

CAMBIOS CORNEALES TRAS LA INSERCIÓN DE SEGMENTOS DE ANILLOS INTRAESTROMALES EN PACIENTES CON QUERATOCONO



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE MADRID**

**Universidad Autónoma de Madrid
FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS DOCTORAL
NICOLÁS ALEJANDRE ALBA
Madrid. 2018**



**CAMBIOS CORNEALES TRAS LA INSERCIÓN
DE SEGMENTOS DE ANILLOS INTRAESTROMALES
EN PACIENTES CON QUERATOCONO**



**Universidad Autónoma de Madrid
FACULTAD DE MEDICINA**

**Memoria presentada por
NICOLÁS ALEJANDRE ALBA**
para optar al Grado de Doctor
por la Universidad Autónoma de Madrid
Madrid. 2018

CAMBIOS CORNEALES TRAS LA INSERCIÓN DE SEGMENTOS DE ANILLOS INTRAESTROMALES EN PACIENTES CON QUERATOCONO

Nicolás Alejandro Alba

Dirigida por:

Ignacio Jiménez-Alfaro Morote

Susana Marcos Celestino



Ignacio Jiménez-Alfaro Morote

y

Susana Marcos Celestino

CERTIFICAN

Que la presente memoria de Tesis titulada “Cambios corneales tras la inserción de segmentos de anillos intraestromales en pacientes con queratocono” ha sido realizada bajo nuestra dirección por D. Nicolás Alejandro Alba desde el año 2014 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario Fundación Jiménez-Díaz y en el Instituto de Óptica “Daza Valdés” del Centro Superior de Investigaciones Científicas, para optar al grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid. Hacemos constar que la citada Tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación.

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en

Madrid, 2018

Ignacio Jiménez-Alfaro Morote

Profesor titular

Susana Marcos Celestino

Profesora de Investigación del CSIC



AGRADECIMIENTOS

A María, Julia y Hugo, por todo.

A mis Padres, por todo el esfuerzo, los desvelos, por no conformarse, por pensar distinto.

A Guillermo, por su cariño, por ser un aventurero, por no respetar fronteras, por querer a sus sobrinos.

A la, porque crecer a su lado es recibir cariño sin límite, por estar hecho de una pasta de la que ya no se fabrican las personas, por haber intentado cambiar la historia y no haberle parecido un proyecto menor tener una familia. A la Abuelita por su amor incondicional.

A Isidoro y Pilar, por quererme tanto y darme un Pueblo.

A Rafa, por el Rock, por sus historias de superhéroes y por el Capitan de Cristal. A Mila por cuidarme y quererme, y por cantarlo.

A Miguel, y Mari por su ejemplo en muchos aspectos (y por sus bases de datos).

A Fernando por salvar una tesis que administrativamente no tenía remedio.

A Alejandro y Raquel, por optimistas, por querer a sus sobrinos, por enseñarme tantas cosas.

A Íñigo, porque nadie se espera a los 29 años que va a encontrarse con un hermano mayor.

A Susana, hay que haber pasado por su laboratorio: para saber lo que es la Investigación, el siempre ser capaz de trabajar más, el perseguir un proyecto imposible y convertirlo en realidad, el soñar curar la presbicia y a la vez corregir 5 veces un póster de ARVO.

A Pablo, porque esta tesis también es suya, porque su ilusión y empuje abren puertas por doquier .

A Sergio, por llenar la pizarra de fórmulas y conseguir que yo me enterara.

A Blanca, por su ilusión, por ser maestra de maestros.

A Mayte, por ser la mejor compañera que se puede tener y por ser mi amiga.

A Pedro, por hacerse adulto junto a mi, por lo que hemos pasado, por lo que vamos a pasar y por ser mi amigo.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	11
MOTIVACIÓN	23
I. INTRODUCCIÓN	27
I.1. QUERATOCONO	29
I.1.1. DEFINICIÓN E HISTORIA	29
I.1.2. EPIDEMIOLOGÍA	29
I.1.3. ASOCIACIONES SISTÉMICAS	30
I.1.4. ASOCIACIONES OCULARES	30
I.1.5. ETIOLOGÍA	31
I.1.6. GENÉTICA	31
I.1.7. BIOQUÍMICA	32
I.1.8. BIOMECÁNICA	32
I.1.9. CAMBIOS HISTOLÓGICOS	32
I.1.10. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	33
I.1.11. TRATAMIENTO	35
I.2. TÉCNICAS DE IMAGEN CUANTITATIVAS EN QUERATOCONO	36
I.2.1. TOPOGRAFÍA CORNEAL ANTERIOR (PLACIDO-DISK, ELEVATION-BASED)	36
I.2.1.1. Conceptos	36
I.2.1.2. Topografía en queratocono	37
I.2.2. TOMOGRAFÍA	39
I.2.2.1. Cámara Scheimpflug	40
I.2.2.1.1. Imagen de Scheimpflug en el Queratocono	41
I.2.2.2. Optical Coherence Tomography (OCT)	42
I.2.2.2.1. OCT en queratocono	43
I.3. ABERRACIONES ÓPTICAS	44
I.3.1. ESTADO DEL ARTE	46
I.3.2. ABERRACIONES Y QUERATOCONO	47
I.4. SEGMENTOS INTRAESTROMALES	49
I.4.1. INTRODUCCIÓN	49
I.4.2. TIPOS	50
I.4.3. MECANISMO DE ACCIÓN	51
I.4.4. NOMOGRAMAS	52
I.4.5. RESULTADOS	53
I.4.6. COMPLICACIONES	53
I.5. PREGUNTAS QUE INTENTA CONTESTAR ESTA TESIS	54
I.6. OBJETIVOS	55
I.7. HIPÓTESIS	55
2. MATERIAL AND METHODS/MATERIAL Y MÉTODOS	57
2.1. DESCRIPTION OF THE STUDY / DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	59
2.1.1. DESIGN / DISEÑO	59
2.1.2. INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA / CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	59
2.2.3. FOLLOW-UP / SEGUIMIENTO	59
2.2. SURGICAL TECHNIQUE AND POSTOPERATIVE TREATMENT / TÉCNICA QUIRÚRGICA Y TRATAMIENTO POSTOPERATORIO	60
2.2.1. MANUAL TECHNIQUE / TÉCNICA MANUAL	60
2.2.2. LASER TECHNIQUE / TÉCNICA LÁSER	61

2.3. NOMOGRAM / NOMOGRAMA	62
2.3.1. LOCATION OF THE INCISION / LOCALIZACIÓN DE LA INCISIÓN	62
2.3.2. DIAMETER OF THE SEGMENTS / DIÁMETRO DE LOS SEGMENTOS	62
2.3.3. NUMBER OF SEGMENTS / NÚMERO DE SEGMENTOS	62
2.3.4. ARC, WIDTH AND LOCATION OF THE SEGMENTS / ARCO, GROSOR Y LOCALIZACIÓN DE LOS SEGMENTOS	62
2.4. PROFILOMETRY / PROFILOMETRÍA	63
2.4.1. NON-CONTACT PROFILOMETRY	63
2.5. SCHEIMPFLUG STUDY / ESTUDIO CON SCHEIMPFLUG	65
2.6. OCT STUDY / ESTUDIO CON OCT	68
2.6.1. OCT: PRINCIPLE	68
2.6.2. OCT: SETUP	68
2.6.3. OCT: IMAGE PROCESSING	68
2.6.4. OCT-BASED CORNEAL ABERROMETRY	71
2.6.5. PROTOCOL OF MEASUREMENTS	71
2.7. LRT STUDY / ESTUDIO CON TRAZADO DE RAYOS	72
2.7.1. LRT: BASIC CONCEPTS	72
2.7.2. LRT: SETUP	72
2.7.3. LRT: ANALYSIS SOFTWARE	73
2.7.4. PROTOCOL OF MEASUREMENTS	73
2.8. OPTICAL QUALITY METRICS / MÉTRICAS DE CALIDAD ÓPTICA	73
2.9. VISUAL ACUITY MEASUREMENT / MEDIDA DE LA AGUDEZA VISUAL	75
2.10. STATISTICAL ANALYSIS / ANÁLISIS ESTADÍSTICO	76
3. RESULTS / RESULTADOS	79
3.1 PROSPECTIVE LABORATORY STUDY WITH THE CUSTOM-MADE FOURIER DOMAIN ANTERIOR SEGMENT OCT AND CUSTOM MADE LASER RAY TRACING DEVICE	81
3.1.1. ANTERIOR SEGMENT SPECTRAL DOMAIN OCT-BASED CORNEAL TOMOGRAPHY AND TOPOGRAPHY	82
3.1.1.1. Anterior surface	82
3.1.1.2. Posterior surface	83
3.1.1.3. Thickness and volume changes	84
3.1.2. ABERROMETRY	84
3.2. PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY IN CLINICAL PRACTICE (SCHEIMPFLUG BASED)	86
3.2.1. GLOBAL RESULTS / RESULTADOS GLOBALES	86
3.2.1.1. Sample	86
3.2.1.2. Surgery	86
3.2.1.3. Changes with surgery	87
Geometry of the anterior surface	88
Aberrometry	89
Refraction	89
3.2.2. GROUP RESULTS / RESULTADOS POR GRUPOS	90
3.2.2.1. 5 mm-optical zone ICRS	90
3.2.2.1.1. Single 160° segment	90
Preoperative Characteristics	90
Geometrical changes in the anterior surface	90
Aberrometric changes of the entire cornea	91
Refractive changes	91

3.2.2.1.2. Two symmetrical 160° segments	92
Preoperative Characteristics	92
Geometrical changes in the anterior surface	92
Aberrometric changes of the entire cornea	93
Refractive changes	93
3.2.2.1.3. Single 210° segment	94
Preoperative Characteristics	94
Geometrical changes in the anterior surface	94
Aberrometric changes of the entire cornea	95
Refractive changes	96
3.2.2.2. 6 mm-optical zone ICRS	96
3.2.2.2.1. Two symmetrical 120° segments	96
Preoperative Characteristics	96
Geometrical changes in the anterior surface	97
Aberrometric changes of the entire cornea	98
Refractive changes	98
3.2.2.2.2. Single 150° segment	99
Preoperative Characteristics	99
Geometrical changes in the anterior surface	99
Aberrometric changes of the entire cornea	100
Refractive changes	101
3.2.2.2.3. Two asymmetrical segments with a 150° inferior segment and 90° superior segment	101
Preoperative Characteristics	101
Geometrical changes in the anterior surface	102
Aberrometric changes of the entire cornea	103
Refractive changes	103
3.2.2.2.4. Single 210° segment	104
Preoperative Characteristics	104
Geometrical changes in the anterior surface	104
Aberrometric changes of the entire cornea	105
Refractive changes	105
3.2.3. DIAMETER OF THE SEGMENTS AND ITS EFFECT ON POSTOPERATIVE OUTCOMES	106
3.2.3.1. 150° and 6 mm segments vs. 160° and 5 mm segments	106
3.2.3.2. 210°_6 mm against vs 210°_5 mm	107
3.2.4. DEPTH OF THE SEGMENTS AND ITS EFFECT ON POSTOPERATIVE OUTCOMES	107
3.2.5. EFFECT OF THE WIDTH OF THE SEGMENTS ON POSTOPERATIVE OUTCOMES	108
3.3. PROFILOMETRY OF THE SEGMENTS / PROFILOMETRÍA DE LOS SEGMENTOS	110
4. DISCUSSION/ DISCUSIÓN	113
4.1. CONSIDERATIONS REGARDING THE STUDY DESIGN	115
4.2. TECHNOLOGY CONSIDERATIONS	115
4.3. POPULATION CONSIDERATIONS	116
4.4. GEOMETRICAL CHANGES OF THE ANTERIOR SURFACE OF THE CORNEA	116
4.5. GEOMETRICAL CHANGES OF THE POSTERIOR SURFACE OF THE CORNEA	118
4.6. CORNEAL THICKNESS AND VOLUME CHANGES	118
4.7. ABERROMETRY	118
4.8. GROUP ANALYSIS	121
4.9. GROUP ANALYSIS OVERALL RESULTS	124
4.10. EFFECT OF THE WIDTH OF THE SEGMENTS ON POST-OPERATIVE OUTCOMES	125
4.11. THE INFLUENCE OF THE DIAMETER OF THE SEGMENTS	126
4.12. DEPTH OF THE SEGMENTS	126
5. CONCLUSIONES	129

6. RESUMEN	133
ABREVIATIONS / ABREVIATURAS	151
BIBLIOGRAFÍA	157
ANEXO 1: APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO	167
ANEXO 2: NOMOGRAMA DE KERARING	171
ANEXO 3: ANÁLISIS ESTADÍSTICO COMPLETO	177
ANEXO 4: PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS	213

MOTIVACIÓN

Al trabajar con pacientes con queratocono (QC), el oftalmólogo va percibiendo como ellos mismos desarrollan diversas estrategias para mejorar su visión, como cambiar la posición de su cabeza para fijar la mirada o presionar sus globos oculares con sus dedos en un punto concreto. Y esto sucede porque la irregularidad corneal que caracteriza al queratocono convierte el sentido de la vista en un auténtico acto de adaptación.

Cuando un cirujano comienza a usar segmentos de anillo intraestromales (ICRS) para mejorar la visión de sus pacientes con QC, muchas veces se verá sorprendido al ver la elevada satisfacción de los pacientes ante pequeños cambios en sus “mapas topográficos convencionales”. Esta es la razón por la que hemos decidido avanzar en el conocimiento de lo que acontece en la córnea de estos pacientes tras la implantación de ICRS.

El conocimiento preciso de las propiedades geométricas y ópticas de la córnea, y sus cambios después de la implantación de ICRS, está actualmente limitado por la resolución axial, la profundidad de foco y el tiempo de adquisición de las diferentes técnicas de imagen. Mientras la tomografía de coherencia óptica (OCT) tiene una mayor resolución y un tiempo de adquisición más rápidos que otras técnicas de imagen del segmento anterior (*Scheimpflug*), las imágenes de OCT sufren distorsiones (“*fan distortion*”, debida al diseño del escáner, y “*optical distortion*”, producida cuando la imagen de una estructura es captada a través de otras superficies refractivas) que alteran la obtención de medidas cuantitativas. Por ello, la compensación de estas distorsiones y el desarrollo de protocolos apropiados y algoritmos de procesamiento son cruciales para obtener datos cuantitativos precisos de la geometría en 3D del segmento anterior del ojo y poder estimar sus aberraciones ópticas así como los efectos de los diferentes tratamientos. La cuantificación exacta de las aberraciones ópticas de estas córneas es un gran reto que sólo se puede lograr mediante el uso de métodos de trazados de rayos como los empleados en nuestro trabajo, tan difíciles de personalizar que a día de hoy no están disponibles comercialmente. Obviamente los prototipos experimentales no nos permiten el estudio de un gran número de pacientes, por lo que en esta investigación decidimos utilizar además los datos en bruto proporcionados por instrumentos comerciales de alta precisión, como el PentacamHR, lo que nos permite analizar un mayor número de pacientes. No obstante, en estos equipos comerciales hemos empleado un *software* de diseño óptico en lugar de uno de diseño comercial para evitar los posibles errores del fabricante, no sufrir los cambios en el software comercial y además conseguir una gran personalización del análisis.

INTRODUCCIÓN

I.1. QUERATOCONO

I.1.1. DEFINICIÓN

Queratocono es el término clínico, derivado de las palabras griegas *kerato* (córnea) y *konos* (cono), utilizado para describir una alteración sin inflamación aparente en la cual la debilidad de la córnea conduce a un adelgazamiento y protrusión progresivos. En los casos más avanzados incluso el aspecto macroscópico de la córnea es cónico¹.

En el siglo XVIII encontramos las primeras descripciones de esta enfermedad pero fue en el siglo XIX cuando se llegó a un mayor entendimiento del queratocono. John Nottingham detalló la forma cónica, la debilidad y la dificultad para lograr una correcta visión con gafas en estos pacientes. Algunos años después, William Bowmann usó un oftalmoscopio de Hellmhontz para hacer el diagnóstico e incluso describió un tratamiento quirúrgico que consistía en transformar la pupila en una hendidura vertical. En 1888 Eugene Kalt adaptó sus recién inventadas lentes de contacto para tratar a estos pacientes y por primera vez las lentes rígidas fueron empleadas para obtener una superficie refractiva más regular. Muchos años después Ramón Castroviejo realizó el primer trasplante de córnea en un paciente con queratocono en 1936².

I.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

El queratocono se inicia más frecuentemente durante la pubertad, pero existen numerosos casos de inicio antes de este periodo. Normalmente existe progresión durante un periodo de 10 a 20 años, pero tanto la velocidad como la duración de dicha progresión son extremadamente variables. La gravedad de la enfermedad al acabar la progresión varía desde un leve astigmatismo irregular hasta un adelgazamiento extremo con protrusión y cicatrización que puede requerir queratoplastia³.

El *Colaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus Study* (CLEKS) siguió la evolución de 1032 pacientes durante 8 años y encontró que la edad temprana y la mala agudeza visual corregida al inicio eran los principales factores predictivos de la velocidad de aumento de curvatura corneal⁴.

El queratocono es una enfermedad bilateral en la que solamente entre un 2 y un 4% de los casos son unilaterales, utilizando modernas técnicas de diagnóstico⁵⁻⁷.

Distintos estudios no han encontrado diferencias de incidencia o progresión en función del sexo^{8,9} pero parece que sí las hay en el tipo de síntomas: en el sexo femenino se presentan más frecuentemente síntomas de ojo seco e intolerancia a lentes de contacto¹⁰.

La cifra clásica de incidencia de 50/100000 obtenida en un estudio en población caucásica³ parece estar sobreestimada. Las cifras de incidencia varían con la localización geográfica, los criterios diagnósticos, los errores de cálculo de la prevalencia y los sesgos metodológicos como el de utilizar poblaciones con un intervalo de edad limitado. La incidencia real en las poblaciones caucásicas parece estar entre 1 y 4.5/100000¹¹⁻¹⁶ mientras que se ha descrito una incidencia de 7.6/100000 en Japón¹⁷, 20/100000 en Arabia Saudí¹⁸ y entre 19.6-32.5/100000 en indios y pakistaníes que viven en Reino Unido¹²⁻¹⁴. Harían falta estudios epidemiológicos bien diseñados y de gran tamaño para mejorar la precisión en el cálculo de incidencia.

La prevalencia descrita para QC varía entre los 2300/100000 habitantes publicada en un estudio

poblacional realizado en el centro de la India Central¹⁹ (el único criterio diagnóstico en este estudio era tener una queratometría superior a 48 dioptrías) y los 86/100000 y 30/100000 publicados en Dinamarca y Finlandia respectivamente^{15,16}. La prevalencia en indios y pakistaníes que viven en Reino Unido está por encima de 200/1000000¹²⁻¹⁴.

1.1.3.ASOCIACIÓN CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Parece demostrado que los pacientes atópicos presentan una mayor prevalencia de QC²⁰⁻²². Existe un estudio controlado que describe una prevalencia de atopía del 35% entre los pacientes con QC y del 12% en el grupo control²³. Frecuentemente los pacientes con QC refieren síntomas de picor ocular²⁴.

Distintas enfermedades inmunes como la artritis reumatoide, la colitis ulcerosa, la hepatitis autoinmune, la tiroiditis de Hashimoto, asma, alergia y el síndrome de colon irritable parecen más frecuentes entre los pacientes con QC²⁵. La incidencia de diabetes mellitus parece significativamente menor entre los pacientes con QC que en la población general²⁶. Esto apoya la teoría de que la diabetes tiene un efecto protector frente al QC. Esta protección puede deberse al aumento de los niveles de productos finales de glicosilación a nivel corneal, que producirían un cross-linking natural. Estos niveles también se elevan con el tabaco²⁷, y de hecho, su consumo, se ha propuesto como factor protector^{28,29}.

El síndrome de Down también parece estar relacionado con el QC, presentando prevalencias de entre 5.5 y 15%³⁰⁻³⁴. La prevalencia también parece estar aumentada en otros retrasos del desarrollo distintos al Síndrome de Down, en los que además podría haber un aumento en el porcentaje de casos unilaterales³⁴. Las alteraciones genéticas en estos síndromes podrían ser la causa de la aparición del QC, pero la razón de esta relación también podría ser un aumento en el hábito de frotarse los ojos, siendo el síndrome un factor de confusión. El hecho de que el hidrops aparezca con mayor frecuencia en estos pacientes³⁰⁻³⁴ podría relacionarse también con el frotamiento ocular.

Pacientes con enfermedades del tejido conectivo no inflamatorias, como el Ehler-Danlos o la osteogénesis imperfecta, también presentan mayor incidencia de QC. De hecho la prevalencia de hiperlaxitud articular en pacientes con QC parece ser tan elevada como el 50%, especialmente en la articulación de la muñeca y en las metacarpofalángicas³⁵. También parece haber mayor prevalencia de prolapso mitral, e incluso puede que presente relación con la gravedad de la afectación corneal³⁶. Por el contrario, un estudio controlado³⁷ no encontró relación estadísticamente significativa entre el prolapso de válvula mitra e hiperlaxitud articular y QC.

Existen casos publicados de la relación del síndrome de hiperlaxitud palpebral y QC. Un estudio coreano de tan solo 18 pacientes encontró una prevalencia del 17% de QC en pacientes con este síndrome³⁸. Un estudio del 2013 parece confirmar la asociación entre síndrome de hiperlaxitud palpebral, obesidad, síndrome de apnea obstructiva del sueño y QC³⁹.

1.1.4.ASOCIACIÓN CON ENFERMEDADES OCULARES

El queratocono puede aparecer en presencia de otra patología ocular sin ninguna enfermedad sistémica.

La relación entre la conjuntivitis vernal, la conjuntivitis atópica y la conjuntivitis alérgica con queratocono es muy conocida^{21,40-42}.

La retinosis pigmentaria¹ y otras enfermedades retinianas hereditarias se han descrito en asociación con queratocono⁴³⁻⁴⁵. Inversamente, el 2.6% de los pacientes con QC presenta anomalías en

el electroretinograma, y el 3.9% en los potenciales visuales evocados⁴⁶. La amaurosis congénita de Leber parece estar relacionada con el queratocono, y mutaciones en genes específicos como CRB1 y AIPL1 parecen estar implicados en esta asociación^{47,48}. La asociación de QC con otras distrofias corneales también se ha documentado. Cremona encontró 51 pacientes con queratocono y otra distrofia corneal. La distrofia de Fuchs se presentó en 27 casos (52,9%), la distrofia de la membrana basal anterior en 13 casos (25,5%) y la distrofia polimorfa posterior en 7 casos (13,8%). Se observó una combinación de distrofia de Fuchs y distrofia de membrana basal anterior con queratocono en 3 casos (5,8%). Finalmente, hubo 1 caso (2%) de QC y distrofia granular. Los estudios histopatológicos en los casos que se sometieron a queratoplastia penetrante confirmaron los diagnósticos clínicos⁴⁹.

1.1.5. ETIOLOGÍA

El frotamiento de los ojos parece ser un factor clave en el desarrollo del QC^{50,51}. Del 66% al 73% de estos pacientes refiere frotarse los ojos con frecuencia. Los microtraumas pueden ser el vínculo entre el QC y varias de las patologías asociadas. Es obvio que el picor y la irritación ocular, con el frotamiento resultante, con frecuencia están presentes en la queratoconjuntivitis vernal y atópica. El intenso masaje ocular se puede observar también en pacientes con deterioro intelectual. La estimulación mecánica de la retina producida por el frotamiento de los ojos parece ser la motivación del insistente frotamiento ocular en pacientes con baja visión y degeneración tapetoretiniana de Leber o retinopatía del prematuro⁵⁰.

Es posible que las lentes de contacto faciliten la aparición o la progresión del QC a través del microtrauma. Esta asociación se basa en estudios retrospectivos y epidemiológicos^{52,53}. Para establecer una relación de causa y efecto se necesitarían estudios prospectivos con tomografía corneal que evalúen no solamente la curvatura anterior sino también los datos paquimétricos y la topografía de la cara posterior, pues, obviamente, el uso de LDC es muy prevalente en pacientes con QC.

Aunque el microtraumatismo ocular parece ser un importante factor desencadenante, las características genéticas, bioquímicas y biomecánicas son sin duda cruciales en la etiología del QC.

1.1.6. GENÉTICA

La importancia de una contribución genética en la patogénesis del queratocono parece clara. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que hay necesidad de un desencadenante ambiental en la expresión de la enfermedad. La gran heterogeneidad fenotípica y genética hacen esta línea de investigación particularmente complicada⁵⁴. Varios estudios han demostrado una mayor concordancia de la gravedad del queratocono en gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos. Pero algunos gemelos monocigóticos muestran una discordancia significativa que destaca la importancia de la influencia ambiental⁵⁵⁻⁵⁸.

Cuando los familiares de pacientes con QC son examinados mediante topografía corneal, las alteraciones de la curvatura son más frecuentes entre ellos que en la población general. No se sabe si estos pacientes progresarían a una enfermedad clínicamente significativa. De hecho, la prevalencia de QC en parientes de primer grado se ha calculado en el 3.34%, que es hasta 68 veces la encontrada en la población general^{59,60}.

Si bien es posible que el desarrollo de algunas formas de QC esté bajo control genético directo, en la mayoría de los casos, la aparición de la enfermedad es el resultado de genotipos diversos que requieren de estímulos ambientales para producir el fenotipo característico del QC.

Las poblaciones con enfermedades oculares o sistémicas asociadas pueden tener más probabilidades

de compartir un genotipo común. La identificación de dichos grupos de estudio específicos es esencial en el estudio genético del queratocono⁶¹.

1.1.7. BIOQUÍMICA

Ciertas enzimas del epitelio corneal, como la esterasa ácida, la fosfatasa ácida, las catepsinas B y G y algunas metaloproteinasas, muestran una mayor concentración en el queratocono que en sujetos normales^{62,63}. Las enzimas antiproteolíticas, tales como la lisil-oxidasa, tienen su concentración y actividad significativamente reducidas. Además, la cantidad total de proteína parece disminuir en la enfermedad⁶⁴.

Pero los cambios en el QC tienen más causas que el simple desequilibrio enzimático. Esto puede deducirse, por ejemplo, por el hecho de que la tasa de recurrencia después de una queratoplastia penetrante es muy baja.

De hecho, varias moléculas implicadas en la señalización de la inflamación parecen estar aumentadas en esta enfermedad. La más importante de ellas sería la Interleucina-1 (IL-1). Esta molécula puede inducir la apoptosis *in vitro* de queratocitos provenientes de corneas con QC, pero no de controles normales⁶⁵. De hecho, se pueden encontrar cuatro veces más receptores de IL-1 en queratocitos de pacientes con QC que en queratocitos de corneas no normales⁶⁶. Puede que esto traduzca una mayor sensibilidad a IL-1, siendo la razón por la que el microtrauma, que libera IL-1, induzca la apoptosis de queratocitos y con ello la debilidad y el adelgazamiento del estroma⁶⁷.

Como la mayoría de estos estudios se han realizado en pacientes sometidos a queratoplastia penetrante, estos resultados pueden representar las características moleculares del queratocono avanzado en lugar del desarrollo de la enfermedad en las primeras etapas.

1.1.8. BIOMECÁNICA

Para su análisis mecánico, la córnea humana debe considerarse como un compuesto anisotrópico complejo con propiedades elásticas y viscoelásticas no lineales⁶⁸. La resistencia al cizallamiento es fisiológicamente más débil inferior y centralmente, que es la localización más frecuente del vértice del cono⁶⁹. El desencadenamiento de los fenómenos bioquímicos anteriormente debilitaría aun más dicha zona⁶⁷. Esta alteraría la estructura de las fibrillas de colágeno y conduciría a una importante inestabilidad biomecánica del tejido estromal⁷⁰. Dicha debilidad mecánica con pérdida de espesor, de rigidez, reducción del módulo elástico del tejido y reducción en el módulo de cizallamiento perpendicular a la superficie^{71, 72} ha sido corroborada en diversos estudios. Dichos cambios en la resistencia conducen a una deformidad progresiva generada por la presión intraocular⁷³.

1.1.9. CAMBIOS HISTOLÓGICOS

Se pueden encontrar alteraciones en todas las capas de una córnea afectada por QC⁷⁴.

El adelgazamiento del epitelio, probablemente como una compensación del abombamiento del estroma, se puede encontrar con bastante frecuencia⁷⁵ (Fig 1.1). Además las células superficiales aparecen agrandadas y alargadas, hallazgos que no se observan en los usuarios de lentes de contacto rígidas a largo plazo⁷⁵ (Fig 1.1).

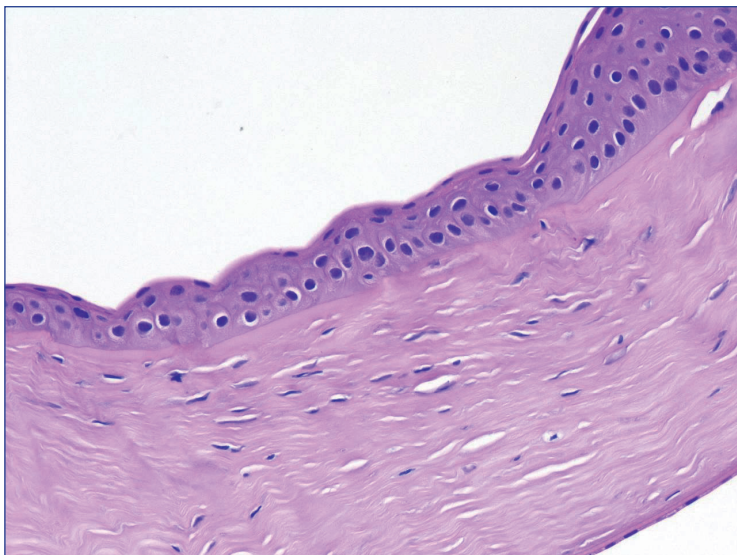


Figura 1.1. Cambios epiteliales en una cornea con queratocono. Hematoxilina eosina.

Al principio de la enfermedad hay una degeneración de las células epiteliales basales que puede ir seguida de una rotura de la membrana basal epitelial. Estas roturas pueden asociarse con un crecimiento del epitelio a través de la membrana de Bowman, formando interrupciones en forma de Z a nivel de la misma. Estas áreas con forma de Z son típicas del QC (Fig 1.1)

La fragmentación de la capa de Bowman vista con microscopía electrónica de barrido se ha descrito como específica y posiblemente como un cambio temprano de la misma⁷⁶.

Otra característica distintiva del queratocono es el anillo de Fleischer en la base del cono. Se observa como un anillo de hierro marrón tanto biomicroscópicamente como histopatológicamente. La microscopía óptica y la microscopía electrónica muestran la acumulación de partículas de ferritina dentro y entre las células epiteliales, particularmente en el epitelio basal⁷⁷.

Las fibras de colágeno estromal presentan características normales y el espaciado interfibrilar estudiado con difracción de rayos X también sigue siendo normal. Sin embargo, el número de laminillas de colágeno que se encuentran dentro del cono es menos de la mitad (41%) del número que se encuentra fuera de él^{78,79}.

Los cambios endoteliales globales, como el pleomorfismo y el polimegetismo, parecen estar relacionados con el uso de lentes de contacto a largo plazo en lugar con el QC⁸⁰. Pero localmente si puede aparecer daño endotelial. Varía desde la membranolisis celular aislada hasta la degradación de la membrana de Descemet. Este daño ocurre más en la base del cono que en el vértice y se correlaciona con la gravedad y la duración de la enfermedad⁸¹.

1.1.10. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los síntomas clásicamente comienzan en la adolescencia o en la década de los veinte, con distorsión visual progresiva y dificultad, o incluso imposibilidad, para alcanzar una buena agudeza visual corregida con gafas. Los síntomas de ojo seco, fotofobia, deslumbramiento y diplopía monocular también son muy frecuentes⁸². Aunque en las primeras etapas la agudeza visual puede ser normal, la medición de la sensibilidad al contraste normalmente se altera⁸³. En el queratocono establecido encontraremos un astigmatismo miópico irregular, con la aparición de las características “sombras en tijera” al realizar la retinoscopia¹.

El examen con lámpara de hendidura puede mostrar algunos signos típicos. En el queratocono moderado se puede observar una protuberancia corneal que generalmente es inferotemporal. En

casos muy avanzados, la protrusión corneal puede incluso alterar la forma del párpado inferior (Fig 1.2) sobre la mirada hacia abajo (signo de Munson)¹. Aunque mucho menos frecuente, el queratocono superior también es posible^{84,85}.

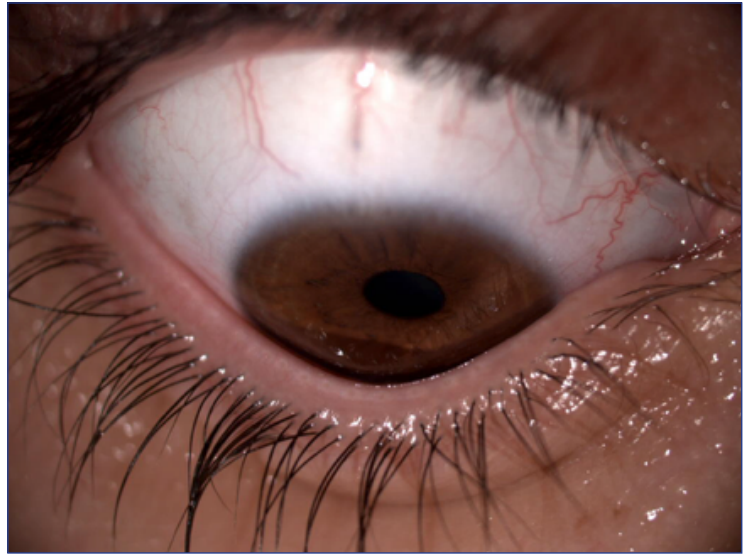


Figura 1.2. Signo de Munson.

Los nervios corneales prominentes suelen ser fácilmente visible. Las estrías de Vogt (Fig 1.3) se producen en el estroma posterior, justo por delante de la membrana de Descemet, y típicamente desaparecen cuando se aplica presión sobre el globo ocular.

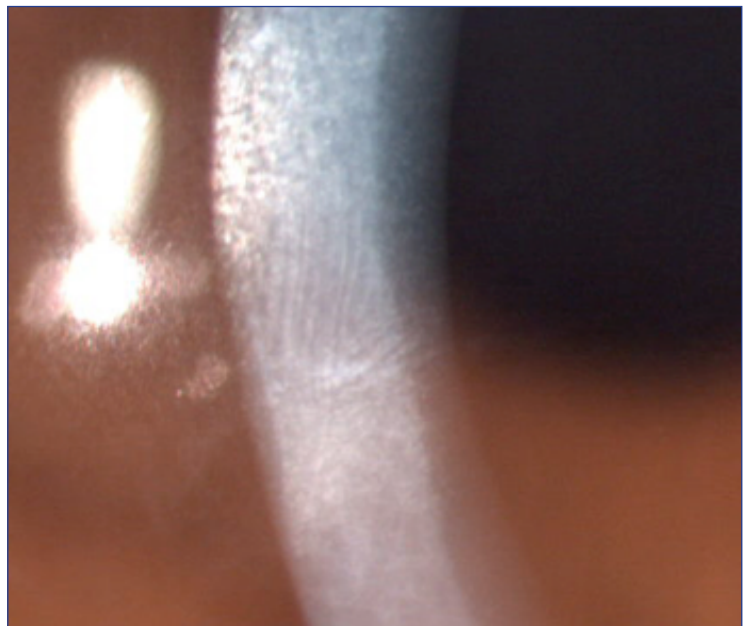


Figura 1.3. Estrías de Vogt.

Se deben distinguir de las cicatrices lineales superficiales que se observan en el ápice corneal y que son el resultado de rupturas en la capa de Bowman⁸⁶.

El CLEKS encontró una relación directa entre la presencia de cicatrices en el estroma medio y anterior (Fig 1.4) y una agudeza visual reducida con un aumento de los síntomas de deslumbramiento⁸⁸. Los factores de riesgo para la aparición de cicatrices corneales incluyen una curvatura corneal mayor de 52 dioptrías, el uso de lentes de contacto, la presencia de tinción corneal con fluoresceína y una edad menor de 20 años^{88,89}.



Figura 1.4. Cicatrices subepiteliales.

En casos más avanzados, la ruptura de la membrana de Descemet conduce a la formación de opacidades profundas en el ápex. La imbibición estromal de humor acuoso a través de estos defectos puede provocar un intenso edema focal llamado *hydrops*. Este puede persistir durante semanas o meses, disminuyendo, generalmente, de forma gradual. Eventualmente es reemplazado por cicatrices, que en algunos casos pueden producir un aplanamiento del cono. Se han descrito pseudoquistes intraestromales en asociación con el *hydrops*⁹⁰. Su presencia puede explicar cómo tras un traumatismo menor se producen a veces perforaciones oculares en estos pacientes.

Un signo muy típico es el anillo de Fleischer. Consiste en una línea anular sectorial o completa visible (especialmente con luz azul) en la base del cono. A medida que la ectasia progresa, se vuelve, normalmente, más estrecha y pigmentada⁷⁷.

Dada la extensión de su uso, la queratometría, es una herramienta muy importante en el cribado de los pacientes. No existe un valor queratométrico más allá del cual el diagnóstico de queratocono sea definitivo (aunque las lecturas queratométricas superiores a 47 deberían ser sospechosas). Esto es debido a que es posible encontrar pacientes con curvaturas y astigmatismos elevados que no tienen queratocono y, a la inversa, pacientes con queratocono que tienen córneas con valores queratométricos normales.

Tanto la topografía como la tomografía se comentan más adelante en este capítulo.

1.1.11. TRATAMIENTO

Como primera posibilidad se deben prescribir gafas, aunque la refracción subjetiva en estos pacientes es muchas veces compleja.

Si no se obtiene una agudeza visual satisfactoria, se requiere la adaptación de lentes de contacto. Al crear una nueva superficie refractiva mejoran dramáticamente la visión del paciente, pero no previenen la progresión de la ectasia corneal. Por el contrario, como hemos visto, puede que faciliten la progresión en algunos pacientes^{52,53}. El temor a dicha progresión no debería evitar su prescripción, ya que en la gran mayoría de los pacientes se obtiene una agudeza visual excelente sin un aumento sustancial de riesgo.

Los segmentos de anillos intracorneales (ICRS) son, en nuestra opinión, la primera opción

terapéutica en pacientes con QC e intolerancia a lentes de contacto sin cicatrices centrales y con enfermedad leve o moderada. Como es el procedimiento evaluado en esta tesis, se tratará en una sección diferente.

El entrecruzamiento de colágeno o *cross-linking* (CXL) se usa para ralentizar o detener la progresión⁹¹ del QC. El procedimiento es el siguiente. Primero se realiza la desepitelización de la córnea. A continuación, se instila riboflavina que ha de penetrar en el estroma corneal. Luego se procede a la irradiación de la córnea con luz ultravioleta A. La riboflavina y la luz ultravioleta generan una reacción foto-oxidativa que aumenta la rigidez corneal⁹². Los estudios a un año muestran una eficacia entre el 80 y el 100% en detener la enfermedad. Incluso se observa una pequeña regresión en hasta un 30% de los pacientes. Este efecto de aplanamiento es más grande en los conos centrales que en los periféricos⁹³. Los pacientes muestran un aumento discreto en la agudeza visual y una mejora subjetiva en sus síntomas⁹⁴. Los estudios muestran estabilidad a largo plazo de al menos diez años tanto en adultos⁹⁵⁻⁹⁷ como en niños⁹⁸, si bien estos últimos presentan una pérdida de eficacia en algunos pacientes típicamente a partir del tercer año. El CXL se puede combinar con tratamientos de láser excimer y/o ICRS si es necesario, con resultados satisfactorios^{99, 100}.

Cuando no se puede obtener una buena adaptación de lentes de contacto o no proporcionan una visión adecuada, y la inserción de ICRS u otros procedimientos refractivos u ortopédicos no están indicados o no han podido mejorar la situación del paciente, se recomienda la realización de una queratoplastia. El tipo de queratoplastia depende en gran medida de las necesidades individuales del paciente y las preferencias y formación del cirujano. Si bien la queratoplastia penetrante ha sido tradicionalmente la cirugía de elección, hoy en día la queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK), en la que se extirpa todo (o casi todo) el estroma y el receptor mantiene su propio endotelio, es la técnica más indicada. Tanto la agudeza visual como la sensibilidad al contraste parecen ser similares con ambas técnicas¹⁰¹, pero en la DALK el endotelio del receptor se conserva, dando como resultado una mayor supervivencia de las células endoteliales^{102, 103}. Además, el riesgo de endoftalmitis es teóricamente menor al ser un procedimiento extraocular. También es posible que la presencia intacta de la membrana de Descemet del receptor proporcione una mayor estabilidad de la herida que en la queratoplastia penetrante. Adicionalmente, la reducción de la necesidad de esteroides tópicos puede ayudar al paciente con DALK a recuperarse más rápido y tener menos complicaciones derivadas del uso de los mismos. Los principales inconvenientes son su mayor dificultad técnica y la mayor duración del procedimiento¹⁰⁴.

I.2. TÉCNICAS DE IMAGEN CUANTITATIVAS EN EL QUERATOCONO

I.2.1. TOPOGRAFÍA CORNEAL ANTERIOR (DISCO DE PLÁCIDO)

I.2.1.1. Conceptos

La topografía corneal anterior (o topografía de disco de Plácido o de sistemas de reflexión), descrita por Plácido en 1880 y más tarde incorporada por Gullstrand, es el *gold standard* para estudiar topográficamente la potencia y la forma de la córnea. Consiste en proyectar anillos negros y blancos en la córnea, o más exactamente, en la película lagrimal. Luego, una cámara colocada en el centro de los anillos del aparato adquiere la imagen proyectada (Fig 1.5). La información se digitaliza y se transforma en 8000-12000 puntos. La reconstrucción de la elevación local (y la curvatura) se realiza por medio de técnicas de triangulación que utilizan las diferencias entre la imagen proyectada y la imagen adquirida. Esa reconstrucción se muestra luego como un mapa de colores¹⁰⁵. La reconstrucción solo es válida asumiendo los principios de reflexión para superficies de rotación simétrica. Sin embargo, en superficies sin simetría de rotación, los reflejos de los rayos oblicuos producen el cruce de algunos puntos, lo que lleva a la inexactitud en el análisis.

Las principales limitaciones prácticas de esta tecnología son su sensibilidad a alteraciones de la película lagrimal y el descentramiento. Además la información obtenida no es un mapa topográfico sino una reconstrucción de datos en dos dimensiones¹⁰⁶.

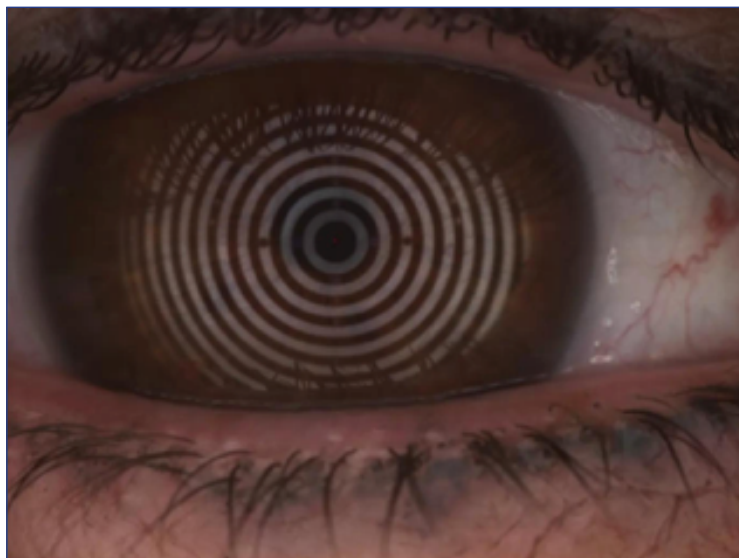


Figura 1.5. Proyección de un disco de Plácido.

1.2.1.2. Topografía corneal anterior en queratocono

El adelgazamiento de la córnea en el QC conduce al abombamiento de la superficie posterior y anterior de la córnea. La mayoría de los pacientes presentan un aumento focal de la curvatura anterior en el mapa topográfico. Este aumento se sitúa normalmente en el área del cono y presenta una potencia dióptrica de al menos 46 dioptrías (D). El cono tiene normalmente su ápex en la zona paracentral temporal inferior. Debido a este desplazamiento se puede encontrar, generalmente, una asimetría vertical con un cierto ángulo diagonal en los ejes principales de la córnea. Ambos ojos de cada paciente tienden a mostrar un patrón topográfico similar aunque con evolución asimétrica¹⁰⁷.

Los patrones clásicos de un QC establecido son los siguientes:

Patrón en ojo de buey (*bull's eye*) (Fig 1.6): es uno de los patrones más típicos pero no uno de los más frecuentes. Representa la curvatura inducida por una ectasia central.

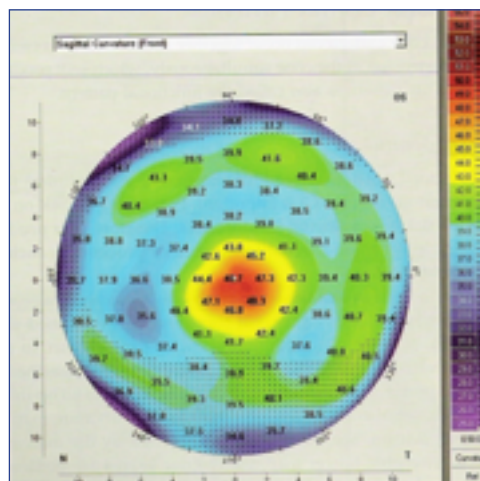


Figura 1.6. patrón en "Bull's eye".

Patrón en pajarita o corbata de lazo (Fig 1.7): a medida que el área ectásica se aleja del centro, la imagen topográfica forma un lazo astigmático cuyos brazos se curvan hacia el área ectásica (Fig 1.7 A). Los brazos pueden ser simétricos o asimétricos, formando un ángulo o alineados en el mismo eje. El extremo de este patrón es el croissant de la degeneración marginal pelúcida (Fig 1.7 B).

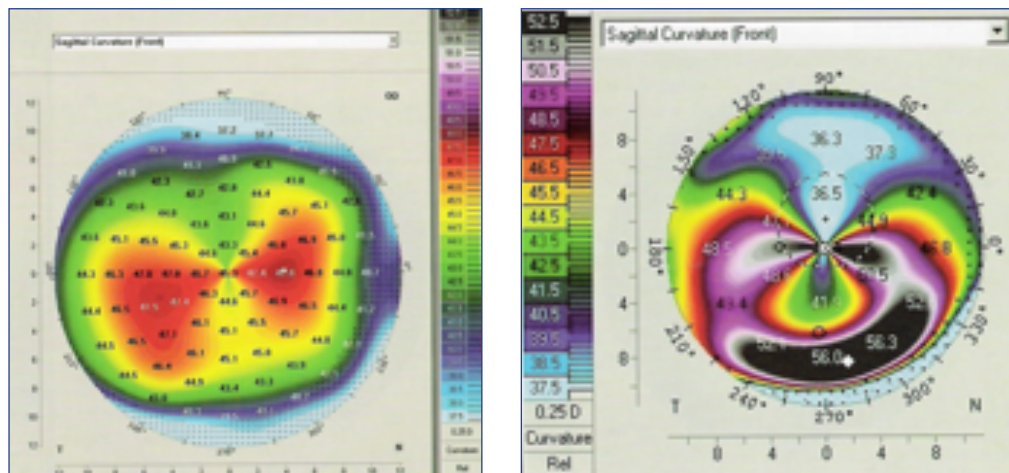


Figura 1.7. A) pajarita Asimétrica B) Degeneración Marginal Pelúcida.

Patrón mixto o en unión: una mezcla de los dos patrones principales.

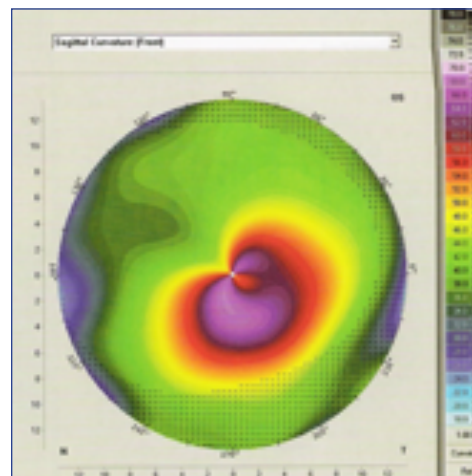


Figura 1.8. Patrón mixto.

La interpretación “cualitativa” de la topografía era una forma de diagnóstico muy imprecisa, por lo que se desarrollaron descriptores cuantitativos. El primer criterio desarrollado por Rabinowitz 108 se basó en la presencia de una K central mayor de 47.20 D y una asimetría inferior-superior; expresada por el valor I-S, mayor de 1.4 D. El valor I-S se calcula de la siguiente manera: la córnea es dividida en dos partes por el eje más plano y a continuación se hace la media de la queratometría de 5 puntos de la mitad inferior y 5 de la mitad superior; situados a 1,5 mm del centro y separados por 30°, para finalmente restar ambos valores. Hoy en día consideramos sospechoso un valor de I-S superior a 1,2 D. Otro criterio que se estableció fue la presencia de una diferencia entre ambos ojos mayor de 1 D en el poder corneal central. Posteriormente, el grupo de Rabinowitz describió un nuevo índice específico para cuantificar el astigmatismo irregular: el SRAX (skewed radial axes). Se escogen los dos ejes más curvos de la córnea por encima y por debajo de la horizontal, y se mide cuanto se separan de los 180° (escogiéndose el más pequeño de los dos ángulos). Cualquier valor superior a 21° se considera anormal. El índice SRAX se integró en el índice KISA. El índice

KISA109 se deriva de cuatro índices que incluyen el valor queratométrico central (K), el valor I-S y el índice AST. El índice AST cuantifica el grado del astigmatismo corneal regular (SimK1-SimK2), así como el índice SRAX.

$$\text{KISA \%} = \frac{\text{Kvalue} \times \text{IS value} \times \text{Cyl} \times \text{SRAX} \times 100}{300}$$

Actualmente, existen muchos descriptores diferentes basados en la topografía, siendo los más utilizados la medición de la irregularidad corneal (CIM, valor numérico que representa el grado de irregularidad corneal), la queratometría tórica media (MTK, se deriva de los datos de elevación corneal y compara la córnea analizada con los valores de elevación obtenidos mediante la mejor superficie tórica), el índice de regularidad superficial (SRI, que intenta representar fluctuaciones localizadas en la superficie corneal a lo largo de un meridiano dentro del área corneal central), y el índice de asimetría superficial (EFS, es una suma ponderada central de las diferencias en el poder corneal entre los puntos correspondientes)¹¹⁰.

Sin embargo, las tecnologías “de reflexión” tienen varias limitaciones importantes. En primer lugar, la tecnología basa su fiabilidad en una película lagrimal estable y en la ausencia de reflejos. Como todos sabemos, en la práctica, la presencia de síndrome de ojo seco, pestañas largas, aperturas palpebrales estrechas o movimientos oculares involuntarios son relativamente frecuentes en los pacientes con QC¹¹¹, dificultando la adquisición de estas topografías. Además, los instrumentos de Plácido asumen una forma esferocilíndrica de la córnea, y sus algoritmos se vuelven menos precisos a medida que la superficie medida se hace más irregular. Otro inconveniente es que no hay imagen que se proyecte desde el centro del disco, lugar que ocupa la cámara, por lo que los datos de esta zona deben ser interpolados. El problema del centrado ocurre porque los mapas se centran en el centro del queratoscopio, no en el eje visual u otro punto de referencia lo que los hace muy sensibles al descentramiento. Pero hoy en día la mayor limitación de esta técnica es que al ser una tecnología “de reflexión” solo puede estudiar la superficie anterior de la córnea, o, para ser más precisos, la película lagrimal¹¹⁰.

25

1.2.2. TOMOGRAFÍA CORNEAL EN EL QUERATOCONO

Dada la mínima contribución de la superficie posterior de la córnea al poder refractivo general del ojo, debido al pequeño cambio en el índice de refracción entre la córnea y el humor acuoso, clásicamente se la consideró poco importante tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico. Sin embargo, hoy sabemos que los cambios en la superficie posterior son un indicador precoz de ectasia. Éstos se observan antes de que aparezcan cambios en la topografía anterior. A veces los pacientes con una superficie anterior normal muestran alteraciones de la cara posterior de la córnea, y a menudo con anomalías en su distribución paquimétrica¹¹².

Actualmente los avances de las técnicas de imagen corneal han conseguido una evaluación cuantitativa de la curvatura corneal posterior. El uso generalizado de dispositivos basados en lámpara de hendidura como Orbscan II (Bausch and Lomb, Rochester, NY, USA) o la comercialización de los sistemas Scheimpflug han convertido el estudio de la superficie posterior de la córnea en una condición necesaria para la buena praxis en cirugía refractiva. Variables como la elevación posterior máxima (en comparación, por ejemplo, con la esfera de referencia), la distribución paquimétrica, o la ubicación del ápex corneal, entre otros, han demostrado su utilidad en el diagnóstico del queratocono.

1.2.2.1. Cámara Scheimpflug

El principio de Scheimpflug, llamado así por Theodor Scheimpflug, se basa en hacer intersectar el plano del objeto y el plano de “película” en un punto, para así aumentar la profundidad del foco. El principio de Scheimpflug establece que cuando se consigue que el plano del objeto, el plano de la lente y el plano de la cámara formen líneas convergentes, todo en el plano del objeto estará enfocado.

Entre los dispositivos disponibles comercialmente, la cámara Pentacam (Oculus, Wetzlar, Alemania) es una de las más útiles debido a su rendimiento y experiencia publicada. La cámara Scheimpflug de Pentacam gira 180° alrededor de un único punto de fijación a medida que el paciente enfoca un estímulo luminoso central. Al girar alrededor del punto de fijación, reduce los artefactos creados por pequeños movimientos durante la adquisición de la imagen y evita las sombras de la nariz. Además, Pentacam contiene una segunda cámara que detecta los movimientos oculares residuales para ser corregidos internamente por su software. Para eliminar las vibraciones y los artefactos que pueden ocurrir durante la aceleración o la desaceleración, la cámara Scheimpflug completa varias rotaciones antes de lograr una velocidad constante. Una vez que la velocidad de rotación es estable, la cámara obtiene 50 imágenes en un período de dos segundos. La imagen de Scheimpflug es una imagen completa, que abarca desde la superficie anterior de la córnea hasta la superficie posterior del cristalino. Se generan aproximadamente 500 puntos de datos por cada imagen obtenida, lo que supone 25000 puntos de elevación reales para cada superficie, incluido el centro de la córnea.

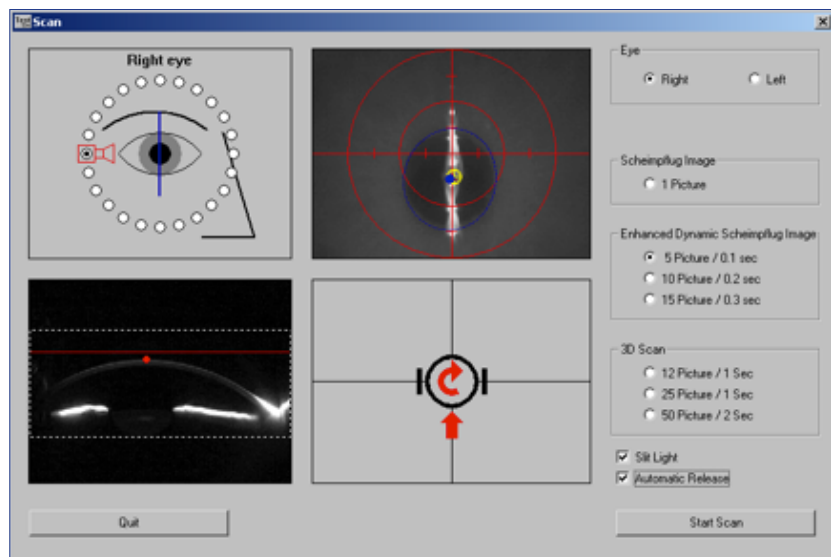


Figura 1.9. Pantalla del Pentacam durante la adquisición de la imágenes.

El Pentacam proporciona análisis de las superficies anterior y posterior de la córnea, incluidos los mapas de curvatura y elevación. La topografía de la superficie anterior y posterior de la córnea se genera a partir de una medición de elevación real. El principio de Scheimpflug permite obtener datos en pacientes con queratocono y otras irregularidades de la córnea, lo que puede resultar mucho menos fiable cuando se realiza mediante un disco de Plácido. El Pentacam calcula la paquimetría de la córnea desde el limbo hasta el limbo y muestra el espesor corneal en un mapa coloreado.

Como inconvenientes, las imágenes Scheimpflug de Pentacam tienen una tendencia a subestimar el grosor corneal en pacientes después de la cirugía refractiva con láser. Además, dado que el Pentacam como cada superficie se ve a través de las superficies de refracción previas, las imágenes de Pentacam sufren una distorsión óptica y geométrica. La corrección de la distorsión de las imágenes permite un estudio más preciso de la superficie corneal posterior y el cristalino¹¹³.

Otros dispositivos Scheimpflug presentan dos cámaras e intentan combinarlas con la topografía basada en Plácido para mejorar la precisión, pero la experiencia con estos dispositivos es mucho más reducida que con Pentacam.

Existe una amplia experiencia clínica, y además bien conocida, con el uso de Pentacam en pacientes con queratocono. Pero más importante es el hecho de que la repetibilidad en pacientes con queratocono ha mostrado unos buenos resultados.

Los mapas de elevación calculan las diferencias de elevación entre una forma dada, normalmente una esfera ("Best Fit Sphere" o BFS) y la superficie real estudiada. El protocolo de estudio estándar con Pentacam calcula la BFS para las superficies posterior y anterior en una circunferencia de 8 ó 9 mm. Las desviaciones de la normalidad en el área de 4 mm alrededor del punto más delgado se pueden considerar patológicas. Para el estudio de 8 mm de diámetro, las elevaciones en la superficie posterior de más de 16 μm se consideran patológicas, y sospechosas a partir de 13 μm . En la superficie anterior, el corte se establece en 11 y 8 μm respectivamente. En la zona de 9 mm, los valores son 20 y 17 μm para la superficie posterior, y 15 y 12 μm para la córnea anterior.

Los mapas de grosor corneal derivados de Scheimpflug pueden localizar el punto más delgado de la córnea. Esto representa una gran ventaja sobre la paquimetría ultrasónica, ya que se ha demostrado que las diferencias entre las medidas centrales y las medidas en el punto más delgado pueden llegar a 100 μm en ojos que anteriormente se consideraban "normales" por paquimetría ultrasónica y análisis de curvatura anterior de Plácido. Una diferencia entre el punto más delgado y el vértice superior a 10 μm y/o una distancia entre ellos superior a 0,5 mm se considera anormal (predisposición ectásica), aunque este último parámetro no ha mostrado una diferencia clara entre los pacientes normales y los que tienen queratocono. La coincidencia en el espacio de valores alterados de los puntos de máxima elevación y de mínima paquimetría refuerza la sospecha. Además, un mapa de espesor de toda la córnea permite calcular la progresión paquimétrica, esto es, cómo se adelgaza la córnea desde la periferia hacia el centro. Dos pacientes pueden tener un mismo espesor corneal central pero una progresión paquimétrica dramáticamente diferente. Las córneas ectásicas (es decir, las córneas que muestran un cambio o tendencia ectásica) tienen un adelgazamiento más abrupto desde la periferia corneal hasta el punto más delgado.

27

Belin y Ambrosio describieron un índice basado únicamente en la elevación para la detección temprana del queratocono, al excluir una zona de 4 mm alrededor del punto más delgado de la córnea del cálculo de la BFS (Fig 1.10). Se supone que esta BFS se aproxima más a una córnea normal, haciendo que elevaciones sutiles sean más visibles. Al realizar esta exclusión, la sospecha de QC para un estudio de zona de 9 mm de diámetro comienza a una elevación de 6 μm para la córnea anterior y de 12 μm para la superficie posterior.

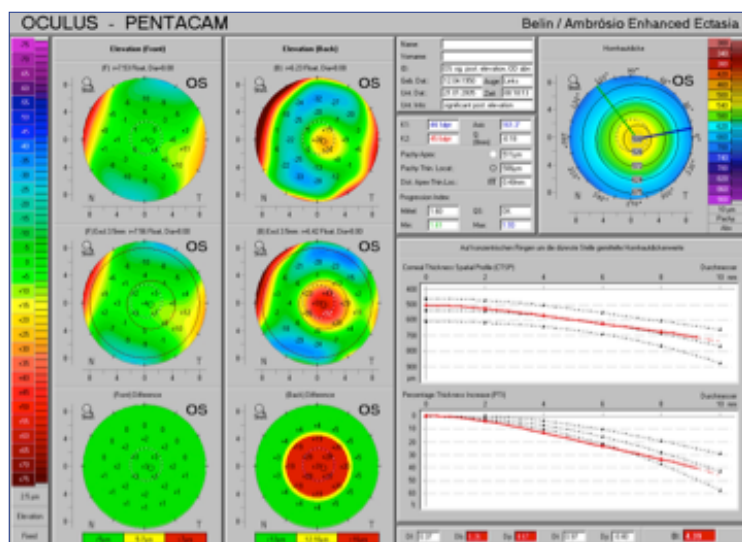


Figura 1.10. "Belin-Ambrosio display".

Otro de los valores importantes que describen la superficie corneal es su asfericidad (Q). El valor de Q más común en sujetos normales jóvenes es $-0,23 \pm 0,08$ (elipsoide prolato) y $0,18 \pm 0,21$ (elipsoide oblato) en las superficies corneales anterior y posterior respectivamente. Sin embargo, el QC presenta una asfericidad negativa más marcada en las superficies corneales anterior y posterior. De hecho, los sujetos normales no deberían mostrar un valor Q inferior a -0.5 y cualquier sujeto con un valor Q inferior a -0.55 puede considerarse patológico en términos de predisposición ectásica. Los valores de asfericidad negativa parecen correlacionarse con el estadio de QC.

A pesar de sus grandes ventajas, los dispositivos basados en Scheimpflug tienen varias limitaciones. Su resolución axial no es alta y su tiempo de adquisición es lento (especialmente para Pentacam, que muestra un tiempo de adquisición de más de 1,5 segundos). Todos ellos capturan meridianos de los que se obtienen muy buena densidad de información del centro de la córnea, pero que obligan a deducir lo que está sucediendo entre ellos, lo que puede conducir a una importante pérdida de información en anomalías excéntricas. Este problema se agrava en el Pentacam, ya que asume que el centro de cada meridiano es el punto más elevado del meridiano. Estas limitaciones son más importantes en el estudio de las ectasias, que en sujetos normales, y especialmente en el estudio de la superficie posterior de la córnea, cuya información se ve alterada por las alteraciones de la superficie anterior.

1.2.2.2. Tomografía de coherencia óptica (OCT)

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es un método de exploración basado en la interferometría de baja coherencia. El sistema analiza la retrodispersión de la luz en la muestra y la ubica, produciendo imágenes con resolución micrométrica.

28

La OCT tiene varias características que la hacen ideal para estudiar enfermedades oculares: obtiene imágenes transversales de medios cuasi-transparentes, usa una fuente infrarroja que no es dañina para los tejidos humanos (controlando su potencia), su resolución puede alcanzar 1-10 μm (depende de la longitud de coherencia del láser), los dispositivos no necesitan ser muy grandes y son asequibles (incluso de bajo costo), y su enorme velocidad permite incluso imágenes en tiempo real.

La tecnología OCT se puede dividir en dos tipos según su proceso de detección: OCT “*time domain*” (TD) y “*spectral domain*” (SD). En el TD-OCT la luz se divide en dos canales mediante un divisor de haz. Uno sigue el brazo de referencia, que termina en un espejo de escaneo axial, mientras que en el otro, el brazo de muestreo, un sistema de escaneo transversal barre la muestra y un sistema óptico enfoca la luz sobre él. La luz “retroreflejada” de ambos brazos se recombina mediante el divisor de haz y se dirige a un único detector. La interferencia resultante se filtra electrónicamente y se almacena en la computadora¹¹⁶.

Por el contrario, en SD-OCT la referencia está fija. Las diferencias de trayectoria óptica entre la luz proveniente de la muestra y la proveniente de la referencia están codificadas por la frecuencia de las franjas interferométricas que modulan el espectro de potencia de la fuente de luz. La frecuencia de las franjas interferométricas en función del espectro codifica la ubicación de la dispersión: a mayor frecuencia, mayor diferencia en la trayectoria. El SD-OCT tiene una mayor velocidad y una mejor sensibilidad para la misma potencia del láser, y por ello es el más utilizado en la práctica clínica¹¹⁷.

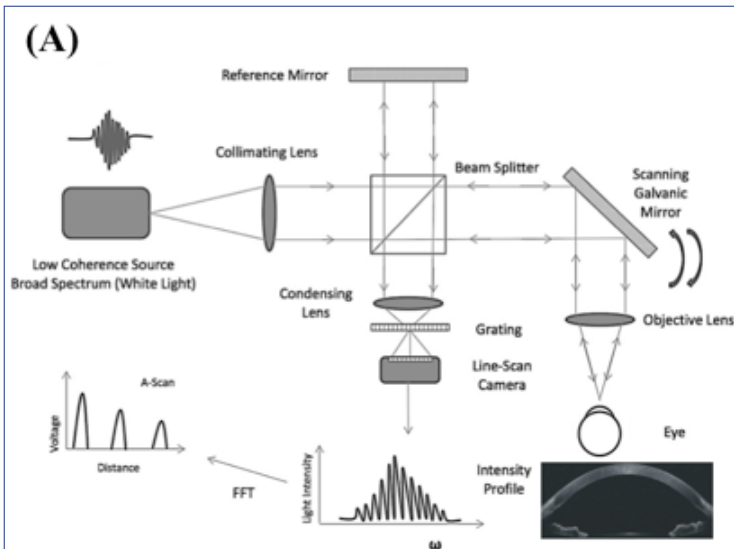


Figura 1.11. (A) OCT “Spectral-Domain”.
(adaptado de la tesis de T.E. Drew).

Aunque los primeros modelos de OCT se centraron principalmente en el estudio de la retina y el nervio óptico, en los últimos años también es posible obtener imágenes de alta calidad del segmento anterior.

Sin embargo, la complejidad de los algoritmos para obtener datos cuantitativos del segmento anterior es muy alta debido a las distorsiones inherentes del sistema: el “fan distortion” y la distorsión óptica. Además, la posibilidad de obtener mapas en 3D también es muy compleja debido a los movimientos del ojo durante la adquisición. Pero recientemente, varios trabajos desarrollados por Sergio Ortiz y Susana Marcos han superado estas dificultades, brindando la posibilidad de obtener datos precisos y de alta calidad en 3D (Fig 1.12) ^{118,119}.

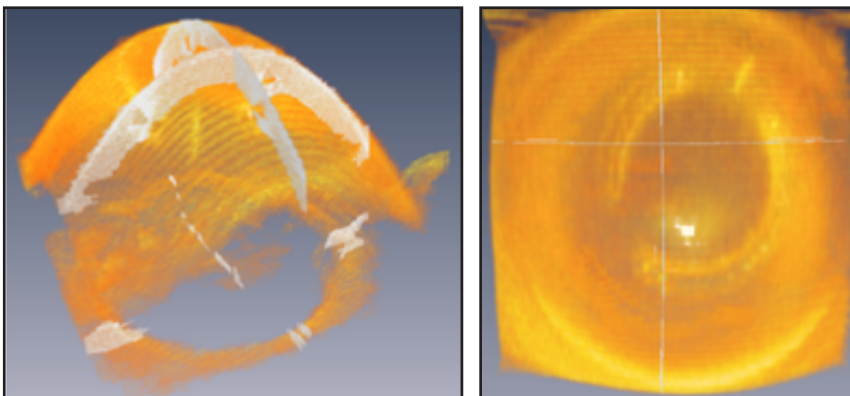


Figura 1.12. (Reconstrucciones en 3-D de dos ICRS en el estroma corneal (datos obtenidos con OCT y representados con AMIRA).

1.2.2.2.1. OCT en queratocono

Al ser más rápido y tener una mayor resolución que otras técnicas de imagen, el OCT es una gran herramienta para el estudio de la córnea. En los últimos años, varios estudios han utilizado esta tecnología para medir el grosor corneal, la potencia corneal, la curvatura corneal e incluso realizar mapas topográficos en pacientes con queratocono ¹²⁰. Li et al. publicaron por primera vez el análisis cuantitativo del adelgazamiento en un queratocono basado en OCT. Li et al. analizaron 8 “scans” transversales de OCT, dividiendo las zonas en octantes a distintos diámetros (superior, superotemporal, temporal, inferotemporal, inferior, inferonasal, nasal, superonasal) obteniendo la posición del adelgazamiento focal y la asimetría de espesor. En este estudio, los autores mostraron mediciones repetibles en queratocono y sujetos normales, demostrando una alta especificidad al comparar su índice basado en el espesor medido con OCT con el índice KISA%

de la videoqueratografía¹²¹. Li et al. también describieron el mapa de grosor epitelial corneal, describiendo un adelgazamiento apical en el queratocono¹²².

El Visante® (Zeiss, Alemania) es un OCT “*time domain*”. Según el manual del usuario, tiene una resolución axial de hasta 18 μm y una resolución transversal óptica de hasta 60 μm . Puede escanear a través de una córnea opaca y se requiere una experiencia mínima para la adquisición de imágenes. Sus limitaciones son inherentes a la tecnología “*time domain*”: más lenta y con una resolución más pobre que la del dominio de Fourier OCT o SS-OCT. Además, no tiene la capacidad de realizar una reconstrucción topográfica, pero es muy útil para el análisis de la paquimetría y para obtener imágenes diagnósticas (estudio cualitativo)¹²³.

Karnowski et al. realizaron un análisis corneal cuantitativo 3D en un sujeto con queratocono con un OCT “*swept source*” (50 B-escaneos con 500 A-escaneos). Los autores hallaron una buena concordancia en las topografías de elevación corneal anterior y posterior y en el mapa paquimétrico al compararlo con Pentacam. Además, al comparar la queratometría con un dispositivo de Plácido hallaron una buena concordancia en el valor de queratometría del meridiano más plano, pero no en el más curvo (mostrando diferencias superiores a 1 D y 20°)¹²⁴. Szalai et al. compararon las mediciones del segmento anterior (radio corneal anterior y posterior, grosor de la córnea y profundidad de la cámara anterior) entre la OCT de “*swept source*” y la cámara de Scheimpflug en queratocono, encontrando diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros. Aunque tanto los métodos de OCT como los de Scheimpflug proporcionan mediciones fiables y repetitivas del segmento anterior, los autores asociaron las diferencias con sus principios ópticos y métodos de cálculo distintos¹²⁵, por lo que los aparatos no son directamente comparables entre sí. Nakagawa et al. midieron cuarenta ojos con QC encontrando una buena concordancia entre OCT y Pentacam en los mapas de las elevación anterior y posterior, el grosor corneal central y la potencia axial de la córnea. Los autores también demostraron que la tasa de éxito de digitalizar con precisión las superficies corneales fue del 95% con OCT y del 80% con Pentacam¹²⁶.

Sin embargo, debido a las distorsiones inherentes a la tecnología, resulta necesario desarrollar algoritmos específicos para compensarlas, así como para compensar los movimientos oculares, y poder obtener datos precisos. Hasta la fecha, el único estudio que muestra por primera vez propiedades cuantitativas de queratocono tridimensional utilizando OCT después de la corrección de la distorsión ha sido realizado por nuestro grupo^{118,119}.

1.3. ABERRACIONES ÓPTICAS

El camino de la luz a través de un sistema óptico se puede describir como un frente de onda. La aberración de onda, $W(x, y)$, es la diferencia entre el camino en un sistema óptico determinado (Fig 1.13 B) y el frente de onda ideal (Fig 1.13 A). En ojos libres de aberraciones, un frente de onda entrante convergería como un frente de onda esférico perfecto enfocándose en el retina, centrada en el punto de la imagen (superficie que contiene puntos con la misma fase y ortogonal al eje de propagación).

Existen dos tipos principales de aberraciones. Las aberraciones cromáticas son una consecuencia de los distintos índices de refracción para las diferentes longitudes de onda. El índice de refracción promedio en el ojo varía de 1.3404 para azul (450 nm) a 1.3302 para rojo (700 nm). Esto significa que el ojo es aproximadamente 1.5 D más miope en luz azul que en rojo¹²⁷. Las aberraciones monocromáticas dependen de la forma de las superficies del sistema óptico (principalmente la córnea y el cristalino). Su magnitud está influida por una variedad de factores tales como la acomodación, el tamaño de la pupila, el envejecimiento, el estado refractivo o la excentricidad de la retina¹²⁸.

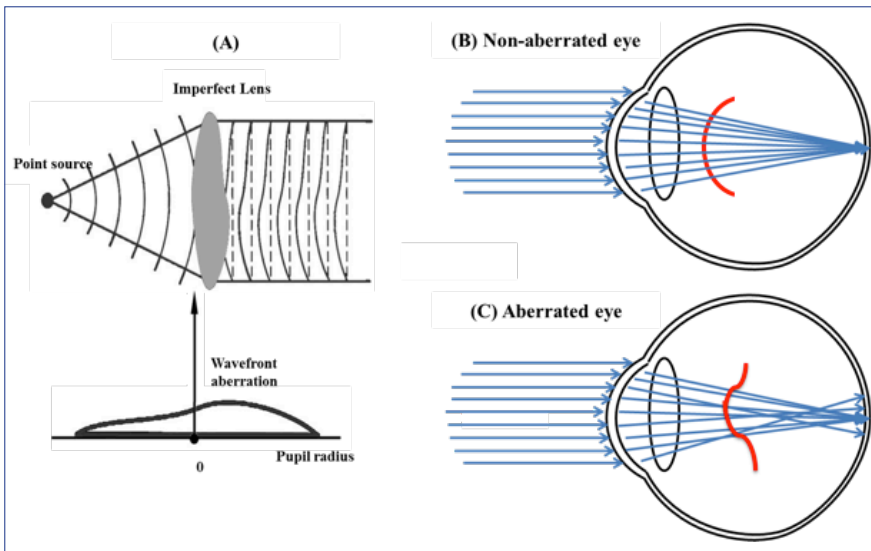


Figura 1.13. ((A) Representaciones de aberraciones del frente de onda (B) representación esquemática de un ojo sin aberraciones (C) representación esquemática de un ojo con aberraciones.

La expansión polinómica de Zernike es una forma matemática para describir las aberraciones de un sistema óptico, y se ha convertido en el estándar debido a que sus polinomios forman un conjunto ortogonal sobre un círculo de radio unitario, y las aberraciones generalmente se refieren a las pupilas circulares. Su nombre deriva de Frits Zernike, quien los describió en 1934. Están representados por $Z(n,m)$, donde n corresponde al orden radial y m a la frecuencia meridional¹²⁹.

Curiosamente, algunos de los términos están directamente relacionados con las aberraciones oculares más comúnmente conocidas. La miopía y la hipermetropía introducen un término de desenfoque que aparece como el segundo término de esta expansión. Las asimetrías en la curvatura corneal resultan en astigmatismo, representado en los términos 2° , 4° y 6° de Zernike. La aberración esférica (4° orden) es la aberración de alto orden predominante en el ojo humano. Aparece en lentes que tienen superficies esféricas, donde las ondas de luz que pasan a través de la periferia no convergen exactamente en el mismo punto que las que pasan por el centro. El resultado es que no existe un plano de imagen bien definido. Una fuente puntual de luz, como una luz de automóvil, aparece como un punto rodeado por un halo brillante. Cuando la potencia en la periferia de la lente es mayor que en el centro, las aberraciones esféricas se consideran positivas. Por el contrario, si la periferia de la lente es más plana que el centro, la lente tiene una aberración esférica negativa. Cuando un sistema óptico como el ojo presenta una aberración esférica positiva, la imagen más nítida se mueve un poco hacia delante, aumentando la profundidad del foco, lo que explica por qué algunos pacientes con presbicia, sometidos a cirugía LASIK antes de la aparición de los perfiles asféricos, pueden leer sin necesidad gafas (pero con poca sensibilidad de contraste). Al igual que otras aberraciones, la aberración esférica aumenta con el tamaño de la pupila induciendo un pequeño desenfoque miópico. Esa es la causa de la “miopía nocturna” que hace que algunos pacientes necesiten lentes ligeramente más negativas por la noche.

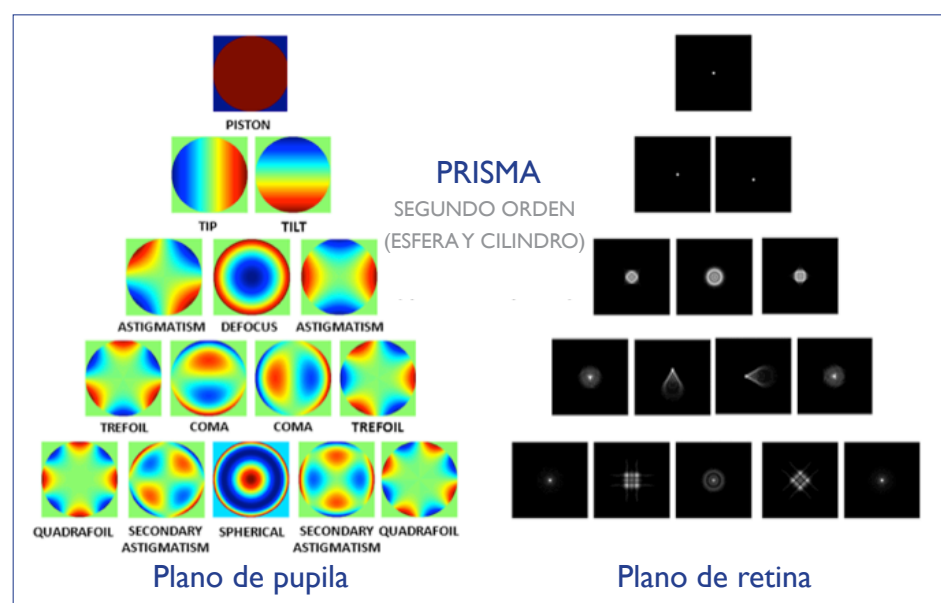
La aberración comática o coma (3° orden) es similar a la aberración esférica, pero ocurre principalmente con los rayos de luz fuera de eje. Esta aberración deforma la imagen de manera que un punto se enfoca en alturas secuencialmente diferentes, produciendo una serie de formas de punto asimétricas de tamaño creciente que dan como resultado una forma parecida a un cometa (de ahí, el término coma). Se asocia principalmente a irregularidades, inclinación y descentramiento de las superficies del sistema óptico y es muy importante en el QC.

Una aberración del frente de onda puede describirse como una suma de funciones polinómicas de Zernike (Fig 1.14) ponderadas por los coeficientes de Zernike en micras, que indican la magnitud de cada aberración. Se puede presentar como un mapa de color, donde cada color representa la diferencia en micras entre el frente de onda real y el frente de onda ideal. La cantidad total de

aberraciones de un ojo en cierto momento depende del tamaño de la pupila. A medida que la pupila se ensancha, las aberraciones aumentan dramáticamente¹³⁰.

Los mapas de aberración nos permiten utilizar diferentes descriptores de la calidad óptica de un sistema óptico. Los dos descriptores clásicos son la función de transferencia de modulación (MTF) y la función de dispersión de un punto (PSF) (Fig 1.14). El MTF cuantifica la pérdida de contraste asociada a cada frecuencia espacial. Cuanto mayor sea el MTF, mejor será la imagen proporcionada por el sistema. El PSF es la respuesta del sistema, es decir, la imagen degradada de un punto ideal tras pasar por el sistema óptico. El “Root Mean Square” (RMS) también es un descriptor común. Se define como la raíz cuadrada de la varianza de la aberración del frente de onda, y se usa típicamente como métrica global de calidad óptica. Finalmente, se puede simular la imagen retiniana asociada a cualquier imagen observada. El procedimiento consiste en convolucionar la imagen ideal con el PSF del sistema. En la sección de métodos describiremos los descriptores de medidas de calidad óptica analizados en esta tesis.

Figura 1.14. Representación de las funciones Zernike (hasta el coeficiente 15°) y su correspondiente PSF (Obtenido de Vera-Díaz F and Doble N, The human eye and adaptive optics, Topics in adaptive optics, 2012).



1.3.1. ABERRÓMETROS

Los aberrómetros son instrumentos diseñados para medir las aberraciones oculares. Los aberrómetros pueden usar diferentes técnicas para medir las aberraciones, por lo que pueden clasificarse en función de su naturaleza subjetiva u objetiva, y en función de la dirección de la medición, que puede ser “entrante” (aberraciones medidas cuando el rayo sonda entra en el ojo) o “saliente” (a medida que el frente de onda emerge del ojo). Los dos métodos más importantes para la medición de la aberración objetiva son el Hartman-Sacks (H-S) y el Laser Ray Tracing (LRT).

El H-S (Fig 1.15 A) es un método objetivo y “saliente”. La fuente de luz envía una onda de luz que se refleja en la retina y luego se mide en diferentes posiciones de la pupila, enfocando múltiples puntos en una cámara CCD. Esto se puede hacer gracias a una matriz de microlentes colocada en un plano conjugado de la pupila. Los “microarrays” tienen una lente para cada punto, con el fin de rastrear una pequeña parte del frente de onda correspondiente a una determinada ubicación en la pupila. En un ojo ideal no aberrado, el patrón resultante de “spots” será regular, mientras que las aberraciones producirán irregularidades. Las desviaciones de tales irregularidades se pueden medir y, después de obtener una imagen de la pupila completa (es decir, de toda la luz que sale por la pupila) se aplica un algoritmo de reconstrucción que obtiene el frente de onda. La principal limitación de esta técnica es la brevedad de su rango dinámico. Por otro lado, es muy rápido (milisegundos) y puede rastrear casi todo el área de la pupila¹³¹.

El LRT (Fig 1.15 B) es una técnica objetiva “entrante”. La luz se envía a través de la pupila en diferentes lugares y luego se compara con el rayo sonda, ambos detectados por una cámara CCD colocada en un plano conjugado con la retina. Este método requiere un escáner X-Y sincronizado con la cámara CCD para muestrear secuencialmente una serie de posiciones de la pupila en un corto período de tiempo. La imagen retiniana proyectada se desplaza proporcionalmente a la pendiente del frente de onda en el punto de la pupila a través de la cual se forma la imagen. La secuencia de los cambios de imagen permite que el algoritmo reconstruya el frente de onda ocular. La fuente de luz proyectada secuencialmente permite al LRT un amplio rango dinámico y el muestreo de todo el área pupilar. Por otro lado, su naturaleza secuencial lo hace lento (alrededor de 1,5 segundos)¹³².

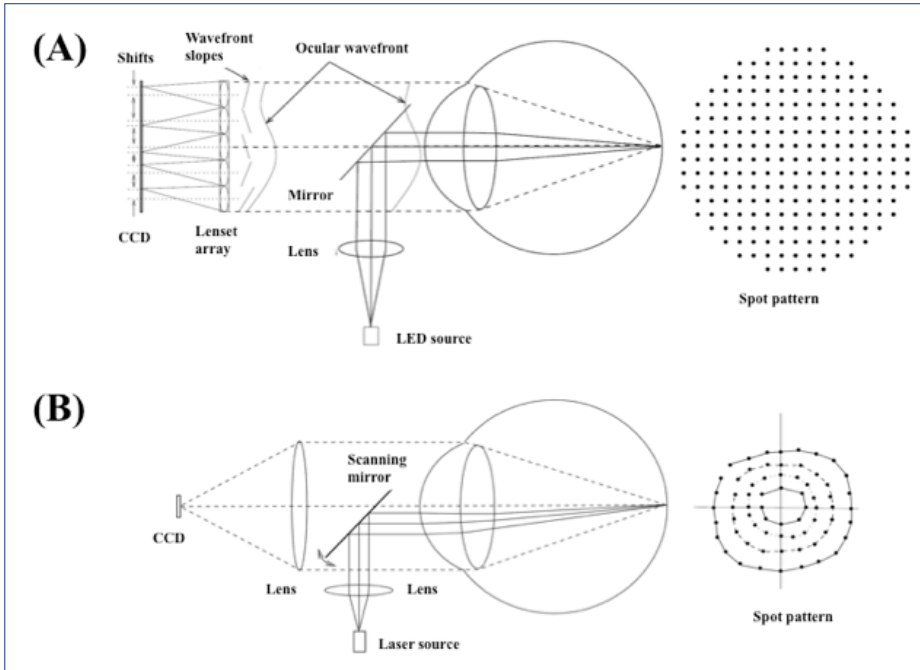


Figura 1.15. (A) Esquema de un aberrómetro de Hartman-Sacks. (B) Esquema de un aberrómetro basado en "Laser Ray Tracing"

1.3.2. ABERRACIONES Y QUERATOCONO

La calidad de las imágenes proyectadas en la retina está determinada por las propiedades ópticas de la córnea y el cristalino. En el ojo normal joven, las aberraciones de los componentes ópticos generalmente se ajustan de manera que las aberraciones del cristalino compensan parcialmente las aberraciones de la córnea. Sin embargo, en el queratocono, este equilibrio se pierde como resultado de cambios progresivos en la forma corneal.

El análisis del frente de onda ha demostrado ser una herramienta efectiva para detectar y clasificar el queratocono. Estudios previos basados en la aberrometría Hartmann-Shack y Laser Ray Tracing han mostrado diferencias entre ojos normales y QC. Los ojos con QC tienen aberraciones de alto orden aproximadamente 5.5 veces mayores que lo esperable en ojos normales. En el queratocono, el astigmatismo y el coma (en particular, el coma vertical) se vuelven significativamente altos. Maeda et al. encontraron que el coma era 2.32 veces mayor que la aberración esférica en QC. Además, los términos trefoil, tetrafoil y astigmatismo secundario también son más altos que en los sujetos sanos. Y en los ojos con QC, el patrón del coma y del trefoil es el inverso al de los ojos normales. Aunque la superficie corneal anterior es la dominante refractivamente hablando, las aberraciones corneales posteriores también pueden tener una implicación importante en las aberraciones totales de estos pacientes¹³³.

La contribución de las aberraciones corneales a las aberraciones oculares se puede calcular a partir

de la sustracción de las aberraciones corneales (calculadas mediante trazado de rayos virtual a través de los datos de elevación corneal) de las aberraciones totales. La cantidad de aberraciones de alto orden de la superficie anterior es aproximadamente tres o cuatro veces mayor que las de la superficie posterior¹²⁷. En la población normal, Dubbelman et al. (utilizando imágenes de Scheimpflug) hallaron una compensación promedio del 31% del astigmatismo corneal anterior y del 3.5% del coma anterior por parte de la superficie corneal posterior¹³⁴. También Sicam et al.¹³⁵ encontraron que la aberración esférica de la córnea posterior es negativa en los ojos jóvenes normales y se vuelve positiva con la edad, perdiéndose la compensación de la aberración esférica positiva de la córnea anterior.

Chen y Yoon (usando Orbscan II) compararon las aberraciones corneales (anteriores y posteriores) en queratocono y ojos normales, y encontraron mayor cantidad de aberraciones y un mayor efecto compensador de la córnea posterior (en promedio, en el queratocono, la córnea posterior compensa aproximadamente el 20% de astigmatismo corneal anterior y coma) en ojos con queratocono que en ojos normales¹³⁶. Además, Nakagawa et al. (usando OCT) describieron que los ejes del coma de la superficie anterior (63.6 grados) y posterior (241.9 grados) estaban en direcciones opuestas¹²⁶. Piñero et al.¹³⁷, midieron aberraciones corneales anteriores y posteriores con Pentacam encontrando niveles más altos de aberraciones, particularmente coma, en la superficie corneal posterior que en la superficie corneal anterior para ojos normales y queratoconos, y consideraron erróneos los valores de aberraciones corneales posteriores obtenidos con ese método. En este aspecto, varios estudios han informado una mala repetibilidad de Pentacam en el análisis de las aberraciones corneales posteriores. Esta variabilidad podría estar asociada con errores de interpolación atribuibles a enfoques de muestreo meridionales, tiempos de adquisición relativamente largos y errores en la corrección de la distorsión óptica, particularmente desafiante con córneas altamente deformadas.

El aumento de las aberraciones corneales en pacientes con queratocono es debido a la deformación progresiva de la córnea. Este cambio comienza incluso en el queratocono “forme frustre” con mapas topográficos de Plácido normales. Gatinel et al.¹³⁸ describieron diferencias estadísticamente significativas para los siguientes términos: ZC1-1; ZC11; ZC2-2; ZC40; ZC3-3; ZC3-1; ZC31; ZC4-4; ZC4-2; ZC40; ZC42; ZC44; ZC5-5; ZC5-3; ZC5-1; ZC51; coma RMS; trefoil RMS; y aberración esférica RMS. Y las diferencias fueron estadísticamente significativas incluso entre ojos normales y FFKC para algunos de ellos.

Aberraciones Oculares	Normal	QCFF	QC
ZO_1^{-1}	0.022 ± 0.217	-0.179 ± 0.254	-2.006 ± 1.434
ZO_3^{-1}	0.008 ± 0.087	-0.100 ± 0.091	-0.747 ± 0.518
ZO_3^3	0.018 ± 0.187	-0.070 ± 0.127	0.012 ± 0.477
ZO_6^0	0.007 ± 0.042	0.110 ± 0.020	0.019 ± 0.039
Aberraciones Corneales			
ZC_1^{-1}	0.026 ± 0.271	-0.334 ± 0.335	-4.309 ± 2.608
ZC_3^{-1}	-0.016 ± 0.117	-0.139 ± 0.129	-1.525 ± 0.894
ZC_3^3	-0.011 ± 0.065	-0.106 ± 0.095	-0.059 ± 0.345
Coma RMS	0.118 ± 0.096	0.199 ± 0.094	1.712 ± 1.006
Trefoil RMS	0.110 ± 0.105	0.172 ± 0.077	0.545 ± 0.306

Tabla 1.1. Diferencias en las aberraciones entre pacientes normales y Queratoconos Forme frustre (media y desviación estándar en micras). Adaptado de: *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 May 17;53(6):2978-92.

I.4. SEGMENTOS DE ANILLOS INTRACORNEALES (ICRS)

I.4.1. INTRODUCCIÓN

En 1949, José Ignacio Barraquer (JIB) describió el uso de lentículos intracorneales homoplásticos que condujo al desarrollo de la epiqueratofaquia. Esos implantes mostraron varios problemas de biocompatibilidad, obteniendo malos resultados. Durante varios años JIB trató de encontrar un material más adecuado para implantar en la periferia de la córnea. Y a lo largo de estos trabajos encontró que el uso de anillos intracorneales en la periferia media aplanaba el centro corneal¹³⁹. En 1964 JIB describió “la ley de espesores”, que establece que agregar tejido en la periferia corneal aplanaba el centro, mientras que la adición de tejido en el centro aumenta la curvatura. JIB describió técnicas quirúrgicas para implantar segmentos de los anillos intracorneales realizando trepanaciones parciales para corregir astigmatismos elevados¹³⁹.

En 1966 Blavatskaya implantó anillos homoplásticos en bolsillos lamelares superficiales realizados en córneas de conejo. Halló una correlación entre el diámetro del anillo y el aplanamiento central, desarrollando un nomograma que también tenía en cuenta el ancho del anillo para corregir la miopía¹⁴⁰.

En 1978, Joseph F. Fleming publicó sus resultados con un anillo corneal intraestromal (ICR, KeraVision)¹⁴¹. Este anillo estaba hecho de polimetilmetacrilato, tenía una sección hexagonal y presentaba una abertura que podía cerrarse con un clip metálico. Este mecanismo tenía como objetivo corregir la miopía o la hipermetropía según la separación entre los extremos del anillo¹⁴². Los resultados no fueron muy predecibles y la idea de un cierre del anillo fue abandonada. En 1991, Walton Nose implantó varios anillos de PMMA en humanos suturando los extremos de los anillos con Prolene 10/0. Esta técnica redujo el equivalente esférico entre -1,62 y -3,25 dioptrías, obteniendo visiones espontáneas a los 12 meses entre 20/40 y 20/15. Solamente se tuvo que explantar un anillo debido al edema corneal secundario inducido por una perforación de la cámara anterior¹⁴³. Posteriormente, el ICR evolucionó a dos segmentos de 150° (ICRS), que se conocieron después de 1999 con el nombre de INTACS.

Los primeros ensayos de fase II de la FDA se realizaron en 1995 y consiguieron visiones sin corrección por encima de 20/40 en 95 de 99 pacientes con baja miopía (-1 a -3 dioptrías). La predictibilidad fue buena calculando el espesor del segmento para predecir los cambios esféricos inducidos¹⁴⁴. Estos resultados fueron confirmados en estudios posteriores. Los ensayos de Fase II y III incluyeron 449 ojos seguidos durante dos años. El 97% de los pacientes alcanzó visiones sin corrección de 20/40 o mejores, y el 76%, 20/20 o mejor¹⁴⁵. Con estos resultados obtuvieron la aprobación de la FDA. El estudio europeo multicéntrico encontró resultados similares¹⁴⁶ e INTACS fue aceptado para tratar la baja miopía en Europa en 1996.

A pesar de estos buenos resultados, la llegada del láser excimer evitó que los ICRS se convirtiera en un tratamiento generalizado para la miopía.

En 1999, Joseph Collin publicó los primeros resultados en queratocono¹⁴⁷, indicación aceptada por la FDA “para fines humanitarios” en 2004. También se demostró la utilidad para tratar la ectasia tras cirugía refractiva^{148,149}. El astigmatismo elevado después de la queratoplastia penetrante fue otra indicación de esta técnica¹⁵⁰.

En 1986, Paolo Ferrara y Mediphacos comenzaron a investigar para corregir la miopía utilizando implantes corneales y eligieron el PMMA como material por su buena biocompatibilidad. En 1991 optaron por la sección triangular y desarrollaron los primeros nomogramas con malos resultados. Fue en 1995 cuando al adaptar la técnica de tunelización publicaron su primer caso de éxito. Era un paciente con queratotomías radiales y una queratoplastia penetrante. En 1996

usaron sus segmentos en varios pacientes con queratocono e intolerancia a lentes de contacto o astigmatismo irregular después de queratoplastia penetrante, y en 2002 realizaron las primeras publicaciones^{151,152}.

I.4.2.TIPOS DE ICRS

Hay dos tipos principales de ICRS, los Intacs y los anillos de tipo Ferrara.

Los segmentos Intacs (Fig I.16) consisten en piezas semicirculares de polimetilmetacrilato (PMMA), cada una de las cuales tiene una longitud de arco circunferencial de 150° y una forma hexagonal transversal. Cada segmento tiene un diámetro externo de 8.10 mm, un diámetro interno de 6.77 mm y un grosor variable (0.25-0.45 mm, con incrementos de 0.05 mm) que permite la modulación del efecto refractivo. Intacs SK es un diseño Intacs diferente con un diámetro interior de 6 mm y una forma de sección transversal ovalada (datos del fabricante).

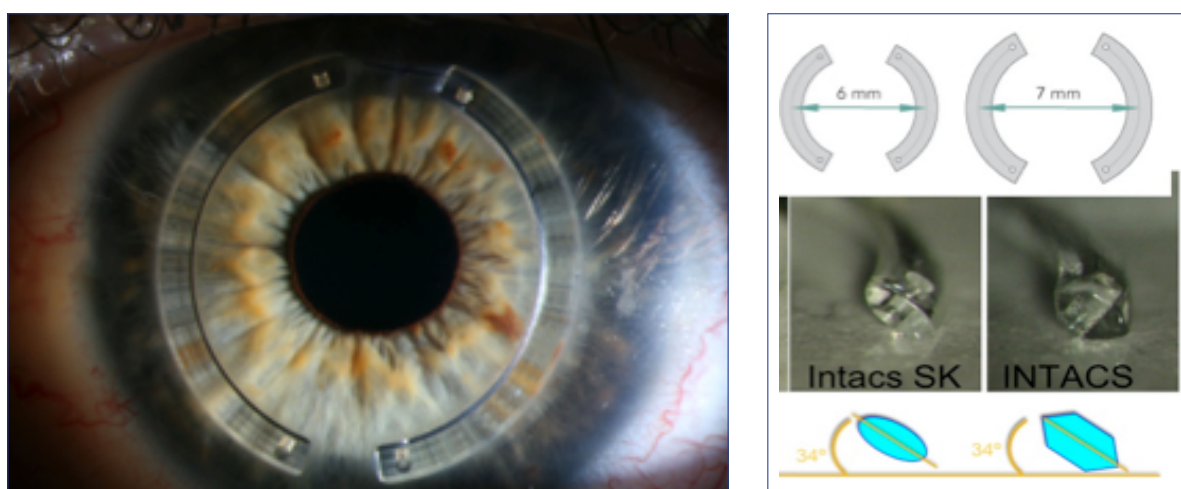


Fig I.16. A) Intacs vistos con BMC B) Esquema e imagen del diseño de los Intacs).

Los segmentos del anillo de Ferrara (Figs I.17) están hechos de segmentos acrílicos de PMMA y canforquinona. La sección transversal de este tipo de ICRS es un triángulo truncado con el objetivo de inducir un efecto prismático que conduzca a una reducción de los fenómenos fóticos. Diferentes opciones de longitud de arco y zona óptica están disponibles para lograr un mejor control astigmático y de aplanamiento. Los segmentos de diámetro apical de 5 mm tienen una base de 0,6 mm y los segmentos de diámetro apical de 6 mm tienen una base de 0,8 mm. En ambos diseños, la longitud del arco se puede elegir entre 60° a 355° en pasos de 10° y el espesor puede variar de 100 μm a 400 μm (ficha técnica).

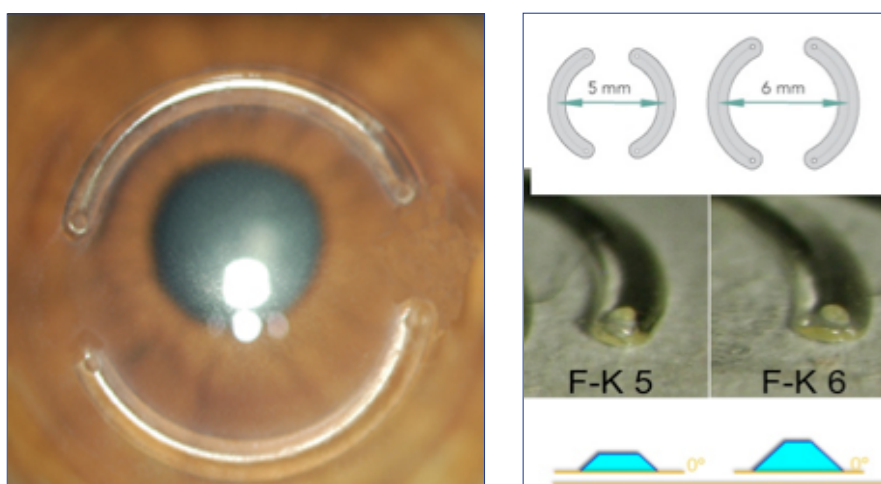


Fig I.17. A) Keraring vistos con BMC B) Esquema e imagen del diseño de los Keraring.

Además de los anillos Intacs y Ferrara, se han desarrollado otros tipos de segmentos anulares. No hay estudios publicados que informen de los resultados con Bisantis (implantes periópticos segmentados), que consisten en cuatro segmentos de 80° de arco, con una sección transversal oval, un diámetro vertical de 250 μm y un diámetro horizontal de 200 μm . El único parámetro variable es la cantidad de curvatura de los implantes para obtener parámetros de zona óptica de 3.5, 4.0 y 4.5 mm. El Myring (DIOPTEX) es un anillo de PMMA flexible y continuo. El diámetro varía de 5.0 a 8.0 mm, el grosor de 150 a 350 μm y el ancho del anillo es de 0.5 mm. La superficie anterior es convexa y la superficie posterior cóncava, con un radio de curvatura de 8.0 mm. La forma y dimensiones particulares permiten el plegado que hace posible la implantación en un bolsillo a través de un pequeño túnel de incisión creado con un microqueratomo específicamente diseñado o con un láser de femtosegundo^{153, 154}. Existen varios artículos sobre sus resultados en pacientes con QC que muestran un buen efecto de aplanamiento con mejoría del astigmatismo, las aberraciones y la agudeza visual. Sin embargo, el volumen de datos publicados es muy pequeño en comparación con los Intacs o los Anillos de Ferrara.

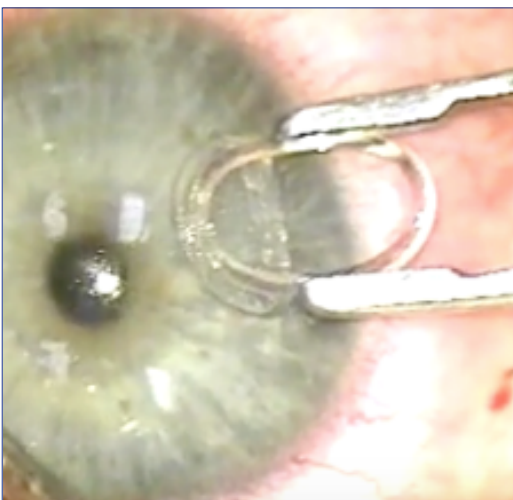


Fig 1.18. Imagen de la implantación de un Myring.

I.4.3. MECANISMO DE ACCIÓN: ESTADO DEL ARTE

La hipótesis actual de su mecanismo de acción es que los segmentos de anillos intraestromales actúan como elementos espaciadores entre los haces de laminillas de colágeno, produciendo un acortamiento de la longitud del arco central (efecto de acortamiento del arco)¹⁵⁵. Como consecuencia de este efecto, la porción central de la superficie corneal anterior tiende a aplanarse proporcionalmente al grosor del implante, y el área periférica adyacente a la inserción del anillo se desplaza hacia delante. En principio, existe una relación casi lineal entre el grado de aplanamiento corneal central y el grosor del anillo¹⁵⁶ cuando los segmentos se implantan en ojos normales. Tanto en ojos *ex vivo*¹⁵⁷ como en pacientes miopes¹⁵⁸, la acción del ICRS aplanará más la córnea pericentral que la córnea central.

De acuerdo con esta descripción, los cambios inducidos por el ICRS dependen de las propiedades estructurales del estroma corneal. El estroma representa el 90% del espesor corneal y determina las propiedades mecánicas de la córnea. La orientación de las capas de fibrillas (lamelas) en toda la córnea es un factor muy importante¹⁵⁹ mecánicamente hablando. En la región central de la córnea normal, las lamelas se orientan preferentemente en dos direcciones: nasal-temporal e inferior-superior¹⁶⁰. Esta estructura implica aproximadamente el 66% de las laminillas, y el 34% restante se orienta al azar¹⁶¹. Esta tendencia se mantiene hasta aproximadamente 1 mm del limbo, donde la orientación se vuelve circular o tangencial¹⁶². Esta organización no se mantiene en las córneas con queratocono, o al menos no en el área ectásica¹⁶¹. Por lo tanto, el efecto de ICRS puede ser diferente del efecto logrado en córneas normales cuando se corrige la miopía.

I.4.4. NOMOGRAMAS

Se han propuesto diferentes nomogramas para la corrección de córneas con QC mediante el implante de ICRS. Todos ellos son empíricos e intuitivos, basados en datos clínicos de series de casos. La falta de un nomograma basado en un modelo matemático para mejorar la predictibilidad es la principal debilidad de esta técnica quirúrgica.

Para los anillos de Ferrara (Ferrara Rings y KeraRings) se han propuesto diferentes nomogramas. Miranda et al.¹⁵² implantaron dos segmentos del anillo de Ferrara de 160° de longitud de arco en ojos con queratocono grave. El grosor se seleccionó según los siguientes criterios: 0,20 mm para una corrección de -2,00 D (estadio I), 0,25 mm para una corrección de -4,00 D (estadio II), 0,30 mm para una corrección de -6,00 D (estadio III) y 0,35 mm para una corrección de -8,00 D (estadio IV). Kwitko y Severo¹⁶³ utilizaron el mismo nomograma para la selección del grosor del segmento en los ojos con queratocono, aunque también modificaron la longitud del arco del segmento (entre 120° y 160°). Sigano et al.¹⁵¹ también propusieron el uso de dos segmentos del anillo de Ferrara (160° de longitud del arco) para la corrección del queratocono pero seleccionando el grosor en función del error de refracción: 0,15 mm para menos de -4 D de miopía, 0,20 mm para -4.25 a -6 D, 0,25 mm para -6.25 a -8 D, 0,30 mm para -8.25 a -10 D y 0,35 mm para más de -10 D de miopía.

En 2007, un nomograma para KeraRings propuesto por el fabricante se utilizó con éxito en una serie de ojos con queratocono. Este nomograma fue creado solo para segmentos de 160° de longitud de arco y permitió una selección de distribución de segmentos y grosor basado en el patrón esférico equivalente y el patrón topográfico corneal. Posteriormente el fabricante desarrolló un nomograma desarrollado para KeraRings de 5 mm que especifica el grosor del segmento y la longitud del arco (4 opciones: 90°, 120°, 160° y 210°) según el patrón topográfico, la esfera y el cilindro. Aunque no existen estudios analizando con detalle de la eficacia del nomograma, es ampliamente utilizado (Anexo 2). Lo mismo ocurre con los segmentos de 6 mm, pero en este caso la carencia de datos es aún mayor. Aliste propuso un nomograma que incluye la aberración comática. En los últimos años, Ferrara ha desarrollado un nomograma basado principalmente en el valor Q de la córnea medido con Pentacam.

Una reunión con varios expertos en queratocono (GRIS) se propuso la clasificación del queratocono en función de su aspecto topográfico y los segmentos que se utilizarían para corregirlo, (SA.ANA) que hoy en día tiene una gran aceptación en España, pero con muy pocos estudios publicados (Fig 1.19).

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

Fig 1.19. Clasificación SA-ANA.

I.4.5. RESULTADOS DE LOS ICRS EN QC

Todos los estudios publicados sobre la implantación de ICRS han encontrado un aplanamiento central significativo^{147,164-176}. El cambio queratométrico medio tras la cirugía varía según el autor y el tipo de ICRS, con valores entre 2,14 y 9,60 D. En cuanto a los resultados refractivos después de la implantación de ICRS, se ha demostrado que los segmentos del anillo son eficaces para reducir la esfera¹⁶⁴⁻¹⁷⁶ y el cilindro¹⁶⁴⁻¹⁷⁶ en pacientes con queratocono. Sin embargo, los cambios en la refracción subjetiva presentan variabilidad. El cambio promedio en la esfera osciló entre 0.43 y 5.00 D y el cambio promedio en el cilindro entre 0.75 y 2.88 D. Los estudios a largo plazo muestran cierta regresión de la corrección esférica^{166,175,176} sugiriendo que los segmentos serían útiles para inducir cambios corneales, pero no tanto para detener la progresión del cono.

Los ICRS no solo mejoran la refracción sino que también regularizan la superficie corneal. Esto debería tener un impacto significativo en la agudeza visual. De hecho, la mayoría de los estudios muestran una ganancia en la BCVA entre el 50-70% de los pacientes. Esta mejora presenta relación con una reducción importante de las aberraciones corneales de alto orden, especialmente en aquellos ojos con aberración comática superior a 3,0 μm . También es cierto que algunos artículos presentan casos con un aumento de las aberraciones corneales¹⁷⁶.

Pero la implantación de ICRS no solo mejora la agudeza visual, las aberraciones y la refracción, sino que también tiene un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes¹⁷⁷.

La tolerancia a lentes de contacto en pacientes con QC también mejora tras la implantación de ICRS¹⁷⁸. Obviamente, esta cirugía no transforma un QC en una cornea normal, y la adaptación debe ser personalizada. Alió et al. publicaron una serie de 13 pacientes con QC e intolerancia a lentes de contacto que pasaron a tolerarlas tras la implantación de Intacs¹⁶⁶. Carrasquillo et al.¹⁷⁹ encontraron un 81% de aumento en la tolerancia de lentes de contacto después de la implantación de Intacs en el queratocono y la ectasia post-LASIK. También Shetty et al.¹⁸⁰ demostraron que la tolerancia a las lentes de contacto mejoraba significativamente en ojos con QC avanzado tras la implantación de Intacs.

I.4.6. COMPLICACIONES

La cirugía manual se ha relacionado con una mayor incidencia de complicaciones, aunque no existen estudios aleatorizados que avalen esta afirmación. La tunelización manual puede quedar descentrada, asimétrica o de profundidad inadecuada. Se han descrito casos tan superficiales como para perforar la capa de Bowman y también tan profundos como para perforar la membrana de Descemet^{163, 181, 182}. Estas complicaciones también pueden aparecer durante la implantación con láser de femtosegundo, Coskunseven et al.¹⁸³ encontraron una incidencia del 2.7% de creación incompleta del túnel (que se completaron con el trepano manual), un 0.6% de perforaciones endoteliales y un 0.2% incisiones incorrectas.

Las complicaciones postoperatorias también son raras. La extrusión de un segmento se ha producido principalmente en ojos operados manualmente y aun así es extremadamente rara. Con láser de femtosegundo la tasa es del 0.1%¹⁸⁹. La migración también parece más frecuente tras la implantación manual, y con el láser es del 0,2%¹⁸³. La neovascularización corneal generalmente depende del estado basal de la córnea. La queratitis infecciosa después de la cirugía con laser es extremadamente rara (0,1%)¹⁸³.

Después de la implantación de Intacs, los depósitos intraestromales pueden verse en hasta el 60% de los pacientes¹⁸⁴. La incidencia y densidad de estos depósitos parece aumentar con el grosor del segmento y el tiempo desde la implantación. Se trata de lípidos intracelulares como ésteres de

colesterol o triglicéridos¹⁸⁵. La presencia de este material no parece afectar el rendimiento óptico, ni la anatomía o la fisiología de la córnea.

La aparición de halos nocturnos es extremadamente frecuente, pero la mayoría de los pacientes lo toleran bien e incluso dejan de percibirlos transcurridos unos meses¹⁸¹. El dolor crónico tras el implante es posible, pero extremadamente raro (solo se ha descrito un caso)¹⁸⁶.

El tener que realizar una explantación de los segmentos se debe normalmente a la insatisfacción del paciente. La tasa y las causas varían significativamente según el estudio (cirujano, gravedad del queratocono, cirugía mecánica o láser) y con valores entre el 0,98 y el 30%^{166, 176, 187, 188}. Los ICRS se pueden explantar de forma segura y sencilla, y tras ello, la mayoría de las características visuales, refractivas y topográficas vuelven a los niveles previos a la implantación¹⁸⁹. La tasa de “cirugía de ajuste” mejora constantemente, ya que los nomogramas lo están haciendo. Ningún estudio ha cuantificado recientemente la tasa actual que clásicamente se sitúa en el 10%¹⁹⁰. Este ajuste normalmente consiste en la rotación de un segmento, la explantación del segmento superior o incluso un recambio. Alió et al. también publicaron buenos resultados después del recambio de ICRS por una nueva combinación de segmentos, en una serie de pacientes que habían presentado resultados insatisfactorios después de la primera implantación¹⁹¹.

1.5. PREGUNTAS ABIERTAS (“OPEN QUESTIONS”) ABORDADAS EN ESTA TESIS

Cambios en las distintas superficies corneales tras la implantación de ICRS.

Hasta el momento la mayoría de los trabajos se centran en un estudio general de la córnea, pero existen pocos estudios que analicen en detalle cómo se comportan las superficies corneales anterior y posterior, así como el tejido que se encuentra dentro de la zona óptica de los segmentos.

Cambios en la aberrometría de la córnea central después de la implantación de ICRS.

La aberrometría en pacientes con queratocono es extremadamente difícil, y faltan datos precisos de sus cambios tras la implantación de ICRS. Además es importante centrar este análisis en la zona óptica de los segmentos, que es la que tiene importancia real en la visión.

Valoración del impacto global de los cambios corneales tras la implantación de ICRS.

Muchas veces, al realizar intervenciones en pacientes con queratocono, vemos cómo algunos valores mejoran, otros apenas se modifican e incluso algunos pueden empeorar. Sería conveniente disponer de una métrica que sumara los cambios globales de las distintas aberraciones y los sintetizara en un valor único. Ello nos permitiría determinar si esos cambios son favorables a la vez que nos permitiría comparar los resultados entre las distintas combinaciones de ICRS y entre los distintos tipos de pacientes.

Personalización de la implantación en función de la topografía.

A día de hoy carecemos de estudios que valoren globalmente los últimos nomogramas que pretenden adaptar la elección de los ICRS a la topografía de cada paciente.

Resultados con diferentes combinaciones de ICRS.

Existe una gran falta de información sobre cómo las diferentes combinaciones de ICRS tipo Ferrara obtienen diferentes resultados.

I.6. OBJETIVOS DE ESTA TESIS

- Desarrollar un método para el estudio de la cornea en pacientes con queratocono con herramientas informáticas que permitan la personalización del análisis.
- Estudiar si el empleo del Visual Strehl Ratio es adecuado como métrica para valorar el impacto de la implantación de segmentos intraestromales en la calidad óptica de los pacientes con queratocono.
- Realizar un estudio longitudinal de los cambios en 3D de la paquimetría.
- Realizar un análisis preciso y longitudinal con cámara de Scheimpflug de los cambios corneales y aberrométricos después de la implantación de ICRS en pacientes con QC.
- Estudiar los cambio topográficos y aberrométricos inducidos por los segmentos intraestromales cuando se realizan implantes personalizados según la refracción y las aberraciones del paciente.
- Estudiar el efecto de las distintas combinaciones de segmentos intraestromales.
- Valorar si la variabilidad en la fabricación de los segmentos intraestromales puede tener algún impacto en los cambios tras el implante de los mismos.

I.7. HIPÓTESIS

Es posible, mediante el uso de las distintas técnicas de imagen corneal, y con los algoritmos de calibración y corrección de distorsión apropiados, obtener información geométrica y biométrica tridimensional completa de los cambios corneales en pacientes con queratocono antes y después de la implantación de ICRS. Esta información nos permitiría una mejor comprensión de los efectos de la técnica y poder desarrollar un nomograma más predecible.

MATERIAL AND METHODS

2.1. DESCRIPTION OF THE STUDY

2.1.1. DESIGN OF THE STUDY

This thesis is designed as an observational prospective study in which patients with keratoconus who were going to receive ICRS implantation surgery and met the inclusion criteria were recruited. The recruitment period for the Pentacam patients started the 1st December 2012 and finished in the 3rd December 2014.

The recruitment period for OCT and LRT patients started in 1st September 2012 and ended in 3rd December 2012.

2.1.2. INCLUSION AND EXCLUSION CRITERIA

Inclusion criteria (all must be met)

Patients with KC without any other ocular or systemic pathology affecting vision.

Insufficient spectacle corrected visual acuity to carry out their every day tasks.

Contact lens intolerance or impossibility to adapt contact lenses.

Patients understanding the limitations of the technique including the fact that contact lenses may be needed to achieve optimal visual acuity.

Ability to complete the follow up

Signature of informed consent

43

Exclusion criteria

Inability to complete follow up

Surgical complications affecting the outcomes

2.1.3. FOLLOW-UP

Patients were included in the study after confirming all the inclusion criteria were met and none of the exclusion criteria were present. At the recruiting visit a complete ophthalmological examination was performed including manifest refraction, Pentacam tomography, intraocular pressure measurement, biomicroscopy and ocular fundus examination. Patients agreeing to follow OCT and LRT measurements went to the “Instituto de Óptica Daza Valdés” (Consejo Superior de Investigaciones Científicas) to be studied.

In the month following the recruiting visit ICRS implantation was performed.

All patients were seen the day after surgery and anterior segment examination was performed.

OCT and LRT measurements were obtained one week after surgery in patients included for those examinations.

All the patients were revised 1 month and 3 months after surgery.

The patients who underwent the OCT study also had a visit one week after surgery.

2.2. SURGICAL TECHNIQUE AND POSTOPERATIVE TREATMENT

All the patients received prophylaxis with ofloxacin drops three times per day and lid hygiene with “towels” three days before surgery.

In the OCT-study some of the patients underwent mechanical surgery while the rest of the patients underwent femtosecond laser –assisted surgery. The reason for choosing one technique was no other than that at the beginning of the study the femtosecond laser was not available.

2.2.1. MANUAL TECHNIQUE (FIG 2.1)

The mechanical procedure was the first method described for ICRS implantation. The center of the pupil was marked with the tip of a cannula. This point was used as a reference throughout the procedure to locate the incision and the center of intrastromal dissection and also to position the segments properly. A circular marker stained with blue ink was used to signal the location of the tunnels and the incision. Intraoperative ultrasonic pachymetry was performed at the planned incision site. A calibrated diamond knife was used to create the incision (1-mm radial incision) at approximately 80% of the measured corneal thickness. From the base of the incision, pocketing hooks were used to create corneal pockets on each side of the incision, taking care to maintain a uniform depth. The Suarez spatula was introduced in the pockets to initiate tunneling. Two semicircular dissectors were introduced then sequentially into the lamellar pocket to be steadily advanced by a rotational movement (counterclockwise and clockwise dissectors). As a result, two semicircular dissections (tunnels) with a specific diameter are created. Then the ICRS were inserted in the desired position. If two segments were going to be introduced the inferior segment was always the first.

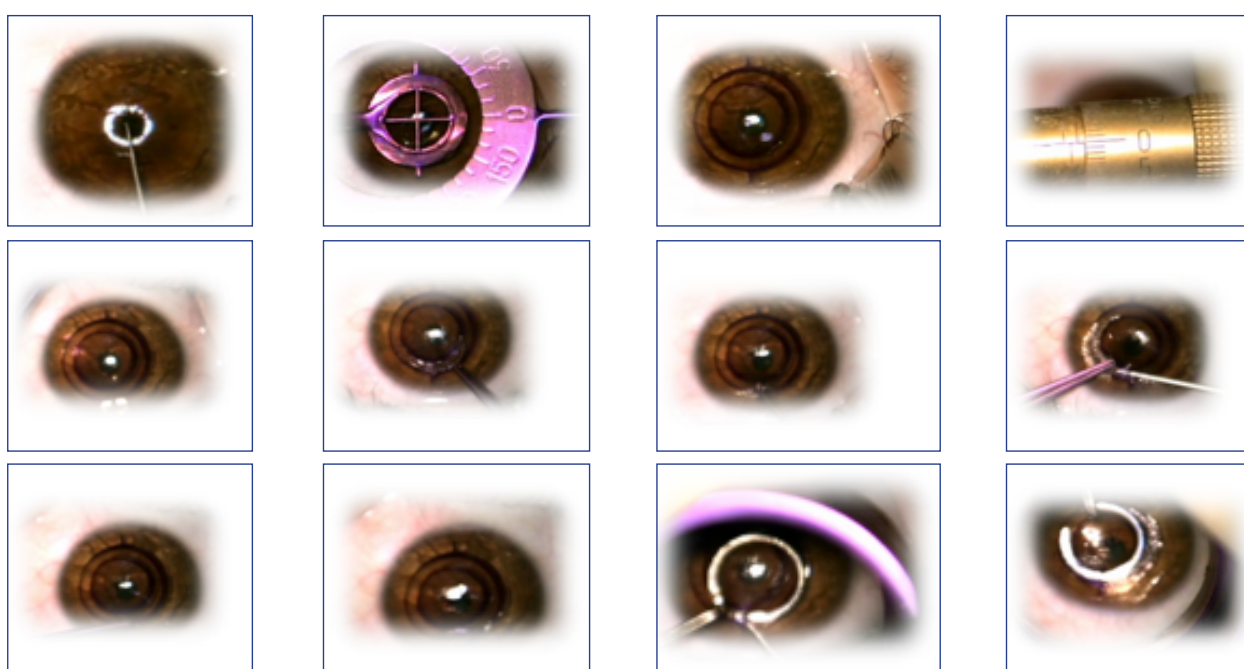


Fig 2.1. Steps of the manual technique.

2.2.2. LASER TECHNIQUE

The use of femtosecond laser for channel creation became widely accepted after the approval of its use by the FDA in the USA.⁷⁷ With this type of lasers (photodisruptive laser), an infrared Nd:YAG laser beam (wavelength 1053 nm) is focused at a desired corneal depth in order to induce an optical break-down without thermal or shockwave damage to the surrounding tissue. This beam forms cavitations, microbubbles of carbon dioxide and water vapor as a consequence of the photodisruption, and the interconnecting series of these bubbles forms a dissection plane. In this study the laser that was used was the a 60-kHz infrared neodymium YAG femtosecond laser (IntraLase, Inc) at a wavelength of 1053 nm.

For the 5 mm ICRS the channel's inner diameter was set to 4.4mm, and the outer diameter was 5.6 mm. The entry cut thickness was 1 μ m, and the ring energy used for channel creation was 1.30 μ J. The entry cut energy was 1.30 μ J and channel creation timing with the femtosecond laser was 15 seconds.

For the 6 mm ICRS the channel's inner diameter was set to 5.5 mm, and the outer diameter was 6.5 mm. The entry cut thickness was 1 μ m, and the ring energy used for channel creation was 1.30 μ J. The entry cut energy was 1.30 μ J and channel creation timing with the femtosecond laser was 20 seconds.

The surgical procedure with this laser, as in the mechanical procedure, was performed under topical anesthesia. After marking a reference point (pupil center) the disposable suction ring of the femtosecond laser system was placed and centered. The disposable glass lens flattens the cornea to fixate the eye and help maintain the precise distance from the laser head to the focal point. To avoid decentration the marked point was used as a reference to center the laser. The depth of the tunnel was planned at the 80% of the thinnest point of the cornea with a maximum depth of 380 microns for segments bellow 300 microns and 400 microns for segments of 300 microns or bigger. First, the laser creates the tunnel. At the end of the laser's action, the entry cut was created allowing the surgeon to stop the process without performing any vertical cut if vacuum was lost during surgery. Then the segments were inserted in the created tunnels.

All patients received tobramycin/dexamethasone drops four times per day tapered every five days.



Fig 2.2. Steps of the laser technique.

2.3. NOMOGRAM

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

Fig 2.3. SA-ANA
nomogram

2.3.1. LOCATION OF THE INCISION

The incision site was chosen according to the SA-ANA nomogram (Fig 2.3).

2.3.2. DIAMETER OF THE SEGMENT

At the beginning of the study the diameter chosen was mostly 5 mm.

After that, most of the segments had a 6 mm optical zone.

In the last year of the study the chosen diameter depended on the position of the thinnest point, and the comatic aberration. If the thinnest point was displaced more than 0,6 mm from the center a 6 mm diameter zone segment was chosen but if displacement was under 0,6 mm a 5 mm optical zone segment was placed. When the main target was astigmatism 6 mm-segments were chosen.

2.3.3. NUMBER OF SEGMENTS

The number of segments implanted on each patient depended on the symmetry of the cornea and the topographic astigmatism.

2.3.4. ARC, WIDTH AND LOCATION OF THE SEGMENTS

Arc and location followed the SA ANA classification (Fig 2.3).

The width was chosen according to the amount of defect to be corrected (based on the experience of the surgeon) and the width of the cornea along the tunnel in a way that the stroma over the segment was always at least 130% of the width of the segment. The base for the calculations was the “Keraring calculation guidelines” (see appendix 2).

2.4. STUDY OF THE SEGMENTS: PROFILOMETRY

2.4.1. NON-CONTACT PROFILOMETRY

The shape of the surfaces of some of the segments used in this thesis was analyzed using a non-contact microscope profilometer (Plm, Sensofar, Terrassa, Barcelona, Spain), based at the Visual Optics and Biophotonics Lab of the Institute of Optica, shown in Fig 2.4. The confocal mode, that reconstructs the surface map from a set of images at different planes of focus -as explained bellow-, was primarily used. The interferometric mode of the instrument was used under certain conditions.



Fig 2.4. Non-contact confocal microscope used for profilometry measurements (Plm, Sensofar, Terrassa, Barcelona, Spain).

The basic setup of the illumination hardware is shown in Fig2.5 The optical setup provides the required matching between pixels of the microdisplay and pixels of the CCD array, which in turn behave as confocal apertures¹⁹².

In our measurements, a pattern of parallel lines is projected with an infinity-corrected microscope objective (ELWD 100X) onto each point of the surface while a CCD camera images the reflected lines, through the same optics. The instrument scans the sample in the Z direction, changing the focus position of the lines relative to the surface being measured. Image processing algorithms retrieve the Z point at which the reflected image of the parallel lines is sharpest, which is considered the height of the surface at that point.

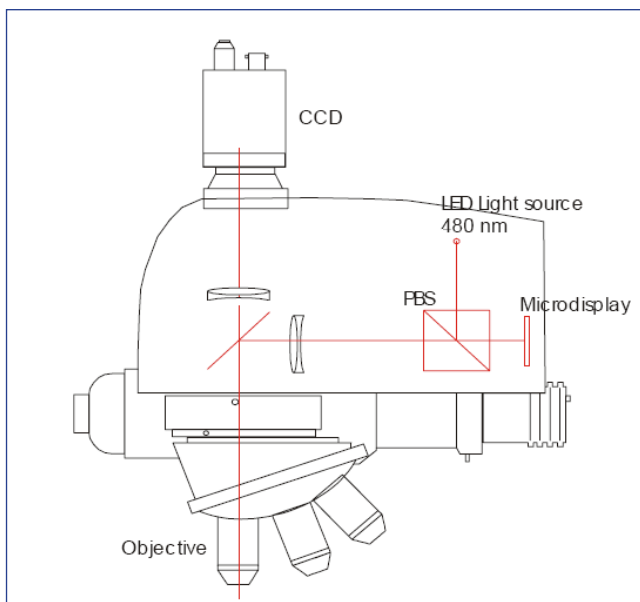


Fig 2.5. Optical set-up of the non-contact profilometer used in this thesis (Artigas et al., 2004).

To obtain the shape of the segments, 1148 points of a rectangular grid covering the central 11 millimeters of the surface were measured. To achieve the maximum precision the system was mounted on an active vibration-isolated table. The interferometric mode of the microscope was used to identify the apex before the automatic measurement, in which the measurement grid was centered. We used predictive calculation and concave interpolation to predict the shape of the surface from previous measurements and the approximate z-location of the next point to measure. Consecutive confocal measurements of increasing resolution (and decreasing measurement range) were performed at each point taking the predicted point as starting point.

The measurement method that was followed for most measurements (confocal imaging) is slower than standard or interference imaging because a sequence of CCD frames must be acquired to build each single confocal image. The measurement was fully automatized, and it took more than 4 hours to measure all the points for each surface. As dilation of the sample during the measurement is a potential cause of error (see Fig. 2.3), the laboratory temperature was monitored and controlled, and the samples were stored near the measurement instrument.

Full topographies of the ring were obtained from 5 cross-sections profiles (0.5 and 1 mm from the center, below and above the central diameter) in two orientations (apex of the ICRS and base of the ICRS towards the microscope-profilometer, respectively). Five measurements were obtained per ICRS (Figure 2.5).

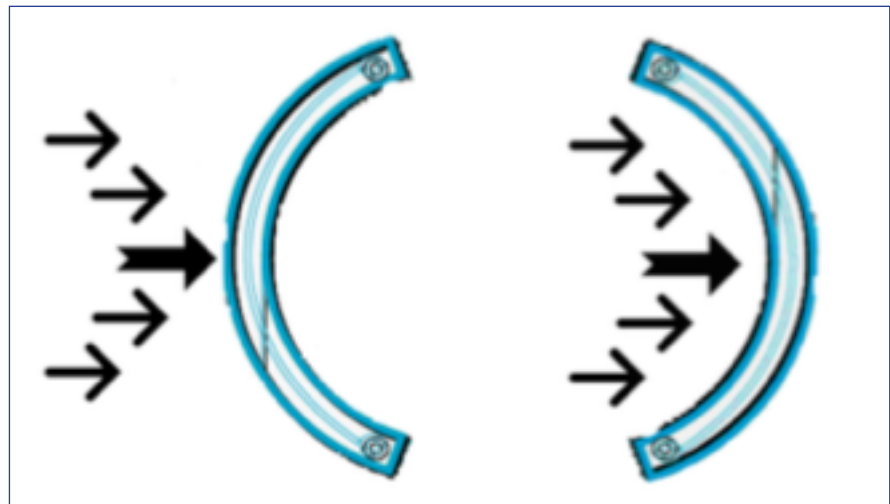
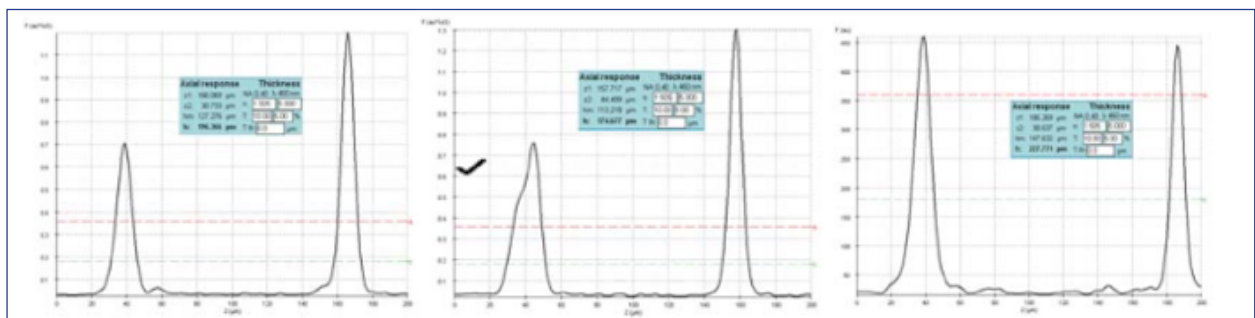


Fig 2.6. Scheme of the sections from each segment.

The width of the segment was obtained from the distance between the peaks shown in the cross-sections (Fig 2.7).



2.5. SCHEIMPFLUG STUDY

Pentacam Scheimpflug imaging

The Pentacam (Oculus Optikgeräte GmbH) is an anterior segment imaging system based on Scheimpflug principle. The Scheimpflug camera is a modification of a slit-lamp camera, with a modified geometry to improve depth-of-focus. The scanning slit method illuminates the eye with a narrow slit of light, which is then imaged by a camera at an oblique angle, capturing a meridional two-dimensional sectional image along the z axis. By transversely sweeping the illumination and/or observation arms across the eye, typically in an arc-shaped path, a series of sectional images are captured and then registered together to create a three-dimensional volumetric data set. The central slit illumination is generated by a strip of 475 nm LEDs. Two infrared LEDs are positioned directly above and below the slit window providing illumination for the alignment system. The camera is positioned at an angle of approximately 45 degrees with a working distance of approximately 75 mm. The thin slit illumination penetrates through a depth along the z axis of approximately 5 mm - from the anterior cornea to the anterior crystalline lens. In some subjects, particularly those with large pupils, the central region of the posterior crystalline lens is detectable although it is not the norm.

The slit rotates around the optical axis of the instrument, allowing the capture of 25 anterior segment diametral sections at different angles; hence, three-dimensional elevation maps of the anterior and posterior corneal surfaces are obtained with a lateral resolution of 56.7 μm (141x141 pixels). Scheimpflug images suffer from geometric and optical distortion that must be corrected to obtain real surface depth information from the apparent surface depth. Geometric distortion occurs due to the oblique angle between the observation and illumination arms, correcting for this effect is relatively straight forward provided the specifications of the optical layout are known. Optical distortion occurs because the scattered light that has passed through intervening refractive surfaces before reaching the Scheimpflug camera. All surfaces must be corrected for geometrical distortion, whereas all surfaces apart from the first (anterior cornea) must be corrected for optical distortion. According to the manufacturer, this device provides quantitative information of the posterior cornea, as it automatically corrects for optical distortions caused by refraction in the anterior corneal surface. In correcting optical distortion of a Scheimpflug image, the illumination wavelength and associated refractive index of preceding media must be known. Due to cumulative effects, any error in the refractive index values, will impart greater noise on the estimation of depth for each successive surface, with the most posterior surface being the least accurately known (assuming adequate contrast at all interfaces). The instrument's software corrects the geometrical distortion of both corneal surfaces (due to the geometrical configuration of Scheimpflug cameras) and the optical distortion of the posterior surface (due to its imaging through the anterior corneal surface).

Pentacam provides two matrices corresponding to the raw elevation maps of both the anterior surface and the posterior surface of the cornea, both surfaces, sampled in a uniform square grid with a side of 100 microns. The matrices were loaded in Matlab (Matlab; MathWorks, Natick, MA) and each 3D volume of the cornea was reconstructed by using custom-developed routines written in Matlab (Matlab; MathWorks, Natick, MA).

3-D Surface data analysis

The pupil center was used to define the center of the optical zone, and its center was considered as a fixed reference instead corneal apex across pre- and post-op measurements. The optical zone for data analysis was defined by the 4-mm diameter circular zone inside the circumference defined by the ICRS radius. Corneal shape was described in terms of the horizontal and vertical radii of curvature, asphericities and astigmatism from fitting to a sphere and a biconicoid.

Once the surfaces have been corrected from distortion, data are expressed in Euclidean coordinates and it can be fitted by standard functions.

Sphere: from the sphere is possible to obtain radius (a) and the center of the sphere (x0, y0, z0)

$$(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 + (z - z_0)^2 = a^2$$

Ellipsoid: from the ellipsoid is possible to obtain 3 radius of curvature (a, b, c) and the center of the ellipsoid (x0, y0, z0)

$$[(x - x_0)^2 / a^2] + [(y - y_0)^2 / b^2] + [(z - z_0)^2 / c^2] = 1$$

There is a relationship between the ellipsoid and the biconicoid, which allows by simple operations, to express the radii and asphericity of surfaces.

Conicoid: it matches the ellipsoid definition with a=b

$$(x - x_0)^2 + (y - y_0)^2 - 2(z - z_0)R + (Q+1)(z - z_0)^2 = 0;$$

Being R, the radius, and Q, the conic constant. The conic constant is defined as $Q = -(1 - b^2/c^2)$, and the radius as $R = a^2/c$.

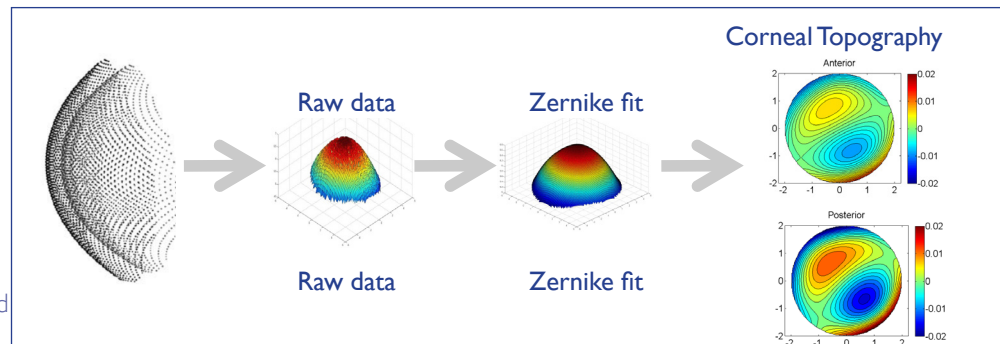
Biconicoid: the following definition has been used, matching the definition of the ellipsoid.

$$z(x, y) = z_0 + \frac{c_x (x - x_0)^2 + c_y (y - y_0)^2}{1 + \sqrt{1 - (1 + Q_x)c_x^2 (x - x_0)^2 - (1 + Q_y)c_y^2 (y - y_0)^2}}$$

Where c_x is the inverse of the radius of curvature in the horizontal direction, c_y is the inverse of the radius of curvature in the vertical direction, Q_x is the asphericity in the horizontal direction, Q_y is the asphericity in the vertical direction and $\{x_0, y_0, z_0\}$, are the coordinates of the apex.

Anterior and posterior corneal elevation data was also fitted to Zernike polynomial expansions (6th order), note that these are fits to surface elevations not corneal wave aberrations. The symmetry of the corneal elevation maps was obtained using the Root Mean Square error (RMS) of the asymmetric terms of the corneal elevation Zernike expansion. RMS_{asym} was evaluated both including and excluding astigmatism coefficients.

Fig 2.8. Scheme showing how raw data is transformed in corneal pachimetric and topographic maps.



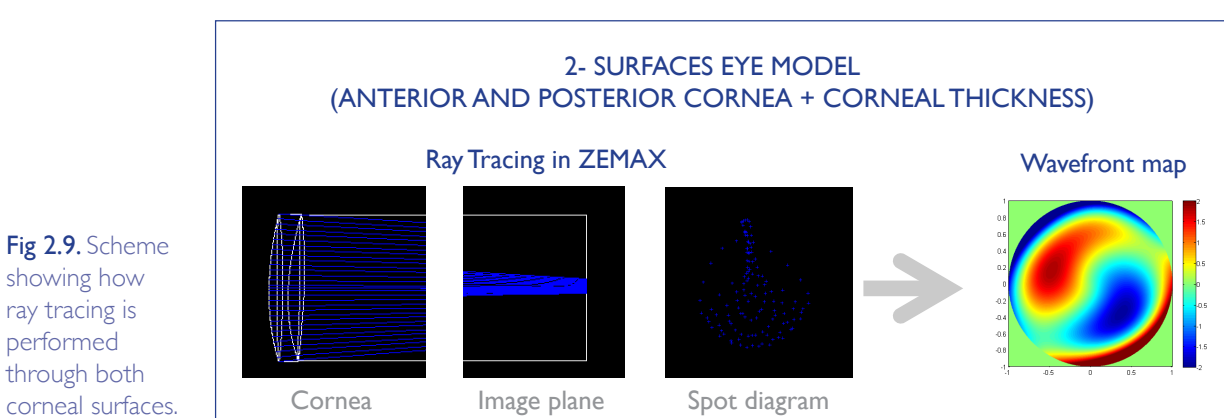
Elevation and pachymetry maps

The measured elevation is represented as the difference of corneal elevation from the reference sphere, where warm colors represent points that are higher than the reference surface and cool colors represent points below the reference.

The pachymetry maps were calculated from direct subtraction of the posterior surface from the anterior surface, after distortion correction.

Corneal aberration analysis

The elevation data (Zernike coefficients) from both corneal surfaces within a central 4-mm pupil diameter area (for ensuring quantitative analysis within the optical zone without the influence of ICRS) were exported to ZEMAX (Radiant ZEMAX; Focus Software, Tucson, Arizona, USA) for ray tracing analysis. Matlab was used to create a suitable input file into ZEMAX to calculate corneal wavefront aberrations (ZEMAX DDE toolbox). The object (light source) is set at infinity. The point source at infinity will be best focused on the retinal surface after iteration (we use the best focus position as is the position that minimizes the root-mean-square wavefront error). Refractive indices of 1.376 and 1.334 were used for the cornea and aqueous humor, respectively. Wave aberrations were calculated for green wavelength (555 nm), by tracing an array of 64x64 collimated through a 1-surface (anterior cornea only) or 2-surface (anterior and posterior cornea, separated by corneal thickness) eye model. In the 1-surface model, the refractive index after the anterior corneal surface was set to 1.334. The contribution of the posterior corneal surface was obtained from direct subtraction of the anterior corneal surface aberrations from corneal aberrations.



Optical quality metrics (also see 2.8 section of this chapter)

Wave aberrations were described in terms of individual Zernike coefficients or RMS. RMS was used to report the magnitude of high order aberrations (HOAs) excluding tilt, defocus and astigmatism, and of certain relevant aberrations (astigmatism, coma and trefoil). The Point-Spread-Function (PSF) and the Modulation Transfer Function (MTF) were computed from Zernike coefficients by means of Fourier optics using routines written in Matlab (MathWorks, Natick, MA), for 4-mm pupils. Optical quality was described in terms of the Visual Strehl Metric. Visual Strehl was computed as the volume under the Visual MTF (obtained from the overlapping of the MTF with the inverse of a general Neural Transfer Function), normalized to diffraction limit. Visual Strehl was evaluated through focus (considering HOAs, and canceling the astigmatic terms). The maximum value of the through-focus Visual Strehl curve was obtained as the best corrected optical quality metric.

2.6. OCT STUDY

2.6.1 OCT: PRINCIPLE

The working principle of the OCT is based on low coherence interferometry and is commonly performed by using a Michelson interferometer. The Michelson interferometer measures the autocorrelation of light, and in OCT consists of a light source, a beam splitter, two mirrors (reference and sample) and a detector.

The reference beam $E_r(t)$ is reflected from a reference mirror whereas the signal beam $E_s(t)$ is reflected from the tissue. Both reference and signal beams are combined at the beam splitter. The output of the interferometer is the sum of the electromagnetic fields from the reference beam and the signal beam reflected from the tissue..

A detector measures the field of the optical beam. The superimposed waves produce interference fringes on the detector. These distinctive fringes enable the determination of the location at which light is reflected back and the measurement of the depth profile of the scattering amplitude.

2.6.2. OCT: SETUP

The custom spectral domain OCT used in this PhD project was developed in collaboration with Nicolaus Copernicus University (Torun, Poland). A schematic diagram of the system can be seen in Figure 2.10.

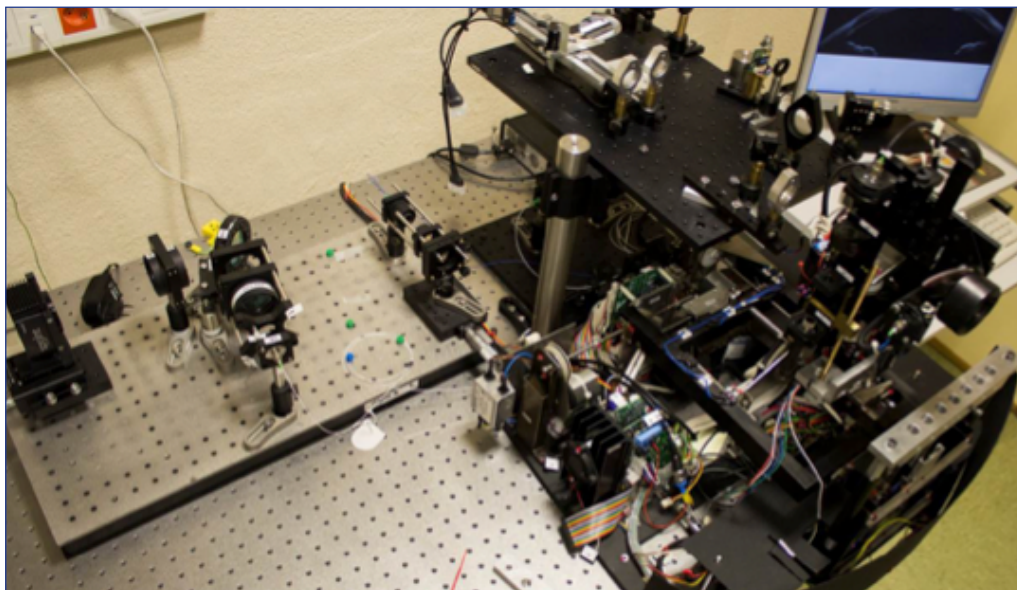


Fig 2.10. Experimental sOCT set-up: SLD superluminiscent diode, OI-optical isolator, FC- 80:20 Fiber coupler, PC-polarization controller, NDF-Neutral density filter, DC-dispersion compensator, DM-Dichroic mirror, T-Target, HDG-holographic volume diffraction grating, CMOS line scan camera, COMP computer.

The effective acquisition speed of this system is up to 150000 A-Scans/s, although the typical speed used for the experiments in this thesis was 25000 A-Scans/s, since it showed as a good compromise between acquisition speed and resolution. The axial range of the instrument is 7 mm, and the theoretical axial resolution 3.4 μm in air. The signal to noise rate (SNR) of the instrument was estimated to be 97 dB.

2.6.3. OCT: IMAGE PROCESSING

The OCT inherent ability to resolve differences in distance within microns and the possibility of introducing fast optical scanners makes of the OCT a perfect tool to quantify the anterior segment of the eye surfaces.

However, OCT is generally subject to distortions: fan distortion (arising from the scanning architecture, and resulting in a combination of geometrical aberrations, including field distortion, astigmatism and spherical aberration) and optical distortion (arising from refraction at the optical surfaces). Due to these distortions, OCT images need to be corrected for quantification. Fan (following instrument calibration) and optical distortion (through preceding surfaces) are corrected using 3-D ray tracing analysis.

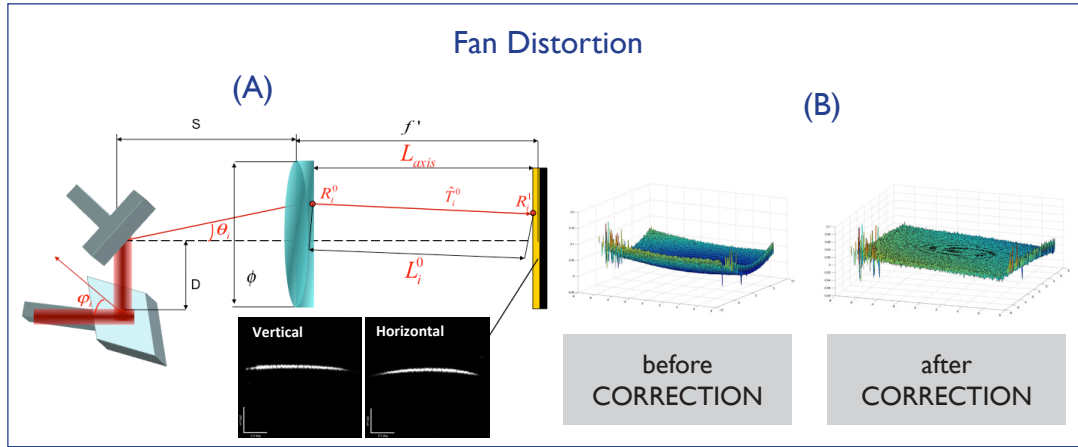


Fig 2.11. Fan distortion correction. (A) Separation of mirrors in the OCT scanning system results in different beam deflections after being refracted by a collimating lens, as a consequence a flat surface appeared curved in the horizontal and vertical meridians. (B) 3-D image of a plane mirror before and after fan distortion correction. Courtesy of Sergio OrtizP.

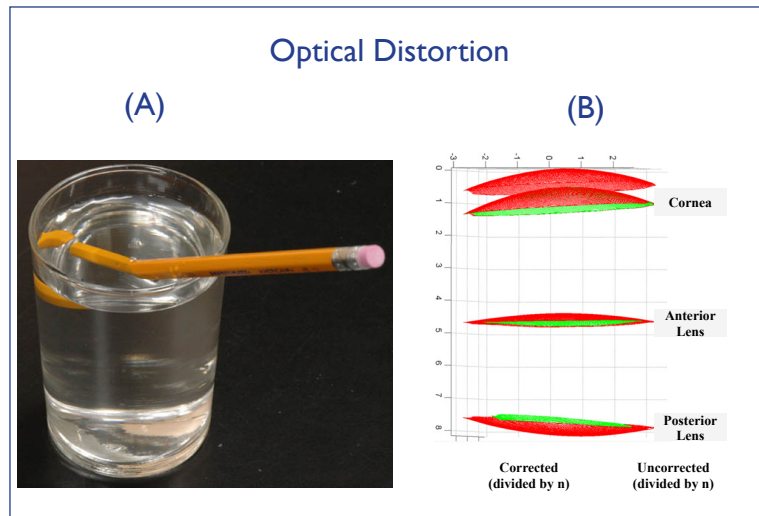


Fig 2.12. Optical distortion correction. (A) Illustration of optical distortion of a pencil in different refractive indexes (air and water). (B) Illustration of the effect of the 3-D distortion correction on the anterior segment surfaces (all surfaces are corrected axially from refractive index. Green: corrected volumes; red: uncorrected volumes). Courtesy of Sergio Ortiz.

To correct the distortion in the images acquired in this thesis we have used an algorithm developed previously in our laboratory¹¹⁷⁻¹¹⁹.

OCT: analysis algorithm

The 3D image processing tools developed to obtain quantitative information of the anterior chamber structures have been described by Ortiz et al. in prior publications. Automatic image processing analysis includes denoising, multilayer segmentation and merging of 3D volumes.

The corneal refractive index was taken as 1.376, ICRS index of refraction was obtained by the manufacturers. The routines were written in Matlab.

The algorithm is summarized in three different steps:

(I). Data cloud extraction

1.1. Denoising:

A large amount of noise in OCT images produces low contrast data. Considering that random noise can be characterized by its bandwidth, which is directly related to the amount of energy that reaches the detector, several mathematical methods and filters were used to enhance the signal-noise to ratio (SNR).

1.2. Statistical thresholding:

The signal is separated from the background considering the difference of statistics between signal and background. Each point is identified by its position and intensity (only points statistically different from noise were considered).

1.3. Volume clustering:

As a result of the overlapping statistics of the noise and signal, randomly distributed noise is still present in the images after thresholding. A volume-clustering algorithm based on the number of signal points surrounding each point was developed: only point surrounded by the maximum number of signal points were considered as a part of a structure. The classes with a volume size below a certain threshold are eliminated. After application of volume clustering, the number of classes is further reduced and the larger volumes (cornea, iris, crystalline lens and ICRS) are automatically classified.

After statistical thresholding and volume clustering small holes can appear in the volumes, these holes were filled using 1D, 2D and 3D routines.

1.4. Multilayer segmentation:

The algorithm extracts the position of the peaks of every A-scan and they are sorted by position and intensity. Then a 3D neighborhood algorithm is applied to this 3D matrix producing layers of connected points and rejecting random peaks due to noise.

1.5. Further surface denoising:

Even after denoising and boundary detection algorithms, the segmented layers are still noisy (due to the detection process of the OCT system, which adds noise to the signal). The noise was removed by evaluating the local distance of every point with respect to the surface fitted to the Zernike modal expansion. Points further than three times the standard deviation of the distances between the actual surface and the fitted surface are eliminated and a new Zernike fitting is performed until the Zernike coefficients change less than a marked percentage.

(2). 3D anterior segment data processing.

2.1. Pupil center reference:

The pupil center was used as a reference across measurements (pre-op and post-op) and to define the optical zone. We considered the pupil center as fixed reference instead the corneal apex because the pupil center shifts little across pupil sizes and light conditions.

2.2. Distortion corrections (fan and optical):

Fan distortion correction was applied for the anterior cornea, and both fan and optical distortion corrections were applied for the multiple surfaces after the anterior corneal surface.

(3) Surface analysis.

3.1. Surface fitting: sphere, conicoids, and quadrics

As described for Pentacam

3.2. Elevation and pachymetry maps

As described for Pentacam.

3.3. Anterior segment biometry for clinical applications

The 3D Euclidean distances were obtained by direct subtraction of the apexes coordinates obtained from the fittings of the surfaces to spheres after optical distortion correction.

55

3D ICRS positioning was described by the following parameters: 3D ICRS depth, defined as the distance between the center of mass of the ICRS and the anterior corneal surface, and ICRS tilt, defined as the angle between the ICRS axis (normal to the ICRS plane) and the pupillary axis (normal to the pupil plane).

2.6.4. OCT-BASED CORNEAL ABERROMETRY

The elevation data obtained from OCT distortion-corrected corneal surfaces were fitted by Zernike polynomial expansion (up to sixth order) and exported to ZEMAX (Radiant ZEMAX; Focus software, Tucson, Arizona, USA) for virtual ray tracing analysis.

The pupil center (obtained from the automatically identified iris volume) was used as reference in the analysis. Refractive indices of 1.376 and 1.334 were used for the cornea and aqueous humor, respectively. Wave aberrations were calculated for IR LRT-wavelength (786 nm) in the pupil plane, placed at 3.47 mm from the anterior corneal surface, by tracing an array of 64x64 collimated through a 1-surface (anterior cornea only) or 2-surface (anterior and posterior cornea, separated by corneal thickness) eye model. In the 1-surface model, the refractive index after the anterior corneal surface was set to 1.334. The contribution of the posterior corneal surface was obtained from direct subtraction of the anterior corneal surface aberrations from corneal aberrations.

2.6.5. PROTOCOL OF MEASUREMENTS

Measurements were acquired while the patient fixated the stimulus (Maltese cross, Snellen E) presented on the fixation/accommodation channel. Patients were stabilized by means of a bite

bar and asked to fixate their gaze on the stimulus. Set of images was captured approximately five seconds after blinking. At least five repeated measurements were collected in each condition, and processed independently.

OCT measurements were collected in a 10x12-mm area, and consisted of a collection of 50 B-Scans composed by 360 A-Scans. The total acquisition time of a 3D data set was 0.72 s, which we had previously tested to be sufficiently brief to minimize motion artifacts. The images of the cornea were acquired centered at the specular reflection, which was used as a reference in the image acquisition throughout the different sessions. And, additionally, the position of the fixating letters was moved across the display until the cornea and iris was aligned with the optical axis of the instrument, for ensuring a line-of-sight measurement reference.

2.7. LASER RAY TRACING (LRT): OCULAR ABERRATIONS

2.7.1. LRT: BASIC CONCEPTS

LRT is a double pass technique, since light is delivered into the eye and the reflection from the retina is captured on a CCD camera.

In the first pass, the pupil of the eye is sequentially sampled with laser rays parallel to the optical axis. Each ray will impact the retina at a specific point. In an aberration-free system, all rays superimpose on the same retinal location. However, when optical aberrations are present, the rays hit the retina at different positions.

In the second pass, the light is reflected off the retina, exiting the eye through the whole pupil, and forming an aerial image collected by a high-resolution cooled CCD camera. Although in this 2nd pass the aberrations of the eye affect the PSF, its position relative to the reference is not affected (as long as the PSF is contained within the isoplanatic area of the retina). Therefore, aberration can be computed from the distance between the position (centroid) of the aerial image corresponding to each pupil location, and that corresponding to the aerial image for the reference ray (chief ray). The sampled pupil size is defined by the diameter of the sampling pattern projected on the pupil, and therefore, can be controlled by software (as long as the pupil is at least of the same diameter to be programmed).

2.7.2. LRT: SETUP

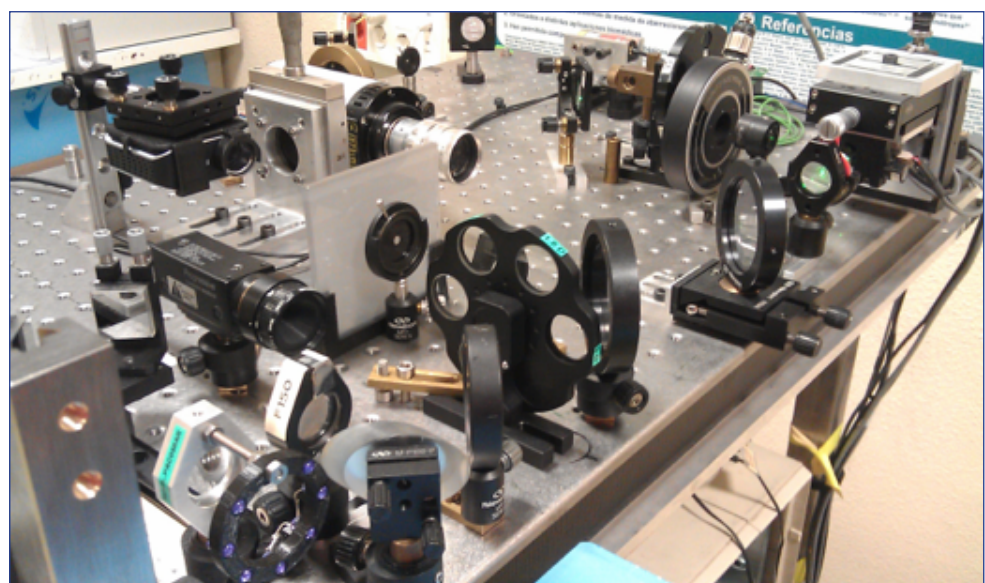


Fig 2.13. Custom-LRT at the VioBio lab (Instituto de Óptica "Daza de Valdés").

The LRT consist of three channels:

- (1) Illumination channel (incoming rays), with two possible light sources (green: 532 nm; infrared: 786 nm).
- (2) Pupil and Retinal channel (outgoing). By pupil, we mean where the pupil CCD camera captures the corresponding image of the eye's pupil simultaneously with the retinal spots on the retinal CCD. By "retinal", we mean where the light reflected from the retina is captured by the retinal CCD.

The light reflected off the retina is collected by a cooled highly sensitive CCD camera (12 bits, 30 frames per second with 2x2 binning, 1024x1024 pixels, pixel size: 14 μm x 14 μm , nominal maximum quantum efficiency: 20% (700 nm). Model IM15, Dalsa, Waterloo, Canada), conjugated to the eye retinal plane (retinal channel). In addition to record aerial images, this camera can display them in real time allowing find objectively the best focus position while assessing the aerial image for a centered ray. During the measurement, the retinal camera is synchronized with the scanner and the pupil camera.

2.7.3. LRT: ANALYSIS SOFTWARE

The software to estimate the ocular aberrations from the set of aerial images was developed in Matlab (Mathworks, Natick, MA). Basically, raw images are processed in order to isolate each aerial image and locate the corresponding centroid. Then, the relative distance of each centroid to that of the central ray is calculated (transverse aberration), and the wave aberration is then estimated by fitting the transverse aberration corresponding to each sampled point to the derivatives of the Zernike polynomials, using a least squares method.

57

2.7.4. PROTOCOL OF MEASUREMENTS

Measurements were acquired while the patient fixated the stimulus (Maltese cross, Snellen E) presented on the fixation/accommodation channel. Patients were stabilized by means of a bite bar and asked to fixate their gaze on the stimulus. Each set of images was captured approximately five seconds after blinking. At least five repeated measurements were collected in each condition, and processed independently.

LRT measurements last approximately 1.5 seconds for an entire typical run. A sampling pattern consisting of 37 entry positions arranged in a hexagonal configuration within the pupil. The eye's pupil was monitored during measurements with a CCD camera conjugate to the pupil, in order to ensure a correct alignment between the pupil center and the optical axis of the setup, and therefore a line-of-sight measurement reference.

2.8. OPTICAL QUALITY METRICS

Several optical quality functions can be obtained from the wave aberration using Fourier optics computation. There are two main metrics to define image quality: pupil plane metrics (e.g., Root Mean Square, RMS) and image plane metrics (e.g., Point Spread Function (PSF), Optical Transfer Function (OTF), Modulation Transfer Function (MTF), Strehl Ratio). Because visual performance is a combined effect of retinal imaging and visual perception, the image plane metrics are in general better than the pupil plane metrics.

In this thesis we typically described the optical quality by using the following metrics: RMS and Visual Strehl.

1. **Root Mean Square (RMS)** measures the deviation of the wavefront from a perfect plane wave. RMS is computed directly from the Zernike coefficients. The calculation of RMS error can be done either individually or grouped arbitrarily (coma, trefoil and spherical, among others). A flat wavefront has a $RMS = 0$, while an aberrated wavefront has a $RMS > 0$.

$$\text{Equation 2.8.1: } RMS = \sqrt{\sum_{n,m} c_n^m{}^2}$$

wh c_n^m is the Zernike coefficient corresponding to the order n and frequency m .

2. **Point Spread Function (PSF)** is the two dimensional distribution of light in the image plane, i.e. is the image of a point object through the optical system. The PSF for a perfect optical system (only limited by diffraction) is the Airy disk. The presence of ocular aberrations causes the light to spread out over an area and the corresponding PSF is considerably broader than the aberration-free PSF for the same pupil size, particularly for pupils higher than 3 mm.

Basically, the PSF is calculated as the squared magnitude of the inverse Fourier transform of the pupil function. The pupil function, $g(x', y')$, defines how light transmission pass through the pupil (i.e. wavefront aberration and amplitude function weighted with the styles-Crawford effect) and it may be defined as 1 within the pupil area and 0 elsewhere.

$$\text{Equation 2.8.2: Pupil function: } g(x', y') = p(x', y') \exp(i \frac{2\pi}{\lambda} W(x, y))$$

where $p(x', y')$ is a circle that defines the aperture of the eye, $w(x', y')$ is the wavefront aberration of the subject and λ the wavelength used for calculations (550 nm)

$$\text{Equation 2.8.3: } PSF = |FT(g(x', y'))|^2$$

3. **Optical Transfer Function (OTF)**, is the frequency response of an optical system. OTF is the autocorrelation of the pupil function, or equivalently, the Fourier transform of the PSF. The OTF is a complex function that measures the loss in contrast in the image of a sinusoidal target, as well as any phase shifts. The modulus of the OTF is the Modulation Transfer Function (MTF), which represents the decrease in the contrast as a function of the spatial frequency.

$$\text{Equation 2.8.4: } OTF = FT(PSF)$$

$$\text{Equation 2.8.5: } MTF = |OTF|$$

4. **Strehl Ratio**, is a scalar metric used to describe the quality of the PSF in an eye. Basically, the Strehl ratio describes the reduction in the peak power of the point image.

In the spatial domain, it can be calculated directly from the PSF. It is defined as the maximum value of the PSF in the presence of aberrations, normalized by the maximum of the diffraction limited PSF for the same pupil size (i.e., is the ratio of the PSF irradiance value at the ideal image point of an aberrated optical system to the PSF irradiance value at the ideal image point for an equivalent diffraction-limited system). The Strehl Ratio ranges from 0 to 1, with 1 defining a perfect optical system.

In the frequency domain, the Strehl Ratio is computed as the volume under the MTF of an aberrated system normalized by the diffraction-limited MTF, for the same pupil diameter.

$$\text{Equation 2.8.6: } \text{Strehl Ratio} = \frac{PSF_{aberrated}(x', y')}{PSF_{ideal}(x', y')}$$

As the Strehl Ratio includes in the calculation regions of the MTF with spatial frequencies beyond those relevant to the visual system, a new metric was introduced to adapt the definition to visual optics (Visual Strehl).

5. Visual Strehl is computed as the volume under the visual MTF, obtained from the overlapping of the MTF with the inverse of a general neural transfer function, normalized to diffraction limit. The neural sensitivity, function of the spatial frequency, is a common measurement of the neural performance. In a similar way as the optical MTF, it is possible to define and measure the neural MTF, and the product of the neural and optical MTFs gives the Contrast Sensitivity Function (CSF) of the eye.

$$\text{Equation 2.8.7: } CSF = MTF_{optical} * MTF_{neural}$$

$$\text{Equation 2.8.8: } VSOTF = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} CSFN(f_x, f_y) * |Re\{OTF(f_x, f_y)\}| df_x df_y}{\int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} CSFN(f_x, f_y) * \{OTF(f_x, f_y)\} df_x df_y}$$

where $OTF(f_x, f_y)$ denotes the diffraction-limited OTF, $CSFN(f_x, f_y)$ is the neural contrast sensitivity function, and (f_x, f_y) are the spatial frequency coordinates. Here, the VSOTF was based on calculated OTF across all spatial frequencies.

Additionally, since the visual Strehl ratio has suggested the best metric because it holds the highest correlation variance against subjective acuity testing in a clinical setting, we linked visual performance and optical quality of the eye by means of Visual Acuity and Visual Strehl respectively [Cheng et al., 2003b].

Finally, depth-of-focus was estimated from through-focus Visual Strehl (in 0.125 D defocus steps). All computations considered high-order aberrations (HOAs) up to 6th order.

2.9. CLINICAL MEASUREMENTS

All patients had a complete ophthalmologic examination that included Snellen UCVA, Snellen BCVA, manifest refraction (spherical and astigmatism), spherical equivalent (SE), and slit-lamp and fundus evaluations.

Visual acuity was measured using a high-contrast Snellen visual acuity test. Patients were tested at a distance of 4 m from the visual acuity chart. All measurements were performed with natural pupils under photopic conditions, always in the same room, which does not have windows.

Best-corrected visual acuity was obtained for optimal monocular spherical and cylindrical correction with spectacles and given in decimal units. All the patients underwent subjective refraction with the same optometrist before surgery and three months after surgery. We did not consider the best spectacle correction tolerated by the patients, but the best resolution that could be achieved monocularly in the cabinet

2.10. SIA (Surgically Induced Astigmatism)

Astigmatic changes were analysed using Power Vectors method described for the first time by Dr. Alpins in 1993. Both, previous and posterior refractive cylinder were converted into rectangular coordinates as follows:

$$\begin{aligned}X1 &= K1\cos(2\alpha1) \\Y1 &= K1\sin(2\alpha1) \\X2 &= K2\cos(2\alpha2) \\Y2 &= K2\sin(2\alpha2)\end{aligned}$$

Where $K1$ and $\alpha1$ were the magnitude and angle, respectively of the preoperative subjective refraction in positive cylinder notation and $K2$ and $\alpha2$ the same referenced parameters for postoperative examination.

SIA was calculated as subtraction of cartesian components and reconstructed as a polar value guided by the next equations:

$$\begin{aligned}X3 &= X2 - X1 \\Y3 &= Y2 - Y1 \\\alpha3 &= \arctan(Y3/X3) \\SIA &= Y3/\sin(\alpha3)\end{aligned}$$

Note that angles were doubled to make possible the rectangular coordinates analysis and the final angle of SIA is $\alpha3$ divided by two.

Due to astigmatism traverses an entire cycle in 180 degrees, the doubled-angle polar plot was described as the most appropriate plot for aggregating astigmatism data. In this method, the centroid is the mean of a set of x and y values.

2.11. STATISTICAL ANALYSIS

IBM SPSS Statistics 25.0 was used for the statistical analysis.

It was used to obtain the mean and the standard deviation of the different variables.

Normal distribution of all data samples was first checked by means of Kolmogorov-Smirnov test. If a parametric analysis was possible, the Student t test for paired data was performed for comparisons between data obtained in the preoperative and postoperative examinations or comparison between groups visits. The significance threshold was set at 0.05. This means that a change is considered statistically significant if p is under 0.05 or the confidence interval does not include 0.

The relation between the Visual Strehl Ratio (both with and without astigmatism) and BCVA was analyzed using the Pearson's Coefficient of correlation. This coefficient is statistically significant if its p is under 0.05. But the magnitude of the correlation is also very important. A correlation under 0.2 is considered very weak, between 0.2 and 0.5 it is considered low, between 0.5 and 0.7 represents a moderate correlation and a coefficient over 0.7 represents a strong correlation.

The Spearman's coefficient was used to analyze the changes in several variables with the depth of the segments and the width of the segments. The same considerations expressed about the Pearson's coefficient are valid for the Spearman's coefficient.

RESULTS

3.1. PROSPECTIVE LABORATORY STUDY WITH THE CUSTOM-MADE FOURIER DOMAIN ANTERIOR SEGMENT OCT AND CUSTOM MADE LASER RAY TRACING DEVICE

19 eyes of 17 patients (Table 3.1), with ages ranging from 23 to 41 years and with and a keratoconus diagnosis, completed this part of the study. Ferrara-like ICRS (FerraraRing;AJL Ophthalmics,Vitoria, Spain) were implanted both manually (4 patients) and with femtosecond laser (15 patients).

	Pre-op data			ICRS parameters					
	KC degree	Cone location*	K max (D)	ICRS technique	Optical zone (mm)	ICRS thickness (µm)	ICRS arc length (deg)**	Incision site (deg)	Planned depth (µm)
S#1	III	I-T	52.00	Femto	6	200	210	70	380
S#2	III	I-C	53.63	Femto	6	a:200; b:200	a:160; b:90	35	360
S#3	III	I-T	55.20	Femto	6	a:250; b:200	a:120; b:90	100	380
S#4	III	I-T	56.44	Manual	5	a:250; b:200	a:160; b:120	140	380
S#5	III	I-T	57.86	Femto	6	a:200; b:200	a:120; b:120	100	380
S#6	II	I-C	48.58	Femto	6	250	160	110	353
S#7	III-IV	C	62.35	Manual	5	a:250; b:250	a:160; b:90	120	370
S#8	III-IV	I-N	58.93	Femto	6	300	210	135	440
S#9	III-IV	I-C	63.37	Manual	5	a:250; b:250	a:160; b:90	60	380
S#10	III	I-C	56.15	Manual	5	200	160	50	350
S#11	III-IV	I-T	59.04	Femto	6	a:250; b:250	a:120; b:120	115	380
S#12	III-IV	I-C	64.16	Femto	5	300	210	165	380
S#13	II	I-T	48.64	Femto	6	a:150; b:150	a:120; b:120	75	380
S#14	II-III	C	56.25	Femto	6	300	150	10	380
S#15	II	I-N	55.07	Femto	6	250	150	125	375
S#16	III	C	51.56	Femto	6	300	150	0	380
S#17	II	I-C	51.63	Femto	6	250	150	140	380
S#18	II	I-T	52.29	Femto	6	a:300; b:300	a:120; b:120	75	347
S #19	II	I-T	58.44	Femto	6	250	210	60	380

Tabla 3.1. Descriptive preoperative keratoconic parameters and surgical specifications for ICRS implantation.

*Cone location: S=superior; I=inferior; N=nasal, T=temporal, C=central;

**a= left/superior segment; b= right/inferior segment.

3.1.1. ANTERIOR SEGMENT SPECTRAL DOMAIN OCT-BASED CORNEAL TOMOGRAPHY AND TOPOGRAPHY

The OCT data of ten of the patients (table 3.2) were processed to study corneal morphogeometrical changes after intracorneal ring segments implantation.

	ICRS Technique	Optical zone (mm)	Segment	ICRS thickness (μm)	ICRS arc length (deg)***	I _s (deg) ****	Planned depth (μm)
S#1	Manual	5	2	a:250; b:200	a:160; b:120	140	380
S#2	Femto	6	2	a:200; b:200	a:120; b:120	100	380
S#3	Femto	6	1	250	150	110	353
S#4	Manual	5	2	a:250; b:250	a:160; b:90	120	370
S#5	Femto	6	1	200	210	70	380
S#6	Femto	5	2	a:200; b:200	a:160; b:90	30	430
S#7	Femto	6	1	300	210	135	440
S#8	Manual	5	2	a:250; b:250	a:160; b:90	60	380
S#9	Manual	5	1	200	160	50	350
S#10	Femto	6	2	a:200; b:200	a:150; b:90	35	360

Table 3.2. Characteristic the patients used for the morphogeometrical study.

*Cone location: S=superior, I=inferior, N=nasal, T=temporal, C=central;

**VA= best-corrected distance visual acuity;

***a= left/superior segment, b= right/inferior segment.

****I_s= Incision site.

63

3.1.1.1. Anterior surface

As expected there was a statistically significant flattening ($p<0.05$) one week after surgery. The radius of curvature of the reference sphere of the central 4 mm increased by 2.25%. Two patients did not show any flattening (S#2 and S#3, both with 6 mm segments). In the following visits, flattening continued reaching a 5.5% increase in the radius of curvature by 3 months ($p<0.05$). Figure 3.1 shows the changes in each patient.

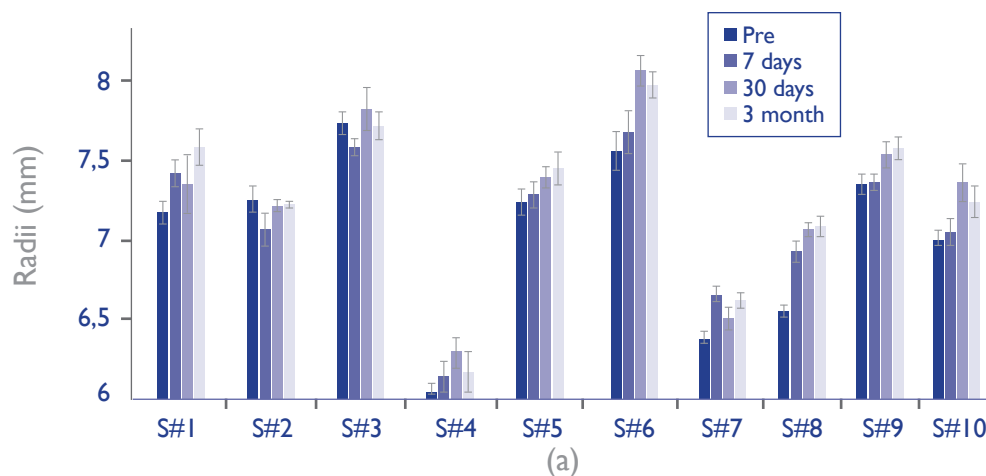


Figure 3.1. Curvature (radii mm) changes in the anterior surface. Before surgery (green). 7 days postop (dark blue). 1 month postop (light blue). 3 months (pink).

The regularity (RMS) of the anterior surface of the cornea showed no clear trend and a large intersubject variability, which can be expected from a small sample with a different combination of ICRS in each patient (figure 3.2).

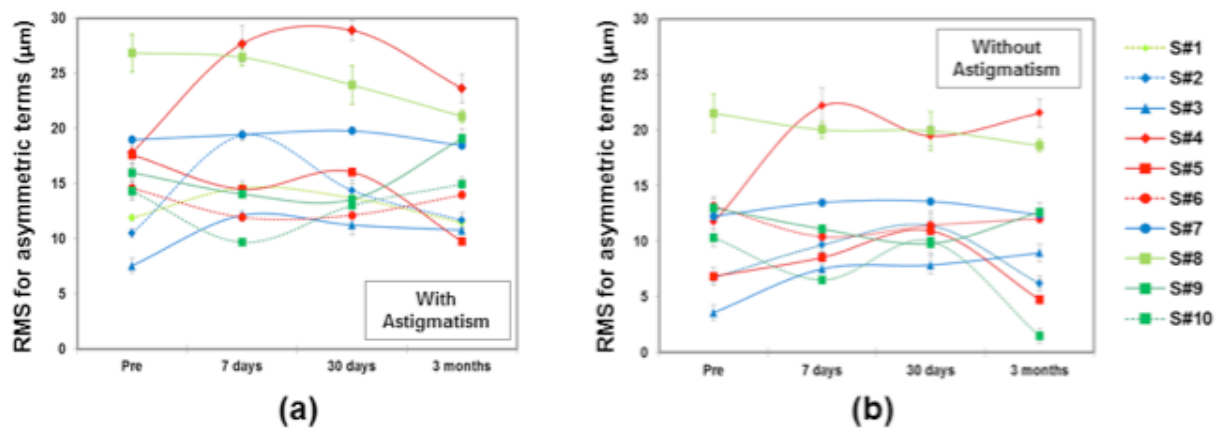


Figure 3.2. Anterior corneal elevation RMS for asymmetric Zernike coefficients (RMS_{asym}), (a) with astigmatism, and (b) without astigmatism.

3.1.1.2. Posterior surface

There is a possible relation between the arc of the segments and the changes in the posterior cornea. The presence of shorter segments (90° and 120°) may induce steepening in the posterior surface (S#2, S#4, S#6, S#8, S#10) with the exception of the first patient who had a combination of 160° and 120° that induced a flattening in the posterior surface. Larger segments (210°) seem to induce no changes in the curvature of the posterior surface (S#5, S#7) of the cornea. Intermediate (160° and 150°) if alone, may flatten the posterior surface. (S#3, S#9) Figure 3.3 shows the radius of curvature of the posterior surface for each patient during the follow-up. Due to the small sample size, caution should be taken to extrapolate these relations to larger populations.

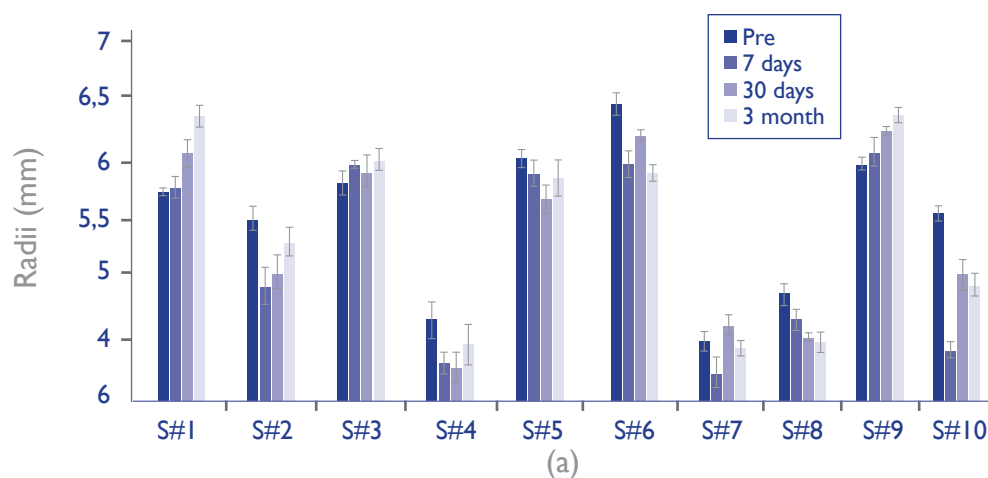
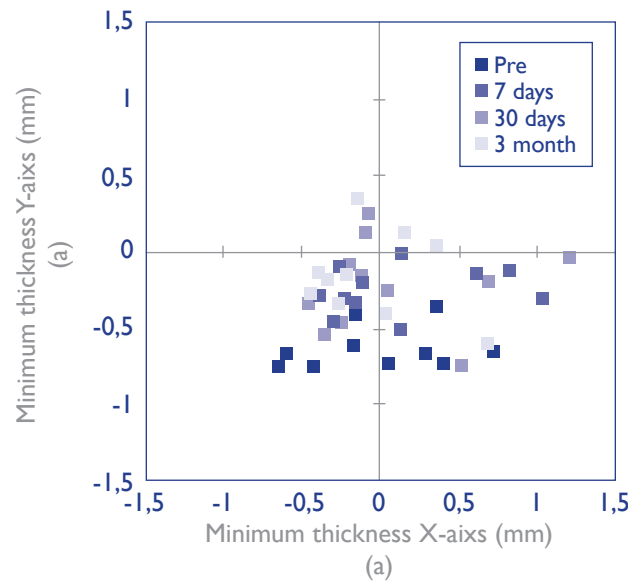


Figure 3.3. Posterior corneal mean radius of curvature (pre- and postoperatively 7-90 days).

3.1.1.3. Thickness and volume changes

The thickness of the cornea does not statistically change with the implantation of the segments ($384 \pm 60 \mu\text{m}$ pre-op to $396 \pm 46 \mu\text{m}$ post-operatively). However there is a redistribution of the volume that does not follow a systematic pattern.

The cone shifts to a more central location with surgery. The centroid coordinates of the thinnest point before surgery were -0.01 mm (x-axis), -0.63 mm (y-axis). The centroid coordinates of the thinnest point after surgery were -0.06 mm (x-axis) and -0.14 mm (y-axis) at 90-days. In figure 3.4 we can see displacement of the thinnest point after surgery.



65

Figure 3.4. Coordinates of the minimum corneal thickness location pre- and postoperatively (7, 30 and 90 days).

3.1.2. ABERROMETRY

Both custom-OCT and experimental LRT showed very good intrasubject repeatability. The standard deviations for the OCT were: $0.17 \mu\text{m}$ (OCT anterior) and $0.19 \mu\text{m}$ (OCT corneal) for RMS astigmatism; $0.10 \mu\text{m}$ (OCT anterior) and $0.11 \mu\text{m}$ (OCT corneal) for RMS HOA. The standard deviations for the LRT were: $0.13 \mu\text{m}$ for RMS astigmatism and of $0.07 \mu\text{m}$ RMS HOA.

The anterior surface of the cornea shows higher RMS values than the entire cornea, indicating that the posterior surface of the cornea plays a small compensatory role. Total aberrations (LRT) strongly correlate with corneal aberrations. However total aberrations tend to be smaller than corneal aberrations indicating a small compensatory role of the crystalline lens. On average, the RMS HOAs was $0.78 \pm 0.35 \mu\text{m}$ (OCT) and $0.57 \pm 0.39 \mu\text{m}$ (LRT) pre-operatively. Figure 3.5 shows preoperative and postoperative corneal aberrations for the anterior cornea, the entire cornea and total aberrations.

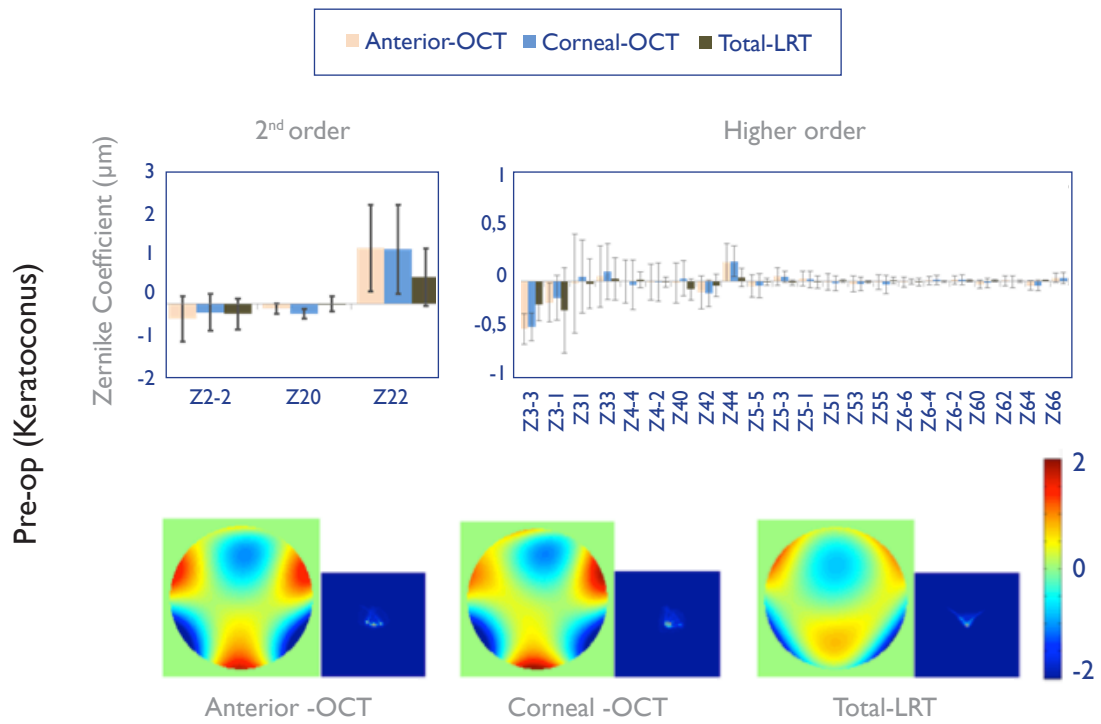
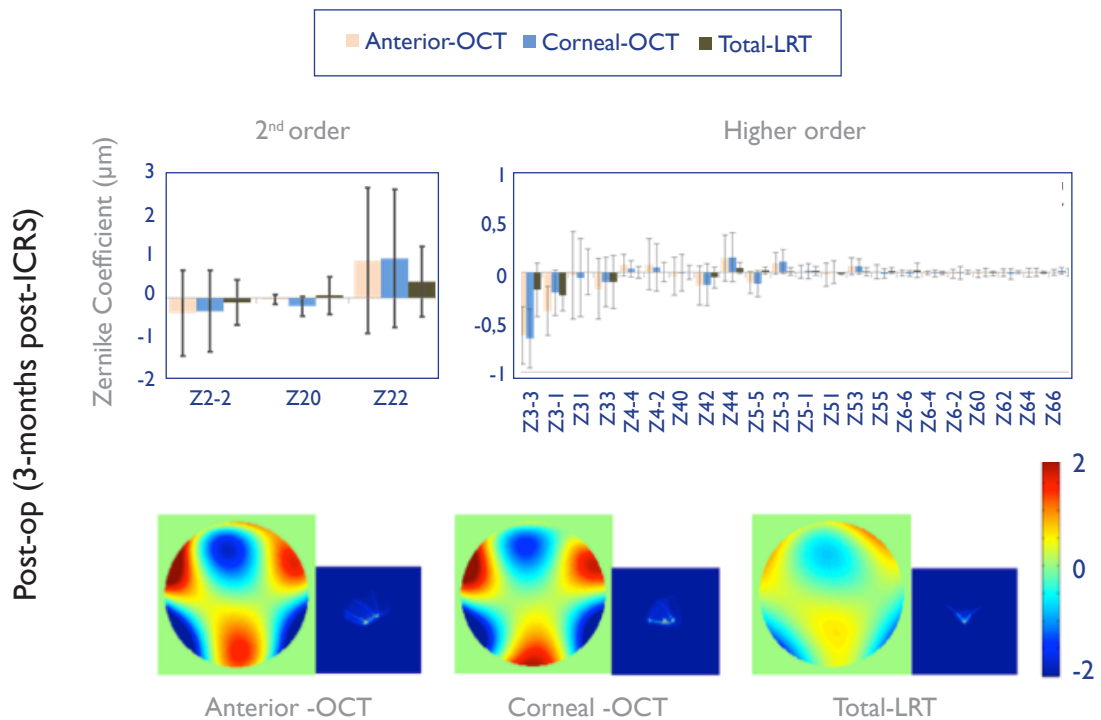


Figure 3.5. Total and corneal Zernike coefficient values (average across 8 eyes), wave aberration maps (calculated from average Zernike coefficients excluding tilt, defocus and astigmatism) and the simulated point-spread-functions (PSFs) from the wave aberrations (window size: 5 arc min) for keratoconic eyes pre-operatively and 3-months post-intracorneal ring segment (ICRS) implantation. Data are for 4-mm pupils and referred to the pupil center. (Top) pre-operative data, and (Bottom) post-operative data, 3 months post-intracorneal ring segment (ICRS) implantation in keratoconus. OCT: Optical coherence Tomography. LRT: Laser Ray Tracing.



A strong correlation was found between corneal aberrations (entire cornea) and total corneal aberrations except for spherical aberration likely due to compensation by the crystalline lens.

		r	slope	p
HOAs	pre-op	0.87	0.80	0.012*
	post-op	0.90	1.40	0.001*
Astigmatism (Z_2^{-2} and Z_2^{-2})	pre-op	0.71	1.53	0.036*
	post-op	0.88	1.67	0.022*
Coma (Z_3^{-1} and Z_3^{-1})	pre-op	0.87	0.75	0.132
	post-op	0.64	0.83	0.023*
Trefoil (Z_3^{-3} and Z_3^{-3})	pre-op	0.91	0.90	0.001*
	post-op	0.88	0.96	0.003*
Spherical Aberration (Z_4^0)	pre-op	0.66	0.97	0.197
	post-op	0.44	0.86	0.691

Table 3.3. Correlation parameters between corneal and total root-mean-square (RMS) for high-order aberrations (HOAs), astigmatism, coma and trefoil, and for spherical aberration pre-operatively (keratoconus) and post-operatively (3-months post-intracorneal ring segment (ICRS) implantation). r: Pearson product-moment correlation coefficient; slope: the slope of the regression line; p: p-value(*p<0.05).

3.2. PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY IN CLINICAL PRACTICE (SCHEIMPFLUG BASED)

3.2.1. GLOBAL RESULTS

3.2.1.1. Sample

124 eyes (56 OD/58 OS) of 96 patients (57 men /39 female) fulfilled the inclusion criteria and completed de follow-up. Average age was 36 years old (range 16-68).

Table 3.4 shows the geometrical and optical properties of the corneas of the 124 patients obtained by processing the elevation points from the central 4 mm area, using custom algorithms on Pentacam raw data. Both parameters of the anterior surface and of the entire cornea are shown. The aberrometric data (including astigmatism) are based on virtual ray tracing. Refractive data are also shown.

ANTERIOR	N	PRE
RMS_HOA (μm)	124	1.252 ± 0.665
COMA (μm)	124	1.076 ± 0.662
TREFOIL (μm)	124	0.311 ± 0.240
ASTIG (D)	124	-5.86 ± 2.942
KMAX	124	57.97 ± 6.941
Radius ref Sph (mm)	124	6.534 ± 0.646
ENTIRE CORNEA	N	PRE
RMS_HOA (μm)	124	1.324 ± 0.915
COMA (μm)	124	1.032 ± 0.672
TREFOIL (μm)	124	0.296 ± 0.267
ASTIG (D)	124	-4.97 ± 2.467
Radius ref Sph (mm)	124	4.968 ± 0.700
REFRACTION		
Ast. Subj (D)	104	-4.31 ± 2.180
SphE_pre (D)	116	-6.71 ± 5.410
BCVA_pre	116	0.569 ± 0.209

Table 3.4. Preoperative characteristics of the studied population.

The studied population shows large amounts of high order aberrations in both the anterior surface of the cornea ($\text{RMS } 1.252 \pm 0.665 \mu\text{m}$) and in the entire cornea ($1.324 \pm 0.915 \mu\text{m}$). The largest Zernike term in keratoconic cornea is coma ($1.076 \pm 0.662 \mu\text{m}$ for the anterior cornea and $1.032 \pm 0.622 \mu\text{m}$ for the entire cornea).

Astigmatic terms are also large. Corneal astigmatism is partially compensated by the posterior surface of the cornea, as shown by the fact that the equivalent astigmatism of the entire cornea is smaller ($4.97 \pm 2.467 \text{ D}$) than that of the anterior surface ($5.86 \pm 2.942 \text{ D}$).

The studied population shows corneal steepening with K_{max} of $57.97 \pm 6.941 \text{ D}$ and a radius of curvature of the reference sphere of $6.534 \pm 0.646 \text{ mm}$ for the anterior surface of the cornea. The radius of the entire cornea is steeper ($4.968 \pm 0.700 \text{ mm}$); this is because the disease starts with a steepening of the posterior surface of the cornea.

3.2.1.2. Surgery

All patients underwent uneventful ICRS implantation assisted with femtosecond laser. None of the patients included in the study experienced any important adverse events during the follow up.

All eyes were implanted with “triangular shape” segments. 58 eyes received Ferrara Ring segments (FerraraRing; AJL Ophthalmics, Vitoria, Spain) and 66 eyes received Keraring segments (KeraRing; Mediphacos, Belo Horizonte, Brazil).

172 segments were implanted (table 3.5). The average width of the segments was $237 \mu\text{m}$ and the average depth of implantation was $375 \mu\text{m}$.

68

N° PATIENTS	ARC(°)	OPTICAL ZONE (MM)
24	120+120	6
26	150	6
12	150+90	6
14	210	6
12	160	5
12	160+160	5
24	210	5

Table 3.5. Characteristics of the seven groups of ICERS implanted.

3.2.1.3. Changes with surgery

Geometry of the anterior surface

Globally there was a clear flattening in the operated corneas. The radius of the reference sphere in the central 4 mm of the anterior surface of the cornea went from 6.534 ± 0.646 mm to 6.913 ± 0.629 mm (+0.379 mm, 5.8%, $p < 0.001$). The radius of the central 4 mm of the entire cornea went from 4.968 ± 0.700 mm to 5.124 ± 0.674 mm (+0.156 mm, 3.14%, $p < 0.001$). Kmax changed from 57.97 ± 6.94 D to 55.39 ± 6.102 D (-2.58 D, 4.83%, $p < 0.001$). The flattening occurred in all the meridians studied and in all the bodies of reference studied (table 3.6).

We observe a clear increase in the asphericity of the anterior surface of the cornea. This increase can be observed using a conicoid or a biconicoid as a reference and in all the meridians studied (see table 3.6).

ANTERIOR SURFACE	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
KMAX	124	57.97 ± 6.941	55.39 ± 6.102	-2.58 (-3.08, -2.07)	<0.001
R_SPHERE	124	6.534 ± 0.646	6.913 ± 0.629	0.379 (0.323, 0.434)	<0.001
R_CON	124	6.338 ± 0.757	6.647 ± 0.725	0.309 (0.237, 0.381)	<0.001
ASPH_CON	124	-1.53 ± 1.121	-1.96 ± 1.364	-0.428 (-0.63, -0.224)	<0.001
R_BICON_H	124	6.534 ± 0.757	6.743 ± 0.719	0.208 (0.125, 0.292)	<0.001
R_BICON_V	124	6.168 ± 0.835	6.562 ± 0.783	0.394 (0.307, 0.481)	<0.001
AS_BICON_H	124	-1.61 ± 0.945	-2.07 ± 1.405	-0.460 (-0.68, -0.238)	<0.001
AS_BICON_V	124	-1.40 ± 1.581	-1.81 ± 1.862	-0.404 (-0.70, -0.107)	0.008
R_AST_M	124	6.702 ± 0.842	6.852 ± 0.751	0.150 (0.056, 0.244)	0.002
AS_AST_M	123	-1.28 ± 1.422	-1.78 ± 1.519	-0.50 (-0.81, -0.190)	0.002
R_PAST_M	124	6.023 ± 0.738	6.462 ± 0.770	0.439 (0.355, 0.522)	<0.001
AS_PAST_M	124	-1.68 ± 1.259	-2.13 ± 1.895	-0.452 (-0.76, -0.149)	0.004
R_COM_M	123	6.378 ± 0.799	6.678 ± 0.736	0.300 (0.208, 0.392)	<0.001
AS_COM_M	124	-1.37 ± 1.429	-1.81 ± 1.685	-0.441 (-0.72, -0.159)	0.002
R_PECOM_M	124	6.336 ± 0.831	6.616 ± 0.773	0.280 (0.194, 0.366)	<0.001
AS_PECOM_M	124	-1.56 ± 1.292	-2.17 ± 1.636	-0.61 (-0.87, -0.351)	<0.001
R_INC_M	124	6.194 ± 0.833	6.556 ± 0.789	0.362 (0.273, 0.450)	<0.001
AS_INC_M	124	-1.44 ± 1.584	-1.94 ± 1.907	-0.50 (-0.83, -0.171)	0.003
R_PEINC_M	124	6.507 ± 0.764	6.735 ± 0.719	0.228 (0.143, 0.314)	<0.001
AS_PEINC_M	124	-1.56 ± 1.092	-2.01 ± 1.578	-0.450 (-0.71, -0.187)	0.001

Aberrometry

Table 3.7 shows changes in corneal aberrations (entire cornea) 3 months after ICRS implantation. RMS decreased by $0.328 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$, 24.8% decrease), from pre-operative values. Coma decreased by $0.311 \mu\text{m}$ ($p < 0.001$, 30.12%). Corneal wavefront astigmatism decreased by 2.049 D ($p < 0.001$, 41.2%). Trefoil did not change significantly with surgery. Visual Strehl Ratio improved both taking into account the astigmatism (VAHOAANT) $p < 0.001$ and without the astigmatism (VSHOAANT), but in the later, the change did not reach significance.

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
RMS_HOA	124	1.324 ± 0.915	0.996 ± 0.518	$-0.328 (-0.453, -0.202)$	<0.001
COMA	124	1.032 ± 0.672	0.722 ± 0.429	$-0.311 (-0.407, -0.214)$	<0.001
TREFOIL	124	0.296 ± 0.267	0.320 ± 0.247	$0.024 (-0.035, 0.083)$	0.418
ASTIG_D	124	-4.97 ± 2.467	-2.92 ± 1.912	$2.049 (1.661, 2.437)$	<0.001
VAHOAANT	124	0.049 ± 0.028	0.065 ± 0.041	$0.016 (0.011, 0.022)$	<0.001
VSHOAANT	124	0.076 ± 0.063	0.081 ± 0.058	$0.005 (-0.006, 0.016)$	0.400

Table 3.7. Aberrometric characteristics of the 124 patients before and 3 months after surgery.

Refraction

Clinically these optical changes were associated with a decrease in the spherical equivalent by 2.434 D (from -6.71 to -4.28 , 36.23%, $p < 0.001$) and a decrease in subjective astigmatism by 2.263 D (from -4.31 to -2.05 , 52.63%, $p < 0.001$).

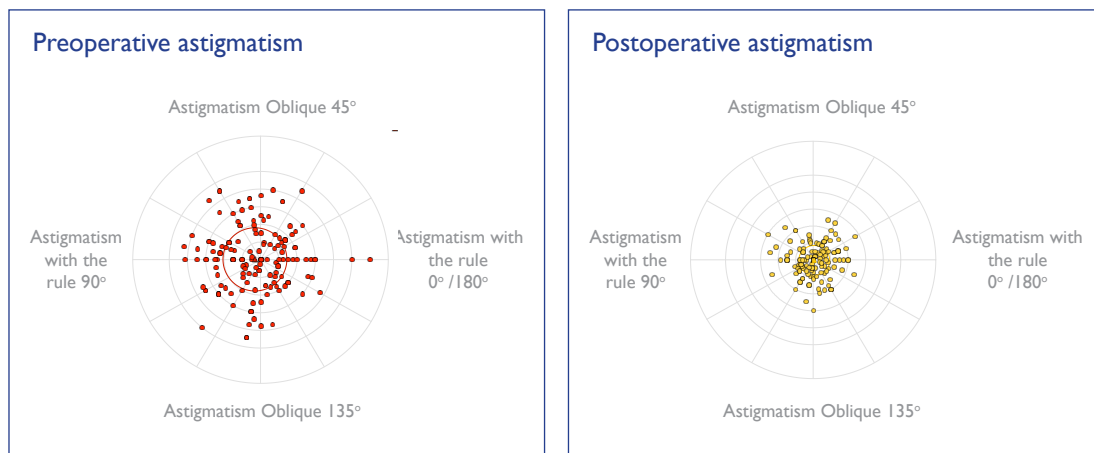


Figure 3.6. Refractive astigmatism before (left) and 3 months after surgery (right).

The studied patients experienced an improvement in BCVA of more than one line (23% $p < 0.001$). 14 patients out of 124 patients (11.3%) experienced a decrease in BCVA (figure 3.7).

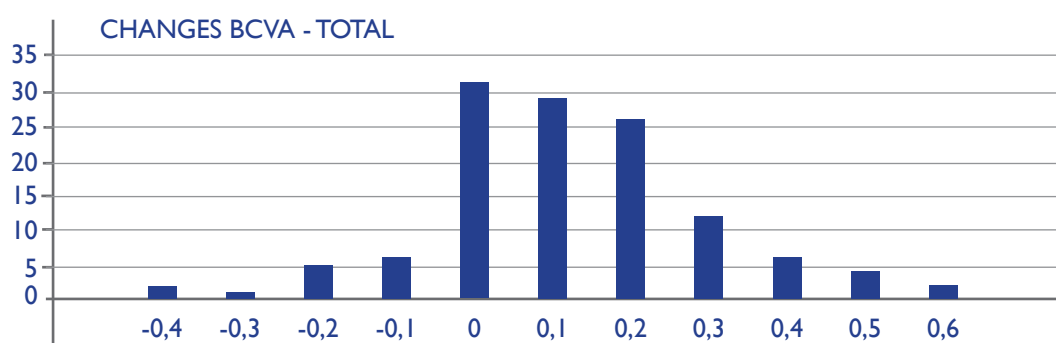


Figure 3.7. Changes in BCVA of the 124 patients after surgery.

3.2.2. GROUP ANALYSIS OF EACH COMBINATION OF SEGMENTS

3.2.2.1. 5 mm-optical zone ICRS

3.2.2.1.1. One 160° segment (12 eyes)

Preoperative characteristics

The entire wavefront aberration map in this group stands out for presenting a higher level of asymmetry than the mean of the studied population (coma $1.299 \pm 0.503 \mu\text{m}$) accompanied by high values of astigmatism (-5.26 ± 2.151 D of wavefront astigmatism). In most of the cases the axis of the astigmatism (58.00 ± 68.12 deg) and the axis of the coma (54.50 ± 26.79 deg) were within 50° (mean deviation 38.25°). In only 3 patients the discrepancy was over 60° .

It also presented a steeper anterior surface with a Kmax of 58.60 ± 4.542 D and a reference sphere radius of 6.392 ± 0.327 mm. The reference conicoid had a radius of 6.035 ± 0.477 mm and an asphericity of -2.54 ± 1.284 .

Subjective astigmatism was 3.68 D, spherical equivalent -4.52 ± 2.662 D and BCVA 0.488 ± 0.216 .

Geometrical changes in the anterior surface (Table 3.8)

Kmax decreased from 58.60 ± 4.542 D to 55.22 ± 4.439 D ($p < 0.001$). The reference sphere radius increased from 6.392 ± 0.327 mm to 6.844 ± 0.366 ($p < 0.001$). This flattening occurred not only at the meridian where the incision was placed (steepest meridian) which shifted from 5.774 ± 0.612 mm to 6.284 ± 0.636 mm ($p 0.005$) but also in the perpendicular meridian which went from 6.305 ± 0.393 mm to 6.798 ± 0.551 mm ($p < 0.001$).

The asphericity of the Conicoid slightly decreased from -2.54 ± 1.284 to -2.22 ± 1.619 without reaching significance ($p 0.174$). This decrease occurred mainly in the meridian perpendicular to the incision, which is more or less the orientation of the axis of the coma and the axis of the astigmatism.

71

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
KMAX	12	58.60 ± 4.542	55.22 ± 4.439	$-3.38 (-4.88, -1.88)$	<0.001
R_SPHERE	12	6.392 ± 0.327	6.844 ± 0.366	$0.452 (0.270, 0.634)$	<0.001
R_CON	12	6.035 ± 0.477	6.537 ± 0.570	$0.502 (0.269, 0.735)$	0.001
ASPH_CON	12	-2.54 ± 1.284	-2.22 ± 1.619	$0.325 (-0.167, 0.816)$	0.174
R_AST_M	12	6.387 ± 0.410	6.795 ± 0.532	$0.408 (0.171, 0.644)$	0.003
AS_AST_M	12	-2.48 ± 0.944	-2.23 ± 1.567	$0.248 (-0.63, 1.125)$	0.547
R_PAST_M	12	5.714 ± 0.553	6.303 ± 0.667	$0.589 (0.273, 0.905)$	0.002
AS_PAST_M	12	-2.75 ± 1.630	-2.24 ± 2.486	$0.515 (-0.55, 1.579)$	0.310
R_COM_M	12	6.182 ± 0.500	6.698 ± 0.599	$0.516 (0.294, 0.738)$	<0.001
AS_COM_M	12	-2.39 ± 1.512	-1.48 ± 2.413	$0.910 (-0.180, 2.000)$	0.093
R_PECOM_M	12	5.927 ± 0.589	6.380 ± 0.621	$0.453 (0.120, 0.787)$	0.012
AS_PECOM_M	12	-2.53 ± 1.143	-2.85 ± 1.577	$-0.327 (-1.12, 0.465)$	0.383
R_INC_M	12	5.774 ± 0.612	6.284 ± 0.636	$0.510 (0.187, 0.833)$	0.005
AS_INC_M	12	-2.75 ± 1.754	-2.91 ± 2.308	$-0.155 (-1.05, 0.745)$	0.713
R_PEINC_M	12	6.305 ± 0.393	6.798 ± 0.551	$0.494 (0.279, 0.708)$	<0.001
AS_PEINC_M	12	-2.63 ± 0.927	-1.59 ± 1.959	$1.036 (-0.059, 2.130)$	0.061

Table 3.8. Geometrical characteristics group 5-160° before and 3 months after surgery.

Aberrometric changes of the entire cornea

RMS for high order aberrations decreased from $1.535 \pm 0.638 \mu\text{m}$ to 1.016 ± 0.559 (33.78% decrease, $p < 0.001$). Coma varied from $1.299 \pm 0.503 \mu\text{m}$ to 0.765 ± 0.526 (40.82% decrease, $p < 0.001$). Astigmatism decreased from $-5.26 \pm 2.151 \text{ D}$ to $-3.13 \pm 1.751 \text{ D}$ (40.65% decrease, $p 0.001$). The largest change in astigmatic axis was 22deg (mean change 8 deg). VSR improved from 0.037 ± 0.020 to 0.064 ± 0.029 ($p 0.002$).

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
RMS_HOA	12	1.535 ± 0.638	1.016 ± 0.559	$-0.52 (-0.72, -0.318)$	<0.001
COMA	12	1.299 ± 0.503	0.765 ± 0.526	$-0.53 (-0.76, -0.309)$	<0.001
TREFOIL	12	0.295 ± 0.173	0.250 ± 0.142	$-0.045 (-0.199, 0.109)$	0.533
ASTIG_D	12	-5.26 ± 2.151	-3.13 ± 1.751	$2.136 (1.113, 3.160)$	0.001
VAHOAANT	12	0.037 ± 0.020	0.064 ± 0.029	$0.026 (0.012, 0.040)$	0.002
VSHOAANT	12	0.059 ± 0.046	0.079 ± 0.048	$0.019 (-0.004, 0.043)$	0.094

Table 3.9. Aberrometric characteristics of the 5-I 60° group before and 3 months after surgery.

Refractive Changes

Preoperative decimal BCVA was 0.488 ± 0.216 and it was significantly improved after surgery to 0.633 ± 0.187 ($p 0.046$). Figure 3.8 shows the changes in BCVA lines for all the patients in this group.

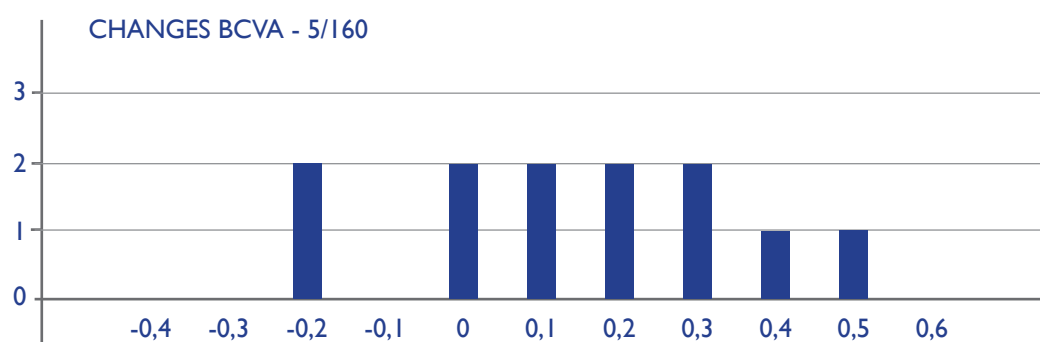


Figure 3.8. BCVA changes group 5-I 60°.

Spherical equivalent did not change statistically significantly with surgery in this group. Mean refractive astigmatism (figure 3.9) went from 3.68 D to 2.27 D (38.31% decrease, $p 0.001$). The mean refractive SIA was $2.685 \pm 1.409 \text{ D}$ (1.91 D for 200 μm segments and 3.35 D for 250 μm segments).

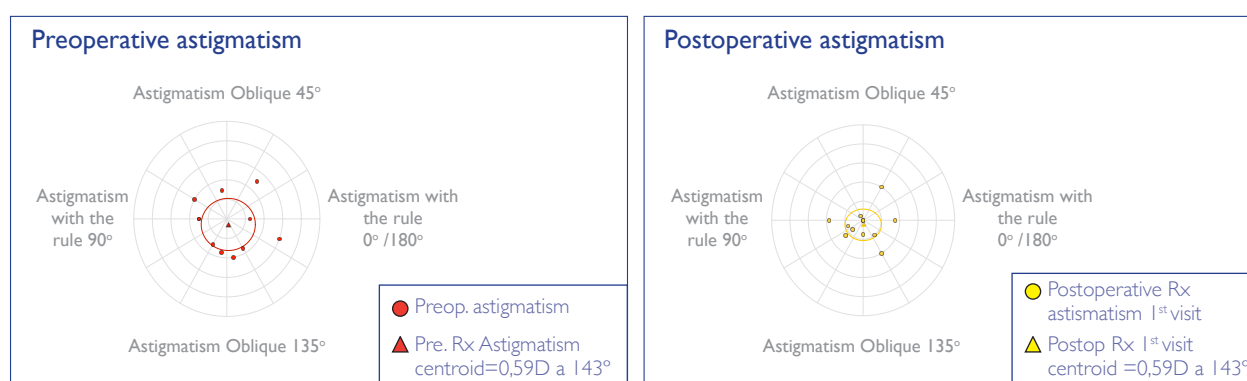


Figure 3.9. Refractive astigmatism group 5-I 60° before (left) and 3 months after surgery (right).

3.2.2.1.2. Two symmetrical 160° segments (12 eyes)

Preoperative characteristics

The entire wavefront aberration map in this group stands out for presenting less asymmetry than the mean of the studied population (coma $0.940 \pm 0.463\mu\text{m}$) accompanied by high values of astigmatism (-5.84 ± 1.44 D of wavefront astigmatism). In most of the cases the axis of the astigmatism (46.58 ± 55.32 deg) and the axis of the coma (52.67 ± 25.79 deg) were within 50° . Just one patient had a discrepancy over 60° and mean discrepancy was 29.58° .

It also presented an anterior surface steeper than the mean of the subjects in the study with a Kmax of 59.03 ± 3.894 D and a reference sphere radius of 6.468 ± 0.535 mm. The reference conicoid had a radius of 6.290 ± 0.575 mm and an asphericity of -1.55 ± 0.860 .

Subjective astigmatism was 4.59 D, spherical equivalent -9.34 ± 6.506 D and BCVA 0.497 ± 0.236 .

Geometrical changes in the anterior surface (table 3.10)

Kmax decreased from 59.03 ± 3.894 D to 54.25 ± 5.225 D ($p < 0.001$). The reference sphere radius increased from 6.468 ± 0.535 mm to 7.106 ± 0.688 ($p < 0.001$). This flattening occurred not only in the meridian of the incision (6.159 ± 0.643 mm to 6.605 ± 0.709 , $p 0.006$) but also in the meridian perpendicular to the segments (6.457 ± 0.618 mm to 7.028 ± 0.789 mm, $p 0.001$).

The asphericity of the Conicoid increased from -1.55 ± 0.860 to -2.22 ± 2.080 without reaching significance ($p 0.136$). This increase occurred both in the meridian of the incision and in the meridian perpendicular to the incision, which is more or less the orientation of the axis of the coma and the axis of the astigmatism.

73

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
R_SPHERE	12	6.468 ± 0.535	7.106 ± 0.688	$0.638 (0.475, 0.801)$	<0.001
R_CON	12	6.290 ± 0.575	6.828 ± 0.731	$0.539 (0.356, 0.721)$	<0.001
ASPH_CON	12	-1.55 ± 0.860	-2.22 ± 2.080	$-0.67 (-1.60, 0.250)$	0.136
R_BICON_H	12	6.530 ± 0.664	7.041 ± 0.808	$0.511 (0.207, 0.815)$	0.004
R_BICON_V	12	6.093 ± 0.678	6.647 ± 0.710	$0.555 (0.247, 0.862)$	0.002
AS_BICON_H	12	-1.54 ± 0.270	-2.18 ± 2.083	$-0.64 (-1.95, 0.661)$	0.300
AS_BICON_V	12	-1.43 ± 1.578	-2.13 ± 2.433	$-0.70 (-1.62, 0.226)$	0.125
R_AST_M	12	6.791 ± 0.765	7.044 ± 0.766	$0.253 (-0.102, 0.609)$	0.145
AS_AST_M	12	-1.04 ± 1.087	-2.13 ± 1.978	$-1.09 (-2.17, -0.016)$	0.047
R_PAST_M	12	5.877 ± 0.426	6.641 ± 0.843	$0.764 (0.448, 1.080)$	<0.001
AS_PAST_M	12	-1.86 ± 1.099	-2.37 ± 2.860	$-0.51 (-1.86, 0.839)$	0.422
R_COM_M	11	6.422 ± 0.597	6.905 ± 0.837	$0.483 (0.139, 0.827)$	0.011
AS_COM_M	12	-1.41 ± 0.720	-2.04 ± 2.313	$-0.63 (-1.86, 0.592)$	0.279
R_PECOM_M	12	6.237 ± 0.742	6.800 ± 0.716	$0.562 (0.268, 0.857)$	0.001
AS_PECOM_M	12	-1.56 ± 1.363	-2.42 ± 2.424	$-0.86 (-1.74, 0.021)$	0.055
R_INC_M	12	6.159 ± 0.643	6.605 ± 0.709	$0.446 (0.158, 0.734)$	0.006
AS_INC_M	12	-1.42 ± 1.358	-2.58 ± 2.061	$-1.16 (-2.07, -0.250)$	0.017
R_PEINC_M	12	6.457 ± 0.618	7.028 ± 0.789	$0.571 (0.298, 0.844)$	0.001
AS_PEINC_M	12	-1.46 ± 0.593	-2.24 ± 2.313	$-0.78 (-2.08, 0.529)$	0.217

Table 3.10. Geometrical characteristics group 5-160°/160° before and 3 months after surgery.

Aberrometric changes of the entire cornea (Table 3.11)

There was no significant reduction in high order aberrations. RMS went from $1.193 \pm 0.548 \mu\text{m}$ to 1.009 ± 0.403 ($p = 0.110$). Coma did change significantly from $0.940 \pm 0.463 \mu\text{m}$ to 0.739 ± 0.425 (21.37% reduction, $p = 0.04$).

Astigmatism decreased from $-5.84 \pm 1.440 \text{ D}$ to $-3.19 \pm 1.796 \text{ D}$ (45.45% decrease, $p = 0.003$). The biggest change in astigmatism axis was 62deg (mean change 28 deg). The axis change was over 60° (62° and 61°) in two patients. Additionally 3 patients changed their steepest axis in 48, 41 and 57 deg.

The Visual Strehl Ratio did not change significantly (0.043 ± 0.013 to 0.051 ± 0.018 , $p = 0.097$).

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
RMS_HOA	12	1.193 ± 0.548	1.009 ± 0.403	$-0.184 (-0.417, 0.049)$	0.110
COMA	12	0.940 ± 0.463	0.739 ± 0.425	$-0.201 (-0.390, -0.011)$	0.040
TREFOIL	12	0.299 ± 0.274	0.365 ± 0.114	$0.065 (-0.080, 0.211)$	0.342
ASTIG_D	12	-5.84 ± 1.440	-3.19 ± 1.796	$2.658 (1.101, 4.214)$	0.003
VAHOAANT	12	0.043 ± 0.013	0.051 ± 0.018	$0.008 (-0.002, 0.018)$	0.097
VSHOAANT	12	0.064 ± 0.031	0.066 ± 0.024	$0.001 (-0.020, 0.022)$	0.895

Table 3.11. Aberrometric characteristics of the 5-I60°/I60° group before and 3 months after surgery.

Refractive Changes

Preoperative BCVA was 0.497 ± 0.236 and it improved to 0.655 ± 0.281 ($p = 0.004$). In figure 3.10 we can observe the winning/looses of BCVA lines for the patients of this group.

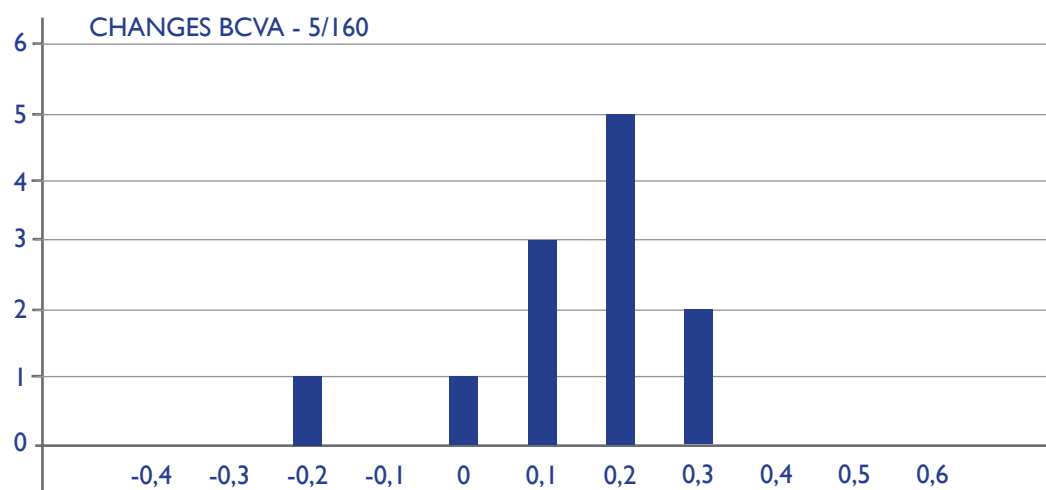


Figure 3.10. BCVA changes group 5-I60°/I60°.

The only patient, who experienced a loss in visual acuity, presented a very important comatic aberration ($2.143 \mu\text{m}$) and the aim of the ICRS implantation was to flatten the cornea as much as possible (although an asymmetrical implantation may have been more effective).

Spherical equivalent decreased from -9.34 ± 6.506 D to -3.00 ± 4.479 ($p < 0.001$). Mean refractive astigmatism went from 4.59 D to 2.56 D (44.25% decrease, $p 0.05$). The mean refractive SIA was 4.231 ± 2.493 D (data over the width of the segments was not good enough to be analyzed). Two patients suffered a shift over 60° in their subjective astigmatism (60° and 80°).

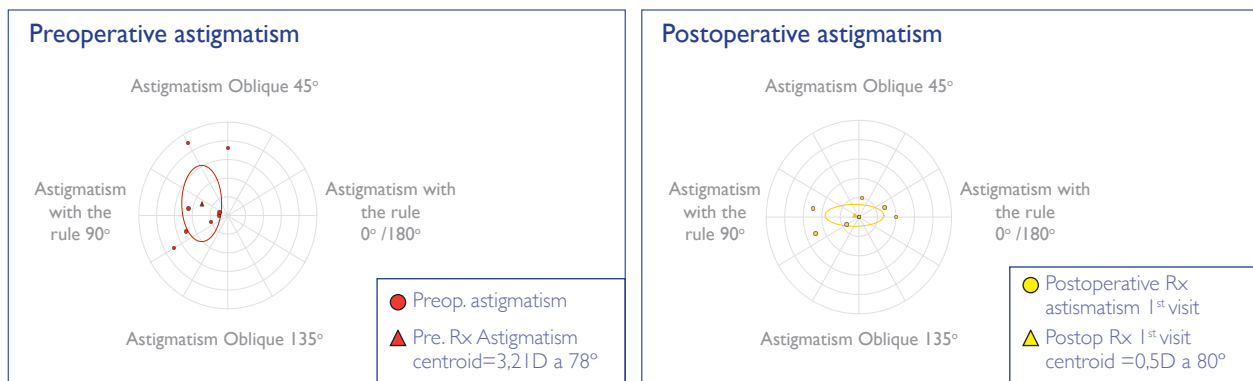


Figure 3.11. Refractive astigmatism group 5-160°/160° before (left) and 3 months after surgery (right).

3.2.2.1.3. Single 210° segment (24 eyes)

Preoperative characteristics

This group stands out because of its steepness and its discrepancy between the meridian of the coma and the meridian of the astigmatism in their angle.

Kmax was 60.77 ± 9.65 D, and the reference spheres radius of the anterior surface was 6.265 ± 0.670 mm. The reference conicoid had a radius of 5.975 ± 0.807 mm and an asphericity of -1.94 ± 1.131 .

The entire wavefront aberration map in this group shows a big discrepancy between the meridian of the coma and the meridian of the astigmatism. In most of the cases the axis of the astigmatism (46.58 ± 55.32 deg) and the axis of the coma (52.67 ± 25.79 deg) were deviated over 60° (mean deviation 69.33°), only 4 patients had a deviation within 30° . Preoperative astigmatism was -4.36 ± 2.903 D, comatic aberration was 1.057 ± 0.610 μ m, and RMS was 1.581 ± 1.038 μ m.

Subjective astigmatism was 3.40 D, spherical equivalent -9.01 ± 7.336 D and BCVA 0.567 ± 0.188 .

Geometrical changes in the anterior surface (Table 3.12)

Kmax decreased from 60.77 ± 9.65 D to 56.85 ± 7.957 D ($p < 0.001$). The reference sphere radius increased from 6.265 ± 0.670 mm to 6.805 ± 0.671 ($p < 0.001$). This flattening occurred in the meridian of the coma (5.920 ± 0.838 mm to 6.506 ± 0.758 , $p < 0.001$) but also in the meridian perpendicular to that meridian (6.067 ± 0.855 mm to 6.537 ± 0.772 mm, $p < 0.001$). Also in the meridian of the astigmatism (6.227 ± 0.823 mm to 6.781 ± 0.724 mm, $p < 0.001$) and in the meridian perpendicular to that meridian (5.761 ± 0.845 mm to 6.289 ± 0.784 mm, $p < 0.001$).

The asphericity of the Conicoid did not change. Asphericity increased in all the analyzed meridians but in the meridian of the astigmatism (see table 3.12). This change was not statistically significant meaning that the flattening in the center of the cornea was nearly as high as the one produced near the segment.

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
KMAX	24	60.77 ± 9.65	56.85 ± 7.957	-3.92 (-5.30, -2.54)	<0.001
R_SPHERE	24	6.265 ± 0.670	6.805 ± 0.671	0.539 (0.409, 0.670)	<0.001
R_CON	24	5.975 ± 0.807	6.531 ± 0.737	0.556 (0.396, 0.716)	<0.001
ASPH_CON	24	-1.94 ± 1.131	-1.98 ± 1.251	-0.046 (-0.56, 0.472)	0.856
R_AST_M	24	6.227 ± 0.823	6.781 ± 0.724	0.553 (0.394, 0.713)	<0.001
AS_AST_M	24	-1.86 ± 1.347	-1.78 ± 1.381	0.082 (-0.58, 0.742)	0.800
R_PAST_M	24	5.761 ± 0.845	6.289 ± 0.784	0.528 (0.344, 0.713)	<0.001
AS_PAST_M	24	-1.85 ± 1.258	-2.25 ± 1.604	-0.397 (-1.02, 0.226)	0.200
R_COM_M	24	5.920 ± 0.838	6.506 ± 0.758	0.586 (0.368, 0.803)	<0.001
AS_COM_M	24	-1.70 ± 1.614	-1.86 ± 1.385	-0.163 (-0.83, 0.503)	0.618
R_PECOM_M	24	6.067 ± 0.855	6.537 ± 0.772	0.470 (0.302, 0.638)	<0.001
AS_PECOM_M	24	-1.99 ± 1.137	-2.26 ± 1.554	-0.274 (-0.90, 0.355)	0.377
R_INC_M	24	5.867 ± 0.893	6.426 ± 0.833	0.559 (0.335, 0.782)	<0.001
AS_INC_M	24	-1.77 ± 1.777	-2.17 ± 1.555	-0.396 (-1.23, 0.438)	0.336
R_PEINC_M	24	6.107 ± 0.790	6.621 ± 0.682	0.514 (0.388, 0.640)	<0.001
AS_PEINC_M	24	-2.00 ± 1.128	-2.09 ± 1.456	-0.093 (-0.55, 0.361)	0.676

Table 3.12. Geometrical characteristics group 5-210° before and 3 months after surgery.

Aberrometric changes of the entire cornea (Table 3.13)

There was a significant reduction in high order aberrations. RMS decreased from $1.581 \pm 1.038 \mu\text{m}$ to 0.921 ± 0.535 (41.75% decrease, $p < 0.001$). Coma decreased significantly from $1.057 \pm 0.610 \mu\text{m}$ to $0.642 \pm 0.370 \mu\text{m}$ (39.22 % reduction, $p 0.002$). Astigmatism decreased from $-4.36 \pm 2.903 \text{ D}$ to $-3.27 \pm 2.564 \text{ D}$ (25 % decrease, $p 0.014$). The largest change in astigmatism axis was 69° (mean change 27° deg). The axis changed was over 60° 4 patients.

The Visual Strehl Ratio improved significantly (0.047 ± 0.025 to 0.069 ± 0.035 , $p 0.004$).

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
RMS_HOA	24	1.581 ± 1.038	0.921 ± 0.535	-0.66 (-0.99, -0.331)	<0.001
COMA	24	1.057 ± 0.610	0.642 ± 0.370	-0.415 (-0.66, -0.170)	0.002
TREFOIL	24	0.340 ± 0.426	0.292 ± 0.345	-0.049 (-0.270, 0.173)	0.653
ASTIG_D	24	-4.36 ± 2.903	-3.27 ± 2.564	1.091 (0.247, 1.934)	0.014
VAHOAANT	24	0.047 ± 0.025	0.069 ± 0.035	0.021 (0.008, 0.035)	0.004
VSHOAANT	24	0.056 ± 0.033	0.086 ± 0.055	0.030 (0.011, 0.050)	0.004

Table 3.13. Aberrometric characteristics of the 5-210° group before and 3 months after surgery.

Refractive Changes

Preoperative BCVA was 0.567 ± 0.188 and it improved to 0.719 ± 0.194 ($p < 0.001$). In figure 3.12 we can observe the winning/loses of BCVA lines for the patients of this group. Only one patient lost one line and the rest improved or did not change BCVA (6 patients) with surgery.

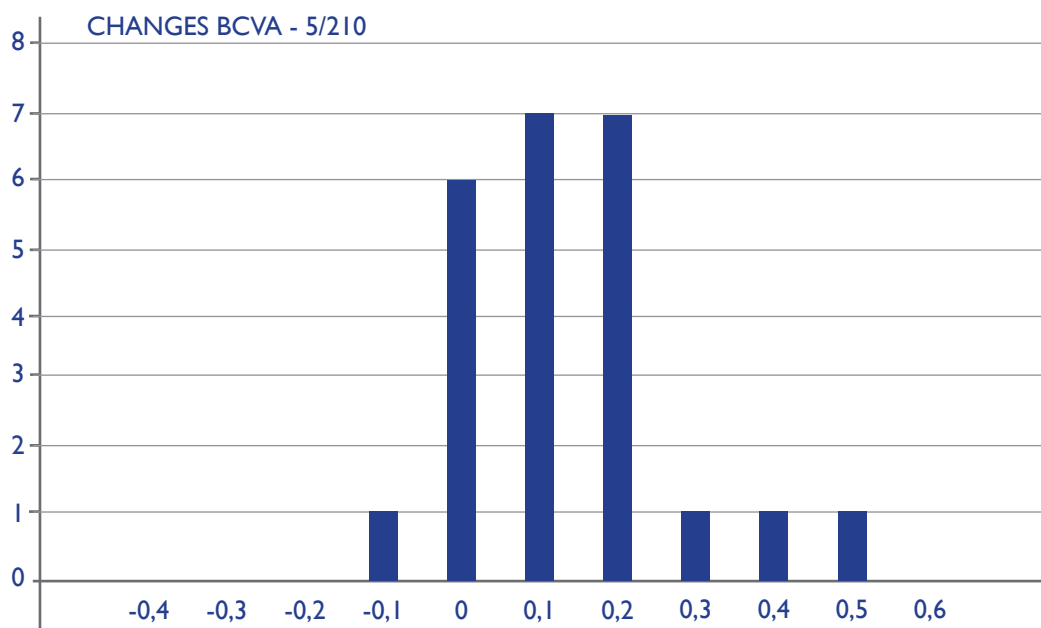


Figure 3.12. BCVA changes group 5-210°.

The patient who lost one line of BCVA improved her RMS, her coma, her wavefront astigmatism, her subjective astigmatism, her spherical equivalent and her Kmax.

77

Spherical equivalent decreased from -9.01 ± 7.336 D to -5.74 ± 5.158 D ($p 0.003$). Mean refractive astigmatism decreased from 3.40 D to 2.53 D (25.58 % decrease, $p 0.066$). The mean refractive SIA was 3.025 ± 2.177 D (data over the width of the segments was not sufficiently reliable to be analyzed). Two patients experienced a shift over 60° in their subjective astigmatism (60° and 90°).

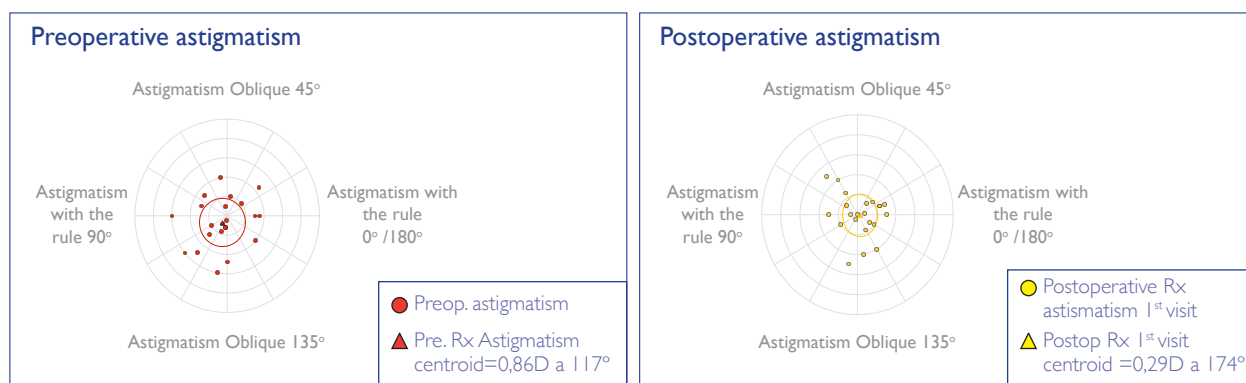


Figure 3.13. Refractive astigmatism group 5-210° before (left) and 3 months after surgery (right).

3.2.2.2. 6 mm- optical zone ICRS

3.2.2.2.1. Two symmetrical 120° segments (24 eyes)

Preoperative characteristics

The entire wavefront aberration map in this group stands out for presenting relatively low high order aberrations (RMS 0.845 ± 0.544 μm , coma 0.634 ± 0.388 μm) accompanied by high values

of astigmatism (-6.520 ± 2.207 D of wavefront astigmatism). In half of the cases the axis of the astigmatism (96.04 ± 75.41 deg) and the axis of the coma (51.42 ± 19.04 deg) were within 50° (mean 47.29°).

Nine patients showed an amount of coma larger than $0.7 \mu\text{m}$ (mean $1.05 \mu\text{m}$). In this subgroup the axis of the coma had a mean difference with the axis of the astigmatism of 60° .

The Kmax was 56.79 ± 5.601 D. The radius of the reference sphere for the anterior surface was 6.601 ± 0.605 mm. The radius of the Conicoid of reference of the anterior surface was 6.494 ± 0.623 mm and its asphericity -1.13 ± 0.807 .

Subjective astigmatism was 5.85 D, spherical equivalent -7.69 ± 5.889 D and BCVA 0.627 ± 0.145 .

Geometrical changes in the anterior surface (Table 3.14)

Kmax decreased from 56.79 ± 5.601 D to 54.88 ± 5.877 D ($p < 0.001$). The reference sphere radius increased from 6.601 ± 0.605 mm to 6.766 ± 0.620 ($p < 0.001$). This flattening occurred only in the meridian of the incision (6.143 ± 0.666 mm to 6.477 ± 0.623 , $p < 0.001$) while the meridian perpendicular to the segments steepened (6.883 ± 0.647 mm to 6.532 ± 0.612 , $p < 0.001$).

The asphericity of the Conicoid increased from -1.13 ± 0.807 to -1.88 ± 0.998 ($p < 0.001$). This increase occurred both in the meridian of the incision (-1.31 ± 1.179 to -1.69 ± 1.223 , $p = 0.08$) and in the meridian perpendicular to the incision (-0.92 ± 0.797 to -1.90 ± 1.190 , $p < 0.001$).

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
KMAX	24	56.79 ± 5.601	54.88 ± 5.877	$-1.91 (-2.52, -1.31)$	<0.001
R_SPHERE	24	6.601 ± 0.605	6.766 ± 0.620	$0.165 (0.109, 0.221)$	<0.001
R_CON	24	6.494 ± 0.623	6.502 ± 0.611	$0.008 (-0.072, 0.088)$	0.837
ASPH_CON	24	-1.13 ± 0.807	-1.88 ± 0.998	$-0.75 (-1.04, -0.465)$	<0.001
R_AST_M	24	7.003 ± 0.683	6.647 ± 0.622	$-0.356 (-0.465, -0.247)$	<0.001
AS_AST_M	24	-0.73 ± 0.857	-1.63 ± 1.289	$-0.90 (-1.39, -0.416)$	0.001
R_PAST_M	24	6.053 ± 0.626	6.379 ± 0.635	$0.326 (0.194, 0.458)$	<0.001
AS_PAST_M	24	-1.46 ± 1.107	-2.13 ± 1.341	$-0.67 (-1.09, -0.250)$	0.003
R_COM_M	24	6.500 ± 0.648	6.552 ± 0.602	$0.053 (-0.097, 0.202)$	0.475
AS_COM_M	24	-1.14 ± 0.997	-1.78 ± 1.230	$-0.64 (-0.98, -0.291)$	0.001
R_PECOM_M	24	6.501 ± 0.733	6.471 ± 0.639	$-0.030 (-0.193, 0.133)$	0.709
AS_PECOM_M	24	-1.14 ± 0.980	-2.12 ± 1.190	$-0.97 (-1.37, -0.58)$	<0.001
R_INC_M	24	6.143 ± 0.666	6.477 ± 0.623	$0.334 (0.203, 0.464)$	<0.001
AS_INC_M	24	-1.31 ± 1.179	-1.69 ± 1.223	$-0.379 (-0.81, 0.048)$	0.080
R_PEINC_M	24	6.883 ± 0.647	6.532 ± 0.612	$-0.351 (-0.475, -0.228)$	<0.001
AS_PEINC_M	24	-0.92 ± 0.797	-1.90 ± 1.190	$-0.99 (-1.48, -0.492)$	<0.001

Table 3.14. Geometrical characteristics group 6-120°/120° before and 3 months after surgery.

Aberrometric changes of the entire cornea

There was no significant reduction in high order aberrations. RMS went from $0.845 \pm 0.544 \mu\text{m}$ to $0.930 \pm 0.479 \mu\text{m}$ (p 0.221) and coma from $0.634 \pm 0.388 \mu\text{m}$ to $0.584 \pm 0.323 \mu\text{m}$ (p 0.468).

In the subgroup of patients with preoperative coma over $0.7 \mu\text{m}$, where segments were placed closer to each other in their inferior end, the comatic aberration decreased from $1.052 \pm 0.265 \mu\text{m}$ pre-operatively to $0.735 \pm 0.406 \mu\text{m}$ post-operatively (30.49% decrease, p 0.039).

Astigmatism decreased from -6.520 ± 2.207 D to -2.730 ± 1.532 (58.14% decrease, <0.001). The biggest change in astigmatism axis was 87° (mean change 41.58° deg). The axis change was over 60° in 7 patients.

Visual Strehl Ratio improved from 0.042 ± 0.016 to 0.064 ± 0.028 (p <0.001), but Visual Strehl Ratio without astigmatism decreased from 0.122 ± 0.106 to 0.078 ± 0.041 (p 0.014). Probably due to the increase in the trefoil.

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
RMS_HOA	24	0.845 ± 0.544	0.930 ± 0.479	0.085 (-0.055, 0.226)	0.221
COMA	24	0.634 ± 0.388	0.584 ± 0.323	-0.050 (-0.190, 0.090)	0.468
TREFOIL	24	0.211 ± 0.166	0.388 ± 0.266	0.178 (0.068, 0.288)	0.003
ASTIG_D	24	-6.520 ± 2.207	-2.730 ± 1.532	3.788 (3.101, 4.476)	<0.001
VAHOAANT	24	0.042 ± 0.016	0.064 ± 0.028	0.021 (0.014, 0.029)	<0.001
VSHOAANT	24	0.122 ± 0.106	0.078 ± 0.041	-0.043 (-0.077, -0.010)	0.014

79

Table 3.15. Aberrometric characteristics of the 6-120°/120° group before and 3 months after surgery.

Refractive Changes

BCVA (Figure 3.14) did not change with surgery (0.627 ± 0.145 preoperatively, 0.632 ± 0.170 postoperatively). In figure 3.3.1.2 we can observe the winning/looses of BCVA lines for the patients of this group.

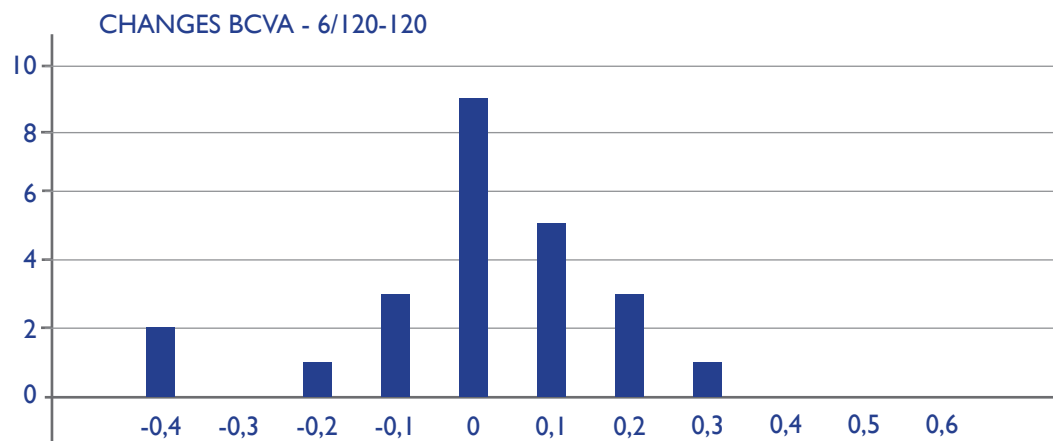


Figure 3.14. BCVA changes group 6-120°/120°.

Two patients lost four lines of BCVA. In the first one, refraction went from -14 -7 175° to -6 -2 160°. In the second, from -2 -6 150° to -3 -1.5 160°. In both the coma and the RMS augmented.

Spherical equivalent decreased from -7.69 ± 5.889 D to -5.14 ± 4.073 (p 0.012). Mean refractive astigmatism went from -5.85 ± 2.125 D to -1.64 ± 1.435 D (71.94 % decrease, p <0.001). The mean refractive SIA was 6.334 ± 2.447 D (data over the width of the segments were not sufficiently reliable to be analyzed, although SIA seemed to increase with the width of the segments). 7 patients experienced a shift over 60° in their subjective astigmatism, but no relation could be found between that shift and a loss in BCVA.

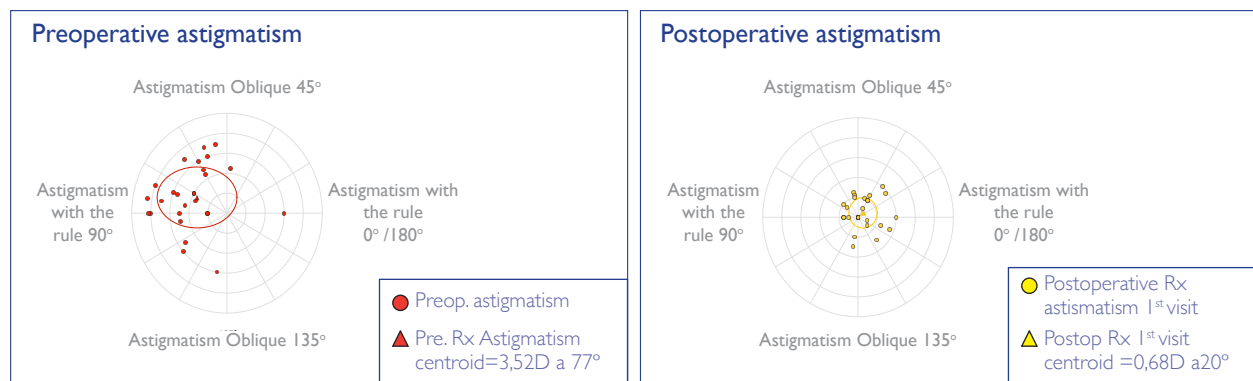


Figure 3.15. Refractive astigmatism group 6-120°/120° before (left) and 3 months after surgery (right).

3.2.2.2.2. Single 150° segment (26 eyes)

Preoperative characteristics

The entire wavefront aberration map in this group was dominated by coma (0.980 ± 0.588 μ m) and astigmatism (3.990 ± 2.134 D of wavefront astigmatism). In this group there was a great variability in the discrepancy of the comatic meridian (68.50 ± 15.08 deg) and the meridian of the astigmatism (86.04 ± 56.91 deg). Mean discrepancy was 44.27° but 11 patients had a discrepancy over 60° .

Kmax was 54.55 ± 4.990 D and a reference sphere radius 6.835 ± 0.630 mm. The reference conicoid had a radius of 6.721 ± 0.724 mm and an asphericity of -0.990 ± 1.019 .

Subjective astigmatism was 3.32 D, spherical equivalent -5.020 ± 3.333 D and BCVA 0.669 ± 0.202 .

Geometrical changes in the anterior surface (Table 3.16)

Kmax decreased from 54.55 ± 4.990 D to 53.16 ± 4.041 D (p 0.015). The reference sphere radius increased from 6.835 ± 0.630 mm to 7.128 ± 0.605 (p <0.001). This flattening occurred at the steepest meridian which went from 6.447 ± 0.671 mm to 6.752 ± 0.673 mm (p <0.001) and much less at the perpendicular meridian which went from 7.038 ± 0.847 mm to 7.181 ± 0.749 (p 0.110).

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
KMAX	26	54.55 ± 4.990	53.16 ± 4.041	-1.390 (-2.480, -0.295)	0.015
R_SPHERE	26	6.835 ± 0.630	7.128 ± 0.605	0.293 (0.200, 0.387)	<0.001
R_CON	26	6.721 ± 0.724	6.959 ± 0.680	0.238 (0.111, 0.365)	0.001
ASPH_CON	26	-0.990 ± 1.019	-1.330 ± 0.915	-0.344 (-0.660, -0.027)	0.035
R_BICON_H	26	6.782 ± 0.690	7.028 ± 0.683	0.246 (0.122, 0.369)	<0.001
R_BICON_V	26	6.674 ± 0.828	6.892 ± 0.736	0.218 (0.059, 0.377)	0.009
AS_BICON_H	26	-1.270 ± 0.845	-1.570 ± 1.213	-0.298 (-0.740, 0.139)	0.172
AS_BICON_V	26	-0.680 ± 1.491	-1.120 ± 1.578	-0.443 (-1.060, 0.171)	0.150
R_AST_M	26	7.038 ± 0.847	7.181 ± 0.749	0.144 (-0.035, 0.322)	0.110
AS_AST_M	26	-0.660 ± 1.581	-1.120 ± 1.232	-0.469 (-1.050, 0.108)	0.107
R_PAST_M	26	6.447 ± 0.671	6.752 ± 0.673	0.305 (0.182, 0.427)	<0.001
AS_PAST_M	26	-1.170 ± 0.916	-1.520 ± 1.328	-0.343 (-0.840, 0.151)	0.165
R_COM_M	26	6.786 ± 0.819	6.953 ± 0.683	0.167 (-0.004, 0.338)	0.055
AS_COM_M	26	-0.780 ± 1.481	-1.360 ± 1.127	-0.570 (-1.100, -0.043)	0.035
R_PECOM_M	26	6.692 ± 0.765	6.960 ± 0.753	0.268 (0.116, 0.419)	0.001
AS_PECOM_M	26	-1.080 ± 1.140	-1.440 ± 1.414	-0.365 (-0.840, 0.112)	0.127
R_INC_M	26	6.703 ± 0.828	6.903 ± 0.746	0.199 (0.023, 0.376)	0.028
AS_INC_M	26	-0.780 ± 1.425	-0.950 ± 1.767	-0.170 (-0.980, 0.639)	0.670
R_PEINC_M	26	6.740 ± 0.692	7.013 ± 0.682	0.273 (0.152, 0.393)	<0.001
AS_PEINC_M	26	-1.210 ± 0.919	-1.510 ± 1.088	-0.301 (-0.690, 0.091)	0.127

Table 3.16. Geometrical characteristics group 6-150° before and 3 months after surgery.

The asphericity of the Conicoid increased from -0.990 ± 1.019 to -1.330 ± 0.915 (p 0.035). This increase in asphericity occurred in every axis, but was statistically significant just in the axis of the coma (-0.780 ± 1.481 to -1.360 ± 1.127 , p 0.035).

Aberrometric changes of the entire cornea (Table 3.17)

RMS for high order aberrations decreased from $1.167 \pm 0.822 \mu\text{m}$ to $0.849 \pm 0.463 \mu\text{m}$ (27.25% decrease, p 0.051). Coma decreased from $0.980 \pm 0.588 \mu\text{m}$ to 0.657 ± 0.377 (32.96% decrease, p 0.006). Astigmatism decreased from $-3.990 \pm 2.134 \text{ D}$ to $-2.360 \pm 1.646 \text{ D}$ (40.99 % decrease, p <0.001). The largest change in astigmatic axis was 66 deg, the only patient with a shift over 60° but mean change was 18 deg. VSR improved from 0.058 ± 0.025 to 0.079 ± 0.041 (p 0.012).

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
RMS_HOA	26	1.167 ± 0.822	0.849 ± 0.463	-0.318 (-0.64, 0.001)	0.051
COMA	26	0.980 ± 0.588	0.657 ± 0.377	-0.323 (-0.54, -0.103)	0.006
TREFOIL	26	0.301 ± 0.200	0.228 ± 0.111	-0.073 (-0.162, 0.017)	0.106
ASTIG_D	26	-3.990 ± 2.134	-2.360 ± 1.646	1.635 (0.986, 2.284)	<0.001
VAHOAANT	26	0.058 ± 0.025	0.079 ± 0.041	0.021 (0.005, 0.036)	0.012
VSHOAANT	26	0.080 ± 0.047	0.103 ± 0.071	0.023 (-0.006, 0.052)	0.117

Table 3.17. Aberrometric characteristics of the 6-150° group before and 3 months after surgery.

Refractive Changes

Preoperative decimal BCVA was 0.669 ± 0.202 and it significantly improved after surgery to 0.787 ± 0.170 (p 0.001). In figure 3.16 we can observe the winning/looses of BCVA lines for the patients of this group.

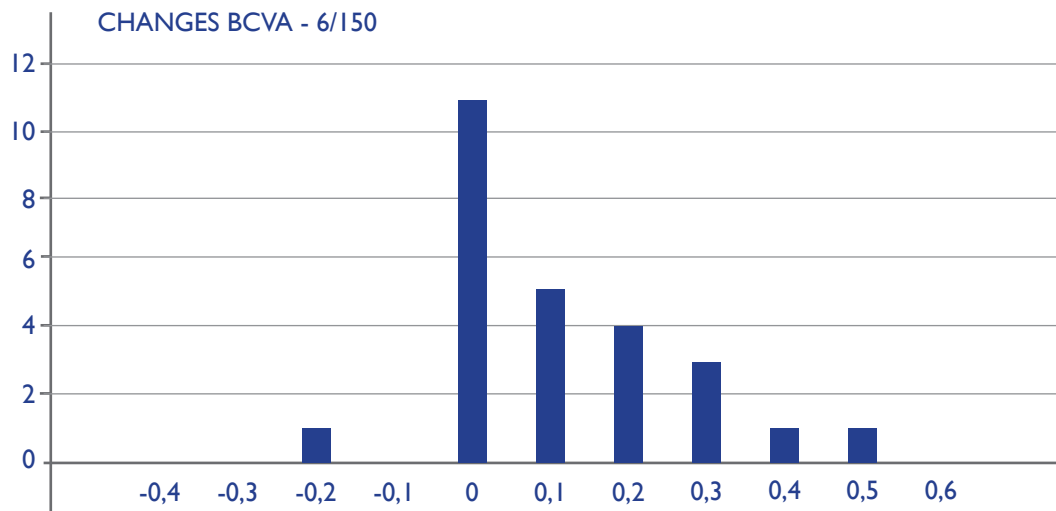


Figure 3.16. BCVA changes group 6-150°.

Spherical equivalent diminished from -5.020 ± 3.333 D to -3.89 ± 3.309 D (p 0.028). Mean refractive astigmatism went from -3.32 ± 1.007 D to -1.51 ± 1.218 D (54.64% decrease, <0.001). The mean refractive SIA was 3.103 ± 1.812 D (2.37 D for 200 μ m segments, 3.27 D for 250 μ m segments and 1.25 D for 300 μ m segments).

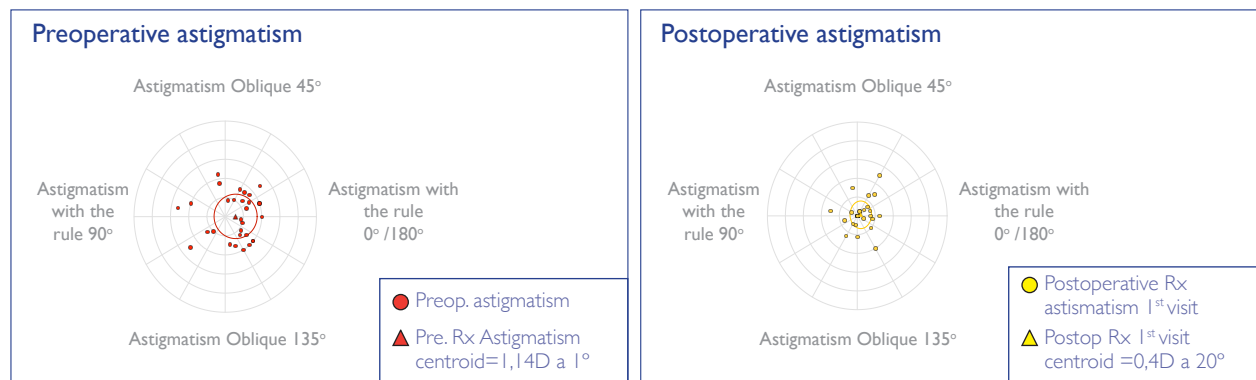


Figure 3.17. Refractive astigmatism group 6-150° before (left) and 3 months after surgery (right).

3.2.2.2.3. Two asymmetrical segments with a 150° inferior segment and 90° superior segment (12 patients)

Preoperative characteristics

The entire wavefront aberration map in this group was dominated by coma (1.521 ± 1.168 μ m) and astigmatism (-5.560 ± 2.600 D of wavefront astigmatism). In this group there was a great variability in the discrepancy of the comatic meridian (63.00 ± 20.35 deg) and the meridian of the astigmatism (79.17 ± 52.52 deg). Mean discrepancy was 46.92° but 6 patients (50%) showed a discrepancy over 60° .

Kmax was 58.50 ± 7.663 D and a reference sphere radius 6.578 ± 0.667 mm. The reference conicoid had a radius of 6.364 ± 0.829 mm and an asphericity of -1.750 ± 1.048 .

Subjective astigmatism was 6.48 D, spherical equivalent -4.950 ± 4.509 D and BCVA 0.408 ± 0.173 .

Geometrical changes in the anterior surface (Table 3.18)

Kmax decreased from 58.50 ± 7.663 D to 56.18 ± 5.940 D (p 0.017). The reference sphere radius increased from 6.578 ± 0.667 mm to 6.911 ± 0.465 (p 0.055). This flattening occurred at the steepest meridian which went from 6.003 ± 0.807 mm to 6.460 ± 0.624 mm (p 0.023) but not at the perpendicular meridian which went from 6.769 ± 0.969 mm to 6.789 ± 0.721 (p 0.923).

The asphericity of the Conicoid increased from -1.750 ± 1.048 to -2.340 ± 1.478 (p 0.080) but failed to reach significance. This increase in asphericity occurred in every axis, but in none was statistically significant.

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
KMAX	12	58.50 ± 7.663	56.18 ± 5.940	$-2.320 (-4.140, -0.499)$	0.017
R_SPHERE	12	6.578 ± 0.667	6.911 ± 0.465	$0.333 (-0.008, 0.674)$	0.055
R_CON	12	6.364 ± 0.829	6.604 ± 0.605	$0.240 (-0.126, 0.605)$	0.177
ASPH_CON	12	-1.750 ± 1.048	-2.340 ± 1.478	$-0.580 (-1.25, 0.082)$	0.080
R_AST_M	12	6.769 ± 0.969	6.789 ± 0.721	$0.020 (-0.431, 0.472)$	0.923
AS_AST_M	11	-1.550 ± 2.040	-2.070 ± 1.997	$-0.530 (-2.940, 1.893)$	0.639
R_PAST_M	12	6.003 ± 0.807	6.460 ± 0.624	$0.457 (0.075, 0.839)$	0.023
AS_PAST_M	12	-1.860 ± 1.032	-2.600 ± 1.767	$-0.740 (-1.810, 0.340)$	0.160
R_COM_M	12	6.348 ± 0.845	6.575 ± 0.585	$0.227 (-0.270, 0.725)$	0.336
AS_COM_M	12	-2.050 ± 1.417	-2.510 ± 1.914	$-0.463 (-1.420, 0.496)$	0.311
R_PECOM_M	12	6.442 ± 1.022	6.604 ± 0.730	$0.162 (-0.214, 0.539)$	0.362
AS_PECOM_M	12	-1.210 ± 1.632	-2.060 ± 1.731	$-0.850 (-1.970, 0.268)$	0.122
R_INC_M	12	6.325 ± 0.848	6.517 ± 0.654	$0.191 (-0.262, 0.645)$	0.373
AS_INC_M	12	-1.340 ± 1.629	-2.300 ± 2.127	$-0.960 (-2.450, 0.530)$	0.184
R_PEINC_M	12	6.466 ± 0.915	6.680 ± 0.693	$0.214 (-0.151, 0.579)$	0.224
AS_PEINC_M	12	-1.870 ± 1.429	-2.600 ± 1.711	$-0.730 (-1.430, -0.030)$	0.042

Table 3.18. Geometrical characteristics group 6-150°/90° before and 3 months after surgery.

Aberrometric changes of the entire cornea (Table 3.19)

RMS for high order aberrations decreased from $1.651 \pm 1.203 \mu\text{m}$ to $1.323 \pm 0.527 \mu\text{m}$ (not significant). Coma went from $1.521 \pm 1.168 \mu\text{m}$ to $1.068 \pm 0.535 \mu\text{m}$ (not significant). Astigmatism decreased from $-5.560 \pm 2.600 \text{ D}$ to $-3.080 \pm 2.619 \text{ D}$ (44.44 % decrease, $p = 0.008$). The largest change in astigmatic axis was 89 deg, 4 patients had an astigmatic shift over 60° . Mean axis change was 37.83 deg. VSR improved from 0.053 ± 0.054 to 0.069 ± 0.092 (not significant).

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
RMS_HOA	12	1.651 ± 1.203	1.323 ± 0.527	$-0.328 (-0.870, 0.210)$	0.206
COMA	12	1.521 ± 1.168	1.068 ± 0.535	$-0.454 (-0.980, 0.069)$	0.083
TREFOIL	12	0.254 ± 0.162	0.387 ± 0.256	$0.133 (-0.077, 0.343)$	0.190
ASTIG_D	12	-5.560 ± 2.600	-3.080 ± 2.619	$2.476 (0.788, 4.164)$	0.008
VAHOAANT	12	0.053 ± 0.054	0.069 ± 0.092	$0.017 (-0.011, 0.044)$	0.206
VSHOAANT	12	0.069 ± 0.058	0.074 ± 0.099	$0.005 (-0.026, 0.037)$	0.722

Table 3.19. Aberrometric characteristics of the 6-150° /90° group before and 3 months after surgery.

Refractive Changes

Preoperative decimal BCVA was 0.408 ± 0.173 and it significantly improved after surgery to 0.692 ± 0.215 ($p < 0.001$). In figure 3.18 we can observe the winning/looses of BCVA lines for the patients of this group. No lines of visual acuity were lost.

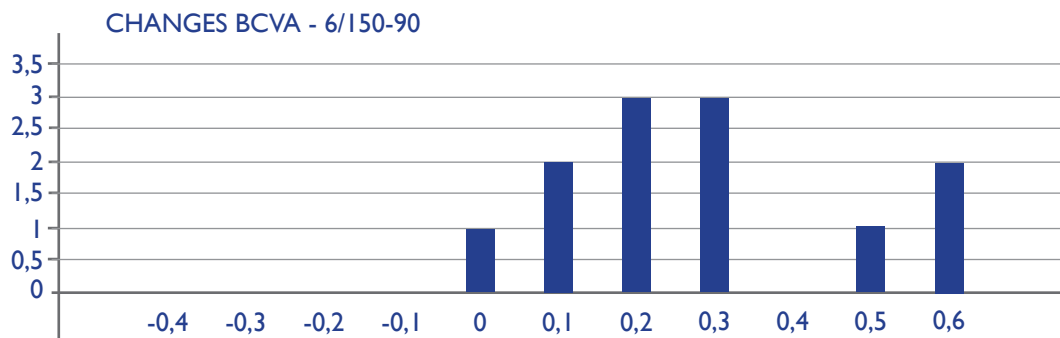


Figure 3.18. BCVA changes group 6-150° /90°.

Spherical equivalent diminished from $-4.950 \pm 4.509 \text{ D}$ to $-2.820 \pm 3.524 \text{ D}$ ($p = 0.034$). Mean refractive astigmatism went from $-6.48 \pm 1.866 \text{ D}$ to $-2.10 \pm 1.424 \text{ D}$ (67.57% decrease, $p < 0.001$). The mean refractive SIA was $6.156 \pm 2.420 \text{ D}$ (analysis in function of the width of the segments lacked enough data).

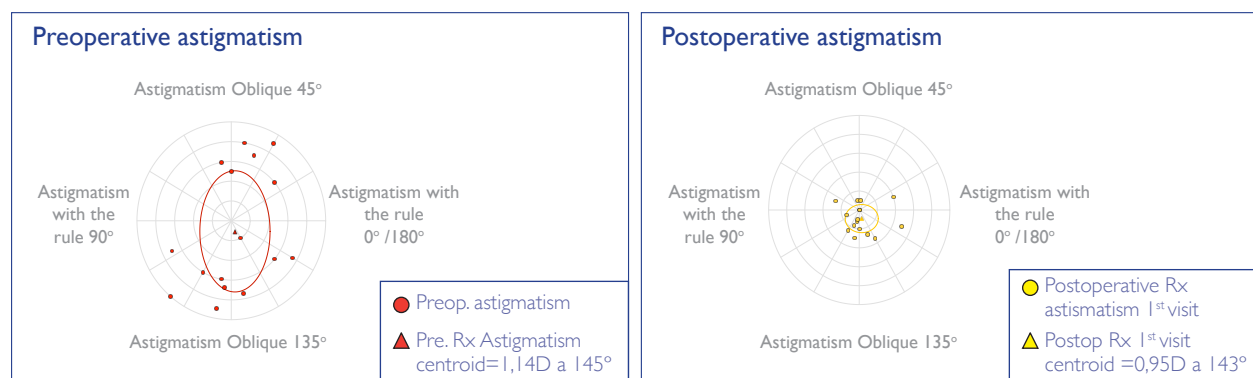


Figure 3.19. Refractive astigmatism group 6-150° /90° before (left) and 3 months after surgery (right).

3.2.2.2.4. Single 210° segment (12 eyes)

Preoperative characteristics

This group stands out because of its steepness and its discrepancy between the meridian of the coma and the meridian of the astigmatism in their angle.

Kmax was 59.59 ± 7.922 D and the radius of the reference sphere 6.460 ± 0.825 mm. The reference conicoid had a radius of 6.260 ± 0.916 mm and an asphericity of -1.42 ± 1.157 .

The entire cornea wavefronty aberration map in this group shows a large discrepancy in the angle of the meridian of the coma and the angle of the meridian of the astigmatism. In most of the cases the axis of the astigmatism (46.36 ± 55.51) and the axis of the coma (54.50 ± 25.93) were deviated over 60° (mean deviation 55.86°), only 2 patients had a deviation within 30° . Preoperative astigmatism was -3.70 ± 2.013 D, comatic aberration was 1.203 ± 0.712 μ m, and RMS was 1.644 ± 1.227 μ m.

Subjective astigmatism was 3.30 D, spherical equivalent -5.96 ± 3.937 D and BCVA 0.575 ± 0.246 .

Geometrical changes in the anterior surface (Table 3.20)

Kmax decreased very slightly, from 59.59 ± 7.922 to 58.34 ± 7.253 (p 0.178). Furthermore, in 6 patients Kmax decreased less than 1 D, and in fact increased on four of those. The reference sphere radius of curvature increased from 6.460 ± 0.825 mm to 6.843 ± 0.815 (p <0.001). This flattening occurred in every axis, but changes did not reach significantly in many of those: the axis of the incision (6.172 ± 0.933 mm to 6.491 ± 1.193 mm, p 0.052), the axis perpendicular to the incision (6.365 ± 0.928 mm to 6.508 ± 0.960 mm, p 0.258), the steepest axis (6.043 ± 0.881 mm to 6.348 ± 1.152 mm, p 0.120), the axis perpendicular to the steepest axis (6.514 ± 0.958 mm to 6.653 ± 1.039 mm, p 0.282), the axis of the coma (6.354 ± 0.920 mm to 6.571 ± 1.048 mm, p 0.127) and the axis perpendicular to the comatic axis (6.196 ± 0.948 mm to 6.416 ± 1.075 mm, p 0.174).

The asphericity of the Conicoid increased from -1.42 ± 1.157 to -2.41 ± 1.567 almost reaching significance (p 0.060). Asphericity increased in all the analyzed meridians, this change was statistically significant in the axis of the astigmatism, the axis of the coma, and the axis of the incision (see table 3.20).

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
KMAX	14	59.59 ± 7.922	58.34 ± 7.253	-1.25 (-3.15, 0.648)	0.178
R_SPHERE	14	6.460 ± 0.825	6.843 ± 0.815	0.383 (0.276, 0.491)	<0.001
R_CON	14	6.260 ± 0.916	6.491 ± 1.047	0.231 (-0.022, 0.484)	0.071
ASPH_CON	14	-1.42 ± 1.157	-2.41 ± 1.567	-0.99 (-2.02, 0.047)	0.060
R_AST_M	14	6.514 ± 0.958	6.653 ± 1.039	0.139 (-0.129, 0.407)	0.282
AS_AST_M	14	-1.33 ± 1.131	-2.32 ± 1.543	-0.99 (-1.78, -0.193)	0.019
R_PAST_M	14	6.043 ± 0.881	6.348 ± 1.152	0.305 (-0.091, 0.700)	0.120
AS_PAST_M	14	-1.43 ± 1.549	-2.34 ± 2.640	-0.91 (-2.66, 0.840)	0.281
R_COM_M	14	6.354 ± 0.920	6.571 ± 1.048	0.217 (-0.071, 0.505)	0.127
AS_COM_M	14	-0.77 ± 1.386	-2.09 ± 2.162	-1.32 (-2.56, -0.076)	0.039
R_PECOM_M	14	6.196 ± 0.948	6.416 ± 1.075	0.220 (-0.110, 0.550)	0.174
AS_PECOM_M	14	-1.89 ± 1.471	-2.74 ± 1.777	-0.86 (-2.25, 0.541)	0.208
R_INC_M	14	6.172 ± 0.933	6.491 ± 1.193	0.320 (-0.004, 0.643)	0.052
AS_INC_M	14	-1.27 ± 1.623	-2.12 ± 2.443	-0.85 (-2.40, 0.695)	0.256
R_PEINC_M	14	6.365 ± 0.928	6.508 ± 0.960	0.143 (-0.118, 0.404)	0.258
AS_PEINC_M	14	-1.51 ± 0.999	-2.68 ± 1.792	-1.17 (-2.29, -0.049)	0.042

Table 3.20. Geometrical characteristics group 6-210° before and 3 months after surgery.

Aberrometric changes of the entire cornea (Table 3.21)

There was no significant reduction in high order aberrations. RMS went from $1.644 \pm 1.227 \mu\text{m}$ to $1.204 \pm 0.605 \mu\text{m}$ ($p 0.102$). The same happened with the coma, which just went from $1.203 \pm 0.712 \mu\text{m}$ to $0.867 \pm 0.476 \mu\text{m}$ ($p 0.078$).

Overall the central 4 mm experienced a decrease in astigmatism ($-3.70 \pm 2.013 \text{ D}$ to $-3.18 \pm 1.162 \text{ D}$, $p 0.373$), which was not significant. The biggest change in astigmatism axis was 36° (mean change 15° deg).

The Visual Strehl Ratio decreased without significance (0.056 ± 0.037 to 0.046 ± 0.019 , $p 0.335$)

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
RMS_HOA	14	1.644 ± 1.227	1.204 ± 0.605	$-0.441 (-0.98, 0.100)$	0.102
COMA	14	1.203 ± 0.712	0.867 ± 0.476	$-0.336 (-0.72, 0.043)$	0.078
TREFOIL	14	0.390 ± 0.300	0.386 ± 0.305	$-0.004 (-0.145, 0.137)$	0.953
ASTIG_D	14	-3.70 ± 2.013	-3.18 ± 1.162	$0.517 (-0.70, 1.730)$	0.373
VAHOAANT	14	0.056 ± 0.037	0.046 ± 0.019	$-0.009 (-0.030, 0.011)$	0.335
VSHOAANT	14	0.058 ± 0.031	0.057 ± 0.025	$-0.001 (-0.014, 0.013)$	0.903

Table 3.21. Aberrometric characteristics of the 6-150°/90° group before and 3 months after surgery.

86

Refractive Changes

Preoperative BCVA was 0.575 ± 0.246 and it improved to 0.682 ± 0.293 with a clear trend but failing to reach significance ($p 0.076$). In figure 3.20 we can observe the winning/looses of BCVA lines for the patients of this group. Three patients lost BCVA, in two of them the segment failed to flatten the cornea.

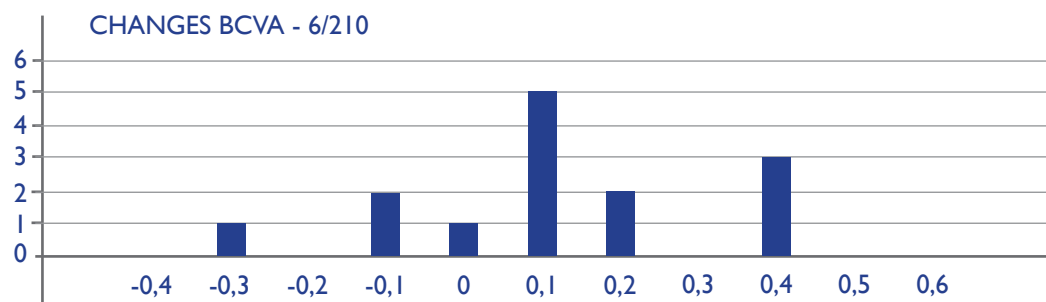


Figure 3.20. BCVA changes group 6-150°/90°.

Spherical equivalent was reduced from $-5.96 \pm 3.937 \text{ D}$ to $-3.67 \pm 3.118 \text{ D}$ ($p 0.008$). SIA was $2.749 \pm 2.293 \text{ D}$. The SIA did increase with the width of the segments 1 D each 50 microns approx. One patient suffered a shift over 60° in their subjective astigmatism (90°). Refractive astigmatism went from $-3.30 \pm 2.395 \text{ D}$ to $-2.66 \pm 2.319 \text{ D}$ (19.27% decrease, $p 0.466$).

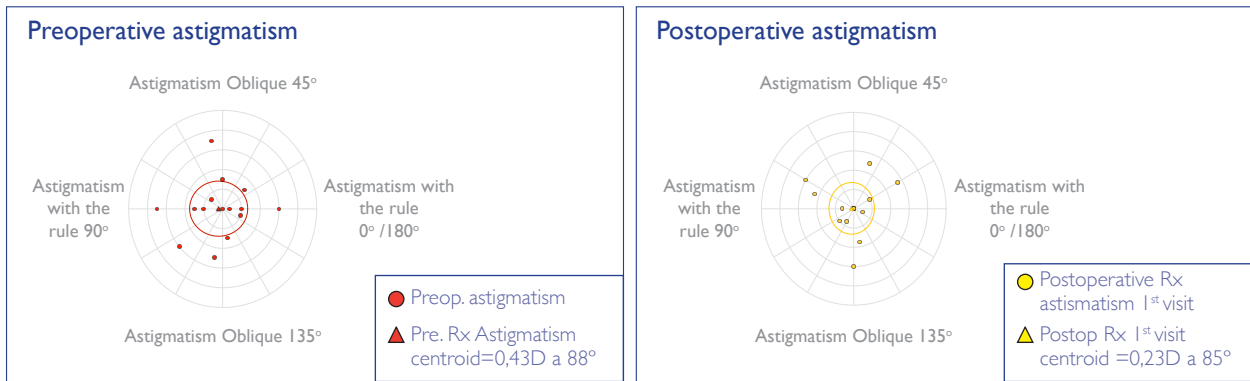


Figure 3.21. Refractive astigmatism group 6-210° before (left) and 3 months after surgery (right).

3.2.3. DIAMETER OF THE SEGMENTS AND ITS EFFECT ON POSTOPERATIVE OUTCOMES

To analyze the influence of the diameter of the segments a comparison between groups with similar arc was made.

3.2.3.1. 150° and 6 mm segments (24 patients) vs. 160° and 5 mm segments (12 patients)

Given the not statistically significant differences in ICRS width (238 μ m against 235 μ m, $p=0.92$) ICRS diameter was considered as the main variable (aside the 10° angle difference and the 200 microns nominal difference of the base).

Table 3.22 shows the change in different parameters in patients implanted with 150° and 6 mm segments vs. 160° and 5 mm ICRSs. 5-mm ICRS reduced the Kmax more than the 6-mm ICRS they also tended to produce a more pronounced decrease in curvature of the reference sphere. 5-mm ICRS had a beneficial effect on asphericity statistically significantly different in the meridian of the coma. Table 3.22 shows some of the studied variables.

ANTERIOR SURFACE	6-150	5-160	P
P_KMAX	-1.39 $\pm$ 2.708	-3.38 $\pm$ 2.355	0.035
P_R_SPHERE	0.293 $\pm$ 0.232	0.452 $\pm$ 0.286	0.077
P_R_AST_M	0.144 $\pm$ 0.442	0.408 $\pm$ 0.372	0.081
P_AS_AST_M	-0.469 $\pm$ 1.427	0.248 $\pm$ 1.381	0.155
P_R_PAST_M	0.305 $\pm$ 0.303	0.589 $\pm$ 0.497	0.087
P_AS_PAST_M	-0.343 $\pm$ 1.223	0.515 $\pm$ 1.674	0.082
P_R_COM_M	0.167 $\pm$ 0.423	0.516 $\pm$ 0.349	0.018
P_AS_COM_M	-0.57 $\pm$ 1.307	0.910 $\pm$ 1.716	0.006
WHOLE CORNEA	6-150	5-160	P
P_COMA	-0.323 $\pm$ 0.544	-0.53 $\pm$ 0.356	0.227
P_ASTIG_D	1.635 $\pm$ 1.607	2.136 $\pm$ 1.611	0.377
P_VAHOAANT	0.021 $\pm$ 0.039	0.026 $\pm$ 0.022	0.636

Table 3.22. Comparison of the changes induced between group 6-150 and group 5-160 .

3.2.3.2. 210°_6 mm vs (14 patients) 210°_5 mm (24 patients)

Given there was no difference in ICRS width (246 μ m against 246 μ m), ICRS diameter was considered as the main variable (aside the 200 microns nominal difference of the base).

Table 3.23 shows the change in different parameters in patients implanted with 210° and 6 mm segments vs. 210° and 5 mm ICRSs. 5-mm ICRS tended to produce a more pronounced decrease in curvature and reduced more the aberrations, which resulted in a statistically significant difference in the reduction of the VSR in favour of the 5 mm segments. In table 3.23 we can see some of the studied variables.

ANTERIOR SURFACE	6-210	5-210	P
P_KMAX	-1.25 $\pm$ 3.291	-3.92 $\pm$ 3.269	0.021
P_R_SPHERE	0.383 $\pm$ 0.186	0.539 $\pm$ 0.309	0.096
P_R_AST_M	0.139 $\pm$ 0.463	0.553 $\pm$ 0.378	0.005
P_AS_AST_M	-0.99 $\pm$ 1.373	0.082 $\pm$ 1.563	0.041
P_R_PAST_M	0.305 $\pm$ 0.685	0.528 $\pm$ 0.437	0.226
P_AS_PAST_M	-0.91 $\pm$ 3.030	-0.397 $\pm$ 1.474	0.561
P_R_COM_M	0.217 $\pm$ 0.499	0.586 $\pm$ 0.515	0.038
P_AS_COM_M	-1.32 $\pm$ 2.151	-0.163 $\pm$ 1.577	0.065
WHOLE CORNEA	6-210	5-210	P
P_COMA	-0.336 $\pm$ 0.657	-0.415 $\pm$ 0.579	0.703
P_ASTIG_D	0.517 $\pm$ 2.100	1.091 $\pm$ 1.998	0.408
P_VAHOAANT	-0.009 $\pm$ 0.035	0.021 $\pm$ 0.032	0.009

Table 3.23. Comparison of the changes induced between group 6-210 and group 5-210.

3.2.4. DEPTH OF THE SEGMENTS

Two groups of patients: one implanted with the manual technique and other with femtosecond laser technique, were studied to evaluate the impact of the tunnel-performing method in the ICRS implantation depth, using quantitative 3-D OCT.

Figure 3.22 (a) shows the ICRS depth in all patients, at different times post-operatively. On average, there was a slight but progressive decrease of ICRS depth (by 10 μ m, from 7 to 90 days post-operatively). Most patients showed longitudinal changes in ICRS depth. Patients S#2 (b), S#6 (a), S#9 and S#10 (b) showed a mean forward shift of the ICRS of 18 $\pm$ 6 μ m; and S#1 (a and b), S#6 (b), S#7, S#8 (b) showed a backward shift of the ICRS (41 $\pm$ 17 μ m) at 90 days. Figure 3.12 (b) shows the correlation between the ICRS planned depth and the measured ICRS depth at 7 days. The correspondence between the planned and the measured ICRS depth is higher for the femtosecond technique (15 $\pm$ 20 μ m between the planned and achieved depth) than for the manual technique (40 $\pm$ 22 μ m difference).

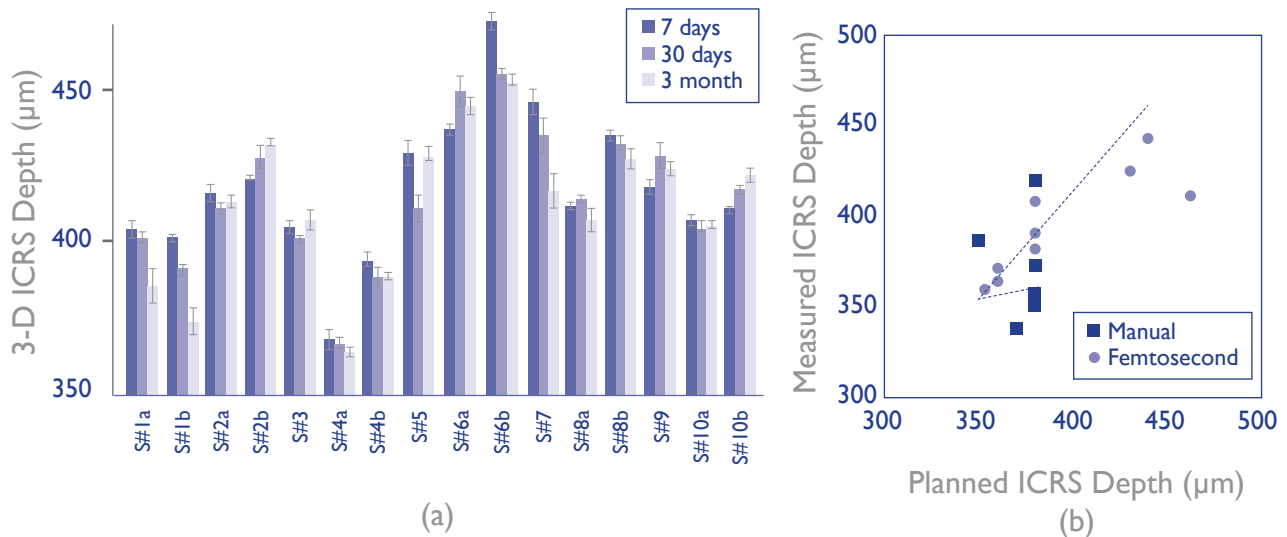


Figure 3.22. (a) Average ICRS depth for all patients (7, 30 and 90 days postoperatively). (b) Planned depth vs. OCT measured depth.

As we can see the femtosecond technique is very accurate up to 400 microns of depth, while the manual technique show more dispersion in its location.

In the clinical study a correlation was searched between the depth of the segments and their effect (see appendix 3). A weak positive correlation was found between the depth of the segments and the refractive SIA (Sperman coef 0.25, p 0.024), this correlation is probably the result of a byass when studying all the groups mixed (see discussion).

3.2.5. EFFECT OF THE WIDTH OF THE SEGMENTS ON POST-OPERATIVE OUTCOMES

The influence of the width of the segments on the induced changes was studied in 97 patients.

We studied the changes in the geometric parameters of the anterior surface and the aberrometric parameters of the entire cornea in relation with the width of the segments (see Appendix 3).

Only the changes in the following parameters were found to be statistically significantly correlated to the width of the implanted segments:

- All segments: Flattening in the radius of the reference sphere (coef: 0.27, p 0.007) and flattening of the axis of the astigmatism (coef: 0.22, p 0.028).
- 5 mm segments: flattening of the reference sphere radius (coef 0.36, p 0.035)
- 5 mm 210° segments: reduction of the coma (coef 0.49, p 0.03)
- 6 mm 210° segments: reduction of the aberrometric astigmatism (coef 0.66, p 0.019)

In general, there was a poor predictability of the induced changes with the width of the implanted ICRS. Statistical power is in part reduced (despite the relatively large sample) to the thickness of the ICRS as a co-variable (and generally associated to the severity of the keratoconus, which tend to be implanted with thicker ICRS). Figures 3.23-25 show some examples of the poor predictability of the changes as a function of the width of the segments.

CHANGES KMAX 5MM_210

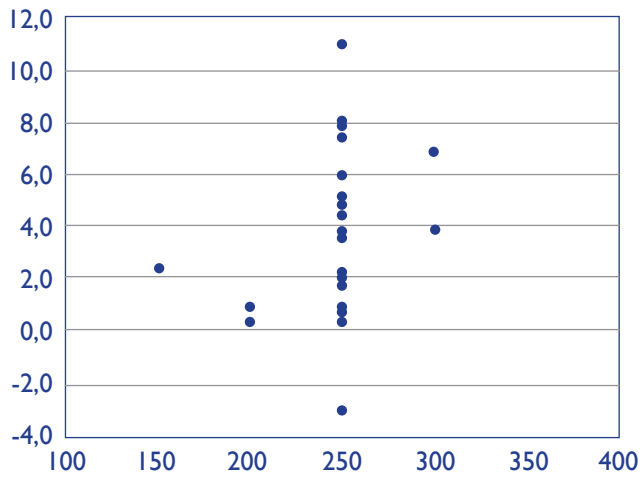


Figure 3.23. Changes in Kmax /width of the segments group 5-210°. Positive values express a decrease in Kmax.

CHANGES COMA 6MM_150

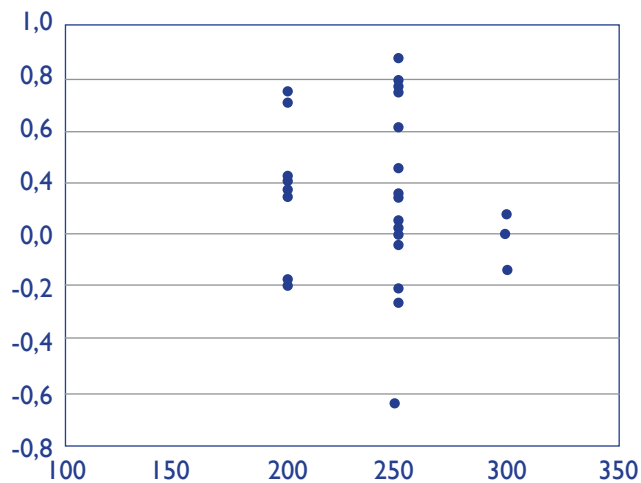


Figure 3.24. Changes in Coma/width of the segments group 6-150°. Positive values express a decrease in coma.

RX_SIA 6MM_120_120

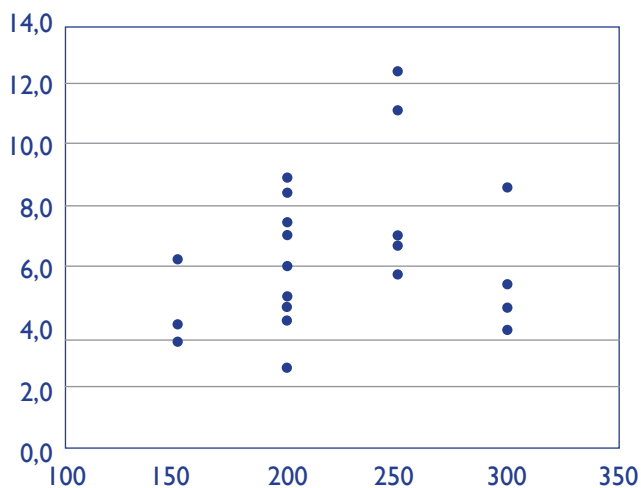


Figure 3.25. Refractive SIA /width of the segments group 6-120°/120°.

3.3. PROFILOMETRY OF THE SEGMENTS

An additional factor that can influence the variability of the clinical results is the accuracy in the manufacturing of the segments. A profilometry study was conducted to evaluate the possible impact of this factor.

Four segments of two different manufacturers (eight segments in total) were analyzed. The nominal characteristics were the same for both manufacturers and can be seen in table 3.24. The results of the measurements with the profilometer can be seen in Table 3.25.

MANUFACTURER	Apical diameter (mm)	Width (μm)	Base (μm)	Arch ($^{\circ}$)
AJL (A) transparent	5	150	600	160
AJL (B) yellow	5	200	600	160
Keraring (C)	5	150	600	160

Table 3.24. Characteristics of the segments studied with the profilometer.

MANUFACTURER	Apical diameter (mm)	Base (μm)
AJL transparent	201.54 $\pm$ 7.78	594.73 $\pm$ 7.29
AJL yellow	233.58 $\pm$ 8.22	618.37 $\pm$ 4.41
Keraring	169.66 $\pm$ 7.69	551.22 $\pm$ 18.25

Table 3.25. Results of the width of the segments, and the measurement of the base.

First a perfect metallic structure with the nominal characteristics of the segments was made to test the segments against a “gold standard” (Figure 3.26). The only expected difference is that the manufacturers smoothen the edges of the segments to avoid implants with sharp edges inside the corneal stroma to avoid tissue damage.

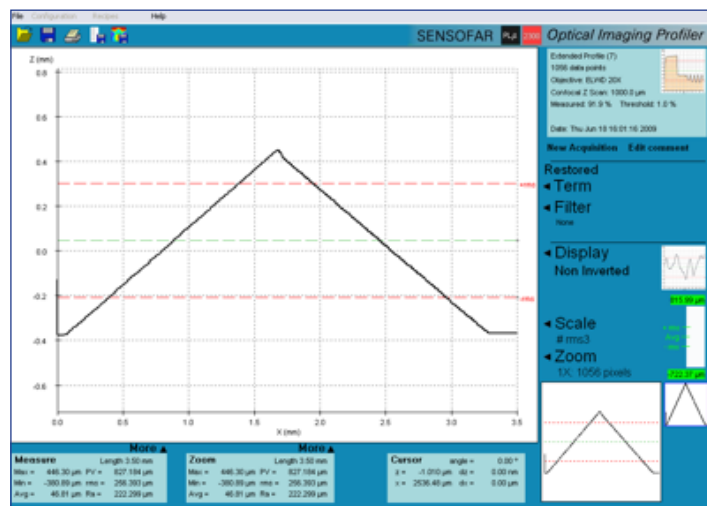


Figure 3.26. Shows the metallic structure section profilometry.

Test-retest reproducibility was evaluated on the same ICRS (5 repeated measurements). Standard deviation of repeated measurements was $\leq 4.86 \mu\text{m}$ (averaged across the entire profile). Figure 3.27.

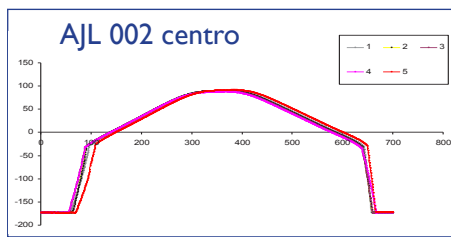


Figure 3.27. It shows the repeatability of the profilometer.

As shown in Figure 3.28 for ICRS manufactured by AJL and keraring, the section of the segment presented some irregularity along the length of the segment.

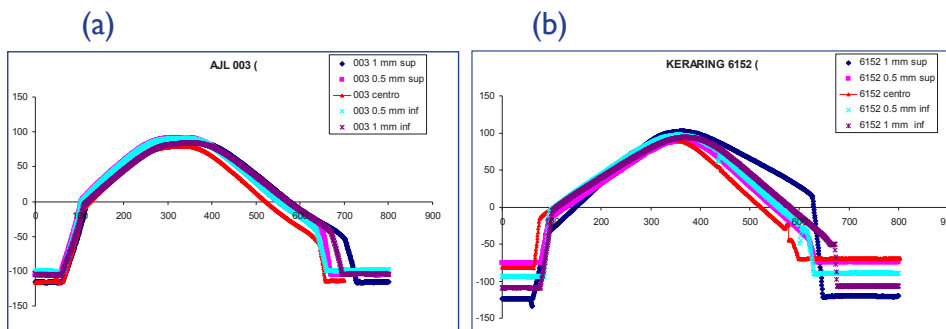


Figure 3.28. Profilometry in different points along the length of the segments manufactured by AJL (a) and keraring (b).

The profile of each segment was reconstructed (example in figure 3.29)

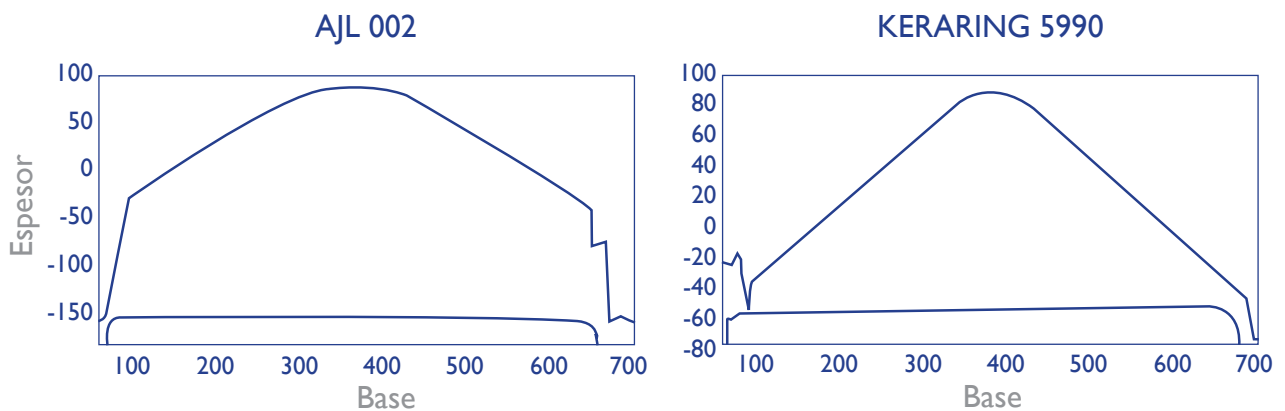


Figure 3.29. Reconstruction of the profile of two different segments

DISCUSSION

4.1. CONSIDERATIONS REGARDING THE STUDY DESIGN

The studies targeted the understanding of the corneal and clinical changes induced by insertion of ICRS in patients with keratoconus. A follow-up of three months was chosen for various reasons: (1) there is a consensus that the effect produced by the ICRS is stable around three months after surgery^{193, 194}. (2) We wanted to avoid a possible progression of the disease to interfere with the results which may have occurred with longer follow-ups¹⁹⁴. (3) Reported potential migration of the segments along time is possible and should be minimized over a relative short period of time and therefore excluded as a confounding variable¹⁹⁵.

Also the patients with any surgical complication were excluded to avoid variability in the findings.

At the beginning of the study the “Hospital Universitario Fundación Jiménez-Díaz” started to perform the surgery assisted by femtosecond laser, which allowed to compare both the manual and the femtosecond laser techniques in the “OCT study”. However the patients who underwent manual surgery were excluded from the “Pentacam study” to restrict the analysis to the changes induced solely by the ICRS, excluding an additional variable in the more extensive statistical analysis.

Being a non-controlled observational study, this study presents the limitations of this kind of study. First the lack of control group does not allow a precise comparison with other nomograms for selecting the ICRS combination in each patient. Second, the fact that groups were not “a priori” precisely defined makes that a patient with certain preoperative characteristics could be implanted with one combination of segments and then another patient with similar characteristics could be implanted with a different combination. That makes the limits between the preoperative characteristics of different groups overlap.

Also the size of the study imposes some limitations. Even if the majority of studies about the results of the ICRS implantation in KC patients are smaller than 124 patients our analysis is more ambitious. Trying to study each of the more frequent combinations reduces the size of some of the groups, larger studies may lead to different results in some of them.

4.2. TECHNOLOGY CONSIDERATIONS

Precise measurements of both corneal surfaces are essential to understand the corneal response to ICRS. The OCT's speed and resolution (axial and lateral) are highly suitable for an accurate geometrical evaluation of the corneal changes induced by ICRS. Previous studies have proven this technology to be highly accurate in measuring corneal thickness in keratoconic patients as well as the depth of ICRS implantation^{153, 196} in 3-D (since its effective axial resolution is 3.4 μm).

A customized OCT and custom-developed algorithms^{118, 119} had been used to study corneal geometry, and in particular the changes induced by ICRS surgery. Moreover, the correction of fan and optical distortion and the automatic image processing and quantification, are unique features of the used technology. However, as this technique still remains at an experimental level, it required that the patients have visited the experimental facilities of the laboratory at the Institute of Optics, in a different appointment than that of their scheduled visits to the hospital. This prevented the use of the customized OCT in a larger number of patients.

Nineteen eyes from 17 patients participated in this part of the study. Notably there was a large proportion (13 of the 19 eyes) with extremely advanced keratoconus (stages III and IV). This

proportion may have biased the OCT results, as more advanced keratoconus seem to show higher variability in the measurements and in the effect of the ICRS^{197, 198}.

In order to reach a larger clinical population, we decided to use a clinically tested device such as the Pentacam Scheimpflug imaging based topographer by Oculus. However, for increased versatility, we used optical design software that allowed us to customize the analysis. The algorithms for estimation of corneal aberrations from corneal geometry had been tested and validated in prior studies^{199, 200}.

The rationale of using this approach instead of the commercial software was the following: (1) The study using Pentacam geometrical data could parallel completely the study using OCT, as either set of data could be used as input for the custom optical aberration estimation software; (2) The study could be made independent from the commercial evolution of the software; (3). The custom routines used allows to a great capacity to customize the analysis and provide metrics not available in the commercial tools, such the study of axes or the calculation of Visual Strehl Ratio. Besides several studies have shown a good correspondence between commercial OCTs and Pentacam in some of the measured variables like corneal thickness or keratometry^{201, 202}.

We chose a 4 mm pupil in order to be able to measure specifically the changes in the optic zone of the segments, avoiding the measurement distortions introduced by the segment itself. The conclusions regarding the change in the aberration pattern and magnitudes from OCT or Scheimpflug in this study are similar. However, discrepancies from other reports may arise from different pupil diameters, axis reference or differences in the baseline population or surgical strategies.

4.3. POPULATION CONSIDERATIONS

More men (59.52%) than women (40.48%) fulfilled the inclusion criteria during the period of the study. This difference is in line with the epidemiological studies published in other European countries^{15, 203, 204}, and we do not expect to affect the conclusions. Since this is a surgical study, and several studies show a tendency in males to present with more severe stages of keratoconus^{8, 204} the study male/female ratio was expected.

The average age was 36 years old. Since therapeutic ICRSs are used in patients with stable disease, and the keratoconus progresses mostly before the age of 30, it is expected that the population of the study is older than the age of progression. Moreover patients who had undergone corneal cross-linking before surgery were excluded.

The magnitude of high order aberrations in our population is similar to the magnitude reported in other studies. It should be noted that most of the population studies in a similar age range were conducted for 5-6 mm pupils, and therefore adjustments are needed for a proper comparison¹³⁸.

The population is comparable with other studies of intracorneal ring segments in keratoconus regarding keratometry readings, astigmatism and high order aberrations¹⁷¹⁻¹⁷³.

4.4. GEOMETRICAL CHANGES OF THE ANTERIOR SURFACE OF THE CORNEA

The data of ten patients were used to analyze the geometrical changes measured with OCT induced by the ICRS. The majority of OCT studies in keratoconus only measure corneal thickness and radii of curvature^{122, 205}, with very few attempting 3D data^{125, 126}. [To our knowledge, no previous study attempted a comprehensive analysis to account for fan an optical distortion data correction.](#)

We found a significant flattening of the anterior surface of the cornea after ICRS implantation. This

was an expected result and goes in agreement with all prior literature in the topic^{163-176, 180-182, 206}.

In the OCT data this flattening showed a great variability as can be expected in a small cohort with different combinations of segments implanted. As predicted by Finite Element Model analysis of the corneal response to ICRS implants, the flattening is dependent on the optical zone diameter²⁰⁷, with the smaller optical zone ICRS producing the larger effect. Notably the only two patients who did not show an apparent flattening were those implanted with the larger optical zone segments (6 mm). Results from the OCT study also point to a probable relation between the arc of the segments and the flattening after surgery, with short arc lengths leading to less flattening. The regularity of the anterior surface was measured using the RMS of the surface. We observe a great variability in the RMS changes. This variability is to be expected, as in this group patients showed a larger response, due in part to the presence of multiple combinations of implanted ICRS.

The Pentacam study consistently showed statistically significant anterior corneal flattening following ICRS surgery, as previously published. In our study the curvature of the best fitting spherical surface (4 mm) shifted from $57.55 \pm D$ to $54.39 \pm D$ (assuming an index of refraction of 1.376 in the radius to curvature transformation) or from $51.65 \pm 4.65 D$ to $48.82 \pm 4.06 D$ (assuming the keratometric index of refraction used by most of the topographers 1.3375). Other studies implanting triangular section-ICRS found a corneal flattening comparable to ours: (1) e Mean K shifting from 47.63 D to 44.70 D, using the CSO topography system and the Orbscan II, and only including keratoconus of grade I and II, by Peña-García et al¹⁶⁹ (2) shift in in Sim K from 49.10 D to 44.31 D, using the Galilei Scheimpflug-based corneal topographer, by Torquetti et al¹⁷³; and a shift in Mean K from 51.27 D to 47.29 D, using Pentacam, (software version 2008)¹⁷⁰. While the trend for flattening is general to all studies, the magnitude of the change differs, depending on the treated population, the inclusion criteria of the study, the diameter of segments implanted (5 mm, 6 mm or both), the arc length of the segments implanted and even by the topographer used in the study and the software version.

Similarly our study found a flattening of the Kmax of the cornea from $57.97 \pm 6.94 D$ to $55.39 \pm 6.102 D$ (index of refraction 1.3375). Not every study analyzes changes in Kmax, Heikal et al¹⁷² found a change from 55.85 D to 44.58 D, in their study only 5 mm long arc length segments were implanted. Similarly Torquetti et al¹⁷⁰ reported a shift in Kmax from 54.07 D to 49.36 D at 1 month, they used only 5 mm long arc length segments. The limitations to compare changes in Kmax are the same commented before.

A more comprehensive analysis is performed considering corneal asphericity, as –at least normal corneas- are more accurately fit by a conicoid²⁰⁸. However, this makes the comparison with other literature more challenging, as not only asphericity depends on the fitting diameter, but also different pairs of radius and asphericity may fit the cornea with similar accuracy, making the report of asphericity alone less representative of the corneal shape²⁰⁹.

Biomechanical models^{210, 207} predict that the effect of the segments is largest in the vicinity of the segments and it is reduced away from their location. A similar observation was also made on ICRS implants in donor eyes from eye banks^{156, 157}. The relative difference in flattening in the center/periphery produces changes in the asphericity, in principle consistent with a negative asphericity within the central 4 mm. We found corneal asphericity shifts from -1.53 to -1.96 from conicoid fit and from -1.61 to -2.07 (horizontal meridian) and from -1.40 to -1.81 (vertical meridian) from biconicoid fits. The same trend was found in all studied meridians (the steepest axis, the axis perpendicular to it, the axis on the incision and the axis perpendicular to it, the axis of the coma and the axis perpendicular to it). In contrast, Torquetti et al¹⁷³ found a decrease in the magnitude of asphericity after ICRS implantation, with Q values shifting from -1.23 to -0.41. We hypothesize that

this trend in their study may be associated to their nomogram (as they indicate the use of longer arc length segments and a decrease in corneal asphericity as a target, even if they failed to show statistical differences associated to the arc length); to the high variability in their asphericity estimates²¹¹, the use of an 8-mm fitting area, and potential bias of the Galilei for this purpose¹⁷³. Incidentally, Utine et al found a similar change in asphericity after ICRS implantation²¹², using Pentacam.

4.5. GEOMETRICAL CHANGES OF THE POSTERIOR SURFACE OF THE CORNEA

Previous studies assessing the corneal changes after ICRS implantation using Scheimpflug imaging showed a significant flattening of the posterior surface²¹³, although the literature is very scarce. However, in our study the shifts in the posterior surface radius are highly associated with the arc length of the segments implanted. The posterior corneal radii flattened in 4 eyes (by 0.59 ± 0.41 mm) but steepened in 6 eyes (by 0.32 ± 0.22 mm) 90-days post-operatively. Accurate description of the posterior corneal surface shape requires optical distortion correction (which we proved is performed in the Pentacam²¹⁴ and it is unique to the OCT instrumentation we used, and may explain potential bias in previous studies.

In addition, some biomechanical studies predict a dependence of the effects of ICRS on the posterior surface. We did not have statistical power in our sample to prove the effect of implantation depth on the posterior cornea. However our study reveals that the posterior surface of the cornea does not regularly flatten. On the contrary, the changes of this surface seem to vary depending on the arc length of the ICRS implanted and do not follow the changes in the anterior surface. For example, the patients implanted with 5 mm 210° segments, which are the segments that induce the largest flattening in the anterior surface, did not show any flattening in their posterior surface. On the other hand the shorter segments (90°-120°) seemed to induce a steepening of the posterior surface, even in combination with other segments. Only segments with 150°-160°-arc length, if alone, induced flattening in both the posterior and the anterior surface of the cornea. A larger sample will be required to confirm these relations.

97

4.6. CORNEAL THICKNESS AND VOLUME CHANGES

The volume redistribution after ICRS implantation has been proposed as a protecting factor against the progression of the keratoconus, as a thickening in the cone area may reduce the mechanical stress and protect it against further deformation²¹⁵. Torquetti et al¹⁷³ found an increase in the pachymetry of the cornea at the corneal apex and in the pre-operative corneal thinnest point, which they attributed to a “theoretical collagen remodelling”. On the other hand some authors have proposed that the effect of the segments is rather tightening/relaxing the lamellae of the cornea²¹⁶. This effect if produced may lead to a reduction in the volume of the cornea. We did not find a systematic increase in the minimum thickness, in the corneal thickness regularity or in the volume of the tissue in the central 4 mm –area.

As it has been published in previous studies²¹⁷ the position of the cone (thinnest corneal area) has been identified as a marker of treatment efficacy. For example, it has been reported that the centroid of the cone clearly moves from its inferior displacement preoperatively, towards the center post-operatively. This change in the location of the thinnest point is very well documented in our results. The displacement of the cone is one of the reasons why contact lens fitting after ICRS implantation may be successful in patients contact lenses were not well tolerated pre-operatively¹⁷⁸.

4.7. ABERROMETRY

A customized LRT was used in conjunction with the AS-OCT to study the aberrometry. Both virtual ray tracing thorough the OCT images and direct measurement with the LRT device showed great repeatability and correlation.

Several studies in keratoconus patients^{133, 199, 218} have shown that astigmatism and coma were the dominant aberrations. The contribution of vertical trefoil Z3-3 (19%) and secondary astigmatism Z44 (8%) has also found to be important.

We found²⁰⁰ that total aberrations of the eye correlated better with total corneal data than with just the anterior surface data. This is because in general, the posterior cornea compensated some of the anterior aberrations, and expectedly the entire cornea should be more representative of the total aberrations than just one surface. In a normal population, Dubbelman et al. reported a compensation of 31%¹³⁴ of the anterior corneal astigmatism and 3.5%¹³⁵ of the anterior corneal coma by the posterior corneal surface. In keratoconus, Chen and Yoon¹³⁶ reported an average compensation of approximately 20% of the anterior corneal astigmatism and coma by the posterior corneal surface. Our study showed a smaller compensation of astigmatism (13.9% pre-op and 9.1% post-op) and a larger compensation of coma (16.1% pre-op and 20.1% post-op). Also a 7.7% compensation before surgery and 3.1% compensation after surgery occurred for trefoil-terms. Overall, the posterior cornea compensated, on average, 8.3% (pre-op) and 4.1% (post-op) of the aberrations of the anterior cornea, with no statistically significant differences in the amount of compensation pre- and post-operatively.

Moreover in this study we found that the crystalline lens compensated some of the aberrations, specially the spherical aberration. Studies in keratoconic^{199, 218} eyes have shown that total HOAs are lower than corneal HOAs (by 27.6% to 34.2%), in consistency with the findings of our study (33.3 %). This may explain why, in our experience, with age, visual acuity decrease can be observed without corneal changes and before a cataract develops, likely attributed to the shift of the crystalline lens spherical aberration towards positive values, therefore reducing the compensation.

98

Also virtual ray tracing aberrometry using Pentacam data was performed in the¹²⁴ patients, for 4-mm pupil diameters. After ICRS implantation following the SA-ANA algorithm approach, there was a statistically significant reduction in high order aberrations, coma and wavefront astigmatism. The reduction of the aberrations was more pronounced than in other studies. For example, previous studies by Piñero et al and²¹⁹ Shabayek et al.¹⁶⁴ failed at finding a statistically significant reduction in RMS HOA or RMS coma and found a small statistically significant decrease in RMS astigmatism.

Our Pentacam customized analysis integrated all kind of keratoconus and combination of segments and therefore a proper comparison of aberrometry results with prior literature should not be made with studies that limit the population to those within certain values of astigmatism and/or coma orientations. Prior published studies did not customize the arc of the implanted segments according to the topography of the patient. Classical nomograms^{151, 152, 154} and Appendix 2 choose the steepest axis to implant two segments with the same arc length that sometimes differ in thickness, and generally only consider spherical equivalent, astigmatism and qualitative asymmetry of the axial map of the anterior surface of the cornea in their nomograms for ICRS selection. Our results suggest that a more personalized approach leads to better results in terms of aberrometry. More recent studies using a more personalized approach, such as that proposed by Torquetti et al¹⁷³ did find a significant reduction in both RMS HOA and RMS coma using a 6 mm pupil size. Unlike our approach they only considered the topographic astigmatism and the location of the ectasia to choose the segments and based their approach in a nomogram of 2009²²⁰.

Also, the statistically significant optical improvement (represented by an increase in Visual Strehl Ratio, VSR) is very likely associated with a visual improvement, as several studies have shown that VSR is a good optical predictor of visual acuity^{221, 222}.

In our study we found a good correlation preoperatively between the VSR and BCVA. However,

the correlation between the improvement in the VSR and the improvement in BCVA was poor. This may be due to various factors: (1) BCVA may be a not sufficiently sensitive metric; (2) Several patients experienced dramatic improvements in their astigmatism without changing or even with a slight decrease in BCVA. This improvement in their astigmatism will be accompanied by an improvement in their VSR and by a reduction in the correlation between BCVA and VSR; (3) Likely prior adaptation to the subjects high order aberrations, and specifically astigmatism; (4) BCVA failing at capturing the shifts in perceived best focus that are better captured using perceived visual quality judgments. Sabesan et al. concluded that keratoconus patients are in fact adapted to their aberrations, as normal patients imposed with similar aberration patterns/magnitudes using adaptive optics performed visually worst than true keratoconus (the optical quality being identical to both groups)²²³. Also keratoconus patients can be trained to improve their maximum BCVA if their optical quality is improved²²⁴. On the other hand, Sawides et al found that subjects rapidly recalibrated to increased/decreased aberration magnitudes, but using perceived visual judgements as a metric²²⁵. In another publication Sawides et al²²⁶ found that eyes adapt to changes in blurred orientation, and in fact astigmatic subjects are adapted to the orientation of blur produced by their own astigmatism²²⁷.

In the latter study it was found that the perceived isotropic focus shifted rapidly towards isotropy in astigmatic patients (normally uncorrected) fairly rapidly after correction of their astigmatism, using visual perception metrics. However, the bias towards the orientation of their native blur still persisted at least 6 months after astigmatism correction in visual acuity metrics²²⁸.

Former astigmatic patients were more insensitive (visual acuity was less degraded) by the induction of astigmatism than non-astigmats. These results may be extrapolated to the ICRS-implanted patients, although we have not found other systematic studies measuring VSR, Visual Acuity and perceived visual quality before and after ICRS implantation to compare our results.

99

On the other hand it is also true that some patients experienced important improvements in BCVA with slight improvements in VSR. We have a double hypothesis for these phenomena. We have previously published that keratoconus patients frequently present signs and symptoms of dry eye disease and also that they improve after ICRS implantation⁸². It is possible that the stabilization of the tear film leads to an improvement in BCVA. The mentioned capability to recalibrate to a new aberration pattern in keratoconus patients, may be in fact increased with respect to a normal population²²³. It may be possible, that a small improvement in the quality of the images, can lead to a great change in BCVA in some patients because of their neural adaptation²²⁴.

The changes induced by ICRS significantly improved the refraction of the patients. There was a significant decrease in the spherical equivalent and the refractive astigmatism was reduced by over half. These changes in astigmatism are also larger than in other series¹⁶⁹, probably due to the higher customization in our study.

All those changes led to a statistically significant improvement in BCVA. On the other hand 11.29% (14 out of 124 patients) of the patients lost BCVA. A loss in BCVA does not directly imply an unsuccessful outcome in this kind of patients. 6 (42.9%) of those 14 patients were implanted with two 120° segments; that combination is used mainly in very high regular astigmatism. For example a patient had a BCVA of 0.9 with six diopters of astigmatism that he did not tolerate when we tried to prescribe that refraction. After the surgery, he lost two lines of BCVA reaching 0.7, but with two diopters of astigmatism. In other patients the indication of ICRS insertion was made not to improve BCVA but to improve contact lens fitting, in those patients a significant flattening may be the best result.

4.8. GROUP ANALYSIS

5 MM-OPTICAL ZONE ICRS: ONE 160° SEGMENT

In this group, the RMS coma was $1.299 \pm 0.503 \mu\text{m}$ and the RMS astigmatism was $-5.26 \pm 2.15 \text{ D}$ (and the mean axis of deviation between both was 38.25°). The aim of the surgery was to reduce both simultaneously because their axes were not too apart.

The implant produced a statistically significant flattening both in Kmax and in the radius of the reference sphere. The flattening occurred not only in the axis of the incision (steepest axis) but also in the axis passing through the middle of the segments. The first axis flattened more than the later and so the astigmatism was reduced. In this group there were no significant changes in asphericity meaning that the difference of flattening between the center and the periphery of the optical zone of the ICRS was small.

There was a significant increase in BCVA and a significant reduction in coma and refractive astigmatism. Surprisingly the change in spherical equivalent was not statistically significant in spite of the significant corneal flattening.

We have not found studies analyzing the effects of a single 5-mm 160° segment in keratoconic corneas. Fahd et al.²²⁹ reported corneal geometry and aberrometry results on 30 patients who underwent a single 450 microns Intacs SK implantation. The incision site was also placed in the steepest axis. In their study Kmax shifted from $56.78 \pm 6.02 \text{ D}$ to 51.94 ± 5.01 and in our study from $58.60 \pm 4.542 \text{ D}$ to $55.22 \pm 4.439 \text{ D}$. Refractive astigmatism correction was relatively better in their study (61.35% reduction compared to 38.31%) and also comatic aberration correction (50% decrease compared to 40.82% decrease). Many variables differ between both studies including inclusion criteria but both studies show similar trends for corneal changes. In asymmetrical corneas, when the axis of the coma and the steepest axis are $90^\circ \pm 40^\circ$ apart, choosing a single segment of 160° and 5 mm of apical diameter seems a good choice with the available evidence. Further studies with larger samples of keratoconus with this distribution will allow a more precise multivariate analysis.

A study from Sandes et al.²³⁰ evaluated the performance of 140° 5 mm-ICRS. Group 2 and group 3 in that study (30 and 11 eyes) received an implant of one segment of 150 and 200 microns respectively. They showed a decrease in tomographic astigmatism of 2.5 D (39.68%) and 3.8 D (50.76%) not far from the changes that we found in the aberrometric astigmatism. They did not study neither Kmax nor corneal aberrations or subjective refraction. Also the patients in that study exhibited with much higher astigmatism. Both the type of patients and the implants are different, making it difficult to establish a direct comparison.

5 MM-OPTICAL ZONE ICRS: TWO 160° SEGMENTS

This combination was used in patients with a central cone with high steepening ($K_{\text{max}} 59.03 \pm 3.894 \text{ D}$) and high astigmatism (RMS astigmatism $-5.84 \pm 1.44 \text{ D}$). **As a result of the symmetric implantation the** corneal asymmetry was not very pronounced in these patients.

The flattening induced by these segments was statistically significant and happened in the axis of the incision (steepest axis) and in the axis passing through the center of the segments. The flattening was bigger in the periphery of the optical zone, leading to a more negative asphericity. There was an important decrease in the spherical equivalent and the refractive SIA double that in the previous group. However in some patients there was an inversion in the astigmatism. The decrease in the cylinder of the subjective refraction was statistically significant (from 4.59 D to 2.56 D, 44.25% decrease, $p 0.05$). On the other hand being a symmetric implant the change in

coma was small but statistically significant. BCVA improved in 10 out of 12 patients. The only patient, who experienced a loss in visual acuity, presented a very important comatic aberration (2,143 μm) and the aim of the ICRS implantation was to flatten the cornea as much as possible (although an asymmetrical implantation may have been more effective).

Again we did not find any prior literature analyzing a group of patients in which all of them had been implanted with two 160°-5 mm segments. As shown in Table 4.1, this combination seems an effective choice when we a significant reduction of both astigmatism and keratometry is desired. Being a symmetrical implant its capability for reducing coma is low. Even if we use segments of different width, other combinations of segments have a far more asymmetric effect.

The study from Sandes et al.²³⁰ evaluated the performance of 140° 5 mm-ICRS. Group I in that study (17 eyes), received two 140°-200 microns-5 mm-ICRS. They showed a decrease in the astigmatism of 4.6 D (44.64%) very similar to the change we found in aberrometric astigmatism. They did not studied the neither Kmax nor corneal aberrations or subjective refraction. Also the patients in their study presented with much higher astigmatism.

Both the type of patients and the implants are different and so it is difficult to establish any comparison.

5 MM-OPTICAL ZONE ICRS: ONE 210° SEGMENT

In this group the main aim of the implant was to flatten the cornea without a big impact in the astigmatism either because the astigmatism was low, or because it was not possible to correct both the astigmatism and the coma and it was considered better to correct the coma.

This implant produced a significant flattening in all the meridians. The asphericity remained stable (though in nearly every meridian there was a trend to an increase in asphericity).

There was a significant improvement in BCVA. High order aberrations, coma, VSR astigmatism and spherical equivalent improved. Only one patient experienced the loss of one line of BCVA, surprisingly that patient experienced an improvement in the RMS, coma, wavefront astigmatism, subjective astigmatism, spherical equivalent and Kmax.

Lisa et al²³¹ presented similar results with this kind of segments in a group of patients with similar characteristics. Our group had more advanced cases presenting higher Kmax values (60.77 D against 53.89 D) and this may be associated to the larger induced flattening in our patients, compared to the prior study (-3.92 D 6.45%, against -2.62 D 4.86%), because the segments used were probably thicker (there was no description of the widths used in their work). In the same way the spherical equivalent in our group was much bigger (-9.01 D) than in their study (-3.19 D) showing a bigger reduction. The change in the refractive cylinder was similar in both studies.

They also reported negative asphericity, although this corresponded to 8- mm diameter fit. As we mentioned above any appplanation in the central cornea is likely to lead to a decrease in asphericity for a larger area. In our group the change in asphericity measured at 4 mm was not statistically significant. We agree that this combination is a good choice if asphericity is a significant problem.

On the other hand they did not study corneal aberrations or SIA to compare our results.

6 MM- OPTICAL ZONE ICRS:TWO SYMMETRICAL 120° SEGMENTS

This combination of segments was chosen when patients showed high regular astigmatism, without a very pronounced steepening. A subgroup of patients showed moderate coma (under 1.5 μm) but their wavefront was dominated by astigmatism.

There was a moderate flattening (but statistically significant). The flattening with this combination of segments occurred only in the steepest axis (axis of the incision), leading to a very big effect in astigmatism. In fact the risk of inverting the axis of astigmatism with these segments is around 30%. The asphericity of the central 4 mm of the cornea increased in this group.

The main effect of these segments is reducing astigmatism. In fact there was not statistically significant changes in RMS, coma or BCVA. Moreover 6 patients (25%) experienced a loss in BCVA, as we have discussed before a loss in BCVA may not represent a bad result in this patients since many of them have astigmatism so high that they do not tolerate spectacles correcting all of it. After the surgery the dramatic reduction in their astigmatism allows them to wear glasses fully correcting their refraction, in their real life they experience a gain in visual acuity.

Interestingly there was a subgroup of patients where coma was higher. In those patients the segments were placed near each other inferiorly achieving a statistically significant reduction of their coma.

We have not found any studies describing the behavior of this combination of segments.

6 MM- OPTICAL ZONE ICRS: ONE 150° SEGMENT

In this group both the asymmetry and the astigmatism were high and the aim of the surgery was to reduce both at the same time because their axis were not too apart. It was a group of patients very similar to the 160°-5 mm segments but this segment was implanted in some patients showing bigger discrepancy between astigmatism and coma.

The implant produced statistically significant flattening in the axis of the incision (steepest axis) but the flattening in the axis passing through the middle of the segments was much less pronounced. The steepest axis flattened more than the later and so the astigmatism was reduced. Asphericity statistically augmented, meaning that the difference of flattening in the center was smaller than at the periphery of the optical zone.

There was a significant increase in BCVA and VSR. RMS and coma were significantly reduced. Spherical equivalent and refractive astigmatism also improved.

Again the only study that can be compared with this group was done with Intacs²²⁹. The results with the Intacs SK were quite similar in terms of astigmatism correction (61.35% reduction compared to 54.64%) and better in comatic aberration correction (50% decrease compared to 32.96% decrease), Kmax also showed a better behavior (diminishing a 8.53% compared to a 2.55% decrease). Many variables differ between both studies including inclusion criteria but both studies show corneal changes in the same direction. In asymmetrical corneas, when the axis of the coma and the steepest axis are around 90° apart, choosing a single segment of 150° and 6 mm of apical diameter seems a good choice with the available evidence if we desire a small flattening effect and a moderate comatic correction with an important astigmatic decrease. Further studies with larger samples of keratoconus with this distribution will allow a more precise multivariate analysis.

6 MM- OPTICAL ZONE ICRS:TWO ASYMMETRICAL SEGMENTS OF 150° AND 90°

This group had a very high astigmatism accompanied by a very high comatic aberration that could be supposedly corrected at the same time, though half of the group had a discrepancy over 60° between the axis of the coma and the axis of the astigmatism.

The flattening of the optical zone was statistically significant and occurred mainly in the steepest axis leading to a great reduction in the aberrometric astigmatism. There was also a non-significant increase in asphericity.

There was also a non-statistically significant decrease in RMS and coma but accompanied by a statistically significant decrease in spherical equivalent and a dramatic decrease in refractive astigmatism.

Adding a superior 90° segment to the inferior 150° segment, seems to have a great impact in the refractive astigmatic reduction

No studies have specifically analyzed this combination of segments.

6 MM- OPTICAL ZONE ICRS: ONE 210° SEGMENT

In this group the main aim of the implant was to flatten the cornea without a big impact in the astigmatism either because the astigmatism was low, or because it was not possible to correct both the astigmatism and the coma and it was considered better to correct the coma.

This implant was not able to produce statistically significant flattening of the optical zone. The asphericity remained stable (though there was a trend to an increase in asphericity).

Also there were not statistically significant changes in RMS, coma or VSR, refractive astigmatism or BCVA. The only significant change occurred in the 2D reduction of the spherical equivalent. No studies have specifically studied this kind of segments.

103

4.9. GROUP ANALYSIS OVERALL RESULTS

Diameter	5 mm	5 mm	5 mm	6 mm	6 mm	6 mm	6 mm
Arc	160°	160°/160°	210°	150°	150°/90°	120°/120°	210°
Kmax	-3.38 D	-4.78 D	-3.92 D	-1.39 D	-2.32 D	-1.91 D	-1.25 D
R-Sph	-7.07%	-9.86%	-8.6%	-4.29%	-5.06%	-2.5 %	-5.93%
Coma	-40.82%	-22%	-39.22%	-33%	-21.5%	0 % (-30.49% no axial)	-28% (50% pac no effect)
SIA	2.7 D	4 D	3.03 D	3.1 D	6.2 D	6.33 D	2.75 D
Sph Eq	-0.27 D	-6.43 D	-3.26 D	-1.13 D	-2.13 D	- 2.55 D	-2.30 D

Table 4.1. Table 4.1 shows the mean results for each combination of segments, it is important to remember that standard deviation for each variable is high.

6 mm ICRS are very effective in reducing astigmatism and do flatten the cornea and improve aberrations.

5 mm segments seem more effective in flattening the cornea and reducing aberrations but are as effective (slightly more effective) in reducing astigmatism.

Shorter segments seem less effective in producing flattening and reducing aberrations than larger segments but more effective in reducing astigmatism.

Symmetrical implants are very good at reducing astigmatism but show very little effect on aberrations, displacing them so they are near each other in the half of the cornea which shows more curvature (if the cornea is asymmetric) do give a significant reduction of the coma.

In asymmetrical corneas, adding a superior segment with short arc length seems to produce a bigger astigmatic effect.

4.10. EFFECT OF THE WIDTH OF THE SEGMENTS ON POST-OPERATIVE OUTCOMES

When all the patients of the study were analyzed together, two variables showed a statistically significant but low correlation with the width of the segments: the flattening of the reference sphere of the anterior surface of the cornea and the flattening of the axis of the aberrometric astigmatism (also in the anterior surface).

Also the flattening of the anterior surface of the cornea when analyzing all the 5 mm segments was statistically correlated with the width of the segments.

The group analysis was somehow disappointing, in all the studied combinations (see appendix 3) as only two variables showed a statistically significant correlation: the reduction of the coma in the 5 mm-210° segments and the reduction of the aberrometric astigmatism with the 6mm-210° segments.

These results are somehow surprising because previous work found better correlation between the width of the segments and the changes induced. The group of Ferrara even proposed a precise nomogram (Figure 4.1) for the 160°-5 mm segments based on those observations.

Cone	Diameter (mm)	Thickness (mm)	Intended correction (D)
	5	0.150	-2 to -4
I	5	0.200	-4.25 to -6
II	5	0.250	-6.25 to -8
III	5	0.300	-8.25 to -10
IV	5	0.350	-10.25 to -12

Tabla 4.2. Adapted from J Cataract Refract Surg 2009; 35:1768–1773 Q 2009 ASCRS and ESCRS.

The poor predictability on the effect of the width of segments in the outcomes could be explained mainly by two reasons.

First, obviously the thicker segments are normally placed in more advanced cases. Histological studies have shown that more in more advanced keratoconus the cornea is thinner, but also in the area of the cone the structure of the cornea is more altered. Biomechanical studies have shown a relation between loss of structure and mechanical weakening. Biomechanical models predict that

the implant of ICRS has less effect in a weaker cornea than in a stronger one. That means there might be a bias in using this approach to study the effect of the width of the segments, because of the interaction between the magnitude of the intended effect and corneal weakness. In fact nearly in all cases, the ICRS effect is stronger (although not statistically significant) with 250 microns segments than with 200 microns segments, but the effect does not increase, it actually decreases, with 300 microns segments

Second, we have studied the compliance of the manufactured segments geometry to the nominal specifications, and found very significant discrepancies both in shape and dimensions. In a profilometric study of physical samples of ICRS, none of the studied segments met the nominal characteristics. One of the manufacturers (AJL) produced one model (transparent) of segments with an accurate base, but 34.36% wider on average and a variability of 5.19% in their width. The other model (yellow) had a base 4.11% larger than expected and was 16.79% wider than expected and a variability of 4.11% in their width. On top of that their shape was not triangular but “pagoda like”. The other manufacturer’s segments (Mediphacos) had a base 8.13% bigger than the nominal specifications with a variability of 3.05% and a base 13.11% bigger than expected with a variability of 5.12% , these segments were triangular as expected. Moreover, the segments of both manufacturers experienced also some variability along the length of the segments.

As a result, the manufacturer tolerance is an additional source of variability in the analysis of the relation of the width of the segments and the corneal response, in addition to the biomechanical variability (which also acts as a bias), the arc of the segments, the “intramanufacturer” variability and “intermanufacturer” variability. Of course the group analysis improves the analysis but the number of patients in each group is not sufficiently high to find the correlation and also the ideal analysis should include keratoconus with the same characteristics.

4.11. THE INFLUENCE OF THE DIAMETER OF THE SEGMENTS

We have shown that in groups with similar optical zone diameter, the changes in the arc, and the number of segments implanted can lead to different outcomes. A comparison of ICRS with similar arc length but different diameters can also be made.

When we compared 150°-6 mm segments with 160°- mm segments, even with a small number of patients in the 5-mm group, the flattening was clearly larger for the 5-mm ICRS, with a clear trend to higher reduction in the aberrometric coma and astigmatism. Again, comparing the 210°-6 mm segments with the 210°-5 mm segments there was significant more flattening with the 5 mm segments with a clear trend to a larger reduction in coma and aberrometric astigmatism. Moreover VSR improvement was statistically higher with the 210°-5 mm segments.

4.12. DEPTH OF THE SEGMENTS

The data processing used for this study allowed the full characterization of the cornea and the implants before and after surgery. Since wound healing response remains active several weeks after surgery, the fibrosis around the ICRS might induce some changes in ICRS position with time²³². Other studies have used OCT to characterize ICRS depth, but did not correct for optical distortion, and the analysis included only a few cross-sectional OCT images^{120, 233, 234} as opposed to full 3-D volumes in our study . Naftali et al.²³⁵ reported significant differences between the planned and measured ICRS depth (~120 µm). In this study, we measured the location of the ICRS in 3-D. The measurements showed a very good agreement between the planned depth and the 3-D measured depth (~24 µm, on average across all patients of the study, 7-days post-op), with a higher difference for the manual than for the femtosecond tunnel technique. The quantification of the ICRS in 3-D also allowed a longitudinal analysis of the ICRS rotational angles. The impact of ICRS rotation on the clinical outcomes seems poor, and the hypothesis that this rotation is the clue of the flattening of

the axis between the ends of the segments does not seem reliable after observing the data. Larger and stratified studies may prove that the effect of the rotation depends on several variables, and our sample in the OCT study is too small for this kind of multivariate analysis.

In the OCT analysis femtosecond laser implantation was clearly more predictable than manual surgery, especially in depths under 400 microns. Recent and larger clinical studies have found the same results²³⁵.

It has been proposed that the effect of more superficial implants could be larger. Our clinical data in 124 patients could not prove a correlation between the programmed depth of the implant with femtosecond laser and the resulting effect. The same trend had been reported by Sadigh et al.²³⁶.

The statistical analysis even in patients implanted with segments with the same arc length and same thickness found also no correlation.

Even if we did not find a relation between our results and the depth of the segments it is clear that the use of femtosecond laser has a better predictability. Although this predictability may not lead to a significant improvement of refractive or aberrometric outcomes in our sample, this technique is undoubtedly safer, specially in patients with thinner corneas or in the hands of less experienced surgeons.

CONCLUSIONES

- **1** El uso de programas de análisis matemático y de diseño óptico permite un análisis muy detallado de los cambios corneales tras la inserción de segmentos intraestromales en pacientes con queratocono.
- **2** La implantación de segmentos intraestromales produce un aplanamiento de la cara anterior de la córnea, mientras que el cambio de curvatura de la cara posterior parece depender más del arco del segmento implantado. Estudios con un mayor número de pacientes serían precisos para confirmar dicha relación.
- **3** El tejido en el área óptica delimitada por los anillos sufre una redistribución en la que el punto más fino de la córnea se desplaza hacia una posición más superior y centrada, pero sin que existan cambios en su volumen total.
- **4** La asfericidad en la zona de los cuatro milímetros centrales se vuelve más negativa tras la implantación de segmentos intraestromales.
- **5** La personalización del implante en función de la refracción así como de la aberración comática permite conseguir muy buenos resultados refractivos, aberrométricos y visuales.
- **6** El implante de los segmentos atendiendo a dicha personalización produce un aplanamiento del cono con disminución de la queratometría máxima, una reducción de las aberraciones, especialmente de la aberración comática, una reducción del astigmatismo, una reducción del equivalente esférico, una mejoría en la Visual Strehl ratio y una mejoría en la agudeza visual de los pacientes.
- **7** La Visual Strehl Ratio es una herramienta útil para conocer el impacto de la implantación de segmentos intraestromales en la calidad óptica de los pacientes con queratocono.
- **8** Las distintas combinaciones de segmentos producen cambios distintos. Los segmentos más cortos tienen un mayor efecto sobre el astigmatismo, y las combinaciones simétricas tienen un menor efecto sobre el coma.
- **9** La implantación de segmentos más cerca del centro de la córnea produce un mayor aplanamiento y una mayor reducción de las aberraciones, en tanto que su efecto sobre el astigmatismo es similar a la implantación de segmentos en una posición más alejada.
- **10** Aunque parece haber cierta relación entre el espesor de los segmentos y su efecto, la variabilidad clínica de los queratoconos, así como la variabilidad en la fabricación de los segmentos, hacen muy difícil predecir el efecto exacto de un espesor concreto. Serían necesarios estudios con un mayor tamaño muestral, y que consideraran la forma exacta de cada segmento implantado, para poder precisar un nomograma en función del espesor.

RESUMEN

■ INTRODUCCIÓN

EL QUERATOCONO

El queratocono es una enfermedad en la que una debilidad focal de la córnea, conduce a una deformación progresiva, con la consiguiente irregularidad, que conlleva un grave deterioro de la calidad óptica de la misma. Todo ello ocurre sin inflamación aparente.

La edad más frecuente de inicio se encuentra en la pubertad y la progresión dura típicamente de entre diez y veinte años. Se trata de una enfermedad bilateral y asimétrica. Su incidencia presenta una gran variabilidad entre países, siendo más frecuente en el continente Indio y Oriente Medio (19.6-32.5/1000000) y menos frecuente en la población caucásica (1- 4.5/100000).

Existe una gran variedad de enfermedades sistémicas (Sd de Down, alteraciones del colágeno, apnea obstructiva del sueño) y oculares (alteraciones hereditarias de la retina, amaurosis congénita de Leber, distrofias corneales) que presentan una mayor incidencia de la enfermedad, así como existe la evidencia de que la carga genética del paciente condiciona una susceptibilidad heredada a padecerla. Pero parece que el factor clave para su aparición es la presencia de microtraumatismos repetidos de forma crónica, especialmente el frotamiento ocular. Dicho frotamiento aprovecharía esa susceptibilidad heredada para desencadenar focalmente una cascada de citoquinas, entre las que destaca IL-1, produciendo cambios bioquímicos con aumento de las metaloproteasas, que facilitan una mayor degradación del estroma y conduciendo a la debilidad focal que caracteriza al QC.

Progresivamente la cornea se va tornando cada vez más irregular y van apareciendo los signos típicos como las estrías de Vogt, los leucomas apicales, el anillo férrico y en casos avanzados incluso el signo e Munson y el hydrops. Paralelamente la calidad óptica de la cornea se va degradando, necesitando el paciente corrección óptica primero con gafas y más adelante con lentes de contacto, hasta que la adaptación de estas últimas es imposible y se hace necesario un trasplante de cornea.

Para detener el empeoramiento de la enfermedad se ha desarrollado a lo largo de los últimos quince años el “cross-linking” corneal que, mediante una reacción química que utiliza la riboflavina, el oxígeno y la luz ultravioleta, consigue la generación de nuevos enlaces en el estroma corneal aumentando su módulo de Young y haciéndolo más resistente a la degradación enzimática. De esta manera se detiene la deformación progresiva e incluso se consigue una ligera regresión. Dicha regresión es insuficiente en la mayoría de los casos para proporcionar una correcta calidad óptica, por lo que se hacen necesarios otros métodos que permitan la rehabilitación visual.

Cuando la enfermedad ha progresado tanto que la agudeza visual va a ser mala aunque se consiga detener, el tratamiento de elección es la queratoplastia. Hoy en día, a pesar de los buenos resultados de la queratoplastia penetrante, preferimos realizar una queratoplastia lamelar anterior profunda para conservar el endotelio del receptor y así conseguir una mayor supervivencia del trasplante a largo plazo al evitar la posibilidad de un rechazo endotelial.

HERRAMIENTAS DE IMAGEN PARA EL ESTUDIO DE LA CORNEA

Desde 1880 en que Plácido describiera su “disco” la topografía de reflexión ha ido mejorando y aportándonos conocimiento sobre la forma de la cara anterior de la córnea, que podemos calcular al proyectar una imagen sobre ella. Este método diagnóstico sigue siendo a día de hoy el “gold standard” con el que diversos índice matemáticos nos ayudan a distinguir las corneas patológicas de las normales. Sin embargo es una técnica no exenta de limitaciones, siendo la principal su incapacidad para aportar información más allá de la superficie anterior de la córnea.

Por ello en los últimos años diversos sistemas de tomografía han sido introducidos en la clínica para proporcionar información de todo el espesor corneal. Entre ellos hay que destacar dos.

La cámara Scheimpflug que se basa en hacer intersectar el plano del objeto y el plano de “película” en un punto, para así aumentar la profundidad del foco y que tiene como representante más extendido comercialmente al Pentacam. La gran experiencia que existe con este dispositivo en queratocono hace que dispongamos de numerosas herramientas para estudiar a nuestros pacientes, destacando el estudio de elevación de la cara posterior de la cornea y su mapa paquimétrico.

El OCT es una tecnología capaz de obtener resoluciones mejores que las cámaras de Scheimpflug, pero tiene la gran limitación de que es muy difícil reconstruir imágenes topográficas a partir de sus cortes, de hecho solamente un instrumento comercial es capaz de hacerlo a día de hoy y su experiencia es limitada. Sin embargo ofrece mapas paquimétricos de gran precisión y mediante la utilización de un prototipo y algoritmos personalizados, en nuestro grupo se ha conseguido realizar un estudio detallado de la topografía y tomografía de corneas con queratocono en tres dimensiones.

Por otro lado la gran irregularidad de las corneas con QC hace que se produzca un gran aumento en estos pacientes de las llamadas aberraciones ópticas. Estas son la diferencia entre el camino en un sistema óptico determinado y el frente de onda ideal y se expresan con diversas expresiones matemáticas siendo la más extendida a día de hoy la expansión polinómica de Zernike. Los aparatos capaces de medir las aberraciones son los aberrómetros. Existen principalmente dos formas de realizar esta medida. El de Hartman-Sacks, que consiste en enviar una onda de luz que se refleja en la retina y luego se mide en diferentes posiciones de la pupila la luz saliente. Por otro lado el “*Laser Ray Tracing*” consiste en enviar la luz a través de la pupila a diferentes lugares de la retina y luego se compara con el rayo sonda, ambos detectados por una cámara CCD colocada en un plano conjugado con la retina.

111

ICRS

Desde hace aproximadamente 20 años la inserción de ICRS en el estroma corneal y el moldeamiento que producen en la cornea han mejorado la visión de nuestros pacientes con queratocono. Progresivamente han ido apareciendo diversos diseños de ICRS y mejores nomogramas, pero estos últimos no han avanzado al ritmo que se producían los cambios en el diseño de los anillos y a día de hoy carecemos de nomogramas basados en estudios científicos. En el mejor de los casos disponemos de estudios que analizan el comportamiento de segmentos concretos, o de la respuesta a una variedad de segmentos en queratoconos con características concretas. Es por eso que esta tesis busca un mayor conocimiento de los resultados de uno de los nomogramas más utilizados en la práctica clínica habitual que por otro lado está solamente parcialmente desarrollado. Para ello se han realizado diversos estudios de pequeño tamaño muestral en pacientes con queratocono en el “Instituto de Óptica Daza de Valdés”, así como un estudio clínico prospectivo observacional de mayor tamaño en el Hospital Universitario Fundación Jiménez-Díaz.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Esta tesis consta principalmente de tres partes.

Un estudio prospectivo observacional experimental realizado con un número reducido de pacientes en el laboratorio del Instituto de Óptica “Daza de Valdés”, utilizando un prototipo experimental de OCT (“*Fourier Domain*”), un prototipo experimental de “*Laser Ray Tracing*” y algoritmos desarrollados en software de diseño óptico.

Otro estudio prospectivo observacional de la práctica clínica habitual realizado en el Servicio de Oftalmología de la Fundación Jiménez-Díaz de Madrid, en el que se utilizó el Pentacam y las medidas

clínicas habituales, pero extrayendo del Pentacam los datos en bruto para procesarlos con los algoritmos desarrollados en el primer estudio y conseguir un análisis más preciso y personalizado.

En ambos estudios observacionales los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes:

Criterios de inclusión (todos deben cumplirse)

Pacientes con KC sin otras alteraciones visuales
Agudeza visual con gafas insuficiente para su vida cotidiana
Imposibilidad para la adaptación de lentes de contacto
Entender las limitaciones de la técnica
Posibilidad de completar el seguimiento
Firma del consentimiento informado

Criterios de exclusión

Complicaciones quirúrgicas que afecten a los resultados

Los pacientes fueron revisados a la semana, el mes y los tres meses, momento en el que se realizó la valoración final del estudio.

En el estudio experimental hubo pacientes que fueron operados mediante la técnica manual y otros con láser de femtosegundo, mientras que en el estudio clínico todos los pacientes fueron intervenidos con láser de femtosegundo. La elección de la combinación de anillos y de la incisión en cada caso fue realizada combinando la clasificación SA-ANA (Fig 2.3) y el nomograma descrito por Mediphacos (Apéndice 2).

También consta de un tercer estudio en el que se analizó mediante profilometría, utilizando un microscopio confocal de no contacto, la precisión en la fabricación de los segmentos intraestromales. Para ello se realizaron cortes seriados en distintos segmentos intraestromales fabricados por dos casas comerciales distintas (AJL y Mediphacos) y se compararon tanto con una superficie de referencia, como con la descripción nominal aportada por cada casa comercial.

■ RESULTADOS

Los estudios realizados en el laboratorio permitieron comprender mejor los cambios producidos por los segmentos intraestromales en la cornea de los pacientes.

Se objetivó un desplazamiento del punto más fino hacia el centro de la cornea desde un desplazamiento inferior de 0.63 mm hasta quedarse a 0.14 mm del centro, sin que esto se acompañara de un cambio en el volumen corneal.

Se comprobó el ya conocido aplanamiento de la superficie anterior de la cornea, en esta muestra el aplanamiento fue del 5.5%, pero se pudo ver que éste no se acompañaba siempre (como se pensaba hasta ahora) de un aplanamiento en la superficie posterior. El cambio en esta última parece depender del arco de los segmentos utilizados. Solamente los segmentos de 150° y 160° produjeron un aplanamiento de la cara posterior, mientras que la presencia de segmentos de 90° y 120° producía un incurvamiento y los segmentos de 210° no produjeron cambios en la curvatura de la cara posterior.

También se comprobó que el trazado de rayos que mejor representaba las aberraciones de cada paciente era el realizado a través de toda la cornea, ya que la cara posterior de la misma corrige parcialmente las aberraciones de la cara anterior. La comparación con el trazado de rayos de todo el ojo pone en relieve la compensación de algunas aberraciones, ya que la **RMS HOAs** de la cornea

fue de $0.78 \pm 0.35 \mu\text{m}$ (OCT) y de $0.57 \pm 0.39 \mu\text{m}$ (LRT) para el ojo entero antes de la cirugía. La compensación de la aberración esférica por parte del cristalino tenía una magnitud suficiente como para que no existiera correlación entre la aberración esférica corneal y la total ($p = 0.691$). Esta compensación va a sufrir cambios con la edad y serían necesarios nuevos estudios que nos digan cómo afecta la presbicia a los pacientes con queratocono.

Además los resultados obtenidos en el laboratorio permiten afirmar que la variabilidad en la fabricación en los segmentos es de una magnitud suficiente como para tener un impacto en la práctica clínica y que además dicha variabilidad tiene sesgos según el fabricante, por ejemplo, algunos fabricantes tienen una mayor diferencia respecto a los valores nominales en la base de los segmentos con desviaciones de 50 micras según el fabricante, otros en el espesor con desviaciones de entre 20 y 50 micras según el fabricante y en la forma ya que uno de los fabricantes estudiados producía segmentos no triangulares. Estos hallazgos nos llevan a expresar la necesidad de estudios más exhaustivos que permitan caracterizar los implantes fabricados por cada casa comercial y desarrollar nomogramas *ad hoc*.

El estudio clínico prospectivo observacional fue llevado a cabo en 124 pacientes (57 hombres y 39 mujeres) con una edad media de 36 años (16-68 años). La personalización de la colocación y la elección de combinación de los segmentos en función de las características de la curvatura sagital frontal y teniendo en cuenta el astigmatismo y el coma como valores principales condujo a muy buenos resultados clínicos. Se produjo un aplanamiento significativo de la esfera de referencia (5,8%, $p < 0.001$) y del radio de curvatura de la zona óptica (3.14%, $p < 0.001$), así como un descenso de la Kmax de $57.97 \pm 6.94 \text{ D}$ a $55.39 \pm 6.102 \text{ D}$ (-2.58 D, 4.83%, $p < 0.001$). Además se disminuyeron de forma importante las aberraciones de alto orden (descenso del 24.8%, $p < 0.001$), especialmente el coma ($p < 0.001$, 30.12%), así como el astigmatismo aberrométrico ($p < 0.001$, 41.2%). Esta mejora del frente de ondas se tradujo en un cambio estadísticamente significativo en el Visual Strehl (de 0.049 a 0.065 $p < 0.001$) de la muestra estudiada. Así mismo mejoró estadísticamente la agudeza visual corregida, aunque en el 11.3% de los pacientes (14 de los 124) se produjo alguna pérdida de BCVA. El equivalente esférico disminuyó (de -6.71 a -4.28, 36.23%, $p < 0.001$) y el astigmatismo refractivo también lo hizo (de -4.31 a -2.05, 52.63%, $p < 0.001$). Por otro lado se produjo un aumento significativo de la asfericidad (que se volvió más negativa).

113

El análisis de los resultados grupo por grupo, es decir, para cada combinación de segmentos, halló una respuesta corneal distinta para cada combinación.

El grupo con un segmento aislado de **160° y 5 mm (12 ojos)** de diámetro produjo los siguientes cambios: disminución de la Kmax de $58.60 \pm 4.542 \text{ D}$ a $55.22 \pm 4.439 \text{ D}$ ($p < 0.001$), aplanamiento del radio de la esfera de referencia (7.07%, $p < 0.001$), disminución del RMS (33.78%, $p < 0.001$), disminución del coma (40.82%, $p < 0.001$), disminución del astigmatismo aberrométrico de $-5.26 \pm 2.151 \text{ D}$ a $-3.13 \pm 1.751 \text{ D}$ (40.65%, $p < 0.001$), mejoría del VSR de 0.037 ± 0.020 a 0.064 ± 0.029 ($p = 0.002$), mejoría de la AVC ($p = 0.046$), disminución del astigmatismo refractivo de 3.68 D a 2.27 D (38.31%, $p < 0.001$) con un SIA de $2.685 \pm 1.409 \text{ D}$, sin cambios estadísticamente significativos en el equivalente esférico.

El grupo con dos segmentos de **160° y 5 mm (12 ojos)** de diámetro produjo los siguientes cambios: disminución de la Kmax de $59.03 \pm 3.894 \text{ D}$ a $54.25 \pm 5.225 \text{ D}$ ($p < 0.001$), aplanamiento del radio de la esfera de referencia (9.87%, $p < 0.001$), disminución del RMS no estadísticamente significativa, disminución del coma (21.37%, $p = 0.04$), disminución del astigmatismo aberrométrico de $-5.84 \pm 1.440 \text{ D}$ a $-3.19 \pm 1.796 \text{ D}$ (45.45%, $p = 0.003$), mejoría del VSR no estadísticamente significativa, mejoría de la AVC ($p = 0.004$), disminución del astigmatismo refractivo de 4.59 D a 2.56

D (44.25%, p 0.05), con un SIA de 4.231 ± 2.493 D y una disminución en el equivalente esférico de -9.34 ± 6.506 D a -3.00 ± 4.479 (p <0.001).

El grupo con un segmento de **210° y 5 mm (24 ojos)** de diámetro produjo los siguientes cambios: disminución de la Kmax de 60.77 ± 9.65 D a 56.85 ± 7.957 D (p <0.001), aplanamiento del radio de la esfera de referencia (8.62%, p <0.001), disminución del RMS (41.75%, p <0.001), disminución del coma (39.22 % reducción, p 0.002), disminución del astigmatismo aberrométrico de -4.36 ± 2.903 D a -3.27 ± 2.564 D (25 %, p 0.014), mejoría del VSR de 0.047 ± 0.025 a 0.069 ± 0.035 , p 0.004, mejoría de la AVC (p <0.001), disminución del astigmatismo refractivo de 3.40 D a 2.53 D (25.58 %, p 0.066), con un SIA de 3.025 ± 2.177 D y una disminución en el equivalente esférico de -9.01 ± 7.336 D a -5.74 ± 5.158 D (p 0.003).

El grupo con **dos segmentos de 120° y 6 mm (24 ojos)** de diámetro produjo los siguientes cambios: disminución de la Kmax de 56.79 ± 5.601 D a 54.88 ± 5.877 D (p <0.001), aplanamiento del radio de la esfera de referencia (2.50%, p <0.001), disminución del RMS no estadísticamente significativa, disminución del coma no estadísticamente significativa (salvo en el subgrupo en el que los segmentos se desplazaban hacia inferior para intentar disminuir el coma -30.49%, p 0.039) disminución del astigmatismo aberrométrico de -6.520 ± 2.207 D a -2.730 ± 1.532 (58.14%, <0.001), mejoría del VSR 0.042 ± 0.016 a 0.064 ± 0.028 (p <0.001), AVC sin cambios, disminución del astigmatismo refractivo de -5.85 ± 2.125 D a -1.64 ± 1.435 D (71.94 %, p <0.001), con un SIA de 6.334 ± 2.447 D y una disminución en el equivalente esférico de -7.69 ± 5.889 D a -5.14 ± 4.073 (p 0.012).

El grupo con **un segmento de 150° y 6 mm (26 ojos)** de diámetro produjo los siguientes cambios: disminución de la Kmax de 54.55 ± 4.990 D a 53.16 ± 4.041 D (p 0.015), aplanamiento del radio de la esfera de referencia (4.29%, p <0.001), disminución del RMS no estadísticamente significativa de 27.25% (p 0.051) disminución del coma (32.96%, p 0.006), disminución del astigmatismo aberrométrico de -3.990 ± 2.134 D a -2.360 ± 1.646 D (40.99 %, p <0.001), mejoría del VSR 0.058 ± 0.025 a 0.079 ± 0.041 (p 0.012), mejoría de la AVC (p 0.001), disminución del astigmatismo refractivo de -3.32 ± 1.007 D a -1.51 ± 1.218 D (54.64%, <0.001), con un SIA de 3.103 ± 1.812 D y una disminución en el equivalente esférico de -5.020 ± 3.333 D a -3.89 ± 3.309 D (p 0.028).

El grupo con **un segmento de 150° y 6 mm en inferior y otro de 90° y 6 mm en superior (12 ojos)** produjo los siguientes cambios: disminución de la Kmax de 58.50 ± 7.663 D a 56.18 ± 5.940 D (p 0.017), aplanamiento del radio de la esfera de referencia (5.06%, p 0.055), disminución del RMS no estadísticamente significativa de 27.25% (p 0.051), disminución del coma no estadísticamente significativa, disminución del astigmatismo aberrométrico de -5.560 ± 2.600 D a -3.080 ± 2.619 D (44.44 %, p 0.008), mejoría del VSR no estadísticamente significativa, mejoría de la AVC (p <0.001), disminución del astigmatismo refractivo de -6.48 ± 1.866 D a -2.10 ± 1.424 D (67.57%, p <0.001), con un SIA de 6.156 ± 2.420 D y una disminución en el equivalente esférico de -4.950 ± 4.509 D a -2.820 ± 3.524 D (p 0.034).

El grupo con un segmento de **210° y 6 mm (14 ojos)** de diámetro produjo los siguientes cambios: disminución pequeña de la Kmax no estadísticamente significativa, aplanamiento del radio de la esfera de referencia (5.93%, p <0.001), disminución del RMS no estadísticamente significativa, disminución del coma no estadísticamente significativa, disminución del astigmatismo aberrométrico no estadísticamente significativa, empeoramiento del VSR no estadísticamente significativa, mejoría de la AVC no estadísticamente significativa, disminución del astigmatismo refractivo no estadísticamente significativa, con un SIA de 2.749 ± 2.293 D y una disminución en el equivalente esférico de -5.96 ± 3.937 D a -3.67 ± 3.118 D (p 0.008).

El estudio de la profundidad de implantación con OCT permitió objetivar una menor variabilidad y una mayor precisión cuando los segmentos se implantaban con láser de femtosegundo en comparación con la técnica manual. No se encontró relación entre la profundidad de implantación y las variables clínicas (salvo una débil correlación positiva con el SIA).

Cuando se buscó la relación entre el espesor de los segmentos implantados y los cambios que producían se encontró correlación entre espesor y aplanamiento de la esfera de referencia para el conjunto de los anillos (coef: 0.27, p 0.007), y para los segmentos de 5 mm (coef 0.36, p 0.035), así como entre la reducción del coma y el espesor para los segmentos de 210° y 5 mm (coef 0.49, p 0.03) y entre espesor y reducción del astigmatismo aberrométrico en los segmentos de 210° y 6 mm (coef 0.66, p 0.019). Sorprendentemente la predictibilidad de los cambios en función del espesor no tenía correlación para el resto de variables estudiadas, ni globalmente, ni por grupos.

Al comparar el efecto de los segmentos de 5 mm con los segmentos de 6 mm en grupos con un arco similar se encontraron las siguientes diferencias:

Los segmentos de 160° produjeron un mayor aplanamiento (diferencia estadísticamente significativa en la Kmax) y una tendencia clara a un mejor comportamiento en el resto de variables, incluyendo la asfericidad, que los segmentos de 150° y 6 mm. Aunque el grupo de 5 mm era demasiado pequeño para encontrar diferencias significativas en muchas de las variables.

En la comparación entre los segmentos de 210° de 5 y 6 mm, los primeros consiguieron un mayor aplanamiento, un mejor comportamiento de la asfericidad y una mejoría claramente mayor del VSR.

115

■ DISCUSIÓN

Diseño del estudio

Al tratarse de un estudio que pretende analizar los cambios corneales producidos directamente por la cirugía se eligió un seguimiento de tres meses para cada paciente evitando la influencia de una posible progresión de la enfermedad, o de los cambios a largo plazo en los segmentos.

Siendo un estudio observacional no controlado presenta las limitaciones típicas de estos estudios. En primer lugar no existe grupo control con el que comparar directamente los resultados, por lo que las afirmaciones sobre la mayor o menor eficacia respecto a otros nomogramas o técnicas se basa en una comparación (siempre limitada) de los resultados publicados. Al ser un estudio observacional, los grupos con distintas combinaciones de segmentos presentan solapamiento entre sí, ya que no había un criterio numérico “a priori” que obligara al cirujano a elegir una combinación u otra y los casos con características compatibles con distintas aproximaciones podían en ocasiones recibir una combinación de segmentos y en otras otra.

Otra limitación importante es el tamaño del estudio. Aunque 124 pacientes es un número por encima de la mayoría de los estudios realizados sobre la inserción de ICRS en pacientes con queratocono el análisis de este es más ambicioso. Al intentar analizar cada una de las combinaciones más habituales, el tamaño de los distintos grupos se reduce considerablemente, por lo que en algunos de ellos un tamaño mayor podría llevarnos a conclusiones diferentes.

La resolución axial y lateral del OCT, así como su velocidad, lo convierten en la herramienta perfecta para estudiar los cambios corneales tras la inserción de segmentos intraestromales. El uso de algoritmos desarrollados en el Instituto de Óptica permitió una mayor precisión al eliminar las distorsiones inherentes a dicha tecnología, además de permitir la reconstrucción en 3D de los datos, sin embargo, el uso de un prototipo experimental en un centro de investigación no permite el estudio de un número elevado de pacientes. Es por eso que dicho OCT solamente se usó en el estudio de 19 ojos en 17 pacientes, que además estaban mayoritariamente en los estadios III y IV de la enfermedad, lo que puede sesgar dichos datos y aumenta la variabilidad.

Para realizar el estudio en un mayor número de pacientes, se utilizó una herramienta ya adaptada para la clínica diaria como el Pentacam, pero usando el mismo procesamiento de los datos que en los pacientes estudiados con OCT. Esto permitió un gran nivel de personalización del análisis y la obtención de parámetros como Visual Strehl ratio, no disponibles comercialmente. Además se evitó que cambios en el “software” comercial afectaran a la evolución del estudio.

El hecho de haber decidido analizar solamente el área de los 4 mm centrales y usando un “software” de investigación, en vez de uno comercial, introduce diferencias respecto a estudios previos en el cálculo de las aberraciones.

Población estudiada

La población estudiada, presentó un 59.52% de hombres y un 40.48% de mujeres. Esta mayor presencia de hombres es esperable en el estudio de una técnica quirúrgica en esta patología, ya que tienden a presentar una mayor incidencia de estadios avanzados.

La edad media de los pacientes estudiados fue de 36 años. Como el queratocono progresa en edades por debajo de los 30 años y tanto la progresión, como el haber necesitado previamente un “cross-linking” eran criterios de exclusión, es normal que la población a estudio presente edades por encima de la edad de progresión.

Por lo demás la población es comparable en aberraciones, queratometría y refracción, a las poblaciones de otros estudios sobre el implante de ICRS.

Cambios geométrico de la superficie anterior de la cornea

Los cambios geométricos de la superficie corneal anterior fueron estudiados con OCT en 10 pacientes. En la línea de todos los estudios publicados, tras la implantación de ICRS se produjo un aplanamiento de la cara anterior. Al tratarse de un número pequeño de pacientes, este aplanamiento presentó gran variabilidad.

En los pacientes estudiados con Pentacam la curvatura de la esfera de referencia de la superficie anterior pasó de 51.65 ± 4.65 D a 48.82 ± 4.06 D (índice de refracción 1.3375). Las magnitudes del cambio están dentro de las encontradas en otros estudios, pero una comparación directa es difícil, ya que el aplanamiento depende de el diámetro y el arco de los ICRS implantados, de la población estudiada y del topógrafo usado para el estudio. De la misma forma, la Kmax pasó de 57.97 ± 6.94 D a 55.39 ± 6.10 D (índice de refracción 1.3375).

En nuestro estudio la asfericidad de los 4 mm centrales se volvió más negativa pasando de -1.53 a -1.96 en el conoide, de -1.61 a -2.07 en el meridiano horizontal del biconoide y de -1.40 a -1.81 en el meridiano vertical del biconoide. Este resultado es coherente con lo que predicen

los modelos biomecánicos y con lo encontrado en algunos estudios experimentales, ya que en ambos casos se observa un mayor efecto de aplanamiento cerca de los ICRS que disminuye con la distancia, por ello el centro de la cornea se aplanaba menos que la periferia de la zona óptica de los segmentos. Sin embargo estudios como los de Torquetti y Utine refieren un cambio de la asfericidad hacia valores más fisiológicos. En nuestra opinión esto es debido a que dichos estudios seleccionan un área de 8 mm para realizar el análisis, de manera que la periferia de su área de análisis se aplanaba mucho menos que el centro. Si este razonamiento es correcto, los estudios no serían contradictorios, sino complementarios. Además la precisión al medir la asfericidad, el nomograma utilizado para la implantación y los instrumentos utilizados, también pueden influir en los resultados.

Cambios geométricos en la superficie posterior de la cornea

Los estudios publicados hasta la fecha hablaban de que paralelamente al aplanamiento de la cara anterior de la cornea, se producía un aplanamiento de la cara posterior. Sin embargo los datos de OCT analizados en nuestros pacientes parecen relacionar la respuesta de la cara posterior, con el arco de los segmentos implantados. De esta manera, los segmentos de 210° no produjeron cambios en la cara posterior, los de 90-120° produjeron un incurvamiento, y los de 150-160° un aplanamiento (siempre hablando del radio de la esfera de referencia). Como nuestro estudio de OCT analizó un número reducido de pacientes, serían necesarios estudios más grandes que confirmen los resultados.

Cambios en el espesor y el volumen de la cornea

La redistribución del volumen corneal se ha propuesto como un posible mecanismo de acción por el cual, los ICRS reducirían el estrés mecánico en el cono enlenteciendo su progresión. Otros autores han propuesto que la inserción de ICRS al tensar las lamelas de colágeno, podrían reducir el volumen en su área de acción. Sin embargo nuestro estudio pormenorizado de los cambios en la zona óptica de los anillos, no encontró cambios significativos en el volumen, en el grosor del punto más fino o en la regularidad de la distribución paquimétrica.

Por contra, si que se encontró un cambio muy significativo en la posición del punto más fino, que se desplazó desde una posición inferior, hacia el centro de la cornea. Seguramente este centrado del cono facilita la adaptación de lentes de contacto tras la implantación.

Aberrometría

Un prototipo de “*Laser Ray Tracing*” se utilizó junto con el OCT. En nuestro estudio la cara posterior de la cornea compensaba un 8.3% de las aberraciones de la cara anterior antes de la cirugía y un 4.1% tras ella. Esta compensación era mayor para el coma (de 16.1% a 20.1%) que para el astigmatismo (del 13.9% al 9.1%). Otros estudios ya habían demostrado que la cara posterior de la cornea compensa en parte las aberraciones de la cara anterior tanto en la población normal, como en pacientes con QC. Tanto en estudios previos (27.6%-34.2%), como en el nuestro (29.95%) las aberraciones totales del ojo eran menores que las corneales, debido a la compensación que hace el cristalino, especialmente de la aberración esférica, esta compensación se pierde con la edad.

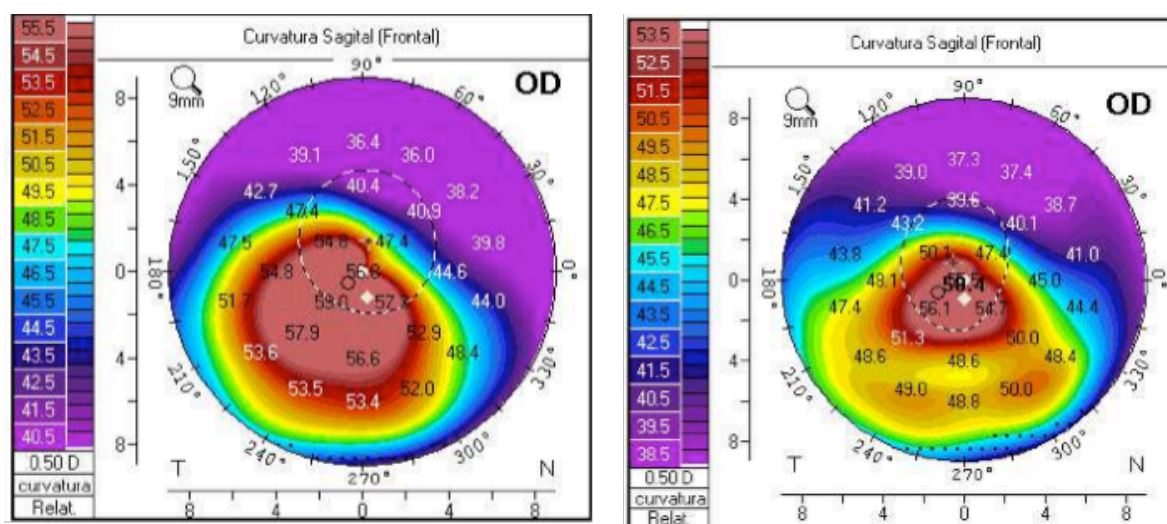
El estudio realizado en 124 pacientes con Pentacam demostró una reducción muy significativa de las aberraciones de los 4 mm centrales. Esta disminución es más grande que en otros estudios, esto se debe probablemente a la personalización de los segmentos implantados en función de la topografía en nuestro estudio, mientras que estudios previos, se hicieron con nomogramas menos refinados. De hecho los estudios más recientes sí que se aproximan a nuestros resultados.

Como previamente se había publicado existe una buena correlación entre el VSR y la BCVA, esto se cumple en nuestra población, que de hecho presenta una mejoría estadísticamente significativa del VSR tras la cirugía. Sin embargo la mejoría en el VSR no se correlaciona bien en nuestro estudio con la mejoría en BCVA. Esto se debe probablemente a varios factores. En primer lugar, un paciente puede mejorar su calidad visual, y seguir distinguiendo las mismas letras, pero más nítidas. En segundo lugar, hay pacientes que pueden mejorar mucho su astigmatismo, pero no su BCVA, ya que aunque no pudieran llevar gafas con astigmatismos tan altos, al probarlos en la consulta las visiones eran altas, esto también disminuye la correlación. Finalmente hay pacientes con mejorías pobres en el VSR y grandes aumentos de BCVA, lo que también disminuye la correlación y que se puede deber a factores como una mejoría en la estabilidad de la película lagrimal o a la neuroadaptación. Seguramente mediciones psicofísicas serían superiores a la medida de la BCVA para detectar estos cambios en el mejor foco percibido.

En cuanto a las medidas de la refracción los pacientes mejoraron estadísticamente tanto en BCVA, como en equivalente esférico o astigmatismo. De hecho el cambio en el astigmatismo fue mayor que en otros estudios, probablemente gracias a la personalización del implante.

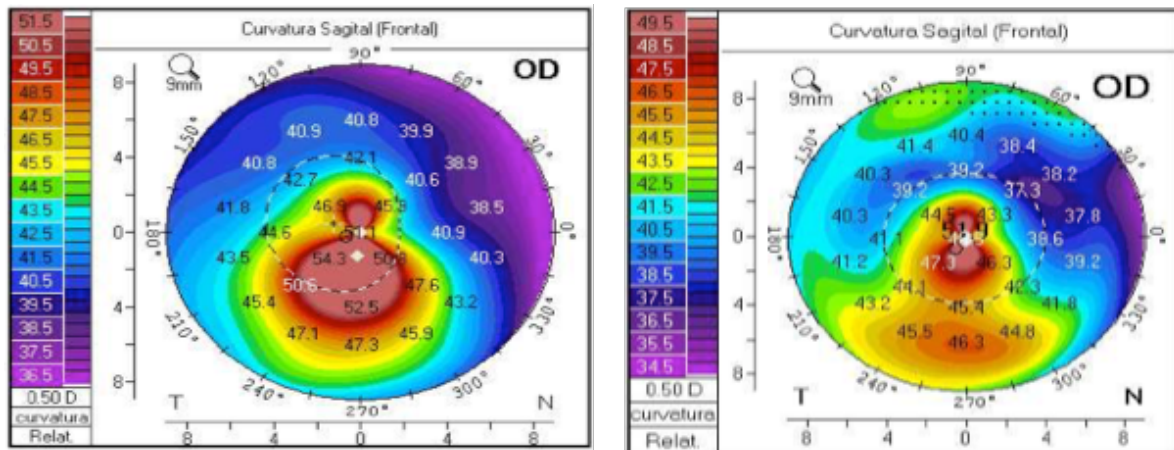
Análisis por grupos

UN SEGMENTO DE 5 mm Y 160°



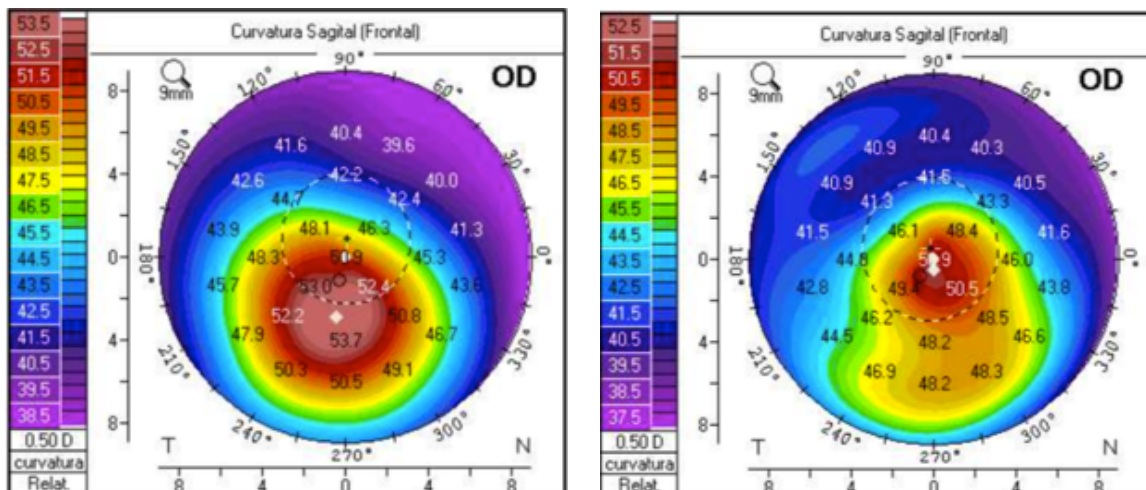
- Grupo en el que el eje del astigmatismo y el del coma están separados por menos de 40°, siendo el coma de 1.299 μm y el astigmatismo de 5.26 D.
- Aplanamiento significativo en el eje que atraviesa el segmento y en el perpendicular a el con reducción de la Kmax.
- Mejoría estadística en BCVA, coma y astigmatismo.
- Pocos estudios con análisis aislado de este tipo de implante y segmentos similares, aunque un estudio con Intacs SK pareció obtener resultados levemente superiores.

DOS SEGMENTOS DE 5 mm Y 160°



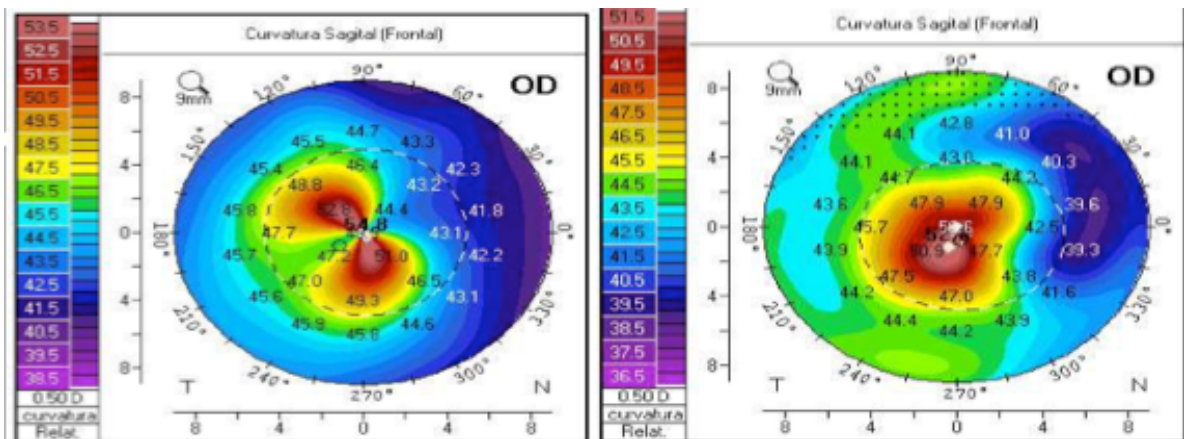
- Grupo en el que la curvatura era muy elevada (K_{max} 59.03) y el astigmatismo también (5.84 D).
- Aplanamiento del eje entre los segmentos y en el perpendicular a ellos con reducción significativa de la K_{max} .
- Mejoría estadística en BCVA, y astigmatismo, pero no del coma debido a la simetría del implante.
- Un estudio que utilizaba dos segmentos de 140° encontró resultados parecidos en el astigmatismo.

UN SEGMENTO DE 5 mm Y 210°

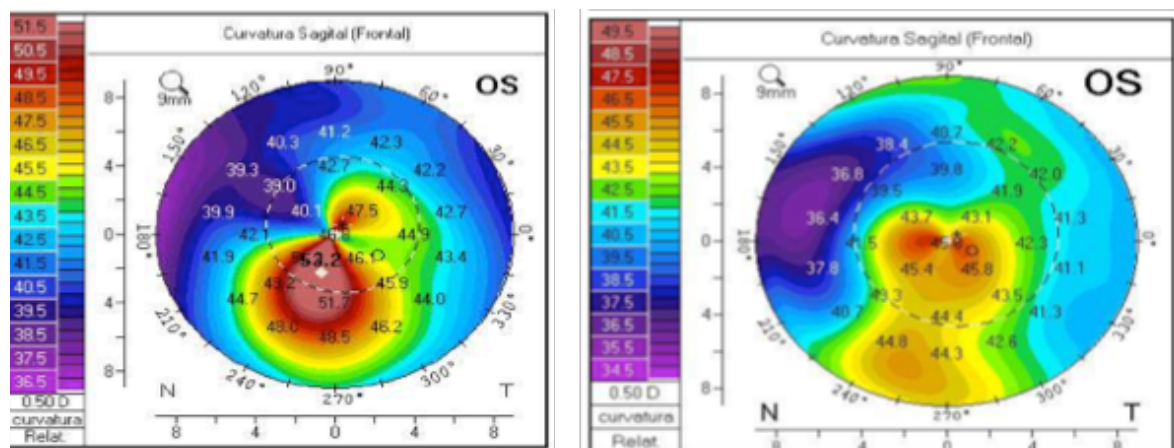


- Grupo en el que el astigmatismo era bajo o estaba muy separado del coma como para corregir los dos a la vez.
- Aplanamiento en todos los ejes estudiados con reducción de la K_{max} .
- Mejoría estadística en BCVA, coma, HOA, VSR, equivalente esférico y astigmatismo.
- Existe un estudio similar con resultados algo inferiores, pero muy parecidos.

DOS SEGMENTOS DE 6 mm Y 120°

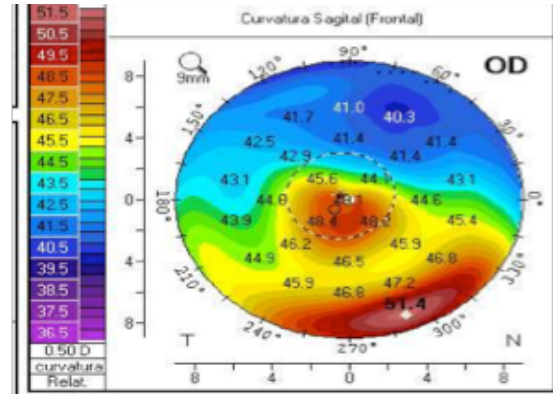
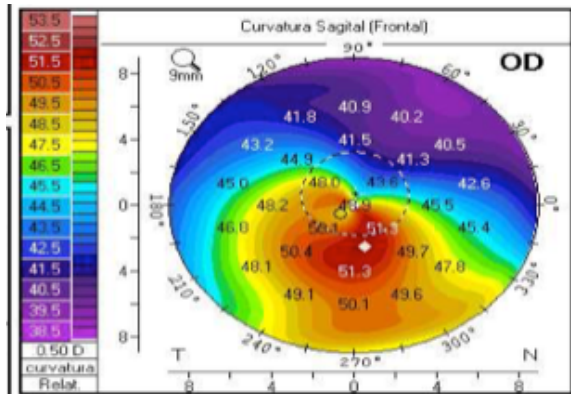


- Grupo con coma bajo y astigmatismo muy alto.
- Aplanamiento significativo aunque menor que con otras combinaciones. Además se produce solamente en el eje paralelo a los segmentos.
- Mejoría estadística VSR y astigmatismo. El subgrupo de pacientes en el que los segmentos se colocaron desplazados hacia inferior tuvo una reducción del coma del 30%.



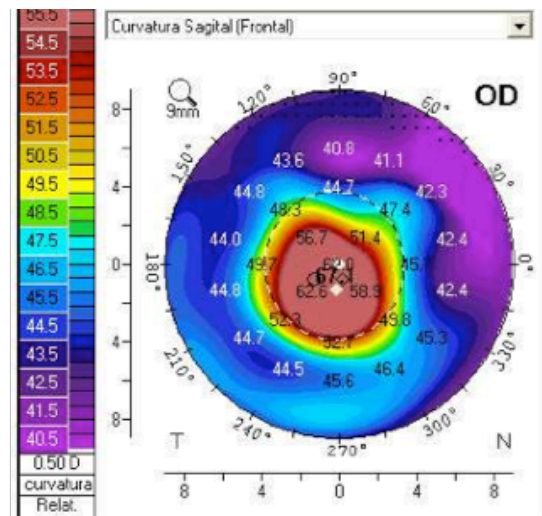
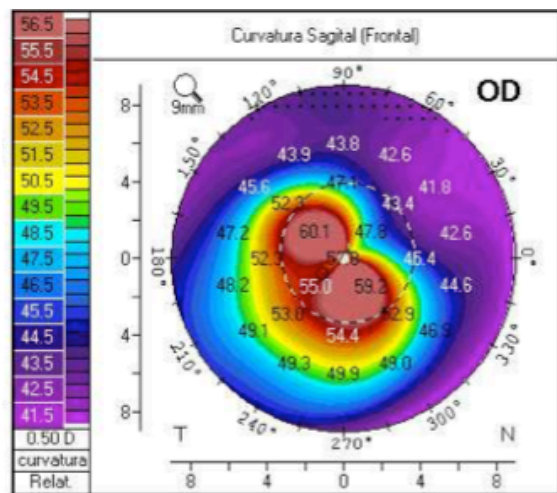
- No hay estudios con segmentos similares.

UN SEGMENTO DE 6 mm Y 150°



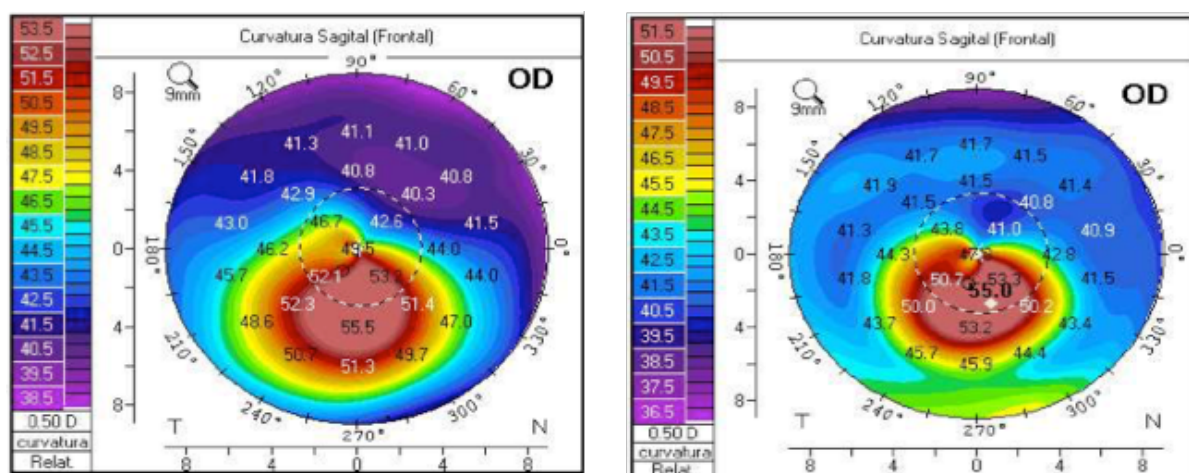
- Grupo en el que el eje del astigmatismo y el del coma están separados por menos de 40°.
- Aplanamiento significativo solamente en el eje entre los segmentos.
- Mejoría en BCVA, VSR, coma RMS, equivalente esférico y astigmatismo.
- Pocos estudios con análisis aislado de este tipo de implante y segmentos similares, aunque un estudio con Intacs SK pareció obtener resultados levemente superiores.

UN SEGMENTO INFERIOR DE 6 mm Y 150° Y OTRO SUPERIOR DE 6 mm Y 90°



- Grupo en el que el eje del astigmatismo y el del coma están separados por menos de 40° (aunque en la mitad del grupo había diferencias por encima de 60°). Ambos coma y astigmatismo presentaban valores muy altos.
- Aplanamiento en el eje que atraviesa el segmento, pero fundamentalmente en el perpendicular.
- Mejoría estadística en BCVA, y astigmatismo.
- No hay otros estudios que analicen esta combinación.

UN SEGMENTO DE 6 mm Y 210°



- Grupo en el que el astigmatismo era bajo o estaba muy separado del coma como para corregir los dos a la vez.
- No se produjo un aplanamiento significativo.
- No mejoría estadística en ninguna variable salvo el equivalente esférico.
- No hay estudios publicados con este tipo de segmentos.

122

Diameter	5 mm	5 mm	5 mm	6 mm	6 mm	6 mm	6 mm
Arc	160°	160°/160°	210°	150°	150°/90°	120°/120°	210°
Kmax	-3.38 D	-4.78 D	-3.92 D	-1.39 D	-2.32 D	-1.91 D	-1.25 D
R-Sph	-7.07%	-9.86%	-8.6%	-4.29%	-5.06%	-2.5 %	-5.93%
Coma	-40.82%	-22%	-39.22%	-33%	-21.5%	0 % (-30.49% no axial)	-28% (50% pac no effect)
SIA	2.7 D	4 D	3.03 D	3.1 D	6.2 D	6.33 D	2.75 D
Sph Eq	-0.27 D	-6.43 D	-3.26 D	-1.13 D	-2.13 D	- 2.55 D	-2.30 D

Influencia del espesor de los segmentos en los cambios tras la cirugía

El análisis de los 124 pacientes solamente encontró dos variables cuyo cambio se relacionó con el espesor de los segmentos implantados: el radio de la esfera de referencia y el del eje aberrométrico del astigmatismo. Sin embargo la correlación fue muy baja. Esto contrasta con estudios previos que proponían nomogramas muy precisos para ajustar el espesor.

En nuestra opinión hay dos razones fundamentales. La primera es que en los casos más avanzados se usan segmentos más gruesos para obtener un mayor efecto, pero justo es en esos casos en los que la desestructuración de la cornea hace que los ICRS tengan menos efecto.

La segunda es que como hemos demostrado a lo largo de esta tesis, además de la gran variabilidad clínica en los pacientes, existe una gran variabilidad en la fabricación de los segmentos tanto “intrafabricante”, como entre los distintos fabricantes.

Influencia del diámetro de los segmentos en los cambios tras la cirugía

Las comparaciones entre grupos en esta tesis han permitido demostrar que los segmentos colocados a 5 mm del centro producen un mayor aplanamiento que los colocados a 6 mm, a pesar de que estos últimos se fabriquen con una base más ancha. Las variables que se relacionan con el aplanamiento, como las aberraciones en ciertas combinaciones de segmentos, también parecen mejorar más.

Influencia de la profundidad de los segmentos en los cambios tras la cirugía

Nuestro trabajo ha sido uno de los primeros en analizar la profundidad de los segmentos mediante OCT corrigiendo las distorsiones. Ello ha permitido comprobar no solamente la mayor precisión de la técnica láser frente a la manual, si no también observar como la precisión del láser disminuye por debajo de las 400 micras.

Al utilizar estos datos para analizar la influencia de la profundidad del implante sobre los cambios que induce, hemos comprobado que ésta no parece existir. En contra de lo que se afirmaba, los segmentos más superficiales no tienen mayor efecto, lo que coincide con otro estudio publicado recientemente.

■ RESUMEN DE LAS CONCLUSIONES

El uso de programas de análisis matemático y de diseño óptico permite un análisis muy detallado de los cambios corneales tras la inserción de segmentos intraestromales en pacientes con queratocono. Además de un aplanamiento de la cara anterior de la cornea, la cara posterior sufre cambios en la curvatura que parecen depender más del arco del segmento implantado.

La personalización del implante en función de la refracción así como de la aberración comática permite conseguir muy buenos resultados refractivos, aberrométricos y visuales, lo que consigue una mejoría significativa de la Visual Strehl ratio, herramienta útil para conocer el impacto de la implantación de segmentos intraestromales en la calidad óptica de los pacientes con queratocono.

Aunque parece haber cierta relación entre el espesor de los segmentos y su efecto, la variabilidad clínica de los queratoconos, así como la variabilidad en la fabricación de los segmentos, hacen muy difícil predecir el efecto exacto de un espesor concreto.

Serían necesarios estudios con un mayor tamaño muestral, y que consideraran con la forma exacta de cada segmento implantado, para poder precisar un nomograma.

ABBREVIATIONS

IMAGING TECHNIQUES	OCT TD-OCT SD-OCT SS-OCT H-S	Optical Coherence Tomography Time-Domain OCT Spectral-Domain OCT Swept-Source OCT Hartmann-Shack
GENERAL	2-D 3-D i.e. e.g. vs	Two-dimensions Three-dimensions <i>id est</i> , this is <i>exempli gratia</i> , for example versus, compared to
OPHTHALMIC TERMS	KC ICRS PPMA CL OD OS Pre-op Post-op VA BCVA D N T S I H V OFZ AL ACD LT	Keratoconus Intracorneal ring Segments Polymethyl-methacrilate Contact Lens <i>Oculus Dexter</i> , right eye <i>Oculus Sinister</i> , left eye Pre-operative Post-operative Visual Acuity Best-Corrected VA Diopters Nasal Temporal Superior Inferior Horizontal Vertical Organelle-Free Zone (crystalline lens) Axial Length Anterior Chamber Depth Lens Thickness
WAVEFRONT ANALYSIS	RMS PSF SR VSR MTF CSF OTF	Root Mean Square Point Spread Function Strehl Ratio Visual Strehl Ratio Modulation Transfer Function Contrast Sensitivity Function Optical Transfer Function

COEFFICIENTS AND INDICES	$n, m, j, \dots$ N, M	index names maximum index/number
GENERAL OPTICAL VARIABLES	λ κ ω ν R, r C K p Q $W(x,y)$ Z_n^m c_n^m ϕ A I E d f n DoF	Wavelength Wavenumber (propagation constant) angular frequency frequency Radius Curvature ($=1/R$) Conic constant p-value, asphericity Q-value, asphericity Wave aberration in Cartesian coordinates Zernike polynomial in Cartesian coordinates Zernike coefficient (order; n; frequency, m). phase (wavefront aberration) Amplitude Intensity Electric field Thickness of optical medium Focal length refractive index Depth-of-focus
UNITS	s mm μm nm deg	seconds millimeters microns nanometers degrees
COORDINATES	o X, Y, Z ρ, θ	origin Cartesian coordinates Polar coordinates

STATISTICAL VARIABLES

LEYENDA

RMS HOAs
 Coma
 Trefoil
 Astigmatism [D]
 astigmatism axis (deg)
 coma axis (deg)
 J45
 J180
 K max
 VS Astigmatism+HOAs Ant
 VS HOAs Ant
 R sphere
 Radius Conicoid
 Asphericity Conicoid
 Radius Biconicoid H
 Radius Biconicoid V
 Asphericity Biconicoid H
 Asphericity Biconicoid V
 Radius Asigmatism meridian
 Asphericity Asigmatism meridian
 Radius Perpendicular Asigmatism meridian
 Asphericity Perpendicular Asigmatism meridian
 Radius Coma meridian
 Asphericity Coma meridian
 Radius Perpendicular Coma meridian
 Asphericity Perpendicular Coma meridian
 Radius Incision meridian
 Asphericity Incision meridian
 Radius Perpendicular Incision meridian
 Asphericity Perpendicular Incision meridian
 RMS
 Volume (mm³)
 Thinnest point X
 Thinnest point Y
 Refraction SIA
 Refraction SIA Axis
 Flattening Effect
 Torque
 Sphere-equivalent
 Best corrected visual acuity

PREVIOUS

RMS_HOA
 COMA
 TREFOIL
 ASTIG_D
 ASTIG-X
 COMA_X
 J45
 J180
 KMAX
 VAHOAANT
 VSHOAANT
 R_SPHERE
 R_CON
 ASPH_CON
 R_BICON_H
 R_BICON_V
 AS_BICON_H
 AS_BICON_V
 R_AST_M
 AS_AST_M
 R_PAST_M
 AS_PAST_M
 R_COM_M
 AS_COM_M
 R_PECOM_M
 AS_PECOM_M
 R_INC_M
 AS_INC_M
 R_PEINC_M
 AS_PEINC_M
 RMS
 VOLUME
 THIN_X
 THIN_Y
 Rx_SIA
 Rx_SIA_X
 Flattening E.
 Torque
 SphE_pre
 BCVA_pre

POSTSURGERY

P_RMS_HOA
 P_COMA
 P_TREFOIL
 P_ASTIG_D
 P_ASTIG-X
 P_COMA_X
 P_J45
 P_J180
 P_KMAX
 P_VAHOAANT
 P_VSHOAANT
 P_R_SPHERE
 P_R_CON
 P_ASPH_CON
 P_R_BICON_H
 P_R_BICON_V
 P_AS_BICON_H
 P_AS_BICON_V
 P_R_AST_M
 P_AS_AST_M
 P_R_PAST_M
 P_AS_PAST_M
 P_R_COM_M
 P_AS_COM_M
 P_R_PECOM_M
 P_AS_PECOM_M
 P_R_INC_M
 P_AS_INC_M
 P_R_PEINC_M
 P_AS_PEINC_M
 P_RMS
 P_VOLUME
 P_THIN_X
 P_THIN_Y
 SphE_post
 BCVA_post

BIBLIOGRAFÍA

1. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol*. 1984 Feb;28(4):293–322.
2. Abdelaziz L, Barbara R. History of the Development of the Treatment of Keratoconus. Barbara A, editor. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis*. 2013 Jan 15;2:31–3.
3. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998 Feb;42(4):297–319.
4. McMahon TT, Edrington TB, Szczotka-Flynn L, Olafsson HE, Davis LJ, Schechtman KB, et al. Longitudinal changes in corneal curvature in keratoconus. *Cornea*. 2006 Apr;25(3):296–305.
5. Rabinowitz YS, Nesburn AB, McDonnell PJ. Videokeratography of the fellow eye in unilateral keratoconus. *Ophthalmology*. 1993 Feb;100(2):181–6.
6. Holland DR, Maeda N, Hannush SB, Riveroll LH, Green MT, Klyce SD, et al. Unilateral keratoconus. Incidence and quantitative topographic analysis. *Ophthalmology*. 1997 Sep;104(9):1409–13.
7. Lee LR, Hirst LW, Readshaw G. Clinical detection of unilateral keratoconus. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1995 May 1;23(2):129–33.
8. Ertan A, Muftuoglu O. Keratoconus clinical findings according to different age and gender groups. *Cornea*. 2008 Dec;27(10):1109–13.
9. Fink BA, Sinnott LT, Wagner H, Friedman C, Zadnik K, Group and TCS. The Influence of Gender and Hormone Status on the Severity and Progression of Keratoconus. *Cornea*. 2010 Jan;29(1):65.
10. Fink BA, Wagner H, Steger-May K, Rosenstiel C, Roediger T, McMahon TT, et al. Differences in keratoconus as a function of gender. *Am J Ophthalmol*. 2005 Sep;140(3):459–68.
11. Duke-Elder S. Moorfields and British Ophthalmology. In: All Heal [Internet]. Elsevier; 1971 [cited 2018 Sep 5]. p. 65–74. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780433285007500082>
12. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye*. 2000 Jul;14(4):625–8.
13. Georgiou T, Funnell CL, Cassels-Brown A, O'Connor R. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asians and white patients. *Eye Lond Engl*. 2004 Apr;18(4):379–83.
14. Cozma I, Atherley C, James NJ. Influence of ethnic origin on the incidence of keratoconus and associated atopic disease in Asian and white patients. *Eye Lond Engl*. 2005 Aug;19(8):924–5; author reply 925–926.
15. Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factors in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1986;178:1–64.
16. Nielsen K, Hjortdal J, Aagaard Nohr E, Ehlers N. Incidence and prevalence of keratoconus in Denmark. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007 Dec;85(8):890–2.
17. Ota R, Fujiki K, Nakayasu K. [Estimation of patient visit rate and incidence of keratoconus in the 23 wards of Tokyo]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2002 Jun;106(6):365–72.
18. Assiri AA, Yousuf BI, Quantock AJ, Murphy PJ. Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol*. 2005 Nov;89(11):1403–6.
19. Jonas JB, Nangia V, Matin A, Kulkarni M, Bhojwani K. Prevalence and associations of keratoconus in rural maharashtra in central India: the central India eye and medical study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Nov;148(5):760–5.
20. Copeman PW. Eczema and keratoconus. *BMJ*. 1965 Oct 23;2(5468):977–9.
21. Gasset AR, Hinson WA, Frias JL. Keratoconus and atopic diseases. *Ann Ophthalmol*. 1978 Aug;10(8):991–4.
22. Wachtmeister L, Ingemansson SO, Möller E. Atopy and HLA antigens in patients with keratoconus. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1982 Feb;60(1):113–22.
23. Rahi A, Davies P, Ruben M, Lobascher D, Menon J. Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br J Ophthalmol*. 1977 Dec;61(12):761–4.
24. Davies PD, Lobascher D, Menon JA, Rahi AH, Ruben M. Immunological studies in keratoconus. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1976 Apr;96(1):173–8.
25. Nemet AY, Vinker S, Bahar I, Kaiserman I. The association of keratoconus with immune disorders. *Cornea*. 2010 Nov;29(11):1261–4.
26. Seiler T, Huhle S, Spoerl E, Kunath H. Manifest diabetes and keratoconus: a retrospective case-control study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2000 Oct;238(10):822–5.
27. Brummer G, Littlechild S, McCall S, Zhang Y, Conrad GW. The role of nonenzymatic glycation and carbonyls in collagen cross-linking for the treatment of keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Aug 11;52(9):6363–9.
28. Spoerl E, Raiskup-Wolf F, Kuhlisch E, Pillunat LE. Cigarette smoking is negatively associated with keratoconus. *J Refract Surg Thorofare NJ*. 1995. 2008 Sep;24(7):S737–740.
29. Hafezi F. Smoking and corneal biomechanics. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2259.e1.
30. Rados A. CONICAL CORNEA AND MONGOLISM. *Arch Ophthalmol*. 1948 Oct 1;40(4):454–78.
31. Cullen JF, Butler HG. MONGOLISM (DOWN'S SYNDROME) AND KERATOCONUS. *Br J Ophthalmol*. 1963 Jun;47:321–30.
32. Pierse D, Eustace P. Acute keratoconus in mongols. *Br J Ophthalmol*. 1971 Jan;55(1):50–4.
33. Shapiro MB, France TD. The ocular features of Down's syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1985 Jun 15;99(6):659–63.
34. Haugen OH. Keratoconus in the mentally retarded. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992 Feb;70(1):111–4.
35. Woodward EG, Morris MT. Joint hypermobility in keratoconus. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom*. 1990 Oct;10(4):360–2.
36. Lichter H, Loya N, Sagie A, Cohen N, Muzmacher L, Yassur Y, et al. Keratoconus and mitral valve prolapse. *Am J Ophthalmol*. 2000 May;129(5):667–8.
37. Street DA, Vinokur ET, Waring GO, Pollak SJ, Clements SD, Perkins JV. Lack of association between keratoconus, mitral valve prolapse, and joint hypermobility. *Ophthalmology*. 1991 Feb;98(2):170–6.
38. Lee WJ, Kim JC, Shyn KH. Clinical evaluation of corneal diseases associated with floppy eyelid syndrome. *Korean J Ophthalmol KJO*. 1996 Dec;10(2):116–21.
39. Pihlblad MS, Schaefer DP. Eyelid laxity, obesity, and obstructive sleep apnea in keratoconus. *Cornea*. 2013 Sep;32(9):1232–6.

40. Barreto J, Netto MV, Santo RM, José NK, Bechara SJ. Slit-scanning topography in vernal keratoconjunctivitis. *Am J Ophthalmol*. 2007 Feb;143(2):250–4.
41. Totan Y, Hepşen IF, Cekiç O, Gündüz A, Aydın E. Incidence of keratoconus in subjects with vernal keratoconjunctivitis: a videokeratographic study. *Ophthalmology*. 2001 Apr;108(4):824–7.
42. Khan MD, Kundi N, Saeed N, Gulab A, Nazeer AF. Incidence of keratoconus in spring catarrh. *Br J Ophthalmol*. 1988 Jan;72(1):41–3.
43. Peduzzi M, Torlai F, Delvecchio G. Bilateral pigmented retinopathy following measles: long-term follow-up and possible association with keratoconus. *Eur J Ophthalmol*. 1991 Sep;1(3):148–50.
44. Karel I. Keratoconus in congenital diffuse tapetoretinal degeneration. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 1968;155(1):8–15.
45. Freedman J, Gombos GM. Bilateral macular coloboma, keratoconus, and retinitis pigmentosa. *Ann Ophthalmol*. 1971 Jun;3(6):664–665 p.
46. Moschos M, Droutsas D, Panagakis E, Tsioulas G, Tsalouki M. Keratoconus and tapetoretinal degeneration. *Cornea*. 1996 Sep;15(5):473–6.
47. McMahon TT, Kim LS, Fishman GA, Stone EM, Zhao XC, Yee RW, et al. CRBL gene mutations are associated with keratoconus in patients with leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009 Jul;50(7):3185–7.
48. Dharmaraj S, Leroy BP, Sohocki MM, Koenekoop RK, Perrault I, Anwar K, et al. The phenotype of Leber congenital amaurosis in patients with AIPL1 mutations. *Arch Ophthalmol Chic Ill*. 1960. 2004 Jul;122(7):1029–37.
49. Cremona FA, Ghosheh FR, Rapuano CJ, Eagle RC, Hammersmith KM, Laibson PR, et al. Keratoconus associated with other corneal dystrophies. *Cornea*. 2009 Feb;28(2):127–35.
50. Sugar J, Macsai MS. What causes keratoconus? *Cornea*. 2012 Jun;31(6):716–9.
51. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens*. 2007 Nov;33(6 Pt 1):265–71.
52. Macsai MS, Varley GA, Krachmer JH. Development of keratoconus after contact lens wear: Patient characteristics. *Arch Ophthalmol Chic Ill*. 1960. 1990 Apr;108(4):534–8.
53. Gasset AR, Houde WL, Garcia-Bengochea M. Hard contact lens wear as an environmental risk in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1978 Mar;85(3):339–41.
54. Jacobs DS, Dohlman CH. Is keratoconus genetic? *Int Ophthalmol Clin*. 1993;33(2):249–60.
55. Tuft SJ, Hassan H, George S, Frazer DG, Willoughby CE, Liskova P. Keratoconus in 18 pairs of twins. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2012 Sep;90(6):e482–486.
56. Weed KH, MacEwen CJ, McGhee CNJ. The variable expression of keratoconus within monozygotic twins: dun-dee University Scottish Keratoconus Study (DUSKS). *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc*. 2006 Jul;29(3):123–6.
57. Valluri S, Minkovitz JB, Budak K, Essary LR, Walker RS, Chansue E, et al. Comparative corneal topography and refractive variables in monozygotic and dizygotic twins. *Am J Ophthalmol*. 1999 Feb;127(2):158–63.
58. McMahon TT, Shin JA, Newlin A, Edrington TB, Sugar J, Zadnik K. Discordance for keratoconus in two pairs of monozygotic twins. *Cornea*. 1999 Jul;18(4):444–51.
59. Gonzalez V, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in parents of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol Chic Ill*. 1960. 1992 Oct;110(10):1413–4.
60. Rabinowitz YS, Garbus J, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in family members of patients with keratoconus. *Arch Ophthalmol Chic Ill*. 1960. 1990 Mar;108(3):365–71.
61. Wang Y, Rabinowitz YS, Rotter JJ, Yang H. Genetic epidemiological study of keratoconus: evidence for major gene determination. *Am J Med Genet*. 2000 Aug 28;93(5):403–9.
62. Sawaguchi S, Yue BY, Sugar J, Gilboy JE. Lysosomal enzyme abnormalities in keratoconus. *Arch Ophthalmol Chic Ill*. 1960. 1989 Oct;107(10):1507–10.
63. Zhou L, Sawaguchi S, Twining SS, Sugar J, Feder RS, Yue BY. Expression of degradative enzymes and protease inhibitors in corneas with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Jun;39(7):1117–24.
64. Critchfield JW, Calandra AJ, Nesburn AB, Kenney MC. Keratoconus: I. Biochemical studies. *Exp Eye Res*. 1988 Jun;46(6):953–63.
65. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. *Exp Eye Res*. 1999 Nov;69(5):475–81.
66. Fabre EJ, Bureau J, Pouliquen Y, Lorans G. Binding sites for human interleukin-1 alpha, gamma interferon and tumor necrosis factor on cultured fibroblasts of normal cornea and keratoconus. *Curr Eye Res*. 1991 Jul;10(7):585–92.
67. Wilson SE, He YG, Weng J, Li Q, McDowall AW, Vital M, et al. Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for the interleukin-1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res*. 1996 Apr;62(4):325–7.
68. Pandolfi A, Holzapfel GA. Three-dimensional modeling and computational analysis of the human cornea considering distributed collagen fibril orientations. *J Biomech Eng*. 2008 Dec;130(6):061006.
69. Smolek MK. Interlamellar cohesive strength in the vertical meridian of human eye bank corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993 Sep;34(10):2962–9.
70. Meek KM, Tuft SJ, Huang Y, Gill PS, Hayes S, Newton RH, et al. Changes in Collagen Orientation and Distribution in Keratoconus Corneas. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2005 Jun 1;46(6):1948.
71. Scarcelli G, Besner S, Pineda R, Yun SH. Biomechanical Characterization of Keratoconus Corneas Ex Vivo With Brillouin Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 Jul;55(7):4490–5.
72. Mathew JH, Goosey JD, Bergmanson JPG. Quantified Histopathology of the Keratoconic Cornea. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. 2011 Aug;88(8):988–97.
73. Roberts CJ, Dupps WJ. Biomechanics of corneal ectasia and biomechanical treatments. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Jun;40(6):991–8.
74. Scroggs MW, Proia AD. Histopathological variation in keratoconus. *Cornea*. 1992 Nov;11(6):553–9.
75. Tsubota K, Mashima Y, Murata H, Sato N, Ogata T. Corneal epithelium in keratoconus. *Cornea*. 1995 Jan;14(1):77–83.
76. Sawaguchi S, Fukuchi T, Abe H, Kaiya T, Sugar J, Yue BY. Three-dimensional scanning electron microscopic study of keratoconus corneas. *Arch Ophthalmol Chic Ill*. 1960. 1998 Jan;116(1):62–8.
77. Iwamoto T, DeVoe AG. Electron microscopical study of the Fleisher ring. *Arch Ophthalmol Chic Ill*. 1960. 1976 Sep;94(9):1579–84.

78. Pouliquen Y, Graf B, de Kozak Y, Bisson J, Faure J. Morphological study of keratoconus. *Arch Ophthalmol Rev Générale Ophthalmol*. 1970;30(6-7):497-532.
79. Fullwood NJ, Tuft SJ, Ridgway AEA, Harrison RJ. Synchrotron X-ray Diffraction Studies of Keratoconus Corneal Stroma. *Invest Ophthalmol*. 1992;33(5):8.
80. Halabis J. Analysis of the corneal endothelium in keratoconus. *Am J Optom Physiol Opt*. 1987;64(1):51-3.
81. Sturbaum CV, Peiffer RL. Pathology of corneal endothelium in keratoconus. *Ophthalmol J Int Ophthalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 1993;206(4):192-208.
82. Carracedo G, Recchioni A, Alejandre-Alba N, Martín-Gil A, Batres L, Morote JJ-A, et al. Signs and Symptoms of Dry Eye in Keratoconus Patients Before and After Intrastromal Corneal Rings Surgery. *Curr Eye Res*. 2017;42(4):513-9.
83. Zadnik K, Mannis MJ, Johnson CA, Rich D. Rapid contrast sensitivity assessment in keratoconus. *Am J Optom Physiol Opt*. 1987 Sep;64(9):693-7.
84. Prisant O, Legeais JM, Renard G. Superior keratoconus. *Cornea*. 1997 Nov;16(6):693-4.
85. Kim T, Khosla-Gupta B, Debacker C. Blepharoptosis-induced superior keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2000 Aug;130(2):232-4.
86. Shapiro MB, Rodrigues MM, Mandel MR, Krachmer JH. Anterior Clear Spaces in Keratoconus. *Ophthalmology*. 1986 Oct;93(10):1316-9.
87. Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc*. 2007 Sep;30(4):223-32.
88. Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, Rah MJ, Riley C, Kollbaum PS, et al. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea*. 2006 Jan;25(1):16-25.
89. Korb DR, Finnemore VM, Herman JP. Apical changes and scarring in keratoconus as related to contact lens fitting techniques. *J Am Optom Assoc*. 1982 Mar;53(3):199-205.
90. Feder RS, Wilhelmus KR, Vold SD, O'Grady RB. Intrastromal clefts in keratoconus patients with hydrops. *Am J Ophthalmol*. 1998 Jul;126(1):9-16.
91. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg Thorofare NJ*. 1995. 2008 Sep;24(7):S720-725.
92. Knox Cartwright NE, Tyrer JR, Marshall J. In vitro quantification of the stiffening effect of corneal cross-linking in the human cornea using radial shearing speckle pattern interferometry. *J Refract Surg Thorofare NJ*. 1995. 2012 Jul;28(7):503-8.
93. Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Effect of Topographic Cone Location on Outcomes of Corneal Collagen Cross-linking for Keratoconus and Corneal Ectasia. *J Refract Surg*. 2012 Jun;28(6):397-405.
94. Brooks NO, Greenstein S, Fry K, Hersh PS. Patient subjective visual function after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Apr;38(4):615-9.
95. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology*. 2014 Apr;121(4):812-21.
96. Vounotrypidis E, Athanasiou A, Kortüm K, Kook D, Shajari M, Priglinger S, et al. Long-term database analysis of conventional and accelerated crosslinked keratoconic mid-European eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Jun;56(6):1165-72.
97. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: Ten-year results. *J CATARACT REFRACT SURG*. 2015;41:6.
98. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Bagaglia S, Caporossi O, Villano A, et al. Corneal Collagen Cross-Linking With Riboflavin and Ultraviolet A Light for Pediatric Keratoconus: Ten-Year Results. *Cornea*. 2018 May;37(5):560-6.
99. Grentzelos MA, Kounis GA, Diakonis VF, Siganos CS, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG, et al. Combined transepithelial phototherapeutic keratectomy and conventional photorefractive keratectomy followed simultaneously by corneal crosslinking for keratoconus: Cretan protocol plus. *J Cataract Refract Surg*. 2017 Oct;43(10):1257-62.
100. Coskunseven E, Sharma DP, Grentzelos MA, Sahin O, Kymionis GD, Pallikaris I. Four-Stage Procedure for Keratoconus: ICRS Implantation, Corneal Cross-linking, Toric Phakic Intraocular Lens Implantation, and Topography-Guided Photorefractive Keratectomy. *J Refract Surg Thorofare NJ*. 1995. 2017 Oct;33(10):683-9.
101. Akdemir MO, Kandemir B, Sayman IB, Selvi C, Kamil Dogan O. Comparison of contrast sensitivity and visual acuity between deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty in patients with keratoconus. *Int J Ophthalmol*. 2012 Dec;18(5):737-41.
102. Kubaloglu A, Sari ES, Unal M, Koytak A, Kurnaz E, Cinar Y, et al. Long-term results of deep anterior lamellar keratoplasty for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2011 May;151(5):760-767.e1.
103. Acar BT, Vural ET, Acar S. Changes in endothelial cell density following penetrating keratoplasty and deep anterior lamellar keratoplasty. *Int J Ophthalmol*. 2011 Dec;18(4):644-7.
104. Smadja D, Colin J, Krueger RR, Mello GR, Gallois A, Mortemousque B, et al. Outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus: learning curve and advantages of the big bubble technique. *Cornea*. 2012 Aug;31(8):859-63.
105. Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984 Dec;25(12):1426-35.
106. Belin MW, Khachikian SS. An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed – a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009 Jan;37(1):14-29.
107. Wilson SE, Lin DT, Klyce SD. Corneal topography of keratoconus. *Cornea*. 1991 Jan;10(1):2-8.
108. Rabinowitz YS. Videokeratographic Indices to Aid in Screening for Keratoconus. *J Refract Surg*. 1995 Sep;11(5):371-406.
109. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 1999 Oct;25(10):1327-35.
110. Cavas-Martínez F, De la Cruz Sánchez E, Nieto Martínez J, Fernández Cañavate FJ, Fernández-Pacheco DG. Corneal topography in keratoconus: state of the art. *Eye Vis*. 2016 Feb;22(3):5.
111. Alonso-Caneiro D, Iskander DR, Collins MJ. Estimating corneal surface topography in videokeratoscopy in the presence of strong signal interference. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2008 Oct;55(10):2381-7.
112. Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R, Guell JL, et al. Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases. *Cornea*. 2015 Apr;34(4):359-69.

113. Oculus Optikgeräte GmbH. El programa del pentacam. In: Pentacam Instruction Manual. 2007. p. 20–39.
114. Orucoglu F, Tokar E. Comparative Analysis of Anterior Segment Parameters in Normal and Keratoconus Eyes Generated by Scheimpflug Tomography. *J Ophthalmol*. 2015;2015:1–8.
115. Kosekahya P, Koc M, Caglayan M, Kiziltoprak H, Atilgan CU, Yilmazbas P. Repeatability and reliability of ectasia display and topometric indices with the Scheimpflug system in normal and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2018 Jan;44(1):63–70.
116. Fercher AF, Hitznberger CK, Drexler W, Kamp G, Sattmann H. In vivo optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1993 Jul 15;116(1):113–4.
117. Grulkowski I, Gora M, Szkulmowski M, Gorczyńska I, Szlag D, Marcos S, et al. Anterior segment imaging with Spectral OCT system using a high-speed CMOS camera. *Opt Express*. 2009 Mar 16;17(6):4842–58.
118. Ortiz S, Siedlecki D, Grulkowski I, Remon L, Pascual D, Wojtkowski M, et al. Optical distortion correction in optical coherence tomography for quantitative ocular anterior segment by three-dimensional imaging. *Opt Express*. 2010 Feb 1;18(3):2782–96.
119. Ortiz S, Pérez-Merino P, Durán S, Velasco-Ocana M, Birkenfeld J, de Castro A, et al. Full OCT anterior segment biometry: an application in cataract surgery. *Biomed Opt Express*. 2013 Jan 31;4(3):387–96.
120. Gorgun E, Kucumen RB, Yenerel NM, Ciftci F. Assessment of intrastromal corneal ring segment position with anterior segment optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*. 2012 Jun;43(3):214–21.
121. Li Y, Meisler DM, Tang M, Lu ATH, Thakrar V, Reiser BJ, et al. Keratoconus diagnosis with optical coherence tomography pachymetry mapping. *Ophthalmology*. 2008 Dec;115(12):2159–66.
122. Li Y, Tan O, Brass R, Weiss JL, Huang D. Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2425–33.
123. Konstantopoulos A, Hossain P, Anderson DF. Recent advances in ophthalmic anterior segment imaging: a new era for ophthalmic diagnosis? *Br J Ophthalmol*. 2007 Apr;91(4):551–7.
124. Karnowski K, Kaluzny BJ, Szkulmowski M, Gora M, Wojtkowski M. Corneal topography with high-speed swept source OCT in clinical examination. *Biomed Opt Express*. 2011 Sep 1;2(9):2709–20.
125. Szalai E, Berta A, Hassan Z, Módos L. Reliability and repeatability of swept-source Fourier-domain optical coherence tomography and Scheimpflug imaging in keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Mar;38(3):485–94.
126. Nakagawa T, Maeda N, Higashiura R, Hori Y, Inoue T, Nishida K. Corneal topographic analysis in patients with keratoconus using 3-dimensional anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Oct;37(10):1871–8.
127. Bradley A, Glenn A. Fry Award Lecture. 1991: Perceptual Manifestations of Imperfect Optics in the Human Eye: Attempts to Correct for Ocular Chromatic Aberration. *Optom Vis Sci*. 1992 Jul;69(7):515.
128. Applegate RA, Marsack JD, Ramos R, Sarver EJ. Interaction between aberrations to improve or reduce visual performance. *J Cataract Refract Surg*. 2003 Aug;29(8):1487–95.
129. Zernike von F. Beugungstheorie des schneidenverfahrens und seiner verbesserten form, der phasenkontrastmethode. *Physica*. 1934 May 1;1(7):689–704.
130. Oliveira CM, Ferreira A, Franco S. Wavefront analysis and Zernike polynomial decomposition for evaluation of corneal optical quality. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Feb;38(2):343–56.
131. Shack R, Platt B. Production and Use of a Lenticular Hartmann Screen. In: Chairman D, editor. Optical Society of America; 1971 [cited 2018 Sep 8]. Available from: <http://www.opticsinfobase.org/josa/abstract.cfm?uri=josa-61-5-648>
132. Molebny VV, Pallikaris IG, Naoumidis LP, Chyzyh IH, Molebny SV, Sokurenko VM. Retina ray-tracing technique for eye-refraction mapping. In: Rol PO, Joos KM, Manns F, editors. San Jose, CA; 1997 [cited 2018 Sep 8]. p. 175–83. Available from: <http://proceedings.spiedigitallibrary.org/proceeding.aspx?articleid=1027361>
133. Maeda N, Fujikado T, Kuroda T, Mihashi T, Hirohara Y, Nishida K, et al. Wavefront aberrations measured with Hartmann-Shack sensor in patients with keratoconus. *Ophthalmology*. 2002 Nov;109(11):1996–2003.
134. Dubbelman M, Sicam VADP, van der Heijde RGL. The contribution of the posterior surface to the coma aberration of the human cornea. *J Vis*. 2007 May 30;7(7):10.1–8.
135. Sicam VADP, Dubbelman M, van der Heijde RGL. Spherical aberration of the anterior and posterior surfaces of the human cornea. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2006 Mar;23(3):544–9.
136. Chen M, Yoon G. Posterior Corneal Aberrations and Their Compensation Effects on Anterior Corneal Aberrations in Keratoconic Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Dec;49(12):5645–52.
137. Piñero DP, Alió JL, Alesón A, Escaf M, Miranda M. Pentacam posterior and anterior corneal aberrations in normal and keratoconic eyes. *Clin Exp Optom*. 2009 May;92(3):297–303.
138. Saad A, Gatinel D. Evaluation of Total and Corneal Wavefront High Order Aberrations for the Detection of Forme Fruste Keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 May 1;53(6):2978–92.
139. Barraquer Moner JI. Queratoplastia refractiva (nota previa). *Estud E Inf Oftalmol*. 1949;10(2):1–21.
140. Blavatskaya E. Intralamellar homoplasty for the purpose of relaxation of refraction of the eye. *Arch Soc Am Oftalmol Optom*. 1968;(6):311–8.
141. Fleming JF, Reynolds AE, Kilmer L, Burris TE, Abbott RL, Schanzlin DJ. The Intrastromal Corneal Ring: Two Cases in Rabbits. *J Refract Surg*. 1987 Nov 1;3(6):227–32.
142. Fleming JF, Wan WL, Schanzlin DJ. The theory of corneal curvature change with the Intrastromal Corneal Ring. CLAO J Off Publ Contact Lens Assoc Ophthalmol Inc. 1989 Jun;15(2):146–50.
143. Nosé W, Neves RA, Burris TE, Schanzlin DJ, Belfort Júnior R. Intrastromal corneal ring: 12-month sighted myopic eyes. *J Refract Surg Thorofare NJ*. 1995. 1996 Feb;12(1):20–8.
144. Schanzlin DJ, Asbell PA, Burris TE, Durrie DS. The intrastromal corneal ring segments. Phase II results for the correction of myopia. *Ophthalmology*. 1997 Jul;104(7):1067–78.
145. Schanzlin DJ, Abbott RL, Asbell PA, Assil KK, Burris TE, Durrie DS, et al. Two-year outcomes of intrastromal corneal ring segments for the correction of myopia. *Ophthalmology*. 2001 Sep;108(9):1688–94.
146. Ruckhofer J, Stoiber J, Alzner E, Grabner G, Multicenter European Corneal Correction Assessment Study Group. One year results of European Multicenter Study of intrastromal corneal ring segments. Part I: refractive outcomes. *J Cataract Refract Surg*. 2001 Feb;27(2):277–86.
147. Colin J, Cochener B, Savary G, Malet F. Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg*. 2000 Aug;26(8):1117–22.

148. Siganos CS, Kymionis GD, Astyrakakis N, Pallikaris IG. Management of corneal ectasia after laser in situ keratomileusis with INTACS. *J Refract Surg Thorofare NJ*. 1995; 2002 Feb;18(1):43–6.
149. Kymionis GD, Siganos CS, Kounis G, Astyrakakis N, Kalyvianaki MI, Pallikaris IG. Management of Post-LASIK Corneal Ectasia With Intacs Inserts: One-Year Results. *Arch Ophthalmol*. 2003 Mar 1;121(3):322–6.
150. Arriola-Villalobos P, Díaz-Valle D, Güell JL, Iradier-Urrutia MT, Jiménez-Alfaro I, Cuiña-Sardiña R, et al. Intrastromal corneal ring segment implantation for high astigmatism after penetrating keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Nov;35(11):1878–84.
151. Siganos D, Ferrara P, Chatzinikolas K, Bessis N, Papastergiou G, Ferrara intrastromal corneal rings for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2002 Nov;28(11):1947–51.
152. Miranda D, Sartori M, Francesconi C, Allemann N, Ferrara P, Campos M. Ferrara intrastromal corneal ring segments for severe keratoconus. *J Refract Surg*. 2003 Dec;19(6):645–53.
153. Pirhadi S, Mohammadi N, Mosavi SA, Daryabari H, Aghamollaei H, Jadidi K. Comparison of the MyoRing implantation depth by mechanical dissection using PocketMaker microkeratome versus Melles hook via AS-OCT. *BMC Ophthalmol*. 2018 Jun 7;18(1):137.
154. Mohebbi M, Hashemi H, Asgari S, Bigdeli S, Zamani KA. Visual outcomes after femtosecond-assisted intracorneal Myo-Ring implantation: 18 months of follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 May 1;254(5):917–22.
155. Silvestrini T, Mathis M, Loomas B, Burris T. A geometric model to predict the change in corneal curvature from the intrastromal corneal ring (ICR). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994 Mar 15;35(4):2023.
156. Burris TE, Baker PC, Ayer CT, Loomas BE, Mathis ML, Silvestrini TA. Flattening of central corneal curvature with intrastromal corneal rings of increasing thickness: an eye-bank eye study. *J Cataract Refract Surg*. 1993;19 Suppl:182–7.
157. Burris TE, Holmes-Higgin DK, Silvestrini TA, Scholl JA, Proudfoot RA, Baker PC. Corneal asphericity in eye bank eyes implanted with the intrastromal corneal ring. *J Refract Surg*. 1997 Oct;13(6):556–67.
158. Holmes-Higgin DK, Baker PC, Burris TE, Silvestrini TA. Characterization of the aspheric corneal surface with intrastromal corneal ring segments. *J Refract Surg Thorofare NJ*. 1995; 1999 Oct;15(5):520–8.
159. Nash IS, Greene PR, Foster CS. Comparison of mechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res*. 1982 Nov;35(5):413–24.
160. Pandolfi A, Manganiello F. A model for the human cornea: constitutive formulation and numerical analysis. *Biomech Model Mechanobiol*. 2006 Nov 1;5(4):237–46.
161. Daxer A, Fratzl P. Collagen fibril orientation in the human corneal stroma and its implication in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997 Jan;38(1):121–9.
162. Aghamohammadzadeh H, Newton RH, Meek KM. X-ray scattering used to map the preferred collagen orientation in the human cornea and limbus. *Struct Lond Engl*. 1993; 2004 Feb;12(2):249–56.
163. Kwitko S, Severo NS. Ferrara intracorneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Apr;30(4):812–20.
164. Shabayek MH, Alió JL. Intrastromal corneal ring segment implantation by femtosecond laser for keratoconus correction. *Ophthalmology*. 2007 Sep;114(9):1643–52.
165. Zare MA, Hashemi H, Salari MR. Intracorneal ring segment implantation for the management of keratoconus: safety and efficacy. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Nov;33(11):1886–91.
166. Alió JL, Shabayek MH, Artola A. Intracorneal ring segments for keratoconus correction: long-term follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Jun;32(6):978–85.
167. Ferrara G, Torquetti L, Ferrara P, Merayo-Llodes J. Intrastromal corneal ring segments: visual outcomes from a large case series. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012 Jul;40(5):433–9.
168. Ferrara P, Torquetti L. Clinical outcomes after implantation of a new intrastromal corneal ring with a 210-degree arc length. *J Cataract Refract Surg*. 2009 Sep 1;35(9):1604–8.
169. Peña-García P, Alió JL, Vega-Estrada A, Barraquer RI. Internal, corneal, and refractive astigmatism as prognostic factors for intrastromal corneal ring segment implantation in mild to moderate keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2014 Oct;40(10):1633–44.
170. Torquetti L, Ferrara G, Almeida F, Cunha L, Araujo LPN, Machado AP, et al. Intrastromal corneal ring segments implantation in patients with keratoconus: 10-year follow-up. *J Refract Surg*. 2014 Jan;30(1):22–6.
171. Tognon T, Campos M, Wengrzynowski JP, Barella KA, Pasqualotti A, de Brito Martins LA, et al. Indications and visual outcomes of intrastromal corneal ring segment implantation in a large patient series. *Clin Sao Paulo Braz*. 2017 Jun;72(6):370–7.
172. Heikal MA, Abdelshafy M, Soliman TT, Hamed AM. Refractive and visual outcomes after Keraring intrastromal corneal ring segment implantation for keratoconus assisted by femtosecond laser at 6 months follow-up. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2016 Dec 23;11:81–6.
173. Torquetti L, Arce C, Merayo-Llodes J, Ferrara G, Ferrara P, Signorelli B, et al. Evaluation of anterior and posterior surfaces of the cornea using a dual Scheimpflug analyzer in keratoconus patients implanted with intrastromal corneal ring segments. *Int J Ophthalmol*. 2016 Sep 18;9(9):1283–8.
174. Kymionis GD, Siganos CS, Tsiklis NS, Anastasakis A, Yoo SH, Pallikaris AI, et al. Long-term follow-up of Intacs in keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2007 Feb;143(2):236–44.
175. Colin J. European clinical evaluation: use of Intacs for the treatment of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2006 May;32(5):747–55.
176. Chalita MR, Krueger RR. Wavefront aberrations associated with the Ferrara intrastromal corneal ring in a keratoconic eye. *J Refract Surg Thorofare NJ*. 1995; 2004 Dec;20(6):823–30.
177. de Freitas Santos Paranhos J, Avila MP, Paranhos A, Schor P. Evaluation of the impact of intracorneal ring segments implantation on the quality of life of patients with keratoconus using the NEI-RQL (National Eye Institute Refractive Error Quality of life) instrument. *Br J Ophthalmol*. 2010 Jan;94(1):101–5.
178. Carballo-Alvarez J, Puell MC, Cuiña R, Diaz-Valle D, Vazquez JM, Benitez-Del-Castillo JM. Soft contact lens fitting after intrastromal corneal ring segment implantation to treat keratoconus. *Contact Lens Anterior Eye J Br Contact Lens Assoc*. 2014 Oct;37(5):377–81.
179. Carrasquillo KG, Rand J, Talamo JH. Intacs for keratoconus and post-LASIK ectasia: mechanical versus femtosecond laser-assisted channel creation. *Cornea*. 2007 Sep;26(8):956–62.
180. Shetty R, Kurian M, Anand D, Mhaske P, Narayana KM, Shetty BK. Intacs in advanced keratoconus. *Cornea*. 2008 Oct;27(9):1022–9.

181. Boxer Wachler BS, Christie JP, Chandra NS, Chou B, Korn T, Nepomuceno R. Intacs for keratoconus. *Ophthalmology*. 2003 May;110(5):1031–40.
182. Kanellopoulos AJ, Pe LH, Perry HD, Donnenfeld ED. Modified intracorneal ring segment implantations (INTACS) for the management of moderate to advanced keratoconus: efficacy and complications. *Cornea*. 2006 Jan;25(1):29–33.
183. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, Atun S, Arslan E, Siganos CS, et al. Complications of intrastromal corneal ring segment implantation using a femtosecond laser for channel creation: a survey of 850 eyes with keratoconus. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2011 Feb;89(1):54–7.
184. Ruckhofer J, Twa MD, Schanzlin DJ. Clinical characteristics of lamellar channel deposits after implantation of intacs. *J Cataract Refract Surg*. 2000 Oct;26(10):1473–9.
185. Ruckhofer J. [Clinical and histological studies on the intrastromal corneal ring segments (ICRS(R), Intacs(R))]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2002 Aug;219(8):557–74.
186. Randleman JB, Dawson DG, Larson PM, Russell B, Edelhauser HF. Chronic pain after Intacs implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2006 May;32(5):875–8.
187. Chhadva P, Yesilirmak N, Cabot F, Yoo SH. Intrastromal Corneal Ring Segment Explantation in Patients With Keratoconus: Causes, Technique, and Outcomes. *J Refract Surg Thorofare NJ*. 1995. 2015 Jun;31(6):392–7.
188. Ferrer C, Alió JL, Montañés AU, Pérez-Santonja JJ, del Rio MAD, de Toledo JA, et al. Causes of intrastromal corneal ring segment explantation: clinicopathologic correlation analysis. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Jun;36(6):970–7.
189. Alió JL, Artola A, Ruiz-Moreno JM, Hassanein A, Galal A, Awadalla MA. Changes in keratoconic corneas after intracorneal ring segment explantation and reimplantation. *Ophthalmology*. 2004 Apr;111(4):747–51.
190. Coskunseven E, Kymionis GD, Tsiklis NS, Atun S, Arslan E, Jankov MR, et al. One-year results of intrastromal corneal ring segment implantation (KeraRing) using femtosecond laser in patients with keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2008 May;145(5):775–9.
191. Alió JL, Piñero DP, Söğütü E, Kubaloglu A. Implantation of new intracorneal ring segments after segment explantation for unsuccessful outcomes in eyes with keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2010 Aug;36(8):1303–10.
192. Artigas R, Laguarda F, Cadevall C. Dual-technology optical sensor head for 3D surface shape measurements on the micro- and nanoscales. In 2004 [cited 2018 Sep 8]. p. 166–74. Available from: <http://adsabs.harvard.edu/abs/2004SPIE.5457..166A>
193. Wijdh RH, van Rij G. Intrastromal corneal ring segments (ICRs): three- and six months results. *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*. 2000;100(1):27–37.
194. Vega-Estrada A, Alió JL, Plaza-Puche AB. Keratoconus progression after intrastromal corneal ring segment implantation in young patients: Five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Jun;41(6):1145–52.
195. Diakonis VF, Kankariya VP, Woreta F, Yoo SH, Lubahn JG, Kymionis GD, et al. Refractive and topographic fluctuations due to intracorneal ring segments motility. *J Refract Surg Thorofare NJ*. 1995. 2014 Feb;30(2):140–2.
196. Shahhoseini S, Hashemi H, Asgari S. Intracorneal ring segment depth in keratoconus patients: a long-term follow-up study. *Int Ophthalmol*. 2018 Aug;38(4):1379–83.
197. Ertan A, Kamburoğlu G. Intacs implantation using a femtosecond laser for management of keratoconus: Comparison of 306 cases in different stages. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Sep;34(9):1521–6.
198. Alfonso JF, Lisa C, Fernández-Vega L, Madrid-Costa D, Montés-Micó R. Intrastromal corneal ring segment implantation in 219 keratoconic eyes at different stages. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 2011 Nov;249(11):1705–12.
199. Barbero S, Marcos S, Merayo-Llodes J, Moreno-Barriuso E. Validation of the estimation of corneal aberrations from videokeratography in keratoconus. *J Refract Surg*. 2002 May-Jun;18(3):263–70.
200. Pérez-Merino P, Ortiz S, Alejandre N, de Castro A, Jiménez-Alfaro I, Marcos S. Ocular and optical coherence tomography-based corneal aberrometry in keratoconic eyes treated by intracorneal ring segments. *Am J Ophthalmol*. 2014 Jan;157(1):116–127.e1.
201. Baghdasaryan E, Huang X, Marion KM, Tepelus TC, Bagherinia H, Sadda SR, et al. Reproducibility of Central Corneal Thickness Measurements in Normal Eyes Using the Zeiss Cirrus 5000 HD-OCT and Pentacam HR. *Open Ophthalmol J*. 2018 May 18;12:72–83.
202. Wang Q, Hua Y, Savini G, Chen H, Bao F, Lin S, et al. Corneal Power Measurement Obtained by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography: Repeatability, Reproducibility, and Comparison With Scheimpflug and Automated Keratometry Measurements. *Cornea*. 2015 Oct;34(10):1266–71.
203. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998 Dec;39(13):2537–46.
204. Adachi W, Mitsuishi Y, Terai K, Nakayama C, Hyakutake Y, Yokoyama J, et al. The association of HLA with young-onset keratoconus in Japan. *Am J Ophthalmol*. 2002 Apr;133(4):557–9.
205. Tang M, Li Y, Avila M, Huang D. Measuring total corneal power before and after laser in situ keratomileusis with high-speed optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Nov;32(11):1843–50.
206. Piñero DP, Alió JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2010 Mar;38(2):154–67.
207. Kling S, Marcos S. Finite-element modeling of intrastromal ring segment implantation into a hyperelastic cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Jan 30;54(1):881–9.
208. Gatineau D, Haouat M, Hoang-Xuan T. [A review of mathematical descriptors of corneal asphericity]. *J Fr Ophthalmol*. 2002 Jan;25(1):81–90.
209. Pérez-Merino P, Ortiz S, Alejandre N, Jiménez-Alfaro I, Marcos S. Quantitative OCT-based longitudinal evaluation of intracorneal ring segment implantation in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Sep; 54(9):6040–51.
210. Lago MA, Rupérez MJ, Monserrat C, Martínez-Martínez F, Martínez-Sanchis S, Larra E, et al. Patient-specific simulation of the intrastromal ring segment implantation in corneas with keratoconus. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2015 Nov;51:260–8.
211. Pérez-Escudero A, Dorronsoro C, Marcos S. Correlation between radius and asphericity in surfaces fitted by conics. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2010 Jul 27(7):1541–8.
212. Utine CA, Ayhan Z, Durmaz Engin C. Effect of intracorneal ring segment implantation on corneal asphericity. *Int J Ophthalmol*. 2018 Aug 18;11(8):1303–7.
213. Söğütü E, Piñero DP, Kubaloglu A, Alió JL, Cinar Y. Elevation changes of central posterior corneal surface after intracorneal ring segment implantation in keratoconus. *Cornea*. 2012 Apr;31(4):387–95.

214. Rosales P, Marcos S. Pentacam Scheimpflug quantitative imaging of the crystalline lens and intraocular lens. *J Refract Surg.* 2009 May;25(5):421-8.
215. Flecha-Lescún J, Calvo B, Zurita J, Ariza-Gracia MÁ. Template-based methodology for the simulation of intracorneal segment ring implantation in human corneas. *Biomech Model Mechanobiol.* 2018 Aug;17(4):923-38.
216. Dauwe C, Touboul D, Roberts CJ, Mahmoud AM, Kérautret J, Fournier P, et al. Biomechanical and morphological corneal response to placement of intrastromal corneal ring segments for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Oct;35(10):1761-7.
217. Gatziofias Z, Panos GD, Elalfy M, Khine A, Hamada S, Lake D, et al. Effect of Conus Eccentricity on Visual Outcomes After Intracorneal Ring Segments Implantation in Keratoconus. *J Refract Surg.* 2018 Mar 1;34(3):196-200.
218. Schlegel Z, Lteif Y, Bains HS, Gatineau D. Total, corneal, and internal ocular optical aberrations in patients with keratoconus. *J Refract Surg.* 2009 Oct;25(10 Suppl):S951-957.
219. Piñero DP, Alió JL, El Kady B, Pascual I. Corneal aberrometric and refractive performance of 2 intrastromal corneal ring segment models in early and moderate ectatic disease. *J Cataract Refract Surg.* 2010 Jan;36(1):102-9.
220. Torquetti L, Berbel RF, Ferrara P. Long-term follow-up of intrastromal corneal ring segments in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Oct;35(10):1768-73.
221. Cheng X, Bradley A, Thibos LN. Predicting subjective judgment of best focus with objective image quality metrics. *J Vis.* 2004 Apr 23;4(4):310-21.
222. Cheng X, Thibos LN, Bradley A. Estimating visual quality from wavefront aberration measurements. *J Refract Surg Thorofare NJ.* 1995. 2003 Oct;19(5):S579-584.
223. Sabesan R, Yoon G. Neural Compensation for Long-term Asymmetric Optical Blur to Improve Visual Performance in Keratoconic Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Jul;51(7):3835-9.
224. Sabesan R, Barbot A, Yoon G. Enhanced neural function in highly aberrated eyes following perceptual learning with adaptive optics. *Vision Res.* 2017;132:78-84.
225. Sawides L, Dorronsoro C, Haun AM, Peli E, Marcos S. Using pattern classification to measure adaptation to the orientation of high order aberrations. *PLoS One.* 2013 Aug 14;8(8):e70856.
226. Sawides L, de Gracia P, Dorronsoro C, Webster MA, Marcos S. Vision is adapted to the natural level of blur present in the retinal image. *PLoS One.* 2011;6(11):e27031.
227. Vinas M, Sawides L, de Gracia P, Marcos S. Perceptual adaptation to the correction of natural astigmatism. *PLoS One.* 2012;7(9):e46361.
228. Vinas M, de Gracia P, Dorronsoro C, Sawides L, Marin G, Hernández M, Marcos S. Astigmatism impact on visual performance: meridional and adaptational effects. *Optom Vis Sci.* 2013 Dec;90(12):1430-42.
229. Fahd DC, Alameddine RM, Nasser M, Awwad ST. Refractive and topographic effects of single-segment intrastromal corneal ring segments in eyes with moderate to severe keratoconus and inferior cones. *J Cataract Refract Surg.* 2015 Jul;41(7):1434-40.
230. Sandes J, Stival LRS, de Ávila MP, Ferrara P, Ferrara G, Magacho L, et al. Clinical outcomes after implantation of a new intrastromal corneal ring with 140-degree of arc in patients with corneal ectasia. *Int J Ophthalmol.* 2018 May 18;11(5):802-6.
231. Lisa C, Fernández-Vega Cueto L, Poo-López A, Madrid-Costa D, Alfonso JF. Long-Term Follow-up of Intrastromal Corneal Ring Segments (210-Degree Arc Length) in Central Keratoconus With High Corneal Asphericity. *Cornea.* 2017 Nov;36(11):1325-30.
232. Pérez-Merino P, Parra F, Ibares-Frías L, Gallego P, Vázquez-Lasa B, Benito L, et al. Clinical and pathological effects of different acrylic intracorneal ring segments in corneal additive surgery. *Acta Biomater.* 2010 Jul;6(7):2572-9.
233. Lai MM, Tang M, Andrade EMM, Li Y, Khurana RN, Song JC, et al. Optical Coherence Tomography to Assess Intrastromal Corneal Ring Segment Depth in Keratoconic Eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2006 Nov;32(11):1860-5.
234. Naftali M, Jabaly-Habib H. Depth of intrastromal corneal ring segments by OCT. *Eur J Ophthalmol.* 2013 Apr;23(2):171-6.
235. Monteiro T, Alfonso JF, Franqueira N, Faria-Correia F, Ambrósio R, Madrid-Costa D. Predictability of Tunnel Depth for Intrastromal Corneal Ring Segments Implantation Between Manual and Femtosecond Laser Techniques. *J Refract Surg Thorofare NJ.* 1995. 2018 Mar 1;34(3):188-94.
236. Sadigh AL, Aali TA, Sadeghi A. Outcome of intrastromal corneal ring segment relative to depth of insertion evaluated with scheimpflug image. *J Curr Ophthalmol.* 2015 Mar 1;27(1):25-31.

ANEXO I:

APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO



Capiro

Comité Ético de Investigación Clínica



FUNDACION
Jiménez Díaz
Capiro

EO 49/2012

INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

Dr. Javier Bécares Martínez, Secretario del COMITE ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA DE LA FUNDACION JIMENEZ DIAZ

CERTIFICA:

Que en la reunión del CEIC-FJD que tuvo lugar el día 26 de junio de 2012 se evaluó el estudio referido a continuación y se decidió:

A P R O B A R

La propuesta de los promotores **DRES. SUSANA MARCOS E IGNACIO JIMÉNEZ-ALFARO** para que se realice el estudio observacional titulado: **"Estudio prospectivo para evaluar los cambios tomográficos corneales tras el implante de segmentos intraestromales en pacientes con queratocono. (Estudio ICRS-3D)"**, el cual está previsto que sea dirigido en el Servicio de Oftalmología de la Fundación Jiménez Díaz, por el Nicolás Alejandro Alba y en el Instituto de Óptica del CSIC, por la Dra. Susana Marcos

Además, hace constar que:

1. En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente –Real decreto 223/2004 y Decreto 39/94 de la CAM– para que la decisión del citado CEIC sea válida.
2. El Estudio reúne las normas éticas estándar de nuestra Institución para la realización de este tipo de estudios.
3. Que se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.
4. El CEIC-FJD, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas BPC.
5. La composición actual del CEIC-FJD es la siguiente:
Dra. Mª José Almodóvar Carretón. *Farmacéutica de Atención Primaria*
Dra. Carmen Ayuso García. *Médico Asistencial. Miembro Comité de Investigación.*
Dr. Javier Bécares Martínez. (*Secretario*). *Farmacéutico de la FJD*
Dra. Miriam Blanco Rodríguez. *Médico Asistencial (Pediatra)*
Dra. Macarena Bonilla Porras. (*Vicepresidenta*). *Farmacéutico de la FJD*
Dr. Emilio Calvo Crespo (*Presidente*). *Médico Asistencial.*
Dr. Angel Campos Ginés. *Médico Asistencial*
Dña. Teresa Castillo Sánchez. *DUE*
Dra. Isabel Egocheaga Cabello. *Médico de Atención Primaria*
Dr. Ricardo Fernández Roblas. *Médico Asistencial*
Dra. Ana León Carbonero. *Médico Asistencial*
D. Jose Angel Martínez Peláez. *Lego no vinculado a la Institución*
Dra. Dolores Martínez Pérez. *Médico Asistencial*
D. Manuel Matamoros Fernández. *Lego no vinculada a la Institución*
D. Luis Ortega Alba. *Abogado*
Dr. Javier Plaza Arranz. *Médico Asistencial*
Dr. Germán Peces Barba. *Médico Asistencial. Miembro Comité de Investigación*
Dr. Francisco Javier Ruiz Hornillos. *Médico Asistencial*
Dra. Olga Sánchez Pernaut. *Médico Asistencial*
Dra. Aranzazu Sancho López. *Farmacóloga Clínico*
6. Asimismo, hacemos constar que no existe contraprestación económica para el centro ni para los investigadores. Lo que firmo en Madrid a 30 de agosto de 2012

Dr. Javier Bécares Martínez
Secretario CEIC-FJD

Conocido y conforme:

Ana Posada Pérez
Directora Económica

Vº Bº

Juan Antonio Alvaro de la Parra
Gerente FJD

ANEXO 2:

NOMOGRAMA DE KERARING

Keraring Calculation Guidelines

Instructions



References



This blue circle represents the corneal topography color map



This image represents the steep or ectatic area expressed in red on the corneal topography axial color map



This line represents the steepest corneal meridian determined by corneal topography (SIM-K)

Step 1: Obtain manifest subjective refraction (do not use autorefractor). Determine UCVA and BSCVA. Take corneal topography and select the Axial Map. Take ultrasonic pachymetry all around a 6mm optical zone and record the minimum corneal thickness at this zone.

Step 2: Determine the steepest corneal meridian. If the refractive steep meridian and topographic steep meridian (SIM-K) are not the same, take the topographic meridian and disconsider the refractive one. On the topography map, draw a line across the cornea and over the steep meridian.

References



Ectasia Type 1:
100% of the corneal ectatic area (red) is located on one side of the steepest corneal meridian. Use Nomogram A.



Ectasia Type 2:
Approximately 1/3 of the ectatic area (red) is located on one side of the steepest corneal meridian and 2/3 located on the opposite side. Use Nomogram B.



Ectasia Type 3:
The ectatic area (red) is almost evenly distributed on both sides of the steepest corneal meridian. Use Nomogram C.

Step 3: On the topography map, determine how the ectatic (red) area is distributed on the corneal surface. Classify the case as type 1, 2 or 3. In some advanced cases, the corneal map may appear almost entirely in red color. In this case, adjust the keratometric color scale on the topographer until you are able to visualize the ectatic area distribution.

Step 4: For Type 1 cases, use Nomogram A. For Type 2 use Nomogram B, and for Type 3 cases use Nomogram C.

Step 5: Compare the thickness of the segments proposed by the nomogram with the minimum pachymetric reading taken at 6mm optical zone. The segment thickness should not exceed 60% of the minimum pachymetry. If the segment thickness proposed by the nomogram exceeds this limit, then select thinner segments.

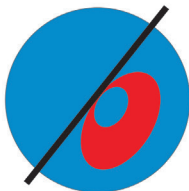
Step 6: If you need assistance with surgical plans, indications for specific patients, or other information about Keraring, please contact Keraring User Support Service via email: keraring@mediphacos.com.

Disclaimer: This nomogram should be considered and used as a general guideline only. It should be customized by the surgeon. The surgeon is solely responsible for selecting the implant specifications for each patient and for the results obtained. By using this nomogram the surgeon accepts these terms and conditions.



139

Nomogram A Ectasia type 1



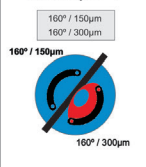
Obtain manifest refraction values for the eye (sphere and minus cylinder). If BSCVA is 0.5 or better, consider refractive cylinder value. If BSCVA is worse than 0.5, consider corneal cylinder value taken from topography data and disregard refractive cylinder. On the nomogram table, find the quadrant that intersects the sphere and cylinder values obtained. The nomogram describes each Keraring segment by XXX° / YYYµm, where XXX is the proposed segment arc length in degrees and YYY is the segment thickness in microns. When the nomogram suggests 1 segment only, it should be implanted on the steeper side, where the ectatic (red) area is larger (Examples 2 and 3). When the nomogram suggests 2 segments, the one written on the superior line should be implanted on the flatter side, where the ectatic area is smaller (less or no red), and the segment described on the inferior line should be implanted on the steeper side (Example 1).



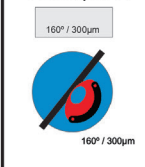
Minus Cylinder Diopters	-8	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	>=0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10
	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm
	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm	90° / 150µm 160° / 250µm
	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm	120° / 150µm 160° / 250µm
	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm
	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm
	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm	160° / 250µm 160° / 250µm
	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm
	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm	210° / 150µm 210° / 150µm
	>=0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	-10	-10	-10	-10	-10	-10	-10	-10

Manifest Sphere Diopters

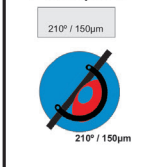
Example 1



Example 2



Example 3



Corneal Pachymetry Safety Limits Reference Table

Proposed Segment Thickness	150µm	200µm	250µm	300µm	350µm
Minimum Corneal Thickness Required (6mm OZ)	250µm	335µm	420µm	500µm	580µm

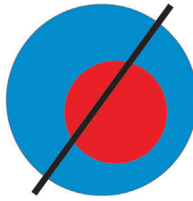
Disclaimer: This nomogram should be considered and used as a general guideline only. It should be customized by the surgeon. The surgeon is solely responsible for selecting the implant specifications for each patient and for the results obtained. By using this nomogram the surgeon accepts these terms and conditions.



Need Assistance? Email keraring@mediphacos.com

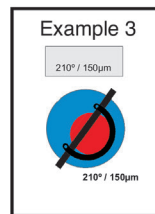
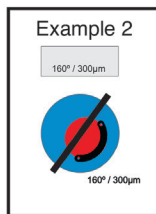
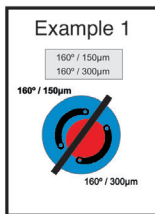
Nomogram B

Ectasia type 2



Obtain manifest refraction values for the eye (sphere and minus cylinder). If BSCVA is 0.5 or better, consider refractive cylinder value. If BSCVA is worse than 0.5, consider corneal cylinder value taken from topography data and disregard refractive cylinder. On the nomogram table, find the quadrant that intersects the sphere and cylinder values obtained. The nomogram describes each Keraring segment by XXX° / YYYµm, where XXX is the proposed segment arc length in degrees and YYY is the segment thickness in microns. When the nomogram suggests 1 segment only, it should be implanted on the steeper side, where the ectatic (red) area is larger (Examples 2 and 3). When the nomogram suggests 2 segments, the one written on the superior line should be implanted on the flatter side, where the ectatic area is smaller (less red), and the segment described on the inferior line should be implanted on the steeper side (Example 1).

Minus Cylinder Diopters	-8	90° / 150µm	90° / 150µm	90° / 150µm	90° / 150µm	90° / 200µm	90° / 200µm	90° / 200µm	90° / 200µm	90° / 200µm	90° / 200µm	90° / 250µm
	-7	90° / 150µm	90° / 150µm	90° / 150µm	90° / 150µm	90° / 200µm	90° / 200µm	90° / 200µm	90° / 200µm	90° / 200µm	90° / 200µm	90° / 250µm
	-6	160° / 250µm	160° / 250µm	120° / 150µm	120° / 150µm	120° / 150µm	120° / 150µm	120° / 200µm	120° / 200µm	120° / 200µm	120° / 200µm	120° / 250µm
	-5	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 250µm	160° / 150µm	120° / 150µm	120° / 150µm	120° / 200µm	120° / 200µm	120° / 200µm	120° / 200µm	120° / 250µm
	-4	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 250µm	160° / 150µm	160° / 150µm	160° / 150µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 250µm
	-3	160° / 150µm	160° / 150µm	160° / 200µm	160° / 250µm	160° / 150µm	160° / 150µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 250µm
	-2	210° / 150µm	210° / 150µm	210° / 150µm	210° / 150µm	210° / 200µm	210° / 200µm	210° / 250µm	210° / 250µm	210° / 300µm	210° / 300µm	210° / 350µm
	-1	210° / 150µm	210° / 150µm	210° / 150µm	210° / 150µm	210° / 200µm	210° / 200µm	210° / 250µm	210° / 250µm	210° / 300µm	210° / 300µm	210° / 350µm
	>=0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	
	Manifest Sphere Diopters											



Corneal Pachymetry Safety Limits Reference Table

Proposed Segment Thickness	150µm	200µm	250µm	300µm	350µm
Minimum Corneal Thickness Required (6mm OZ)	250µm	335µm	420µm	500µm	580µm

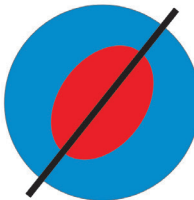
Disclaimer: This nomogram should be considered and used as a general guideline only. It should be customized by the surgeon. The surgeon is solely responsible for selecting the implant specifications for each patient and for the results obtained. By using this nomogram the surgeon accepts these terms and conditions.



Need Assistance? Email keraring@mediphacos.com

Nomogram C

Ectasia type 3



Obtain manifest refraction values for the eye (sphere and minus cylinder). If BSCVA is 0.5 or better, consider refractive cylinder value. If BSCVA is worse than 0.5, consider corneal cylinder value taken from topography data and disregard refractive cylinder. On the nomogram table, find the quadrant that intersects the sphere and cylinder values obtained. The nomogram describes each Keraring segment by XXX° / YYYµm, where XXX is the proposed segment arc length in degrees and YYY is the segment thickness in microns.

Minus Cylinder Diopters	-8	90° / 250µm	90° / 250µm	120° / 300µm	120° / 300µm	160° / 300µm	160° / 300µm	160° / 300µm	160° / 300µm	160° / 300µm	160° / 300µm	160° / 300µm
	-7	90° / 250µm	90° / 250µm	120° / 250µm	120° / 250µm	160° / 300µm	160° / 300µm	160° / 300µm	160° / 300µm	160° / 300µm	160° / 300µm	160° / 300µm
	-6	90° / 200µm	90° / 200µm	120° / 200µm	120° / 200µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm
	-5	90° / 200µm	90° / 200µm	120° / 200µm	120° / 200µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm
	-4	120° / 200µm	120° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm	160° / 250µm
	-3	120° / 150µm	120° / 150µm	160° / 150µm	160° / 150µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm
	-2	120° / 150µm	120° / 150µm	160° / 150µm	160° / 150µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm
	-1	120° / 150µm	120° / 150µm	160° / 150µm	160° / 150µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm	160° / 200µm
	>=0	-1	-2	-3	-4	-5	-6	-7	-8	-9	-10	
	Manifest Sphere Diopters											

Corneal Pachymetry Safety Limits Reference Table

Proposed Segment Thickness	150µm	200µm	250µm	300µm	350µm
Minimum Corneal Thickness Required (6mm OZ)	250µm	335µm	420µm	500µm	580µm

Disclaimer: This nomogram should be considered and used as a general guideline only. It should be customized by the surgeon. The surgeon is solely responsible for selecting the implant specifications for each patient and for the results obtained. By using this nomogram the surgeon accepts these terms and conditions.



Need Assistance? Email keraring@mediphacos.com

ANEXO 3:

ANÁLISIS ESTADÍSTICO COMPLETO

ANÁLISIS ESTADÍSTICO COMPLETO CAMBIOS CORNEALES TRAS LA INSERCIÓN DE SEGMENTOS INTRAESTROMALES EN PACIENTES CON QUERATOCONO

I. DESCRIPCIÓN Y COMPARACIÓN DE VALORES PREVIOS Y POSTERIORES AL TRATAMIENTO

Los valores previos y posteriores se describen mediante la media y la desviación típica, y los cambios mediante la media y su intervalo de confianza al 95%. Los valores previos y posteriores se comparan con la prueba de la t de student para muestras relacionadas. El nivel de significación se fija en 0.05, por lo que consideramos que el cambio es estadísticamente significativo cuando la p es inferior a 0.05, o equivalentemente el intervalo de confianza no contiene al 0.

Todos los pacientes (ANTERIOR)

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	99	-4.31 ± 2.180	-2.05 ± 1.549	2.263 (1.773, 2.753)	<0.001
RMS_HOA	124	1.252 ± 0.665	1.118 ± 0.541	-0.134 (-0.216, -0.052)	0.002
COMA	124	1.076 ± 0.662	0.864 ± 0.534	-0.212 (-0.290, -0.134)	<0.001
TREFOIL	124	0.311 ± 0.240	0.337 ± 0.252	0.026 (-0.028, 0.079)	0.342
ASTIG_D	124	-5.86 ± 2.942	-3.46 ± 2.271	2.396 (1.944, 2.847)	<0.001
ASTIG.X	124	76.20 ± 65.55	74.26 ± 61.92	-1.94 (-12.9, 9.007)	0.726
COMA_X	124	56.30 ± 23.20	54.62 ± 24.13	-1.68 (-5.29, 1.936)	0.360
J45	124	0.235 ± 2.088	0.279 ± 1.420	0.044 (-0.258, 0.346)	0.773
J180	124	1.771 ± 1.797	0.863 ± 1.209	-0.91 (-1.19, -0.63)	<0.001
KMAX	124	57.97 ± 6.941	55.39 ± 6.102	-2.58 (-3.08, -2.07)	<0.001
VAHOAAANT	124	0.043 ± 0.024	0.056 ± 0.034	0.013 (0.008, 0.018)	<0.001
VSHOAAANT	124	0.070 ± 0.051	0.072 ± 0.047	0.002 (-0.006, 0.011)	0.574
R_SPHERE	124	6.534 ± 0.646	6.913 ± 0.629	0.379 (0.323, 0.434)	<0.001
R_CON	124	6.338 ± 0.757	6.647 ± 0.725	0.309 (0.237, 0.381)	<0.001
ASPH_CON	124	-1.53 ± 1.121	-1.96 ± 1.364	-0.428 (-0.63, -0.224)	<0.001
R_BICON_H	124	6.534 ± 0.757	6.743 ± 0.719	0.208 (0.125, 0.292)	<0.001
R_BICON_V	124	6.168 ± 0.835	6.562 ± 0.783	0.394 (0.307, 0.481)	<0.001
AS_BICON_H	124	-1.61 ± 0.945	-2.07 ± 1.405	-0.460 (-0.68, -0.238)	<0.001
AS_BICON_V	124	-1.40 ± 1.581	-1.81 ± 1.862	-0.404 (-0.70, -0.107)	0.008
R_AST_M	124	6.702 ± 0.842	6.852 ± 0.751	0.150 (0.056, 0.244)	0.002
AS_AST_M	123	-1.28 ± 1.422	-1.78 ± 1.519	-0.50 (-0.81, -0.190)	0.002
R_PAST_M	124	6.023 ± 0.738	6.462 ± 0.770	0.439 (0.355, 0.522)	<0.001
AS_PAST_M	124	-1.68 ± 1.259	-2.13 ± 1.895	-0.452 (-0.76, -0.149)	0.004
R_COM_M	123	6.378 ± 0.799	6.678 ± 0.736	0.300 (0.208, 0.392)	<0.001
AS_COM_M	124	-1.37 ± 1.429	-1.81 ± 1.685	-0.441 (-0.72, -0.159)	0.002
R_PECOM_M	124	6.336 ± 0.831	6.616 ± 0.773	0.280 (0.194, 0.366)	<0.001
AS_PECOM_M	124	-1.56 ± 1.292	-2.17 ± 1.636	-0.61 (-0.87, -0.351)	<0.001
R_INC_M	124	6.194 ± 0.833	6.556 ± 0.789	0.362 (0.273, 0.450)	<0.001
AS_INC_M	124	-1.44 ± 1.584	-1.94 ± 1.907	-0.50 (-0.83, -0.171)	0.003
R_PEINC_M	124	6.507 ± 0.764	6.735 ± 0.719	0.228 (0.143, 0.314)	<0.001
AS_PEINC_M	124	-1.56 ± 1.092	-2.01 ± 1.578	-0.450 (-0.71, -0.187)	0.001
RMS	124	0.004 ± 0.002	0.003 ± 0.001	-0.000 (-0.001, -0.000)	<0.001
VOLUME	114	6.137 ± 0.560	6.230 ± 0.480	0.094 (0.029, 0.158)	0.005
THIN_X	113	0.301 ± 1.771	0.161 ± 1.740	-0.140 (-0.341, 0.061)	0.170
THIN_Y	113	-0.149 ± 0.919	-0.258 ± 1.082	-0.109 (-0.311, 0.092)	0.285
SphE_pre	116	-6.71 ± 5.410	-4.28 ± 4.098	2.434 (1.739, 3.130)	<0.001
BCVA_pre	116	0.569 ± 0.209	0.694 ± 0.213	0.125 (0.091, 0.159)	<0.001

Todos los pacientes (CORNEA)

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	5	-3.50 ± 0.500	-2.05 ± 1.204	1.450 (0.201, 2.699)	0.032
RMS_HOA	124	1.324 ± 0.915	0.996 ± 0.518	-0.328 (-0.453, -0.202)	<0.001
COMA	124	1.032 ± 0.672	0.722 ± 0.429	-0.311 (-0.407, -0.214)	<0.001
TREFOIL	124	0.296 ± 0.267	0.320 ± 0.247	0.024 (-0.035, 0.083)	0.418
ASTIG_D	124	-4.97 ± 2.467	-2.92 ± 1.912	2.049 (1.661, 2.437)	<0.001
ASTIG_X	124	75.84 ± 64.92	78.58 ± 61.73	2.742 (-7.95, 13.44)	0.613
COMA_X	124	60.55 ± 21.28	55.99 ± 24.32	-4.56 (-8.05, -1.06)	0.011
J45	123	0.236 ± 1.800	0.275 ± 1.243	0.039 (-0.221, 0.298)	0.769
J180	123	1.505 ± 1.518	0.663 ± 1.012	-0.84 (-1.08, -0.61)	<0.001
KMAX	0				
VAHOAANT	124	0.049 ± 0.028	0.065 ± 0.041	0.016 (0.011, 0.022)	<0.001
VSHOAANT	124	0.076 ± 0.063	0.081 ± 0.058	0.005 (-0.006, 0.016)	0.400
R_SPHERE	124	4.968 ± 0.700	5.124 ± 0.674	0.156 (0.109, 0.204)	<0.001
R_CON	124	4.719 ± 0.887	4.851 ± 0.861	0.132 (0.065, 0.199)	<0.001
ASPH_CON	124	-1.57 ± 1.103	-1.64 ± 1.167	-0.062 (-0.211, 0.087)	0.409
R_BICON_H	124	5.040 ± 0.917	5.097 ± 0.887	0.056 (-0.042, 0.155)	0.258
R_BICON_V	124	4.466 ± 0.959	4.684 ± 0.916	0.218 (0.129, 0.307)	<0.001
AS_BICON_H	124	-1.52 ± 1.091	-1.40 ± 1.515	0.121 (-0.098, 0.339)	0.277
AS_BICON_V	124	-1.52 ± 1.398	-1.62 ± 1.585	-0.093 (-0.332, 0.146)	0.442
R_AST_M	124	5.176 ± 1.053	5.105 ± 0.958	-0.071 (-0.177, 0.036)	0.190
AS_AST_M	124	-1.16 ± 1.608	-1.29 ± 1.628	-0.130 (-0.398, 0.138)	0.338
R_PAST_M	124	4.358 ± 0.848	4.665 ± 0.928	0.307 (0.217, 0.397)	<0.001
AS_PAST_M	124	-1.77 ± 1.143	-1.76 ± 1.558	0.012 (-0.229, 0.253)	0.922
R_COM_M	124	4.749 ± 0.934	4.840 ± 0.868	0.091 (-0.011, 0.193)	0.079
AS_COM_M	124	-1.46 ± 1.363	-1.73 ± 1.430	-0.272 (-0.52, -0.019)	0.035
R_PECOM_M	124	4.761 ± 1.039	4.907 ± 1.004	0.146 (0.053, 0.239)	0.002
AS_PECOM_M	124	-1.48 ± 1.453	-1.52 ± 1.821	-0.037 (-0.270, 0.196)	0.756
R_INC_M	124	4.496 ± 0.950	4.680 ± 0.928	0.184 (0.096, 0.273)	<0.001
AS_INC_M	124	-1.57 ± 1.393	-1.69 ± 1.650	-0.118 (-0.368, 0.132)	0.351
R_PEINC_M	124	5.006 ± 0.938	5.073 ± 0.926	0.067 (-0.029, 0.162)	0.170
AS_PEINC_M	124	-1.46 ± 1.298	-1.31 ± 1.617	0.144 (-0.098, 0.386)	0.241
RMS	124	0.008 ± 0.005	0.009 ± 0.004	0.000 (-0.000, 0.001)	0.416
VOLUME	114	6.136 ± 0.560	6.230 ± 0.480	0.094 (0.029, 0.158)	0.005
THIN_X	113	0.298 ± 1.770	0.158 ± 1.738	-0.140 (-0.341, 0.061)	0.170
THIN_Y	113	-0.151 ± 0.922	-0.260 ± 1.085	-0.109 (-0.311, 0.092)	0.285
SphE_pre	116	-6.71 ± 5.410	-4.28 ± 4.098	2.434 (1.739, 3.130)	<0.001
BCVA.pre	116	0.569 ± 0.209	0.694 ± 0.213	0.125 (0.091, 0.159)	<0.001

Pacientes con anillos de 5mm ANTERIOR

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
CCylinder	33	-3.46 ± 1.684	-2.44 ± 1.448	1.023 (0.443, 1.602)	0.001
RMS_HOA	48	1.334 ± 0.560	1.071 ± 0.535	-0.263 (-0.368, -0.158)	<0.001
COMA	48	1.097 ± 0.562	0.814 ± 0.515	-0.283 (-0.393, -0.173)	<0.001
TREFOIL	48	0.332 ± 0.290	0.313 ± 0.256	-0.019 (-0.119, 0.081)	0.705
ASTIG_D	48	-5.87 ± 2.885	-3.89 ± 2.496	1.977 (1.316, 2.638)	<0.001
ASTIG.X	48	68.27 ± 67.68	76.23 ± 65.72	7.958 (-5.88, 21.80)	0.253
COMA_X	48	55.98 ± 25.39	52.31 ± 25.24	-3.67 (-10.6, 3.218)	0.289
J45	48	0.555 ± 1.861	0.429 ± 1.593	-0.126 (-0.54, 0.291)	0.545
J180	48	1.910 ± 1.836	1.115 ± 1.195	-0.79 (-1.22, -0.365)	0.001
KMAX	48	59.79 ± 7.413	55.79 ± 6.576	-4.00 (-4.82, -3.19)	<0.001
VAHOAAANT	48	0.040 ± 0.016	0.053 ± 0.026	0.013 (0.007, 0.020)	<0.001
VSHOAAANT	48	0.056 ± 0.026	0.069 ± 0.035	0.013 (0.004, 0.022)	0.004
R_SPHERE	48	6.348 ± 0.565	6.890 ± 0.615	0.542 (0.457, 0.627)	<0.001
R_CON	48	6.069 ± 0.683	6.607 ± 0.695	0.538 (0.437, 0.640)	<0.001
ASPH_CON	48	-1.99 ± 1.147	-2.10 ± 1.551	-0.110 (-0.466, 0.246)	0.536
R_BICON_H	48	6.290 ± 0.688	6.768 ± 0.687	0.479 (0.377, 0.580)	<0.001
R_BICON_V	48	5.882 ± 0.769	6.464 ± 0.758	0.582 (0.435, 0.730)	<0.001
AS_BICON_H	48	-2.01 ± 0.835	-2.05 ± 1.467	-0.041 (-0.415, 0.333)	0.827
AS_BICON_V	48	-1.88 ± 1.701	-2.08 ± 2.043	-0.196 (-0.70, 0.311)	0.441
R_AST_M	48	6.408 ± 0.750	6.850 ± 0.688	0.442 (0.315, 0.569)	<0.001
AS_AST_M	48	-1.81 ± 1.281	-1.98 ± 1.571	-0.170 (-0.64, 0.299)	0.469
R_PAST_M	48	5.778 ± 0.683	6.381 ± 0.771	0.603 (0.467, 0.738)	<0.001
AS_PAST_M	48	-2.08 ± 1.354	-2.28 ± 2.150	-0.198 (-0.70, 0.301)	0.429
R_COM_M	47	6.104 ± 0.729	6.648 ± 0.743	0.544 (0.406, 0.682)	<0.001
AS_COM_M	48	-1.80 ± 1.436	-1.81 ± 1.897	-0.013 (-0.52, 0.499)	0.961
R_PECOM_M	48	6.075 ± 0.762	6.564 ± 0.725	0.489 (0.361, 0.617)	<0.001
AS_PECOM_M	48	-2.02 ± 1.222	-2.45 ± 1.789	-0.434 (-0.84, -0.027)	0.037
R_INC_M	48	5.917 ± 0.772	6.435 ± 0.752	0.518 (0.374, 0.663)	<0.001
AS_INC_M	48	-1.93 ± 1.717	-2.46 ± 1.877	-0.53 (-1.03, -0.023)	0.041
R_PEINC_M	48	6.244 ± 0.673	6.767 ± 0.688	0.523 (0.425, 0.621)	<0.001
AS_PEINC_M	48	-2.02 ± 1.040	-2.00 ± 1.802	0.018 (-0.458, 0.494)	0.939
RMS	48	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.001	-0.001 (-0.001, -0.000)	<0.001
VOLUME	43	6.033 ± 0.594	6.180 ± 0.524	0.147 (0.003, 0.290)	0.046
THIN_X	43	0.069 ± 1.866	-0.160 ± 1.894	-0.229 (-0.54, 0.084)	0.147
THIN_Y	43	0.101 ± 0.813	0.227 ± 1.009	0.126 (-0.173, 0.426)	0.400
SphE_pre	44	-7.87 ± 6.403	-4.65 ± 4.849	3.216 (1.861, 4.570)	<0.001
BCVA_pre	44	0.528 ± 0.207	0.680 ± 0.215	0.152 (0.103, 0.201)	<0.001

Pacientes con anillos de 5mm CORNEA

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	5	-3.50 ± 0.500	-2.05 ± 1.204	1.450 (0.201, 2.699)	0.032
RMS_HOA	48	1.472 ± 0.848	0.967 ± 0.503	-0.51 (-0.69, -0.324)	<0.001
COMA	48	1.088 ± 0.556	0.697 ± 0.421	-0.391 (-0.53, -0.252)	<0.001
TREFOIL	48	0.319 ± 0.337	0.299 ± 0.260	-0.019 (-0.136, 0.098)	0.743
ASTIG_D	48	-4.96 ± 2.470	-3.21 ± 2.166	1.744 (1.132, 2.355)	<0.001
ASTIG_X	48	67.90 ± 66.81	77.54 ± 65.13	9.65 (-3.67, 22.96)	0.152
COMA_X	48	59.83 ± 23.42	52.60 ± 26.49	-7.23 (-13.6, -0.88)	0.027
J45	48	0.465 ± 1.599	0.345 ± 1.412	-0.120 (-0.480, 0.241)	0.507
J180	48	1.630 ± 1.580	0.832 ± 0.991	-0.80 (-1.17, -0.430)	<0.001
KMAX	0				
VAHOAANT	48	0.044 ± 0.021	0.063 ± 0.030	0.019 (0.011, 0.027)	<0.001
VSHOAANT	48	0.059 ± 0.035	0.079 ± 0.047	0.020 (0.008, 0.032)	0.002
R_SPHERE	48	4.726 ± 0.544	4.962 ± 0.585	0.235 (0.166, 0.305)	<0.001
R_CON	48	4.368 ± 0.696	4.559 ± 0.735	0.192 (0.087, 0.296)	0.001
ASPH_CON	48	-2.08 ± 0.829	-2.27 ± 0.942	-0.192 (-0.419, 0.035)	0.096
R_BICON_H	48	4.745 ± 0.782	4.891 ± 0.796	0.146 (-0.012, 0.305)	0.070
R_BICON_V	48	4.083 ± 0.741	4.304 ± 0.774	0.221 (0.080, 0.363)	0.003
AS_BICON_H	48	-1.90 ± 0.910	-1.90 ± 1.236	0.001 (-0.356, 0.359)	0.993
AS_BICON_V	48	-2.09 ± 1.007	-2.40 ± 1.192	-0.306 (-0.59, -0.018)	0.038
R_AST_M	48	4.842 ± 0.869	4.868 ± 0.792	0.026 (-0.136, 0.188)	0.749
AS_AST_M	48	-1.76 ± 1.094	-1.96 ± 1.148	-0.204 (-0.60, 0.195)	0.309
R_PAST_M	48	3.991 ± 0.641	4.317 ± 0.817	0.326 (0.187, 0.466)	<0.001
AS_PAST_M	48	-2.28 ± 0.933	-2.36 ± 1.210	-0.081 (-0.386, 0.223)	0.594
R_COM_M	48	4.396 ± 0.774	4.571 ± 0.818	0.175 (-0.002, 0.352)	0.052
AS_COM_M	48	-1.91 ± 1.037	-2.12 ± 1.312	-0.211 (-0.62, 0.201)	0.309
R_PECOM_M	48	4.419 ± 0.833	4.597 ± 0.821	0.178 (0.032, 0.323)	0.018
AS_PECOM_M	48	-1.98 ± 0.973	-2.43 ± 1.239	-0.455 (-0.72, -0.187)	0.001
R_INC_M	48	4.114 ± 0.752	4.286 ± 0.769	0.173 (0.032, 0.313)	0.017
AS_INC_M	48	-2.17 ± 0.994	-2.60 ± 1.073	-0.430 (-0.71, -0.150)	0.003
R_PEINC_M	48	4.702 ± 0.753	4.882 ± 0.810	0.180 (0.031, 0.328)	0.019
AS_PEINC_M	48	-1.88 ± 1.016	-1.79 ± 1.453	0.091 (-0.357, 0.540)	0.684
RMS	48	0.009 ± 0.005	0.009 ± 0.004	-0.000 (-0.002, 0.001)	0.733
VOLUME	43	6.033 ± 0.594	6.180 ± 0.524	0.147 (0.003, 0.290)	0.046
THIN_X	43	0.069 ± 1.866	-0.160 ± 1.894	-0.229 (-0.54, 0.084)	0.147
THIN_Y	43	0.101 ± 0.813	0.227 ± 1.009	0.126 (-0.173, 0.426)	0.400
SphE_pre	44	-7.87 ± 6.403	-4.65 ± 4.849	3.216 (1.861, 4.570)	<0.001
BCVA.pre	44	0.528 ± 0.207	0.680 ± 0.215	0.152 (0.103, 0.201)	<0.001

Pacientes con anillos de 6 mm ANTERIOR

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	66	-4.73 ± 2.285	-1.85 ± 1.571	2.883 (2.251, 3.515)	<0.001
RMS_HOA	76	1.201 ± 0.722	1.148 ± 0.546	-0.053 (-0.166, 0.061)	0.360
COMA	76	1.063 ± 0.721	0.896 ± 0.547	-0.167 (-0.274, -0.060)	0.003
TREFOIL	76	0.298 ± 0.202	0.352 ± 0.250	0.054 (-0.007, 0.115)	0.084
ASTIG_D	76	-5.85 ± 2.997	-3.19 ± 2.088	2.660 (2.049, 3.271)	<0.001
ASTIG.X	76	81.21 ± 64.12	73.01 ± 59.81	-8.20 (-23.9, 7.466)	0.300
COMA_X	76	56.50 ± 21.88	56.08 ± 23.46	-0.421 (-4.52, 3.674)	0.838
J45	76	0.032 ± 2.208	0.184 ± 1.302	0.152 (-0.270, 0.573)	0.476
J180	76	1.684 ± 1.778	0.703 ± 1.199	-0.98 (-1.36, -0.60)	<0.001
KMAX	76	56.81 ± 6.409	55.13 ± 5.813	-1.68 (-2.25, -1.10)	<0.001
VAHOAAANT	76	0.046 ± 0.028	0.058 ± 0.039	0.012 (0.006, 0.019)	0.001
VSHOAAANT	76	0.078 ± 0.061	0.074 ± 0.054	-0.005 (-0.017, 0.008)	0.463
R_SPHERE	76	6.651 ± 0.669	6.927 ± 0.641	0.276 (0.212, 0.339)	<0.001
R_CON	76	6.508 ± 0.755	6.672 ± 0.746	0.164 (0.080, 0.249)	<0.001
ASPH_CON	76	-1.23 ± 1.007	-1.86 ± 1.233	-0.63 (-0.87, -0.387)	<0.001
R_BICON_H	76	6.689 ± 0.761	6.727 ± 0.743	0.037 (-0.067, 0.142)	0.476
R_BICON_V	76	6.349 ± 0.829	6.624 ± 0.796	0.275 (0.174, 0.377)	<0.001
AS_BICON_H	76	-1.36 ± 0.928	-2.09 ± 1.375	-0.73 (-0.99, -0.461)	<0.001
AS_BICON_V	76	-1.10 ± 1.429	-1.63 ± 1.730	-0.54 (-0.90, -0.166)	0.005
R_AST_M	76	6.888 ± 0.848	6.853 ± 0.793	-0.034 (-0.148, 0.079)	0.547
AS_AST_M	75	-0.94 ± 1.410	-1.65 ± 1.481	-0.71 (-1.13, -0.299)	0.001
R_PAST_M	76	6.178 ± 0.734	6.514 ± 0.770	0.336 (0.234, 0.437)	<0.001
AS_PAST_M	76	-1.42 ± 1.132	-2.03 ± 1.723	-0.61 (-1.00, -0.226)	0.002
R_COM_M	76	6.547 ± 0.798	6.696 ± 0.736	0.150 (0.039, 0.261)	0.009
AS_COM_M	76	-1.10 ± 1.365	-1.81 ± 1.549	-0.71 (-1.04, -0.389)	<0.001
R_PECOM_M	76	6.501 ± 0.836	6.649 ± 0.804	0.148 (0.042, 0.255)	0.007
AS_PECOM_M	76	-1.27 ± 1.258	-1.99 ± 1.518	-0.72 (-1.07, -0.380)	<0.001
R_INC_M	76	6.369 ± 0.827	6.632 ± 0.808	0.263 (0.154, 0.371)	<0.001
AS_INC_M	76	-1.12 ± 1.419	-1.61 ± 1.864	-0.486 (-0.93, -0.040)	0.033
R_PEINC_M	76	6.673 ± 0.775	6.715 ± 0.741	0.042 (-0.063, 0.148)	0.427
AS_PEINC_M	76	-1.28 ± 1.029	-2.02 ± 1.431	-0.75 (-1.04, -0.449)	<0.001
RMS	76	0.004 ± 0.002	0.003 ± 0.002	-0.000 (-0.001, 0.000)	0.069
VOLUME	71	6.199 ± 0.534	6.261 ± 0.452	0.062 (0.002, 0.121)	0.042
THIN_X	70	0.443 ± 1.709	0.358 ± 1.621	-0.085 (-0.351, 0.181)	0.527
THIN_Y	70	-0.302 ± 0.951	-0.56 ± 1.021	-0.254 (-0.52, 0.014)	0.063
SphE_pre	72	-6.01 ± 4.609	-4.05 ± 3.580	1.957 (1.194, 2.719)	<0.001
BCVA_pre	72	0.594 ± 0.208	0.703 ± 0.212	0.109 (0.062, 0.156)	<0.001

6mm_I20_I20 ANTERIOR

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	22	-5.85 ± 2.125	-1.64 ± 1.435	4.216 (3.143, 5.289)	<0.001
RMS_HOA	24	0.840 ± 0.403	0.976 ± 0.429	0.136 (-0.021, 0.293)	0.087
COMA	24	0.695 ± 0.376	0.654 ± 0.406	-0.041 (-0.184, 0.103)	0.561
TREFOIL	24	0.243 ± 0.201	0.395 ± 0.276	0.152 (0.048, 0.257)	0.006
ASTIG_D	24	-7.86 ± 2.601	-3.03 ± 1.644	4.834 (4.075, 5.592)	<0.001
ASTIG.X	24	96.62 ± 75.30	77.96 ± 59.67	-18.7 (-63.7, 26.32)	0.400
COMA_X	24	44.88 ± 19.35	43.50 ± 22.38	-1.38 (-10.3, 7.527)	0.752
J45	24	-0.165 ± 2.288	0.007 ± 1.132	0.172 (-0.72, 1.063)	0.692
J180	24	3.180 ± 1.410	0.723 ± 1.113	-2.46 (-3.14, -1.78)	<0.001
KMAX	24	56.79 ± 5.601	54.88 ± 5.877	-1.91 (-2.52, -1.31)	<0.001
VAHOAANT	24	0.036 ± 0.013	0.058 ± 0.023	0.022 (0.014, 0.030)	<0.001
VSHOAANT	24	0.105 ± 0.083	0.079 ± 0.047	-0.026 (-0.052, -0.000)	0.049
R_SPHERE	24	6.601 ± 0.605	6.766 ± 0.620	0.165 (0.109, 0.221)	<0.001
R_CON	24	6.494 ± 0.623	6.502 ± 0.611	0.008 (-0.072, 0.088)	0.837
ASPH_CON	24	-1.13 ± 0.807	-1.88 ± 0.998	-0.75 (-1.04, -0.465)	<0.001
R_BICON_H	24	6.887 ± 0.654	6.546 ± 0.623	-0.341 (-0.462, -0.219)	<0.001
R_BICON_V	24	6.142 ± 0.653	6.465 ± 0.629	0.322 (0.200, 0.445)	<0.001
AS_BICON_H	24	-0.99 ± 0.740	-1.97 ± 1.114	-0.97 (-1.43, -0.52)	<0.001
AS_BICON_V	24	-1.29 ± 1.146	-1.78 ± 1.330	-0.488 (-0.87, -0.105)	0.015
R_AST_M	24	7.003 ± 0.683	6.647 ± 0.622	-0.356 (-0.465, -0.247)	<0.001
AS_AST_M	24	-0.73 ± 0.857	-1.63 ± 1.289	-0.90 (-1.39, -0.416)	0.001
R_PAST_M	24	6.053 ± 0.626	6.379 ± 0.635	0.326 (0.194, 0.458)	<0.001
AS_PAST_M	24	-1.46 ± 1.107	-2.13 ± 1.341	-0.67 (-1.09, -0.250)	0.003
R_COM_M	24	6.500 ± 0.648	6.552 ± 0.602	0.053 (-0.097, 0.202)	0.475
AS_COM_M	24	-1.14 ± 0.997	-1.78 ± 1.230	-0.64 (-0.98, -0.291)	0.001
R_PECOM_M	24	6.501 ± 0.733	6.471 ± 0.639	-0.030 (-0.193, 0.133)	0.709
AS_PECOM_M	24	-1.14 ± 0.980	-2.12 ± 1.190	-0.97 (-1.37, -0.58)	<0.001
R_INC_M	24	6.143 ± 0.666	6.477 ± 0.623	0.334 (0.203, 0.464)	<0.001
AS_INC_M	24	-1.31 ± 1.179	-1.69 ± 1.223	-0.379 (-0.81, 0.048)	0.080
R_PEINC_M	24	6.883 ± 0.647	6.532 ± 0.612	-0.351 (-0.475, -0.228)	<0.001
AS_PEINC_M	24	-0.92 ± 0.797	-1.90 ± 1.190	-0.99 (-1.48, -0.492)	<0.001
RMS	24	0.002 ± 0.001	0.003 ± 0.001	0.000 (0.000, 0.001)	0.005
VOLUME	24	6.256 ± 0.662	6.273 ± 0.558	0.017 (-0.084, 0.118)	0.737
THIN_X	23	0.818 ± 1.644	0.869 ± 1.315	0.051 (-0.429, 0.530)	0.829
THIN_Y	23	-0.318 ± 0.853	-0.460 ± 1.222	-0.143 (-0.61, 0.323)	0.531
SphE_pre	22	-7.69 ± 5.889	-5.14 ± 4.073	2.551 (0.632, 4.470)	0.012
BCVA.pre	22	0.627 ± 0.145	0.632 ± 0.170	0.005 (-0.073, 0.083)	0.905

6mm_120_120 CORNEA

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	0				
RMS_HOA	24	0.845 ± 0.544	0.930 ± 0.479	0.085 (-0.055, 0.226)	0.221
COMA	24	0.634 ± 0.388	0.584 ± 0.323	-0.050 (-0.190, 0.090)	0.468
TREFOIL	24	0.211 ± 0.166	0.388 ± 0.266	0.178 (0.068, 0.288)	0.003
ASTIG_D	24	-6.520 ± 2.207	-2.730 ± 1.532	3.788 (3.101, 4.476)	<0.001
ASTIG.X	24	96.04 ± 75.41	84.83 ± 60.20	-11.20 (-54.90, 32.50)	0.601
COMA_X	24	51.42 ± 19.04	48.50 ± 19.81	-2.920 (-12.70, 6.835)	0.542
J45	24	-0.167 ± 1.864	0.045 ± 1.002	0.212 (-0.479, 0.904)	0.532
J180	24	2.618 ± 1.169	0.689 ± 1.016	-1.930 (-2.510, -1.340)	<0.001
KMAX	0				
VAHOAANT	24	0.042 ± 0.016	0.064 ± 0.028	0.021 (0.014, 0.029)	<0.001
VSHOAANT	24	0.122 ± 0.106	0.078 ± 0.041	-0.043 (-0.077, -0.010)	0.014
R_SPHERE	24	4.975 ± 0.651	4.957 ± 0.673	-0.018 (-0.061, 0.024)	0.381
R_CON	24	4.798 ± 0.782	4.706 ± 0.810	-0.091 (-0.153, -0.030)	0.005
ASPH_CON	24	-1.310 ± 0.813	-1.310 ± 0.839	0.000 (-0.198, 0.199)	0.999
R_BICON_H	24	5.267 ± 0.882	4.848 ± 0.688	-0.419 (-0.620, -0.219)	<0.001
R_BICON_V	24	4.419 ± 0.797	4.710 ± 0.830	0.291 (0.161, 0.421)	<0.001
AS_BICON_H	24	-1.080 ± 0.833	-0.830 ± 1.230	0.248 (-0.279, 0.776)	0.340
AS_BICON_V	24	-1.430 ± 1.211	-1.270 ± 1.471	0.155 (-0.235, 0.544)	0.420
R_AST_M	24	5.390 ± 0.927	4.849 ± 0.841	-0.540 (-0.700, -0.385)	<0.001
AS_AST_M	24	-0.660 ± 1.110	-1.120 ± 1.328	-0.458 (-1.050, 0.138)	0.126
R_PAST_M	24	4.323 ± 0.738	4.604 ± 0.853	0.281 (0.170, 0.393)	<0.001
AS_PAST_M	24	-1.630 ± 0.944	-1.530 ± 1.361	0.106 (-0.241, 0.453)	0.535
R_COM_M	24	4.816 ± 0.780	4.727 ± 0.781	-0.089 (-0.232, 0.053)	0.207
AS_COM_M	24	-1.350 ± 0.961	-1.580 ± 1.220	-0.230 (-0.610, 0.151)	0.225
R_PECOM_M	24	4.815 ± 0.948	4.715 ± 0.889	-0.100 (-0.280, 0.080)	0.262
AS_PECOM_M	24	-1.280 ± 1.243	-1.150 ± 1.219	0.128 (-0.193, 0.449)	0.418
R_INC_M	24	4.419 ± 0.808	4.658 ± 0.868	0.239 (0.116, 0.362)	0.001
AS_INC_M	24	-1.430 ± 1.242	-1.400 ± 1.306	0.021 (-0.366, 0.409)	0.910
R_PEINC_M	24	5.246 ± 0.882	4.777 ± 0.798	-0.469 (-0.630, -0.306)	<0.001
AS_PEINC_M	24	-0.990 ± 1.008	-0.870 ± 1.128	0.114 (-0.323, 0.550)	0.595
RMS	24	0.005 ± 0.002	0.006 ± 0.003	0.001 (0.000, 0.002)	0.018
VOLUME	24	6.256 ± 0.662	6.273 ± 0.558	0.017 (-0.084, 0.118)	0.737
THIN_X	23	0.818 ± 1.644	0.869 ± 1.315	0.051 (-0.429, 0.530)	0.829
THIN_Y	23	-0.318 ± 0.853	-0.460 ± 1.222	-0.143 (-0.610, 0.323)	0.531
SphE_pre	22	-7.690 ± 5.889	-5.140 ± 4.073	2.551 (0.632, 4.470)	0.012
BCVA_pre	22	0.627 ± 0.145	0.632 ± 0.170	0.005 (-0.073, 0.083)	0.905

2. DESCRIPCIÓN Y CAMBIO DEL COMA EN LOS PACIENTES CON DESPLAZAMIENTO HACIA INFERIOR DE LOS SEGMENTOS

Valores pre: 1.052 ± 0.265
 Valores post: 0.735 ± 0.406
 Cambio: $0.317 (0.021, 0.613)$
 $P = 0.039$

6mm_150+90 ANTERIOR

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	12	-6.48 ± 1.866	-2.10 ± 1.424	4.375 (3.093, 5.657)	<0.001
RMS_HOA	12	1.789 ± 1.233	1.554 ± 0.616	-0.235 (-0.740, 0.267)	0.324
COMA	12	1.677 ± 1.227	1.317 ± 0.631	-0.360 (-0.860, 0.144)	0.144
TREFOIL	12	0.277 ± 0.164	0.391 ± 0.267	0.114 (-0.099, 0.327)	0.264
ASTIG_D	12	-6.500 ± 3.100	-3.730 ± 3.077	2.766 (0.617, 4.915)	0.016
ASTIG.X	12	80.08 ± 53.97	75.33 ± 56.74	-4.750 (-37.20, 27.74)	0.754
COMA_X	12	59.83 ± 21.96	61.58 ± 25.94	1.750 (-6.380, 9.880)	0.645
J45	12	0.412 ± 3.369	0.837 ± 1.808	0.425 (-1.450, 2.300)	0.628
J180	12	0.731 ± 1.341	0.670 ± 1.282	-0.061 (-1.160, 1.034)	0.904
KMAX	12	58.50 ± 7.663	56.18 ± 5.940	-2.320 (-4.140, -0.499)	0.017
VAHOAANT	12	0.047 ± 0.052	0.054 ± 0.066	0.007 (-0.004, 0.018)	0.198
VSHOAANT	12	0.058 ± 0.053	0.063 ± 0.084	0.005 (-0.017, 0.028)	0.614
R_SPHERE	12	6.578 ± 0.667	6.911 ± 0.465	0.333 (-0.008, 0.674)	0.055
R_CON	12	6.364 ± 0.829	6.604 ± 0.605	0.240 (-0.126, 0.605)	0.177
ASPH_CON	12	-1.750 ± 1.048	-2.340 ± 1.478	-0.580 (-1.25, 0.082)	0.080
R_BICON_H	12	6.431 ± 0.814	6.692 ± 0.691	0.261 (-0.127, 0.649)	0.166
R_BICON_V	12	6.303 ± 0.882	6.521 ± 0.608	0.218 (-0.195, 0.632)	0.270
AS_BICON_H	12	-1.930 ± 1.131	-2.570 ± 1.853	-0.640 (-1.400, 0.122)	0.092
AS_BICON_V	12	-1.600 ± 1.327	-2.100 ± 1.903	-0.500 (-1.460, 0.454)	0.272
R_AST_M	12	6.769 ± 0.969	6.789 ± 0.721	0.020 (-0.431, 0.472)	0.923
AS_AST_M	11	-1.550 ± 2.040	-2.070 ± 1.997	-0.530 (-2.940, 1.893)	0.639
R_PAST_M	12	6.003 ± 0.807	6.460 ± 0.624	0.457 (0.075, 0.839)	0.023
AS_PAST_M	12	-1.860 ± 1.032	-2.600 ± 1.767	-0.740 (-1.810, 0.340)	0.160
R_COM_M	12	6.348 ± 0.845	6.575 ± 0.585	0.227 (-0.270, 0.725)	0.336
AS_COM_M	12	-2.050 ± 1.417	-2.510 ± 1.914	-0.463 (-1.420, 0.496)	0.311
R_PECOM_M	12	6.442 ± 1.022	6.604 ± 0.730	0.162 (-0.214, 0.539)	0.362
AS_PECOM_M	12	-1.210 ± 1.632	-2.060 ± 1.731	-0.850 (-1.970, 0.268)	0.122
R_INC_M	12	6.325 ± 0.848	6.517 ± 0.654	0.191 (-0.262, 0.645)	0.373
AS_INC_M	12	-1.340 ± 1.629	-2.300 ± 2.127	-0.960 (-2.450, 0.530)	0.184
R_PEINC_M	12	6.466 ± 0.915	6.680 ± 0.693	0.214 (-0.151, 0.579)	0.224
AS_PEINC_M	12	-1.870 ± 1.429	-2.600 ± 1.711	-0.730 (-1.430, -0.030)	0.042
RMS	12	0.005 ± 0.003	0.004 ± 0.002	-0.001 (-0.002, 0.001)	0.229
VOLUME	12	6.088 ± 0.469	6.132 ± 0.316	0.044 (-0.119, 0.206)	0.568
THIN_X	12	0.144 ± 1.853	-0.226 ± 1.678	-0.370 (-1.340, 0.597)	0.418
THIN_Y	12	-0.051 ± 0.990	-0.428 ± 1.171	-0.377 (-1.050, 0.300)	0.246
SphE_pre	12	-4.950 ± 4.509	-2.820 ± 3.524	2.125 (0.197, 4.053)	0.034
BCVA.pre	12	0.408 ± 0.173	0.692 ± 0.215	0.283 (0.160, 0.407)	<0.001

6mm_150+90 CORNEA

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	0				
RMS_HOA	12	1.651 ± 1.203	1.323 ± 0.527	-0.328 (-0.870, 0.210)	0.206
COMA	12	1.521 ± 1.168	1.068 ± 0.535	-0.454 (-0.980, 0.069)	0.083
TREFOIL	12	0.254 ± 0.162	0.387 ± 0.256	0.133 (-0.077, 0.343)	0.190
ASTIG_D	12	-5.560 ± 2.600	-3.080 ± 2.619	2.476 (0.788, 4.164)	0.008
ASTIG.X	12	79.17 ± 52.52	75.17 ± 53.62	-4.000 (-35.90, 27.93)	0.788
COMA_X	12	63.00 ± 20.35	64.25 ± 24.06	1.250 (-6.690, 9.191)	0.736
J45	12	0.518 ± 2.994	0.841 ± 1.586	0.323 (-1.320, 1.967)	0.674
J180	12	0.566 ± 1.161	0.398 ± 0.918	-0.167 (-1.090, 0.756)	0.698
KMAX	0				
VAHOAANT	12	0.053 ± 0.054	0.069 ± 0.092	0.017 (-0.011, 0.044)	0.206
VSHOAANT	12	0.069 ± 0.058	0.074 ± 0.099	0.005 (-0.026, 0.037)	0.722
R_SPHERE	12	5.188 ± 1.040	5.309 ± 0.746	0.121 (-0.184, 0.426)	0.403
R_CON	12	4.933 ± 1.226	5.088 ± 0.975	0.154 (-0.174, 0.483)	0.323
ASPH_CON	12	-1.700 ± 0.989	-1.420 ± 1.292	0.283 (-0.099, 0.665)	0.131
R_BICON_H	12	5.162 ± 1.173	5.320 ± 1.038	0.157 (-0.179, 0.494)	0.326
R_BICON_V	12	4.732 ± 1.308	4.898 ± 1.021	0.166 (-0.206, 0.538)	0.347
AS_BICON_H	12	-1.750 ± 1.172	-1.490 ± 1.910	0.264 (-0.394, 0.922)	0.396
AS_BICON_V	12	-1.670 ± 1.086	-1.300 ± 1.444	0.370 (-0.270, 1.010)	0.230
R_AST_M	12	5.367 ± 1.414	5.288 ± 1.125	-0.079 (-0.550, 0.394)	0.721
AS_AST_M	12	-1.380 ± 2.176	-0.960 ± 1.937	0.415 (-0.640, 1.470)	0.406
R_PAST_M	12	4.598 ± 1.235	4.963 ± 1.008	0.365 (-0.035, 0.765)	0.070
AS_PAST_M	12	-1.740 ± 0.990	-1.500 ± 1.551	0.231 (-0.700, 1.158)	0.595
R_COM_M	12	4.953 ± 1.137	5.058 ± 0.841	0.105 (-0.289, 0.500)	0.569
AS_COM_M	12	-1.900 ± 1.242	-2.090 ± 1.669	-0.198 (-0.850, 0.452)	0.516
R_PECOM_M	12	5.021 ± 1.571	5.132 ± 1.218	0.111 (-0.288, 0.511)	0.552
AS_PECOM_M	12	-1.260 ± 2.059	-0.910 ± 1.843	0.344 (-0.640, 1.332)	0.459
R_INC_M	12	4.749 ± 1.252	4.859 ± 1.037	0.111 (-0.263, 0.484)	0.528
AS_INC_M	12	-1.570 ± 1.140	-1.650 ± 1.710	-0.076 (-0.920, 0.769)	0.846
R_PEINC_M	12	5.203 ± 1.329	5.368 ± 1.070	0.165 (-0.152, 0.482)	0.277
AS_PEINC_M	12	-1.700 ± 1.820	-1.410 ± 2.034	0.294 (-0.359, 0.948)	0.343
RMS	12	0.010 ± 0.007	0.009 ± 0.004	-0.001 (-0.003, 0.002)	0.549
VOLUME	12	6.082 ± 0.465	6.125 ± 0.312	0.044 (-0.119, 0.206)	0.568
THIN_X	12	0.118 ± 1.835	-0.252 ± 1.652	-0.370 (-1.340, 0.597)	0.418
THIN_Y	12	-0.072 ± 1.025	-0.449 ± 1.193	-0.377 (-1.050, 0.300)	0.246
SphE_pre	12	-4.950 ± 4.509	-2.820 ± 3.524	2.125 (0.197, 4.053)	0.034
BCVA_pre	12	0.408 ± 0.173	0.692 ± 0.215	0.283 (0.160, 0.407)	<0.001

6mm_150 ANTERIOR

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	21	-3.32 ± 1.007	-1.51 ± 1.218	1.810 (1.174, 2.445)	<0.001
RMS_HOA	26	1.145 ± 0.491	0.948 ± 0.405	-0.198 (-0.342, -0.053)	0.010
COMA	26	1.029 ± 0.504	0.796 ± 0.446	-0.233 (-0.372, -0.095)	0.002
TREFOIL	26	0.315 ± 0.160	0.236 ± 0.093	-0.080 (-0.151, -0.008)	0.031
ASTIG_D	26	-4.630 ± 2.605	-2.840 ± 2.078	1.792 (1.118, 2.466)	<0.001
ASTIG_X	26	86.27 ± 57.42	79.42 ± 64.07	-6.850 (-25.30, 11.60)	0.452
COMA_X	26	66.77 ± 16.82	64.77 ± 16.24	-2.000 (-9.270, 5.269)	0.576
J45	26	-0.059 ± 1.931	0.041 ± 1.149	0.100 (-0.404, 0.604)	0.686
J180	26	0.883 ± 1.655	0.728 ± 1.143	-0.155 (-0.540, 0.235)	0.422
KMAX	26	54.55 ± 4.990	53.16 ± 4.041	-1.390 (-2.480, -0.295)	0.015
VAHOAANT	26	0.053 ± 0.022	0.069 ± 0.041	0.016 (-0.000, 0.031)	0.052
VSHOAANT	26	0.071 ± 0.034	0.086 ± 0.052	0.015 (-0.006, 0.036)	0.154
R_SPHERE	26	6.835 ± 0.630	7.128 ± 0.605	0.293 (0.200, 0.387)	<0.001
R_CON	26	6.721 ± 0.724	6.959 ± 0.680	0.238 (0.111, 0.365)	0.001
ASPH_CON	26	-0.990 ± 1.019	-1.330 ± 0.915	-0.344 (-0.660, -0.027)	0.035
R_BICON_H	26	6.782 ± 0.690	7.028 ± 0.683	0.246 (0.122, 0.369)	<0.001
R_BICON_V	26	6.674 ± 0.828	6.892 ± 0.736	0.218 (0.059, 0.377)	0.009
AS_BICON_H	26	-1.270 ± 0.845	-1.570 ± 1.213	-0.298 (-0.740, 0.139)	0.172
AS_BICON_V	26	-0.680 ± 1.491	-1.120 ± 1.578	-0.443 (-1.060, 0.171)	0.150
R_AST_M	26	7.038 ± 0.847	7.181 ± 0.749	0.144 (-0.035, 0.322)	0.110
AS_AST_M	26	-0.660 ± 1.581	-1.120 ± 1.232	-0.469 (-1.050, 0.108)	0.107
R_PAST_M	26	6.447 ± 0.671	6.752 ± 0.673	0.305 (0.182, 0.427)	<0.001
AS_PAST_M	26	-1.170 ± 0.916	-1.520 ± 1.328	-0.343 (-0.840, 0.151)	0.165
R_COM_M	26	6.786 ± 0.819	6.953 ± 0.683	0.167 (-0.004, 0.338)	0.055
AS_COM_M	26	-0.780 ± 1.481	-1.360 ± 1.127	-0.570 (-1.100, -0.043)	0.035
R_PECOM_M	26	6.692 ± 0.765	6.960 ± 0.753	0.268 (0.116, 0.419)	0.001
AS_PECOM_M	26	-1.080 ± 1.140	-1.440 ± 1.414	-0.365 (-0.840, 0.112)	0.127
R_INC_M	26	6.703 ± 0.828	6.903 ± 0.746	0.199 (0.023, 0.376)	0.028
AS_INC_M	26	-0.780 ± 1.425	-0.950 ± 1.767	-0.170 (-0.980, 0.639)	0.670
R_PEINC_M	26	6.740 ± 0.692	7.013 ± 0.682	0.273 (0.152, 0.393)	<0.001
AS_PEINC_M	26	-1.210 ± 0.919	-1.510 ± 1.088	-0.301 (-0.690, 0.091)	0.127
RMS	26	0.004 ± 0.002	0.003 ± 0.001	-0.001 (-0.001, -0.000)	0.002
VOLUME	24	6.153 ± 0.509	6.255 ± 0.438	0.102 (-0.013, 0.217)	0.079
THIN_X	24	0.297 ± 1.688	0.282 ± 1.743	-0.015 (-0.500, 0.471)	0.951
THIN_Y	24	-0.590 ± 0.962	-0.720 ± 0.759	-0.130 (-0.660, 0.402)	0.617
SphE_pre	24	-5.020 ± 3.333	-3.890 ± 3.309	1.130 (0.130, 2.130)	0.028
BCVA_pre	24	0.669 ± 0.202	0.787 ± 0.170	0.119 (0.051, 0.186)	0.001

6mm_150 CORNEA

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	0				
RMS_HOA	26	1.167 ± 0.822	0.849 ± 0.463	-0.318 (-0.64, 0.001)	0.051
COMA	26	0.980 ± 0.588	0.657 ± 0.377	-0.323 (-0.54, -0.103)	0.006
TREFOIL	26	0.301 ± 0.200	0.228 ± 0.111	-0.073 (-0.162, 0.017)	0.106
ASTIG_D	26	-3.990 ± 2.134	-2.360 ± 1.646	1.635 (0.986, 2.284)	<0.001
ASTIG.X	26	86.04 ± 56.91	91.88 ± 62.68	5.846 (-13.9, 25.61)	0.548
COMA_X	26	68.50 ± 15.08	64.58 ± 20.36	-3.92 (-11.3, 3.421)	0.282
J45	25	0.040 ± 1.682	0.123 ± 1.014	0.083 (-0.386, 0.552)	0.719
J180	25	0.782 ± 1.374	0.518 ± 0.931	-0.264 (-0.64, 0.114)	0.162
KMAX	0				
VAHOAANT	26	0.058 ± 0.025	0.079 ± 0.041	0.021 (0.005, 0.036)	0.012
VSHOAANT	26	0.080 ± 0.047	0.103 ± 0.071	0.023 (-0.006, 0.052)	0.117
R_SPHERE	26	5.345 ± 0.598	5.511 ± 0.577	0.166 (0.059, 0.273)	0.004
R_CON	26	5.255 ± 0.800	5.413 ± 0.722	0.157 (0.007, 0.308)	0.041
ASPH_CON	26	-0.810 ± 1.410	-0.95 ± 1.219	-0.140 (-0.472, 0.191)	0.391
R_BICON_H	26	5.413 ± 0.770	5.686 ± 0.864	0.273 (0.104, 0.442)	0.003
R_BICON_V	26	5.138 ± 0.937	5.205 ± 0.780	0.067 (-0.151, 0.285)	0.531
AS_BICON_H	26	-1.080 ± 1.144	-0.77 ± 1.824	0.309 (-0.219, 0.836)	0.239
AS_BICON_V	26	-0.467 ± 1.856	-0.90 ± 1.594	-0.428 (-1.04, 0.187)	0.164
R_AST_M	26	5.642 ± 1.020	5.765 ± 0.977	0.123 (-0.083, 0.330)	0.229
AS_AST_M	26	-0.305 ± 2.033	-0.173 ± 2.097	0.132 (-0.52, 0.785)	0.680
R_PAST_M	26	4.953 ± 0.742	5.143 ± 0.704	0.190 (0.007, 0.373)	0.042
AS_PAST_M	26	-1.050 ± 1.387	-1.35 ± 1.463	-0.297 (-0.81, 0.216)	0.244
R_COM_M	26	5.338 ± 0.925	5.306 ± 0.780	-0.032 (-0.295, 0.231)	0.802
AS_COM_M	26	-0.570 ± 1.950	-1.22 ± 1.534	-0.65 (-1.40, 0.107)	0.089
R_PECOM_M	26	5.247 ± 0.950	5.584 ± 0.983	0.337 (0.167, 0.506)	<0.001
AS_PECOM_M	26	-0.810 ± 1.732	-0.456 ± 2.289	0.359 (-0.141, 0.859)	0.152
R_INC_M	26	5.178 ± 0.913	5.260 ± 0.795	0.083 (-0.153, 0.318)	0.477
AS_INC_M	26	-0.600 ± 1.794	-0.64 ± 1.695	-0.042 (-0.77, 0.685)	0.905
R_PEINC_M	26	5.358 ± 0.823	5.642 ± 0.889	0.284 (0.134, 0.434)	0.001
AS_PEINC_M	26	-0.960 ± 1.419	-0.72 ± 1.972	0.249 (-0.281, 0.779)	0.342
RMS	26	0.007 ± 0.003	0.008 ± 0.002	0.001 (-0.000, 0.001)	0.141
VOLUME	24	6.153 ± 0.509	6.255 ± 0.438	0.102 (-0.013, 0.217)	0.079
THIN_X	24	0.297 ± 1.688	0.282 ± 1.743	-0.015 (-0.50, 0.471)	0.951
THIN_Y	24	-0.590 ± 0.962	-0.72 ± 0.759	-0.130 (-0.66, 0.402)	0.617
SphE_pre	24	-5.020 ± 3.333	-3.89 ± 3.309	1.130 (0.130, 2.130)	0.028
BCVA_pre	24	0.669 ± 0.202	0.787 ± 0.170	0.119 (0.051, 0.186)	0.001

6mm_210 ANTERIOR

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	11	-3.30 ± 2.395	-2.66 ± 2.319	0.636 (-1.23, 2.506)	0.466
RMS_HOA	14	1.416 ± 0.595	1.467 ± 0.601	0.051 (-0.241, 0.342)	0.713
COMA	14	1.231 ± 0.594	1.138 ± 0.601	-0.093 (-0.367, 0.180)	0.474
TREFOIL	14	0.377 ± 0.281	0.459 ± 0.322	0.082 (-0.097, 0.261)	0.339
ASTIG_D	14	-4.10 ± 2.137	-3.65 ± 1.808	0.455 (-0.84, 1.749)	0.461
ASTIG_X	14	46.36 ± 55.51	50.64 ± 55.23	4.286 (-7.52, 16.10)	0.447
COMA_X	14	54.50 ± 25.93	56.79 ± 27.23	2.286 (-7.48, 12.05)	0.622
J45	14	0.215 ± 1.354	0.193 ± 1.309	-0.022 (-0.68, 0.637)	0.943
J180	14	1.424 ± 1.267	0.650 ± 1.480	-0.77 (-1.34, -0.208)	0.011
KMAX	14	59.59 ± 7.922	58.34 ± 7.253	-1.25 (-3.15, 0.648)	0.178
VAHOAANT	14	0.047 ± 0.025	0.042 ± 0.016	-0.005 (-0.022, 0.011)	0.484
VSHOAANT	14	0.063 ± 0.050	0.050 ± 0.020	-0.013 (-0.039, 0.013)	0.299
R_SPHERE	14	6.460 ± 0.825	6.843 ± 0.815	0.383 (0.276, 0.491)	<0.001
R_CON	14	6.260 ± 0.916	6.491 ± 1.047	0.231 (-0.022, 0.484)	0.071
ASPH_CON	14	-1.42 ± 1.157	-2.41 ± 1.567	-0.99 (-2.02, 0.047)	0.060
R_BICON_H	14	6.399 ± 0.933	6.506 ± 0.950	0.107 (-0.121, 0.335)	0.329
R_BICON_V	14	6.138 ± 0.946	6.488 ± 1.177	0.350 (0.030, 0.671)	0.035
AS_BICON_H	14	-1.69 ± 0.928	-2.85 ± 1.246	-1.16 (-1.88, -0.448)	0.004
AS_BICON_V	14	-1.12 ± 1.743	-1.94 ± 2.326	-0.82 (-2.36, 0.725)	0.273
R_AST_M	14	6.514 ± 0.958	6.653 ± 1.039	0.139 (-0.129, 0.407)	0.282
AS_AST_M	14	-1.33 ± 1.131	-2.32 ± 1.543	-0.99 (-1.78, -0.193)	0.019
R_PAST_M	14	6.043 ± 0.881	6.348 ± 1.152	0.305 (-0.091, 0.700)	0.120
AS_PAST_M	14	-1.43 ± 1.549	-2.34 ± 2.640	-0.91 (-2.66, 0.840)	0.281
R_COM_M	14	6.354 ± 0.920	6.571 ± 1.048	0.217 (-0.071, 0.505)	0.127
AS_COM_M	14	-0.77 ± 1.386	-2.09 ± 2.162	-1.32 (-2.56, -0.076)	0.039
R_PECOM_M	14	6.196 ± 0.948	6.416 ± 1.075	0.220 (-0.110, 0.550)	0.174
AS_PECOM_M	14	-1.89 ± 1.471	-2.74 ± 1.777	-0.86 (-2.25, 0.541)	0.208
R_INC_M	14	6.172 ± 0.933	6.491 ± 1.193	0.320 (-0.004, 0.643)	0.052
AS_INC_M	14	-1.27 ± 1.623	-2.12 ± 2.443	-0.85 (-2.40, 0.695)	0.256
R_PEINC_M	14	6.365 ± 0.928	6.508 ± 0.960	0.143 (-0.118, 0.404)	0.258
AS_PEINC_M	14	-1.51 ± 0.999	-2.68 ± 1.792	-1.17 (-2.29, -0.049)	0.042
RMS	14	0.004 ± 0.002	0.004 ± 0.002	-0.000 (-0.001, 0.001)	0.636
VOLUME	11	6.297 ± 0.334	6.389 ± 0.353	0.091 (-0.067, 0.249)	0.227
THIN_X	11	0.305 ± 1.835	0.095 ± 1.772	-0.210 (-0.445, 0.024)	0.074
THIN_Y	11	0.080 ± 1.002	-0.54 ± 0.985	-0.62 (-1.30, 0.059)	0.069
SphE_pre	14	-5.96 ± 3.937	-3.67 ± 3.118	2.295 (0.710, 3.880)	0.008
BCVA_pre	14	0.575 ± 0.246	0.682 ± 0.293	0.107 (-0.013, 0.227)	0.076

6mm_210 CORNEA

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	0				
RMS_HOA	14	1.644 ± 1.227	1.204 ± 0.605	-0.441 (-0.98, 0.100)	0.102
COMA	14	1.203 ± 0.712	0.867 ± 0.476	-0.336 (-0.72, 0.043)	0.078
TREFOIL	14	0.390 ± 0.300	0.386 ± 0.305	-0.004 (-0.145, 0.137)	0.953
ASTIG_D	14	-3.70 ± 2.013	-3.18 ± 1.162	0.517 (-0.70, 1.730)	0.373
ASTIG.X	14	46.64 ± 54.70	49.64 ± 54.54	3.000 (-7.82, 13.82)	0.559
COMA_X	14	61.79 ± 24.15	57.43 ± 26.86	-4.36 (-11.4, 2.735)	0.207
J45	14	0.253 ± 1.248	0.214 ± 1.012	-0.039 (-0.67, 0.593)	0.897
J180	14	1.267 ± 1.155	0.522 ± 1.300	-0.75 (-1.19, -0.296)	0.003
KMAX	0				
VAHOAANT	14	0.056 ± 0.037	0.046 ± 0.019	-0.009 (-0.030, 0.011)	0.335
VSHOAANT	14	0.058 ± 0.031	0.057 ± 0.025	-0.001 (-0.014, 0.013)	0.903
R_SPHERE	14	4.894 ± 0.811	5.094 ± 0.814	0.200 (0.089, 0.311)	0.002
R_CON	14	4.607 ± 1.007	4.851 ± 1.028	0.244 (-0.034, 0.522)	0.080
ASPH_CON	14	-1.62 ± 0.969	-1.50 ± 1.215	0.122 (-0.74, 0.982)	0.764
R_BICON_H	14	4.867 ± 1.151	4.942 ± 0.965	0.075 (-0.238, 0.389)	0.613
R_BICON_V	14	4.389 ± 0.970	4.792 ± 1.169	0.404 (0.041, 0.766)	0.032
AS_BICON_H	14	-1.59 ± 1.427	-1.75 ± 1.263	-0.161 (-0.90, 0.579)	0.646
AS_BICON_V	14	-1.57 ± 1.063	-1.13 ± 2.070	0.437 (-0.94, 1.820)	0.506
R_AST_M	14	4.920 ± 1.231	4.971 ± 1.005	0.051 (-0.361, 0.463)	0.795
AS_AST_M	14	-1.38 ± 1.639	-1.65 ± 1.048	-0.271 (-1.30, 0.753)	0.577
R_PAST_M	14	4.365 ± 0.862	4.816 ± 1.272	0.451 (-0.028, 0.930)	0.063
AS_PAST_M	14	-1.64 ± 1.038	-1.09 ± 2.440	0.557 (-0.94, 2.053)	0.435
R_COM_M	14	4.575 ± 1.023	4.903 ± 1.045	0.328 (0.051, 0.605)	0.024
AS_COM_M	14	-1.35 ± 0.960	-1.27 ± 1.467	0.080 (-0.81, 0.969)	0.848
R_PECOM_M	14	4.711 ± 1.143	4.847 ± 1.097	0.136 (-0.280, 0.551)	0.493
AS_PECOM_M	14	-1.55 ± 1.590	-1.49 ± 2.073	0.053 (-1.36, 1.469)	0.937
R_INC_M	14	4.452 ± 0.939	4.833 ± 1.121	0.381 (0.051, 0.711)	0.027
AS_INC_M	14	-1.59 ± 1.234	-1.05 ± 2.179	0.535 (-0.79, 1.858)	0.398
R_PEINC_M	14	4.816 ± 1.157	4.926 ± 1.036	0.110 (-0.236, 0.456)	0.504
AS_PEINC_M	14	-1.52 ± 1.459	-1.47 ± 1.394	0.053 (-0.91, 1.015)	0.908
RMS	14	0.011 ± 0.006	0.012 ± 0.006	0.001 (-0.001, 0.002)	0.296
VOLUME	11	6.297 ± 0.334	6.389 ± 0.353	0.091 (-0.067, 0.249)	0.227
THIN_X	11	0.305 ± 1.835	0.095 ± 1.772	-0.210 (-0.445, 0.024)	0.074
THIN_Y	11	0.080 ± 1.002	-0.54 ± 0.985	-0.62 (-1.30, 0.059)	0.069
SphE_pre	14	-5.96 ± 3.937	-3.67 ± 3.118	2.295 (0.710, 3.880)	0.008
BCVA_pre	14	0.575 ± 0.246	0.682 ± 0.293	0.107 (-0.013, 0.227)	0.076

5mm_I60 ANTERIOR

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	11	-3.68 ± 1.031	-2.27 ± 1.398	1.409 (0.753, 2.065)	0.001
RMS_HOA	12	1.528 ± 0.549	1.190 ± 0.537	-0.338 (-0.56, -0.118)	0.006
COMA	12	1.358 ± 0.487	0.957 ± 0.527	-0.401 (-0.61, -0.194)	0.001
TREFOIL	12	0.362 ± 0.207	0.312 ± 0.209	-0.050 (-0.192, 0.093)	0.458
ASTIG_D	12	-6.23 ± 2.592	-4.10 ± 2.374	2.138 (1.000, 3.276)	0.002
ASTIG.X	12	58.58 ± 69.11	59.67 ± 70.97	1.083 (-5.95, 8.119)	0.741
COMA_X	12	50.67 ± 27.95	48.33 ± 31.69	-2.33 (-11.6, 6.883)	0.589
J45	12	0.843 ± 1.648	0.673 ± 1.097	-0.170 (-0.71, 0.374)	0.506
J180	12	2.355 ± 1.654	1.676 ± 1.106	-0.68 (-1.47, 0.114)	0.086
KMAX	12	58.60 ± 4.542	55.22 ± 4.439	-3.38 (-4.88, -1.88)	<0.001
VAHOAANT	12	0.035 ± 0.014	0.053 ± 0.023	0.018 (0.002, 0.033)	0.027
VSHOAANT	12	0.052 ± 0.031	0.060 ± 0.036	0.008 (-0.008, 0.023)	0.300
R_SPHERE	12	6.392 ± 0.327	6.844 ± 0.366	0.452 (0.270, 0.634)	<0.001
R_CON	12	6.035 ± 0.477	6.537 ± 0.570	0.502 (0.269, 0.735)	0.001
ASPH_CON	12	-2.54 ± 1.284	-2.22 ± 1.619	0.325 (-0.167, 0.816)	0.174
R_BICON_H	12	6.332 ± 0.404	6.774 ± 0.485	0.442 (0.259, 0.626)	<0.001
R_BICON_V	12	5.778 ± 0.590	6.328 ± 0.693	0.550 (0.185, 0.915)	0.007
AS_BICON_H	12	-2.32 ± 0.937	-1.93 ± 1.228	0.392 (-0.125, 0.910)	0.123
AS_BICON_V	12	-2.68 ± 1.602	-2.37 ± 2.570	0.313 (-0.82, 1.443)	0.554
R_AST_M	12	6.387 ± 0.410	6.795 ± 0.532	0.408 (0.171, 0.644)	0.003
AS_AST_M	12	-2.48 ± 0.944	-2.23 ± 1.567	0.248 (-0.63, 1.125)	0.547
R_PAST_M	12	5.714 ± 0.553	6.303 ± 0.667	0.589 (0.273, 0.905)	0.002
AS_PAST_M	12	-2.75 ± 1.630	-2.24 ± 2.486	0.515 (-0.55, 1.579)	0.310
R_COM_M	12	6.182 ± 0.500	6.698 ± 0.599	0.516 (0.294, 0.738)	<0.001
AS_COM_M	12	-2.39 ± 1.512	-1.48 ± 2.413	0.910 (-0.180, 2.000)	0.093
R_PECOM_M	12	5.927 ± 0.589	6.380 ± 0.621	0.453 (0.120, 0.787)	0.012
AS_PECOM_M	12	-2.53 ± 1.143	-2.85 ± 1.577	-0.327 (-1.12, 0.465)	0.383
R_INC_M	12	5.774 ± 0.612	6.284 ± 0.636	0.510 (0.187, 0.833)	0.005
AS_INC_M	12	-2.75 ± 1.754	-2.91 ± 2.308	-0.155 (-1.05, 0.745)	0.713
R_PEINC_M	12	6.305 ± 0.393	6.798 ± 0.551	0.494 (0.279, 0.708)	<0.001
AS_PEINC_M	12	-2.63 ± 0.927	-1.59 ± 1.959	1.036 (-0.059, 2.130)	0.061
RMS	12	0.004 ± 0.002	0.003 ± 0.001	-0.001 (-0.002, -0.000)	0.003
VOLUME	11	5.963 ± 0.421	6.196 ± 0.435	0.232 (0.143, 0.321)	<0.001
THIN_X	11	0.802 ± 1.790	0.799 ± 1.730	-0.002 (-0.141, 0.136)	0.973
THIN_Y	11	0.105 ± 0.744	0.611 ± 0.608	0.506 (0.269, 0.744)	0.001
SphE_pre	12	-4.52 ± 2.662	-4.25 ± 4.485	0.271 (-1.58, 2.122)	0.753
BCVA.pre	12	0.488 ± 0.216	0.633 ± 0.187	0.145 (0.003, 0.287)	0.046

5mm_160 CORNEA

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	5	-3.50 ± 0.500	-2.05 ± 1.204	1.450 (0.201, 2.699)	0.032
RMS_HOA	12	1.535 ± 0.638	1.016 ± 0.559	-0.52 (-0.72, -0.318)	<0.001
COMA	12	1.299 ± 0.503	0.765 ± 0.526	-0.53 (-0.76, -0.309)	<0.001
TREFOIL	12	0.295 ± 0.173	0.250 ± 0.142	-0.045 (-0.199, 0.109)	0.533
ASTIG_D	12	-5.26 ± 2.151	-3.13 ± 1.751	2.136 (1.113, 3.160)	0.001
ASTIG.X	12	58.00 ± 68.12	60.25 ± 70.13	2.250 (-5.13, 9.63)	0.516
COMA_X	12	54.50 ± 26.79	47.92 ± 31.73	-6.58 (-22.1, 8.962)	0.371
J45	12	0.647 ± 1.400	0.452 ± 0.754	-0.195 (-0.72, 0.331)	0.432
J180	12	1.969 ± 1.436	1.242 ± 0.978	-0.73 (-1.45, -0.004)	0.049
KMAX	0				
VAHOAANT	12	0.037 ± 0.020	0.064 ± 0.029	0.026 (0.012, 0.040)	0.002
VSHOAANT	12	0.059 ± 0.046	0.079 ± 0.048	0.019 (-0.004, 0.043)	0.094
R_SPHERE	12	4.827 ± 0.242	5.044 ± 0.382	0.217 (0.036, 0.398)	0.023
R_CON	12	4.471 ± 0.378	4.667 ± 0.544	0.195 (-0.009, 0.400)	0.059
ASPH_CON	12	-2.24 ± 0.978	-2.28 ± 1.014	-0.045 (-0.384, 0.295)	0.778
R_BICON_H	12	4.936 ± 0.499	5.044 ± 0.476	0.108 (0.007, 0.209)	0.039
R_BICON_V	12	4.110 ± 0.448	4.359 ± 0.655	0.249 (-0.125, 0.623)	0.171
AS_BICON_H	12	-1.96 ± 1.087	-1.96 ± 0.862	-0.004 (-0.419, 0.411)	0.983
AS_BICON_V	12	-2.36 ± 1.017	-2.41 ± 1.480	-0.052 (-0.76, 0.660)	0.876
R_AST_M	12	4.982 ± 0.425	5.115 ± 0.489	0.133 (-0.002, 0.269)	0.053
AS_AST_M	12	-2.12 ± 0.968	-1.92 ± 1.075	0.205 (-0.362, 0.772)	0.443
R_PAST_M	12	4.052 ± 0.436	4.312 ± 0.650	0.261 (-0.051, 0.572)	0.092
AS_PAST_M	12	-2.46 ± 0.950	-2.38 ± 1.351	0.081 (-0.56, 0.718)	0.786
R_COM_M	12	4.686 ± 0.515	4.844 ± 0.644	0.158 (-0.062, 0.378)	0.143
AS_COM_M	12	-1.97 ± 1.044	-1.77 ± 1.707	0.201 (-0.84, 1.243)	0.680
R_PECOM_M	12	4.365 ± 0.595	4.553 ± 0.663	0.188 (-0.139, 0.516)	0.232
AS_PECOM_M	12	-2.12 ± 1.344	-2.61 ± 1.029	-0.491 (-1.07, 0.090)	0.090
R_INC_M	12	4.101 ± 0.471	4.327 ± 0.618	0.227 (-0.118, 0.571)	0.176
AS_INC_M	12	-2.49 ± 1.045	-2.87 ± 1.173	-0.382 (-0.90, 0.141)	0.136
R_PEINC_M	12	4.897 ± 0.481	5.077 ± 0.531	0.180 (0.081, 0.279)	0.002
AS_PEINC_M	12	-2.38 ± 1.079	-1.56 ± 1.529	0.819 (0.045, 1.594)	0.040
RMS	12	0.010 ± 0.003	0.009 ± 0.003	-0.001 (-0.002, -0.000)	0.044
VOLUME	11	5.963 ± 0.421	6.196 ± 0.435	0.232 (0.143, 0.321)	<0.001
THIN_X	11	0.802 ± 1.790	0.799 ± 1.730	-0.002 (-0.141, 0.136)	0.973
THIN_Y	11	0.105 ± 0.744	0.611 ± 0.608	0.506 (0.269, 0.744)	0.001
SphE_pre	12	-4.52 ± 2.662	-4.25 ± 4.485	0.271 (-1.58, 2.122)	0.753
BCVA_pre	12	0.488 ± 0.216	0.633 ± 0.187	0.145 (0.003, 0.287)	0.046

5mm_I60+I60 ANTERIOR

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	5	-3.20 ± 2.683	-2.50 ± 2.000	0.700 (-2.13, 3.531)	0.530
RMS_HOA	12	1.184 ± 0.510	1.040 ± 0.414	-0.144 (-0.353, 0.065)	0.157
COMA	12	1.016 ± 0.589	0.750 ± 0.504	-0.266 (-0.463, -0.069)	0.013
TREFOIL	12	0.323 ± 0.191	0.343 ± 0.148	0.020 (-0.086, 0.126)	0.684
ASTIG_D	12	-7.18 ± 1.736	-3.79 ± 2.090	3.392 (1.662, 5.122)	0.001
ASTIG_X	12	46.25 ± 54.67	90.25 ± 67.81	44.00 (7.024, 80.98)	0.024
COMA_X	12	41.33 ± 30.00	51.25 ± 26.41	9.92 (-7.02, 26.85)	0.224
J45	12	1.282 ± 2.166	0.543 ± 1.367	-0.74 (-1.92, 0.444)	0.197
J180	12	2.002 ± 1.991	0.957 ± 1.349	-1.05 (-2.23, 0.139)	0.078
KMAX	12	59.03 ± 3.894	54.25 ± 5.225	-4.78 (-6.14, -3.42)	<0.001
VAHOAANT	12	0.040 ± 0.011	0.044 ± 0.012	0.005 (-0.004, 0.014)	0.283
VSHOAANT	12	0.063 ± 0.030	0.062 ± 0.023	-0.001 (-0.021, 0.020)	0.959
R_SPHERE	12	6.468 ± 0.535	7.106 ± 0.688	0.638 (0.475, 0.801)	<0.001
R_CON	12	6.290 ± 0.575	6.828 ± 0.731	0.539 (0.356, 0.721)	<0.001
ASPH_CON	12	-1.55 ± 0.860	-2.22 ± 2.080	-0.67 (-1.60, 0.250)	0.136
R_BICON_H	12	6.530 ± 0.664	7.041 ± 0.808	0.511 (0.207, 0.815)	0.004
R_BICON_V	12	6.093 ± 0.678	6.647 ± 0.710	0.555 (0.247, 0.862)	0.002
AS_BICON_H	12	-1.54 ± 0.270	-2.18 ± 2.083	-0.64 (-1.95, 0.661)	0.300
AS_BICON_V	12	-1.43 ± 1.578	-2.13 ± 2.433	-0.70 (-1.62, 0.226)	0.125
R_AST_M	12	6.791 ± 0.765	7.044 ± 0.766	0.253 (-0.102, 0.609)	0.145
AS_AST_M	12	-1.04 ± 1.087	-2.13 ± 1.978	-1.09 (-2.17, -0.016)	0.047
R_PAST_M	12	5.877 ± 0.426	6.641 ± 0.843	0.764 (0.448, 1.080)	<0.001
AS_PAST_M	12	-1.86 ± 1.099	-2.37 ± 2.860	-0.51 (-1.86, 0.839)	0.422
R_COM_M	11	6.422 ± 0.597	6.905 ± 0.837	0.483 (0.139, 0.827)	0.011
AS_COM_M	12	-1.41 ± 0.720	-2.04 ± 2.313	-0.63 (-1.86, 0.592)	0.279
R_PECOM_M	12	6.237 ± 0.742	6.800 ± 0.716	0.562 (0.268, 0.857)	0.001
AS_PECOM_M	12	-1.56 ± 1.363	-2.42 ± 2.424	-0.86 (-1.74, 0.021)	0.055
R_INC_M	12	6.159 ± 0.643	6.605 ± 0.709	0.446 (0.158, 0.734)	0.006
AS_INC_M	12	-1.42 ± 1.358	-2.58 ± 2.061	-1.16 (-2.07, -0.250)	0.017
R_PEINC_M	12	6.457 ± 0.618	7.028 ± 0.789	0.571 (0.298, 0.844)	0.001
AS_PEINC_M	12	-1.46 ± 0.593	-2.24 ± 2.313	-0.78 (-2.08, 0.529)	0.217
RMS	12	0.003 ± 0.001	0.003 ± 0.001	-0.000 (-0.001, 0.000)	0.555
VOLUME	11	5.953 ± 0.427	6.151 ± 0.477	0.198 (0.011, 0.386)	0.040
THIN_X	11	-0.61 ± 1.745	-1.00 ± 1.420	-0.387 (-1.13, 0.354)	0.271
THIN_Y	11	-0.106 ± 0.999	0.549 ± 1.025	0.654 (0.036, 1.272)	0.040
SphE_pre	11	-9.34 ± 6.506	-3.00 ± 4.479	6.341 (3.559, 9.123)	<0.001
BCVA.pre	11	0.497 ± 0.236	0.655 ± 0.281	0.157 (0.064, 0.251)	0.004

5mm_160+160 CORNEA

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	0				
RMS_HOA	12	1.193 ± 0.548	1.009 ± 0.403	-0.184 (-0.417, 0.049)	0.110
COMA	12	0.940 ± 0.463	0.739 ± 0.425	-0.201 (-0.390, -0.011)	0.040
TREFOIL	12	0.299 ± 0.274	0.365 ± 0.114	0.065 (-0.080, 0.211)	0.342
ASTIG_D	12	-5.84 ± 1.440	-3.19 ± 1.796	2.658 (1.101, 4.214)	0.003
ASTIG.X	12	46.58 ± 55.32	93.75 ± 67.57	47.17 (7.865, 86.47)	0.023
COMA_X	12	52.67 ± 25.79	52.25 ± 24.93	-0.417 (-12.0, 11.16)	0.938
J45	12	1.063 ± 1.723	0.524 ± 1.267	-0.54 (-1.52, 0.439)	0.251
J180	12	1.608 ± 1.724	0.825 ± 0.964	-0.78 (-1.83, 0.263)	0.128
KMAX	0				
VAHOAANT	12	0.043 ± 0.013	0.051 ± 0.018	0.008 (-0.002, 0.018)	0.097
VSHOAANT	12	0.064 ± 0.031	0.066 ± 0.024	0.001 (-0.020, 0.022)	0.895
R_SPHERE	12	4.877 ± 0.557	4.994 ± 0.616	0.117 (0.010, 0.225)	0.035
R_CON	12	4.598 ± 0.711	4.531 ± 0.785	-0.067 (-0.305, 0.171)	0.548
ASPH_CON	12	-1.85 ± 0.731	-2.60 ± 1.082	-0.75 (-1.34, -0.166)	0.017
R_BICON_H	12	4.979 ± 0.807	4.962 ± 1.005	-0.017 (-0.55, 0.515)	0.945
R_BICON_V	12	4.303 ± 0.768	4.200 ± 0.663	-0.103 (-0.307, 0.100)	0.289
AS_BICON_H	12	-1.60 ± 0.937	-1.97 ± 1.286	-0.367 (-1.39, 0.658)	0.447
AS_BICON_V	12	-1.89 ± 0.923	-2.88 ± 1.202	-0.99 (-1.45, -0.53)	0.001
R_AST_M	12	5.239 ± 0.966	4.737 ± 0.832	-0.50 (-0.95, -0.051)	0.032
AS_AST_M	12	-1.00 ± 1.236	-2.35 ± 1.156	-1.35 (-2.33, -0.366)	0.012
R_PAST_M	12	4.098 ± 0.546	4.415 ± 1.013	0.318 (-0.096, 0.731)	0.119
AS_PAST_M	12	-2.31 ± 0.734	-2.52 ± 1.616	-0.213 (-1.13, 0.710)	0.622
R_COM_M	12	4.713 ± 0.704	4.459 ± 0.788	-0.254 (-0.75, 0.244)	0.285
AS_COM_M	12	-1.60 ± 0.945	-2.72 ± 0.959	-1.12 (-1.93, -0.312)	0.011
R_PECOM_M	12	4.561 ± 0.968	4.653 ± 0.881	0.092 (-0.190, 0.374)	0.486
AS_PECOM_M	12	-1.91 ± 1.023	-2.69 ± 1.506	-0.78 (-1.34, -0.225)	0.010
R_INC_M	12	4.363 ± 0.751	4.187 ± 0.675	-0.176 (-0.378, 0.025)	0.081
AS_INC_M	12	-1.90 ± 0.936	-2.89 ± 1.019	-0.98 (-1.52, -0.445)	0.002
R_PEINC_M	12	4.905 ± 0.786	4.929 ± 0.971	0.024 (-0.469, 0.517)	0.916
AS_PEINC_M	12	-1.56 ± 1.099	-1.98 ± 1.394	-0.424 (-1.55, 0.697)	0.423
RMS	12	0.007 ± 0.003	0.008 ± 0.005	0.001 (-0.001, 0.004)	0.236
VOLUME	11	5.953 ± 0.427	6.151 ± 0.477	0.198 (0.011, 0.386)	0.040
THIN_X	11	-0.61 ± 1.745	-1.00 ± 1.420	-0.387 (-1.13, 0.354)	0.271
THIN_Y	11	-0.106 ± 0.999	0.549 ± 1.025	0.654 (0.036, 1.272)	0.040
SphE_pre	11	-9.34 ± 6.506	-3.00 ± 4.479	6.341 (3.559, 9.123)	<0.001
BCVA_pre	11	0.497 ± 0.236	0.655 ± 0.281	0.157 (0.064, 0.251)	0.004

5mm_210 ANTERIOR

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	17	-3.40 ± 1.775	-2.53 ± 1.394	0.868 (-0.065, 1.800)	0.066
RMS_HOA	24	1.311 ± 0.584	1.026 ± 0.597	-0.285 (-0.448, -0.122)	0.001
COMA	24	1.008 ± 0.565	0.775 ± 0.523	-0.233 (-0.416, -0.050)	0.015
TREFOIL	24	0.322 ± 0.365	0.299 ± 0.320	-0.023 (-0.213, 0.167)	0.806
ASTIG_D	24	-5.03 ± 3.263	-3.84 ± 2.813	1.189 (0.364, 2.014)	0.007
ASTIG.X	24	84.12 ± 71.29	77.50 ± 63.01	-6.62 (-25.7, 12.44)	0.479
COMA_X	24	65.96 ± 16.80	54.83 ± 21.73	-11.1 (-21.1, -1.20)	0.030
J45	24	0.047 ± 1.717	0.249 ± 1.909	0.202 (-0.379, 0.783)	0.480
J180	24	1.641 ± 1.871	0.914 ± 1.116	-0.73 (-1.33, -0.125)	0.020
KMAX	24	60.77 ± 9.65	56.85 ± 7.957	-3.92 (-5.30, -2.54)	<0.001
VAHOAANT	24	0.043 ± 0.019	0.058 ± 0.031	0.015 (0.005, 0.026)	0.007
VSHOAANT	24	0.055 ± 0.022	0.078 ± 0.039	0.023 (0.011, 0.036)	0.001
R_SPHERE	24	6.265 ± 0.670	6.805 ± 0.671	0.539 (0.409, 0.670)	<0.001
R_CON	24	5.975 ± 0.807	6.531 ± 0.737	0.556 (0.396, 0.716)	<0.001
ASPH_CON	24	-1.94 ± 1.131	-1.98 ± 1.251	-0.046 (-0.56, 0.472)	0.856
R_BICON_H	24	6.148 ± 0.791	6.628 ± 0.693	0.481 (0.349, 0.612)	<0.001
R_BICON_V	24	5.829 ± 0.889	6.441 ± 0.822	0.613 (0.400, 0.825)	<0.001
AS_BICON_H	24	-2.10 ± 0.891	-2.05 ± 1.259	0.044 (-0.324, 0.412)	0.807
AS_BICON_V	24	-1.71 ± 1.739	-1.91 ± 1.568	-0.199 (-0.98, 0.583)	0.604
R_AST_M	24	6.227 ± 0.823	6.781 ± 0.724	0.553 (0.394, 0.713)	<0.001
AS_AST_M	24	-1.86 ± 1.347	-1.78 ± 1.381	0.082 (-0.58, 0.742)	0.800
R_PAST_M	24	5.761 ± 0.845	6.289 ± 0.784	0.528 (0.344, 0.713)	<0.001
AS_PAST_M	24	-1.85 ± 1.258	-2.25 ± 1.604	-0.397 (-1.02, 0.226)	0.200
R_COM_M	24	5.920 ± 0.838	6.506 ± 0.758	0.586 (0.368, 0.803)	<0.001
AS_COM_M	24	-1.70 ± 1.614	-1.86 ± 1.385	-0.163 (-0.83, 0.503)	0.618
R_PECOM_M	24	6.067 ± 0.855	6.537 ± 0.772	0.470 (0.302, 0.638)	<0.001
AS_PECOM_M	24	-1.99 ± 1.137	-2.26 ± 1.554	-0.274 (-0.90, 0.355)	0.377
R_INC_M	24	5.867 ± 0.893	6.426 ± 0.833	0.559 (0.335, 0.782)	<0.001
AS_INC_M	24	-1.77 ± 1.777	-2.17 ± 1.555	-0.396 (-1.23, 0.438)	0.336
R_PEINC_M	24	6.107 ± 0.790	6.621 ± 0.682	0.514 (0.388, 0.640)	<0.001
AS_PEINC_M	24	-2.00 ± 1.128	-2.09 ± 1.456	-0.093 (-0.55, 0.361)	0.676
RMS	24	0.004 ± 0.001	0.003 ± 0.001	-0.001 (-0.001, -0.000)	0.001
VOLUME	21	6.112 ± 0.740	6.187 ± 0.607	0.075 (-0.213, 0.362)	0.593
THIN_X	21	0.041 ± 1.908	-0.225 ± 2.033	-0.265 (-0.82, 0.293)	0.333
THIN_Y	21	0.206 ± 0.761	-0.143 ± 1.071	-0.350 (-0.81, 0.113)	0.131
SphE_pre	21	-9.01 ± 7.336	-5.74 ± 5.158	3.262 (1.285, 5.239)	0.003
BCVA.pre	21	0.567 ± 0.188	0.719 ± 0.194	0.152 (0.090, 0.214)	<0.001

5mm_210 CORNEA

Variable	N	PRE	POST	Change (post - pre)	P
Cylinder	0				
RMS_HOA	24	1.581 ± 1.038	0.921 ± 0.535	-0.66 (-0.99, -0.331)	<0.001
COMA	24	1.057 ± 0.610	0.642 ± 0.370	-0.415 (-0.66, -0.170)	0.002
TREFOIL	24	0.340 ± 0.426	0.292 ± 0.345	-0.049 (-0.270, 0.173)	0.653
ASTIG_D	24	-4.36 ± 2.903	-3.27 ± 2.564	1.091 (0.247, 1.934)	0.014
ASTIG_X	24	83.50 ± 69.98	78.08 ± 61.95	-5.42 (-21.2, 10.41)	0.486
COMA_X	24	66.08 ± 19.42	55.12 ± 25.23	-11.0 (-20.3, -1.57)	0.024
J45	24	0.075 ± 1.583	0.203 ± 1.730	0.127 (-0.395, 0.649)	0.619
J180	24	1.471 ± 1.615	0.630 ± 0.988	-0.84 (-1.34, -0.347)	0.002
KMAX	0				
VAHOAANT	24	0.047 ± 0.025	0.069 ± 0.035	0.021 (0.008, 0.035)	0.004
VSHOAANT	24	0.056 ± 0.033	0.086 ± 0.055	0.030 (0.011, 0.050)	0.004
R_SPHERE	24	4.601 ± 0.629	4.904 ± 0.664	0.303 (0.207, 0.400)	<0.001
R_CON	24	4.201 ± 0.785	4.519 ± 0.812	0.319 (0.189, 0.449)	<0.001
ASPH_CON	24	-2.11 ± 0.804	-2.10 ± 0.822	0.015 (-0.279, 0.310)	0.916
R_BICON_H	24	4.532 ± 0.852	4.779 ± 0.821	0.247 (0.042, 0.452)	0.020
R_BICON_V	24	3.959 ± 0.838	4.328 ± 0.895	0.369 (0.184, 0.555)	<0.001
AS_BICON_H	24	-2.02 ± 0.802	-1.83 ± 1.402	0.189 (-0.334, 0.712)	0.463
AS_BICON_V	24	-2.06 ± 1.055	-2.15 ± 0.988	-0.091 (-0.477, 0.294)	0.629
R_AST_M	24	4.574 ± 0.919	4.810 ± 0.889	0.236 (0.058, 0.414)	0.011
AS_AST_M	24	-1.95 ± 0.926	-1.79 ± 1.179	0.164 (-0.339, 0.668)	0.506
R_PAST_M	24	3.907 ± 0.769	4.271 ± 0.815	0.364 (0.199, 0.528)	<0.001
AS_PAST_M	24	-2.17 ± 1.030	-2.27 ± 0.922	-0.096 (-0.458, 0.265)	0.587
R_COM_M	24	4.092 ± 0.816	4.490 ± 0.905	0.398 (0.183, 0.613)	0.001
AS_COM_M	24	-2.04 ± 1.085	-2.00 ± 1.190	0.037 (-0.476, 0.551)	0.881
R_PECOM_M	24	4.375 ± 0.887	4.590 ± 0.890	0.215 (-0.010, 0.440)	0.060
AS_PECOM_M	24	-1.95 ± 0.746	-2.22 ± 1.203	-0.273 (-0.67, 0.122)	0.166
R_INC_M	24	3.996 ± 0.855	4.316 ± 0.894	0.320 (0.129, 0.511)	0.002
AS_INC_M	24	-2.14 ± 0.992	-2.32 ± 1.016	-0.178 (-0.60, 0.246)	0.394
R_PEINC_M	24	4.504 ± 0.818	4.761 ± 0.847	0.257 (0.059, 0.455)	0.013
AS_PEINC_M	24	-1.79 ± 0.883	-1.80 ± 1.490	-0.015 (-0.65, 0.618)	0.961
RMS	24	0.010 ± 0.006	0.009 ± 0.004	-0.001 (-0.003, 0.002)	0.630
VOLUME	21	6.112 ± 0.740	6.187 ± 0.607	0.075 (-0.213, 0.362)	0.593
THIN_X	21	0.041 ± 1.908	-0.225 ± 2.033	-0.265 (-0.82, 0.293)	0.333
THIN_Y	21	0.206 ± 0.761	-0.143 ± 1.071	-0.350 (-0.81, 0.113)	0.131
SphE_pre	21	-9.01 ± 7.336	-5.74 ± 5.158	3.262 (1.285, 5.239)	0.003
BCVA_pre	21	0.567 ± 0.188	0.719 ± 0.194	0.152 (0.090, 0.214)	<0.001

Descripción de Rx_SIA por grupos

Variable	
6mm_120_120 ANTERIOR	6.334 ± 2.447
6mm_120_120 CORNEA	6.334 ± 2.447
6mm_150+90 ANTERIOR	6.156 ± 2.420
6mm_150+90 CORNEA	6.156 ± 2.420
6mm_150 ANTERIOR	3.103 ± 1.812
6mm_150 CORNEA	3.103 ± 1.812
6mm_210 ANTERIOR	2.749 ± 2.293
6mm_210 CORNEA	3.061 ± 2.333
5mm_160 ANTERIOR	2.685 ± 1.409
5mm_160 CORNEA	2.685 ± 1.409
5mm_160+160 ANTERIOR	4.231 ± 2.493
5mm_160+160 CORNEA	4.231 ± 2.493
5mm_210 ANTERIOR	3.025 ± 2.177
5mm_210 CORNEA	3.025 ± 2.177

3. RELACIÓN ENTRE VAHOAANT Y BCVA PRE, RELACIÓN ENTRE VHSOAANT Y BCVA PRE. TAMBIEN VER SI HAY RELACIÓN ENTRE EL CAMBIO VAHOAANT Y P_VAHOAANT Y EL Y VER SI HAY RELACIÓN ENTRE EL CAMBIO VHSOAANT Y P_VHSOAANT Y EL CAMBIO BCVA PRE Y BCVA POST

Para evaluar la relación entre las variables se ha calculado el coeficiente de correlación de Pearson. En la siguiente tabla se muestran los coeficientes para el total de la muestra y para cada uno de los grupos. En cada caso se muestra además el número de observaciones y la p. Que la p sea inferior a 0.05 indica que el coeficiente de correlación es estadísticamente significativo, es decir que es distinto de cero. Pero más interesante que la p es la magnitud de la correlación. Valores del coeficiente por debajo de 0.2 indican una correlación muy baja, prácticamente nula, entre 0.2 y 0.5 indican una correlación baja, entre 0.5 y 0.7 indican una correlación moderada, y valores por encima de 0.7 indican una correlación alta.

Grupo	Variables	N	Coef.	P
Total ANTERIOR	VHOAANT pre - BCVA pre	116	0.15	0.114
	VHSOAANT pre - BCVA pre	116	0.20	0.035
	Cambio VHOAANT - Cambio BCVA	116	0.03	0.769
	Cambio VSHOAANT - Cambio BCVA	116	0.13	0.163
Total CORNEA	VHOAANT pre - BCVA pre	116	0.24	0.010
	VHSOAANT pre - BCVA pre	116	0.26	0.004
	Cambio VHOAANT - Cambio BCVA	116	0.08	0.393
	Cambio VSHOAANT - Cambio BCVA	116	0.13	0.168
6mm ANTERIOR	VHOAANT pre - BCVA pre	72	0.13	0.278
	VHSOAANT pre - BCVA pre	72	0.22	0.067
	Cambio VHOAANT - Cambio BCVA	72	0.02	0.877
	Cambio VSHOAANT - Cambio BCVA	72	0.14	0.236
6mm CORNEA	VHOAANT pre - BCVA pre	72	0.22	0.060
	VHSOAANT pre - BCVA pre	72	0.30	0.010
	Cambio VHOAANT - Cambio BCVA	72	0.08	0.525
	Cambio VSHOAANT - Cambio BCVA	72	0.14	0.254
5mm ANTERIOR	VHOAANT pre - BCVA pre	44	0.17	0.271
	VHSOAANT pre - BCVA pre	44	0.05	0.754
	Cambio VHOAANT - Cambio BCVA	44	0.04	0.797
	Cambio VSHOAANT - Cambio BCVA	44	0.01	0.923
5mm CORNEA	VHOAANT pre - BCVA pre	44	0.24	0.117
	VHSOAANT pre - BCVA pre	44	0.06	0.691
	Cambio VHOAANT - Cambio BCVA	44	0.06	0.705
	Cambio VSHOAANT - Cambio BCVA	44	0.01	0.924
6mm_120_120 ANTERIOR	VHOAANT pre - BCVA pre	22	0.21	0.346
	VHSOAANT pre - BCVA pre	22	0.50	0.018
	Cambio VHOAANT - Cambio BCVA	22	0.29	0.190
	Cambio VSHOAANT - Cambio BCVA	22	0.05	0.828
6mm_120_120 CORNEA	VHOAANT pre - BCVA pre	22	0.24	0.281
	VHSOAANT pre - BCVA pre	22	0.53	0.011
	Cambio VHOAANT - Cambio BCVA	22	0.32	0.143
	Cambio VSHOAANT - Cambio BCVA	22	-0.07	0.750

Grupo	Variables	N	Coef.	P
6mm_I50+90 ANTERIOR	VHOOAANT pre - BCVA pre	12	0.23	0.469
	VHSOAANT pre - BCVA pre	12	0.12	0.702
	Cambio VHOOAANT - Cambio BCVA	12	0.20	0.526
	Cambio VSHOOAANT - Cambio BCVA	12	0.06	0.854
6mm_I50+90 CORNEA	VHOOAANT pre - BCVA pre	12	0.30	0.350
	VHSOAANT pre - BCVA pre	12	0.16	0.610
	Cambio VHOOAANT - Cambio BCVA	12	0.15	0.650
	Cambio VSHOOAANT - Cambio BCVA	12	0.09	0.788
6mm_I50 ANTERIOR	VHOOAANT pre - BCVA pre	24	0.21	0.331
	VHSOAANT pre - BCVA pre	24	0.09	0.678
	Cambio VHOOAANT - Cambio BCVA	24	-0.12	0.585
	Cambio VSHOOAANT - Cambio BCVA	24	0.04	0.860
6mm_I50 CORNEA	VHOOAANT pre - BCVA pre	24	0.26	0.213
	VHSOAANT pre - BCVA pre	24	0.18	0.394
	Cambio VHOOAANT - Cambio BCVA	24	-0.10	0.630
	Cambio VSHOOAANT - Cambio BCVA	24	0.01	0.973
6mm_210 ANTERIOR	VHOOAANT pre - BCVA pre	14	0.01	0.976
	VHSOAANT pre - BCVA pre	14	-0.08	0.796
	Cambio VHOOAANT - Cambio BCVA	14	0.35	0.221
	Cambio VSHOOAANT - Cambio BCVA	14	0.07	0.805
6mm_210 CORNEA	VHOOAANT pre - BCVA pre	14	0.24	0.402
	VHSOAANT pre - BCVA pre	14	0.31	0.278
	Cambio VHOOAANT - Cambio BCVA	14	0.29	0.320
	Cambio VSHOOAANT - Cambio BCVA	14	0.30	0.305
5mm_I60 ANTERIOR	VHOOAANT pre - BCVA pre	12	0.14	0.665
	VHSOAANT pre - BCVA pre	12	0.02	0.963
	Cambio VHOOAANT - Cambio BCVA	12	0.08	0.814
	Cambio VSHOOAANT - Cambio BCVA	12	0.15	0.642
5mm_I60 CORNEA	VHOOAANT pre - BCVA pre	12	0.19	0.555
	VHSOAANT pre - BCVA pre	12	0.07	0.824
	Cambio VHOOAANT - Cambio BCVA	12	0.15	0.631
	Cambio VSHOOAANT - Cambio BCVA	12	0.34	0.274
5mm_I60+I60 ANTERIOR	VHOOAANT pre - BCVA pre	11	0.29	0.389
	VHSOAANT pre - BCVA pre	11	0.01	0.987
	Cambio VHOOAANT - Cambio BCVA	11	0.34	0.311
	Cambio VSHOOAANT - Cambio BCVA	11	0.29	0.380
5mm_I60+I60 CORNEA	VHOOAANT pre - BCVA pre	11	0.53	0.093
	VHSOAANT pre - BCVA pre	11	-0.14	0.692
	Cambio VHOOAANT - Cambio BCVA	11	0.45	0.165
	Cambio VSHOOAANT - Cambio BCVA	11	0.25	0.457
5mm_210 ANTERIOR	VHOOAANT pre - BCVA pre	21	0.07	0.763
	VHSOAANT pre - BCVA pre	21	0.09	0.694
	Cambio VHOOAANT - Cambio BCVA	21	-0.06	0.803
	Cambio VSHOOAANT - Cambio BCVA	21	-0.23	0.325
5mm_210 CORNEA	VHOOAANT pre - BCVA pre	21	0.16	0.498
	VHSOAANT pre - BCVA pre	21	0.15	0.507
	Cambio VHOOAANT - Cambio BCVA	21	-0.05	0.835
	Cambio VSHOOAANT - Cambio BCVA	21	-0.27	0.232

4.RELACIÓN ENTRE EL ESPESOR DE LOS ANILLOS Y LOS CAMBIOS EN LAS SIGUIENTES VARIABLES: COMA,ASTIGMATISMO,J45,J180,KMAX,VHOOAANT,VSHOOAANT,R_SPH,R_ASTM,AS_ASTM,AS_ASTM_M,R_PAST_M,AS_PAST_M,R_COM_M,AS_COM_M,RMS,RX_SIA, FLATTENING EFECTO

Para evaluar la relación entre el cambio en cada una de las variables y el espesor se ha calculado el coeficiente de correlación de Spearman.

Todos los pacientes ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	85	0.12	0.285
P_COMA	97	-0.07	0.493
P_ASTIG_D	97	0.01	0.885
P_J45	97	-0.02	0.853
P_J180	97	0.06	0.550
P_KMAX	97	-0.15	0.143
P_VAHOAANT	97	-0.21	0.041
P_VSHOAANT	97	0.02	0.850
P_R_SPHERE	97	0.27	0.007
P_R_AST_M	97	0.22	0.028
P_AS_AST_M	96	0.07	0.503
P_R_PAST_M	97	0.09	0.369
P_AS_PAST_M	97	-0.06	0.548
P_R_COM_M	96	0.16	0.111
P_AS_COM_M	97	-0.01	0.915
P_RMS	97	-0.07	0.526
Rx_SIA_X	92	-0.08	0.460
Flattening.E.	90	-0.03	0.795

Todos los pacientes CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	93	0.06	0.576
P_COMA	97	-0.06	0.547
P_ASTIG_D	97	0.05	0.633
P_J45	96	-0.03	0.765
P_J180	96	0.03	0.737
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	97	-0.17	0.089
P_VSHOAANT	97	0.05	0.607
P_R_SPHERE	97	0.07	0.492
P_R_AST_M	97	0.08	0.439
P_AS_AST_M	97	-0.01	0.885
P_R_PAST_M	97	-0.10	0.316
P_AS_PAST_M	97	-0.13	0.209
P_R_COM_M	97	0.06	0.588
P_AS_COM_M	97	-0.15	0.150
P_RMS	97	0.01	0.942
Rx_SIA_X	92	-0.08	0.460
Flattening.E.	90	-0.03	0.795

163

6mm ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	69	0.05	0.676
P_COMA	62	0.02	0.856
P_ASTIG_D	62	-0.02	0.897
P_J45	62	0.04	0.738
P_J180	62	0.21	0.100
P_KMAX	62	0.01	0.926
P_VAHOAANT	62	-0.31	0.015
P_VSHOAANT	62	0.04	0.731
P_R_SPHERE	62	0.15	0.235
P_R_AST_M	62	0.17	0.188
P_AS_AST_M	61	0.15	0.234
P_R_PAST_M	62	-0.02	0.896
P_AS_PAST_M	62	-0.11	0.394
P_R_COM_M	62	0.13	0.324
P_AS_COM_M	62	0.03	0.787
P_RMS	62	0.03	0.845
Rx_SIA_X	59	-0.08	0.561
Flattening.E.	57	-0.05	0.732

6mm CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	60	0.06	0.625
P_COMA	62	0.00	0.989
P_ASTIG_D	62	0.01	0.945
P_J45	61	0.02	0.900
P_J180	61	0.19	0.146
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	62	-0.21	0.106
P_VSHOAANT	62	0.07	0.579
P_R_SPHERE	62	0.06	0.617
P_R_AST_M	62	0.11	0.374
P_AS_AST_M	62	0.09	0.502
P_R_PAST_M	62	-0.04	0.762
P_AS_PAST_M	62	-0.05	0.708
P_R_COM_M	62	0.16	0.203
P_AS_COM_M	62	-0.06	0.648
P_RMS	62	0.06	0.642
Rx_SIA_X	59	-0.08	0.561
Flattening.E.	57	-0.05	0.732

5mm ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	36	0.31	0.062
P_COMA	35	-0.23	0.190
P_ASTIG_D	35	0.25	0.140
P_J45	35	-0.22	0.198
P_J180	35	-0.34	0.044
P_KMAX	35	-0.28	0.098
P_VAHOAANT	35	0.06	0.735
P_VSHOAANT	35	-0.04	0.810
P_R_SPHERE	35	0.36	0.035
P_R_AST_M	35	-0.01	0.936
P_AS_AST_M	35	-0.27	0.115
P_R_PAST_M	35	0.19	0.276
P_AS_PAST_M	35	-0.03	0.886
P_R_COM_M	34	-0.06	0.755
P_AS_COM_M	35	-0.29	0.095
P_RMS	35	-0.09	0.601
Rx_SIA_X	33	-0.12	0.519
Flattening.E.	33	-0.24	0.180

5mm CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	33	0.26	0.151
P_COMA	35	-0.06	0.736
P_ASTIG_D	35	0.25	0.140
P_J45	35	-0.18	0.291
P_J180	35	-0.38	0.025
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	35	-0.05	0.754
P_VSHOAANT	35	-0.13	0.473
P_R_SPHERE	35	-0.12	0.497
P_R_AST_M	35	-0.10	0.578
P_AS_AST_M	35	-0.23	0.184
P_R_PAST_M	35	-0.29	0.097
P_AS_PAST_M	35	-0.34	0.048
P_R_COM_M	35	-0.39	0.021
P_AS_COM_M	35	-0.44	0.009
P_RMS	35	0.07	0.679
Rx_SIA_X	33	-0.12	0.519
Flattening.E.	33	-0.24	0.180

164

6mm_120_120 ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	22	0.22	0.334
P_COMA	19	0.15	0.528
P_ASTIG_D	19	0.23	0.341
P_J45	19	-0.02	0.945
P_J180	19	0.01	0.951
P_KMAX	19	-0.31	0.198
P_VAHOAANT	19	-0.51	0.026
P_VSHOAANT	19	0.13	0.606
P_R_SPHERE	19	0.17	0.488
P_R_AST_M	19	-0.09	0.703
P_AS_AST_M	19	0.19	0.436
P_R_PAST_M	19	0.06	0.796
P_AS_PAST_M	19	-0.03	0.906
P_R_COM_M	19	0.10	0.681
P_AS_COM_M	19	0.11	0.667
P_RMS	19	0.36	0.132
Rx_SIA_X	18	-0.15	0.564
Flattening.E.	18	-0.18	0.463

6mm_120_120 CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	18	0.26	0.290
P_COMA	19	0.15	0.548
P_ASTIG_D	19	0.05	0.852
P_J45	19	-0.01	0.958
P_J180	19	-0.04	0.879
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	19	-0.40	0.091
P_VSHOAANT	19	0.24	0.323
P_R_SPHERE	19	-0.12	0.628
P_R_AST_M	19	-0.12	0.614
P_AS_AST_M	19	0.04	0.858
P_R_PAST_M	19	-0.20	0.407
P_AS_PAST_M	19	-0.14	0.569
P_R_COM_M	19	-0.04	0.858
P_AS_COM_M	19	-0.27	0.263
P_RMS	19	0.33	0.165
Rx_SIA_X	18	-0.15	0.564
Flattening.E.	18	-0.18	0.463

6mm_I50+90 ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	11	-0.15	0.661
P_COMA	11	-0.30	0.373
P_ASTIG_D	11	-0.07	0.828
P_J45	11	0.52	0.100
P_J180	11	0.15	0.662
P_KMAX	11	0.00	1.000
P_VAHOAANT	11	-0.30	0.373
P_VSHOAANT	11	0.30	0.373
P_R_SPHERE	11	0.15	0.662
P_R_AST_M	11	0.22	0.509
P_AS_AST_M	10	0.52	0.122
P_R_PAST_M	11	0.07	0.828
P_AS_PAST_M	11	0.00	1.000
P_R_COM_M	11	0.22	0.509
P_AS_COM_M	11	0.07	0.828
P_RMS	11	-0.52	0.100
Rx_SIA_X	11	0.37	0.259
Flattening.E.	11	0.15	0.661

6mm_I50+90 CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	11	-0.15	0.661
P_COMA	11	-0.22	0.509
P_ASTIG_D	11	-0.15	0.662
P_J45	11	0.52	0.100
P_J180	11	0.00	1.000
P_KMAX	11		
P_VAHOAANT	11	-0.37	0.259
P_VSHOAANT	11	0.15	0.662
P_R_SPHERE	11	0.15	0.662
P_R_AST_M	11	-0.07	0.828
P_AS_AST_M	10	-0.30	0.373
P_R_PAST_M	11	0.00	1.000
P_AS_PAST_M	11	0.07	0.828
P_R_COM_M	11	0.22	0.509
P_AS_COM_M	11	-0.22	0.509
P_RMS	11	-0.60	0.053
Rx_SIA_X	11	0.37	0.259
Flattening.E.	11	0.15	0.661

165

6mm_I50 ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	24	0.11	0.593
P_COMA	20	0.10	0.663
P_ASTIG_D	20	-0.04	0.854
P_J45	20	-0.10	0.678
P_J180	20	0.01	0.958
P_KMAX	20	0.07	0.765
P_VAHOAANT	20	-0.13	0.577
P_VSHOAANT	20	-0.04	0.871
P_R_SPHERE	20	-0.04	0.851
P_R_AST_M	20	0.24	0.303
P_AS_AST_M	20	0.22	0.346
P_R_PAST_M	20	-0.02	0.921
P_AS_PAST_M	20	-0.17	0.465
P_R_COM_M	20	0.17	0.472
P_AS_COM_M	20	0.20	0.395
P_RMS	20	0.16	0.510
Rx_SIA_X	19	-0.09	0.722
Flattening.E.	18	-0.32	0.189

6mm_I50 CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	19	0.07	0.788
P_COMA	20	0.20	0.393
P_ASTIG_D	20	-0.03	0.904
P_J45	19	-0.05	0.849
P_J180	19	0.04	0.859
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	20	-0.15	0.522
P_VSHOAANT	20	-0.09	0.697
P_R_SPHERE	20	-0.09	0.710
P_R_AST_M	20	0.01	0.977
P_AS_AST_M	20	-0.03	0.904
P_R_PAST_M	20	-0.05	0.826
P_AS_PAST_M	20	-0.07	0.758
P_R_COM_M	20	0.12	0.602
P_AS_COM_M	20	0.08	0.729
P_RMS	20	-0.04	0.874
Rx_SIA_X	19	-0.09	0.722
Flattening.E.	18	-0.32	0.189

6mm_210 ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	12	0.25	0.425
P_COMA	12	0.06	0.841
P_ASTIG_D	12	0.69	0.013
P_J45	12	0.13	0.680
P_J180	12	-0.10	0.764
P_KMAX	12	0.26	0.415
P_VAHOAANT	12	0.15	0.631
P_VSHOAANT	12	-0.20	0.530
P_R_SPHERE	12	-0.22	0.500
P_R_AST_M	12	0.01	0.973
P_AS_AST_M	12	0.07	0.833
P_R_PAST_M	12	-0.06	0.850
P_AS_PAST_M	12	-0.17	0.591
P_R_COM_M	12	-0.06	0.841
P_AS_COM_M	12	0.03	0.929
P_RMS	12	0.17	0.591
Rx_SIA_X	11	-0.20	0.555
Flattening.E.	10	-0.21	0.557

6mm_210 CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	12	0.25	0.425
P_COMA	12	0.14	0.655
P_ASTIG_D	12	0.66	0.019
P_J45	12	-0.02	0.956
P_J180	12	-0.17	0.607
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	12	0.30	0.340
P_VSHOAANT	12	-0.30	0.352
P_R_SPHERE	12	-0.15	0.639
P_R_AST_M	12	0.26	0.416
P_AS_AST_M	12	0.48	0.112
P_R_PAST_M	12	0.00	0.991
P_AS_PAST_M	12	0.05	0.876
P_R_COM_M	12	0.31	0.322
P_AS_COM_M	12	0.20	0.537
P_RMS	12	0.42	0.177
Rx_SIA_X	11	-0.20	0.555
Flattening.E.	10	-0.21	0.557

166

5mm_160 ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	10	0.57	0.086
P_COMA	10	-0.65	0.044
P_ASTIG_D	10	0.34	0.334
P_J45	10	-0.19	0.599
P_J180	10	-0.11	0.754
P_KMAX	10	-0.19	0.599
P_VAHOAANT	10	0.34	0.334
P_VSHOAANT	10	0.19	0.599
P_R_SPHERE	10	-0.04	0.917
P_R_AST_M	10	-0.11	0.754
P_AS_AST_M	10	-0.19	0.599
P_R_PAST_M	10	0.11	0.754
P_AS_PAST_M	10	0.49	0.147
P_R_COM_M	10	0.04	0.917
P_AS_COM_M	10	-0.11	0.754
P_RMS	10	-0.42	0.230
Rx_SIA_X	10	-0.49	0.147
Flattening.E.	10	-0.42	0.230

5mm_160 CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	10	0.57	0.086
P_COMA	10	-0.49	0.147
P_ASTIG_D	10	0.27	0.458
P_J45	10	-0.11	0.754
P_J180	10	-0.19	0.599
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	10	0.19	0.599
P_VSHOAANT	10	0.27	0.458
P_R_SPHERE	10	-0.11	0.754
P_R_AST_M	10	0.04	0.917
P_AS_AST_M	10	-0.11	0.754
P_R_PAST_M	10	-0.19	0.599
P_AS_PAST_M	10	-0.04	0.917
P_R_COM_M	10	-0.11	0.754
P_AS_COM_M	10	-0.34	0.334
P_RMS	10	-0.34	0.334
Rx_SIA_X	10	-0.49	0.147
Flattening.E.	10	-0.42	0.230

5mm_160+160 ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	5	0.29	0.638
P_COMA	5	0.29	0.638
P_ASTIG_D	5	0.00	1.000
P_J45	5	0.29	0.638
P_J180	5	-0.29	0.638
P_KMAX	5	0.00	1.000
P_VAHOAANT	5	-0.29	0.638
P_VSHOAANT	5	-0.58	0.308
P_R_SPHERE	5	0.29	0.638
P_R_AST_M	5	0.58	0.308
P_AS_AST_M	5	0.29	0.638
P_R_PAST_M	5	0.29	0.638
P_AS_PAST_M	5	0.29	0.638
P_R_COM_M	4		
P_AS_COM_M	5	0.00	1.000
P_RMS	5	0.58	0.308
Rx_SIA_X	5	-0.29	0.638
Flattening.E.	5	-0.29	0.638

5mm_160+160 CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	5	0.29	0.638
P_COMA	5	0.87	0.058
P_ASTIG_D	5	0.00	1.000
P_J45	5	0.29	0.638
P_J180	5	-0.58	0.308
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	5	0.00	1.000
P_VSHOAANT	5	-0.87	0.058
P_R_SPHERE	5	0.29	0.638
P_R_AST_M	5	0.29	0.638
P_AS_AST_M	5	-0.58	0.308
P_R_PAST_M	5	0.58	0.308
P_AS_PAST_M	5	0.29	0.638
P_R_COM_M	5	-0.29	0.638
P_AS_COM_M	5	-0.29	0.638
P_RMS	5	-0.29	0.638
Rx_SIA_X	5	-0.29	0.638
Flattening.E.	5	-0.29	0.638

167

5mm_210 ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	21	0.24	0.136
P_COMA	20	-0.40	0.082
P_ASTIG_D	20	0.18	0.456
P_J45	20	-0.28	0.239
P_J180	20	-0.31	0.191
P_KMAX	20	-0.32	0.164
P_VAHOAANT	20	0.21	0.367
P_VSHOAANT	20	0.20	0.407
P_R_SPHERE	20	0.32	0.164
P_R_AST_M	20	0.07	0.773
P_AS_AST_M	20	0.00	0.992
P_R_PAST_M	20	0.17	0.481
P_AS_PAST_M	20	0.03	0.899
P_R_COM_M	20	0.14	0.551
P_AS_COM_M	20	0.03	0.915
P_RMS	20	-0.53	0.016
Rx_SIA_X	18	-0.26	0.303
Flattening.E.	18	-0.18	0.483

5mm_210 CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	18	0.24	0.335
P_COMA	20	-0.49	0.030
P_ASTIG_D	20	0.33	0.150
P_J45	20	-0.16	0.491
P_J180	20	-0.37	0.104
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	20	0.20	0.404
P_VSHOAANT	20	0.13	0.593
P_R_SPHERE	20	0.08	0.749
P_R_AST_M	20	0.26	0.272
P_AS_AST_M	20	0.19	0.410
P_R_PAST_M	20	-0.32	0.163
P_AS_PAST_M	20	-0.42	0.069
P_R_COM_M	20	-0.37	0.107
P_AS_COM_M	20	-0.42	0.067
P_RMS	20	-0.22	0.350
Rx_SIA_X	18	-0.26	0.303
Flattening.E.	18	-0.18	0.483

5. RELACIÓN ENTRE LA PROFUNDIDAD DE IMPLANTACIÓN Y LOS CAMBIOS EN ESAS VARIABLES: COMA, ASTIGMATISMO, J45, J180, KMAX, VHOAANT, VSHOAANT, R_SPH, R_ASTM, AS_ASTM, AS_ASTM_M, R_PAST_M, AS_PAST_M, R_COM_M, AS_COM_M, RMS, RX_SIA, FLATTENING EFFECT.

Para evaluar la relación entre el cambio en cada una de las variables y el espesor se ha calculado el coeficiente de correlación de Spearman.

Todos los pacientes ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	81	0.25	0.024
Cylinder	85	0.12	0.285
P_COMA	89	0.01	0.907
P_ASTIG_D	89	0.14	0.204
P_J45	89	0.11	0.324
P_J180	89	-0.30	0.004
P_KMAX	89	0.05	0.663
P_VAHOAANT	89	-0.01	0.956
P_VSHOAANT	89	-0.17	0.116
P_R_SPHERE	89	-0.08	0.480
P_R_AST_M	89	-0.15	0.170
P_AS_AST_M	88	-0.15	0.154
P_R_PAST_M	89	-0.01	0.921
P_AS_PAST_M	89	-0.10	0.370
P_R_COM_M	88	-0.05	0.657
P_AS_COM_M	89	-0.11	0.298
P_RMS	89	0.09	0.387
Rx_SIA_X	84	0.01	0.910
Flattening.E.	83	-0.19	0.084

Todos los pacientes CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	5	-0.24	0.701
Cylinder	86	0.11	0.300
P_COMA	90	0.22	0.033
P_ASTIG_D	90	0.05	0.634
P_J45	89	0.12	0.271
P_J180	89	-0.27	0.011
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	90	-0.02	0.836
P_VSHOAANT	90	-0.27	0.011
P_R_SPHERE	90	-0.24	0.023
P_R_AST_M	90	-0.23	0.029
P_AS_AST_M	90	-0.10	0.366
P_R_PAST_M	90	-0.14	0.181
P_AS_PAST_M	90	-0.09	0.416
P_R_COM_M	90	-0.13	0.226
P_AS_COM_M	90	-0.22	0.038
P_RMS	90	0.15	0.167
Rx_SIA_X	85	0.02	0.890
Flattening.E.	84	-0.18	0.095

6mm ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	50	0.14	0.335
Cylinder	52	0.04	0.802
P_COMA	54	0.11	0.410
P_ASTIG_D	54	0.12	0.381
P_J45	54	0.26	0.061
P_J180	54	-0.43	0.001
P_KMAX	54	0.12	0.399
P_VAHOAANT	54	0.07	0.632
P_VSHOAANT	54	-0.12	0.379
P_R_SPHERE	54	-0.11	0.428
P_R_AST_M	54	0.03	0.834
P_AS_AST_M	53	0.16	0.258
P_R_PAST_M	54	0.09	0.533
P_AS_PAST_M	54	0.13	0.367
P_R_COM_M	54	0.20	0.142
P_AS_COM_M	54	0.20	0.157
P_RMS	54	0.09	0.533
Rx_SIA_X	51	0.19	0.192
Flattening.E.	50	-0.09	0.540

6mm CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	0		
Cylinder	53	0.03	0.814
P_COMA	55	0.23	0.095
P_ASTIG_D	55	0.06	0.669
P_J45	54	0.25	0.068
P_J180	54	-0.39	0.003
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	55	0.09	0.514
P_VSHOAANT	55	-0.22	0.101
P_R_SPHERE	55	-0.21	0.127
P_R_AST_M	55	-0.15	0.274
P_AS_AST_M	55	-0.05	0.702
P_R_PAST_M	55	-0.01	0.969
P_AS_PAST_M	55	0.14	0.312
P_R_COM_M	55	0.07	0.620
P_AS_COM_M	55	-0.05	0.727
P_RMS	55	0.10	0.451
Rx_SIA_X	52	0.19	0.173
Flattening.E.	51	-0.08	0.556

5mm ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	31	0.23	0.206
Cylinder	33	0.05	0.777
P_COMA	35	-0.24	0.169
P_ASTIG_D	35	0.11	0.542
P_J45	35	-0.09	0.602
P_J180	35	-0.21	0.220
P_KMAX	35	-0.08	0.637
P_VAHOAANT	35	-0.05	0.779
P_VSHOAANT	35	-0.10	0.577
P_R_SPHERE	35	0.11	0.515
P_R_AST_M	35	-0.24	0.158
P_AS_AST_M	35	-0.39	0.021
P_R_PAST_M	35	-0.02	0.931
P_AS_PAST_M	35	-0.26	0.126
P_R_COM_M	34	-0.14	0.433
P_AS_COM_M	35	-0.36	0.032
P_RMS	35	-0.18	0.314
Rx_SIA_X	33	-0.19	0.279
Flattening.E.	33	-0.13	0.460

5mm CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	5	-0.24	0.701
Cylinder	33	0.05	0.777
P_COMA	35	0.04	0.803
P_ASTIG_D	35	0.02	0.931
P_J45	35	-0.06	0.735
P_J180	35	-0.19	0.262
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	35	-0.12	0.479
P_VSHOAANT	35	-0.21	0.233
P_R_SPHERE	35	-0.26	0.136
P_R_AST_M	35	-0.15	0.378
P_AS_AST_M	35	-0.18	0.294
P_R_PAST_M	35	-0.31	0.070
P_AS_PAST_M	35	-0.28	0.109
P_R_COM_M	35	-0.28	0.104
P_AS_COM_M	35	-0.37	0.027
P_RMS	35	0.08	0.645
Rx_SIA_X	33	-0.19	0.279
Flattening.E.	33	-0.13	0.460

169

6mm_I20_I20 ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	16	0.33	0.215
Cylinder	16	0.20	0.456
P_COMA	17	-0.02	0.933
P_ASTIG_D	17	-0.14	0.596
P_J45	17	0.63	0.006
P_J180	17	-0.25	0.331
P_KMAX	17	0.13	0.606
P_VAHOAANT	17	0.50	0.042
P_VSHOAANT	17	-0.37	0.143
P_R_SPHERE	17	-0.11	0.662
P_R_AST_M	17	-0.03	0.922
P_AS_AST_M	17	-0.12	0.657
P_R_PAST_M	17	-0.03	0.905
P_AS_PAST_M	17	-0.20	0.448
P_R_COM_M	17	0.43	0.085
P_AS_COM_M	17	0.26	0.313
P_RMS	17	0.37	0.140
Rx_SIA_X	16	0.47	0.068
Flattening.E.	16	-0.26	0.328

6mm_I20_I20 CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	0		
Cylinder	16	0.20	0.456
P_COMA	17	-0.02	0.938
P_ASTIG_D	17	0.08	0.746
P_J45	17	0.63	0.006
P_J180	17	-0.19	0.461
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	17	0.41	0.103
P_VSHOAANT	17	-0.61	0.010
P_R_SPHERE	17	-0.40	0.113
P_R_AST_M	17	-0.04	0.877
P_AS_AST_M	17	-0.01	0.955
P_R_PAST_M	17	-0.20	0.452
P_AS_PAST_M	17	-0.02	0.950
P_R_COM_M	17	0.19	0.461
P_AS_COM_M	17	0.07	0.778
P_RMS	17	0.28	0.276
Rx_SIA_X	16	0.47	0.068
Flattening.E.	16	-0.26	0.328

6mm_I50+90 ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	9	-0.47	0.197
Cylinder	9	-0.17	0.667
P_COMA	9	-0.09	0.827
P_ASTIG_D	9	0.36	0.343
P_J45	9	0.21	0.581
P_J180	9	-0.82	0.007
P_KMAX	9	-0.22	0.565
P_VAHOAANT	9	0.42	0.262
P_VSHOAANT	9	0.48	0.192
P_R_SPHERE	9	0.24	0.535
P_R_AST_M	9	0.11	0.776
P_AS_AST_M	8	0.23	0.578
P_R_PAST_M	9	0.42	0.262
P_AS_PAST_M	9	0.44	0.241
P_R_COM_M	9	0.44	0.241
P_AS_COM_M	9	0.39	0.295
P_RMS	9	-0.48	0.192
Rx_SIA_X	9	0.21	0.596
Flattening.E.	9	0.17	0.667

6mm_I50+90 CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	0		
Cylinder	10	-0.14	0.702
P_COMA	10	-0.02	0.959
P_ASTIG_D	10	0.13	0.716
P_J45	10	0.27	0.449
P_J180	10	-0.77	0.009
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	10	0.30	0.407
P_VSHOAANT	10	0.33	0.356
P_R_SPHERE	10	0.21	0.553
P_R_AST_M	10	-0.18	0.614
P_AS_AST_M	10	-0.09	0.809
P_R_PAST_M	10	0.45	0.188
P_AS_PAST_M	10	0.42	0.233
P_R_COM_M	10	0.25	0.494
P_AS_COM_M	10	-0.47	0.175
P_RMS	10	-0.46	0.182
Rx_SIA_X	10	0.26	0.472
Flattening.E.	10	0.14	0.702

170

6mm_I50 ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	15	0.08	0.785
Cylinder	17	-0.06	0.828
P_COMA	18	0.51	0.032
P_ASTIG_D	18	-0.26	0.307
P_J45	18	-0.25	0.326
P_J180	18	0.19	0.457
P_KMAX	18	0.35	0.155
P_VAHOAANT	18	-0.33	0.175
P_VSHOAANT	18	-0.23	0.357
P_R_SPHERE	18	-0.23	0.366
P_R_AST_M	18	0.11	0.654
P_AS_AST_M	18	0.47	0.047
P_R_PAST_M	18	-0.16	0.519
P_AS_PAST_M	18	0.05	0.841
P_R_COM_M	18	0.02	0.923
P_AS_COM_M	18	0.35	0.160
P_RMS	18	0.43	0.071
Rx_SIA_X	17	0.18	0.480
Flattening.E.	16	-0.03	0.917

6mm_I50 CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	0		
Cylinder	17	-0.06	0.828
P_COMA	18	0.47	0.049
P_ASTIG_D	18	-0.18	0.467
P_J45	17	-0.26	0.317
P_J180	17	0.04	0.868
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	18	-0.15	0.539
P_VSHOAANT	18	-0.23	0.366
P_R_SPHERE	18	-0.41	0.094
P_R_AST_M	18	-0.02	0.941
P_AS_AST_M	18	0.08	0.760
P_R_PAST_M	18	-0.34	0.165
P_AS_PAST_M	18	-0.25	0.311
P_R_COM_M	18	0.02	0.923
P_AS_COM_M	18	0.15	0.544
P_RMS	18	0.29	0.245
Rx_SIA_X	17	0.18	0.480
Flattening.E.	16	-0.03	0.917

6mm_210 ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	10	0.23	0.516
Cylinder	10	-0.16	0.668
P_COMA	10	0.23	0.516
P_ASTIG_D	10	0.31	0.381
P_J45	10	0.39	0.266
P_J180	10	-0.47	0.173
P_KMAX	10	0.43	0.215
P_VAHOAANT	10	0.31	0.381
P_VSHOAANT	10	0.23	0.516
P_R_SPHERE	10	-0.23	0.516
P_R_AST_M	10	0.08	0.831
P_AS_AST_M	10	0.08	0.831
P_R_PAST_M	10	0.31	0.381
P_AS_PAST_M	10	0.31	0.381
P_R_COM_M	10	0.08	0.831
P_AS_COM_M	10	0.08	0.831
P_RMS	10	0.16	0.668
Rx_SIA_X	9	-0.09	0.815
Flattening.E.	9	0.18	0.638

6mm_210 CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	0		
Cylinder	10	-0.16	0.668
P_COMA	10	0.62	0.054
P_ASTIG_D	10	0.08	0.831
P_J45	10	0.39	0.266
P_J180	10	-0.54	0.103
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	10	0.23	0.516
P_VSHOAANT	10	-0.31	0.381
P_R_SPHERE	10	-0.39	0.266
P_R_AST_M	10	-0.16	0.668
P_AS_AST_M	10	-0.08	0.831
P_R_PAST_M	10	0.31	0.381
P_AS_PAST_M	10	0.31	0.381
P_R_COM_M	10	0.08	0.831
P_AS_COM_M	10	-0.08	0.831
P_RMS	10	0.47	0.173
Rx_SIA_X	9	-0.09	0.815
Flattening.E.	9	0.18	0.638

171

5mm_160 ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	10	0.09	0.814
Cylinder	10	0.34	0.340
P_COMA	10	-0.62	0.054
P_ASTIG_D	10	0.36	0.311
P_J45	10	0.15	0.681
P_J180	10	-0.04	0.915
P_KMAX	10	0.34	0.340
P_VAHOAANT	10	0.37	0.293
P_VSHOAANT	10	0.06	0.873
P_R_SPHERE	10	-0.06	0.859
P_R_AST_M	10	-0.31	0.381
P_AS_AST_M	10	-0.22	0.540
P_R_PAST_M	10	0.06	0.873
P_AS_PAST_M	10	0.38	0.284
P_R_COM_M	10	0.11	0.762
P_AS_COM_M	10	-0.08	0.817
P_RMS	10	-0.44	0.202
Rx_SIA_X	10	-0.74	0.014
Flattening.E.	10	-0.06	0.859

5mm_160 CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	5	-0.24	0.701
Cylinder	10	0.34	0.340
P_COMA	10	-0.71	0.020
P_ASTIG_D	10	0.10	0.775
P_J45	10	0.23	0.516
P_J180	10	-0.01	0.986
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	10	0.24	0.504
P_VSHOAANT	10	0.23	0.516
P_R_SPHERE	10	0.05	0.901
P_R_AST_M	10	-0.24	0.504
P_AS_AST_M	10	-0.07	0.845
P_R_PAST_M	10	-0.03	0.943
P_AS_PAST_M	10	-0.05	0.901
P_R_COM_M	10	-0.03	0.929
P_AS_COM_M	10	-0.39	0.266
P_RMS	10	-0.48	0.160
Rx_SIA_X	10	-0.74	0.014
Flattening.E.	10	-0.06	0.859

5mm_160+160 ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	5	0.29	0.638
Cylinder	5	0.00	1.000
P_COMA	5	-0.29	0.638
P_ASTIG_D	5	0.58	0.308
P_J45	5	-0.29	0.638
P_J180	5	-0.87	0.058
P_KMAX	5	0.00	1.000
P_VAHOAANT	5	0.29	0.638
P_VSHOAANT	5	0.00	1.000
P_R_SPHERE	5	0.58	0.308
P_R_AST_M	5	0.29	0.638
P_AS_AST_M	5	-0.29	0.638
P_R_PAST_M	5	0.29	0.638
P_AS_PAST_M	5	-0.29	0.638
P_R_COM_M	4		
P_AS_COM_M	5	-0.58	0.308
P_RMS	5	0.00	1.000
Rx_SIA_X	5	-0.29	0.638
Flattening.E.	5	0.00	1.000

5mm_160+160 CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	0		
Cylinder	5	0.00	1.000
P_COMA	5	0.29	0.638
P_ASTIG_D	5	0.58	0.308
P_J45	5	-0.29	0.638
P_J180	5	-0.87	0.058
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	5	0.00	1.000
P_VSHOAANT	5	-0.87	0.058
P_R_SPHERE	5	-0.29	0.638
P_R_AST_M	5	-0.29	0.638
P_AS_AST_M	5	-0.87	0.058
P_R_PAST_M	5	0.00	1.000
P_AS_PAST_M	5	-0.29	0.638
P_R_COM_M	5	-0.87	0.058
P_AS_COM_M	5	-0.87	0.058
P_RMS	5	-0.58	0.308
Rx_SIA_X	5	-0.29	0.638
Flattening.E.	5	0.00	1.000

172

5mm_210 ANTERIOR

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	16	0.46	0.071
Cylinder	18	-0.05	0.850
P_COMA	20	-0.23	0.336
P_ASTIG_D	20	-0.14	0.558
P_J45	20	0.02	0.949
P_J180	20	-0.13	0.583
P_KMAX	20	-0.15	0.537
P_VAHOAANT	20	-0.20	0.403
P_VSHOAANT	20	-0.20	0.388
P_R_SPHERE	20	-0.04	0.868
P_R_AST_M	20	-0.30	0.198
P_AS_AST_M	20	-0.31	0.186
P_R_PAST_M	20	-0.18	0.441
P_AS_PAST_M	20	-0.36	0.123
P_R_COM_M	20	-0.02	0.930
P_AS_COM_M	20	-0.09	0.721
P_RMS	20	-0.39	0.091
Rx_SIA_X	18	-0.20	0.416
Flattening.E.	18	-0.17	0.492

5mm_210 CORNEA

Variable	N	Coef.	P
Rx_SIA	0		
Cylinder	18	-0.05	0.850
P_COMA	20	0.09	0.714
P_ASTIG_D	20	-0.11	0.653
P_J45	20	0.02	0.919
P_J180	20	-0.14	0.560
P_KMAX	0		
P_VAHOAANT	20	-0.03	0.903
P_VSHOAANT	20	-0.25	0.295
P_R_SPHERE	20	-0.28	0.227
P_R_AST_M	20	0.07	0.775
P_AS_AST_M	20	0.01	0.954
P_R_PAST_M	20	-0.35	0.135
P_AS_PAST_M	20	-0.23	0.336
P_R_COM_M	20	-0.20	0.409
P_AS_COM_M	20	-0.21	0.386
P_RMS	20	-0.01	0.973
Rx_SIA_X	18	-0.20	0.416
Flattening.E.	18	-0.17	0.492

6.DIFERENCIAS EN LOS CAMBIOS EN ESAS VARIABLES ENTRE LOS GRUPOS 6MM_150/5MM_160 Y 6 MM_210/5MM_210

Los cambios se comparan mediante la prueba de la t de Student para muestras independientes. Valores de p por debajo de 0.05 indican que hay diferencia entre los cambios medios de los dos grupos.

Variable	6mm_150 ANTERIOR	5mm_160 ANTERIOR	P
Rx_SIA	3.103 ± 1.812	2.685 ± 1.409	0.490
P_COMA	-0.233 ± 0.343	-0.401 ± 0.325	0.164
P_ASTIG_D	1.792 ± 1.668	2.138 ± 1.791	0.565
P_J45	0.100 ± 1.247	-0.170 ± 0.855	0.502
P_J180	-0.155 ± 0.965	-0.68 ± 1.249	0.165
P_KMAX	-1.39 ± 2.708	-3.38 ± 2.355	0.035
P_VAHOAANT	0.016 ± 0.039	0.018 ± 0.024	0.866
P_VSHOAANT	0.015 ± 0.052	0.008 ± 0.024	0.551
P_R_SPHERE	0.293 ± 0.232	0.452 ± 0.286	0.077
P_R_AST_M	0.144 ± 0.442	0.408 ± 0.372	0.081
P_AS_AST_M	-0.469 ± 1.427	0.248 ± 1.381	0.155
P_R_PAST_M	0.305 ± 0.303	0.589 ± 0.497	0.087
P_AS_PAST_M	-0.343 ± 1.223	0.515 ± 1.674	0.082
P_R_COM_M	0.167 ± 0.423	0.516 ± 0.349	0.018
P_AS_COM_M	-0.57 ± 1.307	0.910 ± 1.716	0.006
P_RMS	-0.001 ± 0.001	-0.001 ± 0.001	0.697
Rx_SIA_X	81.77 ± 41.63	93.05 ± 49.14	0.486
Flattening.E.	-2.85 ± 1.923	-2.43 ± 1.149	0.508

173

Variable	6mm_150 ANTERIOR	5mm_160 ANTERIOR	P
Rx_SIA	3.103 ± 1.812	2.685 ± 1.409	0.490
P_COMA	-0.323 ± 0.544	-0.53 ± 0.356	0.227
P_ASTIG_D	1.635 ± 1.607	2.136 ± 1.611	0.377
P_J45	0.083 ± 1.136	-0.195 ± 0.829	0.456
P_J180	-0.264 ± 0.915	-0.73 ± 1.139	0.192
P_KMAX			
P_VAHOAANT	0.021 ± 0.039	0.026 ± 0.022	0.636
P_VSHOAANT	0.023 ± 0.072	0.019 ± 0.037	0.844
P_R_SPHERE	0.166 ± 0.264	0.217 ± 0.284	0.591
P_R_AST_M	0.123 ± 0.511	0.133 ± 0.214	0.934
P_AS_AST_M	0.132 ± 1.616	0.205 ± 0.892	0.860
P_R_PAST_M	0.190 ± 0.453	0.261 ± 0.490	0.666
P_AS_PAST_M	-0.297 ± 1.272	0.081 ± 1.003	0.371
P_R_COM_M	-0.032 ± 0.651	0.158 ± 0.347	0.249
P_AS_COM_M	-0.65 ± 1.866	0.201 ± 1.640	0.186
P_RMS	0.001 ± 0.002	-0.001 ± 0.002	0.022
Rx_SIA_X	81.77 ± 41.63	93.05 ± 49.14	0.486
Flattening.E.	-2.85 ± 1.923	-2.43 ± 1.149	0.508

Variable	6mm_150 ANTERIOR	5mm_160 ANTERIOR	P
Rx_SIA	2.749 ± 2.293	3.025 ± 2.177	0.721
P_COMA	-0.093 ± 0.473	-0.233 ± 0.433	0.360
P_ASTIG_D	0.455 ± 2.241	1.189 ± 1.953	0.297
P_J45	-0.022 ± 1.141	0.202 ± 1.376	0.610
P_J180	-0.77 ± 0.981	-0.73 ± 1.423	0.913
P_KMAX	-1.25 ± 3.291	-3.92 ± 3.269	0.021
P_VAHOAANT	-0.005 ± 0.028	0.015 ± 0.025	0.025
P_VSHOAANT	-0.013 ± 0.046	0.023 ± 0.030	0.005
P_R_SPHERE	0.383 ± 0.186	0.539 ± 0.309	0.096
P_R_AST_M	0.139 ± 0.463	0.553 ± 0.378	0.005
P_AS_AST_M	-0.99 ± 1.373	0.082 ± 1.563	0.041
P_R_PAST_M	0.305 ± 0.685	0.528 ± 0.437	0.226
P_AS_PAST_M	-0.91 ± 3.030	-0.397 ± 1.474	0.561
P_R_COM_M	0.217 ± 0.499	0.586 ± 0.515	0.038
P_AS_COM_M	-1.32 ± 2.151	-0.163 ± 1.577	0.065
P_RMS	-0.000 ± 0.001	-0.001 ± 0.001	0.079
Rx_SIA_X	77.26 ± 55.92	68.12 ± 57.74	0.653
Flattening.E.	-1.56 ± 3.192	-2.40 ± 2.190	0.390

Variable	6mm_150 ANTERIOR	5mm_160 ANTERIOR	P
Rx_SIA	3.061 ± 2.333	3.025 ± 2.177	0.965
P_COMA	-0.336 ± 0.657	-0.415 ± 0.579	0.703
P_ASTIG_D	0.517 ± 2.100	1.091 ± 1.998	0.408
P_J45	-0.039 ± 1.094	0.127 ± 1.236	0.680
P_J180	-0.75 ± 0.778	-0.84 ± 1.171	0.787
P_KMAX			
P_VAHOAANT	-0.009 ± 0.035	0.021 ± 0.032	0.009
P_VSHOAANT	-0.001 ± 0.023	0.030 ± 0.046	0.010
P_R_SPHERE	0.200 ± 0.192	0.303 ± 0.229	0.164
P_R_AST_M	0.051 ± 0.714	0.236 ± 0.421	0.386
P_AS_AST_M	-0.271 ± 1.774	0.164 ± 1.192	0.371
P_R_PAST_M	0.451 ± 0.829	0.364 ± 0.389	0.715
P_AS_PAST_M	0.557 ± 2.590	-0.096 ± 0.856	0.375
P_R_COM_M	0.328 ± 0.479	0.398 ± 0.509	0.679
P_AS_COM_M	0.080 ± 1.540	0.037 ± 1.215	0.925
P_RMS	0.001 ± 0.002	-0.001 ± 0.006	0.383
Rx_SIA_X	84.65 ± 57.97	68.12 ± 57.74	0.448
Flattening.E.	-1.69 ± 3.507	-2.40 ± 2.190	0.510

ANEXO 4:

PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS

PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES A CONGRESOS

PUBLICACIONES.

Ortiz S, Pérez-Merino P, Alejandro N, Gamba E, Jimenez-Alfaro I, Marcos S. *Quantitative OCT-based corneal topography in keratoconus with intracorneal ring segments*. Biomed Opt Express. 2012 May 1;3(5):814-24.

Pérez-Merino P, Ortiz S, Alejandro N, Jiménez-Alfaro I, Marcos S. *Quantitative OCT-based longitudinal evaluation of intracorneal ring segment implantation in keratoconus*. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 Sep 9;54(9):6040-51.

Pérez-Merino P, Ortiz S, Alejandro N, Castro AD, Jiménez-Alfaro I, Marcos S. *Ocular and Optical Coherence Tomography-Based Corneal Aberrometry in Keratoconic Eyes Treated by Intracorneal Ring Segments*. Am J Ophthalmol. 2014 Jan;157(1):116-127.

Alejandro-Alba N, Pérez-Merino P, Velarde G, Jiménez-Alfaro I, Marcos S. Predicting surgical corneal changes with optic design tools: Intracorneal ring Segments. Pendiente de publicación.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS.

Alejandro Alba N, Ortiz S, Perez-Merino P, Marcos S, Jiménez-Alfaro I. 3D OCT quantitative imaging in keratoconus: now we can know what's happening. 36th European Cornea Conference. El Escorial (Spain), 19 th June 2010

Perez-Merino P, Ortiz S, Alejandro-Alba N, Alberto de Castro A, Jimenez-Alfaro I, Marcos S. OCT-based Topography Corneal Aberrations And Ray Tracing Total Aberrations In Keratoconus Before And After Intracorneal Ring Treatment. Investigative Ophthalmology & Visual Sciences (ARVO) annual meeting. Fort Lauderdale (USA). 6- 9th May 2012.

AlejandroAlba N. 2º Congreso Internacional de Queratocono. Técnica de implantación de segmentos intraestromales asistida con femtosegundo. Vigo 21 de junio de 2012.

AlejandroAlba N. Jornadas Clínicas del CNOO. "Manejo quirúrgico de la córnea irregular". Zaragoza 23 de noviembre de 2013.

Nicolas Alejandro-Alba; Pablo Perez-Merino; Silvia Quintana; Pedro Pascual; Ignacio Jimenez-Alfaro; Susana Marcos. Scheimpflug-based derived aberrometry before and after implantation of different combinations of intracorneal ring segments (ICRS) in keratoconus. Investigative Ophthalmology & Visual Sciences (ARVO) annual meeting. Denver (USA). 5th May 2015.

Alejandro-Alba N; Perez-Merino P, Quintana S, Pascual P, Marcos S, Jimenez-Alfaro I. Scheimpflug-based derived aberrometry before and after implantation of different combinations of intracorneal ring segments (ICRS) in keratoconus. XXXIII Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgery. Barcelona (Spain). 6th September 2015.

Alejandro Alba N. "Segmentos corneales. Tipos y diferencias entre ellos: evidencias sobre su efectividad". Forum Arruzafa: patología corneal/Cirugía de la presbicia. Evidencias científicas. Córdoba 20 noviembre 2015

Alejandro-Alba N, Pérez-Merino P, Marcos S, Jiménez-Alfaro I. Prospective study analyzing customised virtual ray tracing aberrometry and clinical results before and after implantation of different combinations of ICRS in keratoconus. XXXVI Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgery Viena. (Austria). 22-26th September 2018.

