

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE INDICES TOPOGRÁFICOS PARA LA  
DETECCION DE QUERATOCONO UTILIZANDO TOPOGRAFIA CON DISCOS  
DE PLACIDO, TOPOGRAFIA DE ELEVACION Y TOPOGRAFIA SCHEIMPFLUG**

**SERGIO JARAMILLO ANGEL**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA DE SANTANDER  
BUCARAMANGA**

**2011**

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE INDICES TOPOGRÁFICOS PARA LA  
DETECCION DE QUERATOCONO UTILIZANDO TOPOGRAFIA CON DISCOS  
DE PLACIDO, TOPOGRAFIA DE ELEVACION Y TOPOGRAFIA SCHEIMPFLUG**

Trabajo de investigación presentado para optar al título de:

**OFTALMÓLOGO**

**Autor:**

**SERGIO JARAMILLO ANGEL**

**Directores de tesis y asesores metodológicos:**

**VIRGILIO GALVIS RAMIREZ**

**ALEJANDRO TELLO HERNÁNDEZ**

**LUIS ALFONSO DIAZ**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA DE SANTANDER  
BUCARAMANGA**

**2011**

## **AGRADECIMIENTOS**

- 1.** A mi papá, mamá y hermana por su apoyo incondicional y su compañía desde otra ciudad
- 2.** A todos los DOCENTES de la FUNDACION OFTALMOLÓGICA DE SANTANDER por sus enseñanzas y estímulo para mi formación como Oftalmólogo
- 3.** A TODOS aquellos que de una u otra manera contribuyeron a mi formación como amigos, compañeros de residencia, fellows, personal de la FOS y pacientes.

## **CONTENIDO**

<b>1. JUSTIFICACION</b>	<b>9</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	<b>11</b>
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>21</b>
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>22</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>25</b>
<b>6. DISCUSION</b>	<b>27</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>45</b>

## RESUMEN

**TITULO:** Sensibilidad y especificidad de índices topográficos para la detección de queratocono utilizando topografía con discos de plácido, topografía de elevación y topografía scheimpflug\*

**AUTOR:** Jaramillo Angel, Sergio\*\*

**PALABRAS CLAVE:** índices topográficos, queratocono, sospecha de queratocono, Orbscan, Galilei, Keratron

### CONTENIDO

**Objetivos:** Determinar la sensibilidad y especificidad de 6 índices topográficos en pacientes clínicamente sanos o sospechosos de queratocono y así mismo proponer los mejores puntos de corte para estos índices inclinados a una alta sensibilidad para detectar la patología y evitar operar pacientes enfermos de queratocono con cirugía refractiva.

**Materiales y métodos:** Se realizó un estudio prospectivo de casos y controles, de evaluación de tecnología diagnóstica. En total 94 pacientes fueron clasificados en 3 grupos de acuerdo a los criterios de selección: Queratocono, sospechosos de queratocono y normales. Se realizaron 3 tomas con Galilei, Orbscan, y Keratron Scout para calcular los índices KPI, AER, Roush, Elevación posterior, PPK y KISA%. Se analizaron las áreas bajo la curva ROC, sensibilidad y especificidad para cada uno de los índices y se proponen los mejores puntos de corte dirigidos a una máxima sensibilidad.

**Resultados:** Los índices con mejor área bajo la curva para discriminar queratocono y sospechoso de queratocono de normales fueron el AER, el criterio de Roush y la máxima elevación posterior. Se propone un punto de corte para el AER mayor a 0,166 con un 100% de sensibilidad para diagnosticar pacientes enfermos. Un AER por encima de 0,4348 no debe ser llevado a cirugía. El Keratron y Galilei no tuvieron buen desempeño para esta discriminación.

**Conclusiones:** Se propone que pacientes con AER inferior a 0,166 pueden ser llevados a cirugía con seguridad. Pacientes con AER mayor a 0,4348 no deben ser operados y pacientes con AER entre estos valores deben ser valorados con mayor énfasis en la clínica y se les puede aplicar una prueba en serie para determinar si se pueden operar.

---

\* Proyecto de Grado

\*\* Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud, Especialización en Oftalmología,  
Director: Dr. Virgilio Galvis Ramírez

## ABSTRACT

**TITLE:** Sensibility and specificity of topographic indices for the detection of keratoconus using placido disc topography, elevation and Scheimpflug topography \*

**AUTHOR:** Jaramillo Angel, Sergio \*\*

**KEYWORDS:** topographic indices, keratoconus, keratoconus suspects, Orbscan, Galilei, Keratron

### CONTENT

**Purpose:** To determine the sensibility and specificity of 6 topographic indices on clinically healthy patients and keratoconus suspects and propose the best cutoff points for these indices leaned towards a high specificity to detect these pathologies and prevent the surgeon to perform refractive surgery on ill corneas.

**Materials and methods:** A prospective case-control study of diagnostic technology evaluation was performed. A total of 94 patients were classified in three groups according to selection criteria: keratoconus, keratoconus suspects, and normals. Three scans were performed on the Galilei, Keratron Scout, and Orbscan. The following indices were analyzed: KPI, AER, Roush, Posterior elevation, PPK, and KISA%. Area under the ROC curves, sensibility and specificity were determined for each one of the indices and the best cutoff points were proposed leaned towards a high sensibility.

**Results:** The AER, Roush criteria and posterior elevation were the indices with the best area under the curve to discriminate keratoconus and keratoconus suspects from normals. A cutoff point of 0,166 for the AER is proposed for a sensibility of 100% to diagnose affected corneas. A cornea with an AER over 0,4348 should not undertake refractive surgery. The Keratron Scout and the Galilei did not have a good performance for this discrimination.

**Conclusion:** Patients with an AER under 0,166 may have refractive surgery done with confidence. Patients with an AER over 0,4348 should not be operated, and patients with an AER between these values should be assessed with a deeper clinical analysis and may benefit of another test to determine if they may be operated.

---

\* Project of Degree

\*\* Universidad Industrial de Santander, Faculty of Health, Especialización en Oftalmología,  
Director: Dr. Virgilio Galvis Ramirez

## 1. JUSTIFICACION

La consulta médica oftalmológica representa para el especialista un reto permanente en el que se interrelacionan diferentes conceptos médicos, físicos, ópticos y tecnológicos. De un adecuado conocimiento y dominio de estos conocimientos depende el enfoque y manejo adecuado que se le pueda brindar al paciente que busca un manejo adecuado de su patología.

El queratocono es una entidad en la que un adecuado diagnóstico optométrico, un examen físico detallado, y un apoyo con tecnología de punta, se suman para que el oftalmólogo tratante pueda emitir un diagnóstico certero y darle un adecuado tratamiento al paciente y su patología. Por el contrario, si un paciente con queratocono no es diagnosticado y se enfoca su manejo médico y quirúrgico de una manera errónea, las consecuencias visuales para este individuo podrían ser drásticas. Dentro de la consulta oftalmológica se puede encontrar un amplio número de pacientes con queratocono los cuales se encuentran en un espectro de enfermedad latente o frustrada hasta ectasias severas que comprometen la agudeza visual. Los pacientes con queratocono manifiesto por lo general son diagnosticados con la clínica. No siendo así para el caso de los queratoconos en etapas iniciales o frustrados pues son muy pocos los hallazgos al examen físico y requieren de un examen diagnóstico especializado con topografía. Este grupo de pacientes con enfermedad en estado latente o frustrado son especialmente vulnerables a ser pasados por alto en caso de no contar con topógrafos diagnósticos, y por lo tanto, ser sometidos a procedimientos refractivos que traerían consecuencias visuales severas a corto y a largo plazo.

Existen numerosos topógrafos en el mercado; cada uno de ellos con sus ventajas y desventajas en cuanto a principios ópticos utilizados, tecnología, programación y

herramientas diagnósticas. Debido a esto se decidió estudiar los diferentes índices topográficos propuestos hasta la fecha en la literatura médica para el diagnóstico de queratocono y de esta manera determinar cuál de ellos es el más sensible y el más específico para diagnosticar esta patología. De esta manera se puede determinar cuáles pacientes están en riesgo de sufrir secuelas graves al momento de ser sometidos a cirugía refractiva y cuáles pueden ser operados sin temor a inducir ectasia corneal iatrogénica.

## 2. MARCO TEÓRICO

El queratocono es una condición en la cual la córnea asume una forma cónica como resultado de un adelgazamiento no-inflamatorio del estroma corneal. El adelgazamiento corneal induce astigmatismo irregular, miopía, y protrusión; llevando a una alteración en la calidad de la visión del individuo<sup>1</sup>. Se caracteriza por su curso progresivo y su compromiso bilateral y asimétrico, aunque en algunos casos puede ser unilateral. Es una condición poco común con una incidencia anual reportada de 2 por 100,000 y una prevalencia de 54.5 por 100,000 <sup>2</sup>. Esta cifra es mayor en pacientes candidatos a cirugía refractiva<sup>3</sup>.

La sintomatología es muy variable y en parte, depende del estadio de progresión de la enfermedad. En las etapas iniciales puede pasar desapercibido por el paciente y el médico tratante. Similarmente, puede ser notado por el oftalmólogo ante la dificultad para lograr una visión corregida de 20/20 en el paciente. En las etapas avanzadas, el compromiso de la visión es importante acompañado de marcada distorsión de la imagen.

Las manifestaciones clínicas del queratocono abarcan un amplio espectro y están relacionadas con la severidad de la enfermedad. El signo distintivo de las patologías ectásicas es el afinamiento corneal. A pesar de ser una enfermedad bilateral, su evolución es asimétrica, el grado de progresión es variable, y la severidad del desorden puede ir desde un leve astigmatismo irregular hasta episodios de hydrops agudo. En el proceso inicial de la enfermedad, la cornea puede tener una apariencia normal en la lámpara de hendidura. Sin embargo se puede encontrar leve distorsión de las miras en la queratometría así como pronunciamiento de las miras en la región central o inferior. La visión puede ser normal a pesar del comienzo de los síntomas. La sensibilidad de contraste puede

afectarse en primera instancia aún antes de que se evidencie disminución de la agudeza visual. El queratocono puede ser sospechado en sus estadios iniciales ante la presencia de sombras en tijera en la retinoscopia. Este fenómeno se produce porque la aberración esférica, potenciada por un diámetro pupilar grande, hace que la velocidad y la dirección del movimiento del reflejo sean distintos en el centro de la córnea y su periferia. La visualización del signo de la gotera de aceite de "Charleaux" en la retroiluminación es un indicador clínico de queratocono incipiente. Así mismo en la queratometría se pueden encontrar diversos signos sugestivos de esta patología entre ellos la imposibilidad de hacer coincidir los anillos queratométricos centrales, la distorsión en las miras, y las lecturas elevadas por lo general mayores a 47 dioptrías. En particular se puede encontrar discordancia entre la refracción objetiva y subjetiva

A medida que se encuentra una progresión de la entidad se pueden encontrar otros signos en el examen clínico. La deformación en forma de V que adquiere el párpado inferior cuando se realiza infraducción conocida como el Signo de Munson (Figuras 1 y 2) demuestra la protrusión cónica que adquiere la cornea. Al realizar iluminación lateral de la cornea se puede observar como se enfoca la luz nítidamente en el limbo nasal generando el Signo de Rizzuti (Figura 3).

En el examen físico en lámpara de hendidura puede encontrarse adelgazamiento del estroma corneal central, paracentral, inferior o inferonasal. Se puede encontrar un depósito de una línea ferrosa parcial o completa alrededor del cono denominado Anillo de Fleischer. Con frecuencia se pueden observar múltiples líneas de estrés finas, verticales u oblicuas en el estroma posterior del vértice del queratocono denominadas Estrías de Vogt. Tienen una característica particular que desaparecen a la digitopresión suave.

También existen signos tardíos visualizables en la lámpara de hendidura entre ellos la presencia de cicatrices en la superficie de la córnea (también denominados

leucomas) debidas a las rupturas focales en la membrana de Bowman, el engrosamiento de los nervios corneales y finalmente el Hydrops agudo, que corresponde a opacidades profundas en el ápice del cono resultado de rupturas en la membrana de descemet. Estas rupturas facilitan la entrada de humor acuoso al estroma corneal manifestándose como pérdida súbita de la agudeza visual, dolor y edema corneal.

Los pacientes con queratocono por lo general se caracterizan por manifestar irritación ocular asociada a prurito y frotamiento constante de los ojos<sup>4</sup>. Diversos estudios indican que pacientes con ectasia corneal se frotan los ojos más que los pacientes de control sanos<sup>5</sup>.

El queratocono es considerado como una enfermedad rara debido a su baja incidencia. Sin embargo en los últimos años este número puede haber aumentado debido al mayor uso de topografía diagnóstica en la consulta oftalmológica. Estas nuevas técnicas diagnósticas aplicadas en los familiares de los pacientes con queratocono han permitido apreciar que existe una amplia población con parámetros topográficos sospechosos que pueden representar una amplia variedad fenotípica en la que el componente genético se ha manifestado más o menos dependiendo de múltiples factores<sup>6</sup>.

La presentación más frecuente del queratocono es la forma esporádica sin asociación a ninguna otra enfermedad<sup>1</sup>. La asociación a enfermedades sistémicas ha sido documentada entre ellas: el síndrome de down<sup>7</sup>, amaurosis congénita de leber<sup>8</sup>, enfermedades del colágeno<sup>9</sup>, entre otras. El síndrome de Down tiene una incidencia mucho más alta que la población normal, variando entre el 0.5% y el 15% (10 a 300 veces más frecuente)<sup>1</sup>. Se reconoce la existencia de familias con varios miembros afectados<sup>1</sup>, en los cuales se han hallado patrones de herencia autosómica dominante con expresión variable<sup>10</sup>. La

edad también es importante. Un paciente de 40 años con refracción y topografía estable no es probable que progrese a queratocono clínico<sup>11</sup>.

### **CLASIFICACIÓN:**

**QUERATOCONO:** Es la entidad en la cual la córnea adquiere una forma cónica como resultado de un adelgazamiento progresivo no inflamatorio<sup>1, 12</sup>. El diagnóstico del queratocono es clínico y, como tal, está basado en el hallazgo de los signos clínicos de la enfermedad ya mencionados. La topografía confirma el diagnóstico.

**QUERATOCONO FRUSTRO, SUBCLÍNICO O SOSPECHA DE QUERATOCONO:** Es la entidad en la que la córnea presenta una topografía anormal, pero en la que no están presentes ninguno de los signos clínicos de la enfermedad ni existen otras causas que puedan explicar el patrón topográfico alterado. Algunos autores lo definen también como queratocono incipiente, en aquellos ojos en los que no se detectan signos clínicos a la biomicroscopía, pero se observan sombras en tijera<sup>13</sup>.

### **DIAGNÓSTICO:**

Como se ha mencionado anteriormente, el diagnóstico del queratocono es eminentemente clínico. Sin embargo, gracias a los adelantos tecnológicos en las plataformas topográficas, la mayor disponibilidad de estas, y la publicación de múltiples estudios en torno a este tema en particular, el diagnóstico de queratocono se ha hecho más accesible y cómodo. Anteriormente era suficiente diagnosticar el queratocono clínico, pero la cirugía refractiva corneal requiere de la detección y exclusión de las formas subclínicas de queratocono, ya que suponen un factor de riesgo de ectasia tanto después de LASIK<sup>14</sup> como después de PRK<sup>15</sup>. Es particularmente en este escenario donde se hace de vital importancia

la realización de topografía como prueba de tamizaje para pacientes interesados en cirugía refractiva.

Existen numerosos criterios propuestos para el diagnóstico de queratocono y sospecha de queratocono; cada uno de ellos directamente asociado a la plataforma tecnológica implementada con sus respectivos índices. Sin embargo se han descrito diversos patrones típicos identificables en las topografías a saber<sup>16</sup>:

1. Áreas aisladas de encurvamiento
2. Asimetría inferior-superior sin desviación de eje entre hemimeridianos
3. Asimetría inferior-superior con desviación de eje entre hemimeridianos
4. Córneas muy curvas
5. Patrón en D
6. Patrón en patas de cangrejo

Diversos índices han sido desarrollados para el diagnóstico de queratocono. Así mismo diversos sistemas basados en sistemas de inteligencia artificial y redes neurales como el de Rabinowitz- McDonnell<sup>13</sup>, el KISA<sup>17</sup>, entre otros. Ninguno de ellos nos permite clasificar con un 100% de seguridad entre pacientes con queratocono y pacientes normales.

Los topógrafos corneales funcionan basados en dos principios diferentes: la topografía de reflexión (discos de plácido) y la topografía de elevación (hendadura), o una combinación de ambos. La mayoría de los videoqueratoscopios utilizados en la práctica clínica son sistemas basados en discos de plácido. Las limitaciones de estos sistemas ya han sido discutidas<sup>18,19</sup>.

Cada videoqueratoscopio viene con su propio software y diversos autores han investigado sus capacidades en la toma de medidas corneales para proponer

diferentes índices que permitan diferenciar pacientes con queratocono y sospechosos de queratocono de normales. La razón de elevación anterior (AER) tomado de sus siglas en inglés anterior elevation ratio es un índice propuesto por Fam et al<sup>20</sup> para discriminar pacientes normales de sospechosos de queratocono y queratocono basado en datos del topógrafo Orbscan™. Este índice es el resultado de dividir la elevación anterior (AE) en micras por la esfera de mejor ajuste anterior (ABFS) en dioptrías.  $AER = AE/ABFS$ . La máxima elevación anterior fue definida como el punto de elevación más alto sobre los 5 mm centrales en el mapa del Orbscan. La esfera de mejor ajuste (BFS) fue calculada con un ajuste de limbo a limbo con esfera flotante. Los autores validaron este índice en un estudio multicéntrico no aleatorizado, retrospectivo que incluyó 221 candidatos a cirugía refractiva, 43 queratoconos, y 23 sospechosos de queratocono. El AER tuvo un área bajo la curva ROC de 0.997 con un punto de corte de 0.5122 o menor, mostrando 92.2% sensibilidad y 96.4% especificidad para discriminar ojos normales de queratoconos y sospechosos de queratocono.

Otro índice que se puede calcular con el Orbscan™ es la máxima elevación posterior, la cual se determina midiendo la diferencia entre la máxima elevación de la curvatura posterior corneal y la esfera de mejor ajuste determinada por el sistema. Rao et al<sup>21</sup> estudiaron la elevación posterior de 60 ojos con topografía sospechosa (TMS 1, versión 1.61, Tomey and Orbscan II™) y hallazgos clínicos sugestivos de queratocono tales como cilindros oblicuos mayores a 1.5 dioptrías y curvaturas queratométricas mayores de 47 dioptrías. La elevación posterior promedio en el grupo de sospechosos de queratocono fue de 35  $\mu\text{m}$  con una desviación estándar [DE] 15. La elevación posterior promedio en el grupo control fue de 21  $\mu\text{m}$  [DE] 6. La elevación posterior promedio en el grupo Klyce/Maeda positivo (queratoconos) fue de 41  $\mu\text{m}$  [DE] 24. Los autores propusieron que una elevación posterior de 40  $\mu\text{m}$  podría ser utilizada como límite de tamizaje para discriminar pacientes con queratocono y sospechosos de queratocono de

normales, ya que este valor se encontraba 2 desviaciones estandar por encima del grupo control (normales). Sin embargo, no se evaluaron valores de sensibilidad y especificidad para este punto de corte.

Aunque la precision en las mediciones de la curvatura posterior corneal con el Orbscan™ han sido cuestionadas<sup>22,23</sup>, diversos autores han estudiado la curvatura posterior de la cornea como una importante característica del queratocono. En el mismo estudio donde Fam y Lim<sup>20</sup> propusieron la razón de elevacion anterior (AER), ellos evaluaron la sensibilidad y especificidad de la elevacion posterior para discriminar pacientes con queratocono de normales. Las curvas ROC demostraron un area bajo la curva de 0.636 para la elevacion posterior y una sensibilidad de 57.7% y especificidad de 89.8% a la hora de discriminar queratoconos y sospechosos de queratocono de pacientes normales con un punto de corte en 40  $\mu\text{m}$  o más. Adicionalmente, Schegel et al<sup>3</sup> reportaron una diferencia significativa en los valores de elevacion central máxima posterior entre pacientes sospechosos de queratocono y pacientes normales (28.8  $\mu\text{m}$  versus 20.6  $\mu\text{m}$ ) respectivamente. Estos valores son de menor magnitud que aquellos reportados por Lim et al<sup>24</sup> quienes encontraron valores de elevación posterior en pacientes normales de 26  $\mu\text{m}$  y de 46  $\mu\text{m}$  en pacientes sospechosos.

Otro índice utilizado para el diagnóstico de queratocono utilizando la plataforma Orbscan™ es el denominado Criterio de Roush, el cual se define como una diferencia mayor a 100  $\mu\text{m}$  entre el punto mas alto y mas bajo en el mapa de elevación posterior. La única referencia<sup>25</sup> encontrada al respecto de este indice no menciona dato alguno de sensibilidad y especificidad. Este criterio recibe su nombre de Craig Roush, antiguo miembro fundador de Orbtek Company (Philippe Dumarey, Technolas Perfect Vision CEO, comunicación personal).

El índice de magnitud y localización del cono, CLMI (tomado de las siglas en ingles Cone Location and Magnitude Index) fue publicado por primera vez<sup>26</sup> en el

2008 basado en el análisis de 78 ojos sanos y 25 ojos con queratocono. Fue desarrollado como un índice que pudiese ser aplicado a diferentes plataformas topográficas para la detección del queratocono. De igual manera busca definir el tamaño relativo (magnitud de la curvatura del cono) y la localización del mismo para facilitar un monitoreo objetivo de la progresión de la enfermedad. Este índice se calcula en el sistema Keratron Scout™ (Optikon 2000 S.p.A; Roma, Italia) basado en el mapa axial.

El software del CLMI busca en los 8 mm centrales un círculo de 2 mm de diámetro (C1) que representa el promedio más curvo del mapa (Figura 4) de ahí traza una línea P1 (r,Q). Donde r representa la distancia radial desde el centro de la circunferencia, y Q representa la posición angular. Posteriormente, el promedio del área corregida de todos los puntos por fuera de C1 es restado del promedio del área corregida de todos los puntos dentro del círculo C1; lo cual resulta en la magnitud de diferencia de curvatura, M1. Luego un círculo de 2 mm de diámetro (C2) centrado en P2 (r,Q + 180 grados) es analizado. El promedio de área corregida para todos los puntos por fuera de C2 es restado del promedio de área corregido de todos los puntos dentro de C2, resultando en la magnitud de diferencia de curvatura, M2. Si P1 se localiza por fuera de la región central de 2.0 mm del mapa,  $CLMI = M1 - M2$ . De otro lado, si se encuentra dentro de los 2.0 mm centrales  $CLMI = M1 - (r \times M2)$ . En resumen el área más curva del mapa es ubicada y comparada con el resto del mapa y la magnitud del CLMI demuestra la diferencia relativa del área más curva con el resto del mapa. La magnitud de curvatura C1 representa el promedio de curvatura del área más curva.

En el estudio de desarrollo del CLMI, el porcentaje de probabilidad de queratocono PPK (del inglés Percent Probability of Keratoconus) se definió como el umbral óptimo de probabilidad para la detección de la enfermedad. Ya que el CLMI axial fue el mejor predictor para queratocono, este fue usado en la ecuación designada

para calcular el PPK. El umbral de PPK para identificar un sospechoso de enfermedad fue escogido como mayor a 20%; y la presencia de un patrón queratocónico fue escogida como mayor a 45%. Estos valores lograron separar por completo a los pacientes normales de queratocono con un 100% especificidad y sensibilidad. Una de las ventajas propuestas del CLMI y el PPK es que pueden ser utilizados como valores de seguimiento y monitoreo de la progresión del queratocono. El CLMI y el PPK están integrados a la plataforma Keratron Scout™ (Optikon 2000 S.p.A; Roma, Italia).

El índice KISA% inicialmente propuesto por Rabinowitz et al<sup>27</sup> cuantifica las características topográficas observadas en los pacientes con queratocono. Según fue descrito, se deriva del producto de 4 índices: el valor K, una expresión del incurvamiento corneal central; el valor I-S, una expresión de la asimetría dióptrica inferior-superior; el índice AST, el cual cuantifica el grado de astigmatismo corneal regular (Sim K1- Sim K2); el índice SRAX del eje radial inclinado, una expresión del astigmatismo irregular que ocurre en el queratocono. Una de las virtudes de este índice es su compatibilidad y posibilidad de ser aplicado con cualquiera de las plataformas disponibles. Valores por encima del 100% son altamente probables de presentar queratocono, y si no se observan signos clínicos de esta patología, deben al menos alertar al médico para realizar estudios mas profundos con el fin de evitar posibles riesgos potenciales con la cirugía refractiva. En el estudio inicial del índice KISA% con un punto de corte de 100%, los autores refieren que es altamente sensible y específico para diagnosticar queratocono. Valores menores de 60% pueden ser clasificados como normales. Sin embargo, altas tasas de falsos positivos han sido descritas<sup>28</sup>.

El índice de predicción de queratocono KPI (del inglés Keratoconus Prediction Index) es un índice compuesto conformado por 8 índices separados que capturan patrones de curvatura corneal comúnmente asociados con queratocono, tales

como el incurvamiento central y la toricidad asimétrica. Como se reportó en el estudio de validación<sup>29</sup>, un KPI de 0.23 o menor puede ser clasificado como normal con una sensibilidad de 89% y especificidad de 99%. Un valor entre 0.23 y 0.30 puede clasificarse como sospechoso de enfermedad y un valor mayor a 0.30 como queratocono. El índice KPI está integrado a la plataforma Galilei™ (Ziemer Group; Port, Suiza) y se mide en el módulo de queratocono del equipo.

### **3. OBJETIVOS**

Determinar la sensibilidad y especificidad de 6 índices topográficos en pacientes clínicamente sanos o sospechosos de queratocono.

Comparar los valores de Sensibilidad y Especificidad de estos índices con los publicados en la literatura

Determinar y proponer los mejores puntos de corte para estos índices inclinados a una alta sensibilidad para detectar sospechosos de queratocono y queratocono

Determinar la utilidad de las plataformas topográficas de la institución para el estudio de pacientes candidatos a cirugía refractive.

#### **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

El presente es un estudio prospectivo de casos y controles, de evaluación de tecnología diagnóstica el cual fue realizado entre Octubre de 2009 y Octubre de 2010. El Comité de Ética de la Fundación Oftalmológica de Santander dio aprobación para este estudio. La investigación siguió los principios de la Declaración de Helsinki. Todos los sujetos firmaron consentimiento informado y aceptaron participar del estudio.

En total 94 pacientes fueron clasificados en 3 grupos de acuerdo a estos criterios de selección (Tabla 1): Grupo A (Queratoconos): debe cumplir el numeral 1 y al menos 2 de los otros 4 criterios; Grupo B (Sospechoso de queratocono): al menos 2 de los criterios y nunca incluir alguna característica del numeral 1 del grupo A; Grupo C (Normales): debe cumplir todos los criterios y no puede presentar alguna característica de los grupos A o B. Para todos los grupos no podía existir antecedente de cirugía ocular previa, patología corneal diferente al queratocono y debía cumplir al menos 3 semanas sin uso de lentes de contacto.

Todos los individuos fueron examinados por el mismo autor (S.J.). El examen incluía biomicroscopía, tonometría de aplanación de Goldmann, examen de fondo de ojo. Todas las retinoscopias y paquimetría ultrasónica corneal central fueron realizadas por optómetras expertos (Oscar Blanco, Carlos Julian Rodríguez). Tres medidas de paquimetría fueron realizadas con el equipo OcuScan® (Alcon Laboratories, Fort Worth, TX), El valor adquirido más bajo fue seleccionado.

Luego de aplicar los criterios de selección, se obtuvieron 60, 52 y 45 miembros en el grupo A, B, y C respectivamente. Todos los pacientes fueron evaluados con 3 tomas en cada una de las plataformas topográficas incluyendo el Galilei™ (versión

software 5.0), Orbscan Ilz™ (versión software 2.21), y el Keratron Scout™ (versión software 4.3.5). Técnicos expertos realizaron todas las topografías (O.B ; C.J.R).

Los exámenes con el Orbscan Ilz™ que fueron rechazados por la función de autoedición del software fueron descartadas y repetidas. Los mapas que tuvieran pobre cobertura de la córnea fueron repetidos para evitar errores de ajuste con la esfera de mejor ajuste BFS22. Se implementaron los ajustes por omisión para los mapas de BFS en el Orbscan Ilz™. La esfera de mejor ajuste (BFS) fue calculada basada en un ajuste limbo a limbo con una esfera flotante. La elevación anterior y posterior mas alta fue definida como el punto de mayor elevación sobre la BFS en los 5 mm centrales. El criterio de Roush fue calculado midiendo la diferencia entre los puntos mas alto y bajo en el mapa de elevación posterior dentro de los 7 mm centrales. El AER fue calculado como se describió<sup>20</sup>.

Se realizaron 4 tomas en el Keratron Scout™ para cada ojo y se utilizó la función de revisión de repetibilidad. Únicamente se utilizaron exámenes con una repetibilidad “muy buena” o mejor. La mejor topografía fue manualmente escogida luego de evaluar la foto con el editor de puntos y pupila. El CLMI y el PPK fueron calculados automáticamente por el software del Keratron Scout™.

El índice de predicción de queratocono KPI es calculado por el sistema Galilei™. El Galilei realiza un chequeo de calidad para cada examen utilizando 4 parámetros y luego los promedia bajo un porcentaje de “calidad global” (overall quality). El examen con la mejor calidad global de las 3 tomas realizadas fue escogido para el análisis.

Se excluyeron 12 pacientes debido a que no fue posible obtener parámetros confiables. La totalidad de estos casos ocurrió con el Galilei™. Todos los casos correspondían a queratoconos avanzados.

El índice KISA% fue calculado como se describió<sup>27</sup> en las 3 plataformas topográficas para la totalidad de los ojos. Se utilizó un calculador diseñado en Excel™ (Microsoft Corp) por un oftalmólogo de la institución (germanfigueroa@hotmail.com).

Todos los datos fueron registrados en una base de datos y los análisis estadísticos fueron realizados con el programa Stata SE, versión 10.1 (Stata Corp, College Station, TX). Las características clínicas de cada grupo fueron presentadas como proporciones o medianas con recorrido intercuartil según fuese necesario. Las áreas bajo la curva ROC fueron calculadas, así como los puntos de corte favoreciendo la sensibilidad para cada índice.

Se realizaron tres comparaciones: queratocono versus normales para confirmar que nuestros pacientes fueron adecuadamente seleccionados y que se encontraban en un grupo significativamente diferente; Sospechosos de queratocono y queratoconos versus normales para verificar que estos índices fuesen útiles para clasificar un ojo anormal de un ojo libre de enfermedad. Esta comparación en particular es muy útil pues la mayoría de artículos referenciados han propuesto sus índices con esta comparación. Finalmente, se compararon sospechosos de queratocono versus normales con el fin de eliminar el sesgo inducido por los pacientes con queratocono, lo cual podría desviar los resultados hacia un valor anormal. Esta comparación es crítica e importante para descartar ectasia subclínica en candidatos a cirugía refractiva.

La significancia estadística de las diferencias en las características clínicas fue evaluada con el test de Wilcoxon Rank-sum o la prueba de chi cuadrado. Para todas las situaciones una prueba se considero estadísticamente significativa si  $p < 0.05$ .

## 5. RESULTADOS

De la totalidad de 94 pacientes (157 ojos), 45 (79 ojos) eran hombres y 49 (78 ojos) eran mujeres. Todos los grupos compartían características similares en relación con la edad y el género sin diferencia estadísticamente significativa (Tabla 2). La esfera, el cilindro, la paquimetría y el meridiano más plano tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, pero esto era de esperarse debido a las patologías corneales intrínsecas a ser discriminadas y a los criterios de selección para cada grupo.

Las gráficas ROC mostraron que el AER tuvo la mayor área bajo la curva de 0.977 (IC95% 0.957-0.997) seguida por la elevación posterior con un área de 0.952 (IC95% 0.920-0.984) para discriminar queratoconos y sospechosos de queratocono de normales (Tabla 3). El PPK y el KISA% con el Keratron Scout™ tuvo la menor área bajo la curva ROC para esta misma discriminación. Un AER con punto de corte en 0.5122 como fue propuesto<sup>20</sup>, mostró 77.7% de sensibilidad y 100% especificidad para discriminar sospechosos de queratocono y queratocono de pacientes normales. La elevación posterior con punto de corte en 40  $\mu\text{m}$  demostró 87.5% sensibilidad y 97.8% especificidad para esta misma discriminación (Tabla 4).

Al comparar sospechosos de queratocono con normales, las curvas ROC mostraron que el AER, el criterio de Roush, y la elevación posterior tuvieron las mayores áreas bajo la curva: 0.956, 0.933, y 0.905 respectivamente (Tabla 3). Con el punto de corte publicado en la literatura la sensibilidad fue baja (76.9%). Sin embargo, la elevación posterior tuvo la mejor sensibilidad para discriminar sospechosos de queratocono de normales (Tabla 4).

Se buscó determinar los mejores puntos de corte que permitieran obtener la mejor sensibilidad y especificidad para discriminar queratocono y sospechosos de queratocono de normales (Tabla 5). Debido a que el mejor desempeño en área bajo la curva fue para el AER se analizó este índice. Un valor de 0.3080 en el AER mostró los mayores valores en sensibilidad (99.1%) para este propósito. El criterio de Roush con un punto de corte en 70  $\mu\text{m}$  obtuvo el segundo lugar con una sensibilidad de 92.9% y especificidad del 86.7%.

## 6. DISCUSION

Se han reportado diversos índices como herramientas de apoyo para el estudio y diagnóstico de queratocono. Estos índices pueden ser muy útiles en casos subclínicos. Entre ellos se analizaron el AER, la elevación posterior y el criterio de Roush con el Orbscan IIz™; el porcentaje de probabilidad de keratocono (PPK) con el Keratron Scout™ y el KPI con el Galilei™. El porcentaje KISA también se analizó para cada una de las tres plataformas.

En la práctica profesional sería de gran utilidad poder contar con una prueba que cumpla los requisitos de ser altamente sensible y específica. Usualmente esta situación no se encuentra. Más aún, la sensibilidad y la especificidad de una prueba serán determinadas por el establecimiento de un punto de corte (el punto en el continuo entre la normalidad y la anormalidad), lo cual es una decisión arbitraria. Por este motivo, al determinar un punto de corte en un examen con puntajes continuos, es inevitable el intercambio entre la sensibilidad y la especificidad de cualquier examen. Cuando el punto de corte se ajusta buscando un umbral bajo para detectar un caso positivo (haciendo la prueba más sensible), usualmente tiene el efecto concomitante de hacer la prueba menos específica. Puesto que a mayor sensibilidad en una prueba, menor la proporción de resultados falsos negativos, el punto de corte de una prueba debe establecerse en un punto que se maximice la sensibilidad si un resultado falso negativo es completamente indeseable<sup>30</sup>. Esto sería lo ideal al detectar queratocono subclínico en candidatos a cirugía refractiva. En este escenario las consecuencias de no diagnosticar la condición serían deletéreas puesto que pueden llevar a ectasia corneal progresiva posterior al procedimiento refractivo con todas las implicaciones posteriores que esto conlleva como el compromiso de la visión y la

necesidad de otros procedimientos incluyendo al trasplante de córnea. Por el contrario, un resultado falso positivo, en este caso, llevaría a evaluaciones clínicas más profundas, seguimiento médico, y a lo sumo al cancelamiento del procedimiento refractivo, sin las consecuencias que éste podría traer para la salud visual<sup>30</sup>.

Una alternativa para escoger el mejor punto de corte es la elaboración de una curva ROC basada en la información disponible de sensibilidad y especificidad en cada punto de corte. La curva grafica la sensibilidad (o proporción de verdaderos positivos) en el eje vertical, contra la proporción de falsos positivos (1-especificidad) en el eje horizontal. En ambos ejes se grafica la probabilidad de 0 a 1. Si una prueba tiene alta sensibilidad y especificidad, la curva ROC tenderá hacia la esquina superior izquierda ya que altas tasas de verdaderos positivos están asociadas a bajas tasas de falsos positivos. En estos casos a medida que se incrementa progresivamente la sensibilidad (p.ej. cuando se baja el punto de corte) hay poca pérdida de especificidad hasta que se alcancen altos niveles de sensibilidad. Por lo tanto, la curva ROC muestra cuan severo es el intercambio entre sensibilidad y especificidad para una prueba, y puede ser utilizada para ayudar a decidir dónde se debe ubicar el mejor punto de corte. Generalmente el mejor punto de corte esta ubicado en o cerca al “hombro” de la curva ROC, a menos que existan razones clínicas para minimizar la tasa de falsos negativos o falsos positivos<sup>31</sup>. El área bajo la curva ROC es una buena manera de comparar el desempeño de diferentes pruebas diagnósticas. Las pruebas con mayores áreas bajo la curva tienen mayor sensibilidad y especificidad, por lo tanto, tienen mayor poder discriminatorio<sup>32</sup>. Este fue el abordaje utilizado para determinar los mejores puntos de corte para el grupo de estudio, siempre favoreciendo la sensibilidad.

Estudios previos<sup>20</sup> han demostrado que un AER mayor de 0.5122 puede ser utilizado como índice diagnóstico de queratocono. Sin embargo, en este estudio se encontró una sensibilidad de 77.7% para esta discriminación. Esto es una cifra mucho menor que la reportada de 92.2% para este punto de corte (Tabla 4). La elevación posterior con punto de corte en 40µm obtuvo la mayor sensibilidad de 87.5% y especificidad de 97.8% para discriminar queratoconos y sospechosos de queratocono de pacientes normales. Esta cifra fue mucho mayor que la reportada por Fam<sup>20</sup> (sensibilidad 57.7% y especificidad 89.8%). Estos dos índices demostraron en el grupo de estudio la mayor área bajo la curva ROC al discriminar queratoconos y sospechosos de queratocono de normales.

En general el comportamiento de todos los índices fue muy bueno para discriminar pacientes de queratocono de normales en relación al área bajo la curva ROC (Tabla 3), sin diferencia estadísticamente significativa entre ellas. Esto refleja que las pruebas analizadas con las plataformas tecnológicas son confiables al momento de estudiar pacientes verdaderamente enfermos y verdaderamente sanos. Al comparar queratoconos y sospechosos de queratocono contra normales el desempeño de las pruebas en relación al área bajo la curva también fue muy bueno. El PPK y el KISA% calculado con el Keratron Scout™ tuvieron las menores áreas bajo la curva. Sin embargo, toda área bajo la curva mayor a 0.75 es considerada como aceptable. Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre las áreas bajo la curva de los índices para esta comparación.

Al comparar sospechosos de queratocono con normales, el AER, el criterio de Roush y la elevación posterior presentaron la mayor área sobre la curva ROC. El KISA% con el Keratron tuvo el peor desempeño en área bajo la curva. Al analizar el intervalo de confianza de este índice se puede observar incluso que este cae por debajo de 0.75 lo cual nos indica que la prueba no tiene un buen desempeño. Sin embargo, con los puntos de corte publicados, la elevación posterior tuvo la

mejor sensibilidad (78.9%) y especificidad (97.8%). Esta comparación es de gran utilidad pues se está eliminando un posible “sesgo” inducido por los queratoconos, los cuales podrían desplazar los valores un poco más hacia arriba. Sería de gran utilidad tener la opción que el equipo Orbscan IIz vinculara en su software el cálculo automático de estos índices, pues en la actualidad se deben realizar manualmente. Esto podría favorecer la presencia de errores operador-dependiente. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el área bajo la curva entre los diferentes índices para esta comparación.

Independientemente de la plataforma utilizada el KISA% con un punto de corte en 60% presentó las menores sensibilidades 44.2% con el Orbscan IIz, 38.5% con el Keratron Scout y 40.4% con el Galilei a la hora de discriminar sospechosos de queratocono de normales. Los criterios de selección de este estudio fueron muy similares a los utilizados en el estudio de elaboración del KISA%.

Al comparar queratoconos y sospechosos de queratocono con normales (Tabla 4), el PPK del Keratron Scout también mostró una baja sensibilidad de 65.2%, aun con los nuevos puntos de corte propuestos (Tabla 5). Se considera como una posible explicación a esto el hecho que el Keratron únicamente utiliza el principio de reflexión (Discos de Plácido) y no se correlaciona con los mapas de elevación como lo hacen las otras plataformas.

El Galilei fue recientemente introducido con la ventaja de incorporar dos cámaras Scheimpflug para compensar cualquier error relacionado con la rotación y descentración. El KPI es automáticamente calculado por este sistema. Sin embargo este complejo índice presentó un desempeño moderado en el estudio. Al discriminar queratocono y sospechosos de queratocono de normales, con los puntos de corte recomendados por el fabricante de 23%, la sensibilidad fue de 65.2% y la especificidad de 100%. Con los nuevos puntos de corte de 8.6% estos valores incrementaron a 81.3% y 88.9% respectivamente para esta discriminación.

Al diferenciar sospechosos de queratocono de normales utilizando los puntos de corte recomendados, la sensibilidad fue de 42.3% y la especificidad de 100%. Adicionalmente, hubo que excluir 12 pacientes con queratocono del estudio debido a que no se pudo obtener datos confiables en las mediciones de los discos de plácido con el Galilei. Esto puede estar relacionado con el hecho que los discos de Plácido son proyectados desde una superficie plana y, debido a la alta diferencia en las mediciones queratométricas presentes en los pacientes con queratocono, no era posible obtener un foco adecuado en todas las miras.

Puesto que el examen ideal en este escenario sería uno con una alta sensibilidad para detectar queratocono y sospechosos de queratocono, se determinaron cuáles serían los puntos de corte que mostrarán la más alta sensibilidad para estos índices (Tabla 5). El AER con un punto de corte de 0.166 mostraría una sensibilidad del 100% para diagnosticar sospechosos de queratocono y queratocono. Dicho de otra manera, si tenemos un valor de AER menor a 0.166 ese paciente puede ser llevado a cirugía refractiva con total seguridad que no va a presentar un queratocono. De otro modo, si encontramos un AER mayor a 0.4348 ese paciente no debe ser llevado a cirugía refractiva, dado que este valor nos da una especificidad del 100%. Sin embargo, con una alta sensibilidad es posible que se dejen de operar algunos pacientes sanos. Si se utiliza el punto de corte propuesto de 0.3080, aquellos pacientes que se encuentren entre 0,166 y 0,3080 tienen un 1% de probabilidad de ser un queratocono o sospechoso de queratocono, es decir, pueden ser falsos negativos. Es precisamente este grupo de pacientes los cuales no se deben someter a cirugía refractiva. Por lo tanto si se encuentra un AER entre estos valores se debe reforzar el examen clínico sobre estos pacientes para asegurarse que no se vaya a cometer el error de operarlo. También se puede utilizar una prueba en serie como el criterio de roush.

Si se encuentra un paciente con un AER entre 0,3080 y 0,4348, existe una probabilidad del 12% de encontrar un paciente sospechoso de enfermedad. Se debe reforzar aun mas clínica para analizar estos pacientes y se propone aplicar una prueba en serie para analizar aquellos pacientes que se encuentren con un valor de AER entre 0,166 y 0,4348. El criterio de roush presentó la segunda mejor área bajo la curva para esta misma discriminación. Si se aplica a estos pacientes el punto de corte en 52, que es el punto de corte necesario para una sensibilidad del 100%, aquellos pacientes con un ROUSH menor a 52 pueden ser llevados a cirugía, aquellos con un Roush mayor a 52 no deben ser operados ( ver flujograma FIGURA 6).

## 7. CONCLUSIONES

En el contexto de una consulta oftalmológica es de vital importancia la implementación de recursos tecnológicos de última tecnología como instrumentos de apoyo al examen clínico minucioso. La cirugía refractiva es un procedimiento con mucha acogida dentro de la población general debido a el alto impacto que tiene en la calidad de vida de las personas. A medida que transcurren los años ha sido posible perfeccionar los resultados obtenidos gracias a las investigaciones enfocadas en este tema.

En el presente estudio observamos que todos los equipos implementados tienen un buen desempeño a la hora de diagnosticar pacientes con queratocono y pacientes normales. Sin embargo no existe a la fecha un equipo que nos permita diagnosticar con total seguridad aquellos pacientes con queratocono frustrado o incipiente con el fin de descartarlos para cirugía refractiva corneal. Debido a esto es que se han propuesto en la literatura médica una gran variedad de índices topográficos que puedan ayudar a esta discriminación. Algunos de ellos están vinculados al software de los diversos topógrafos. Otros requieren de cálculos manuales dispendiosos y susceptibles de error humano. Gracias a esto podemos concluir:

La sensibilidad y especificidad de los índices topográficos es muy variable entre los estudios publicados.

Con los puntos de corte publicados hasta la fecha en todos los índices la sensibilidad no es buena, es decir, se pueden filtrar personas con queratocono para cirugía refractiva

En general todos los índices son buenos para discriminar entre queratoconos y normales basados en area bajo la curva

Encontramos que al discriminar queratoconos y sospechosos de queratocono de pacientes normales con los puntos de corte publicados en la literatura, todos los índices son buenos para clasificar pacientes como normales (especificidad de 100%). Al momento de clasificarlos como queratoconos o sospechosos, las sensibilidades son muy bajas. Esto no coincide con lo publicado en la literatura. Esta misma tendencia se observa al discriminar sospechosos de normales.

Por este motivo fue necesario plantear nuevos puntos de corte buscando aumentar la sensibilidad de los índices a la hora de diagnosticar pacientes enfermos y sospechosos de queratocono. De esta manera se disminuyeron los puntos de corte respecto a los publicados y se obtuvieron buenas sensibilidades. Entre los diversos índices, los que obtuvieron mejor sensibilidad fueron el AER, el criterio de Roush, y la elevación posterior.

Se propone un AER con un nuevo punto de corte en 0,3080 para discriminar queratocono y sospechosos de queratocono de normales con una sensibilidad del 99%.

En los pacientes que se presenta duda sobre operar o no, se puede realizar una prueba en serie.

El criterio de Roush <52 ayuda a resolver esta duda.

Sería ideal incluir los cálculos del AER, el Roush y la elevación posterior automáticamente en el Orbscan IIz.

El Galilei es un equipo técnicamente difícil para la toma en queratoconos avanzados por mala calidad en anillos de Plácido.

El Keratron Scout tiene un pobre desempeño para discriminar sospechosos de queratocono y queratoconos de sanos

Resulta importante realizar un estudio de validación aplicando estos índices.

## 8. FIGURAS

**FIGURA 1. Signo de Munson**



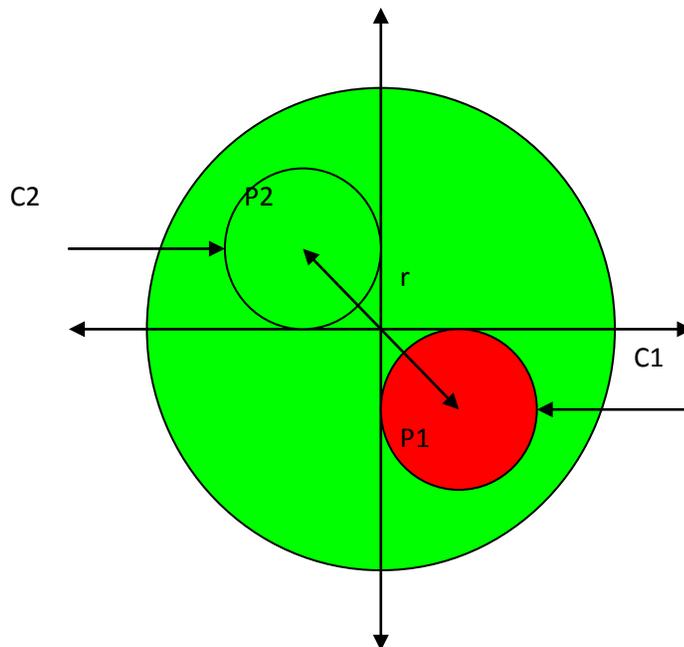
**FIGURA 2. Signo de Munson**



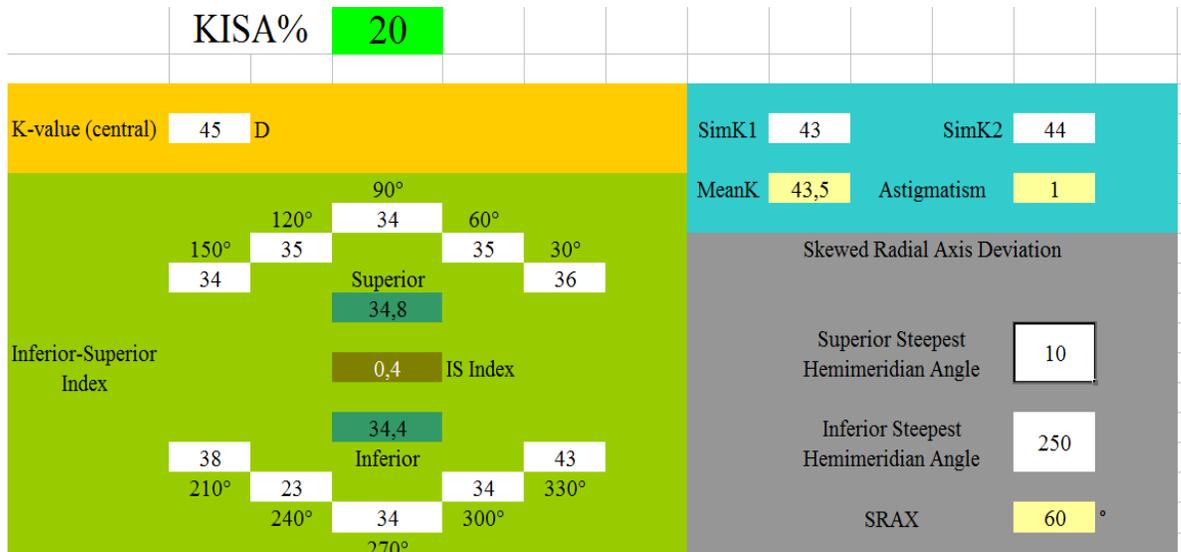
**FIGURA 3. Signo de Rizzuti**



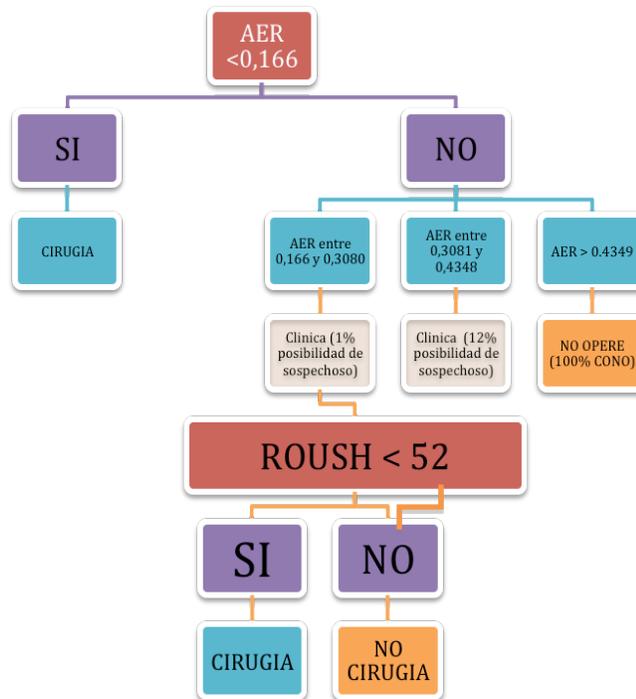
**FIGURA 4. Mapa para la elaboración del CLMI**



**FIGURA 5. CALCULADOR DE KISA% (Con permiso de German Figueroa MD)**



**FIGURA 6: FLUJOGRAMA PARA EL AER**



## 9. TABLAS

**TABLA 1: CRITERIOS DE SELECCIÓN**

<p style="text-align: center;"><b>Grupo A</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Queratocono</b></p> <p style="text-align: center;">(Al menos 3 de los siguientes, debe incluir numeral 1)</p>	<p style="text-align: center;"><b>Grupo B</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Sospechoso de Queratocono</b></p> <p style="text-align: center;">(al menos 2 de los siguientes, nunca numeral 1 del Grupo A)</p>	<p style="text-align: center;"><b>Grupo C</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Normales</b></p> <p style="text-align: center;">(todos los siguientes)</p>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Presencia de uno o mas de los siguientes signos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cicatriz corneal</li> <li>• Estrías de Vogt</li> <li>• Anillo de Fleischer</li> <li>• Protrusión corneal (Signo de Munson)</li> </ul> </li> <li>2. Paquimetría &lt;480 <math>\mu\text{m}</math></li> <li>3. AVCC &lt; 20/20</li> <li>4. Queratometría más plana &gt;47 D</li> <li>5. Sombras en tijera en la retinoscopía</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Queratocono en el ojo contralateral</li> <li>2. Historia familiar de queratocono</li> <li>3. Paquimetría &lt; 480 <math>\mu\text{m}</math></li> <li>4. AVCC &lt; 20/20</li> <li>5. Queratometría más plana &gt; 45 D</li> <li>6. Sombras en tijera en la retinoscopía</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. AVCC 20/20 o mejor</li> <li>2. Paquimetría &gt;500 <math>\mu\text{m}</math></li> <li>3. Queratometría más plana &lt; 45 D</li> <li>4. No cumplir con características del grupo A o B</li> </ol>

**TABLA 2: Características de los tres grupos estudiados\***

GRUPO DE PACIENTES				
Características (mediana o recorrido intercuartil)	Grupo A: Queratocono (n = 60 ojos)	Grupo B: Sospechoso de queratocono (n = 52 ojos)	Grupo C: Normales (n = 45 ojos)	Valor p**
<b>Masculino</b>	21 pacientes, 34 ojos	12 pacientes, 21 ojos	12 pacientes, 24 ojos	0.204
<b>Femenino</b>	18 pacientes, 26 ojos	20 pacientes, 31 ojos	11 pacientes, 21 ojos	0.204
<b>Edad (años)</b>	28 (21, 36)	26 (20.5, 36.5)	25 (23, 31)	0.283
<b>Paquimetría (µm)</b>	475 (449, 498.5)	482 (465, 504)	552 (534, 564)	<0.001
<b>Meridiano plano (D)</b>	45.1 (43.5, 47.6)	43.5 (42.0, 45.0)	43.0 (42.5, 44.5)	<0.001
<b>Esfera (D)</b>	-1.25 (-2.63, 0.0)	-0.25 (-2.50, 0.0)	0.25 (-0.25, 0.50)	<0.001
<b>Cilindro (D)</b>	-3.00 (-4.12, -1.75)	-2.00 (-3.00, -1.25)	0.0 (-0.25, 0.0)	<0.001
<b>LogMAR</b>	0.30 (0.18, 0.44)	0.10 (0.10, 0.18)	0.0 (0.0, 0.0)	<0.001
<b>AER</b>	0.896 (0.710, 1.234)	0.639 (0.425, 0.812)	0.261 (0.215, 0.321)	<0.001
<b>Elevación posterior (µm)</b>	85 (62, 109.5)	52 (40.5, 72)	25 (21, 31)	<0.001
<b>PPK (%)</b>	99.5 (75.5, 100)	8.1 (1.7, 86.8)	1.0 (0.5, 2.2)	<0.001
<b>KPI</b>	59.7 (37.7, 100)	17.3 (4.5, 41.0)	0.0 (0.0, 4.2)	<0.001
<b>Roush</b>	152 (114.5, 191.5)	109 (84, 135)	57 (45, 66)	<0.001
<b>KISA% Orbscan™</b>	2951 (153, 12750)	48.2 (10.6, 206.9)	5.2 (1.9, 8.7)	<0.001

<b>KISA% Galilei™</b>	1869 (144.9, 14984)	34.5 (10.6, 157.6)	3.0 (1.2, 10.3)	<0.001
<b>KISA% Keratron™</b>	981 (109, 8041)	25.7 (4.70, 181.9)	4.1 (1.5, 8.7)	<0.001

\* Entre paréntesis recorrido intercuartil (RIQ) a menos que indique lo contrario

\*\* Hallado por medio de la prueba de igualdad de la mediana

**TABLA 3. AREAS BAJO LA CURVA ROC**

AREA BAJO LA CURVA ROC (IC 95%)			
Indices	(Queratocono + Sospechosos vs normales)	Sospechosos Queratocono vs normales	Queratocono vs normales
AER	0.977 (0.957, 0.997)	0.956 (0.916, 0.996)	0.994 (0.987, 1.000)
Elevación posterior	0.952 (0.920, 0.984)	0.905 (0.840, 0.970)	0.993 (0.983, 1.000)
PPK	0.887 (0.838, 0.936)	0.797 (0.709, 0.885)	0.966 (0.931, 1.000)
KPI	0.903 (0.859, 0.947)	0.833 (0.755, 0.911)	0.963 (0.928, 0.998)
Roush	0.949 (0.915, 0.983)	0.933 (0.884, 0.981)	0.963 (0.918, 1.000)
KISA% Orbscan™	0.923 (0.883, 0.936)	0.862 (0.789, 0.935)	0.977 (0.945, 1.000)

KISA% Galilei™	0.928 (0.890, 0.966)	0.872 (0.803, 0.941)	0.977 (0.947, 1.000)
KISA% Keratron™	0.866 (0.812, 0.921)	0.744 (0.644, 0.843)	0.972 (0.941, 1.000)
Valor p	<0.001	<0.001	0.331

**TABLA 4: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD CON LOS PUNTOS DE CORTE ACTUALES:**

Indice	Punto de corte	(Queratocono + sospechoso) vs normales		Sospechoso vs normales		Queratocono vs normales	
		Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
AER	0.5122	77.7%	100%	63.5%	100%	90.0%	100%
Elevación posterior	40	87.5%	97.8%	76.9%	97.8%	96.7%	97.8%
PPK	20	66.1%	100%	40.4%	100%	90.0%	100%
Roush	100	76.8%	100%	65.4%	100%	86.7%	100%
KPI	23	65.2%	100%	42.3%	100%	86.7%	100%
	30	60.7%	100%	36.5%	100%	81.7%	100%
KISA% Orbscan™	60	67.0%	100%	44.2%	100%	86.7%	100%
	100	59.8%	100%	32.7%	100%	83.3%	100%
KISA% Galilei™	60	64.3%	100%	40.4%	100%	86.7%	100%

	100	57.1%	100%	34.6%	100%	78.3%	100%
KISA% Keratron™	60	65.2%	100%	38.5%	100%	88.3%	100%
	100	54.5%	100%	28.9%	100%	76.7%	100%

**TABLA 5: MEJORES PUNTOS DE CORTE PROPUESTOS PARA QUERATOCONOS Y SOSPECHOSOS DE QUERATOCONO VERSUS NORMALES**

Indice	Punto de Corte			Valor requerido para sensibilidad de 100%	Valor requerido para especificidad de 100%
	Valor	Sensibilidad	Especificidad		
AER	0.3080	99.1%	62.2%	<0.1666	>0.4348
Elevación posterior	34	92.0%	88.9%	<17	>45
PPK	2.4	81.3%	82.2%	<0.4	>7.6
Roush	70	92.9%	86.7%	<52	>95.6
KPI	8.6	81.3%	88.9%	<0.2	>21.3
KISA % Orbscan™	10.1	87.5%	86.7%	<0.67	>20.7
KISA% Galilei™	5.2	95.5%	62.2%	<0.3	>23.5

KISA % Keratron <sup>TM</sup>	11.7	78.6%	86.7%	<0.07	>60.2
-------------------------------	------	-------	-------	-------	-------

## BIBLIOGRAFIA

---

- <sup>1</sup> Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998;42:297–319
- <sup>2</sup> Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986;101:267–73
- <sup>3</sup> Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:789–795.
- <sup>4</sup> Coyle JT. Keratoconus and eye rubbing. *Am J Ophthalmol* 1984; 97: 527-8.
- <sup>5</sup> Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN: The Dundee university Scottish Keratoconus Study: demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye* 2008; 22:534-41
- <sup>6</sup> Merayo-Llodes J, Galarreta DJ, Lema I, et al. Genética del queratocono: marcadores actuales. En: Albertazzi, Roberto (ed) *Queratocono: pautas para su diagnóstico y tratamiento*. Buenos aires: Ediciones científicas argentinas para la keratoconus Society, 2010. p 18.
- <sup>7</sup> Hestnes A, Sand T, Fostad K. Ocular findings in Down's Syndrome. *J Ment Defic Res* 1991; 35: 194-203.
- <sup>8</sup> Damji KF, Sohocki MM, Khan R, et al. Leber's Congenital amaurosis with anterior keratoconus in Pakistani families is caused by the Trp278X mutation in the AIPL1 gene on 17p. *Can J Ophthalmol* 2001; 36:252-9.
- <sup>9</sup> McDermott ML, Holladay J, Lui D, et al. Corneal topography in Ehlers-Danlos síndrome. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24: 1212-5.
- <sup>10</sup> Rabinowitz YS, Maumenee IH, Lundergan MK, et al. Molecular genetic analysis in autosomal dominant keratoconus. *Cornea* 1992; 11: 302-8.
- <sup>11</sup> Waring GO III. Nomenclature for keratoconus suspects. *Refractive & Corneal surgery* 1993; 9: 219-222.

- 
- <sup>12</sup> Feder RS. Noninflammatory ectatic disorders. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ (eds.) *Cornea and external disease: clinical diagnosis and management*. St Louis: Mosby, 1997, p. 1091-1106.
- <sup>13</sup> Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg* 1995; 11:371-379.
- <sup>14</sup> Randleman JB. Postlaser in-situ keratomileusis ectasia, current understanding and future direction. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17:406-412
- <sup>15</sup> Malecaze F, Couillet J, Calvas P, Fournié P, Arné JL, Brodaty C. Corneal ectasia after photorefractive keratectomy for low myopia. *Ophthalmology*. 2006 May;113(5):742-6.
- <sup>16</sup> Rabinowitz YS, Yang H, Akkina J et al. Videokeratography of normal human corneas. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 610-616.
- <sup>17</sup> Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA % index: A quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing Keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:1327-35.
- <sup>18</sup> O'Brart DPS, Saunders DC, Corbett MC, Rosen ES. The corneal topography of keratoconus. *Eur J Implant Refract Surg* 1995; 7:20-30.
- <sup>19</sup> Hubbe RE, Foulks GN. The effect of poor fixation on computer-assisted topographic corneal analysis. *Ophthalmology* 1994; 101:1745-8.
- <sup>20</sup> Fam H-B, Lim K-L. Corneal elevation indices in normal and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:1281-7.
- <sup>21</sup> Rao SN, Raviv T, Majmudar PA, Epstein RA. Role of Orbscan II in screening keratoconus suspects before refractive corneal surgery. *Ophthalmology* 2002; 109:1642-6.
- <sup>22</sup> Cairns G, McGhee CN. Orbscan computerized topography: attributes, applications, and limitations. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:205-20.
- <sup>23</sup> Wilson SE. Cautions regarding measurements of the posterior corneal curvature. *J Cataract Refract Surg* 2000; 107:1223.

- 
- <sup>24</sup> Lim L, Wei RH, Chan WK, Tan DTH. Evaluations of keratoconus in Asians: role of Orbscan II and Tomey TMS-2 corneal topography. *Am J Ophthalmol* 2007; 143:390-400.
- <sup>25</sup> Mertens EL, Gulani AC, Karpecki P. Corneal ectasia post-Lasik: The Orbscan advantage. In: Agarwal S, Agarwal A, Agarwal A (ed). *Dr Agarwal's Textbook on corneal topography*. New Delhi, Jaypee Publications, 1 ed, 2006).
- <sup>26</sup> Mahmoud AM, Roberts CJ, Lembach RG, et al. CLMI the cone location and magnitude index. *Cornea* 2008; 27:480-7.
- <sup>27</sup> Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA % index: A quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing Keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:1327-35.
- <sup>28</sup> Klyce SD, Smolek MK, Maeda N. Keratoconus detection with the KISA% method-another view. *J Cataract Refract Surg* 2000; 26:472-3.
- <sup>29</sup> Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 2749-57
- <sup>30</sup> Barker DJP, Cooper C, Rose G. *Epidemiology in medical practice*. Fifth edition. Philadelphia, Churchill Livingstone, 5 ed, 1995:135
- <sup>31</sup> *Clinical epidemiology: The essentials*. In: Fletcher RW, Fletcher SW. Philadelphia, Williams and Wilkins, 4 ed, 2005: 39-40
- <sup>32</sup> Stommel M, Wills CE. *Clinical research*. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2004:218-22