

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS COMO PREDICTORAS DE PROGRESIÓN  
Y GRAVEDAD DEL QUERATOCONO**

**POR**

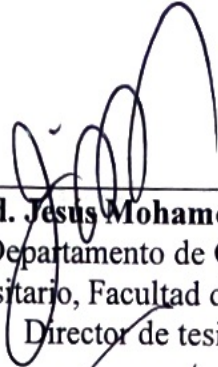
**DR. JOSÉ GUADALUPE MURILLO RODRÍGUEZ**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

**FEBRERO 2022**

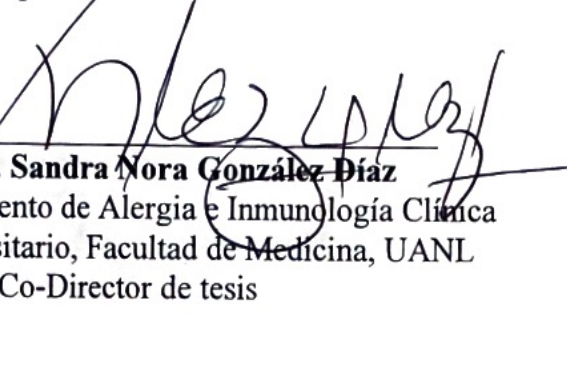
LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS COMO PREDICTORAS DE PROGRESIÓN Y  
GRAVEDAD DE QUERATOCONO

APROBACION DE LA TESIS:



---

**Dr. Med. Jesus Mohamed Hamsho**  
Jefe del Departamento de Oftalmología  
Hospital Universitario, Facultad de Medicina, UANL  
Director de tesis



---

**Dra. Med. Sandra Nora González Díaz**  
Jefe del Departamento de Alergia e Inmunología Clínica  
Hospital Universitario, Facultad de Medicina, UANL  
Co-Director de tesis



---

**Dr. Med. Karim Mohamed Noriega**  
Profesor del Departamento de Oftalmología  
Hospital Universitario, Facultad de Medicina, UANL  
Co-Director de tesis



---

**Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez**  
Subdirector de Estudios de Posgrado  
Hospital Universitario, Facultad de Medicina, UANL

## **DEDICATORIA**

A mis padres y a mi hermana, por apoyarme siempre en todo lo que fue necesario y acompañarme en mis momentos más difíciles, sin ellos jamás habría podido lograr lo que en algún momento fue un sueño.

## AGRADECIMIENTOS

A mis profesores: Dr. Med. Jesús Mohamed H., Dr. Med. Karim Mohamed Noriega, Dr. Jibrán Mohamed Noriega, Dr. Gerardo Villarreal Mendoza, Dr. Med. Jesús González, Dr. Gerardo González Saldívar, Dra. Marissa Fernández de Luna, Dr. Med. Hugo Treviño, Dra. Sandra Treviño, Dr. Med. Ezequiel Treviño, Dr. Edgar Cuervo, Dr. Med. Martín Cesar Fernández, Dr. Med. Alejandro Martínez, por sus enseñanzas, su conocimiento, consejos y regaños durante estos 3 años tan importantes en mi formación.

A la Dra. Med. Sandra Nora González Díaz, por su asesoría, colaboración y guía en el área de las enfermedades alérgicas, así como a la Dra. Natalhie Acuña y a la Dra. Paola Escamilla, sin ustedes nada de esto habría sido posible, fueron parte fundamental.

A la Dra. Ana Catalina Rodríguez y al Dr. Fernando Morales Wong, por siempre estar en la mejor disposición para enseñar y para ayudar con algún paciente cuando se necesitó.

A mis compañeros de generación: Dr. Fernando Guerra, Dr. Aldo Ramírez, Dr. Iván Ramírez, Dr. David Charles, por acompañarme durante estos 3 años y por hacerme sentir como una parte más de su familia.

Y a toda la familia de oftalmología, que sin todos ustedes jamás habría sido posible llegar hasta este punto, cada uno contribuyendo de manera significativa a mi crecimiento personal y profesional.

# TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN. ....	9
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN. ....	10
2.1 ANTECEDENTES. ....	12
2.2 JUSTIFICACIÓN. ....	14
2.3 ORIGINALIDAD. ....	17
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS. ....	19
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS. ....	20
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS. ....	21
Capítulo VI	
6. RESULTADOS. ....	29
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN. ....	42

Capítulo VIII

|           **8. CONCLUSIONES**.....57

Capítulo IX

|           **9. ANEXOS**.....58

|           9.1 TABLAS CON RESUMEN DE ANTECEDENTES DE LA RELACIÓN  
|           ENTRE QUERATOCONO Y ENFERMEDADES  
|           ALÉRGICAS.....58

|           9.2 ANÁLISIS POST-HOC DE BONFERRONI.....73

|           9.3 CUESTIONARIO ELECTRÓNICO PARA VARIABLES  
|           ALÉRGICAS.....74

|           9.4 CARTA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN  
|           INVESTIGACIÓN.....80

Capítulo X

|           **10. BIBLIOGRAFÍA**.....84

Capítulo XI

|           **11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**.....92

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de Amsler-Krumeich. . . . .	.25
<b>Tabla 2.</b> Clasificación de ABCD Belin. . . . .	.26
<b>Tabla 3.</b> Características oftalmológicas en el total de pacientes reclutados. . . . .	.29
<b>Tabla 4.</b> Características alérgicas en el total de pacientes reclutados . . . . .	.31
<b>Tabla 5.</b> Clasificación del QC por Amsler-Krumeich y ABCD Belin, con la comparación entre grupo de QC grave y no grave . . . . .	.33
<b>Tabla 6.</b> Comparación de variables oftalmológicas y alérgicas entre los grupos de QC progresivo y no progresivo . . . . .	.33
<b>Tabla 7.</b> Comparación de variables oftalmológicas y alérgicas entre los grupos de QC sometido a tratamiento y no sometido a tratamiento . . . . .	.36
<b>Tabla 8.</b> Comparación de variables oftalmológicas y alérgicas entre los diferentes tipos de tratamiento. . . . .	.37
<b>Tabla 9.</b> Análisis post-hoc de Bonferroni . . . . .	.41

## **Lista de Abreviaturas**

AO: ambos ojos

AV: agudeza visual

OD: ojo derecho

OS: ojo izquierdo

QC: queratocono

QPP: queratoplastia penetrante

DALK: queratoplastia lamelar anterior

K MAX: queratometría máxima

K AVE: queratometría promedio

CCT: grosor corneal central

TCT: grosor corneal más delgado

VKC: queratoconjuntivitis vernalis

AKC: queratoconjuntivitis atópica

RA: rinitis alérgica

DA: dermatitis atópica

AA: asma alérgica

MAVC: mejor agudeza visual corregida

## Capítulo I

### RESUMEN

José Guadalupe Murillo Rodríguez

Fecha de obtención de grado:  
Febrero, 2022

Universidad Autónoma de Nuevo León  
Facultad de Medicina

**Título del estudio:** LAS ENFERMEDADES ALÉRGICAS COMO PREDICTORAS DE PROGRESIÓN Y GRAVEDAD DE QUERATOCONO

Numero total de paginas: 91

Candidato para el grado  
Especialidad en Oftalmología

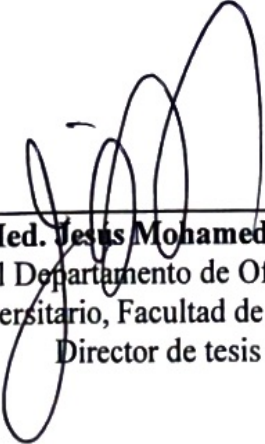
**Área de Estudio:** Ciencias de la Salud

**Propósito:** Evaluar si la gravedad del perfil atópico (enfermedades alérgicas sistémicas y oculares) se relaciona con la gravedad o progresión del queratocono (QC).

**Métodos:** Estudio observacional, prospectivo, analítico y descriptivo en pacientes con QC. Se realizó valoración oftalmológica, topografía corneal y valoración de enfermedades alérgicas. Se clasificó el QC en grave y no grave (clasificaciones de Amsler-Krumeich [AK] y ABCD Belin) y se determinó si hubo progresión (aumento en K MAX de  $\geq 1D$  en un año o menos). Se comparó el perfil atópico entre grupos.

**Resultados:** Se incluyeron 50 ojos/pacientes, 31 ojos derechos y 19 ojos izquierdos. Por la clasificación de AK, hubo 23 (46%) graves. Por ABCD Belin, hubo 33 (66%) graves. El 52% (n=26) fue QC progresivo. El 75% tenían al menos una enfermedad alérgica. Los QC graves por ambas clasificaciones mostraron peores parámetros topográficos al diagnóstico ( $p < 0.05$ ). El grupo con QC grave por ABCD Belin presentó mayor prevalencia de rinitis alérgica (RA) ( $p = 0.012$ ) y cantidad de alérgenos positivos ( $p = 0.02$ ). En el subanálisis de RA, el grupo de QC grave presentó tendencia a mayor prevalencia de RA leve-intermitente, leve-persistente y moderada-severa persistente ( $p = 0.054$ ). En el resto no hubo diferencias. No hubo diferencias de perfil atópico entre QC progresivo y no progresivo. No hubo diferencia en el tipo de alérgenos. Los pacientes con tratamientos quirúrgicos para QC (n=25) presentó valores topográficos significativamente más graves que los que no recibieron cirugías ( $p < 0.05$ ). Análisis post-hoc de Bonferroni mostró peores parámetros topográficos y mayor promedio de enfermedades alérgicas en los operados de trasplante corneal. Mayor prevalencia de dermatitis atópica (DA) en operados de trasplante lamelar anterior profundo (DALK) (n=2) y mayor asma alérgica (AA) en los operados de queratoplastia penetrante (QPP) (n=2).

**Conclusiones:** En nuestra población de pacientes con QC se observó una prevalencia de enfermedades alérgicas del 75%. El QC grave en la clasificación de ABCD Belin presentó mayor prevalencia de RA y de alérgenos reactivos en pruebas cutáneas. Los operados de QPP tienen mayor cantidad de enfermedades alérgicas.



---

**Dr. Med. Jesús Mohamed Hamsho**  
Jefe del Departamento de Oftalmología  
Hospital Universitario, Facultad de Medicina, UANL  
Director de tesis

## Capítulo II

### INTRODUCCIÓN

El queratocono (QC) es una ectasia corneal progresiva y asimétrica que puede conducir a una discapacidad visual significativa. (1) Se caracteriza por la presencia de adelgazamiento corneal central, cicatrización corneal, astigmatismo irregular progresivo y protrusión corneal. (2) La enfermedad comienza en la pubertad y es progresiva hasta la tercera-cuarta década de la vida, donde suele detenerse. (1)

La prevalencia e incidencia del QC es variable debido a las diferentes definiciones clínicas y criterios diagnósticos utilizados. (3) La tomografía y paquimetría corneal ha permitido una detección más temprana de la ectasia corneal, permitiendo un examen cuantitativo de las superficies corneales anterior y posterior, así como del grosor corneal (3)

En un estudio epidemiológico realizado en EUA por Hofstetter se pensaba que el QC afectaba 1 de cada 2000 habitantes. (4) Sin embargo, en un estudio realizado recientemente se demostró que tanto la incidencia como la prevalencia anual de QC son más altas. Se analizaron 4,4 millones de pacientes en los Países Bajos y se obtuvo una incidencia anual de 1:7500 (13.3 casos por 100,000) y una prevalencia de 1:375 (265 casos por 100,000). (5) Estos valores 5 a 10 veces más altos son el resultado de una detección más temprana y el uso de tecnología más avanzada. (5)

Las causas del QC aún se desconocen. Se ha sugerido una asociación positiva entre QC y muchas afecciones, incluida la alergia ocular (2). Las enfermedades alérgicas oculares con

las que se ha relacionado el QC son la queratoconjuntivitis vernal (VKC), queratoconjuntivitis atópica (AKC) y la queratoconjuntivitis alérgica estacional o perenne.

(2) Se cree que el adelgazamiento del estroma corneal está relacionado con una combinación de una mayor actividad de proteasas y una disminución de la actividad de sus inhibidores, causando inestabilidad biomecánica corneal. (3)

## ANTECEDENTES

La asociación entre la atopia y el QC se ha descrito desde principios del siglo XX en diversos estudios descriptivos. (6) La primera asociación fue descrita por Hilgartner en 1937. (7) Desde entonces, se han publicado múltiples estudios con resultados contradictorios. Lowell y Carroll no encontraron diferencias significativas entre la incidencia de rasgos atópicos en pacientes con QC en comparación con un grupo control. (8) Copman informó que el 32% de los pacientes con QC tenían dermatitis atópica (DA) en comparación con un 3% en la población general. Sin embargo, dos tercios de estos pacientes admitieron que se frotaron los ojos, por lo que no quedó claro si la atopia o el rascado ocular era el factor más importante del QC. (9) Davies reportó la presencia de antecedentes de atopia en el 35% de los casos de QC, en comparación con el 12% en el grupo control. (10) Gasset et al, en una encuesta de 162 pacientes con QC, encontró que la prevalencia de asma alérgica (AA) era del 1% en el grupo de control en comparación con el 17,9% en el grupo de QC. (11)

Algunos estudios donde evalúan la relación de las enfermedades alérgicas con la gravedad y progresión del QC también han mostrado resultados controvertidos. Lapid-Gortzak evaluó los hallazgos de videoqueratografía en niños con VKC (n= 40) versus niños sanos (n= 36) y descubrió que los niños con VKC tienen patrones topográficos corneales más anormales que los controles. (12)

En un estudio realizado en Turquía por Cingu en 2012 se encontró que pacientes con VKC y AC tenían un QC más severo en comparación con QC sin alergia ocular (13). En otro estudio se encontró que pacientes con QC + VKC o AC tenían un CCT y TCT más bajas, y una K media, K plana y K curva más altas en comparación con los pacientes con QC sin

enfermedades alérgicas, además de tenían un QC más severo que según la Clasificación de Amsler-Krumeich (14).

También se ha buscado encontrar una relación entre los niveles de IgE séricos y el QC. Kemp y Lewis (1982) realizaron un estudio en el que encontraron unos niveles de IgE total y específica significativamente elevados en pacientes con QC comparado con pacientes control. (15)

En el anexo se muestran tablas con la evidencia resumida de los artículos publicados que se encontraron sobre el tema de alergias oculares y queratocono.

## JUSTIFICACIÓN

El QC es la causa más frecuente de trasplante corneal en los países en desarrollo; tiene una prevalencia mundial de 1.38 por cada 1000 (95% IC: 1.14-1.62). (23) Se ha demostrado que la atopia, el rascado ocular, la edad, los antecedentes familiares de QC son los factores de riesgo más importantes para el QC. (2, 23, 27, 29, 39) El AA, la RA y la DA se han vuelto más prevalentes durante las últimas décadas. Si consideramos a las 3 enfermedades en conjunto, afectan al 20% de la población mundial. (62) También se ha demostrado que los pacientes con QC tienen una mayor prevalencia de enfermedades alérgicas. (19)

Aunque algunos estudios han demostrado una correlación entre atopia y QC, otros estudios no han mostrado los mismos resultados. (7, 18, 23, 31, 34) Una de las razones de esta discrepancia es el uso de diferentes definiciones para las enfermedades alérgicas. (23) En un reciente meta-análisis se observó que la presencia de dermatitis atópica (DA) tenía un OR de 2.95 (95% CI: 1.30-4.59) para el desarrollo de QC. (23) En este mismo estudio se observó que la presencia de asma tiene un OR de 1.94 (95% CI: 1.30-2.58) y la alergia un OR de 1.42 (95% CI: 1.06-1.79). Se cree que en los pacientes con enfermedades alérgicas el rascado ocular es más frecuente, aumentando así el riesgo de QC. (18, 23)

En cuanto a la gravedad del QC y su correlación con las enfermedades alérgicas, se han reportado resultados controvertidos. En un estudio se observó que el CCT, TCT y el resto de medidas paquimétricas fueron más severas en el grupo atópico que en el grupo control ( $P < 0.05$ ). (6) Sin embargo, en otro estudio no se observó correlación entre un QC más grave y la presencia de DA, RA, AA (28) En un estudio donde se evaluaron los factores de riesgo

para QPP se observó que la DA, AA y RA no fueron factores de riesgo asociados a cirugía (54)

Varios estudios han evaluado la relación de alergia ocular con el QC y su gravedad, con resultados controvertidos. Se ha observado que pacientes con alergia ocular (VKC, conjuntivitis alérgica) presentan un QC más grave (valorado mediante CCT, TCT) o parámetros más anormales en la topografía corneal. (12, 14) En un estudio se observó que hubo una mayor proporción de QC clasificados como grado 4 según la clasificación de Amsler-Krumeich en el grupo con VKC (58.5%) en comparación con los que tenían AC y los controles (28.4%, 22% respectivamente) ( $<0.001$ ). (13) En otro estudio, los valores topográficos de los pacientes con VKC fueron significativamente más anormales en comparación con el grupo control ( $p < 0,05$ ) y se encontró una mayor frecuencia de QC en el grupo VKC ( $P < 0.01$ ). (21) Sin embargo, en otro estudio no se observó correlación entre un QC más grave y la presencia de VKC. (28)

Se ha evaluado en múltiples estudios la progresión del QC y su relación con las enfermedades alérgicas, también con resultados controvertidos. En un estudio se encontró que los pacientes con VKC o AKC presentaron una tendencia a progresión más rápida hacia QPP. (16) En este mismo estudio se observó que la presencia de alergia ocular leve y de otras enfermedades alérgicas (RA, DA, AA) no influyó en el tiempo de progresión hacia QPP. (16) En un estudio se evaluó la presencia de QPP en pacientes con QC, mostrando una mayor frecuencia de QPP en los pacientes atópicos, aunque sin diferencia estadísticamente significativa. (17) En otro estudio se observó que los pacientes con VKC mixta o palpebral tenían una evolución similar del QC. (45) Finalmente, en un estudio realizado por Sharma et al se observó que la presencia

de VKC era un factor de riesgo para trasplante de córnea. En este mismo estudio se observó que la DA, AA y RA no fueron factores de riesgo para cirugía de trasplante corneal. (54)

Debido a que el QC es una de las principales causas de trasplante de cornea y que las enfermedades alérgicas han aumentado su prevalencia en los últimos años, además de la existencia de estudios con resultados controvertidos y deficiencias metodológicas en cuanto a la relación de las enfermedades alérgicas con la severidad y progresión del QC, es importante determinar si las enfermedades alérgicas influyen en la evolución del QC debido a que, un adecuado control de las enfermedades alérgicas podría ayudar a la reducción del riesgo de trasplante de cornea o de CXL.

## **ORIGINALIDAD**

Muchos de los artículos importantes sobre la relación entre enfermedades atópicas, alergia ocular y QC son estudios antiguos con deficiencias metodológicas en el diagnóstico de las enfermedades alérgicas y del QC, así como de su progresión. (12, 13, 16, 17, 24, 21, 28, 45, 54) Existen estudios que evalúan la relación de enfermedades alérgicas sistémicas y la gravedad del QC, con resultados controversiales. (6, 28, 54) No existen estudios que evalúen la gravedad de las enfermedades alérgicas y su relación con la gravedad y probabilidad de progresión del QC.

Esta descrito en la literatura la relación entre las alergias oculares graves (VKC, AKC) y un QC más grave. (12-14, 21, 28) Los estudios que valoran la progresión del QC en pacientes atópicos lo hacen de forma indirecta mediante estimación de riesgo de QPP y no mediante un parámetro definido, además de que usan diferentes definiciones para el diagnóstico de enfermedades alérgicas (16, 17) No existen estudios que evalúen el valor aditivo de las enfermedades alérgicas con la gravedad y probabilidad de progresión del QC.

Por lo cual es importante determinar si la gravedad y factor aditivo de las enfermedades alérgicas sistémicas y oculares se asocia a un QC más grave y a una mayor probabilidad de progresión del QC hacia Cross-linking (CXL) o trasplante de córnea (QPP, DALK). Así mismo, es importante que durante el estudio de los pacientes con QC se realice una correcta categorización de las enfermedades alérgicas por un especialista en enfermedades alérgicas, procurando que el paciente reciba el tratamiento adecuado para las mismas.

En la mayoría de los estudios se ha utilizado la clasificación de AK o incluso se basan solo en los parámetros topográficos sin utilizar una clasificación como tal. (6, 12-14, 21, 28, 54). En algunos estudios se utilizan equipos de topografía corneal antiguos y obsoletos (6, 21, 54). El objetivo de este estudio fue hacer uso de 2 clasificaciones diferentes para la división del QC en grave y no grave (AK, ABCB Belin), con ayuda del OCULUS Pentacam®, esto con la finalidad de evaluar si existe alguna diferencia entre ambas escalas, además de utilizar el equipo diagnóstico más actual para el QC.

## CAPITULO III

### **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El QC grave o progresivo se asocia a un perfil atópico más grave, en comparación con el QC no grave y no progresivo.

### **HIPÓTESIS NULA**

El QC grave o progresivo no se asocia a un perfil atópico más grave, en comparación con el QC no grave y no progresivo.

## CAPITULO IV

### OBJETIVOS

#### **Objetivo General**

Evaluar si la gravedad o progresión del QC se asocia con un perfil atópico más grave, en comparación con el QC no grave y no progresivo.

#### **Objetivos específicos**

1. Determinar si el QC grave se asocia a un perfil atópico diferente al QC leve.
2. Determinar si el QC progresivo se asocia un perfil atópico diferente al QC no progresivo.
3. Determinar si las enfermedades alérgicas (tipo y gravedad) se asocian con la gravedad y probabilidad de progresión del QC.
4. Determinar si la alergia ocular se asocia con una mayor gravedad y probabilidad de progresión del QC, en comparación con pacientes con QC alérgicos sin involucro ocular y QC sin enfermedades alérgicas.
5. Determinar el tipo de conjuntivitis alérgica grave más frecuente en pacientes con QC y cual se asocia con mayor gravedad y probabilidad de progresión del QC.
6. Determinar si el grado de sensibilización a alérgenos en las pruebas cutáneas se asocia con una mayor gravedad y probabilidad de progresión del QC.
7. Conocer la prevalencia de enfermedades alérgicas en pacientes con QC y comparar si ésta es mayor a la de la población general.
8. Identificar la enfermedad alérgica con mayor riesgo de QC.

## **Capítulo V**

### **Materiales y métodos**

#### **A.- Diseño metodológico y tipo de estudio**

Fue un estudio prospectivo, observacional, longitudinal y comparativo.

#### **B.- Población de estudio**

Todo paciente con diagnóstico de QC, previa firma de consentimiento informado (en menores de edad, el padre o tutor firmó el consentimiento informado).

#### **C.- Criterios de inclusión**

- El diagnóstico de QC, cualquier edad, ambos géneros, deseo de participar en el estudio y firma de consentimiento informado (Pacientes pediátricos: firma de padre o tutor)

#### **D.- Criterios de exclusión**

- La presencia de cirugías corneales previas (excepto las que se utilizan como tratamiento para QC) y el antecedente de heridas oculares penetrantes que involucren córnea.

#### **E.- Criterios de eliminación**

- Deseo del paciente de abandonar el estudio

## **F.- Descripción del estudio**

Se realizó la invitación a participar en nuestro estudio a todo paciente con diagnóstico previo o actual de QC que acudió a la consulta del Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario “Dr. José E. González”. Se explicó que el objetivo del estudio es solo el análisis de las diferentes características del QC y de las enfermedades alérgicas y que no se realizaría ningún tipo de intervención o desviación del manejo estándar de dichas enfermedades. Se tuvo como población de estudio objetivo la inclusión de 200 sujetos de estudio.

Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes antes del inicio del estudio. En pacientes menores de edad se obtuvo mediante la firma del padre o tutor legal. Posteriormente se obtuvieron los datos demográficos de cada paciente y se realizó una historia clínica oftalmológica completa que incluyó la mejor agudeza visual corregida (MAVC), con especial énfasis en la presencia de datos clínicos de QC o de enfermedades alérgicas (incluyendo la alergia ocular). Durante la valoración oftalmológica se realizaron tinciones corneales con fluoresceína y verde de lisamina (para valorar el estado de la superficie ocular) y la prueba de Schirmer para medir el volumen o producción de lágrima (colocando una tirilla de papel de filtro en el tercio externo del fondo de saco inferior).

La tirilla humedecida de lágrima de la prueba de Schirmer fue utilizada como una muestra de lágrima y se almacenó en nuestro biobanco de lágrima para su posterior análisis proteómico. La muestra fue almacenada en un microvial de 2 ml. a  $-70^{\circ}\text{C}$  en el Biobanco de lágrima de la Facultad de Medicina, U.A.N.L. En todos los pacientes se interrogó sobre la presencia de síntomas de alergia ocular y hábitos de rascado ocular.

En todos los pacientes se obtuvo al menos una topografía corneal (OCULUS Pentacam®), de la cual se obtuvieron las siguientes variables: CCT, TCT, K MAX, K AVE, ARC y PRC. Se tomó como ojo de estudio el ojo con QC más grave al momento del diagnóstico. Los pacientes que resultaron con alguna enfermedad oftalmológica recibieron el tratamiento adecuado por parte del Departamento de Oftalmología; el paciente debió costear con medios propios el tratamiento que le fue indicado.

Posteriormente, todos los pacientes fueron enviados al Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica para una historia clínica de primera vez. Se les realizaron estudios para descartar las principales enfermedades alérgicas (espirometría, citología nasal, pruebas cutáneas [Prick-Test] y niveles séricos de IgE totales y específicos). En caso de que el paciente resultara positivo a alguna de estas pruebas, se realizó el diagnóstico de la enfermedad alérgica en cuestión y se clasificó la gravedad de la misma. Todo esto con el fin de realizar una clasificación adecuada del perfil atópico de cada paciente. Todos estos datos serán recabados por el Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica. Posteriormente los pacientes que resulten con alguna enfermedad alérgica recibirán el tratamiento adecuado por parte del Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica. Tanto los estudios diagnósticos como los tratamientos indicados por el Departamento de Oftalmología y Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica debieron ser costeados por el paciente con medios propios.

## **G.- Captura de datos**

Se capturaron los datos en hojas de trabajo prediseñadas, las cuales se archivarán en contenedores de uso exclusivo para esta investigación. La información obtenida del expediente clínico se pasó a una base de datos en el programa Microsoft Excel. Se realizó la recolección de los datos obtenidos en una base de datos y posteriormente se clasificó a todos los pacientes en 4 grupos: QC progresivo, QC no progresivo, QC severo, QC no severo.

Se realizó la comparación de las diferentes características del QC y de las enfermedades alérgicas de los pacientes con QC progresivo vs. No progresivo y de los pacientes con QC severo vs. No severo. Para la evaluación de las características alérgicas de cada paciente se desarrolló un cuestionario electrónico para ser utilizado por parte del departamento de alergias e inmunología clínica. Posteriormente se realizó el análisis estadístico de los resultados y se obtuvieron las conclusiones, esperando encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de estudio. En el anexo se muestra el cuestionario que se utilizó para la captura de datos sobre las evaluaciones relacionadas a las alergias.

## **H.- Procesamiento y análisis de datos**

Los datos contenidos en Excel, se pasaron al programa SPSS versión 25.0 (IBM Corp. Armonk, NY), donde se realizó el análisis estadístico.

## **I.- Definir el evento de interés y diferentes variables**

Mediante diversas pruebas diagnósticas medir la prevalencia de enfermedades alérgicas sistémicas y oculares en pacientes con QC, así como las diferencias en el perfil atópico y topográfico entre el QC grave y no grave, así como entre el QC progresivo y no progresivo.

## J.- Métodos de evaluación

### Gravedad

Se utilizó el OCULUS Pentacam® con el que se realizó el diagnóstico de QC (topografía corneal basal), tomando como ojo de estudio el ojo más grave al momento del diagnóstico. Se definió como ojo mas grave el ojo que presentara una K MAX o K AVE más grave en la topografía corneal del diagnóstico. Se definió la gravedad del QC mediante el uso de la clasificación de Amsler-Krumeich y la clasificación ABCD Berlín. Cuando se tomó en cuenta la clasificación de AK, se definió como QC grave cuando el QC presentó K AVE >53D o CCT <300-400 micras; es decir estadios 3 y 4. Cuando se utilizó la clasificación de ABCD Belin, se definió como QC grave la presencia de un ARC >6.15 mm (<55.0D), PRC >4.95 mm (<68.5D) o TCT mayor de 300 micras, pero menor que 400 micras; es decir estadios 3 y 4.

**Tabla 1. Clasificación de Amsler-Krumeich**

	<b>Hallazgos</b>
<b>Estadio 1</b>	Miopía, astigmatismo inducido o ambos <5,00D, K AVE central <48D
<b>Estadio 2</b>	Miopía, astigmatismo inducido o ambos de 5,00 a 8,00D, K AVE central <53D, ausencia de cicatrices, CCT > 400 micras
<b>Estadio 3</b>	Miopía, astigmatismo inducido o ambos de 8,00 a 10,00D, K AVE central > 53D, ausencia de cicatrices, CCT 300-400 micras
<b>Estadio 4</b>	Refracción no medible, K AVE central > 55,00D, cicatrización corneal central, CCT <200 micrones

**K AVE:** queratometría promedio; **CCT:** central corneal thickness

**Tabla 2. Clasificación ABCD Belin**

<b>Criterios</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>	<b>D</b>
	ARC (Zona 3 mm)	PRC (Zona 3 mm)	TCT ( $\mu\text{m}$ )	MAVC
<b>Estadio 0</b>	>7.25 mm (<46.5D)	>5.90 mm (<57.25D)	>490	$\geq 20/20$
<b>Estadio 1</b>	>7.05 mm (<48.0D)	>5.70 mm (<59.25D)	>450	>20/20
<b>Estadio 2</b>	>6.35 mm (<53.0D)	>5.15 mm (<65.5D)	>400	<20/40
<b>Estadio 3</b>	>6.15 mm (<55.0D)	>4.95 mm (<68.5D)	>300	<20/100
<b>Estadio 4</b>	<6.15 mm (>55.0D)	<4.95 mm (>68.5D)	$\leq 300$	<20/400

**ARC:** radio de curvatura anterior; **PRC:** radio de curvatura posterior; **MAVC:** mejor agudeza visual corregida; **TCT:** thinnest corneal thickness

Referencia: M. W. Belin JK. Duncan. Keratokonus: Das ABCD-System zur Stadieneinteilung . 2016 Jun;233(6):701-7

### **Definición de progresión**

Se definió como QC progresivo el aumento de al menos 1D en K MAX o K AVE en 1 año o menos. También se definió como progresión el ser candidato a trasplante corneal de tipo DALK o QPP al momento del diagnóstico.

### **K.- Tamaño de muestra**

Se utilizó un calculo del tamaño de muestra para evaluar proporciones en dos poblaciones. Esperando la prevalencia de ausencia de conjuntivitis alérgica del 13.9% y 30.3% entre los grupos de queratocono en estados 1-3 y 4 (Amsler- Krumeich) respectivamente. (14) Con

una significancia bilateral de 0.05, dada una potencia de 80% se requieren al menos **100 sujetos** de investigación por grupo. (14)

## **L.- Análisis estadístico**

Este estudio aplicó estadística descriptiva para determinar la frecuencia y proporciones de las variables demográficas y clínicas. Para la valoración de normalidad se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov. Para las variables cuantitativas continuas se utilizó la media y la desviación estándar como medida de tendencia central y dispersión. Al comparar dos grupos se empleó la prueba T de Student.

Al comparar más de dos grupos se utilizó la prueba ANOVA de un factor y se realizó un análisis post-hoc con la prueba de Bonferroni. Para las variables categóricas se utilizó la prueba de Fischer o Chi cuadrada. El nivel de significancia se especificó en  $<0.05$  para todas las pruebas. Para el procesamiento de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 25.0 (IBM Corp. Armonk, NY).

**Resultados**

**Resultados demográficos**

Se incluyeron un total de 50 ojos/pacientes, de los cuales 31 fueron ojos derechos y 19 fueron ojos izquierdos. El 56% (n=28) fueron del género masculino y la edad promedio fue de 20.66 (SD=9.26). Cuando se clasificó el QC mediante la clasificación de AK, 27 ojos (54%) se clasificaron como no graves y 23 (46%) como graves. En cambio, cuando se realizó la clasificación mediante ABCD Belin, 17 ojos (34%) se definieron como no graves y 33 (66%) como graves. El 52% (n=26) de los ojos incluidos presentaban un QC progresivo. En cuanto a los parámetros de la topografía y paquimetría corneal, en promedio, los pacientes incluidos tenían una K MAX de 61.44 (SD= 12.03), una K AVE de 52.66 (SD= 8.55), un CCT de 468.94 (SD= 62.11), un TCT de 445.66 (SD=83.52), un ARC de 6.3 (SD= 0.86) y un PRC de 4.6 (SD= 0.86).

**Tabla 3. Características oftalmológicas en el total de pacientes reclutados**

<b>Características oftalmológicas</b>	<b>n=50</b>
Ojo de estudio n(%)	
OD	31 (62)
OS	19 (38)
Género n(%)	
Hombre	28 (56)
Mujer	22 (44)
Edad (Media±SD) años	20.66 (9.26)
Gravedad por Amsler-Krumeich n(%)	
No Graves	27 (54)
Graves	23 (46)
Gravedad por ABCD Belin n(%)	
No Graves	17 (34)
Graves	33 (66)
Progresión n(%)	

No progresivo	25 (50)
Progresivo	25 (50)
Parámetros topografía y paquimetría (Media±SD)	
K MAX	61.44 (12.03)
K AVE	52.66 (8.55)
CCT	468.94 (62.11)
TCT	445.66 (83.52)
ARC	6.30 (0.86)
PRC	4.60 (0.86)

En cuanto a las características alérgicas generales, se documentó la presencia de VKC en 2 ojos (4%); se observó la misma prevalencia de AKC. De los 50 pacientes, 4 (8%) tenían coexistencia de enfermedades alérgicas sistémicas y oculares. El 24% (n=12) de los pacientes tenían antecedente heredofamiliar de atopia. Al evaluar la presencia de enfermedades alérgicas, el 66% (n=33) de los pacientes tenía RA, el 6% (n=3) tenía DA y también un 6% (n=3) tenía AA.

De los pacientes con RA (n=33), 20 tenían RA leve intermitente, 7 RA leve persistente, 6 RA moderada-severa persistente y ninguno tuvo RA moderada-severa intermitente. De los pacientes con DA (n=3), los tres tenían una DA leve. De los pacientes con AA (n=3), uno tenía AA controlada, otro tenía AA con control parcial y el tercero tenía AA no controlada. Al analizar la cantidad de enfermedades alérgicas en general, se observó un promedio de enfermedades alérgicas de 1.17 (SD= 0.84), además de un total de alérgenos positivos de 2.43 (SD= 1.25) después de haber realizado las pruebas cutáneas. De los 50 pacientes reclutados, 35 tenían al menos una enfermedad alérgica, con una prevalencia del 70% en la muestra recolectada.

Dieciocho pacientes (36%) resultaron negativos (no reactivos) a las pruebas cutáneas a alérgenos. Nueve pacientes (18%) resultaron reactivos a 1 alérgeno y 23 pacientes (46%) resultaron reactivos a 2 o más alérgenos. Se observó que el ácaro fue el alérgeno más prevalente en nuestra población de estudio (n=23). Le siguieron las malezas (n=11) y la cucaracha (n=10). El alérgeno menos prevalente fue canis con solo 4 pacientes resultando reactivos.

**Tabla 4. Características alérgicas en el total de pacientes reclutados**

<b>Características alérgicas</b>	<b>n=50</b>
<b>Alergia ocular n(%)</b>	
VKC	2 (4)
AKC	2 (4)
<b>Coexistencia de enf. Alérgica sistémica y ocular grave n(%)</b>	4 (8)
AHF atopia n(%)	12 (24)
<b>Rinitis alérgica n(%)</b>	33 (66)
Leve int.	20 (40)
Leve persist	7 (14)
Mod-sev int.	0 (0)
Mod-sev persist	6 (12)
<b>Dermatitis atópica n(%)</b>	3 (6)
Leve	3 (6)
Moderada	0 (0)
Severa	0 (0)
<b>Asma n(%)</b>	3 (6)
Controlada	1 (2)
Parcialmente Controlada	1 (2)
No controlada	1 (2)
<b>Enf. Alérgicas (Media± SD)</b>	1.17 (.84)
<b>Total de alérgenos (Media± SD)</b>	2.43 (1.25)

### **Comparación de QC grave vs. No grave**

Cuando se realizó la comparación de las variables oftalmológicas entre los sujetos con QC grave vs. No grave clasificados mediante Amsler-Krumeich, se encontró que los pacientes con un QC grave presentaban peores parámetros topográficos que los no graves ( $p < 0.001$ ) †. Al realizar el análisis de la presencia de alergia ocular grave, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.411$ ).

De igual forma, cuando se realizó la clasificación del QC mediante la clasificación de ABCD Belin, se encontraron peores parámetros topográficos en los pacientes clasificados con QC grave ( $p < 0.001$ ). Con esta clasificación tampoco se encontró una diferencia en presencia de alergia ocular grave entre QC grave y no grave ( $p = 0.112$ ).

Cuando se realizó la clasificación del QC en grave y no grave por la clasificación de AK, no se encontró diferencia entre ambos grupos en ninguna de las variables alérgicas analizadas. ( $p > 0.05$ ).

Sin embargo, cuando se realizó la clasificación del QC mediante la clasificación de ABCD Belin, se encontró que los pacientes con QC grave presentaban una mayor prevalencia de RA ( $p = 0.012$ ) † y de alérgenos positivos en promedio ( $p = 0.02$ ) †. Cuando se realizó el subanálisis de RA según su gravedad, se encontró que el grupo de QC grave presentó una tendencia de una mayor prevalencia de RA leve-intermitente, leve-persistente y moderada-severa persistente, aunque esta no fue estadísticamente significativa. ( $p = 0.054$ ). En el resto de variables alérgicas no se encontraron diferencias entre grupos.

**Tabla 5. Clasificación del QC por Amsler-Krumeich y ABCD Belin, con la comparación entre grupo de QC grave y no grave.**

Variable	Amsler-Krumeich		Valor de p	ABCD Belin		Valor de p
	No grave n=27 (54)	Grave n=23 (46)		No grave n=17 (34)	Grave n=33 (66)	
<b>Ojo de estudio n(%)</b>						
<b>OD</b>	17 (63)	14 (60.9)	0.99	10 (58.8)	21 (63.6)	0.767
<b>OS</b>	10 (37)	9 (39.1)	0.99	7 (41.2)	12 (36.4)	0.767
<b>Género n(%)</b>						
<b>Hombre</b>	13 (48.1%)	15 (65.2)	0.264	8 (47.1)	20 (60.6)	0.386
<b>Mujer</b>	14 (51.9%)	8 (34.8)	0.264	9 (52.9)	13 (39.4)	0.366
<b>Edad (Media±SD) *</b>	22.04 (11.4)	19.04 (5.6)	0.259	18.29 (5.6)	21.88 (10.5)	0.198
<b>Topografía (Media ± SD)*</b>						
<b>K MAX</b>	53.81 (4.83)	70.07 (11.94)	<0.001 †	51.19 (2.99)	66.42 (11.66)	<0.001 †
<b>K AVE</b>	47.91 (2.51)	58.23 (9.76)	<0.001 †	46.38 (1.67)	55.89 (8.87)	<0.001 †
<b>CCT</b>	498.33 (42.07)	434.43 (64.7)	<0.001 †	510.94 (32.68)	447.3 (62.8)	<0.001 †
<b>TCT</b>	487.51 (42.19)	396.52 (93.58)	<0.001 †	499.88 (33.94)	417.72 (87.9)	<0.001 †
<b>ARC</b>	6.80 (.44)	5.75 (.87)	<0.001 †	7.16 (.148)	5.93 (.77)	<0.001 †
<b>PRC</b>	5.16 (.54)	3.99 (.71)	<0.001 †	5.6 (.233)	4.18 (.65)	<0.001 †
<b>Alergia ocular n(%)</b>						
<b>VKC</b>	2 (7.4)	0 (0)	0.411	2 (11.76)	0 (0)	0.112
<b>AKC</b>	1 (3.7)	1 (4.3)	0.411	1 (5.8)	1 (3)	0.112
<b>Coexistencia de enf. alérgica sistémica y ocular grave n(%)</b>	3 (11.1)	1 (4.3)	0.614	3 (17.6)	1 (3)	0.108
<b>AHF atopia n(%)</b>	7 (25.9)	5 (21.7)	0.99	4 (23.5)	8 (24.2)	0.99
<b>Rinitis alérgica n(%)</b>	16 (59.3)	17 (73.9)	0.372	7 (41.2)	26 (78.8)	0.012
<b>Leve int.</b>	10 (37)	10 (43.5)	0.729	4 (23.5)	16 (48.5)	0.054
<b>Leve persist</b>	3 (11.1)	4 (17.4)	0.729	1 (5.9)	6 (18.2)	0.054
<b>Mod-sev int.</b>	0 (0)	0 (0)	0.99	0 (0)	0 (0)	0.99
<b>Mod-sev persist</b>	3 (11.1)	3 (13)	0.729	2 (11.8)	4 (12.1)	0.054
<b>Dermatitis atópica n(%)</b>	1 (3.7)	2 (8.7)	0.588	1 (5.9)	2 (6.1)	0.99
<b>Leve</b>	1 (3.7)	2 (8.7)	0.99	1 (5.9)	2 (6.1)	0.99
<b>Moderada</b>	0 (0)	0 (0)	0.99	0 (0)	0 (0)	0.99
<b>Severa</b>	0 (0)	0 (0)	0.99	0 (0)	0 (0)	0.99
<b>Asma n(%)</b>	1 (3.7)	2 (8.7)	0.588	0 (0)	3 (9.1)	0.542
<b>Controlada</b>	1 (3.7)	0 (0)	0.357	0 (0)	1 (3)	0.649
<b>Parc. Contr.</b>	0 (0)	1 (4.3)	0.357	0 (0)	1 (3)	0.649
<b>No controlada</b>	0 (0)	1 (4.3)	0.357	0 (0)	1 (3)	0.649

<b>Enf. alérgicas (Media± SD)*</b>	1.27 (.57)	1.41 (.71)	0.543	1.33 (.7)	1.34 (.62)	0.96
<b>Total de alérgenos (Media± SD)*</b>	2.06 (1.02)	2.8 (1.47)	0.106	1.78 (.66)	2.65 (1.4)	0.02 †

\*El valor de p se calculó mediante la prueba T de student

Para el resto de variables, el valor de p se calculó con la prueba Chi cuadrada de Pearson

† Estadísticamente significativo

### Comparación de QC progresivo vs. No progresivo

Cuando se realizó la comparación de las variables oftalmológicas entre los sujetos con QC progresivo vs. no progresivo, se encontraron peores parámetros topográficos en el grupo de QC progresivo ( $p < 0.001$ ). Además, se observó una tendencia en los pacientes con un QC progresivo de tener un menor promedio de edad en comparación con los del grupo de QC no progresivo, aunque no fue estadísticamente significativo. (18.24 [SD  $\pm$ 5.48] vs. 23.08 [SD  $\pm$ 11.53];  $p = 0.064$ ). Al realizar el análisis de las variables alérgicas no se encontró diferencia en el perfil atópico entre los pacientes con QC progresivo y no progresivo.

**Tabla 6. Comparación de variables oftalmológicas y alérgicas entre los grupos de QC progresivo y no progresivo.**

Variable	No progresivo	Progresivo	Valor de p
<b>Ojo de estudio n(%)</b>	<b>n=25 (50)</b>	<b>n=25 (50)</b>	
OD	15 (60)	16 (64)	0.99
OS	10 (40)	9 (36)	0.99
<b>Género n(%)</b>			
Hombre	11 (44)	17 (68)	0.154
Mujer	14 (56)	8 (32)	0.154
<b>Edad (Media±SD) *</b>	23.08 (11.53)	18.24 (5.48)	0.064
<b>Topografía (Media ± SD)*</b>			
K MAX	54.58 (5.73)	68.59 (12.88)	<0.001 †
K AVE	48.04 (2.69)	57.28 (9.87)	<0.001 †
CCT	497.48 (37.11)	440.4 (69.30)	0.001 †
TCT	487 (36.89)	404.32 (96.54)	<0.001 †
ARC	6.74 (0.5)	5.76 (0.9)	<0.001 †

<b>PRC</b>	5.12 (0.55)	3.98 (0.84)	<0.001 †
<b>Alergia ocular n(%)</b>			
<b>VKC</b>	2 (8)	0 (0)	0.13
<b>AKC</b>	0 (0)	2 (8)	0.13
<b>Coexistencia de enf. alérgica sistémica y ocular grave n(%)</b>	2 (8)	2 (8)	0.99
<b>AHF atopia n(%)</b>	6 (24)	6 (24)	0.99
<b>Rinitis alérgica n(%)</b>	17 (68)	16 (64)	0.99
<b>Leve int.</b>	10 (40)	10 (40)	0.83
<b>Leve persist</b>	4 (16)	3 (12)	0.83
<b>Mod-sev int.</b>	0 (0)	0 (0)	0.99
<b>Mod-sev persist</b>	2 (8)	4 (16)	0.83
<b>Dermatitis atópica n(%)</b>	3 (12)	0 (0)	0.23
<b>Leve</b>	3 (12)	0 (0)	0.49
<b>Moderada</b>	0 (0)	0 (0)	0.99
<b>Severa</b>	0 (0)	0 (0)	0.99
<b>Asma n(%)</b>	1 (4)	2 (8)	0.99
<b>Controlada</b>	0 (0)	1 (4)	0.38
<b>Parc. Contr.</b>	1 (4)	0 (0)	0.38
<b>No controlada</b>	1 (4)	0 (0)	0.38
<b>Enf. alérgicas (Media± SD)*</b>	1.47 (0.71)	1.22 (0.54)	0.25
<b>Total de alérgenos (Media± SD)*</b>	2.18 (1.18)	2.67 (1.39)	0.29

\*El valor de p se calculó mediante la prueba T de student

Para el resto de variables, el valor de p se calculó con la prueba Chi cuadrada de Pearson

† Estadísticamente significativo

### Comparación entre los diferentes grupos de tratamiento

De los 50 pacientes reclutados, la mitad (n=25) fueron sometidos a algún tratamiento quirúrgico. El grupo sometido a tratamiento quirúrgico presentó un menor promedio de edad, aunque sin diferencia significativa. Cuando se realizó el análisis de las variables topográficas, se encontró diferencia estadísticamente significativa en todos los parámetros, encontrando valores más graves en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico ( $p < 0.05$ ).

En ese análisis tampoco se encontró diferencia en la presencia de alergia ocular, en la coexistencia de enfermedad alérgica sistémica y ocular o en la prevalencia de enfermedades alérgicas. Así mismo, no se encontró diferencia en la cantidad de enfermedades alérgicas o en la cantidad de alérgenos positivos entre ambos grupos.

**Tabla 7. Comparación de variables oftalmológicas y alérgicas entre los grupos de QC sometido a tratamiento y no sometido a tratamiento.**

Variable	No tratamiento	Tratamiento	Valor de p
	<b>n=25 (50)</b>	<b>n=25 (50)</b>	
<b>Ojo de estudio n(%)</b>			
<b>OD</b>	15 (60)	16 (64)	0.99
<b>OS</b>	10 (40)	9 (36)	0.99
<b>Género n(%)</b>			
<b>Hombre</b>	11 (44)	17 (68)	0.154
<b>Mujer</b>	14 (56)	8 (32)	0.154
<b>Edad (Media±SD) *</b>	23.08 (11.53)	18.24 (5.48)	0.064
<b>Topografía (Media ± SD)*</b>			
<b>K MAX</b>	54.58 (5.73)	68.59 (12.88)	<0.001 †
<b>K AVE</b>	48.04 (2.69)	57.28 (9.87)	<0.001 †
<b>CCT</b>	497.48 (37.11)	440.4 (69.30)	0.001 †
<b>TCT</b>	487 (36.89)	404.32 (96.54)	<0.001 †
<b>ARC</b>	6.74 (0.5)	5.76 (0.9)	<0.001 †
<b>PRC</b>	5.12 (0.55)	3.98 (0.84)	<0.001 †
<b>Alergia ocular n(%)</b>			
<b>VKC</b>	2 (8)	0 (0)	0.13
<b>AKC</b>	0 (0)	2 (8)	0.13
<b>Coexistencia de enf. alérgica sistémica y ocular grave n(%)</b>	2 (8)	2 (8)	0.99
<b>AHF atopia n(%)</b>	6 (24)	6 (24)	0.99
<b>Rinitis alérgica n(%)</b>	17 (68)	16 (64)	0.99
<b>Leve int.</b>	10 (40)	10 (40)	0.83
<b>Leve persist</b>	4 (16)	3 (12)	0.83
<b>Mod-sev int.</b>	0 (0)	0 (0)	0.99
<b>Mod-sev persist</b>	2 (8)	4 (16)	0.83
<b>Dermatitis atópica n(%)</b>	3 (12)	0 (0)	0.23
<b>Leve</b>	3 (12)	0 (0)	0.49
<b>Moderada</b>	0 (0)	0 (0)	0.99
<b>Severa</b>	0 (0)	0 (0)	0.99
<b>Asma n(%)</b>	1 (4)	2 (8)	0.99
<b>Controlada</b>	0 (0)	1 (4)	0.38
<b>Parc. Contr.</b>	1 (4)	0 (0)	0.38
<b>No controlada</b>	1 (4)	0 (0)	0.38

<b>Enf. alérgicas (Media± SD)*</b>	1.47 (0.71)	1.22 (0.54)	0.25
<b>Total de alérgenos (Media± SD)*</b>	2.18 (1.18)	2.67 (1.39)	0.29

\*El valor de p se calculó mediante la prueba T de student

Para el resto de variables, el valor de p se calculó con la prueba Chi cuadrada de Pearson

† Estadísticamente significativo

### Subanálisis por grupo de tratamiento

Se realizó un subanálisis de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, dividiéndolos en CXL, DALK y QPP, para posteriormente compararlos con los pacientes no sometidos a algún tratamiento. Se contabilizaron 12 pacientes sometidos a CXL, 7 a DALK y 6 a QPP, dando el total de 25 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico. Se registraron 25 pacientes que no fueron sometidos a algún tratamiento quirúrgico.

Se realizó el análisis entre los diversos grupos de tratamiento utilizando la fórmula de ANOVA de un factor, encontrando diferencias significativas en las variables topográficas, en las variables demográficas de ojo de estudio y de género, así como en las variables alérgicas de presencia de dermatitis atópica, asma alérgica y cantidad de enfermedades alérgicas.

**Tabla 8. Comparación de variables oftalmológicas y alérgicas entre los diferentes tipos de tratamiento.**

<b>Variable</b>	<b>No tratamiento</b>	<b>CXL</b>	<b>DALK</b>	<b>QPP</b>	<b>Valor de p</b>
	<b>n=25</b>	<b>n=12</b>	<b>n=7</b>	<b>n=6</b>	
<b>Ojo de estudio n(%)</b>					
<b>OD</b>	15 (60)	7 (58.33)	6 (85.7)	3 (50)	<0.001 †
<b>OS</b>	10 (40)	5 (41.66)	1 (14.2)	3 (50)	<0.001 †
<b>Género n(%)</b>					

<b>Hombre</b>	11 (44)	8 (66.6)	6 (85.7)	3 (50)	<0.001 †
<b>Mujer</b>	14 (56)	4 (33.3)	1 (14.2)	3 (50)	<0.001 †
<b>Edad Media±SD) años*</b>	23.08	18.58	19.14	16.50	0.301
<b>Parámetros topográficos (Media±SD)*</b>					
<b>K MAX</b>	54.58 (5.73)	61.45 (9.90)	75.5 (12.16)	73.63 (12.94)	<0.001 †
<b>K AVE</b>	48.04 (2.69)	50.98 (5.86)	64.04 (8.87)	61.98 (10.59)	<0.001 †
<b>CCT</b>	497.48 (37.11)	467.16 (53.58)	408.42 (61.31)	424.16 (93.58)	0.001 †
<b>TCT</b>	487 (36.89)	450.75 (61.61)	392.71 (75.72)	325 (128.8)	<0.001 †
<b>ARC</b>	6.74 (.50)	6.25 (.69)	5.14 (.64)	5.64 (1.13)	<0.001 †
<b>PRC</b>	5.12 (.55)	4.55 (.68)	3.61 (.34)	3.37 (.35)	<0.001 †
<b>Alergia ocular n(%)</b>					
<b>VKC</b>	2 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.454
<b>AKC</b>	0 (0)	1 (8.33)	1 (17.28)	0 (0)	0.454
<b>Enfermedad alérgica sistémica y ocular n(%)</b>					
<b>AHF atopia n(%)**</b>	6 (24)	4 (33.3)	1 (17.28)	1 (16.6)	0.774
<b>Rinitis alérgica n(%)**</b>					
<b>Leve int.</b>	10 (40)	4 (33.3)	3 (42.85)	3 (49.9)	0.627
<b>Leve persist</b>	3 (12)	1 (8.33)	2 (28.57)	1 (16.6)	0.627
<b>Mod-sev int.</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.990
<b>Mod-sev persist</b>	4 (16)	0 (0)	1 (17.28)	1 (16.6)	0.627
<b>Dermatitis atópica n(%)**</b>					
<b>Leve</b>	1 (4)	1 (8.33)	1 (17.28)	0 (0)	0.245
<b>Moderada</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.990
<b>Severa</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.990
<b>Asma n(%)***</b>					
<b>Controlada</b>	1 (4)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	0.025 †

<b>Parc. Contr.</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.6)	0.062
<b>No contr.</b>	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (16.6)	0.062
<b>Cantidad total de enfermedades alérgicas (Media± SD)*</b>	1.16 (.71)	.5 (.54)	1.16 (.4)	2 (1.22)	0.009 †
<b>Total alérgenos positivos (Media±SD)*</b>	2.17 (1.18)	2.5 (1.64)	3 (1.58)	2.5 (1.0)	0.670

\*Valor de p obtenido mediante ANOVA de un factor

\*\*Valor de p obtenido mediante prueba exacta de Fischer

† Estadísticamente significativo

En el resto de variables el valor de p fue obtenido mediante Chi cuadrada de Pearson

En cuanto a las variables demográficas, se encontró que el grupo de “no tratamiento” presentó una mayor prevalencia de ojos derechos e izquierdos, así como una mayor prevalencia de pacientes del género masculino y femenino. Posteriormente se realizó un análisis post-hoc de las variables topográficas y alérgicas utilizando la prueba de Bonferroni.

## ANALISIS POST-HOC DE BONFERRONI

En el análisis post-hoc de K MAX se encontró que los pacientes sometidos a DALK tenían valores más elevados cuando se compararon con los pacientes sometidos a CXL o los que no recibieron tratamiento ( $p=0.012$ ,  $p<0.001$ , respectivamente). Se observó la misma tendencia en los pacientes sometidos a QPP cuando se les comparó con los pacientes que no recibieron tratamiento ( $p<0.001$ ). Se encontró que los pacientes sometidos a QPP tenían una K AVE más elevada en comparación a los sometidos a CXL ( $p=0.003$ ) o los que no recibieron tratamiento quirúrgico ( $p<0.001$ ).

Al evaluar el CCT, se encontró que los pacientes que no recibieron algún tratamiento quirúrgico tenían un mayor grosor corneal central que los pacientes sometidos a DALK ( $p=0.002$ ) y QPP ( $p= 0.025$ ). Se observaron corneas significativamente más delgadas (TCT) en los pacientes sometidos a QPP cuando se compararon contra los pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico ( $p<0.001$ ) o que fueron sometidos a CXL ( $p= 0.002$ ). Así mismo se encontraron córneas más delgadas en los pacientes sometidos a DALK cuando se compararon con los pacientes que no fueron sometidos a tratamiento quirúrgico ( $p=0.008$ ).

Se registraron peores parámetros de ARC en los pacientes sometidos a DALK cuando se compararon con los pacientes sometidos a CXL ( $p=0.014$ ), al igual que cuando se compararon con los pacientes no sometidos a tratamiento quirúrgico ( $p<0.001$ ). Se observó la misma tendencia cuando se comparó a los pacientes sometidos a QPP contra los pacientes no sometidos a tratamiento quirúrgico, mostrando peores parámetros en el grupo sometido a QPP ( $p=0.008$ ). Cuando se realizó el análisis de PRC, se encontró que los pacientes sometidos a QPP tenían un peor PRC que los pacientes sometidos a CXL ( $p=0.002$ ) y los que no recibieron tratamiento quirúrgico ( $p<0.001$ ). También se observó un peor PRC en los pacientes sometidos a DALK cuando se comparó contra los pacientes sometidos a CXL ( $p=0.013$ ) o contra los pacientes que no recibieron algún tratamiento quirúrgico ( $p<0.001$ ).

Cuando se evaluó la cantidad de enfermedades alérgicas en promedio, se encontró una mayor prevalencia de enfermedades alérgicas en los pacientes sometidos a QPP cuando se les comparó contra los sometidos a CXL ( $p=0.027$ ), DALK ( $p=0.027$ ) o los no tratados ( $p=0.009$ ).

**Tabla 9. Análisis post-hoc de Bonferroni**

<b>Valor de K MAX</b>	<b>Valor de p*</b>	<b>Valor de K AVE</b>	<b>Valor de p*</b>
DALK vs. CXL	0.012	DALK vs. CXL	<0.001
QPP vs. No tratamiento	<0.001	QPP vs. CXL	0.003
DALK vs. No tratamiento	<0.001	QPP vs. No tratamiento	<0.001
<b>Valor de CCT</b>	<b>Valor de p*</b>	<b>Valor de TCT</b>	<b>Valor de p*</b>
QPP vs. No tratamiento	0.025	QPP vs. CXL	0.002
DALK vs. No tratamiento	0.002	QPP vs. No tratamiento	<0.001
<b>Valor de ARC</b>	<b>Valor de p*</b>	<b>Valor de PRC</b>	<b>Valor de p*</b>
DALK vs. CXL	0.014	QPP vs. CXL	0.002
QPP vs. No tratamiento	0.008	DALK vs. CXL	0.013
DALK vs. No tratamiento	<.001	QPP vs. No tratamiento	<0.001
		DALK vs. No tratamiento	<0.001
<b>Cantidad de enfermedades alérgicas</b>		<b>Valor de p*</b>	
QPP vs. No Tratamiento		0.009	
QPP vs. CXL		0.027	
QPP vs. DALK		0.027	

\*Estadísticamente significativo

## CAPITULO VII

### DISCUSIÓN

#### **Análisis de los resultados demográficos**

El QC es la causa más frecuente de trasplante corneal en los países en desarrollo, con una prevalencia mundial de 1.38 por cada 1000. (23) En años recientes las enfermedades alérgicas (DA, AA, RA) se han vuelto cada vez más prevalentes. (62) Se ha descrito que las enfermedades alérgicas sistémicas y oculares son factores de riesgo para el QC. (2, 6, 7, 9, 10, 11, 14, 23, 27, 29, 39). Incluso se ha descrito que los pacientes con QC presentan niveles más elevados de IgE sérica total y específica cuando se ha comparado con sujetos sin QC. (15) Por todo esto es importante definir si existe alguna relación entre la gravedad de las enfermedades alérgicas y su factor aditivo con la gravedad (definida AK y ABCD Belin) y riesgo de progresión del QC. Además, es importante evaluar si existe una mayor prevalencia de enfermedades alérgicas en pacientes mexicanos con QC; esto debido a que existen múltiples estudios con resultados contradictorios (18, 19, 20, 31, 35) La gran mayoría de estos estudios muestran una mayor prevalencia de enfermedades alérgicas en pacientes con QC (19, 20, 35)

En nuestro estudio se pudo observar que cuando se clasificó el QC mediante la clasificación de AK, 27 ojos (54%) se clasificaron como no graves y 23 (46%) como graves. En cambio, cuando se realizó la clasificación mediante ABCD Belin, 17 ojos (34%) se definieron como no graves y 33 (66%) como graves. Estas diferencias en la proporción de QC graves y no graves están relacionadas con los diferentes criterios que utilizan para definir la gravedad de

la enfermedad. (24) Por esta razón decidimos incluir ambas clasificaciones en nuestro estudio.

En un estudio donde se evaluó el efecto de la VKC en la gravedad del QC se utilizó solamente la clasificación de AK para definir la gravedad del QC. (13) La desventaja de utilizar solamente esta clasificación es que, aunque es la más antigua y más extensamente utilizada, no evalúa algunos parámetros importantes, como son los radios de curvatura (ARC, PRC) o el TCT, como si lo hace la clasificación de ABCD Belin. (24) En otro estudio donde evaluó el efecto de las enfermedades alérgicas en la gravedad del QC también se utilizó solamente la clasificación de AK y se encontró que los pacientes con VKC tenían corneas más delgadas que pacientes sin VKC. (14) En un estudio realizado en Brasil se realizó el diagnóstico de QC mediante la presencia de hallazgos clínicos (Signo de Munson, estrías de Vogt, Anillo de Fleischer) y posteriormente se realizó una topografía corneal con el equipo Orbscan II, además de que se utilizó para definir gravedad los mapas de elevación corneal anterior y posterior, además de las queratometrías. (21) Es importante resaltar que en este estudio no se utilizó ninguna clasificación para definir la gravedad del QC, además de que incluyó pacientes con datos clínicos de QC en la exploración, los cuales suelen aparecer en etapas avanzadas de la enfermedad. Esto en contraste con nuestro estudio, donde el diagnóstico de QC fue en base a topografía corneal del OCULUS Pentacam®, además de que utilizamos clasificaciones reconocidas internacionalmente para la estadificación del QC. En otro estudio se observó que se definió la gravedad del QC en base a la presencia de neovascularización corneal o de hidrops corneal (52). Si bien estos datos suelen aparecer en QC graves, no son la regla y son datos indirectos de la gravedad de la ectasia corneal. En nuestro estudio se

utilizaron variables objetivas para definir la gravedad del QC, haciendo más estandarizada y fiable el análisis e interpretación de datos.

En nuestro estudio se observó que 50% (n=25) de los ojos incluidos presentaban un QC progresivo. En tres estudios se definió como dato de progresión la presencia o el tiempo de evolución hacia trasplante corneal de tipo QPP. (16, 52, 54) Estos son datos indirectos y no objetivos de la progresión del QC, por lo cual en nuestro estudio se hizo énfasis en el uso de la definición de progresión mas objetiva y utilizada (aumento de  $\geq 1D$  en K MAX o K AVE en 1 año o menos).

Esta descrito que los pacientes con QC pueden presentar una prevalencia de enfermedades alérgicas que varía del 11.3 al 30%. (15) En un estudio se observó una prevalencia de enfermedades alérgicas en pacientes con QC de 35%, en comparación con una prevalencia del 12% en una población control sin QC. (19) En nuestro estudio pudimos observar una prevalencia de enfermedades alérgicas del 70% (n=35) en pacientes con QC. Esto contrasta con lo reportado por un estudio reciente donde se observó una prevalencia del 20% en la población general a nivel mundial. (62) Con esto se puede corroborar que en nuestra población mexicana con QC tiene una mayor prevalencia de enfermedades alérgicas, como se ha reportado en estudios previos (19, 20, 35). En estos 35 pacientes, la enfermedad alérgica más frecuente fue la RA con un 66% (n=33). Esto también concuerda con lo reportado por algunos estudios previos. (8, 17, 19, 20) También se pudo observar una prevalencia de AA y DA del 6% (n=3), respectivamente. Esto contrasta con lo reportado en un estudio de la Universidad de Dundee de 200 pacientes escoceses con QC donde se observó una prevalencia de AA del 23% y de DA del 14%. (20) Estas diferencias en las prevalencias podrían deberse

a las diferencias en las características étnicas de las poblaciones de estudio, además de la influencia del clima, la flora y fauna, así como otros factores ambientales específicos de las zonas geográficas donde se realizaron cada uno de los estudios. En nuestra población de estudio (n=50) se pudo observar un promedio de enfermedades alérgicas de 1.17 (SD ±0.84), siendo el primer estudio hasta nuestro conocimiento donde se analizó el promedio de enfermedades alérgicas en una población de estudio de individuos con QC.

Hasta nuestro conocimiento no existen estudios donde se subclasifiquen las enfermedades alérgicas en pacientes con QC según las diversas clasificaciones utilizadas por los especialistas en enfermedades alérgicas (ARIA, SCORAD, ACT) y que relacionen la gravedad de estas enfermedades alérgicas con la gravedad del QC. Esto es importante debido a que estas clasificaciones se usan a nivel internacional para la definición y clasificación de las enfermedades alérgicas y la mayoría de los estudios previamente publicados utilizan clasificaciones antiguas, o encuestas que no son reconocidas de forma internacional para este objetivo o que no son útiles para definir de forma uniforme y sistemática estas enfermedades. (6, 8, 14, 18, 19, 34, 68)

En un estudio donde se evaluaron pacientes con QC con y sin atopia, se utilizó la clasificación de UKASG de 1994 para definir la presencia o no de atopia. (6) En otro estudio se enviaron 31 pacientes con QC a valoración por el departamento de Alergias del Hospital General de Massachusetts, pero no describieron de forma detallada como se realizó el diagnóstico de enfermedades alérgicas, además de que es un estudio con una población de estudio pequeña (n=31) y se utilizó el Orbscan II para el diagnóstico de QC. (8) En un estudio realizado en Irán, el diagnóstico del perfil atópico fue mediante interrogatorio verbal, preguntando a cada

individuo si presentaba o no alguna enfermedad alérgica (DA, AA, RA, urticaria y alergia alimentaria) (14) Esto es importante debido a que en este estudio se encontró que los pacientes con VKC presentaban un QC más grave, pero podría especularse que el diagnóstico del perfil atópico podría estar sesgado dependiendo si el paciente fue o no evaluado por un alergólogo, además de si recuerda o no los diagnósticos con los que cuenta. Como parte del abordaje del QC, todos nuestros pacientes fueron enviados a una valoración por alergólogos para así poder definir de forma adecuada que enfermedades alérgicas presentan, además de que se definió la gravedad de cada una de estas enfermedades, en caso de estar presentes. El objetivo es realizar una mejor clasificación de cada paciente y así poder estudiar cada una de sus características de forma ordenada y coordinada, con el fin de evaluar si existe alguna relación o no de estas enfermedades con la gravedad o progresión del QC.

En nuestra población de estudio, 33 de 50 pacientes (66%) presentaron RA, de los cuales 20 (40%) tenían una RA leve intermitente, 7 (14%) tenían una RA leve persistente, ninguno presentó RA moderada-severa intermitente y 6 (12%) presentaron una RA moderada-severa persistente. Hasta nuestro conocimiento no existen estudios de pacientes con QC donde se subclasifique la RA según las guías ARIA.

En un estudio se realizó la clasificación de las enfermedades alérgicas en adolescentes israelíes con QC. Este estudio clasificó las enfermedades alérgicas como “leves” o “graves” dependiendo si las enfermedades limitaban o no la participación en combate según la clasificación de aptitud para el servicio (FFS) y determinó el riesgo de tener QC según esta caracterización. En este estudio se observó que el “AA grave” tenía una relación directa con un mayor riesgo de tener QC. (34) En nuestro estudio se observó una prevalencia de AA del

6% (n=3), de los cuales 1 paciente tenía AA controlada, uno AA con control parcial y uno con AA no controlada.

En una serie de 6 casos con QC se reportó que todos los sujetos tenían DA, aunque no se reveló la gravedad de la enfermedad alérgica. (50) Este estudio solamente cuenta con 6 casos de pacientes con QC, por lo cual es difícil realizar algún tipo de conclusión, debido a que este número de pacientes no es representativo de la prevalencia de DA en la población general o en pacientes con QC. En otro estudio se recolectaron pacientes con DA y se evaluó el riesgo de diferentes enfermedades oftalmológicas, entre ellas el QC, y se clasificó la DA como severa si el paciente tenía historia de uso de esteroides sistémicos. En este estudio se observó que la DA tanto leve como grave presentaban un mayor riesgo de presentar QC. (51) En nuestra población de estudio se observó una prevalencia de DA del 6% (n=3), de los cuales todos resultaron con una DA leve (n=3), definida por la clasificación de SCORAD.

En nuestra población de estudio (n=50) se pudo observar un promedio de alérgenos reactivos de 2.43 (SD  $\pm$ 1.23). Se observó que los ácaros fueron el alérgeno más frecuentemente encontrado como reactivo en 23 de los 50 pacientes (46%). Esto corresponde con lo reportado previamente por Kemp y Lewis. (4)

La conjuntivitis alérgica, cuyos síntomas van desde prurito ocular, lagrimeo, y ojo rojo hasta úlceras corneales y cicatrices que ponen en riesgo la visión, afecta aproximadamente al 25% de la población mundial. (13, 34) Se ha reportado en múltiples estudios la asociación entre QC y alergia ocular, en especial en pacientes con VKC. (7, 13, 15, 18-20, 48, 49, 54, 56, 64-66) En nuestro estudio se pudo observar a 2 pacientes con VKC y a 2 con AKC, representando

cada enfermedad por separado el 4% del total de la población de estudio. En un estudio realizado en la India se observó una prevalencia del 10.8% (n=26) de VKC en un total de 240 pacientes con QC. (54) Este estudio la gravedad del QC se definió mediante queratometría, además de que se utilizó el equipo Orbscan II para la realización de las topografías corneales. En nuestro estudio se usaron 2 clasificaciones para definir la gravedad del QC (AK y ABCD Belin) además de que se utilizó el OCULUS Pentacam®, equipo más actual para el diagnóstico y seguimiento del QC.

En otro estudio se observó una mayor prevalencia de VKC (20.46%) en 171 pacientes turcos con QC. (13) Esta diferencia en la prevalencia de VKC podría reflejar el pequeño tamaño de la muestra de nuestro estudio (n=50), además de las diferentes características poblacionales estudiadas (genética, étnica, prevalencia de enfermedades alérgicas en la población de estudio), así como la influencia de las características de la región geográfica donde se realizó cada estudio (flora, fauna, clima, alérgenos presentes). Por el contrario, en otro estudio donde se incluyeron 16 pacientes pediátricos con QC en un centro de atención terciario de Líbano se observó una prevalencia de VKC del 43.8% (n=7). (56) Esta mayor prevalencia de VKC en este último estudio podría deberse a que este tipo de alergia ocular grave se suele presentar con mayor frecuencia en población pediátrica. (13, 63)

En una serie de casos de QC (n=6) se observó que el 50% (n=3) presentó AKC. (50) Debido a que el número de pacientes en esta serie de casos es muy pequeño, no se puede considerar como representativo de la población general o de pacientes con QC, haciendo poco factible obtener conclusiones de sus resultados. En nuestro estudio se observó una prevalencia de

AKC del 4% (n=2). Es necesario aumentar el tamaño de nuestra muestra para evaluar de una forma más fiable la prevalencia de DA y AKC en pacientes con QC.

En la mayoría de los estudios previos sobre QC y enfermedades alérgicas se ha estudiado solamente el antecedente heredofamiliar de QC, pero no el antecedente heredofamiliar de enfermedades alérgicas o atopia. (18, 20, 23, 54, 56) Del total de pacientes reclutados en nuestro estudio, 24% (n=12) presentaban antecedente heredofamiliar de atopia.

### **Análisis de los resultados entre los grupos de QC grave y no grave**

Diversos estudios han reportado que la presencia de enfermedades alérgicas oculares y/o sistémicas podría estar relacionada con la gravedad del QC. (6, 12, 13, 14, 21, 52, 54) Algunos de estos estudios evalúan la gravedad del QC mediante equipos diagnósticos obsoletos en la actualidad. (6) Por esta razón, decidimos realizar la división de nuestra población de estudio en QC grave y no grave mediante las clasificaciones de AK y ABCB Belin, comparando entre estos grupos la presencia de VKC y AKC y las diversas enfermedades alérgicas sistémicas, reportando la gravedad de estas últimas según las guías más utilizadas por especialistas en enfermedades alérgicas (ARIA, SCORAD, ACT).

Cuando se compararon de las variables oftalmológicas entre los sujetos con QC grave vs. no grave clasificados tanto por AK como por ABCD Belin, se encontró, como era de esperarse, que los pacientes con un QC grave presentaban peores parámetros topográficos que los no graves ( $p < 0.001$ ).

Al realizar el análisis de la presencia de alergia ocular grave entre los grupos de QC grave vs. No grave clasificados tanto por AK como por ABCD Belin, tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la presencia de VKC o AKC ( $p = 0.411$ ). Esto contrasta con lo encontrado en diversos estudios, donde se ha documentado peores parámetros topográficos o resultados de trasplante corneal de tipo QPP en pacientes con VKC. (12, 13, 14, 21, 49) Esta diferencia en los resultados podría reflejar la necesidad del aumento del tamaño de nuestra muestra de estudio ( $n = 50$ ). Hasta nuestro conocimiento no hay estudios que relacionen la presencia de AKC con la gravedad del QC. Si bien, nuestro tamaño de muestra es pequeño, valdría la pena estudiar a estos pacientes con VKC y AKC por separado, evaluando sus características con el fin de identificar si existe alguna diferencia entre estos pacientes con QC y alergia ocular grave y los pacientes con QC sin alergia ocular grave.

Cuando se realizó la clasificación del QC en grave y no grave por la clasificación de AK, no se encontró diferencia entre ambos grupos en las variables alérgicas no oftalmológicas analizadas. ( $p > 0.05$ ). Esto contrastó con los resultados analizados cuando se clasificó el QC mediante la clasificación de ABCD Belin, donde pudimos encontrar una mayor prevalencia de RA ( $p = 0.012$ ) y de alérgenos positivos en promedio ( $p = 0.02$ ) en el grupo con QC grave. Estas diferencias en los resultados reflejan los diferentes parámetros que evalúa cada una de

las clasificaciones utilizadas en este estudio, razón por la cual decidimos clasificar al QC utilizando ambas. En un estudio se evaluó la presencia de enfermedades alérgicas (RA, DA, AA) y su relación con los parámetros topográficos del QC, sin encontrar una diferencia significativa en estos. (14) Una de las limitantes de este estudio es que se utilizó como definición del perfil atópico solamente el interrogatorio verbal, sin una evaluación apropiada por un especialista en enfermedades alérgicas, como si se realizó en nuestro estudio. Esta es una de las fortalezas de nuestro estudio, debido a que reduce el riesgo de sesgo porque el paciente no recuerda o recuerda de forma errónea su historial médico, además de que no se especifica si alguna vez fueron evaluados por algún especialista en alergias externo al grupo de estudio, para con esto intentar dar un poco más de veracidad a sus resultados.

En otro estudio se observó que los pacientes con QC y atopia tendían a presentar un QC más grave en comparación con los pacientes no atópicos. (6) En este estudio se utilizó el Orbscan II para la evaluación topográfica y parámetros aislados de la topografía para definir gravedad, a diferencia de nuestro estudio, donde se utilizaron las clasificaciones de AK y ABCD Belin para definir la gravedad del QC, además de realizar la evaluación topográfica corneal con el OCULUS Pentacam®, equipo más actual y preciso que el Orbscan II para la evaluación del QC. Además, este estudio definió a los pacientes como “atópicos” en base a los criterios de UKASG de 1994, contrario a nuestro estudio donde se utilizaron las guías más actuales e internacionalmente reconocidas por los especialistas en enfermedades alérgicas (ARIA, SCORAD, ACT). En este estudio tampoco se realizó la evaluación de alérgenos ni la subclasificación de las enfermedades alérgicas según su gravedad, como si se realizó en nuestro estudio.

Es necesario realizar estudios multicentricos con una muestra de estudio más grande, con el fin de que la muestra sea lo más representativa posible y así se pueda definir con mayor precisión si la gravedad de las enfermedades alérgicas se relaciona con la gravedad del QC.

### **Análisis de los resultados entre los grupos de QC progresivo y no progresivo**

Como era de esperarse, cuando se realizó la comparación de las variables topográficas entre los sujetos con QC progresivo vs. no progresivo, se encontraron peores parámetros topográficos en el grupo con QC progresivo ( $p < 0.001$ ). Al realizar el análisis de las variables alérgicas no se encontró diferencia en el perfil atópico entre los pacientes con QC progresivo y no progresivo. En un estudio se encontró que presentar VKC era un factor de riesgo para la evolución del QC hacia QPP o de presentar hidrops corneal, que podrían considerarse como parámetros de progresión o gravedad. (54) Estas características clínicas para definir la progresión del QC son subjetivas, por lo cual los resultados podrían estar sesgados. En nuestro estudio se utilizó como definición de progresión el aumento de 1D en K MAX o K AVE en 1 año o menos.

En un estudio realizado en el Moorefields Eye Hospital, en Inglaterra, se evaluaron los factores pronósticos para la progresión del QC. Se definió como progresión la evolución hacia QPP. En este estudio no se observó diferencia hacia la evolución a QPP en pacientes con QC y AA o DA. En cambio, si se observó una reducción en el tiempo de evolución hacia QPP en pacientes con VKC o AKC. (16) De igual forma, en este estudio se evaluó el tiempo de evolución hacia trasplante corneal de tipo QPP, que es un indicador indirecto de progresión y no es el método mediante el cual se suele definir la progresión de la enfermedad.

La diferencia en nuestros resultados con respecto a lo publicado previamente en la mayoría de los estudios podría deberse al tamaño reducido de nuestra muestra, a que en estudios previos no se encuentra definida de forma adecuada la presencia de “progresión” del QC, así como a los factores propios de la población de estudio (genética, etnia, comorbilidades) o a las diferencias en las zonas geográficas donde se desarrollo cada estudio, como pueden ser el clima, la flora/fauna regional o los alérgenos más prevalentes en la zona de estudio.

Debido a esto, es de importancia el estudio de las enfermedades oculares alérgicas graves (VKC, AKC) como factor de riesgo de progresión del QC, ya que un buen control de estas enfermedades podría desencadenar una reducción en el riesgo de CXL o de trasplante corneal en estos pacientes. Si bien todo parece orientar hacia que estas enfermedades (VKC, AKC) tienen una influencia positiva en la progresión del QC.

## **Tratamiento quirúrgico en pacientes con QC y enfermedades alérgicas**

De los 50 pacientes reclutados, el 50% (n=25) recibieron algún tratamiento quirúrgico. El grupo que recibió cirugía presentó un menor promedio de edad, aunque sin diferencia significativa. Cuando se realizó el análisis de las variables topográficas, se encontró, como era de esperarse, valores más graves en los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico ( $p<0.05$ ).

En ese análisis de grupos tampoco se encontró diferencia en la presencia de alergia ocular, en la coexistencia de enfermedad alérgica sistémica y ocular o en la prevalencia de enfermedades alérgicas. Así mismo, no se encontró diferencia en la cantidad de enfermedades alérgicas o en la cantidad de alérgenos positivos entre ambos grupos.

En un estudio se observó que la VKC era un factor de riesgo para la evolución del QC hacia QPP. (54) En otro estudio realizado en Inglaterra se observó una reducción en el tiempo de evolución hacia QPP en pacientes con VKC o AKC. (16) Como se mencionó previamente, la progresión hacia QPP es un dato subjetivo e indirecto de la progresión del QC, razón por la cual decidimos utilizar la definición más aceptada para progresión del QC (aumento de al menos 1D en K MAX o K AVE en 1 año o menos).

## **Diferentes tipos de tratamiento quirúrgico en pacientes con QC con y sin enfermedades alérgicas**

Hasta nuestro conocimiento, no existen estudios que evalúen el perfil atópico en pacientes con QC que han recibido diversos tipos de tratamiento quirúrgico, comparándolo con el perfil atópico de pacientes con QC que no recibieron cirugía. Se realizó un subanálisis de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, dividiéndolos en CXL, DALK y QPP, para posteriormente compararlos con los pacientes que no recibieron tratamiento quirúrgico. Se encontraron diferencias significativas entre grupos en las variables topográficas, en las variables demográficas de ojo de estudio y de género, así como en las variables alérgicas de presencia de dermatitis atópica, asma alérgica y cantidad de enfermedades alérgicas.

En general, se observó que los pacientes sometidos a algún tipo de trasplante corneal tenían peores valores topográficos (K MAX, K AVE, CCT, TCT, ARC, PRC) cuando se compararon con los pacientes que recibieron CXL o que no recibieron algún tratamiento.

Además, se observó que los pacientes que recibieron un trasplante corneal de tipo QPP presentaban una mayor cantidad de enfermedades alérgicas con respecto al resto de grupos de tratamiento. ( $p < 0.05$ ) Esto último es importante debido a que estos hallazgos refuerzan nuestra hipótesis de que la cantidad de enfermedades alérgicas influye en la evolución del QC, suponiendo que los pacientes que recibieron un QPP presentaban un QC más grave en comparación con los otros grupos de tratamiento. Hasta nuestro conocimiento no existen estudios que evalúen la cantidad de enfermedades alérgicas como factor de riesgo para la progresión del QC hacia trasplante corneal, ya sea DALK o QPP, o hacia CXL. Por lo cual es importante profundizar en investigar si un perfil atópico más grave influye en la evolución del QC.

Algunas de las futuras actividades que emanan de esta tesis son el continuar incluyendo pacientes para lograr completar el número de participantes planeado en el cálculo de tamaño de muestra. También en actividades futuras se planea realizar comparativa entre grupo de pacientes sin enfermedad alérgica contra los subgrupos con enfermedad alérgica, subgrupos de VKC, AKV, DA, RA y comparar las características del QC en estos subgrupos contra el subgrupo sin enfermedad alérgica, con énfasis en la gravedad, la progresión y la necesidad de tratamientos quirúrgicos entre subgrupos. Esto además de arrojar información importante sobre la relación de las enfermedades alérgicas y el queratocono permitirá comparar nuestros resultados mejor con otros artículos previamente publicados. También sería bueno realizar otro estudio para comparar la prevalencia de alergia entre nuestra población de personas con queratocono y la prevalencia de enfermedades alérgicas en la población general ya sea en un análisis prospectivo o en un análisis del histórico de prevalencia de enfermedades alérgicas en nuestra comunidad.

## CAPITULO VIII

### CONCLUSIONES

En base a nuestros hallazgos podemos concluir que nuestra población de pacientes con QC presenta una mayor prevalencia de enfermedades alérgicas (75%). Este porcentaje podría cambiar con el aumento del número de muestra, que sea más representativo de lo que se vive en el día a día. El 18% resultó reactivo a 1 alérgeno y 46% a 2 o más. El ácaro fue el alérgeno más prevalente (n=23).

Los pacientes con QC que recibieron un trasplante corneal de tipo DALK o QPP tienen valores topográficos más graves que los que recibieron CXL o los que no recibieron tratamiento quirúrgico. † Esto podría intuirse debido a que los pacientes con QC que reciben un trasplante corneal suelen tener un QC más grave.

Los pacientes con QC grave mediante la clasificación de ABCD Belin presentaron una mayor prevalencia de RA y de alérgenos reactivos en las pruebas cutáneas. † Estos hallazgos no se observaron cuando el QC se clasificó mediante AK. Esto resalta la importancia de estadificar el QC mediante varios métodos, pues los resultados pueden variar según el criterio que se utilice para la definición de gravedad.

Los pacientes que recibieron un trasplante corneal de tipo QPP tienen un mayor promedio de enfermedades alérgicas, cuando se compararon con los pacientes los otros grupos de tratamiento. † Es necesario el aumento del tamaño de nuestra muestra de estudio para evaluar si esta mayor prevalencia de enfermedades alérgicas en pacientes que recibieron QPP es representativa de la población con QC o es un sesgo por un tamaño de muestra reducido.

Es importante el uso de las definiciones más aceptadas de gravedad y progresión del QC, así como las diferentes escalas para definir las diversas enfermedades alérgicas y su gravedad (ARIA, SCORAD, ACT). Esto con el fin de obtener resultados más reproducibles a nivel global y así poder definir si existe o no influencia de las enfermedades alérgicas, así como su gravedad, en la evolución del QC hacia la progresión o en su gravedad al momento del diagnóstico.

CAPITULO IX

ANEXOS

Asociación demostrada de QC y enfermedades alérgicas

Título y Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
Slit-Scanning Topography in Vernal Keratoconjunctivitis. Barreto, J., Netto, M., et al	American Journal Of Ophthalmology	2006	N=104	104 pacientes, 50 con VKC y 54 ojos normales, fueron incluidos. Se compararon los valores de la topografía corneal (SST) entre ambos grupos.	Los valores topográficos de los pacientes con VKC fueron significativamente más anormales en comparación con el grupo control (p<0.05). Se encontró una mayor frecuencia de QC en el grupo VKC (p <0.01). Se registraron 10 pacientes (20%) con patrones de QC y 7 pacientes (14%) con patrones de QCFrustró en el grupo VKC. 3 sujetos del grupo control (5.50%) tenían patrones de QCF y ninguno tenía patrones de QC.	No comparan otras enfermedades alérgicas No valoran progresión o severidad del QC Usaron Orbscan Itr (Bausch & Lomb)	Grupo control Mayor frecuencia de QC en pacientes con VKC Valores más anormales en pacientes con VKC
Characteristics and associations of keratoconus patients. Naderan M, Shoar S, Rezagholizadeh F, et al.	Cont Lens Anterior Eye.	2015	N=461	Se reclutaron 461 pacientes con QC de entre 18-65 años que asistieron a la clínica corneal. El diagnóstico de KC fue realizado basado en el CC y la topografía corneal (Pentacam, OCULUS) Se incluyeron 461 en el grupo de control, que asistieron a la clínica y no fueron diagnosticados o no hubo sospecha de QC. Se compararon todas las variables de ambos grupos. Se registraron variables demográficas, presentación clínica, hallazgos queratométricos y topográficos, enfermedades concurrentes, rascado ocular, tabaquismo y exposición solar para cada paciente.	Con el fin de evaluar la frecuencia del rascado ocular se pidió a los pacientes que estimaran su frecuencia de tratamiento de los ojos en una escala de nunca, raramente, a veces, a menudo y siempre. La gravedad del QC se clasificó según la K más pronunciada: leve (<4SD), moderado (4S-5SD) y severo (> 5SD). Los hallazgos queratométricos (K flat, steep y mean) fueron mayores y la CCT fue menor en los pacientes con QC que en el grupo control (p <0,001). Visión borrosa, mala visión con lentes y el prurito ocular fueron las quejas más frecuentes en pacientes con QC. (p >0.05) La educación, AHF de QC, rascado ocular, VKC, asma, RA y la epilepsia se asocian con QC (p <0.001). El análisis multivariado reveló que el AHF de QC, rascado ocular, la placazón ocular y el bajo nivel educativo son predictores independientes de QC. El QC fue leve en 15.2%, moderada en 43.8% y severa en 41% de los pacientes). Los pacientes con QC con mayor frecuencia de rascado ocular, AHF de QC y mas miembros de la familia con QC tenían un QC más severo mientras que los pacientes diabéticos tenían un QC menos severo.	No usaron AK o ABCD Belin valorar la severidad; no valoraron progresión. No gradúan la severidad de las enfermedades alérgicas. No valoran otras alergias oculares o DGM, solo valoran VKC. No valora factor aditivo de las enfermedades alérgicas en la severidad y progresión del QC. No hay grupo control de QC sin enfermedades alérgicas contra el cual comparar si existe o no diferencia en la severidad del QC por la presencia de las mismas.	RESULTADOS UTILES Usaron encuesta de rascado Uso de Pentacam Grupo control Valoraron severidad de QC Valoran alergia (RA?), DA, asma y VKC. Valoraron tipo de corrección para la visión

Título y Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
Keratoconus and allergic diseases among Israeli adolescents between 2005 and 2013.  Merdler I, Hassidim A, Sorokin N, et al.	Cornea	2015	N= 807	Estudio transversal para estimar la relación epidemiológica entre QC y enfermedades alérgicas.  Jóvenes israelíes de 16-20 años  La cohorte con QC se dividió en 2 grupos: con enfermedades alérgicas y sin enfermedades alérgicas.	De los 662,644 examinados, 807 (0.1%) fueron diagnosticados con QC.  Aumento del RR para la presencia de QC para asma, rinitis alérgica y la combinación de Conjuntivitis alérgica/blefaritis crónica/VKC (p<0.05)  No se encontró asociación entre QC y angioedema, urticaria, antecedentes de anafilaxia, alergia a picaduras de himenópteros o dermatitis atópica.  Se encontró que el RR para QC de enf. alérgicas con estado funcional "no limitante para el combate" fue menor que el RR entre QC y las mismas enfermedades con estado funcional "limitante para el combate" (p<0.05)  Esta diferencia fue estadísticamente significativa solo en el asma (asma no limitante/limitante) y AC/CB/VKC (AC/CB/VKC no limitante/limitante).	No valoraron severidad o progresión del QC  No valoraron factor aditivo de las enfermedades alérgicas  No usaron una clasificación adecuada para la severidad de las enfermedades alérgicas;  Aunque valoraron la severidad de las enfermedades alérgicas con el RR de QC, no valoraron si una enfermedad alérgica <u>severa</u> predispone a un QC <u>más severo</u> , que una enfermedad alérgica leve y si existe diferencia o no cuando existe <u>involucro ocular</u> .	Valoraron la prevalencia de las enfermedades alérgicas  Dividieron las enfermedades alérgicas en leve/severa y se encontró un mayor RR para QC en enfermedades severas que limitaban las actividades de combate (asma y AC/CB/VKC)
The association of keratoconus with atopic dermatitis.  SPENCER, W. H., & FISHER, J. J. (1959).	American Journal of ophthalmology	1959	N=6	6 reportes de caso de QC bilateral y DA que se presentaron en Eye Clinic of the University of California Medical Center	En un periodo de 3 años, los 6 casos de QC bilateral que se presentaron tenían DA. Por lo que se sugiere una asociación entre ambas enfermedades.  Aunque los pacientes tenían datos que podían confundirse con VKC, la presencia de hipertrofia papilar en tarso inferior es un dato distintivo de conjuntivitis alérgica atópica.	Reportes de caso  No clasificaron el QC (severidad, progresión)  Solo valoraron la conjuntivitis por DA.  No grupo control  No informaron la severidad de la DA.	Muestra asociación entre QC y DA con involucro ocular.

Título y Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
<p>Incidencia, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults with atopic dermatitis.</p> <p>Thyssen, J. P., Toft, P. B., Halling-Overgaard, A. S., Gislason, G. H., Skov, L., &amp; Egeberg, A.</p>	<p>Journal of the American Academy of Dermatology</p>	<p>2017</p>	<p>N=10,038</p> <p>Daneses de &gt;18 años de edad.</p> <p>Se formaron 3 grupos: control, DA leve y DA severa.</p> <p>DA grave si recibieron o habían recibido terapia sistémica compatible con enfermedad grave. Los que no recibieron dicha terapia fueron clasificados como con DA leve.</p>	<p>Un total de 5766 y 4272 adultos fueron categorizados con DA leve y severa, respectivamente. El grupo control fue de 4.259/457.</p> <p>La queratitis, la conjuntivitis y el QC ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con DA que en los controles</p> <p>La catarata se asoció con DA leve (OR, 1.44) y DA severa (OR, 1.81) en individuos menores de 50 años.</p> <p>Para adultos con DA grave, el RR para el QC fue de 10.01 (IC 95%, 5.02-19.96).</p>	<p>Solo compara la DA, faltan otras alergias.</p> <p>No define severidad y progresión del QC.</p> <p>No valora factor aditivo de otras enfermedades alérgicas con o sin involucro ocular.</p>	<p>Clasificaron la DA como leve y severa</p> <p>Tienen grupo control</p> <p>N muy grande</p> <p>Se observó asociación entre severidad de la DA y el riesgo de tener QC.</p> <p>VER TABLAS</p>	
<p>Dundee University Scottish Keratoconus study: Demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing..</p> <p>Weed KH, Macfwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. The</p>	<p>Eye (Lond)</p>	<p>2008</p>	<p>200 pacientes con QC y 100 como grupo control. Cada sujeto fue examinado 2 veces (al inicio y al final)</p> <p>Se interrogó sobre rasgado ocular, antecedentes familiares de QC e historial médico (DA, RA, asma, problemas cardíacos y articulares), hallazgos clínicos, grosor corneal (OrbscanTM) y clasificación topográfica utilizando el TMS-2.</p>	<p>53 (15%) QC topográficamente confirmados no presentaron signos clínicos a la exploración</p> <p>El grosor corneal medio para los ojos con QC en la revisión 1 fue 0.443 mm y en la revisión 2 fue 0.412 mm. El grosor corneal disminuyó significativamente entre la primera a la segunda revisión.</p> <p>El grupo con QC mostró mayor rasgado ocular que el grupo control (P=&lt;0.05)</p> <p>El grupo con QC tuvo una mayor prevalencia de RA y asma. Las personas con QC que sufren asma, RA o DA tienden a frotarse los ojos con mayor frecuencia.</p>	<p>Usaron Orbscan TM B&amp;L para medir el grosor corneal.</p> <p>No clasifican la severidad del QC</p> <p>No miden progresión mediante K ave/K max. Solo ponen que disminuyó el grosor corneal.</p> <p>No valoran factor aditivo de las enfermedades alérgicas</p> <p>No valora la presencia de alergia ocular AKC, VKC, AC.</p>	<p>Grupo control</p> <p>Reducción significativa del grosor corneal entre las 2 revisiones.</p> <p>Mayor prevalencia de asma y RA en los pacientes con QC.</p> <p>Mayor rasgado ocular en pacientes con QC.</p>	

Título y Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
Atopy and keratoconus: A multivariate analysis Bawazeer et. al.	British Journal of Ophthalmology	2000	14 años CC 120	Dx QC: $\geq 4$ : signo de Munson, anillo de Fleisher, líneas de tensión, inferior steeping en la topografía corneal y valor I-S positivo (mayor de 1,26 dioptrías)  Dx Atopia: $\geq 3$ de los siguientes: APP de afectación de pliegues, APP asma o RA, AHF atopia 1er grado, APP piel seca en último año, eccema flexural visible y aparición menor de 2 años.  Atopia: completa ( $\geq 4/6$ ) incompleta ( $\geq 3/6$ ) parcial (1-2/6) ninguna (0/6).	49 casos y 71 Controles  Análisis univariado: asociación significativa entre el QC, atopia (en todas sus definiciones) y el rascado ocular.  Análisis multivariado: solo el rascado ocular tiene asociación con QC. La atopia y AHF QC no se asocian significativamente.	Clasificación atopia: criterios del Grupo de Estudio de Atopia del Reino Unido.  Casos y controles  Solo mostró asociación en el análisis univariado.  Requiere presencia de signos clínicos para el diagnóstico de QC: enfermedad más avanzada  No valora presencia de alergia ocular.	Uso de topografía corneal  Uso de criterios establecidos para atopia.  Clasificación de atopia en diferentes grados.
Keratoconus and coexisting atopic disease Amjad Rahi et al.	British Journal of Ophthalmology	1977	182	Valoración de incidencia de atopia: solo en 100/182 QC  Pruebas cutáneas (algunos).  Medición de inmunoglobulinas séricas: A, G, M, D, E.	Incidencia atopia: atopia en el 35% del grupo de QC, grupo control 12%. (P<0.05)  Los mas comunes fueron RA, asma y DA, en ese orden.  Niveles de IgE elevados en pacientes con QC comparados con grupo control. Niveles más elevados en QC con atopia.	No valora presencia de alergia ocular.  Valora "adición" de enfermedades alérgicas  No se realizaron pruebas cutáneas en todos.  No valora severidad ni progresión de QC	A algunos fueron sometidos a pruebas cutáneas.  Evaluación de niveles de IgE.  Valora asociación de enfermedades alérgicas y QC

Título y Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
The effect of vernal keratoconjunctivitis on clinical outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. Egrilmez, S., Sahin, S., & Yagci, A. (2004).	Canadian journal of ophthalmology.	2004	N=23	Revisión de pacientes sometidos a QPP por QC. Se incluyeron en el estudio. 23 ojos de 19 pacientes tenían QC + VKC, y 65 ojos de 57 pacientes tenían solo QC. Se compararon los resultados clínicos y las complicaciones en ambos grupos.	La duración media del seguimiento fue de 34.0 meses en los ojos con VKC y 41.0 meses en los ojos con QC solo. Hubo un mayor retiro de suturas por aflojamiento en pacientes con VKC (p = 0.016). El glaucoma inducido por esteroides se desarrolló en dos ojos (8,7%) en el grupo VKC y en tres ojos (4,6%) en el grupo de QC solo (p = 0.603); las tasas de catarata inducida por esteroides fueron cuatro (17,4%) y dos (3,1%) respectivamente (p = 0.038). La agudeza visual final mejor corregida promedio fue similar en ambos grupos (P= >0.05)	No valora/compara severidad o progresión del QC. Solo valora la presencia de VKC.	Valora los resultados de QPP en pacientes con VKC, que resultaron comparables a los controles.
The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis Hassan Hashemi, Samira Heydarian, et al.	Cornea	2019		En este metaanálisis, utilizando una estrategia de búsqueda estructurada de 2 fuentes, 4 bases de datos electrónicas (PubMed, Web of Science, Google Scholar y Scopus) y las listas de referencias de los artículos seleccionados se realizaron búsquedas desde el inicio hasta junio de 2018 sin restricciones y filtros	La evaluación de la calidad de los artículos recuperados utilizando las directrices PRISMA resultó en la exclusión de 70 artículos; por lo tanto, 29 estudios realizados en 50,358,341 sujetos en 15 países fueron finalmente incluidos en el análisis final. La prevalencia de QC fue de 23.96 por 1000 (IC 95%: 15.79-39.13 por 1000) en todos los sujetos, 18.99 por 1000 (IC 95%: 9.25-28.83 por 1000) en mujeres y 21.13 por 1000 (IC 95%: 12.01-30.25 por 1000) en hombres (Fig. 3) El OR de frotarse los ojos, AHF de QC, atopía, alergia, asma y eccema fue de 3.09 (IC 95%: 2.17-4.00), 6.42 (IC 95%: 2.59-10.24), 1.12 (IC 95%: 0.40-1.85), 1.42 (IC 95%: 1.06-1.79), 1.94 (IC 95%: 1.30-2.58), y 2.95 (IC 95%: 1.30-4.59), respectivamente.	No clasifica la severidad del QC o su progresión en pacientes alérgicos  No especifica como divide alergia de atopía, asma o eccema.	Prevalencia de QC (metaanálisis)  Riesgo elevado en el eccema, asma y rascado ocular

Título y Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
<p>Topographic corneal changes in patients with vernal keratoconjunctivitis.</p> <p>Dantas PE, Alves MR, Nishiwaki-Dantas MC.</p>	<p>Arquivos brasileiros de oftalmologia</p>	<p>2005</p>	<p>N= 342</p>	<p>342 ojos de 171 pacientes divididos en 2 grupos. G1 con 142 ojos con diagnóstico clínico de VKC y G2 con 200 ojos como controles.</p> <p>Examen completo y topografía corneal.</p> <p>Se establecieron criterios clínicos y topográficos para el diagnóstico de QC.</p>	<p>La frecuencia de pacientes con diagnóstico clínico de QC asociado con VKC en G1 fue del 9,85% (7 pacientes). Según criterios topográficos, la frecuencia de QC en el G1 fue del 22,53% (16 pacientes).</p> <p>En el G2, ningún paciente presentó características biomicroscópicas, refractométricas o topográficas de QC.</p> <p>Todas las variables topográficas estudiadas presentaron DS (<math>p &lt; 0,05</math>) entre los dos grupos.</p> <p>Los resultados sugieren una alta frecuencia de QC asociado con VKC.</p>	<p>No exponen CCT, TCT, K mean, K max, K ave</p> <p>No clasifican QC ni valoran progresión</p> <p>Solo valoran asociación con VKC; no otras enfermedades alérgicas.</p> <p>No especifican que equipo usan para la topografía.</p>	<p>Usan grupo control</p> <p>Comparan asociación entre VKC y QC</p> <p>Datos significativos</p> <p>Población grande</p>
<p>Corneal Complications And Visual Impairment In Vernal Keratoconjunctivitis Patients.</p> <p>Arif AS, Aaqil B, Siddiqui A, Nazneen Z, Farooq U.</p>	<p>Journal of Ayub Medical College, Abbottabad</p>	<p>2017</p>	<p>N=290</p>	<p>290 ojos de casos con VKC.</p> <p>Dx VKC: enrojecimiento, picazón, hipertrofia papilar, engrosamiento limbal y pigmentación limbal</p> <p>Se realizó queratometría para valorar el QC.</p> <p>Pacientes con otros tipos de conjuntivitis alérgica, fueron excluidos del estudio</p>	<p>Se analizaron 290 ojos.</p> <p>Se encontró QC en 17 (5,9%) ojos.</p> <p>La evaluación de la pérdida visual se realizó sobre la base de la clasificación de la OMS para la discapacidad visual. Hubo 45 ojos con pérdida visual leve, 38 ojos moderada y solo 9 ojos con pérdida visual severa.</p> <p>La mayoría de los pacientes con pérdida visual tenían cicatrices corneales y la complicación que condujo a la pérdida visual severa en la mayoría de los ojos fue QC.</p>	<p>No valora severidad ni progresión de QC</p> <p>No especifica que equipo usaron para el diagnóstico de QC.</p> <p>Solo valoraron la VKC</p> <p>No hubo grupo control</p>	<p>Pacientes con VKC se asociaron con QC como causa de discapacidad visual severa.</p>

Título y Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
<p>Incidence of keratoconus in subjects with vernal keratoconjunctivitis: a videokeratographic study.</p> <p>Totan, Y., Hepşen, İ. F., Cekiç, O., Gündüz, A., &amp; Aydın, E.</p>	Ophthalmology	2001	N=82	<p>Ambos ojos de sujetos con VKC fueron valorados mediante VKG, lámpara de hendidura y queratometría.</p> <p>Dx QC: se examinaron las topografías corneales usando los criterios modificados de Robinowitz-McDonnell.</p> <p>Los sujetos con QC se clasificaron en leve (&lt;45 D), moderado (45-52 D) y severa (&gt;52 D) en función de la steep K.</p>	<p>54 de los pacientes con VKC (65.85%) se frotaban los ojos con frecuencia (&gt;10 veces al día). Los pacientes con VKC y QC se frotaban los ojos con frecuencia (15 sujetos) u ocasionalmente (7 sujetos).</p> <p>La incidencia de QC detectada por lámpara de hendidura y queratometría fue de 8.5% y 18.3%, respectivamente.</p> <p>Según los criterios modificados de Robinowitz-McDonnell, 44 ojos de 22 sujetos (26.8%) fueron diagnosticados con QC. De estos, 14 fueron clasificados como Avanzados y 30 como leve-moderado.</p> <p>Ninguno de los sujetos con VKC y sus padres tenían una enfermedad atópica.</p>	<p>Uso de los criterios modificados de Robinowitz-McDonnell para diagnóstico de QC</p> <p>Uso de videoqueratografía y queratometría</p> <p>Clasificación de QC como leve (&lt;45 D), moderado (45-52 D) y severa (&gt;52 D) en función de la steep K. No usaron ABCD belin o AK,</p> <p>No hay grupo control para comparar incidencia de QC.</p> <p>No valora progresión del QC.</p>	<p>No enfermedades atópicas</p> <p>Rascado ocular frecuente en px con VKC + QC</p>
<p>Corneal ectasia in vernal keratoconjunctivitis.</p> <p>Cameron, J. A., Al-Rajhi, A. A., &amp; Badr, I. A..</p>	Ophthalmology	1989	N=53	<p>61 pacientes con VKC y ectasia corneal fueron estudiados.</p> <p>Se interrogó a los pacientes/padres sobre la edad de inicio de la picazón, presencia de enfermedad atópica y el historial de rascado ocular anormal: frecuente (&gt;10 veces/día), ocasional (5-10 veces/día), raramente (1-4 veces/día), o nunca.</p>	<p>Hubo 53 pacientes con VKC y QC, de los cuales 49 mostraron evidencia clínica de QC bilateral.</p> <p>Respecto a la presencia de enfermedades atópicas como asma, DA o RA. De los 45 pacientes interrogados, 2 tenían asma y 4 tenían eczema.</p> <p>Respecto al rascado ocular: de 44 pacientes interrogados, 25 se frotaban los ojos con frecuencia, 12 ocasionalmente, 6 raramente y uno negó el rascado ocular.</p>	<p>No se interrogó a todos los casos de QC sobre rascado ocular o enfermedades atópicas.</p> <p>No se clasificó severidad o progresión de QC</p> <p>No se valoraron otras enfermedades alérgicas y su relación con la severidad o progresión del QC</p>	<p>Valoraron rascado ocular</p> <p>Alta frecuencia de rascado ocular en pacientes con QC</p>

Título y Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
<p>A study of the occurrence of atopic traits in patients with keratoconus.</p> <p>Lowell FC, Carroll JM.</p>	<p>J Allergy Clin Immunol</p>	<p>1970</p>	<p>N=31</p>	<p>Se compararon 31 pacientes con QC con 30 controles, valorando los rasgos atópicos: (1) presencia actual o pasada de enfermedades atópicas en los pacientes o sus familiares, (2) la frecuencia e intensidad de la reactividad cutánea (Prick test) (3) el número total de eosinófilos en sangre</p> <p>No parece útil intentar clasificar a cada sujeto en este estudio como atópico o no atópico, porque los rasgos atópicos, en lugar de estar presentes o ausentes, ocurren en mayor o menor grado en la población.</p>	<p>Los dos grupos no mostraron diferencias significativas con respecto a las enfermedades atópicas, excepto por la presencia de una mayor frecuencia de asma en el grupo de QC.</p> <p>La enfermedad alérgica mas frecuente en ambos grupos fue la RA.</p> <p>También se observo mayor frecuencia de asma en los familiares del grupo de QC</p> <p>Niveles de eosinófilos con tendencia a estar mas elevados en pacientes con QC, aunque no fue significativo.</p>	<p>No valora la progresión y severidad del QC.</p> <p>No especifica como se realizó el diagnóstico de QC ni con que equipo.</p> <p>No valoran las enfermedades alérgicas oculares</p> <p>No valora factor aditivo de las enfermedades alérgicas</p> <p>Estudio muy antiguo (1969)</p> <p>No clasifican a los pacientes en atópicos-no atópicos porque no lo consideraron útil.</p>	<p>Valora frecuencia e intensidad de la reactividad cutánea</p> <p>Compara grupo control contra QC</p> <p>Valorados por Alergólogos</p>
<p>Pediatric Keratoconus in a Tertiary Referral Center: Incidence, Presentation, Risk Factors, and Treatment.</p> <p>El-Khoury, S., Abdelmassih, Y., et. al</p>	<p>Journal of refractive surgery</p>	<p>2016</p>	<p>N=16,808</p>	<p>Se evaluaron pacientes con QC &lt; 14 años o menos recién diagnosticados.</p> <p>Se clasificó el QC usando la clasificación de AK, se evaluó la presentación inicial, DVSC, MAVC, topografía corneal y paquimetría.</p> <p>También se clasificaron según los diferentes tipos de tratamiento que recibieron.</p>	<p>Se evaluaron 16808 pacientes, de los cuales 16 pacientes (30 ojos) tenían QC y 14 años o menos al momento del diagnóstico. (Incidencia de QC fue del 0,53% entre los pacientes pediátricos, a diferencia del 3,78% entre los pacientes adultos).</p> <p>12.4% presentaba AHF de QC, 43.8% presentaba antecedente de rascado ocular por VKC. Estos demostraron ser los factores de riesgo para QC en esta población.</p> <p>De los 30 ojos, la mayor parte (43.3%) tenía un QC grado I según la clasificación de AK.</p>	<p>No valoran progresión de la enfermedad</p> <p>No valoran severidad con ABCD Belin, solo con AK.</p> <p>No valoran otras enfermedades alérgicas y su factor aditivo en el QC.</p> <p>No usaron pruebas cutáneas</p> <p>No hay grupo control</p>	<p>Usaron VKG computarizada de lámpara de hendidura (Pentacam, Oculus)</p>

## Severidad del QC y su relación con enfermedades atópicas

Título y Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
<p>Effect of allergic diseases on keratoconus severity.</p> <p>Mohammad Naderan et al</p>	<p>Ocular Immunology and Inflammation</p>	<p>2017</p>	<p>T N=885</p>	<p>Dx QC: presencia de uno o más signos clínicos y Pentacam.  Subdivisión: VKC, AC, asma, dermatitis atópica, urticaria, rinitis alérgica y alergia a medicamentos o alimentos.  Se preguntó tallado de ojos.</p>	<p>QC + VKC o AC tenían un CCT y TCT más bajas, y una K mean, flat y steep más alta en comparación con QC sin enfermedades alérgicas.  NS en QC con otras enfermedades alérgicas y en no alérgicos. (p &gt;0.05)  Clasificación de Amsler-Krumeich: VKC o AC tenían QC más severo que los pacientes sin antecedentes de enfermedad alérgica.  El objetivo fue evaluar la asociación entre QC y enfermedades alérgicas en comparación con sujetos no QC; además de evaluar la gravedad de QC en pacientes con y sin enfermedades alérgicas.</p>	<p>ES EL ESTUDIO MÁS PARECIDO DE TODOS  Valora enfermedades por separado, no valora factor aditivo. No compara QC + enfermedad alérgica sistémica vs enfermedad ocular alérgica vs ambas vs ninguna.  No valora progresión, solo valores de Pentacam  Diagnóstico de enfermedades alérgicas fue mediante interrogatorio verbal y no por un alergólogo.  Pacientes con QC en estudio acudieron a la clínica porque están sintomáticos y probablemente presentan QC mas grave que la población general.  No usa la clasificación ABCD Belin para estadiaje de QC</p>	<p>Población de estudio grande (N=885)  Uso de PENTACAM  Mide prevalencia de enfermedades alérgicas entre pacientes con QC y sin QC (control)</p>
<p>Characteristics and associations of keratoconus patients.</p> <p>Naderan M, Shoar S, Rezagholizadeh F, et al.</p>	<p>Cont Lens Anterior Eye.</p>	<p>2015</p>	<p>N=461</p>	<p>Se reclutaron 461 pacientes con QC de entre 18-65 años que asistieron a la clínica corneal.  El diagnóstico de KC fue realizado basado en el CC y la topografía corneal (Pentacam, OCULUS)  Se incluyeron 461 en el grupo de control, que asistieron a la clínica y no fueron diagnosticados o no hubo sospecha de QC. Se compararon todas las variables de ambos grupos.  Se registraron variables demográficas, presentación clínica, hallazgos queratométricos y topográficos, enfermedades concurrentes, rascado ocular, tabaquismo y exposición solar para cada paciente.</p>	<p>El QC fue leve en 15.2%, moderada en 43.8% y severa en 41% de los pacientes.  Los pacientes con QC con mayor frecuencia de rascado ocular, AHF de QC y mas miembros de la familia con QC tenían un QC más severo mientras que los pacientes diabéticos tenían un QC menos severo.  No hubo asociación de QC más severo con RA, DA, asma y VKC.</p>	<p>No usaron AK o ABCD Belin valorar la severidad; no valoraron progresión.  No gradúan la severidad de las enfermedades alérgicas.  No valora otras alergias oculares o DGM, solo valora VKC.</p>	<p>RESULTADOS UTILES  Usaron encuesta de rascado  Uso de Pentacam  Grupo control  Valoraron severidad de QC  Valoran alergia (RA?), DA, asma y VKC.  Valoraron tipo de corrección para la visión</p>

Título y Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
Videokeratografía findings in children with vernal keratoconjunctivitis versus those of healthy children Lapid-Gortzak	Ophthalmology	2002	N= 76	Valoraron hallazgos en la videokeratografía (VKG) de pacientes sanos vs pacientes con VKC. VKG= 40 Controles= 36	Pacientes con VKC tenían patrones y parámetros más anormales en la topografía corneal y en la VKG que los controles.	Solo valoraron niños Solo valoraron la VKC	Datos estadísticamente significativos
Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus. Cingu, A. K., Cinar, Y., Turku F. M., Sahin, A., Ari, S., Yuksel, H., Sahin, M., & Caca, I.	International Journal of ophthalmology	2013	N= 315	315 ojos con QC; se dividieron en 3 grupos; Grupo A (QC solo) Grupo B (QC+ VKC) y Grupo C (QC + AC) El examen oftalmológico se realizó con la MAVC, revisión con lámpara de hendidura, retinoscopia, medición de PIO, CCT y videokeratografía Se clasificó el QC utilizando la clasificación de Amsler-Krumeich.	Grupo A (166) Grupo B (68) y grupo C (81) La media de edad fue menor en el grupo B en comparación con otros dos grupos ( $p < 0.001$ ). La MAVC fue peor, la K media fue significativamente mayor y la CCT media fue más delgada en el grupo B ( $p < 0.05$ ) Hubo una mayor proporción de QC clasificados como grado 4 según la clasificación de Amsler-Krumeich en el grupo con VKC (58.5%) en comparación con los que tenían AC y los controles (28.4%, 22% respectivamente) ( $p < 0.001$ ).	No usa la clasificación ABCD Belin No valora progresión del QC Solo valora AC/VKC; no valora otras enfermedades alérgicas no oculares y su posible factor aditivo. Grupos no homogéneos (edad)	Tiene grupo control y compara las enfermedades alérgicas oculares más frecuentes (Ds) Valores más severos en pacientes con QC y VKC/AC Compara los 3 grupos juntos (A,B,C) y también A vs B, B vs C y C vs A. VER TABLAS

Título y Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
Slit-Scanning Topography in Vernal Keratoconjunctivitis. Barreto, J., Netto, M., et al	American Journal Of Ophthalmology	2006	N=104	104 pacientes, 50 con VKC y 54 ojos normales, fueron incluidos. Se compararon los valores de la topografía corneal (SST) entre ambos grupos.	Los valores topográficos de los pacientes con VKC fueron significativamente más anormales en comparación con el grupo control (p <0,05). Se encontró una mayor frecuencia de QC en el grupo VKC (P <0,01). Se registraron 10 pacientes (20%) con patrones de QC y 7 pacientes (14%) con patrones de QCFrustró en el grupo VKC. 3 sujetos del grupo control (5,50%) tenían patrones de QCF y ninguno tenía patrones de QC.	No comparan otras enfermedades alérgicas No valoran progresión o severidad del QC Usaron Orbscan Iiz (Bausch & Lomb)	Grupo control Mayor frecuencia de QC en pacientes con VKC Valores más anormales en pacientes con VKC
Evaluation of the Corneal Topographic Characteristics of Keratoconus With Orbscan II in Patients With and Without Atopy Vedat Kaya et al.	Cornea	2007	33	Orbscan II px con QC no sometidos a CxOc. Dx QC: hallazgos de la topografía corneal. 2 grupos según presencia o ausencia de atopia. Px con respuesta positiva mínima a 3 de los 4 criterios fueron atópicos completos; a 2 o menos como atópica parcial. Pacientes sin atopia: grupo control.	De 70 pacientes (140 ojos), 33 (66 ojos) tenían atopia parcial o total. Control: 37 pacientes (74 ojos). No hubo diferencias estadísticamente significativas en edad y el sexo. El CCT, TCT y el resto de medidas paquimétricas fueron más severas en el grupo atópico que en el grupo control (P <0.05).	Clasificación atopia: criterios del Grupo de Estudio de Atopia del Reino Unido. Cuestionario: historial de prurito cutáneo, en pliegues, APP asma o RA frecuente, APP atopia en familiar de 1er grado, APP de piel seca en los años anteriores o eccema flexural visible. Enfermedades alérgicas no diagnosticadas por alergólogo. Uso de Orbscan II No clasifican al QC mediante Amisler o ABCD Belin. Comparan entre atópicos y no atópicos, pero no comparan entre QC severo y no severo para ver diferencias en perfil atópico No valoran progresión	Uso de topografía corneal Resultados significativos entre atópicos y no atópicos Uso de criterios establecidos para atopia.

Título y Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
Clinical profile and risk factors for keratoplasty and development of hydrops in north Indian patients with keratoconus.  Sharma, R., Triyal, J. S., Prakash, G., Sharma, N., Tandon, R., & Vajpayee, R. B.	Cornea	2009	N=120	Se valoraron 120 pacientes con QC bilateral o unilateral  Se recolectó información sobre la edad de inicio de los síntomas, la naturaleza de las molestias oculares, etc.  Las investigaciones incluyeron agudeza visual, examen con lámpara de hendidura, queratometría, paquimetría y videoqueratografía.	Se sometieron a cirugía 37/120. (15.4%).  Los QC se clasificaron en 3 grupos (leve, moderado y grave) según la queratometría. El 42% de los casos tenían un QC severo (según la queratometría).  El la edad joven, el rascado ocular y la VKC se encontraron como factores de riesgo para cirugía. (P=>0.05).  La presencia de atopia (Asma, RA, DA) no se asoció con mayor riesgo de cirugía.	No valoran la progresión del QC. Solo evalúa el riesgo de cirugía (Se puede definir esto como progresión o severidad?)  La severidad no se evalúa mediante AK o ABCD Belin.  No evalúan el factor aditivo de las enfermedades alérgicas.  TAMPOCO EVALÚA OTROS TIPOS DE ALERGIA OCULAR O DGM	VER TABLAS  Valora la relación de las enfermedades alérgicas y de VKC con la cirugía en pacientes con QC.

Resultados de progresión controvertidos en pacientes atópicos con QC

Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
<p>Association between keratoconus and atopy</p> <p>RJ Harrison, et. al.</p>	<p>British Journal of Ophthalmology</p>	<p>1989</p>	<p>67</p>	<p>Se evaluó: grado de atopia, edad de inicio, IgE séricas, QPP, mano dominante y hábitos de rascado ocular.</p> <p>Dx QC: CC + queratómetro</p> <p>3 grupos: Atópicos, posibles atópicos y no atópicos.</p> <p>Criterios de atopia: APP de atopia, IgE sérica, pruebas cutáneas AHF de atopia (1er grado).</p>	<p>Hubo APP de asma, DA o RA en 38 de los 67 pacientes (56,7%). La mayoría tienen más de una enfermedad atópica.</p> <p>El asma ocurrió en 19 (28,4%), DA en 21 (31,3%) y RA en 25 (37,3%).</p> <p>La QPP fue más frecuente en atópicos (NS).</p> <p>QC fue bilateral en 46/67 pacientes. El QC unilateral ocurrió en el ojo derecho en 13 pacientes y en el ojo izquierdo de solo cuatro (p &lt;0.05).</p> <p>Con respecto al ojo mayormente frotoado, 85,7% de los pacientes con QC bilateral se frotaban ambos ojos, en comparación el 62,5% con enfermedad unilateral. (p &lt;0.05).</p>	<p>Valora la progresión a QPP, aunque no fue significativa.</p> <p>Valora bilateralidad y su relación con la mano dominante y los hábitos de rascado.</p> <p>El artículo no muestra los valores de P respecto a la progresión a QPP en pacientes atópicos.</p>	<p>Divide a los pacientes en diferentes grados de atopia.</p> <p>Uso de criterios establecidos para atopia.</p>
<p>Prognostic Factors for the Progression of Keratoconus</p> <p>Stephen J. Tuft et al</p>	<p>Ophthalmology</p>	<p>1993</p>	<p>N=2363</p>	<p>Valoraron tiempo de progresión de QC a QPP.</p> <p>Dx QC: reflejo irregular en la retinoscopia, aumento de la córnea en la queratometría, datos clínicos típicos.</p> <p>La queratometría más curva y más plana, el radio óptico central posterior de LC y MAVC se registraron en la primera visita.</p>	<p>La tasa de progresión del ojo más afectado fue significativamente mayor (P=&lt;0.05).</p> <p>La presencia de VKC y AKC se asoció con una reducción del tiempo de progresión a QPP. (P=0.06).</p> <p>DA, 19.9%; asma, 25.2%; RA, 35.2%; la presencia de enfermedad atópica o de enfermedad ocular alérgica leve (CA estacional) no influyó en la tasa de progresión a QPP. Tampoco en pacientes con enfermedad atópica grave (eccema y asma)</p> <p>La MAVC en el primer examen tuvo un efecto significativo en el tiempo de progresión a QPP (P &lt;0.05)</p>	<p>La queratometría se midió usando instrumentos modificados para leer potencias corneales de 4.90 mm o más colocando una lente de + 2 dioptrías y usando un factor de corrección. Análisis topográfico asistido por computadora no disponible.</p> <p>No se analizó la posición y el diámetro del cono, la frecuencia del frotoamiento de los ojos y el grosor corneal.</p> <p>Diagnostico de enfermedades alérgicas fue mediante interrogatorio verbal y no por un alergólogo.</p> <p>Pacientes con QC en estudio acudieron a la clínica porque están sintomáticos y probablemente presentan QC mas grave que la población general.</p>	<p>Población de estudio grande</p>

Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
Measure of keratoconus progression in patients with vernal keratoconjunctivitis using scanning slit topography.  Taneja M, Ashar JN, et al.	Contact Lens & Anterior Eye	2013	N=22 ojos	Análisis retrospectivo de datos clínicos y parámetros en Orbscan de 22 ojos de 11 pacientes con QC y VKC con seguimiento durante un 1 año.  Durante cada examen, se obtuvieron 3 imágenes y se utilizó la media de las 3 lecturas para el análisis estadístico	2 grupos, G1 con progresión de >1D de K mean durante 12 meses, y G2 sin progresión de >1D de K mean durante 12 meses  De los 22 ojos, solo 8 mostraron progresión.  La tasa de progresión en pacientes con <u>signos</u> clínicos de QC fue similar con la de pacientes con datos topográficos de QC <u>sin</u> signos clínicos (p = 0.15). Sin embargo, los otros parámetros fueron significativamente más altos en pacientes que tenían signos clínicos de QC vs los que no.  Los pacientes con VKC tanto de tipo mixto como de tipo palpebral tenían parámetros similares de Orbscan al inicio y al año de seguimiento y una tasa de progresión similar. (NS)	El objetivo del estudio fue observar el patrón de cambio en la topografía corneal en pacientes con VKC y QC confirmado por topografía durante un período de tiempo.  Uso de Orbscan  Solo compara la VKC, no otros tipos de enfermedades alérgicas.  Periodo corto de seguimiento (1 año)  No clasifican la severidad del QC  No comparación con grupo control (QC sin VKC)	Seguimiento durante 1 año  Uso de topografía
Allergen-specific exposure associated with high immunoglobulin E and eye rubbing predisposes to progression of keratoconus.  Shetty, R., et al.	Indian Journal of ophthalmology.	2017	N=2	Reporte de 2 casos de pacientes con VKC y KC donde se midieron niveles de IgE y progresión del QC	En ambos de pacientes con VKC + QC se observó progresión de QC durante el seguimiento. Definieron progresión como aumento en la queratometría o del adelgazamiento en la paquimetría.  Ambos pacientes tenían niveles séricos de IgE elevados, sin historia de otras enfermedades alérgicas.	Definen progresión por aumento en K (?) o por aumento del adelgazamiento en la paquimetría. No definen progresión por aumento de >1D en K ave o K steep.  Clasificaron severidad del QC por AK. No usaron ABCD Bellin.  Solo son 2 casos, no hay grupo control.	Se demostró progresión del QC, aunque no se define bien.  Miden niveles de IgE  Valoran antecedentes de enfermedades alérgicas  Realizan pruebas cutáneas

Autor	Journal	Año	Tiempo y N=	Métodos	Resultados	Observaciones y limitantes	Ventajas
Clinical profile and risk factors for keratoplasty and development of hydrops in north Indian patients with keratoconus.	Cornea	2009	N=120	Se valoraron 120 pacientes con QC bilateral o unilateral  Se recolectó información sobre la edad de inicio de los síntomas, la naturaleza de las molestias oculares, etc.	Se sometieron a cirugía 37/120 (15,4%).  Los QC se clasificaron en 3 grupos (leve, moderado y grave) según la queratometría. El 42% de los casos tenían un QC severo (según la queratometría).  El la edad joven, el rascado ocular y la VKC se encontraron como factores de riesgo para cirugía. (P=>0,05).	No valoran la progresión del QC. Solo evalúa el riesgo de cirugía  La severidad no se evalúa mediante AK o ABCD Belin.  No evalúan el factor aditivo de las enfermedades alérgicas. TAMPOCO EVALÚA OTROS TIPOS DE ALERGIAS OCULARES O DGM	VER TABLAS  Valora la relación de las enfermedades alérgicas y de VKC con la cirugía en pacientes con QC.
Sharma, R., Tithyal, J. S., Prakash, G., Sharma, N., Tandon, R., & Vajpayee, R. B.				Las investigaciones incluyeron agudeza visual, examen con lámpara de hendidura, queratometría, paquimetría y videoqueratografía.	La presencia de atopía (Asma, RA, DA) no se asoció con mayor riesgo de cirugía.		

Análisis post-hoc de Bonferroni

Bonferroni	(I) Tratamiento quirúrgico al que fue sometido	Diferencia de medias (I-J)	Desv. Error	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
					Límite inferior	Límite superior
CXL	QPP	-1.03333*	0.33658	0.027	-1.9819	-0.0847
	DALK	0.00000	0.32092	1.000	-0.9044	0.9044
	NO TX	-0.05556	0.26203	1.000	-0.7940	0.6829
QPP	CXL	1.03333*	0.33658	0.027	0.0847	1.9819
	DALK	1.03333*	0.33658	0.027	0.0847	1.9819
	NO TX	.97778*	0.28099	0.009	0.1859	1.7697
DALK	CXL	0.00000	0.32092	1.000	-0.9044	0.9044
	QPP	-1.03333*	0.33658	0.027	-1.9819	-0.0847
	NO TX	-0.05556	0.26203	1.000	-0.7940	0.6829
NO TX	CXL	0.05556	0.26203	1.000	-0.6829	0.7940
	QPP	-.97778*	0.28099	0.009	-1.7697	-0.1859
	DALK	0.05556	0.26203	1.000	-0.6829	0.7940

\*. La diferencia de medias es significativa en el nivel .05.

## Cuestionario electrónico para variables alérgicas

### Datos generales

1. FECHA DE CONSULTA \*

Especifique la fecha (d/M/yyyy)



2. APELLIDO PATERNO DEL PACIENTE \*

Escriba su respuesta

3. APELLIDO MATERNO DEL PACIENTE \*

Escriba su respuesta

4. NOMBRE(S) DEL PACIENTE \*

Escriba su respuesta

5. Registro del paciente \*

Escriba su respuesta

6. Teléfono de contacto del paciente \*

Escriba su respuesta

7. Género

1= masculino

2= femenino \*

1

2

## Evaluación por alergología

8. Antecedente de familiar de **primer grado** con atopia (rinitis alérgica, asma y/o dermatitis atópica) \*

1= si

2= no

1

2

9. El paciente tiene rinitis alérgica: \*

1= si

2= no

1

2

10. Severidad de la rinitis alérgica:

*Responder solo en caso de que la respuesta a la pregunta previa sea **afirmativa***

**1= leve intermitente**

**2= leve persistente**

**3= moderada-grave intermitente**

**4= moderada-grave persistente**

**5= no aplica**

1

2

3

4

5

11. ¿El paciente tiene dermatitis atópica? \*

1= si

2= no

1

2

12. Gravedad de la dermatitis atópica:

*Responder solo en caso de que la respuesta a la pregunta previa sea **afirmativa***

**1= leve**

**2= moderada**

**3= severa**

**4= no aplica**

1

2

3

4

13. ¿El paciente tiene asma alérgica? \*

1= si

2= no

1

2

14. Gravedad del asma:

Responder solo en caso de que la respuesta a la pregunta previa sea **afirmativa**

- 1= controlada
- 2= parcialmente controlada
- 3= no controlada
- 4= no aplica

- 1
- 2
- 3
- 4

15. Numero de enfermedades alérgicas sistémicas con las que cuenta el paciente \*

Sumar el número de enfermedades alérgicas que se le diagnosticaron al paciente

- 0
- 1
- 2
- 3

16. El paciente recibe actualmente inmunoterapia?

- 1= si
- 2= no \*

- 1
- 2

17. Momento en el que se inició la inmunoterapia

Responder solo en caso de que la respuesta a la pregunta previa sea **afirmativa**

- 1= Antes del diagnóstico de queratocono
- 2= Después del diagnóstico de queratocono
- 3= Después de observar evidencia de progresión del queratocono
- 4= No aplica

- 1
- 2
- 3
- 4

18. Uso actual o reciente de esteroide sistémico para el tratamiento de enfermedades alérgicas:

*Reciente: en las últimas 4 semanas*

**1= sí**

**2= no**

1

2

19. Alérgenos a los cuales resultó reactivo el paciente \*

1= Felis

2= Canis

3= árboles

4= malezas

5= pastos

6= hongos

7= ácaro

8= cucaracha

9= no aplica

1

2

3

4

5

6

7

8

9

20. Total de alérgenos positivos \*

*Sumar el número de alérgenos a los cuales el paciente resultó positivo*

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7

## Carta de aprobación del comité de ética en investigación



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

**DR. med. KARIM MOHAMED NORIEGA.**  
Investigador Principal  
Servicio de Oftalmología.  
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"  
Presente.-

Estimado Dr. Mohamed:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI20-00424** con fecha del **02 de Diciembre del 2020**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

**Titulado "Las enfermedades alérgicas como predictoras de progresión y gravedad del queratocono"**

De igual forma los siguientes documentos:

- Protocolo en extenso, V3. 2021.02.05.
- Formato de consentimiento informado, versión 3 de fecha 05-Feb-2021.
- Formato de consentimiento informado para padres, versión 3 de fecha 05-Feb-2021.
- Asentimiento para niños de 7 a 11 años, versión 3 de fecha 05-Feb-2021.
- Asentimiento para adolescentes de 12 a 14 años, versión 3 de fecha 05-Feb-2021.
- Asentimiento para adolescentes de 15 a 17 años, versión 3 de fecha 05-Feb-2021.
- Formato de consentimiento informado para subestudio, versión 2 de fecha 05-Feb-2021.
- Formato de consentimiento informado para subestudio para padres, versión 2 de fecha 11-Feb-2021.
- Asentimiento para subestudio para niños de 7 a 11 años, versión 1 de fecha 05-Feb-2021.
- Asentimiento para subestudio para adolescentes de 12 a 14 años, versión 1 de fecha 05-Feb-2021.
- Asentimiento para subestudio para adolescentes de 15 a 17 años, versión 1 de fecha 05-Feb-2021.

Por lo tanto usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Servicio de Oftalmología** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **OF21-00002**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **23 de Febrero del 2022**.

Participando además el Dr. José Guadalupe Murillo Rodríguez como **tesista**, el Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho, Dr. med. Sandra Nora González Díaz, Dra. Laura Paola Escamilla Luna, Lic.

### Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México  
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



September 18, 2017



Elena Genoveva Tovar Flores, Lic. Perla Lizet Ramírez Galván, MPSS Braulio Hernán Velasco Sepúlveda como Co-Investigadores

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y seguridad de los sujetos en investigación.

El proyecto aprobado será revisado:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte bienestar y los derechos de los sujetos de investigación o en la conducción del estudio.
3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorías por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Toda revisión será sujeta a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

Atentamente,  
"Alere Flammam Veritatis"  
Monterrey, Nuevo León, a 23 de Febrero del 2021



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. med. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

**Comité de Ética en Investigación**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n. Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México  
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com





**DR. med. KARIM MOHAMED NORIEGA.**  
Investigador Principal  
Servicio de Oftalmología.  
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"  
Presente.-

Estimado Dr. Mohamed:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI20-00424** con fecha del **02 de Diciembre del 2020**, recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud publicado el día 2 de abril del 2014; además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3.2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado **"Las enfermedades alérgicas como predictoras de progresión y gravedad del queratocono"**

De igual forma los siguientes documentos:

- Protocolo en extenso, V3. 2021.02.05.
- Formato de consentimiento informado, versión 3 de fecha 05-Feb-2021.
- Formato de consentimiento informado para padres, versión 3 de fecha 05-Feb-2021.
- Asentimiento para niños de 7 a 11 años, versión 3 de fecha 05-Feb-2021.
- Asentimiento para adolescentes de 12 a 14 años, versión 3 de fecha 05-Feb-2021.
- Asentimiento para adolescentes de 15 a 17 años, versión 3 de fecha 05-Feb-2021.
- Formato de consentimiento informado para subestudio, versión 2 de fecha 05-Feb-2021.
- Formato de consentimiento informado para subestudio para padres, versión 2 de fecha 11-Feb-2021.
- Asentimiento para subestudio para niños de 7 a 11 años, versión 1 de fecha 05-Feb-2021.
- Asentimiento para subestudio para adolescentes de 12 a 14 años, versión 1 de fecha 05-Feb-2021.
- Asentimiento para subestudio para adolescentes de 15 a 17 años, versión 1 de fecha 05-Feb-2021.

Por lo tanto usted ha sido **autorizado** para realizar dicho estudio en el **Servicio de Oftalmología** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **OF21-00002**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **23 de Febrero del 2022**.

Participando además el Dr. José Guadalupe Murillo Rodríguez como **tesista**, el Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho, Dr. med. Sandra Nora González Díaz, Dra. Laura Paola Escamilla Luna, Lic

**Comité de Ética en Investigación**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitrás Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México  
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Elena Genoveva Tovar Flores, Lic. Perla Lizet Ramírez Galván, MPSS Braulio Hernán Velasco Sepúlveda como Co-Investigadores

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y seguridad de los sujetos en investigación.

El proyecto aprobado será revisado:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte bienestar y los derechos de los sujetos de investigación o en la conducción del estudio.
3. Cualquier evento o nueva información que pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorias por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Toda revisión será sujeta a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

Atentamente,  
"Aere Flammam Veritatis"

Monterrey, Nuevo León, a 23 de Febrero del 2021



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

  
DR. med. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitrás Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México  
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanel.com



September 18, 2017

## CAPITULO X

### BIBLIOGRAFÍA

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:297-319
2. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984;28:293-322.
3. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol* 2017;62:770-783
4. Hofstetter HW. A keratoscopic survey of 13,395 eyes. *Am J Optom Arch Am Acad Optom*. 1959;36:3e11
5. Godefrooij DA, Ardine de Wit G, Uiterwaal CS, et al. Age- specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:169e72
6. Vedat Kaya et al. Evaluation of the corneal topographic characteristics of keratoconus with orbscan II in patients with and without atopy. 2007;26(8):945-948 32
7. Hilgartner HL, Hilgartner HL Jr, Gilbert JT. A preliminary report of a case of keratoconus successfully treated with organotherapy, radium and shortwave dithermy. *Am J Ophthalmol* 1937;20:1032-9.
8. Lowell FC, Carroll JM. A study of the occurrence of atopic traits in patients with keratoconus. *J Allergy Clin Immunol* 1970;46:32-9.
9. Copeman PWM. Eczema and keratoconus. *BMJ* 1965;2: 977-9.
10. Davies PD, Lobascher D, Menon JA, et al. Immunological studies in keratoconus. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1976;96: 173-8.

11. Gasset AR, Hinson WA, Frias JL. Keratoconus and atopic disease. *Ann Ophthalmol* 1978;10:991–4.
12. Lapid-Gortzak R, Rosen S, Weitzman S, Lifshitz T. Videokeratography findings in children with vernal keratoconjunctivitis versus those of healthy children. *Ophthalmology* 2002;109:2018-23.
13. Cingu AK, Cinar Y, Turkcu FM, Sahin A, Ari S, Yuksel H, Sahin M, Caca I. Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus. 2013;6(3):370-374
14. Naderan M, Rajabi MT, Zarrinbakhsh P, Bakhshi A. Effect of allergic diseases on keratoconus severity. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25 (3):418–423. doi:10.3109/09273948.2016.1145697
15. Kemp EG, Lewis CJ. Immunoglobulin patterns in keratoconus with particular reference to total and specific IgE levels. *British Journal of Ophthalmology* 1982;66:717-720.
16. Tuft, S., Moodaley, L., Gregory, W., Davison, C., & Buckley, R. (1994). Prognostic Factors for the Progression of Keratoconus. *Ophthalmology*, 101(3), 439-447. doi: 10.1016/s0161-6420(94)31313-3
17. Harrison RJ, Klouda PT, Easty DL, et al. Association between keratoconus and atopy. *Br J Ophthalmol* 1089;73: 816–22.
18. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and keratoconus: A multivariate analysis. *Br J Ophthalmol* 2000;84:834-6.
19. Rahi A, Davies P, Ruben M, et al. Keratoconus and coexisting atopic disease. *Br J Ophthalmol* 1977;61:761–4.
20. Weed KH, MacEwen CJ, Giles T, Low J, McGhee CN. The Dundee University Scottish Keratoconus study: Demographics, corneal signs, associated diseases, and eye rubbing. *Eye (Lond)* 2008;22:534-41.

21. Barreto, J., Netto, M., Santo, R., José, N., & Bechara, S. (2007). Slit-Scanning Topography in Vernal Keratoconjunctivitis. *American Journal Of Ophthalmology*, 143(2), 250-254.e1.
22. Gokul A, Patel D V, Watters GA, Mcghee CNJ. The natural history of corneal topographic progression of keratoconus after age 30 years in non-contact lens wearers. 2017;839–44.
23. Hassan Hashemi, Samira Heydarian, et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis . *Cornea* 2019;
24. M. W. Belin JK. Duncan. Keratokonus: Das ABCD-System zur Stadieneinteilung . 2016 Jun;233(6):701-7
25. Amsler M. Keratocone classique et keratocone fruste; arguments unitaires. *Ophthalmologica* 1946; 111: 96–101
26. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ et al. Global consensus on keratoconus and ectatic disease. *Cornea* 2015; 34: 359–369
27. Sharma N, Rao K, Maharana PK, et al. Ocular allergy and keratoconus. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61:407–409.
28. Naderan M, Shoar S, Rezagholizadeh F, et al. Characteristics and associations of keratoconus patients. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015;38:199–205.
29. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, et al. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015;2015: 795738.
30. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E. The epidemiology and etiology of keratoconus. *Epidemiology*. 2012;7–15.
31. Gordon-Shaag A, Millodot M, Kaiserman I, et al. Risk factors for keratoconus in Israel: a case-control study. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2015;35:673–681.

32. Hashemi H, Khabazkhoob M, Yazdani N, et al. The prevalence of keratoconus in a young population in Mashhad, Iran. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2014;34:519–527.
33. Millodot, M., Shneor, E., Albou, S., Atlani, E., & Gordon-Shaag, A. (2011). Prevalence and associated factors of keratoconus in Jerusalem: a cross-sectional study. *Ophthalmic epidemiology*, 18(2), 91–97.
34. Merdler I, Hassidim A, Sorkin N, et al. Keratoconus and allergic diseases among Israeli adolescents between 2005 and 2013. *Cornea.* 2015;34: 525–529.
35. Nemet AY, Vinker S, Bahar I, et al. The association of keratoconus with immune disorders. *Cornea.* 2010;29:1261–1264.
36. Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The association between sociodemographic factors, common systemic diseases, and keratoconus: an analysis of a Nationwide health care claims database. *Ophthalmology.* 2016;123:457–465 e2.
37. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol.* 2013; 61:382–383.
38. Hashemi H, Heydarian S, Yekta A, et al. High prevalence and familial aggregation of keratoconus in an Iranian rural population: a population- based study. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2018;38:447–455.
39. McMonnies CW. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eye Contact Lens.* 2007;33:265–271.
40. Belin MW, Khachikian SS. An introduction to understanding elevation- based topography: how elevation data are displayed – a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2008; 37: 14–29
41. Imbornoni LM, McGhee CNJ, Belin MW. Evolution of Keratoconus: From Diagnosis to Therapeutics. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2018 Jun;235(6):680-688

42. Binder PS, Lindstrom RL, Stulting RD. Keratoconus and corneal ectasia after LASIK. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 2035–2038
43. Belin MW, Ambrosios R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol* 2013; 61: 401–406
44. Kemp E, Lewis CJ. Measurement of total and specific IgE levels in the management of a family exhibiting a high incidence of keratoconus. *Acta Ophthalmol*, 1984 Aug;62(4):524-9
45. Taneja M ,Ashar JN, et al. Measure of keratoconus progression in patients with vernal keratoconjunctivitis using scanning slit topography. *Cont Lens Anterior Eye* 2013;36:41-4
46. Dantas PE, Alves MR, Nishiwaki-Dantas MC. Topographic corneal changes in patients with vernal keratoconjunctivitis. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(5):593-598.
47. Arif AS, Aaqil B, Siddiqui A, Nazneen Z, Farooq U. Corneal Complications And Visual Impairment In Vernal Keratoconjunctivitis Patients. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2017;29(1):58-60.
48. Totan, Y., Hepşen, I. F., Cekiç, O., Gündüz, A., & Aydin, E. (2001). Incidence of keratoconus in subjects with vernal keratoconjunctivitis: a videokeratographic study. *Ophthalmology*, 108(4), 824–827.
49. Cameron, J. A., Al-Rajhi, A. A., & Badr, I. A. (1989). Corneal ectasia in vernal keratoconjunctivitis. *Ophthalmology*, 96(11), 1615–1623.
50. SPENCER, W. H., & FISHER, J. J. (1959). The association of keratoconus with atopic dermatitis. *American journal of ophthalmology*, 47(3), 332–344.
51. Thyssen, J. P., Toft, P. B., Halling-Overgaard, A. S., Gislason, G. H., Skov, L., & Egeberg, A. (2017). Incidence, prevalence, and risk of selected ocular disease in adults

- with atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 77(2), 280–286.e1.
52. Egrilmez, S., Sahin, S., & Yagci, A. (2004). The effect of vernal keratoconjunctivitis on clinical outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. *Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie*, 39(7), 772–777.
53. Shetty, R., Sureka, S., Kusumgar, P., Sethu, S., & Sainani, K. (2017). Allergen-specific exposure associated with high immunoglobulin E and eye rubbing predisposes to progression of keratoconus. *Indian journal of ophthalmology*, 65(5), 399–402.
54. Sharma, R., Titiyal, J. S., Prakash, G., Sharma, N., Tandon, R., & Vajpayee, R. B. (2009). Clinical profile and risk factors for keratoplasty and development of hydrops in north Indian patients with keratoconus. *Cornea*, 28(4), 367–370.
55. McMonnies, C. W., & Boneham, G. C. (2003). Keratoconus, allergy, itch, eye-rubbing and hand-dominance. *Clinical & experimental optometry*, 86(6), 376–384.
56. El-Khoury, S., Abdelmassih, Y., Hamade, A., Slim, E., Cherfan, C. G., Chelala, E., Bleik, J., & Jarade, E. F. (2016). Pediatric Keratoconus in a Tertiary Referral Center: Incidence, Presentation, Risk Factors, and Treatment. *Journal of refractive surgery (Thorofare, N.J. : 1995)*, 32(8), 534–541.
57. Patel P, Shetty R, Ghosh A, Sethu S, Khamar P, Ahuja P, Ocular surface immune trafficking and eye rubbing in keratoconus, and its impact on treatment outcomes, in International CXL Experts; Meeting. 2018: Zurich, Switzerland.
58. Peyman A, Kamali A, Khushabi M, Nasrollahi K, Kargar N, Taghaodi M, *et al.* Collagen cross-linking effect on progressive keratoconus in patients younger than 18 years of age: A clinical trial. *Adv Biomed Res* 2015;4:245.

59. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: Long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:796-801.
60. Antoun J, Slim E, El Hachem R, Chelala E, Jabbour E, Cherfan G, *et al.* Rate of corneal collagen crosslinking redo in private practice: Risk factors and safety. *J Ophthalmol* 2015;2015:690961.
61. Santos RT, Moscovici BK, Hirai FE, Benício CMF, Nakano EM, Nosé W. Association between keratoconus, ocular allergy, and sleeping behavior. *Arq Bras Oftalmol.* 2021 Jan-Feb;84(1):17-21.
62. Dierick, B., van der Molen, T., Flokstra-de Blok, B., Muraro, A., Postma, M. J., Kocks, J., & van Boven, J. (2020). Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 20(5), 437–453.
63. Colby, K., & Dohlman, C. (1996). Vernal keratoconjunctivitis. *International ophthalmology clinics*, 36(1), 15–20.
64. Tabbara, K. F., & Butrus, S. I. (1983). Vernal keratoconjunctivitis and keratoconus. *American journal of ophthalmology*, 95(5), 704–705. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(83\)90394-x](https://doi.org/10.1016/0002-9394(83)90394-x)
65. Gormaz A. Keratoconus secondary to vernal conjunctivitis. In: Polack FM, comp-ed. *Corneal and External Diseases of the Eye*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1970; 155.
66. Ahuja, P., Dadachanji, Z., Shetty, R., Nagarajan, S. A., Khamar, P., Sethu, S., & D'Souza, S. (2020). Relevance of IgE, allergy and eye rubbing in the pathogenesis and management of Keratoconus. *Indian journal of ophthalmology*, 68(10), 2067–2074.
67. Agrawal V. B. (2011). Characteristics of keratoconus patients at a tertiary eye center in India. *Journal of ophthalmic & vision research*, 6(2), 87–91.

68. Leonardi, A., Piliago, F., Castegnaro, A., Lazzarini, D., La Gloria Valerio, A., Mattana, P., & Fregona, I. (2015). Allergic conjunctivitis: a cross-sectional study. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*, 45(6), 1118–1125.

## CAPITULO XI

### RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dr. José Guadalupe Murillo Rodríguez

Candidato para el grado de  
Especialidad en Oftalmología

**Tesis:** Las enfermedades alérgicas como predictoras de progresión y gravedad  
del queratocono

**Campo de estudio:** Ciencias de la Salud

#### **Biografía:**

Nacido en Monterrey, Nuevo León, el 1 de abril de 1993, hijo de Margarita  
Rodríguez Costilla y Cesar Leonardo Murillo Rodríguez.

Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León de la licenciatura de  
Médico Cirujano y Partero en el año 2016