferentes autores (Almusawi & Hamied, 2021; Gordon-Shaag et al., 2013; Mazharian et al., 2020). Inicialmente, se identificaron los sujetos con diagnóstico de queratocono y sus datos para ser contactados telefónicamente (ver protocolo de saludo en Apéndice C). Las personas que aceptaron participar (ver consentimiento informado verbal en Apéndice D) respondieron el cuestionario por vía telefónica y los datos fueron diligenciados en REDCap (*Research Electronic Data Capture*) (Harris et al., 2009) en tiempo real (ver cuestionario en Apéndice E). Al incluir un caso, se seleccionaron dos controles de edad aproximadamente igual (± 2 años de diferencia en edad). Los controles se identificaron en la base de datos de pacientes operados

de cirugía refractiva, en quienes se realizó el mismo proceso. Posteriormente uno de los autores completó la información restante a partir de la historia clínica.

Las variables analizadas fueron diagnóstico de queratocono, frote ocular, antecedente familiar de queratocono, tipo de relación con familiar diagnosticado con queratocono, consanguinidad de padres, tipo de relación de consanguinidad entre los padres, posición al dormir la mayor parte de la noche, posición al despertar el día siguiente, compresión ocular al dormir, atopia, estrato socioeconómico, exposición al sol, edad del paciente, sexo, ojo con diagnóstico de queratocono, clasificación topográfica (según escala de Amsler Krumeich), lateralidad manual y ojo preferido para frote ocular. En el apéndice 1 se muestran las variables analizadas.

Figura 1.
Procedimientos para la recolección de la información



2.2.8 Análisis Estadístico

Se realizó el análisis con Stata/IC 16.1 (StataCorp LLC, College Station, Texas, Estados Unidos de América), iniciando con el análisis univariado descriptivo de cada grupo por separado (casos y controles). La normalidad de las variables cuantitativas se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Francia; si tenían distribución normal se describieron como promedio y desviación estándar, y si no, se utilizó mediana y recorrido intercuartil (RIC).

Luego, para establecer las diferencias entre los casos y controles se realizó regresión logística condicionada para cada variable y se estimó el OR crudo de cada una de ellas. Finalmente se hizo un modelamiento multivariado condicional que permitió estimar el OR ajustado por los demás potenciales factores de confusión, de las dos variables principales de interés.

2.2.9 Aspectos Éticos

Se obtuvo consentimiento informado verbal de cada paciente teniendo en cuenta los lineamientos nacionales e internacionales en investigación en seres humanos (Declaración de Helsinki, Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, Organización Mundial de la Salud y Resolución 008430 de octubre 4 de 1993 de Colombia). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad Industrial de Santander (Acta no. 10 del 17/06/2022) y el Comité de Ética de la clínica FOSCAL (Número de dictamen 07047/2022 del 14/10/2022).

También, se tuvieron en cuenta los principios establecidos en el reporte de Belmont en 1979 en los cuales se basa el sistema actual de investigación en humanos (Azulay Tapiero, 2001).

Autonomía: Se garantizó el cumplimiento de este principio al informar efectivamente la razón y naturaleza del estudio, la protección a la privacidad mediante el anonimato y la garantía de no perjuicio en la atención del participante si decidía no hacer parte del estudio (esto fue descrito en el consentimiento informado). Se brindó, además, la posibilidad de no participar o retirarse en el momento que lo estimara conveniente, con la garantía de no retaliaciones, así como la inexistencia de ganancias secundarias por participar, incluyendo que no se obtendrían beneficios económicos.

Justicia (respeto por las personas): Todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión pudieron hacer parte del estudio, evitando así discriminación por sexo, raza, lugar de procedencia o estrato socioeconómico.

Beneficencia: Con base en los resultados del presente estudio, se pudieron proponer medidas preventivas adicionales y reforzar las existentes basadas en la evidencia, con el fin de prevenir y disminuir el riesgo de progresión del queratocono. Además, el estudio constituye un punto de partida para futuras investigaciones que aporten al conocimiento de esta enfermedad en nuestro medio.

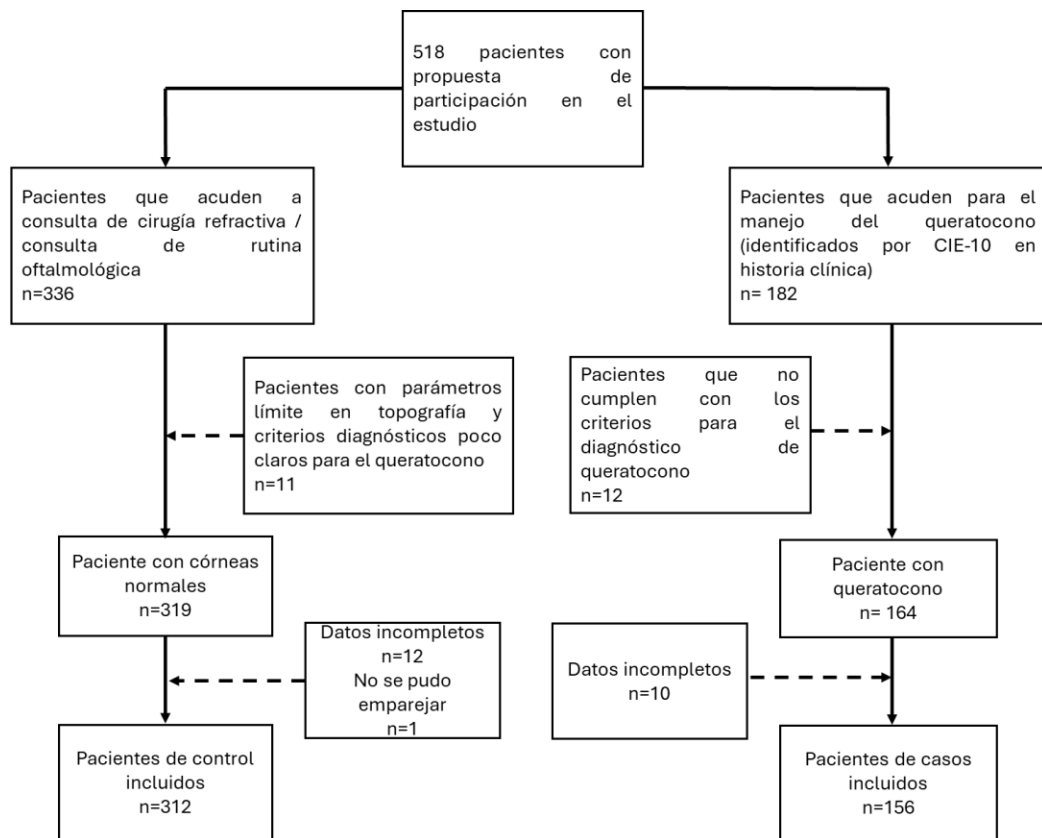
No maleficencia: No se previó que participar en el estudio representara un riesgo para la salud mental o física de los integrantes, ni para su bienestar personal, familiar, de grupo o en la sociedad. En ningún caso se retrasaron conductas de salud requeridas por los pacientes para dar continuidad o adherencia al diseño del estudio.

2.3 Resultados

2.3.1 *Características de la población estudiada.*

Como se muestra en la figura 2, a partir de 185 potenciales casos y 336 controles, se pudieron incluir 156 pacientes con diagnóstico de queratocono y 312 controles pareados por edad y sexo: 59.0% de ambos grupos eran varones. La tabla 4 muestra las características generales de la población estudiada.

Figura 2.
Población de estudio



Nota: n: número de pacientes

Tabla 4.
Características de la población estudiada

Parámetros	Casos (n=156)		Controles (n=312)		Valor de p
Edad (años)*	29.5 (25.5 a 37.0)		31.0 (26.0 a 37.0)		0.226
Queratometrías (dioptrías)*					
Ojo	Derecho		Izquierdo		
K mínima	44.5 (43.1-47.4)	44.8 (43.0-47.5)	42.7 (41.8-43.8)	42.7 (41.7-43.6)	<0.001
K máxima	49.0 (46.5-52.8)	49.4 (45.8-53.1)	44.2 (43.2-45.2)	44.2 (43.2-45.2)	<0.001
K promedio	46.8 (44.7-50.4)	46.9 (44.7-50.4)	43.4 (42.5-44.4)	43.3 (42.6-44.5)	<0.001
Paquimetría más delgada (micras) *					
Ojo derecho	464 (433-486)		544 (523-566)		<0.001
Ojo izquierdo	459 (429-187)		543 (523-565)		<0.001
Clasificación de Amsler- Krumeich**					
Ojo derecho					
1	74 (47.4%)		n/a		
2	37 (23.7%)		n/a		
3	18 (11.5%)		n/a		
4	27 (17.3%)		n/a		
Ojo izquierdo					
1	74 (47.4%)		n/a		
2	41 (26.3%)		n/a		
3	17 (10.9%)		n/a		
4	24 (15.4%)		n/a		

*Nota: *Mediana (recorrido intercuartil). K: queratometría*

En ninguno de los dos grupos (casos y controles), se detectaron diferencias significativas en las queratometrías entre ojo derecho (OD) y ojo izquierdo (OI). Por otra parte, si hubo diferencias estadísticamente significativas entre los casos y los controles en los valores de queratometrías (K) mínima, máxima y promedio. La K mínima en el OD fue 1.90 (IC95% 1.30 a 2.46) dioptrías y en el OI 2.07 (IC95% 1.29 a 2.84) dioptrías, más curva en los casos que en los controles. La K máxima en el OD fue 4.79 (IC95% 4.04 a 5.53) dioptrías y en el OI

5.20 (IC95% 4.25 a 6.15) dioptrías, más curva en los casos que en los controles. La K promedio en el OD fue 3.35 dioptrías (IC95% 2.43 a 4.27) y en el OI fue 4.79 dioptrías (IC95% 4.04 a 5.53) más curva en los casos que en los controles.

Con respecto a la paquimetría mínima, no se encontraron diferencias significativas entre OD y OI en ninguno de los dos grupos, pero sí se detectó una diferencia significativa entre los casos y los controles (tabla 1).

2.3.2 Características de los pacientes con queratocono

La mediana de edad de diagnóstico de queratocono fue de 18 años (RIC 15-23). Según la escala de Amsler-Krumeich, la severidad del queratocono de 111 (71.1%) ojos derechos (OD) en estadios 1 y 2, con distribución de los ojos izquierdos (OI) similar (74 ojos, 73.2%) (Tabla 1).

El 42.6% de los sujetos con mano derecha dominante y el 50% con la mano izquierda dominante, en el grupo de queratocono, refirieron haberse frotado ambos ojos por igual. En cuanto a los que referían tener preferencia por uno de los ojos para frotarlo, el 21.3% de los sujetos con queratocono y con la mano derecha dominante referían frotarse más el ojo derecho, mientras que solo el 16.2% referían frotarse preferiblemente el ojo izquierdo. En el grupo de sujetos con queratocono, con la mano izquierda dominante el 38.9% refirieron frotarse más el ojo izquierdo versus el 11.1% que refirieron frotarse más el derecho ($p=0.004$) (Tabla 2).

Tabla 5.

Relación entre ojo preferido para el frote ocular, la mano dominante y la asimetría valorada por la clasificación Amsler-Krumeich en los casos con queratocono

Nota. n: número de pacientes

Ojo preferido frote	Mano dominante		
	Derecha (n=136)	Izquierda (n=18)	Ambidiestro (n=2)
Ambos por igual	58 (42.6%)	9 (50.0%)	0 (0%)
Derecho	29 (21.3%)	2 (11.1%)	2 (100.0%)
Izquierdo	22 (16.2%)	7 (38.9%)	0 (0.0%)
No está seguro	27 (19.9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Ojo preferido frote	Ojo más afectado clasificación Amsler Krumeich		
	Derecho (n=37)	Izquierdo (n=32)	No asimetría (n=87)
Ambos por igual	15 (40.5%)	17 (53.1%)	35 (40.2%)
Derecho	14 (37.8%)	0 (0.0%)	19 (21.8%)
Izquierdo	3 (8.1%)	11 (34.4%)	15 (17.2%)
No está seguro	5 (13.5%)	4 (12.5%)	18 (20.7%)

2.3.3 Factores de riesgo para la presencia de queratocono.

Se encontró que mientras que el 80.8% (n=126) de los pacientes con diagnóstico de queratocono referían haberse frotado los ojos durante la infancia o la adolescencia frecuentemente (entre 1 y 9 veces al día) o muy frecuentemente (más de 10 veces al día), solo el 34.3% (n=107) de los controles refirieron estas frecuencias de frote ocular ($p < 0.001$). En el análisis univariado se encontró que los OR fueron estadísticamente significativos (no cruzaron la línea de no efecto) para los grupos de frote ocular frecuente o muy frecuente, y se evidenció un efecto de gradiente (fue mucho mayor el OR para el grupo de frote muy frecuente que para el grupo de frote frecuente). Combinando estos dos grupos (historia de frote ocular frecuente o muy frecuente, es decir incluyendo todos los individuos que refirieron haberse frotado los ojos dos veces al día o más), tuvieron 7.9 veces (IC 95% 4.74-13.14) más probabilidad de presentar queratocono que los controles (Tabla 3).

Los pacientes con queratocono también tenían con más frecuencia antecedente familiar de queratocono (OR 13.04, IC95% 5.52-30.75), mayores posibilidades de haber sido diagnosticados con atopia (OR 2.19, IC95% 1.48-3.24), de dormir de tal forma que se pudiese producir compresión ocular (OR 1.65, IC95% 1.02-2.68), y de proceder de los estratos socioeconómicos más altos (tabla 3). Ahora bien, no se encontró relación entre tener queratocono y el antecedente de consanguinidad de los padres, tener una u otra mano dominante, ni con el tiempo en horas al aire libre en la infancia y adolescencia.

Tabla 6.
Análisis univariado de factores de riesgo para queratocono

Parámetros	Casos (n)	Controles (n)	OR crudo (IC 95%)
Frote ocular			
Nunca	5 (3.2%)	34 (10.9%)	Referente
Rara vez (NO todos los días)	10 (6.4%)	61 (10.6%)	1.20 (0.34-4.17)
Moderadamente (una vez/día)	15 (9.6%)	110 (35.3%)	1.02 (0.34-3.03)
Frecuentemente (2 a 9 veces/día)	87 (55.8%)	95 (30.5%)	6.67 (2.31-19.28)
Muy frecuentemente (>10 v/día)	39 (25.0%)	12 (3.9%)	20.91 (6.24-70.11)
Ojo preferido de frote ocular			
Ambos ojos por igual	67(43.3%)	183 (58.7%)	Referente
Derecho	33(21.2%)	34 (10.9%)	2.60 (1.48-4.56)
Izquierdo	29 (18.6%)	15 (4.8%)	4.95 (2.49-9.87)
No está seguro	27 (17.31%)	80 (25.6%)	0.87 (0.52-1.46)
Historia familiar de queratocono			
Negativa	114 (73.1%)	302 (97.8%)	Referente
Positiva	42 (26.9%)	10 (3.2%)	13.04(5.52-30.75)
Relación con familiar			
Sin historia familiar	114 (73.1%)	302 (97.8%)	Referente
Primer grado	8 (5.1%)	3 (0.9%)	8.94 (1.98-40.38)
Segundo grado	16 (10.3%)	6 (1.9%)	8.18 (2.74-24.41)
Más lejano que segundo grado	18 (11.5%)	1 (0.3%)	48.63 (6.19-381.89)
Consanguinidad de padres			
Negativo	155 (99.4%)	311 (99.7%)	Referente

Positivo	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2.00 (0.13-31.98)
Posición al dormir			
Decúbito supino	27 (17.31%)	62 (19.87%)	Referente
Decúbito lateral	62 (39.7%)	142 (45.5%)	1.04 (0.59-1.84)
Decúbito prono	31 (19.9%)	51 (16.4%)	1.45 (0.75-2.80)
No está seguro	36 (23.1%)	57 (18.3%)	1.50 (0.78-2.89)
Compresión ocular nocturna			
No	104 (66.7%)	239 (76.6%)	Referente
Si	39 (25.0%)	55 (17.6%)	1.65 (1.02 -2.68)
No está seguro	13 (8.3%)	18 (5.8%)	1.64 (0.42-2.35)
Igual posición al levantarse			
Si	43 (27.6%)	108 (34.6%)	Referente
No	78 (50.0%)	139 (44.6%)	1.37 (0.89-2.11)
No está seguro	35 (22.4%)	65 (20.8%)	1.33 (0.77-2.28)
Historia personal de atopía			
Negativo	76 (48.7%)	212 (68.0%)	Referente
Positivo	80 (51.3%)	99 (31.7%)	2.19 (1.48-3.24)
No está seguro	0 (0%)	1 (0.3%)	0.00
Horas al aire libre en la niñez y adolescencia temprana			
Menos de una hora	4 (2.6%)	2 (0.6%)	Referente
1-4 horas	56 (35.9%)	135 (43.3%)	0.21 (0.04-1.16)
4 o más horas	96 (61.4%)	175 (56.1%)	0.27 (0.50-1.50)
Mano dominante			
Derecha	136 (87.2%)	292 (93.6%)	Referente
Izquierda	18 (11.5%)	17 (5.4%)	2.24 (1.13-4.44)
Ambidiestro	2 (1.3%)	3 (1.0%)	1.77 (0.29-11.00)
Estrato socioeconómico			
1	16 (10.3%)	69 (22.1%)	Referente
2	55 (35.3%)	114 (36.5%)	2.09 (1.10-4.00)
3	38 (24.4%)	64 (20.5%)	2.56 (1.29-5.09)
4	38 (24.4%)	53 (17.0%)	3.08 (1.54-6.19)
5	9 (5.6%)	12 (3.9%)	3.18 (1.13-8.96)

Finalmente, el análisis multivariado condicional mostró que el frote ocular y el antecedente familiar de queratocono fueron los dos factores de riesgo más relevantes asociados con el queratocono, luego de ajustar por estrato socioeconómico, posición al dormir,

compresión ocular nocturna e historia de atopia, los que fueron estadísticamente significativos únicamente en el análisis univariado. Así, se puede afirmar que, en la población estudiada los pacientes con queratocono tuvieron 10.25 (IC95% 2.34 a 44.91) veces más probabilidad de tener antecedente familiar de queratocono y de 6.86 (OR 3.75 a 12.52) veces más de tener historia de frote ocular de dos veces al día o más, con una interacción significativa entre los dos factores, ya que al coincidir los dos el OR se incrementó hasta 74.07 veces (IC95% 19.73 a 278.07).

2.4 Discusión

El objetivo principal del estudio fue determinar los factores de riesgo asociados con el queratocono en la población de Bucaramanga (Colombia) en un estudio de casos y controles emparejados por edad y sexo. De acuerdo con nuestro conocimiento, hasta el momento, es el primer estudio de este tipo realizado en Latinoamérica.

El hábito de frote ocular durante la infancia y adolescencia temprana, así como el antecedente familiar de queratocono, fueron factores significativos tanto en el análisis univariado como en el multivariado. El estrato socioeconómico, la posición al dormir, la compresión ocular nocturna y la atopia resultaron ser estadísticamente significativos únicamente en el análisis univariado. La falta de asociación significativa en el análisis multivariado indica que estas variables dependientes no parecen estar independientemente asociadas con la variable de resultado (la presencia de queratocono). La asociación detectada en el análisis univariado podría deberse al efecto de otras variables que están correlacionadas con ambas, y que podrían constituirse como variables de confusión.

En la mayoría de los estudios de casos y controles en queratocono, los factores de riesgo más comúnmente analizados incluyen dentro de los relacionados con la herencia, la historia familiar, y dentro de los ambientales, el frote ocular, la atopia y la exposición al sol, todos considerados en esta investigación. A pesar de la literatura disponible en esta área, la contribución de cada factor de riesgo es todavía imprecisa, y hay algunos resultados contradictorios en la literatura (Rabinowitz et al., 2021a).

El traumatismo mecánico repetitivo causado por el frote ocular ha sido uno de los factores de riesgo más estudiados y aceptados como influyentes en la fisiopatología del queratocono. Incluso se ha enunciado que es una condición *sine qua non* para la aparición de la enfermedad y que posiblemente sea su única causa (Gatinel, 2016).

En el análisis multivariado del presente estudio se encontró que aquellos individuos que refirieron haberse frotado frecuentemente o muy frecuentemente los ojos, tuvieron 6.86 (IC95% 3.75 a 12.52) veces más probabilidades de presentar queratocono que los controles (Tabla 3). Otros autores como Gordon-Shaag et al. (Gordon-Shaag et al., 2013), Hashemi et al. (Hashemi et al., 2014) y Bawazeer et al (Bawazeer et al., 2001) también encontraron una alta relación entre frote ocular y la presencia de queratocono, con valores de OR relativamente similares: 10.15 (IC 95% 4.37-23.54), 6.30 (IC 95% 1.60-24.30) y de 5.38 (IC 95% 2.06–14.05), respetivamente. Otros investigadores han publicado OR algo menores (Gordon-Shaag, Millodot, Kaiserman, et al., 2015; Naderan et al., 2015), y un solo grupo valores mucho mayores. Mazharian et al. encontraron una extremadamente fuerte asociación del frote ocular durante del día con la presencia de queratocono altamente asimétrico con un OR de 134.96 (IC 95% 6.35–2868.17)(Mazharian et al., 2020). Por otro lado, una revisión sistemática y metaanálisis que incorporó siete estudios para evaluar la relación del frote ocular con el

queratocono reportó un OR consolidado de 3.09 (IC 95% 2.17–4.00) (Hashemi et al., 2020). Cabe resaltar que en nuestro estudio se encontró además un gradiente entre la frecuencia de frote ocular y el diagnóstico de queratocono, siendo los OR no significativos para frecuencia de frote ocular de una vez al día o menores, mientras que los pacientes que refirieron frotarse frecuentemente (2 a 9 veces al día) o muy frecuentemente (10 o más veces al día) mostraron OR significativos, siendo mayores para el último grupo (OR 20.91 IC 95% 6.24-70.11) que para el penúltimo (6.67 (2.31-19.28)). Este hallazgo del crecimiento del OR con relación directa con el aumento de la frecuencia del hábito del frote ocular, también refuerza que exista una asociación entre este factor y la enfermedad. Sin embargo, el hallazgo de frote ocular como factor predictor de queratocono, no ha sido universal: en las publicaciones de Millodot et al (Hashemi et al., 2020; Millodot et al., 2011) y Shneor et al (Shneor et al., 2014), no se encontró una relación estadísticamente significativa entre frote ocular y queratocono, con OR de 1.82 (IC 95% 0.65-4.71) y 2.15 (0.59-7.82), respectivamente. Adicionalmente, llama la atención que como en otros estudios, algunos individuos con queratocono (el 3.2% de los casos en el presente estudio) afirmaban que nunca habían tenido el hábito de frotarse los ojos, y que, por otra parte, el 34.4% de los controles reportaron haber tenido el hábito de frotarse los ojos o frecuentemente o muy frecuentemente, sin que ello los llevara a desarrollar la enfermedad. Parecerían estos hallazgos ser argumentos a favor de una influencia de varios factores, y en contra que el frote ocular fuese el único determinante de la aparición de la condición corneal, como lo ha sugerido Gatinel (Gatinel, 2018) .

La susceptibilidad genéticamente determinada para presentar queratocono ha sido fuertemente debatida en las últimas décadas (Bykhovskaya & Rabinowitz, 2021; Rabinowitz et al., 2021a). El antecedente familiar de queratocono ha sido analizado en múltiples

investigaciones y diversos autores, aunque no todos, tienen resultados similares al encontrado en nuestro estudio [OR en el análisis multivariado de 10.25 (IC95% 2.34 a 44.91)]. En el metaanálisis publicado en el 2020 por Hashemi y col., se incluyeron seis estudios que analizaron este factor predictor y el cálculo consolidado fue que los pacientes con queratocono tuvieron 6.42 (IC 95% 2.59–10.24) veces mayor probabilidad de tener familiares con diagnóstico de queratocono (Hashemi et al., 2020). Algunos estudios incluidos en este metaanálisis, que apoyan esta asociación fueron el de Millodot et al. con un OR de 17.1 (IC 95% 5.0–57.80) (Millodot et al., 2011), el de Gordon-Shaag et al. con un OR de 9.68 (IC95% de 2.83–33.08) (Gordon-Shaag, Millodot, Kaiserman, et al., 2015) y el de Naderan et al. con un OR de 7.09 (IC95% 3.69–13.64) (Naderan et al., 2015). Lo anterior está en concordancia con el registro de casos de queratocono familiar y la identificación de patrones de herencia tanto autosómica dominante como recesiva en estudios de ligamiento genético (Rabinowitz et al., 2021a). No obstante, otros autores como Moran et al., Gatinel et al. y Bawazeer et al. han reportado que el antecedente familiar de queratocono no mostró una relación estadísticamente significativa con su aparición (Bawazeer et al., 2001; Mazharian et al., 2020; Moran et al., 2020)

Al analizar el efecto combinado de estos dos factores, los más importantes identificadas en este estudio, el hábito de frote ocular y la historia familiar de queratocono, se encontró una interacción entre ellos ya que el efecto combinado de ambas es ligeramente superior al producto de los dos OR independientes (OR 74.07, IC 95% 19.73–278.07). Esto se puede interpretar como que, si un individuo tiene antecedente familiar de queratocono y además se frota los ojos de manera frecuente durante la infancia y la adolescencia, tiene alrededor de 74 veces más riesgo de presentar queratocono que un individuo sin esas características. Estos

valores tan notables de incremento de riesgo parecen sustentar la teoría que, en una persona con un sustrato genético específico, el detonante ambiental (frote ocular) puede desencadenar la aparición de la enfermedad.

La consanguinidad es otro factor que podría estar relacionado al queratocono y que apoya el componente genético de esta patología. Se ha encontrado que los pacientes producto de una relación de consanguinidad presentan aproximadamente entre tres y cuatro veces mayor probabilidad de ser diagnosticados con queratocono (Almusawi & Hamied, 2021; Gordon-Shaag et al., 2013). Este fenómeno ha sido estudiado en países de Medio Oriente, en donde este tipo de relaciones maritales son más frecuentes (Gordon-Shaag et al., 2013; Shneor et al., 2014). En el presente estudio no se encontró ninguna relación entre el queratocono y la consanguinidad de los padres, hallazgo que coincide con lo reportado en otras publicaciones de estudios de casos y controles (Gordon-Shaag, Millodot, Kaiserman, et al., 2015).

Diversos estudios comprueban una relación estadísticamente significativa entre atopía, alergia y asma con el queratocono. Hashemi et al. en su metaanálisis concluyeron que el eccema, el asma y la alergia aumentan el riesgo de queratocono en 2.95 (IC 95% 1.30-4.59), 1.94 (IC 95% 1.30-2.58), 1.42 (IC 95% 1.06-1.79) veces, respectivamente, de forma significativa (Hashemi et al., 2020). Otra investigación (Lin et al.) informó que los individuos con asma tuvieron 1.18 veces mayor probabilidad de desarrollar queratocono (IC 95% 1.07–1.30) (Lin et al., 2021). Asimismo, otros autores (Woodward et al.) encontraron que el asma aumentó el riesgo de padecer queratocono (OR 1.31, IC 95% 1.17-1.47) (Woodward et al., 2016). Por otra parte, estudios como los de Lee y col. no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre atopía y eccema y el desarrollo de queratocono (H. K. Lee et al., 2020). En nuestro estudio la atopía fue significativa en el análisis univariado, pero no en

el multivariado. Esto podría deberse al efecto de otro factor concurrente, el frote ocular, que puede ser una consecuencia de la atopia y forma parte de su fisiopatología. Es posible que, en realidad, tomando en cuenta la influencia del frote ocular, no exista una relación directa entre atopia y queratocono. En esta investigación, se aplicó la definición de atopia del Comité de Revisión de Nomenclatura de la Organización Mundial de Alergia en 2003 que define atopia como “Una tendencia personal y/o familiar, generalmente en la infancia o adolescencia, a sensibilizarse y producir anticuerpos IgE en respuesta a exposiciones comunes a alérgenos, generalmente proteínas. Como consecuencia, estas personas pueden desarrollar síntomas típicos de asma, rinoconjuntivitis o eccema” (Johansson et al., 2004). No obstante, este concepto no ha sido estandarizado en todos los estudios de queratocono, lo cual también podría explicar en parte la disparidad en los resultados.

Más recientemente se ha sugerido que la contribución de la compresión mecánica ocular debida a la posición al dormir podría jugar también un papel en el desarrollo del queratocono (Rabinowitz et al., 2021a). En el estudio de Moran y col. se documentó que las posiciones al dormir decúbito lateral y prono aumentaron el riesgo de desarrollar queratocono de forma significativa en 10.17 (IC 95% 3.84-33.73) y 11.63 (IC 95% 3.88-38.16) veces respectivamente (Moran et al., 2020). Otra investigación encontró que dormir en posición decúbito lateral y prono estuvo asociada significativamente con el desarrollo de queratocono unilateral o altamente asimétrico (OR 65.02, IC95% 5.05–573.91) (Mazharian et al., 2020). En nuestro estudio, la compresión ocular nocturna no mostró significancia estadística en el análisis multivariado, a diferencia del análisis univariado. Es importante hacer notar que ante la pregunta “¿Se levanta en la misma posición en la que inicialmente se quedó dormido?”, solo el 27.6% de los casos y el 34.6% de los controles respondieron que sí, es decir que la mayoría

de los sujetos, o no se levantaban en la misma posición, o no estaban seguros. Esto sugiere que la información brindada por el propio sujeto es poco confiable en este tema, y que por tanto hay una ausencia de una información real en cuanto a la posición al dormir durante la mayor parte de la noche. Sin duda, la falta de instrumentos diseñados para cuantificar de manera objetiva la posición al dormir, representa una debilidad en la investigación de este potencial factor de riesgo.

La exposición a rayos ultravioleta lleva al aumento de la producción de radicales libres y con ello al incremento del estrés oxidativo en la superficie corneal. En consecuencia, se ha sugerido que la alta prevalencia de queratocono en países cálidos versus Norteamérica y otros países de Europa podría ser explicada por este factor de riesgo (Gordon-Shaag, Millodot, Shneor, et al., 2015). Por otra parte, también se ha descrito que las radiaciones ultravioletas podrían inducir un entrecruzamiento de colágeno corneal, lo que evitaría la progresión de la enfermedad (Almusawi & Hamied, 2021; Gordon-Shaag, Millodot, Shneor, et al., 2015). Sin embargo, muchos investigadores enuncian que es una variable difícil de evaluar. En uno de sus estudios, Gordon-Shaag et al., encontraron que usar sombrero en ambientes externos aumentó el riesgo de queratocono (OR 5.51 IC 95% 1.38-21.90) (Gordon-Shaag, Millodot, Kaiserman, et al., 2015) y en otro estudio, estos mismos autores reportaron que el uso de gafas de sol fue un factor protector para queratocono (OR 0.4, IC95% 0.19-0.84) (Gordon-Shaag et al., 2013). En nuestro estudio no hubo relación entre la exposición solar en la infancia y queratocono, similar a lo reportado por otros autores (Almusawi & Hamied, 2021; Naderan et al., 2015).

Hay resultados variables en la literatura sobre la relación entre el nivel socioeconómico y queratocono. En nuestro estudio se encontró un gradiente de probabilidad entre el estrato y

el queratocono (entre mayor nivel socioeconómico, mayor probabilidad de queratocono), pero únicamente en el análisis univariado. En la publicación de Almusawi et al. tampoco se encontró asociación entre estas dos variables (Almusawi & Hamied, 2021). Por otra parte, en otro estudio los pacientes con seguridad médica del estado (en personas de bajos ingresos) tuvieron mayor riesgo de presentar queratocono grave con OR de 1.94 (IC 95% 1.12–3.34) y de requerir trasplante de córnea, OR de 1.74 (IC 95% 1.08-2.80) (Tessnim R. Ahmad, MD*, Alan W. Kong, BS†, Marcus L. Turner, BS†, Jackson Barnett, BA†, Gurbani Kaur, MS, BA†, Kieran S. O'Brien, PhD, MPH*,‡, Neel D. Pasricha, MD* & Indaram, 2023); sin embargo, en ese estudio no fue analizado el frote ocular ni la historia familiar de queratocono, lo cual limita mucho su análisis (Tello et al., 2023).

Tabla 7
Estudios con cálculo de OR para frote ocular e historia familiar de queratocono

Publicación	Frote ocular – OR (IC 95%)	Historia familiar de queratocono – OR (IC 95%)
Bawazeer et al., 2000 (Bawazeer et al., 2001)	5.38 (2.06-14.05)	6.31 (0.60-65.96)
Gordon-Shaag et al., 2013 (Gordon-Shaag et al., 2013)	10.15 (4.37-23.54)	1.93 (0.57-6.52) **
Gordon-Shaag et al., 2015 (Gordon-Shaag, Millodot, Kaiserman, et al., 2015)	3.37 (1.68-6.77)	9.68 (2.83-33.08)
Hashemi et al., 2014 (Hashemi et al., 2014)	6.30 (1.60-24.30)	11.40 (2.50-51.30)
Millodot et al., 2011 (Hashemi et al., 2020; Millodot et al., 2011)	1.82 (0.65-4.71) *	17.1 (5.0-57.8)
Naderan et al., 2015 (Naderan et al., 2015)	3.35 (2.35-4.77)	7.09 (3.69-13.64)
Shneor et al., 2014 (Shneor et al., 2014)	2.15 (0.59-7.82)	-
Mazharian, 2020 (Mazharian et al., 2020)	134.96 (6.35–2868.17)	1.97 (0.12–32.51) **
Almusawi et al., 2021 (Almusawi & Hamied, 2021)	4.93 (1.82 -13.34)	25.52 (2.56-254.36)

Nota: OR=Odds ratio. * Reportado en el metaanálisis publicado por Hasemi et al.
**Análisis univariado

Este estudio presenta varias limitaciones. Una parte significativa de los datos se basa en las respuestas verbales de los sujetos a un cuestionario, lo que involucra el riesgo de sesgo de memoria. Específicamente, las variables de exposición al sol y posición al dormir son difíciles de medir objetivamente.

3 Conclusión

En conclusión, el queratocono es una enfermedad compleja, en la que intervienen factores ambientales y familiares. Esta investigación identificó que tanto el frote ocular como el antecedente familiar de queratocono son los factores de riesgo más importantes de esta patología en nuestra población, confirmando los hallazgos de diversos estudios en otros países. Se encontró además que la coexistencia de estos dos factores incrementa hasta en aproximadamente 74 veces el riesgo de padecer queratocono. Por lo cual, el control del hábito de frotarse los ojos podría llegar a ser una eficaz medida preventiva de esta condición, particularmente en aquellos con antecedente familiar. Otros factores como la exposición al sol, la posición al dormir y la atopia podrían jugar un papel en la fisiopatología de la enfermedad, sin embargo, se requieren estudios adicionales con mediciones más objetivas.

Referencias bibliográficas

- Alio, J. L., Vega-Estrada, A., Sanz, P., Osman, A. A., Kamal, A. M., Mamoon, A., & Soliman, H. (2018). Corneal morphologic characteristics in patients with down syndrome. *JAMA Ophthalmology*, *136*(9), 971–978. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.2373>
- Almusawi, L. A., & Hamied, F. M. (2021). Risk factors for development of keratoconus: A matched pair case-control study. *Clinical Ophthalmology*, *15*, 3473–3479. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S248724>
- Arriola-Villalobos, P., Benito-Pascal, B., Peraza-Nieves, J., Perucho-González, L., Sastre-Ibañez, M., Dupré-Peláez, M. G., Asorey-García, A., & Fernández-Sánchez-Alarcos, J. (2020). Corneal Topographic , Anatomic , and Biomechanical Properties in Severe Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea Syndrome. *Clinical Science*, *39*(1), 88–91.
- Azulay Tapiero, A. (2001). Los principios bioéticos: ¿se aplican en la situación de enfermedad terminal? *Anales de Medicina Interna*, *18*(12), 650–654. <https://doi.org/10.4321/s0212-71992001001200009>
- Bak-Nielsen, S., Ramlau-Hansen, C. H., Ivarsen, A., Plana-Ripoll, O., & Hjortdal, J. (2019). Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark – an update. *Acta Ophthalmologica*, *97*(8), 752–755. <https://doi.org/10.1111/aos.14082>
- Barraquer Coll, C., Barrera Rodríguez, R. E., & Molano González, N. (2020). Prevalencia de pacientes con queratocono en la Clínica Barraquer en Bogotá, Colombia. *Rev Soc Colomb Oftalmol*, *53*(1), 17–23.
- Bawazeer, A. M., Hodge, W. G., Lorimer, B., & Rapuano, C. J. (2001). Atopy and keratonus: A multivariate analysis. *Evidence-Based Eye Care*, *2*(2), 84–85.

<https://doi.org/10.1097/00132578-200104000-00010>

Belin, M., Kundu, G., Shetty, N., Gupta, K., Mullick, R., & Thakur, P. (2020). ABCD: A new classification for keratoconus. *Indian Journal of Ophthalmology*, 68(12), 2831–2834.

https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2078_20

Bykhovskaya, Y., & Rabinowitz, Y. S. (2021). Update on the genetics of keratoconus. *Experimental Eye Research*, 202(October), 108398.

<https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108398>

Crawford, A. Z., Zhang, J., Gokul, A., McGhee, C. N. J., & Ormonde, S. E. (2020). The enigma of environmental factors in keratoconus. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 9(6), 549–

556. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000334>

Culbertson, W., & Tseng, S. (1994). Corneal Disorders in floppy eyelid syndrome. *Cor*, 13(1), 33–42.

Davidson, A. E., Hayes, S., Hardcastle, A. J., & Tuft, S. J. (2014). The pathogenesis of keratoconus. *Eye (Basingstoke)*, 28(2), 189–195. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.278>

Donnenfeld, E. D., Perry, H. D., Gibraltar, R. P., Ingraham, H. J., & Udell, I. J. (1991). Keratoconus Associated with Floppy Eyelid Syndrome. *Ophthalmology*, 98(11), 1674–1678.

[https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(91\)32070-0](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(91)32070-0)

Feizi, S., Yaseri, M., & Kheiri, B. (2016). Predictive ability of galilei to distinguish subclinical keratoconus and keratoconus from normal corneas. *Journal of Ophthalmic and Vision Research*, 11(1), 8–16. <https://doi.org/10.4103/2008-322X.180707>

Ferdi, A. C., Cantab, M. A., Nguyen, V., Gore, D. M., Allan, B. D., Rozema, J. J., & Watson, S.

- L. (2019). Keratoconus Natural Progression A Systematic Review and Meta-analysis of 11 529 Eyes. *Ophthalmology*, *126*(7), 935–945. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.02.029>
- Ferrari, G., & Rama, P. (2020). The keratoconus enigma: A review with emphasis on pathogenesis. *Ocular Surface*, *18*(3), 363–373. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.03.006>
- Fowler, A. M., & Dutton, J. J. (2010). Floppy eyelid syndrome as a subset of lax eyelid conditions: Relationships and clinical relevance (an ASOPRS thesis). *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, *26*(3), 195–204. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3181b9e37e>
- Galvis, V., Sherwin, T., Tello, A., Merayo, J., Barrera, R., & Acera, A. (2015). Keratoconus: An inflammatory disorder? *Eye (Basingstoke)*, *29*(7), 843–859. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.63>
- Galvis, V., Tello, A., Aparicio, J. P., & Blanco, O. (2007). Ectasias corneales. *MedUNAB*, *10*, 110–116.
- Galvis, V., Tello, A., Cianci, M. F., Escaf, L. C., & Parra, M. M. (2018). Giant intrastromal cleft in corneal hydrops. *International Ophthalmology*, *38*(4), 1727–1732. <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0647-7>
- Galvis, V., Tello, A., Jaramillo, Jose Agustín Gutiérrez, A. J., Rodríguez, L., & Quintero, M. P. (2011). Prevalencia de queratocono en pacientes que consultaron con deseos de cirugía refractiva en un centro oftalmológico de referencia de Bucaramanga, Colombia. *Rev. Sociedad Colombiana de Oftalmología*, *44*(2), 129–134.
- Garcia-Ferrer, F. J., Akpek, E. K., Amescua, G., Farid, M., Lin, A., Rhee, M. K., Varu, D. M., Musch, D. C., Mah, F. S., & Dunn, S. P. (2019). Corneal Ectasia Preferred Practice Pattern®.

Ophthalmology, 126(1), 170–215. <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2018.10.021>

Gatinel, D. (2016). Eye Rubbing, a Sine Qua Non for Keratoconus? *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases*, 5(1), 6–12. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10025-1114>

Gatinel, D. (2018). Challenging the “No Rub, No Cone” Keratoconus Conjecture. *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases*, 7(1), 66–81. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10025-1161>

Gatinel, D., Galvis, V., Tello, A., Niño, C. A., Rey, J. J., Camacho, P. A., & Serrano, S. E. (2020). Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and Keratoconus: An Epiphenomenon Related to Sleep Position? *Cornea*, 39(4), e11. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002219>

Gharieb, H. M., Othman, I. S., Oreaba, A. H., & Abdelatif, M. K. (2021). Topographic, elevation, and keratoconus indices for diagnosis of keratoconus by a combined Placido and Scheimpflug topography system. *European Journal of Ophthalmology*, 31(4), 1553–1562. <https://doi.org/10.1177/1120672121991725>

Gomes, J. A. P., Tan, D., Rapuano, C. J., Belin, M. W., Ambrósio, R., Guell, J. L., Malecaze, F., Nishida, K., & Sangwan, V. S. (2015). Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*, 34(4), 359–369. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000408>

Gordon-Shaag, A., Millodot, M., Essa, M., Garth, J., Ghara, M., & Shneor, E. (2013). Is consanguinity a risk factor for keratoconus? *Optometry and Vision Science*, 90(5), 448–454. <https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e31828da95c>

- Gordon-Shaag, A., Millodot, M., Kaiserman, I., Sela, T., Barnett Itzhaki, G., Zerbib, Y., Matityahu, E., Shkedi, S., Miroshnichenko, S., & Shneor, E. (2015). Risk factors for keratoconus in Israel: A case-control study. *Ophthalmic and Physiological Optics*, *35*(6), 673–681. <https://doi.org/10.1111/opo.12237>
- Gordon-Shaag, A., Millodot, M., Shneor, E., & Liu, Y. (2015). The genetic and environmental factors for keratoconus. *BioMed Research International*, *2015*, 24–32. <https://doi.org/10.1155/2015/795738>
- Gordon, M. O., Steger-May, K., Szczotka-Flynn, L., Riley, C., Joslin, C. E., Weissman, B. A., Fink, B. A., Edrington, T. B., Olafsson, H. E., & Zadnik, K. (2006). Baseline Factors Predictive of Incident Penetrating Keratoplasty in Keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*, *142*(6). <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.07.026>
- Gorskova, E., & Sevostianov, E. (1998). Epidemiology of keratoconus in the Ural. *Vestn. Oftalmol*, *114*, 38–40.
- Harris, P. A., Taylor, R., Thielke, R., Payne, J., Gonzalez, N., & Conde, J. G. (2009). Research electronic data capture (REDCap)— A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *Journal of Biomedical Informatics*, *42*(2), 377–381. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>
- Hashemi, H., Heydarian, S., Hooshmand, E., Saatchi, M., Yekta, A., Aghamirsalim, M., Valadkhan, M., Mortazavi, M., Hashemi, A., & Khabazkhoob, M. (2020). The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*, *39*(2), 263–270. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002150>
- Hashemi, H., Heydarian, S., Yekta, A., Ostadimoghaddam, H., Aghamirsalim, M., Derakhshan,

- A., & Khabazkhoob, M. (2018). High prevalence and familial aggregation of keratoconus in an Iranian rural population: a population-based study. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 38(4), 447–455. <https://doi.org/10.1111/opo.12448>
- Hashemi, H., Khabazkhoob, M., Yazdani, N., Ostadimoghaddam, H., Norouzirad, R., Amanzadeh, K., Miraftab, M., Derakhshan, A., & Yekta, A. (2014). The prevalence of keratoconus in a young population in Mashhad, Iran. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 34(5), 519–527. <https://doi.org/10.1111/opo.12147>
- Henriquez, M. A., Hadid, M., & Izquierdo, L. (2020). A systematic review of subclinical keratoconus and forme fruste keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, 36(4), 270–279. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20200212-03>
- Huber-Spitzky, V., & Grabner, M. (1984). Floppy Eyelid-Syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 185, 289–291.
- Johansson, S. G. O., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P. S., Lanier, B. Q., Lockey, R. F., Motala, C., Ortega Martell, J. A., Platts-Mills, T. A. E., Ring, J., Thien, F., Van Cauwenberge, P., & Williams, H. C. (2004). Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(5), 832–836. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2003.12.591>
- Lee, H. K., Jung, E. H., & Cho, B. J. (2020). Epidemiological Association Between Systemic Diseases and Keratoconus in a Korean Population: A 10-Year Nationwide Cohort Study. *Cornea*, 39(3), 348–353. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002206>
- Lee, W., Kim, J., & Shyn, K. (1996). Clinical evaluation of corneal diseases associated with floppy

eyelid syndrome. *Korean J Ophthalmol*, 10, 116–121.

Lin, K. K., Lee, J. S., Hou, C. H., Chen, W. M., Hsiao, C. H., Chen, Y. W., Yeh, C. T., & See, L. C. (2021). The Sociodemographic and Risk Factors for Keratoconus: Nationwide Matched Case-Control Study in Taiwan, 1998-2015. *American Journal of Ophthalmology*, 223, 140–148. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.09.040>

Loukovitis, E., Sfakianakis, K., Syrmakesi, P., Tsotridou, E., Orfanidou, M., Bakaloudi, D. R., Stoila, M., Kozei, A., Koronis, S., Zachariadis, Z., Tranos, P., Kozeis, N., Balidis, M., Gatzioufas, Z., Fiska, A., & Anogeianakis, G. (2018). Genetic Aspects of Keratoconus: A Literature Review Exploring Potential Genetic Contributions and Possible Genetic Relationships with Comorbidities. *Ophthalmology and Therapy*, 7(2), 263–292. <https://doi.org/10.1007/s40123-018-0144-8>

Lu, Y., Vitart, V., Burdon, K. P., Khor, C. C., Bykhovskaya, Y., Mirshahi, A., Hewitt, A. W., Koehn, D., Hysi, P. G., Ramdas, W. D., Zeller, T., Vithana, E. N., Cornes, B. K., Tay, W. T., Tai, E. S., Cheng, C. Y., Liu, J., Foo, J. N., Saw, S. M., ... Wong, T. Y. (2013). Genome-wide association analyses identify multiple loci associated with central corneal thickness and keratoconus. *Nature Genetics*, 45(2), 155–163. <https://doi.org/10.1038/ng.2506>

Lucas, S. E. M., & Burdon, K. P. (2020). Genetic and Environmental Risk Factors for Keratoconus. *Annual Review of Vision Science*, 6, 25–46. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-121219-081723>

Mannis, M. J., & Holland, E. (2016). *Cornea Fundamentals Diagnosis And Management* (J. H. Krachmer, M. J. Mannis, & E. J. Holland (eds.); 4th ed., Vol. 1). Elsevier.

Mas Tur, V., MacGregor, C., Jayaswal, R., O’Brart, D., & Maycock, N. (2017). A review of

- keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Survey of Ophthalmology*, 62(6), 770–783. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.06.009>
- Mazharian, A., Flamant, R., Elahi, S., Panthier, C., Rampat, R., & Gatinel, D. (2023). Medium to long term follow up study of the efficacy of cessation of eye-rubbing to halt progression of keratoconus. *Frontiers in Medicine*, 10(May). <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1152266>
- Mazharian, A., Panthier, C., Courtin, R., Jung, C., Rampat, R., Saad, A., & Gatinel, D. (2020). Incorrect sleeping position and eye rubbing in patients with unilateral or highly asymmetric keratoconus: a case-control study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 258(11), 2431–2439. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04771-z>
- Mejia-Salgado, G., Cifuentes-González, C., Rojas-Carabali, W., Zarate-Pinzón, L., Peña-Pulgar, L. F., Polania, D., Cruz-Reyes, D. L., & De-La-Torre, A. (2023). Colombian Ocular Diseases Epidemiology Study (CODES): Incidence and sociodemographic characterisation of keratoconus between 2015 and 2020. *BMJ Open Ophthalmology*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2023-001238>
- Millodot, M., Shneur, E., Albou, S., Atlani, E., & Gordon-Shaag, A. (2011). Prevalence and associated factors of keratoconus in jerusalem: A cross-sectional study. *Ophthalmic Epidemiology*, 18(2), 91–97. <https://doi.org/10.3109/09286586.2011.560747>
- Moran, S., Gomez, L., Zuber, K., & Gatinel, D. (2020). A Case-Control Study of Keratoconus Risk Factors. *Cornea*, 39(6), 697–701. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002283>
- Naderan, M., Jahanrad, A., & Balali, S. (2017). Histopathologic findings of keratoconus corneas underwent penetrating keratoplasty according to topographic measurements and keratoconus severity. *International Journal of Ophthalmology*, 10(11), 1640–1646.

<https://doi.org/10.18240/ijo.2017.11.02>

Naderan, M., Shoar, S., Rezagholizadeh, F., Zolfaghari, M., & Naderan, M. (2015). Characteristics and associations of keratoconus patients. *Contact Lens and Anterior Eye*, 38(3), 199–205.

<https://doi.org/10.1016/j.clae.2015.01.008>

Pihlblad, M. S., & Schaefer, D. P. (2013). Eyelid laxity, obesity, and obstructive sleep apnea in keratoconus. *Cornea*, 32(9), 1232–1236. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e318281e755>

Rabinowitz, Y. S. (2003). The genetics of keratoconus. *Ophthalmology Clinics of North America*, 16(4), 607–620. [https://doi.org/10.1016/S0896-1549\(03\)00099-3](https://doi.org/10.1016/S0896-1549(03)00099-3)

Rabinowitz, Y. S., Galvis, V., Tello, A., Rueda, D., & García, J. D. (2021a). Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus. *Experimental Eye Research*, 202, 1–8. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10025-1161>

Rabinowitz, Y. S., Galvis, V., Tello, A., Rueda, D., & García, J. D. (2021b). Genetics vs chronic corneal mechanical trauma in the etiology of keratoconus. *Experimental Eye Research*, 202(2020), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108328>

Reeves, S. W., Ellwein, L. B., Kim, T., Constantine, R., & Lee, P. P. (2009). Keratoconus in the medicare population. *Cornea*, 28(1), 40–42. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181839b06>

Romero-Jiménez, M., Santodomingo-Rubido, J., & Wolffsohn, J. S. (2010). Keratoconus: A review. *Contact Lens and Anterior Eye*, 33(4), 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2010.04.006>

Santodomingo-Rubido, J., Carracedo, G., Suzaki, A., Villa-Collar, C., Vincent, S. J., & Wolffsohn, J. S. (2022). Keratoconus: An updated review. *Contact Lens and Anterior Eye*, August 2021,

101559. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2021.101559>

Shetty, R., Rao, H., Khamar, P., Sainani, K., Vunnava, K., Jayadev, C., & Kaweri, L. (2017).

Keratoconus Screening Indices and Their Diagnostic Ability to Distinguish Normal From Ectatic Corneas. *American Journal of Ophthalmology*, *181*, 140–148.

<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.06.031>

Shneor, E., Millodot, M., Gordon-Shaag, A., Essa, M., Anton, M., Barbara, R., & Adel, B. (2014).

Prevalence of Keratoconus among Young Arab students in Israel. *International Journal of Keratoconus and Ectatic Corneal Diseases*, *3*(1), 9–14. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10025-1070>

Siordia, J. A., & Franco, J. C. (2019). The Association Between Keratoconus and Mitral Valve

Prolapse: A Meta-Analysis. *Current Cardiology Reviews*, *16*(2), 147–152.

<https://doi.org/10.2174/1573403x15666191129100928>

Snippet, P. (2020). Classical signs of Keratoconus. *Delhi Journal of Ophthalmology*, *31*(1), 87–

89. <https://doi.org/10.7869/djo.580>

Tello, A., Gatinel, D., Galvis, V., Prada, A. M., Duarte, L. M., Villamizar, S. J., & Serrano, S. E.

(2023). Letter Regarding: Socioeconomic Correlates of Keratoconus Severity and Progression. *Cornea*, *42*(6), E9. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000003244>

Tessnim R. Ahmad, MD*, Alan W. Kong, BS†, Marcus L. Turner, BS†, Jackson Barnett, BA†,

Gurbani Kaur, MS, BA†, Kieran S. O'Brien, PhD, MPH*,‡, Neel D. Pasricha, MD*, M., &

Indaram. (2023). Socioeconomic Correlates of Keratoconus Severity and Progression.

Cornea, *42*(6), E9. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000003244>

- Torres Netto, E. A., Al-Otaibi, W. M., Hafezi, N. L., Kling, S., Al-Farhan, H. M., Randleman, J. B., & Hafezi, F. (2018). Prevalence of keratoconus in paediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia. *British Journal of Ophthalmology*, *102*(10), 1436–1441. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311391>
- Woodward, M. A., Blachley, T. S., & Stein, J. D. (2016). The association between sociodemographic factors, common systemic diseases, and keratoconus an analysis of a nationwide health care claims database. *Ophthalmology*, *123*(3), 457-465.e2. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2015.10.035>

Apéndices


Apéndice A.
Tabla de variables

Variable	Definición para el estudio	Tipo de variable	Códigos de respuesta
Edad del paciente	Edad en años cumplidos en el momento en que el paciente atiende la llamada.	Cuantitativa/Disc reta	Años
Edad de diagnóstico de queratocono	Edad en años cumplidos en el momento de diagnóstico de queratocono.	Cuantitativa/Disc reta	Años
Estrato socioeconómico	Clasificación del inmueble residencial en donde vive según el Departamento de Planeación Nacional y como se registre en el recibo de la luz.	Cualitativa/Polité mica/ordinal	1. Estrato uno: Bajo-bajo 2. Estrato dos: Bajo 3. Estrato tres: Medio-bajo 4. Estrato cuatro: Medio 5. Estrato cinco: Medio-alto 6. Estrato seis: Alto.
Queratocono	Paciente con diagnóstico de queratocono unilateral o bilateral confirmado por topografía según los siguientes parámetros de acuerdo con el equipo de topografía corneal empleado (Shetty et al., 2017): - Equipo Galilei: (Ziemer Ophthalmic Systems, Port, Switzerland) > 18.55% y Kprob > 25.55% - Equipo Sirius CSO (Florencia, Italia): resultado de la red neural de inteligencia artificial incluida en el equipo, que indique “Queratocono” Equipo MS-39: resultado de la red neural de inteligencia artificial incluida en el equipo, que indique “Queratocono”	Cualitativa/dicot ómica/nominal	1. Si 2. No
Frote ocular	Frecuencia de frote o rascado en el ojo	Cualitativa/Polité mica/ordinal	1. Nunca 2. Rara vez (NO todos los días) 3. Moderadamente (una vez al día) 4. Frecuentemente (entre 1 – 9 veces al día)
Antecedente familiar	Antecedente de queratocono en algún familiar	Cualitativa/dicot ómica/nominal	1. Si 2. No
Tipo de relación con familiar diagnosticado con queratocono	Tipo de parentesco entre el paciente y familiar diagnosticado con queratocono	Cualitativa/Polité mica/ordinal	1. Primer grado (padres e hijos) 2. Segundo grado (hermanos, nietos, abuelos)

Variable	Definición para el estudio	Tipo de variable	Códigos de respuesta
			3. Más de segundo grado (tíos, sobrinos y primos hermanos)
Consanguinidad de padres	Parentesco biológico entre los padres (descienden de los mismos antepasados)	Cualitativa/dicotómica/nominal	1. Si 2. No
Tipo de relación de consanguinidad entre los padres	Tipo de parentesco entre los padres	Cualitativa/Política/ordinal	1. Primer grado (padres, hijos) 2. Segundo grado (nieto, abuelo, hermanos) 3. Tercer grado (tíos) 4. Cuarto grado (primos, sobrinos)
Posición al dormir la mayor parte de la noche	Percepción subjetiva de la posición al dormir la mayor parte de la noche	Cualitativa/Política/nominal	1. De lado izquierdo 2. De lado derecho 3. Boca abajo 4. Boca arriba 5. No está seguro
Posición al despertar el día siguiente	Igual posición al levantarse respecto a la que se quedó dormido la mayor parte de la noche	Cualitativa/Política/nominal	1. Si 2. No 3. No está seguro
Compresión ocular al dormir	Percepción subjetiva de compresión ocular con las manos o la almohada durante la noche al dormir	Cualitativa/Política/nominal	1. Si 2. No 3. No está seguro
Atopia	Diagnóstico de asma y/o rinitis alérgica y/o dermatitis atópica (eccema)	Cualitativa/dicotómica/nominal	1. Si 2. No 3. No sé
Exposición al sol	Tiempo de exposición a ambientes externos (aire libre) en su niñez y adolescencia temprana en promedio al día en horas.	Cualitativa/Política/ordinal	1. 4 o más horas 2. 1-4 horas 3. Menos de una hora
Clasificación topográfica	Clasificación según escala de Amsler-Krumeich en casos	Cualitativa/Política/ordinal	1. Grado 1 2. Grado 2 3. Grado 3 4. Grado 4
Lateralidad manual	Mano dominante	Cualitativa/política/nominal	1. Derecha 2. Izquierda 3. Ambidiestro

Apéndice B.

Consentimiento informado COVGR

	CONSENTIMIENTO INFORMADO MANEJO DE DATOS PERSONALES	FECHA:	26/8/2021
		CÓDIGO:	F-AS-07
		VERSIÓN:	3

AUTORIZACIÓN GENERAL DE TRATAMIENTO DE DATOS PERSONALES, HABEAS DATA Y NOTIFICACIONES ELECTRÓNICAS

Autorizo al Centro Oftalmológico VGR S.A.S. al tratamiento de mis datos (o el tratamiento de los datos personales del menor de edad o persona en condición de discapacidad mental que represento) aquí consignados, para que sean almacenados, usados y puestos en circulación o suprimidos, conforme a la política de tratamiento de la información que la organización ha adoptado y que se encuentra publicada en la página web: <https://virgiliogalvis.com/politica-de-privacidad/> que declaro conocer y por ello estar informado de la finalidades de dicho tratamiento.

He sido informado que, para el ejercicio de mis derechos, podre dirigirme a través de los siguientes canales: (i) página web <https://virgiliogalvis.com/>; icono contáctenos; (ii) correos electrónicos protecciondedatos@virgiliogalvis.com (iii) personalmente mediante contacto con el personal de atención al paciente y su familia, en las instalaciones de la organización.

Como titular SI ___ NO ___ autorizo se me contacte con el fin de ser invitado a participar en actividades de investigación que puedan traer beneficios para mi salud, o para la salud de la comunidad y si se considera apropiado, la información acerca de mi condición de salud o enfermedad, pueda ser utilizada con fines académicos o de investigación, y ser divulgada siempre y cuando se maneje esta información respetando de manera estricta mi privacidad y no se divulguen mis datos personales.

Así mismo, declaro que se me ha advertido la posibilidad de oponerme al tratamiento de datos sensibles como datos de salud, biométricos o menores de edad, entre otros, a lo cual manifiesto mi autorización expresa para su tratamiento y decido libre y voluntariamente indicar que:

Declaro haber leído y entendido la totalidad de los términos y condiciones contenidos en el presente documento, dando autorización expresa lo contenido en el, en prueba de lo tal se firma el día _____ del mes _____ de 202__

FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE DEL PACIENTE

FIRMA DEL TESTIGO O RESPONSABLE DEL PACIENTE: _____

NOMBRE DEL TESTIGO O RESPONSABLE DEL PACIENTE: _____

RELACION O PARENTESCO CON EL PACIENTE: _____

Apéndice C.

Protocolo de saludo vía telefónica y por WhatsApp

Protocolo de saludo vía telefónica (llamada)

“Buenas tardes Sr./Sra. (Nombre del paciente), mi nombre es (nombre del investigador), lo estamos llamando del Centro Oftalmológico Virgilio Galvis Ramírez (COVGR) para realizar un seguimiento a nuestros usuarios por medio de una encuesta telefónica, ¿desea atender la llamada en este momento?”

Opción A: El paciente responde que sí, se le dice al paciente: “la duración aproximada de la llamada es de 10 minutos y está siendo grabada y monitoreada, voy a leerle el consentimiento informado del estudio”, y se continúa con el paso 3 (figura 1) y demás procedimientos según organigrama.

Opción B: si responde que no, se le pregunta: “¿desea atender la llamada en otro momento?”

Opción C: Si responde que sí se le pregunta: ¿en qué momento desea ser contactado? Y se programa llamada según disponibilidad del paciente e investigador y se le dice al paciente: “Sr/Sra (Nombre del paciente) fue un placer hablar con usted, lo estaré llamando en la fecha acordada, que tenga un buen día, hasta luego”.

Si el paciente contesta en el segundo contacto telefónico programado (en la fecha y hora acordada) se inicia saludo de segunda llamada: “Buenas tardes Sr./Sra. (Nombre del paciente), mi nombre es (nombre del investigador), lo estamos llamando del Centro Oftalmológico Virgilio Galvis Ramírez (COVGR) para continuar con la llamada previa. La duración aproximada de la llamada es de 20 minutos y está siendo grabada y monitoreada, voy a leerle el consentimiento informado del estudio”, y se continúa con el paso 3 (apéndice D) y demás procedimientos según organigrama.

Si el paciente no contesta en el segundo contacto telefónico programado (en la fecha y hora acordada) se cerrará paciente y no se contactará más.

Opción D: Si el usuario responde que no, se cierra paciente y no se vuelve a contactar. Se le dice al paciente: “Gracias atender la llamada, que tenga buen día, hasta luego”.

Protocolo de saludo por mensaje en el celular (WhatsApp)

“Buenas tardes Sr./Sra. (Nombre del paciente), mi nombre es (nombre del investigador), le escribimos del Centro Oftalmológico Virgilio Galvis Ramírez (COVGR) para realizar un seguimiento a nuestros usuarios. Previamente realizamos

una llamada al número registrado en nuestra base de datos, sin embargo, no obtuvimos respuesta por lo cual le escribimos por este medio. Si desea obtener más información acerca del motivo de esta llamada podemos programar un horario para llamarlo.
¿Está interesado/a?

Opción E: Si responde que sí se le pregunta: ¿en qué momento desea ser contactado telefónicamente? Y se programa llamada según disponibilidad del paciente e investigador. Se le escribe al paciente: “Sr/Sra (Nombre del paciente) fue un placer hablar con usted, lo estaré llamando en la fecha acordada, que tenga un buen día, hasta luego”

Si el paciente contesta la llamada programada (en la fecha y hora acordada) se inicia saludo: “Buenas tardes Sr./Sra. (Nombre del paciente), mi nombre es (nombre del investigador), lo estamos llamando del Centro Oftalmológico Virgilio Galvis Ramírez (COVGR) de acuerdo con la disponibilidad que usted nos indicó por medio de WhatsApp. La duración aproximada de la llamada es de 20 minutos y está siendo grabada y monitoreada, voy a leerle el consentimiento informado del estudio”, y se continúa con el paso 3 (apéndice D) y demás procedimientos según organigrama.

Opción F: Si responde que no, se cierra paciente y no se vuelve a contactar. Se le escribe al paciente: “Gracias por su respuesta, que tenga buen día, hasta luego”.

Opción G: Si el paciente no responde en una semana por WhatsApp se cerrará paciente y no se contactará más.

Apéndice D.

Consentimiento informado verbal

Nos encontramos haciendo una investigación acerca de una condición de la córnea llamada queratocono. El queratocono es una enfermedad que puede afectar de forma importante la agudeza visual y por ende la calidad de vida de una persona. El objetivo de esta investigación es estudiar los factores asociados al queratocono en nuestra población, puesto que no contamos con estudios de este tipo en Colombia ni en Latinoamérica acerca de esta enfermedad. Para ello, vamos a analizar y comparar ciertas características en pacientes que desarrollaron y no desarrollaron queratocono, mediante la aplicación de un breve cuestionario de once preguntas vía telefónica en una única oportunidad y revisión de la historia clínica si usted lo permite. Este estudio no representa riesgos ni beneficios de ningún tipo de forma directa, no requiere de gastos por parte del paciente, ni habrá remuneración de ningún tipo. De forma indirecta el estudio aportará información valiosa para la prevención y la disminución del riesgo de progresión de queratocono, por tanto, será de beneficio a la población futura. La información de su historia clínica y de cualquier dato que suministre es confidencial. Además, puede retirarse del estudio en cualquiera de sus fases, sin consecuencias negativas para usted. Si tiene alguna pregunta acerca de la información que acabo de suministrarle puede realizármela. (Tiempo para preguntas). ¿Le gustaría hacer parte del estudio?

Si el paciente responde que sí, se le dice: “procederemos a realizar las preguntas y revisaremos ciertos aspectos de su historia clínica (Tratamiento de datos personales)” (se aplica cuestionario, Apéndice E). Y posterior a aplicar el cuestionario se le dice al paciente: “Gracias por su participación, en caso de cualquier pregunta sobre el estudio, aclaración de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionas con la investigación, comunicarse con la investigadora principal, por medio del correo electrónico *****, vía telefónica o WhatsApp al número ***** en horarios de 5-7pm o comunicarse con el Comité de ética en investigación científica de la UIS al número telefónico *****. Si tiene preguntas acerca de sus derechos como participante de una investigación, si no puede resolver sus inquietudes con el médico o el personal del estudio, si tiene una queja puede comunicarse con el presidente del Comité de Ética en investigaciones CEI-FOSCAL al teléfono *****, hasta luego, buen día”.

Si el paciente responde que no se remite a la opción D.

Apéndice E.

Cuestionario estudio casos y controles queratocono

1. ¿Tiene diagnóstico de queratocono?

- Si
- No

a. Si es afirmativo, ¿cuál fue la edad de diagnóstico o de inicio de síntomas de queratocono? _____ años.

2. ¿Se frotaba los ojos durante la niñez o adolescencia temprana (10-13 años)?

- Nunca
- Rara vez (NO todos los días)
- Moderadamente (una vez al día)
- Frecuentemente (entre 1 – 9 veces al día)
- Muy frecuentemente (más de 10 veces al día)

3. ¿Tenía algún ojo preferido para frotarse?

- No, ambos ojos por igual
- Derecho
- Izquierdo
- No está seguro

4. ¿Tiene algún familiar cercano con diagnóstico de queratocono?

- Si
- No

a. Si la respuesta es afirmativa: ¿cuál familiar?

- Primer grado de consanguinidad (padres, e hijos)
- Segundo grado (hermanos, nietos, abuelos)
- Más de segundo grado (tíos, sobrinos y primos hermanos)

5. ¿Sus padres son familiares entre ellos hasta cuarto grado de consanguinidad (primos, tío (a)-sobrina (o))?

- Si
- No

6. Posición en la que usted duerme la mayor parte de la noche
- De lado izquierdo
 - De lado derecho
 - Boca abajo
 - Boca arriba
 - No está seguro
7. En algún momento durante la noche al dormir ¿ha notado que realice compresión ocular con las manos o la almohada?
Comprime, presiona el ojo con la almohada o la mano
- Si
 - No
 - No está seguro
8. ¿Se levanta usted en la misma posición en la que inicialmente se quedó dormido?
- Si
 - No
 - No está seguro
9. ¿Cuál es su mano dominante?
- Derecha
 - Izquierda
 - Ambidiestro
10. ¿Ha sido diagnosticado por un médico con asma y/o rinitis alérgica y/o dermatitis atópica (eccema)? (Atopia)
- Si
 - No
 - No sé
11. ¿Cuántas horas al día pasaba en ambientes externos (aire libre) en su niñez y adolescencia temprana (10-13 años)?
- 4 o más horas
 - 1- 4 horas

- Menos de una hora
- 12. Correo electrónico