

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



“Relación entre enfermedades alérgicas, los alergenos y el queratocono”

Por

DRA. ANA PAOLA ESCAMILLA ANGULO

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

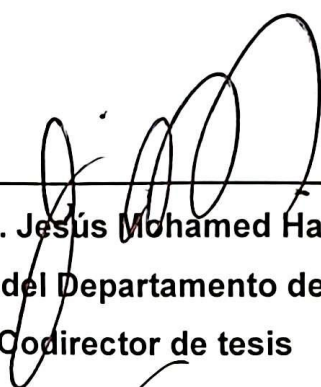
FEBRERO, 2025

“Relación entre enfermedades alérgicas, los alérgenos y el queratocono”

Aprobación de la tesis:



Dr. med. Karim Mohamed Noriega
Profesor del Departamento de Oftalmología
Director de Tesis e Investigador Principal



Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho
Profesor y Jefe del Departamento de Oftalmología
Codirector de tesis



Dr. Med. Sandra Nora González Díaz
Profesora y Jefa del Departamento de Alergología e Inmunología Clínica
Codirectora de tesis



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A mis padres, Moisés y Mariel, mi apoyo incondicional desde siempre, por impulsarme a ser mejor y no darme por vencida, los amo.

A mis hermanas, Ale y Mariel por hacer mi vida más bonita, las amo con todo mi corazón.

A toda mi familia, mis abuelitas, Mama nena y Mama nina, por consentirme tanto y alegrarme los días con sus llamadas.

A mi prometido Santiago, por ayudarme en todo, desvelarse conmigo, aprender algo de oftalmología, por quererme tanto, por animarme todos los días; también a su familia Garza Castillo, a sus papás Raúl y Nora, por ser unos papás adoptivos.

A todas mis amigas Karime, Artemiza, Diviany, en especial mis roomies y amigas, Mariana y Vanessa.

A Dios, el inicio y fin de todo.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a Dios por hacer posible todo, desde conocer esta sede, el departamento de oftalmología, conocer a Santiago, lograr entrar a esta especialidad.

Al Dr. Jesús Mohamed por tomar el lugar de padrino y abrirme las puertas de este departamento.

A todos mis profesores Dr. Villarreal, Dr. Cuervo, Dra. Marissa, Dr. Martínez, Dr. Gerardo González, Dra. Sandra, Dr. Hugo, Dr. Jesús Gonzalez, Dr. Jibrán, Dr. Fernando Morales y en especial a mi asesor de tesis, Dr. Karim que tuvo su apoyo incondicional para el desarrollo de esta tesis, gracias por tenerme paciencia y enseñarme en oftalmología y en investigación; muchas gracias a todos por dedicar su tiempo y su empeño a la formación de nuevos oftalmólogos, siempre los llevaré en mi corazón y los recordaré con mucho cariño.

A mis hermanos de residencia, mis co-Rs, Cristina, César, Juan Mario y Said, por acompañarme en este camino y por el apoyo que nos brindamos durante estos tres años. Los quiero mucho y serán siempre parte importante de mi vida.

A mis amigos y colegas de residencia Karen, Alex, Rolando, Ale, Toño, Mariela, Memo, Eline, Enrique, Paola, Mariana, Wence, Miguel, Max, Jane, Alberto, Carlos, Andrea, Grace y Arantza, muchas gracias por darme todo su apoyo, por ser mis amigos, por sacarme una sonrisa.

También un agradecimiento especial a Francisco, por ayudarme en una gran parte de mi tesis, con apoyo incondicional.

INDICE

Capítulo I	8
1. Resumen	8
Capítulo II	9
2. Introducción.....	9
2.1 Antecedentes.....	10
2.2 Justificación y Originalidad.....	16
Capítulo III	18
3.1 Hipótesis de trabajo	18
3.2 Hipótesis nula.....	18
Capítulo IV	19
4.1 Objetivo general	19
4.2 Objetivo secundario	19
Capítulo V	20
Material y métodos	20
Capítulo VI	27
Resultados	27
Capítulo VII	38
Discusión	38
Capítulo VIII	46
Conclusión.....	46
Capítulo IX	47
9. Anexos	47
Capítulo X	59
Bibliografía.....	59
Capítulo XI	64
Resumen Autobiográfico.....	64

Lista de Abreviaturas

AA: Asma alérgica

AO: Ambos ojos

AHF: Antecedente heredo familiar

AKC: Queratoconjuntivitis atópica

ARC: Radio de curvatura anterior

AV: Agudeza visual

CCT: Grosor corneal central

CXL: Cross-linking

DA: Dermatitis atópica

DALK: Deep Anterior Lamellar Keratoplasty

DE: Desviación estándar

IgE: Inmunoglobulina E

Kave: Queratometría promedio

Kmax: Queratometría máxima

K1: Queratometría plana

K2: Queratometría curva

OD: Ojo derecho

OS: Ojo izquierdo

QC: Queratocono

QPP: Queratoplastia penetrante

PRC: Radio de curvatura posterior

RA: Rinitis alérgica

TCT: Grosor corneal más delgado

VKC: Queratoconjuntivitis vernal

Capítulo I

1. Resumen

Tesista: Ana Paola Escamilla Angulo

Fecha de Obtención de Grado:
Febrero, 2025

Universidad Autónoma de Nuevo León
Facultad de Medicina

Título del Estudio:

Relación entre enfermedades alérgicas, los alergenos y el queratocono (QC)

Número de páginas: 66

Área de estudio: Ciencias de la salud

Candidato para el grado de:
Especialidad en Oftalmología

Objetivo: Evaluar si la gravedad y progresión del QC se asocian con la alergia sistémica.

Métodos: Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y comparativo. Este estudio se realizó en el departamento de oftalmología del Hospital Universitario "José E. González", se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de QC, realizando una tomografía corneal (OCULUS Pentacam®); posteriormente se evaluó por el departamento de alergias del mismo hospital, en la cual se realizó una revisión general y pruebas cutáneas (Prick Test) para determinar si tenían alergia sistémica (Rinitis alérgica (RA), dermatitis atópica (DA) o asma alérgico(AA)).

Resultados: Se incluyeron 101 ojos de 101 pacientes, 56 hombres (55.4%). Edad promedio 21.37 ± 6.76 . En este estudio se encontró que los hombres tienen mayor riesgo de tener un QC grave. Además se encontró que los pacientes con menor edad al diagnóstico tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad. Al realizar el análisis de las variables oftalmológicas y alérgicas, se encontró una prevalencia del 49.5% de nuestra población que muestran al menos una enfermedad alérgica sistémica; al igual se observó que el 50.5% de nuestra población son sensibles a alergenos, de los cuales el más frecuente es ácaros (25.7%), seguido por malezas (12.9%) y de pastos y cucarachas, ambos con 11.9%. Realizando la comparación entre variables oftalmológicas y alérgicas observó que los pacientes con alergia sistémica tienen una mayor frecuencia de tratamiento de QC, siendo predominante el trasplante tipo DALK con un porcentaje de 20% vs 2% ($P = 0.004$). También se encontró que los hombres tienen valores topográficos mayores y mayor gravedad del queratocono, con una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$), al igual que se encontró que tienen un factor heredofamiliar atópico comparado con mujeres ($P = 0.045$). No se observó una diferencia significativa al analizar la presencia de enfermedades alérgicas sistémicas oculares o sistémicas con la gravedad o progresión del QC en ninguna de las clasificaciones (Amsler Krumeich y ABCD de Belin).

Conclusión: Los pacientes con alergia sistémica tienen mayor riesgo de ser sometidos a trasplante de córnea (DALK) vs los que no tienen alergia sistémica. El ser hombre y tener una edad menor de presentación del QC influyen en la gravedad y progresión del QC y podrían ser factores pronósticos para la enfermedad. A pesar de que el tener una enfermedad alérgica puede estar relacionado con el desarrollo de queratocono, no existe una diferencia significativa para el desarrollo de una enfermedad grave o la progresión de QC.



Dr. Med Karim Mohamed Noriega
Profesor del Departamento de Oftalmología
Director de Tesis

Capítulo II

2. Introducción

Este estudio de tesis busca evaluar la relación que hay entre el queratocono (QC), la alergia sistémica y la sensibilidad a alérgenos. En el cual se evaluó la gravedad y progresión del QC y también se realizó la comparación entre las personas que tienen sensibilización a alérgenos contra los que no, para evaluar la diferencia entre la gravedad del QC y la progresión de este en pacientes con alergia sistémica y no alergia sistémica. Esto es algo muy importante porque el QC es una enfermedad progresiva que puede llegar a la discapacidad visual y es principalmente en población joven.

El QC es la ectasia corneal más prevalente, es bilateral, progresiva, crónica y asimétrica.¹ Es caracterizada por adelgazamiento corneal central y protrusión, acompañada de miopía y astigmatismo irregular que no se corrige al 100% con gafas, y que puede conducir a una discapacidad visual significativa.^{1,2} La enfermedad es más prevalente en hombres, suele comenzar entre la segunda y tercera década de la vida y suele estabilizarse alrededor de los 40 años. Es una de las principales causas de trasplante corneal y es la principal causa de trasplante corneal en población joven.¹⁻³

Por otro lado, la alergia sistémica es una respuesta inmunitaria exacerbada ante diversos alérgenos que se puede diagnosticar por los síntomas del paciente y alguna prueba de sensibilidad positiva, como la prueba de Prick ¹⁹, considerada el Gold Standard.³⁶ Puede afectar varias partes del cuerpo y manifestarse a través de síntomas que alteran la calidad de vida de las personas. Por este motivo consideramos importante investigar sobre la asociación de QC y enfermedades alérgicas.

2.1 Antecedentes

El queratocono (QC) es la ectasia corneal más prevalente, es bilateral, progresiva, crónica y asimétrica.¹ Es caracterizada por adelgazamiento corneal central y protrusión, acompañada de miopía y astigmatismo irregular que no se corrige al 100% con gafas, y que puede conducir a una discapacidad visual significativa.^{1,2} La enfermedad es más prevalente en hombres, suele comenzar entre la segunda y tercera década de la vida y suele estabilizarse alrededor de los 40 años. Es una de las principales causas de trasplante corneal y es la principal causa de trasplante corneal en población joven.¹⁻³

La distribución demográfica y prevalencia del QC es variable según los estudios publicados. Estudios epidemiológicos indican una variación global en función de la zona geográfica. La prevalencia varía de 0.2 a 4,790 por 100,000 personas, y la incidencia varía de 1.5 a 25 por 100,000 personas respectivamente.¹ En la población general la prevalencia global promedio se considera de 1.38 por cada 1000 personas.³

Existen diferentes factores genéticos, bioquímicos y biomecánicos que intervienen en el desarrollo del QC. Los principales factores de riesgo son el antecedente heredo familiar de QC, el tallado ocular, la edad^{1,4}, y algunas enfermedades genéticas como síndrome de Down.²⁻³ Actualmente se ha visto que otras posibles asociaciones con el QC pueden estar relacionadas con balances hormonales como la disfunción de la glándula tiroidea, ya sea hiper o hipotiroidismo. Un estudio reciente muestra la prevalencia de disfunción de la glándula tiroidea en un 13.6% en pacientes con QC.⁵

Varios estudios han indicado que las personas con queratocono suelen presentar una mayor incidencia de enfermedades alérgicas, como la rinitis alérgica y el asma.¹⁷ Esto podría relacionarse con comportamientos como el frotamiento de los ojos, que es común en aquellos que sufren alergias, lo que a su vez puede provocar un daño mecánico en la córnea y contribuir al avance del queratocono. Esta conexión resalta la necesidad de realizar un diagnóstico

integral que contemple no solo la salud ocular, sino también las manifestaciones alérgicas del paciente.

Por otro lado, la alergia sistémica es una respuesta inmunitaria exacerbada ante diversos alérgenos que se puede diagnosticar por los síntomas del paciente y alguna prueba de sensibilidad positiva, ya sea Prick test (Gold Standard)¹⁹, determinación de IgE en sangre, pruebas de reto o estudio molecular para determinar el alérgeno al que se es sensible.³⁶ Puede afectar varias partes del cuerpo y manifestarse a través de síntomas que alteran la calidad de vida de las personas.

El QC afecta a los dos ojos, aunque cada uno puede presentar diferente grado de severidad; actualmente su diagnóstico es más oportuno y esto ayuda a la detección temprana de la enfermedad, se realiza mediante topografía/tomografía corneal permitiendo un examen cuantitativo de las superficies corneales anteriores y posteriores corneales, así como el grosor corneal.⁹

La topografía corneal es la herramienta principal para realizar el diagnóstico de QC. Es un estudio computarizado que se realiza para obtener un mapa de la curvatura de la córnea. Los topógrafos del sistema de disco de Plácido mapean una gran área de la superficie corneal anterior mediante el análisis de imágenes reflejadas de disco de Plácido desde la interfaz lágrima-córnea. Por otra parte, los dispositivos de tomografía pueden construir imágenes tridimensionales de la córnea mediante la medición y el análisis de las elevaciones anteriores y posteriores de la córnea, esto es mediante dispositivos de imágenes de Scheimplug.³⁷

La clasificación del QC se realiza para estadificar el QC por su severidad y también para valorar e identificar la progresión de este. Existen múltiples clasificaciones, dos que se utilizan con frecuencia son la de ABCD Belin y Amsler Krumeich.

En la clasificación de ABCD Belin, el radio de curvatura anterior (A) y el radio de curvatura posterior (B) están medidas en los 3mm centrales corneales; el parámetro (C) hace referencia al grosor corneal más delgado y el parámetro (D) hace referencia a la agudeza visual del paciente ²²; dependiendo de los parámetros es el grado de severidad, como se muestra a continuación:

Tabla 1. Clasificación de ABCD Belin

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

ARC: Radio de curvatura anterior; **PRC:** Radio de curvatura posterior; **MAVC:** Mejor agudeza visual corregida; **TCT:** Thinnest corneal Thickness. ²²

La clasificación de Amsler-Krumeich se basa en parámetros similares, toma en cuenta el astigmatismo corneal, la queratometría promedio (K AVE), el grosor corneal central (CCT), y la presencia o ausencia de cicatrices corneales. La clasifica en estadios del 1 al 4 dependiendo los parámetros encontrados.

Tabla 2. Clasificación de Amsler-Krumeich

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

K AVE: Queratometría promedio; **CCT:** Central corneal thickness. ⁹

Por otra parte, la atopia es una predisposición para presentar respuestas inmunológicas contra una variedad de antígenos o alérgenos, lo que lleva a la diferenciación de CD4+ Th2 y la sobreproducción de inmunoglobulina E (IgE).^{15,38} Estos mecanismos impulsan reacciones de hipersensibilidad a diversos alérgenos. Las principales manifestaciones clínicas de la atopia incluyen asma y rinitis alérgicas, a menudo acompañadas de dermatitis atópica y alergias alimentarias.³⁸

La evaluación generalmente implica un examen exhaustivo y pruebas diagnósticas como hemograma completo, niveles de IgE y pruebas cutáneas por punción (Prick test).³⁸ La prueba cutánea positiva se caracteriza por generar una pápula de 3 mm de diámetro superior al control negativo, siempre con un control positivo presente. Los valores predictivos pueden variar de acuerdo con el alimento, edad del paciente y población, por lo que es importante correlacionar los resultados con los síntomas del paciente para establecer el diagnóstico de alergia.³⁹

La primera asociación entre atopia y QC fue descrita por Hilgartner en 1937 ⁶, en el que reportaba al QC como una complicación de la dermatitis atópica, y

subsecuentemente por Bereston and Baer and Brunsting et al.⁷ Desde entonces, se han publicado múltiples estudios con resultados contradictorios.

Se cree que en los pacientes con enfermedades alérgicas el rascado ocular es más frecuente, aumentando así el riesgo de QC.¹ Entre las enfermedades alérgicas más frecuentes, se encuentran la rinitis alérgica (RA), el asma alérgico (AA) y la dermatitis atópica (DA), estas se han vuelto más prevalentes durante las últimas décadas. Si consideramos a las 3 enfermedades en conjunto, afectan al 20% de la población mundial.^{19,39}

Claessens, J. L. J et al identificaron asociaciones entre el QC y enfermedades inflamatorias, como condiciones inflamatorias de piel (OR=2.20; 95% CI: 1.37 a 3.53)⁵, entre QC y tiroiditis de Hashimoto (OR=2.89; 95% CI: 1.41 a 5.94) y confirmaron la asociación ya descrita de QC y condiciones atópicas, incluyendo rash alérgico (OR=3.00; 95% CI: 1.03 a 8.79), asma e hiperreactividad bronquial (OR=2.51; 95% CI: 1.63 a 3.84), y rinitis alérgica (OR=2.20; 95% CI: 1.39 a 3.49).⁸

En un estudio realizado en Turquía por Cingu en 2012 se encontró que pacientes con queratoconjuntivitis vernal (VKC) y conjuntivitis alérgica (AC) tenían un QC más severo en comparación con QC sin alergia ocular.⁹ Así mismo, un estudio realizado por Barreto ⁷, reportó que en pacientes que tenían VKC tenían mayor adelgazamiento corneal, mayor elevación corneal, y una mayor frecuencia de QC, comparado con población normal, además se encontró que pacientes con QC + VKC o AC tenían CCT y grosor corneal más delgado (TCT) más bajas, y una K AVE, queratometría plana (K1) y queratometría curva (K2) más altas en comparación con los pacientes con QC sin enfermedades alérgicas y que tenían un QC más severo según la Clasificación de Amsler-Krumeich.⁷

Algunos estudios donde evalúan la relación de las enfermedades alérgicas con la gravedad y progresión del QC también han mostrado resultados controversiales. 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.¹⁴

También se ha buscado encontrar relación entre los niveles de Inmunoglobulina E (IgE) séricos y el QC. Kemp y Lewis (1982) fueron los primeros en realizar un estudio en el que encontraron unos niveles de IgE total y específica significativamente elevados en pacientes con QC comparado con pacientes control.¹⁵ Copeman 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.¹⁰ Sahebjada S. et al. Realizaron un metaanálisis y encontraron una fuerte asociación entre el tallado ocular y el QC (OR=6.46).¹¹

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.¹² En un reciente meta análisis de Seth et al, no se encontró asociación significativa entre QC y enfermedades alérgicas oculares (OR = 1.82, p = 0.46), atopia (OR = 1.54, p = 0.39), rinitis alérgica (RA) (OR = 0.85, p = 0.47), fumar (OR = 0.96, p = 0.73), y asma (OR = 1.58, p = 0.05).¹³

2.2 Justificación y Originalidad

Ya que el QC es la ectasia corneal más prevalente y la principal causa de trasplante corneal en población joven, se han buscado distintas causas que pueden ser factores de riesgo y así poder comprender mejor la enfermedad, dar manejo oportuno y permitir un mejor desenlace.

A su vez, las enfermedades alérgicas son un problema creciente en la actualidad. La incidencia de estas es alta; se estima a nivel mundial, casi 500 millones de personas padecen rinitis alérgica (RA) y 300 millones asma alérgico (AA) y el número de casos está en aumento.⁴³ En la tasa de prevalencia mundial de dermatitis atópica (DA) es del 8%^{44,45}, y la prevalencia a lo largo de la vida alcanza el 20%.⁴⁶ En 2019, había 17,117 millones de pacientes en todo el mundo con DA.⁴⁷

Aunque está descrito que las enfermedades alérgicas sistémicas (rinitis alérgica, dermatitis atópica, asma) son un factor de riesgo para QC, esta asociación suele ser poco significativa o controversial. Algunos estudios han demostrado una correlación entre atopia y QC, otros estudios no han mostrado los mismos resultados.^{7,49,50}

En un reciente metaanálisis de Seth et al, no se encontró asociación significativa entre QC y enfermedades alérgicas oculares (OR = 1.82, p = 0.46), atopia (OR = 1.54, p = 0.39), rinitis alérgica (RA) (OR = 0.85, p = 0.47), fumar (OR = 0.96, p = 0.73), y asma (OR = 1.58, p = 0.05).¹³ En otro estudio no se observó correlación entre un QC más grave y la presencia de VKC.⁴⁸ En otro 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. 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.⁵² En otro estudio se observó que los pacientes con VKC mixta o palpebral tenían una evolución similar del QC.⁵³ En

un estudio realizado por Sharma et al se observó que la RA, DA y AA no fueron factores de riesgo para cirugía de trasplante corneal.⁵⁴

Por el contrario, Hashemi et al encontró en un reciente metaanálisis que la presencia de DA tenía un OR de 2.95 (95% CI: 1.30-4.59) para el desarrollo de QC.³ 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).³ 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 contra los que tenían AC y los controles (28.4%, 22% respectivamente) (<0.001).⁹ 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 ($P < 0.01$).⁷ Una de las razones de esta discrepancia es el uso de diferentes definiciones para las enfermedades alérgicas. ³

Debido a que el QC es una de las principales causas de trasplante de córnea y que las enfermedades alérgicas han aumentado su prevalencia en los últimos años, además de la existencia de estudios con resultados contradictorios 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 córnea o tratamientos para detener la progresión del QC como Cross Linking (CXL).

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. Existen estudios que evalúan la relación de enfermedades alérgicas sistémicas y la gravedad del QC, pero no existen estudios que evalúen la gravedad de las enfermedades alérgicas y su relación con la gravedad y probabilidad de progresión del QC.

Capítulo III

3.1 Hipótesis de trabajo

La presencia de enfermedades alérgicas se relaciona con la gravedad y progresión del QC.

3.2 Hipótesis nula

La presencia de enfermedades alérgicas no se relaciona con la gravedad y progresión del QC.

Capítulo IV

4.1 Objetivo general

Evaluar si la gravedad y progresión del QC se asocian con la presencia de alergia sistémica.

4.2 Objetivo secundario

- Comparar la **gravedad** del QC entre pacientes con y sin enfermedades alérgicas
- Comparar la **progresión** del QC entre pacientes con y sin enfermedades alérgicas
- Comparar **parámetros tomográficos** corneales (Kmax, K2, TCT, ARC, PRC) entre pacientes con y sin enfermedades alérgicas.
- Comparar la **frecuencia** de enfermedades alérgicas entre pacientes con QC grave y no grave
- Comparar la **frecuencia** de enfermedades alérgicas entre pacientes con QC progresivo y no progresivo.
- Comparar la sensibilización a alérgenos y los tipos en las pruebas cutáneas entre pacientes con QC **grave y no grave**
- Comparar la sensibilización a alérgenos y los tipos en las pruebas cutáneas entre pacientes con QC **progresivo y no progresivo**

Capítulo V

Material y métodos

5.1- Diseño metodológico del estudio y tipo de estudio

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y comparativo.

5.2.- Población de estudio

Pacientes que hayan ingresado al proyecto de investigación OF21-00002: “Las enfermedades alérgicas como predictoras de progresión y gravedad del queratocono” y que previamente hayan firmado consentimiento informado.

5.3.- Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Criterios de Inclusión

El diagnóstico de QC, cualquier edad, ambos géneros, deseo de participar en el estudio y firma de consentimiento informado del estudio OF21-00002.

Criterios de exclusión

La presencia de cirugías corneales previas (excepto las que se utilizan como tratamiento para QC) y el antecedente de heridas penetrantes con involucro corneal

Criterios de eliminación

Expedientes incompletos.

5.4.- Descripción del estudio

Periodo del estudio:

Marzo 2022- diciembre 2024

Lugar de referencia y reclutamiento:

Referido del estudio OF21-00002, se reclutaron los pacientes del Hospital Universitario “José Eleuterio González”, Departamento de Oftalmología. Se

realizó la invitación a participar en el estudio a todo paciente con diagnóstico 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 era 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 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). En todos los pacientes se obtuvo al menos una tomografía 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 datos que se mostrarán son los datos obtenidos al momento del diagnóstico en nuestra institución. Se incluyeron pacientes con diagnóstico reciente y con diagnóstico de QC de hace años; en todos los casos se utilizó la información disponible más antigua en el expediente.

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).¹⁹ Las pruebas cutáneas de Prick¹⁹, se utilizan para conocer si existe sensibilización a alguno de los siguientes alérgenos: **Mezcla de pastos** (*Bromus spp*, *Cynodon dactylon*, *Lolium perene*, *Phleum pratense*, *Sorgum halepense*), **mezcla de malezas** (*Amaranthus palmeri*, *Artemisa ludoviciana*, *Atriplex canescense*, *Chenopodium*, *Salsola kali*), **mezcla de árboles** (*Fraxinus americana*, *Juniperus sabinoide*, *Ligustrum vulgare*, *Populus alba*, *Prosopis spp*), **mezcla de hongos** (*Alternaria alternata*, *Aspergillus fumigatus*, *Helminthosporium sativum*,

Hormodendrum cladosporioides), mezcla de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), mezcla de cucarachas (*Periplaneta americana*, *Blatella germanica*), perro (*Canis familiaris*) y gato (*Felis domesticus*).

Posteriormente se agruparon los síntomas y se definió si existía alguna enfermedad alérgica, ya sea rinitis alérgica (RA), asma alérgica (AA) o dermatitis atópica (DA), con las clasificaciones de Allergic Rhinitis an Its Impact on Asthma (ARIA Guidelines)⁴², Asthma Control Test (ACT),⁴⁰ y Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD),⁴¹ respectivamente. A su vez, estos se clasificaron dependiendo su severidad. Rinitis alérgica: Leve intermitente, leve persistente, moderada-severa intermitente, moderada-severa persistente. Dermatitis atópica: Leve, moderada, severa. Asma alérgica: Controlada, parcial control, no controlada.

Posteriormente se analizaron los datos obtenidos en las visitas de oftalmología e inmunología y alergias para correlacionar los síntomas y analizar la relación entre ellos. Todo esto con el fin de realizar una clasificación adecuada del perfil atópico de cada paciente. Tanto los estudios diagnósticos como el tratamiento indicado por el Departamento de Oftalmología y Centro Regional de Alergia e Inmunología Clínica fueron costeados por el paciente con medios propios.

5.5.- Captura de datos:

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 6 grupos: QC progresivo, QC no progresivo, QC severo, QC no severo, pacientes con alergia sistémica y pacientes sin alergia sistémica.

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.

5.6.- 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 continuas normalmente distribuidas se utilizó la media y la desviación estándar, para las variables continuas no normalmente distribuidas se utilizó mediana y rango como medida de tendencia central y dispersión. Para las variables categóricas se utilizó porcentajes y cantidad de pacientes. Al comparar dos grupos se empleó la prueba T de Student para las variables continuas normalmente distribuidas y se utilizó U Mann de Witney para las variables continuas no normalmente distribuidas. 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).

5.7.- 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.

5.8.-Categorización de pacientes

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 más 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 ABCD Belin

	A	B	C	D
Criterios	ARC (Zona 3 mm)	PRC (Zona 3 mm)	TCT (µm)	MAVC
Estadio 0	>7.25 mm (<46.5D)	>5.90 mm (<57.25D)	>490	≥20/20
Estadio 1	>7.05 mm (<48.0D)	>5.70 mm (<59.25D)	>450	<20/20
Estadio 2	>6.35 mm (<53.0D)	>5.15 mm (<65.5D)	>400	<20/40
Estadio 3	>6.15 mm (<55.0D)	>4.95 mm (<68.5D)	>300	<20/100
Estadio 4	<6.15 mm (>55.0D)	<4.95 mm (>68.5D)	≤300	<20/400

ARC: Radio de curvatura anterior; **PRC:** Radio de curvatura posterior; **MAVC:** Mejor agudeza visual corregida; **TCT:** Thinnest corneal Thickness. ²²

Tabla 2. Clasificación de Amsler-Krumeich

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

K AVE: queratometría promedio; CCT: central corneal thickness. ⁹

Definición de progresión

Se definió como QC progresivo el aumento de al menos 1D en K MAX en al menos 1 año; incremento en el ARC de 0.261 o de PRC de 0.208 en un periodo de al menos 1 año. También se definió como progresión ser post operado de trasplante de córnea (DALK o QPP) o estar en lista de espera o ser post operado de CXL o estar en lista de espera de este en nuestra institución.

Deben tener al menos un año de seguimiento topográfico donde se demuestre que cumple alguno de los criterios de progresión. Se describieron los procedimientos quirúrgicos realizados (CXL, DALK, y QPP) a lo largo del seguimiento de estos pacientes en el departamento.

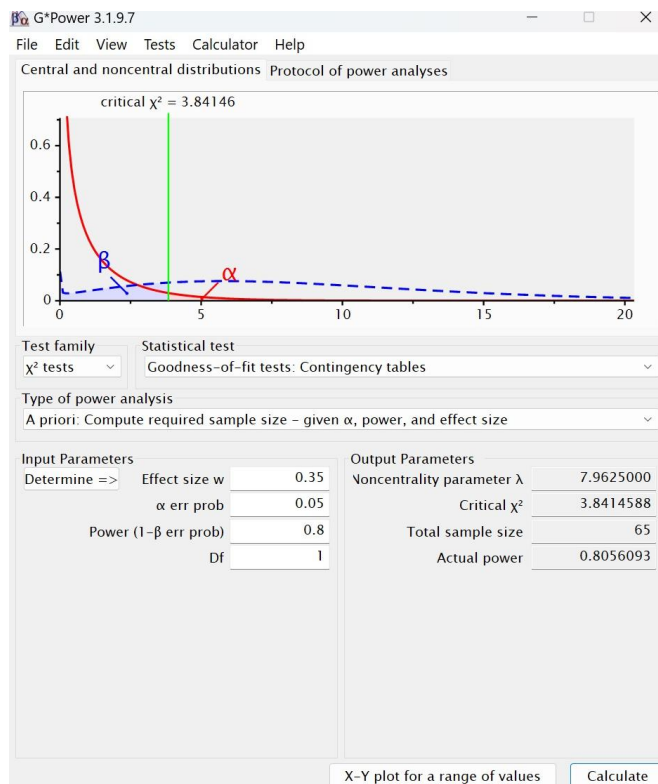
Definición de alergia sistémica

Definición operativa: Se refiere a la sensibilización a alérgenos manifestado con prueba de **prick** positiva acompañado de síntomas sistémicos, dependiendo de los síntomas se realizaba la clasificación de la enfermedad (RA, DA, AA); todo se realizó basándose en las clasificaciones: Allergic rhinitis an its impact on asthma (ARIA Guidelines)⁴², Asthma Control Test (ACT)⁴³, Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD)⁴¹. Para realizar las pruebas cutáneas se utilizó el Prick Test^{19,39}, de la siguiente manera: Se les aplica una batería de Aero alérgenos

en el antebrazo con separación de 2 cm, positiva es roncha de 3mm o más, prurito en lugar de la roncha y correlación con otros síntomas.

5.9- Tamaño de la muestra

Se utilizó un cálculo del tamaño de muestra para evaluar proporciones en dos poblaciones. Esperando encontrar una diferencia de 35% en la prevalencia de rinitis alérgica entre QC grave y no grave. Con una significancia bilateral de 0.05, dada una potencia de 80% se requieren al menos **65 sujetos** de investigación por grupo.



Capítulo VI Resultados

Resultados demográficos

Se incluyeron un total de 101 ojos/pacientes, de los cuales 58 fueron ojos derechos. El 55.4% (N = 56) fueron del género masculino. La edad promedio fue 21.37 ± 6.76 años. Mediante la clasificación de Amsler Krumeich, 54 ojos (53.5%) se clasificaron como no graves y 47 (46.5%) como graves. En cambio, mediante ABCD Belin, 40 ojos (39.6%) se definieron como no graves y 61 (60.4%) como graves. El 40.6% (N = 41) 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 60.31 ± 12.0 una K AVE de 51.89 ± 8.42 , un CCT de 477.92 ± 64.30 , un TCT de 454.97 ± 81.20 , un ARC de 6.4 ± 0.91 y un PRC de 4.75 ± 0.92 (Tabla 3).

Tabla 3. Características oftalmológicas

Características oftalmológicas		N = 101
Ojo de estudio n %		
	OD	58 (57.4%)
	OS	43 (42.6%)
Género		
	Hombre	56 (55.4%)
	Mujer	45 (44.6%)
Edad (Media±SD)		21.37 ± 6.76
Topografía (Media±SD)		
	K MAX	60.31 ± 12.00
	KAVE	51.89 ± 8.42
	CCT	477.92 ± 64.30
	TCT	454.97 ± 81.20
	ARC	6.4 ± 0.91
	PRC	4.75 ± 0.92
Gravedad por Amsler-Krumeich n (%)		
	No graves	54 (53.5%)
	Graves	47 (46.5%)
Gravedad por ABCD Belin n (%)		
	No graves	40 (39.6%)
	Graves	61 (60.4%)
Casos con Progresión		42 (41.6%)
Tratamiento del QC		
	Cross-linking	20 (19.8%)
	DALK	11 (10.9%)
	QPP	7 (6.9%)

OD: Ojo derecho, **OS:** Ojo izquierdo, **KMAX:** Queratometría máxima, **KAVE:** Queratometría promedio, **CCT:** Central corneal thickness, **TCT:** Thinnest corneal thickness, **ARC:** Anterior radius of curvature, **PRC:** Posterior radius of curvature, **DALK:** Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, **QPP:** Queratoplastia penetrante.

Resultados de sensibilización a alérgenos y enfermedades alérgicas

Del total de la población de estudio (101 pacientes), se observó que el 50.5% de la población tiene sensibilización a alérgenos, del total de alérgenos en la muestra analizada, se observó que la mediana es de 1 alérgeno positivos, la mínima de 0 alérgenos y máxima de 5 alérgenos positivos. El alérgeno positivo más frecuente fue ácaros (25.7%), seguido de malezas (12.9%) y de pastos (11.9%). La enfermedad alérgica sistémica más frecuente en esta población fue la rinitis alérgica (46.5%), seguido de la dermatitis atópica (6.9%) y de asma alérgico (5.9%) (tabla 4).

Tabla 4. Características de enfermedades alérgicas en pacientes con queratocono.

		N = 101
Sensibilización a alérgenos		51 (50.5%)
Total, de alérgenos positivos		1 (0-5)
Alergenos		
	Felis	10 (9.9%)
	Canis	7 (6.9%)
	Arboles	11 (10.9%)
	Malezas	13 (12.9%)
	Pastos	12 (11.9%)
	Hongos	5 (4.95%)
	Ácaros	26 (25.7%)
	Cucaracha	12 (11.9%)
Total de enf. Alérgicas en pacientes alérgicos		1 (1-3)
Rinitis alérgica		47 (46.5%)
	Leve intermitente	21 (20.8%)
	Leve persistente	13 (12.9%)
	Mod-sev intermitente	0
	Mod sev persistente	13 (12.9%)
Dermatitis atópica		7 (6.9%)
	Leve	5 (5.0%)
	Moderada	2 (1.9%)
	Severa	0
Asma alérgica		6 (5.9%)
	Controlada	3 (3.0%)
	Parcial Control	2 (2.0%)
	No controlada	1 (1.0%)

Comparación de alergia sistémica vs no alergia sistémica

En la comparación de pacientes con alergia sistémica y no sistémica, se observó que en pacientes con alergia sistémica, predominó el ojo derecho como ojo de estudio, con una $P = 0.044$. Por otra parte se observó que los pacientes con alergia sistémica tienen una mayor frecuencia de tratamiento de QC, siendo predominante el trasplante tipo DALK con un porcentaje de 20% vs 2% ($P = 0.004$). Al igual, se observó que los pacientes con alergia sistémica tenían una mayor frecuencia de presentar VKC, 16% vs 7.9%, con una significancia estadística de $P = 0.0039$ (Tabla 5).

Tabla 5. Comparación de variables oftalmológicas y alérgicas entre los grupos con y sin alergia sistémica

	Alergia sistémica N= 50	Sin alergia N= 51	P =
Ojo de estudio n %			
OD	34 (68.9%)	24 (47.1%)	0.044
OS	16 (31.1%)	27 (52.9%)	
Genero			
Hombre	26 (52.0%)	30 (58.8%)	0.551
Mujer	24 (48.0%)	21 (41.2%)	
Edad (Media±SD)	20.70 ± 6.0	22.02 ± 7.42	0.329
Topografía (Media±SD)			
K MAX	60.52 ± 12.21	60.09 ± 11.91	0.861
KAVE	52.27 ± 8.77	51.51 ± 8.13	0.652
CCT	484.28 ± 65.66	471.69 ± 62.95	0.328
TCT	485.40 ± 86.03	451.61 ± 7 6.89	0.676
ARC	6.37 ± 0.94	6.43 ± 0.89	0.790
PRC	4.69 ± 0.92	4.80 ± 0.92	0.553
Casos con QC grave			
Amsler/ Krumeich	23 (46.0%)	27 (42.9%)	0.915
Belin ABCD	33 (66.0%)	28 (54.9%)	0.311
Casos con progresión	22 (44.0%)	16 (31.4%)	0.190
Tratamiento del QC	22 (44.0%)	16 (31.4%)	0.011
Cross-linking	7 (14.0%)	13 (25.5%)	0.147
DALK	10 (20.0%)	1 (2.0%)	0.004
QPP	5 (10.0%)	2 (3.9%)	0.229
Trasplante (DALK+QPP)	15 (30.0%)	3 (5.9%)	0.005
Alergia ocular grave	20 (40.0%)	4 (7.9%)	≤0.001
VKC	8 (16.0%)	4 (7.9%)	0.039
AKC	12 (24.0%)	0	NA
Total de enf. alérgicas*	1 (1-3)	0 (0-0)	NA
Sensibilización a alergenos	50 (100%)	0	NA
Total de alergenos positivos*	2 (1-5)	0	NA
AHF atopia	15 (30.0%)	6 (11.8%)	0.107

Chi 2 y T de student para muestras independientes. *: U de mann whitney. OD: Ojo derecho, OS: Ojo izquierdo, KMAX: queratometría máxima, KAVE: queratometría promedio, CCT: Central corneal thickness, TCT:Thinnest corneal thickness, ARC: Anterior radius of curvature, PRC: Posterior radius of curvature, QC: Queratocono, DALK: Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, QPP: Queratoplastia penetrante.

Sensibilización a alérgenos vs no sensibilización a alérgenos

En la tabla comparativa de pacientes con sensibilización a alérgenos, se observó que el 94.1% de pacientes tienen alguna enfermedad alérgica sistémica. Pero no se observó ningún cambio en los parámetros topográficos. Se observó que los pacientes con sensibilización a alérgenos tienen más frecuencia de tener un trasplante de córnea (DALK) en comparación a los pacientes no sensibilizados (29.8%) vs (6%), con una $P = 0.013$. También se observó que el ojo más afectado en los pacientes sensibilizados fue el ojo derecho, con una diferencia estadísticamente significativa, comparando 68.6% contra 46% ; $P = 0.021$ (Tabla 6).

Tabla 6 . Comparación de variables oftalmológicas y enfermedades alérgicas de acuerdo sensibilización a alérgenos

		Sensibilizados (N= 51)	No sensibilizados (N= 50)	P =
Ojo de estudio n %.	OD	35 (68.6%)	23 (46.0%)	0.021
	OS	16 (31.4%)	27 (54.0%)	
Género	Masculino	27 (52.9%)	29 (58.0%)	0.609
	Femenino	24 (47.1%)	21 (42.0%)	
Edad (Media ± SD)		20.7 ± 6.3	22.0 ± 7.1	0.338
Topografía (Media ± SD)				
	K MAX	61.23 ± 12.85	59.37 ± 11.13	0.440
	KAVE	52.83 ± 9.21	50.92 ± 7.49	0.256
	CCT	479.04 ± 72.13	476.78 ± 55.90	0.861
	TCT	431.53 ± 94.39	458.48 ± 65.83	0.669
	ARC	6.32 ± 0.94	6.48 ± 0.89	0.412
	PRC	4.65 ± 0.95	4.84 ± 0.88	0.321
QC grave	Amsler/ Krumeich	24 (47.1%)	23 (46.0%)	0.915
	Belin ABCD	34 (66.7%)	27 (54.0%)	0.193
QC progresivo		23 (45.1%)	19 (38.0%)	0.469
Tratamiento del QC				0.013
	Cross-linking	7 (13.7%)	13 (26.0%)	0.122
	DALK	10 (19.6%)	1 (2.0%)	0.005
	QPP	5 (9.8%)	2 (4.0%)	0.251
	Trasplante (DALK+QPP)	15 (29.4%)	3 (6.0%)	0.005
Alergia ocular grave		15 (29.4%)	9 (18.0%)	0.191
	VKC	6 (11.8%)	6 (12.0%)	0.971
	AKC	9 (17.6%)	3 (6.0%)	0.205
Alergia sistémica		48 (94.1%)	0	NA
Total de enf. Alérgicas		1 (0-3)	0 (0-1)	NA
Total de alérgenos positivos		2 (1-5)	0 (0-0)	NA
AHF atopia		15 (29.4%)	6 (12.0%)	0.134
Rinitis alérgica		45 (88.2%)	0	NA
Dermatitis atópica		7 (13.7%)	0	NA
Asma		6 (11.8%)	0	NA

Chi 2 y T de student para muestras independientes. *: U de mann whitney. OD: Ojo derecho, OS: Ojo izquierdo, KMAX: queratometría máxima, KAVE: queratometría promedio, CCT: Central corneal thickness, TCT:Thinnest corneal thickness, ARC: Anterior radius of curvature, PRC: Posterior radius of curvature, QC: Queratocono, DALK: Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, QPP: Queratoplastia penetrante.

Comparación de QC grave vs. No grave

Se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el género del paciente, se encontró que los hombres presentaban mayor gravedad del QC que las mujeres ($P = 0.005$).

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 igual se observó que mediante la clasificación de Amsler-Krumeich, se encontró que los pacientes con QC grave presentaban mayores casos de progresión del QC ($P \leq 0.001$) y presentaban una mayor necesidad de tratamiento del QC ($P \leq 0.001$) (Tabla 7).

Tabla 7. Comparación de variables oftalmológicas entre pacientes en función de la gravedad por Amsler Krumeich

		No grave N = 54	Grave N = 47	P =
Ojo de estudio n %	OD	33 (61.1%)	25 (53.2%)	0.422
	OS	21 (38.9%)	22 (46.8%)	
Género	Hombre	23 (42.6%)	33 (70.2%)	0.005
	Mujer	31 (57.4%)	14 (29.8%)	
Edad (Media±SD)		22.30 ± 6.43	20.30 ± 7.03	0.139
Topografía (Media±SD)	K MAX	52.55 ± 4.71	69.04 ± 11.74	≤0.001
	KAVE	47.04 ± 2.67	57.45 ± 9.31	≤0.001
	CCT	505.39 ± 40.02	446.36 ± 72.38	≤0.001
	TCT	493.37 ± 41.66	410.85 ± 92.82	≤0.001
	ARC	6.95 ± 0.47	5.80 ± 0.91	≤0.001
	PRC	5.23 ± 0.55	4.13 ± 0.83	≤0.001
Casos con Progresión		11 (20.4%)	31 (66.0%)	≤0.001
Tratamiento del QC		11 (20.4 %)	27 (57.4 %)	≤0.001
	Cross-linking	9 (16.7%)	11 (23.4%)	0.397
	DALK	2 (3.7%)	9 (19.1%)	0.013
	QPP	0	7 (14.9%)	0.003

Chi 2 y T de student para muestras independientes

OD: Ojo derecho, OS: Ojo izquierdo, KMAX: queratometría máxima, KAVE: queratometría promedio, CCT: Central corneal thickness, TCT:Thinnest corneal thickness, ARC: Anterior radius of curvature, PRC: Posterior radius of curvature, QC: Queratocono, DALK: Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, QPP: Queratoplastia penetrante.

Al igual, por la clasificación de ABCD de Belin, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el género del paciente, se encontró que los hombres presentaban mayor gravedad del QC que las mujeres ($P = 0.011$); se encontró que los pacientes con un QC grave presentaban peores parámetros topográficos que los no graves ($P < 0.001$) y se encontró que los pacientes con QC grave presentaban mayores casos de progresión del QC ($P \leq 0.001$) y presentaban una mayor necesidad de tratamiento del QC ($P \leq 0.001$) (Tabla 8).

Tabla 8. Comparación de variables oftalmológicas entre pacientes en función de la gravedad por ABCD DE BELIN

		No grave N= 40	Grave N= 61	P =
Ojo de estudio n %	OD	23 (57.6%)	35 (57.4%)	0.990
	OS	17 (42.5%)	26 (42.6%)	
Género	Hombre	16 (40.0%)	40 (65.6%)	0.011
	Mujer	24 (60.0%)	21 (34.4%)	
Edad (Media ± SD)		21.60 ± 6.48	21.21 ± 6.98	0.780
Topografía (Media ± SD)				
	K MAX	50.64 ± 3.30	66.48 ± 11.45	≤0.001
	KAVE	45.87 ± 1.95	55.83 ± 8.70	≤0.001
	CCT	513.78 ± 37.47	454.41 ± 67.52	≤0.001
	TCT	502.48 ± 0.78	423.82 ± 86.13	≤0.001
	ARC	7.19 ± 0.33	5.91 ± 0.81	≤0.001
	PRC	5.62 ± 0.40	4.21 ± 0.70	≤0.001
Casos con Progresión		8 (20.0%)	34 (55.7%)	≤0.001
Tratamiento del QC		7 (17.5%)	31 (50.8%)	≤0.001
	Cross-linking	7 (17.5%)	13 (21.3%)	0.638
	DALK	0	11 (18.0%)	0.004
	QPP	0	7 (11.5%)	0.026

Chi 2 y T de student para muestras independientes

OD: Ojo derecho, OS: Ojo izquierdo, KMAX: queratometría máxima, KAVE: queratometría promedio, CCT: Central corneal thickness, TCT:Thinnest corneal thickness, ARC: Anterior radius of curvature, PRC: Posterior radius of curvature, QC: Queratocono, DALK: Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, QPP: Queratoplastia penetrante.

Cuando se realizó la clasificación del QC en grave y no grave por la clasificación de Amsler Krumeich, no se encontró diferencia entre ambos grupos en ninguna de las variables alérgicas analizadas ($P > 0.05$) (Tabla 9).

Tabla 9 . Comparación de resultados de alergia ocular y sistémica entre pacientes en función de la gravedad por Amsler Krumeich

	No grave N= 54	Grave N= 47	P =
Alergia ocular grave			
VKC	7 (13.0%)	5 (10.6%)	0.549
AKC	8 (14.8%)	4 (8.5%)	0.041
Alergia sistémica	27 (50.0%)	23 (48.9%)	0.915
Numero de Enf alérgicas*	0 (0-3)	0 (0-3)	0.789
Sensibilización a alergenos	27 (50.0%)	24 (51.1%)	0.915
Total de alergenos*	0 (0-4)	0 (0-5)	0.776
AHF atopia	11(20.4%)	10 (21.3%)	0.870
Rinitis alérgica	25 (46.3%)	22 (46.8%)	0.959
Leve intermitente	10 (18.5%)	11 (23.4%)	0.889
Leve persistente	7 (13.0%)	6 (14.8%)	
Mod-sev intermitente	0	0	
Mod sev persistente	8 (14.8%)	5 (10.6%)	
Dermatitis atópica	3 (5.6%)	4 (8.5%)	0.560
Leve	3 (5.6%)	2 (4.3%)	0.539
Moderada	0	2 (4.3%)	
Severa	0	0	
Asma alérgica	2 (3.7%)	4 (8.5%)	0.308
Controlada	2 (3.7%)	1 (2.1%)	0.293
Parcial Control	0	2 (4.3%)	
No controlada	0	1 (2.1%)	

CHI 2 Y T DE STUDENT PARA MUESTRAS INDEPENDIENTES

*: U DE MANN WHITNEY

AHF: Antecedente heredofamiliar, VKC: Vernal keratoconjunctivitis, AKC: Atopic keratoconjunctivitis.

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 (32 vs 15 pacientes) pero no presentaban una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 10).

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 las variables alérgicas no se encontraron diferencias entre grupos.

Al realizar el análisis de la presencia de alergia ocular grave, no se encontró diferencia estadísticamente significativa por ninguna clasificación: Amsler Krumeich (P = 0.549, tabla 9), y por ABCD de Belin (P = 0.710, tabla 10).

Tabla 10. Comparación de resultados de alergia ocular y sistémica entre pacientes en función de la gravedad por ABCD de BELIN

		No grave N= 40	Grave N= 61	P =
Alergia ocular grave				
	VKC	6 (15.0%)	6 (9.8%)	0.549
	AKC	5 (12.5%)	7 (11.5%)	
Alergia sistémica		17 (42.5%)	33 (54.1%)	0.311
Numero de Enf alérgicas*		0 (0-3)	1 (0-3)	0.139
Sensibilización a alergenos		17 (42.5%)	34 (55.7%)	0.225
Total de alergenos*		0 (0-3)	0 (0-5)	0.398
AHF atopia		8 (20.0%)	13 (21.3%)	0.895
Rinitis alérgica		15 (37.5%)	32 (52.5%)	0.140
	Leve intermitente	4 (10.0%)	17 (27.9%)	0.100
	Leve persistente	4 (10.0%)	9 (14.8%)	
	Mod-sev intermitente	0	0	
	Mod sev persistente	7 (17.5%)	6 (9.8%)	
Dermatitis atópica		2 (5.0%)	5 (8.2%)	0.536
	Leve	2 (5.0%)	3 (4.9%)	0.718
	Moderada	0	2 (3.2%)	
	Severa	0	0	
Asma alérgica		1 (2.5%)	5 (8.2%)	0.236
	Controlada	1 (2.5%)	2 (3.3%)	0.552
	Parcial Control	0	2 (3.3%)	
	No controlada	0	1 (1.16%)	

Chi 2 y T de student para muestras independientes

*: U de mann whitney

VKC: Vernal keratoconjunctivitis, AKC: Atopic keratoconjunctivitis, AHF: Antecedente heredofamiliar

Comparación de QC no progresivo vs progresivo

Cuando se realizó la comparación de las variables oftalmológicas entre los sujetos con QC progresivo vs no progresivo, se encontró que los pacientes del grupo de progresión presentaron menor edad que los pacientes del grupo no progresión (18.83 ± 5.55 vs 23.17 ± 7.0), con una diferencia estadísticamente significativa ($P \leq 0.001$). Se encontraron peores parámetros topográficos en el grupo de QC progresivo ($P \leq 0.001$). También se observó más pacientes con QC grave en el grupo de QC progresivo (73.8% de los pacientes con QC grave de acuerdo con la clasificación de Amsler Krumeich y el 81% de los pacientes con QC grave de acuerdo con ABCD de Belin ($P \leq 0.001$)). 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 (Tabla 12).

Tabla 11 . Comparación de variables oftalmológicas entre los grupos de QC progresivo y no progresivo.

		No progresivo N= 59	Progresivo N= 42	P =
Ojo de estudio n %				
	OD	35 (59.3%)	23 (54.8%)	0.687
	OS	24 (40.7%)	19 (45.2%)	
Género				
	Hombre	28 (47.5%)	28 (66.7%)	0.056
	Mujer	31 (52.5%)	14 (33.3%)	
Edad (Media \pm SD)		23.17 \pm 7.0	18.83 \pm 5.55	≤ 0.001
Topografía (Media \pm SD)				
	K MAX	54.78 \pm 7.75	68.24 \pm 12.64	≤ 0.001
	KAVE	48.12 \pm 4.57	57.18 \pm 9.70	≤ 0.001
	CCT	501.14 \pm 39.42	445.31 \pm 77.58	≤ 0.001
	TCT	487.24 \pm 45.43	409.64 \pm 97.81	≤ 0.001
	ARC	6.76 \pm 0.65	5.84 \pm 0.98	≤ 0.001
	PRC	5.14 \pm 0.68	4.15 \pm 0.92	≤ 0.001
Casos con QC grave				
	Amsler/ Krumeich	16 (27.1%)	31 (73.8%)	≤ 0.001
	Belin ABCD	27 (45.4%)	34 (81.0%)	≤ 0.001

Chi 2 y T de student para muestras independientes

OD: Ojo derecho, OS: Ojo izquierdo, KMAX: queratometría máxima, KAVE: queratometría promedio, CCT: Central corneal thickness, TCT:Thinnest corneal thickness, ARC: Anterior radius of curvature, PRC: Posterior radius of curvature, QC: Queratocono, DALK: Deep Anterior Lamellar Keratoplasty, QPP: Queratoplastia penetrante.

Al analizar las variables de alergia ocular y sistémica se observa una prevalencia similar entre las poblaciones con QC progresivo y no progresivo, obteniendo una correlación no significativa (Tabla 12).

Tabla 12. Comparación de variables alérgicas entre los grupos de QC progresivo y no progresivo.

	No progresivo N= 59	Progresivo N= 42	P =
Alergia ocular grave			
VKC	11 (17.5%)	1 (2.6%)	0.026
AKC	9 (14.3%)	3 (7.9%)	0.336
Alergia sistémica	28 (47.5%)	22 (52.4%)	0.626
Numero de Enf alérgicas*	1 (0-3)	1 (0-3)	0.401
Sensibilización a alergenos	28 (47.5%)	23 (54.8%)	0.469
Total de alergenos*	0 (0-5)	0 (0-5)	0.281
AHF atopia	10 (16.9%)	11 (26.2%)	0.250
Rinitis alérgica	27 (45.8%)	20 (47.6%)	0.854
Leve intermitente	11 (18.6%)	10 (23.8%)	0.785
Leve persistente	7 (11.9%)	6 (14.3%)	
Mod-sev intermitente	0	0	
Mod sev persistente	9 (15.3%)	4 (9.5%)	
Dermatitis atópica	2 (3.4%)	5 (11.9%)	0.097
Leve	2 (3.4%)	3 (7.1%)	0.333
Moderada	0	2 (4.8%)	
Severa	0	0	
Asma alérgica	2 (3.4%)	4 (9.5%)	0.199
Controlada	2 (3.4%)	1 (2.4%)	0.222
Parcial Control	0	2 (4.8%)	
No controlada	0	1 (2.4%)	

Chi 2 y T de student para muestras independientes

*: U de mann whitney

VKC: Vernal keratoconjunctivitis, AKC: Atopic keratoconjunctivitis, AHF: Antecedente heredofamiliar

Tabla de comparación de variables oftalmológicas y alérgicas por género

Encontramos mayor frecuencia de QC en hombres (N = 56), mayores parámetros topográficos en hombres, con una diferencia estadísticamente significativa en todos los parámetros: KMAX $P \leq 0.001$, KAVE $P = 0.012$, CCT P

≤ 0.001, TCT P ≤ 0.001, ARC P = 0.002 y PRC P ≤ 0.001. Los hombres mostraron mayor gravedad por ambas clasificaciones (Amsler Krumeich y ABCD de Belin). No se observó diferencia significativa en la progresión del QC, tampoco en el tratamiento del QC o en la presencia de enfermedad alérgica sistémica o alérgico ocular grave. Se observó más antecedente heredo familiar de atopia (28.6% vs. 11.1%), P = 0.045 (Tabla 13).

Tabla 13 . Comparación de variables oftalmológicas y alérgicas entre género

		Hombres (N = 56)	Mujeres (N = 45)	P =
Ojo de estudio n %				
	OD	31 (55.4%)	27 (60.0%)	0.689
	OS	25 (44.6%)	18 (40.0%)	
Edad (Media±SD)		20.50 ± 6.46	22.44 ± 7.03	0.330
Topografía (Media±SD)				
	K MAX	63.9 ± 12.65	55.85 ± 9.53	≤0.001
	KAVE	53.76 ± 9.47	49.56 ± 6.23	0.012
	CCT	458.46 ± 68.00	502.13 ± 50.34	≤0.001
	TCT	431.59 ± 91.55	484.07 ± 54.29	≤0.001
	ARC	6.14 ± .96	6.72 ± .75	0.002
	PRC	4.48 ± .93	5.07 ± .80	≤0.001
Casos con QC grave				
	Amsler/ Krumeich	33 (58.9%)	14 (31.1%)	0.009
	Belin ABCD	40 (71.4%)	21 (46.7%)	0.014
El QC es progresivo		28 (50.0%)	14 (31.0%)	0.069
Tratamiento del QC				0.082
	Cross-linking	15 (26.8%)	5 (11.9%)	0.049
	DALK	8 (14.3)	2 (4.8%)	0.222
	QPP	4 (7.1%)	3 (7.1%)	0.925
Alergia ocular grave		9 (16.1%)	15 (33.3%)	0.060
	VKC	3 (5.4%)	9 (20.0%)	0.024
	AKC	6 (10.7%)	6 (13.3%)	0.405
Alergia sistémica		26 (46.4%)	24 (53.3%)	0.551
Total de enf. Alérgicas		0 (0-3)	1 (0-3)	0.492
Sensibilización a Alergenos		27 (48.2%)	24 (53.3%)	0.690
Total de alergenos positivos		0 (0-5)	0 (0-5)	0.739
AHF atopia		16 (28.6%)	5 (11.1%)	0.045
Rinitis alérgica		24 (42.9%)	23 (51.1%)	0.429
Dermatitis atópica		4 (7.1%)	3 (6.7%)	0.925
Asma		2 (3.6%)	4 (8.9%)	0.403

Chi 2 y T de student para muestras independientes. *: U de mann whitney.

Capítulo VII

Discusión

En nuestro estudio se pudo observar que cuando se clasificó el QC mediante la clasificación de Amsler Krumeich, 54 ojos (53.5%) se clasificaron como no graves y 47 ojos (46.5%) como graves. En cambio, cuando se realizó la clasificación mediante ABCD Belin, 40 ojos (39.6%) se definieron como no graves y 61 (60.4%) 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 Amsler Krumeich 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 un estudio realizado por Harrison, et al. 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 42 pacientes, 41.6% 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.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 con el aumento de 1D en K MAX en 1 año o menos; incremento en el ARC de 0.261 o de PRC de

0.208 en un periodo de 1 año o menos. También se definió como progresión ser post operado de trasplante de córnea (Queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK) o QPP) o estar en lista de espera o ser post operado de CXL o estar en lista de espera de este en nuestra institución.

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.

Discusión de resultados entre los grupos de alergia sistémica y no alergia sistémica.

Está 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 49.5% 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.⁵² 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}

En estos pacientes, la enfermedad alérgica más frecuente fue la RA con un 94% (N = 47). Esto también concuerda con lo reportado por algunos estudios previos.^{8,17,20} También se pudo observar una prevalencia de DA y AA del 14% (N = 7) y del 12% (N = 6) 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.

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 (ARIA⁴², SCORAD⁴¹, ACT⁴⁰), 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, a comparación de los estudios previamente mencionados, ya que utilizan otras maneras de clasificación no sistemática.^{8, 14, 18}

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

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, 47 de 101 pacientes (46.5%) presentaron RA, de los cuales 21 (44.68%) tenían una RA leve intermitente, 13 (27.66%) tenían una RA leve persistente, ninguno presentó RA moderada-severa intermitente y 13 (27.66%) 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.⁴²

En un estudio se clasificaron las enfermedades alérgicas en adolescentes israelíes con QC. Este 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 5.9% (N = 6), de los cuales 3 pacientes tenía AA controlada, 2 con control parcial y 1 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 6.9% (N = 7), de los cuales 5 pacientes resultaron con una DA leve, y 2 pacientes con DA moderada definida por la clasificación de SCORAD.⁴¹

En este estudio se encontró que los pacientes con alergia sistémica tienen una mayor frecuencia de tratamiento de QC, siendo predominante el trasplante tipo DALK con un porcentaje de 20% vs 2% (P = 0.004). Parece ser que el ojo más afectado en los pacientes con alergia sistémica es el ojo derecho con mayor frecuencia (68.9% vs 47.1% pacientes), con un resultado estadísticamente significativo (P = 0.044) (Tabla 5); tal vez asociado a la comezón y el rascado, siendo diestros la mayoría de la población. A su vez, no se encontró predisposición de ojo afectado en pacientes sin alergia sistémica. Se observó que el alérgeno más frecuente es ácaro (25.7%), seguido de malezas (12.9%) y en tercer lugar pastos y cucarachas, ambos con 11.9%. En la literatura, previamente está reportado por Kemp y Lewis.⁴

Tomando en cuenta los estudios previamente publicados acerca de conjuntivitis alérgica en la población mundial, hay una prevalencia del 25%⁵⁴; Se ha reportado la asociación entre alergia ocular y queratocono en múltiples estudios. En el presente estudio se encontró que de la población general (101 pacientes), 12 pacientes tuvieron VKC y 12 pacientes AKC, representando cada enfermedad por separado el 11.9% del total de la población de estudio. Similar a lo encontrado 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

Discusión de resultados entre los grupos de QC grave y no grave.

En la revisión bibliográfica de este estudio se encontró que las enfermedades alérgicas oculares y sistémicas podrían tener relación con el QC.^{6,11,16,21,52}

La limitación de estos estudios es que no se utiliza una clasificación diagnóstica actual / universal. Es por eso, en este estudio se realizó 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).

Al realizar el análisis de las variables oftalmológicas de los pacientes dependiendo de su gravedad y de su clasificación, se encontró que por ambas clasificaciones (Amsler Krumeich y ABCD Belin), se encontró que los pacientes con un QC grave presentaban peores parámetros topográficos que los no graves ($p < 0.001$). También se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el género del paciente, se encontró que los hombres presentaban mayor gravedad del QC que las mujeres ($p = 0.005$). En la literatura se muestra que el ser hombre representa factor de riesgo para desarrollo de QC ⁷, sin embargo no como factor de riesgo para tener un QC grave.

Al realizar el análisis de la presencia de alergia ocular grave entre los grupos de QC grave vs no grave clasificados por Amsler Krumeich como por ABCD Belin, no se encontró diferencia estadísticamente significativa en la presencia de VKC o AKC ($p = 0.549$). Comparado con lo encontrado en diversos estudios, no se encuentra la relación que estos mencionan al hacer referencia que los QC graves tienen más prevalencia de enfermedades oculares graves.¹²⁻¹⁴ 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 grave y no grave por la clasificación de Amsler

Krumeich y ABCD de Belin, no se encontró diferencia entre ambos grupos en las variables alérgicas no oftalmológicas analizadas ($p>0.05$).

En estudios que analizaron la presencia de enfermedades alérgicas y la relación con los valores topográficos de QC, no encontraron diferencia significativa entre ellos.¹⁷ 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 este estudio. Esta es una de las fortalezas de este estudio, debido a que reduce el riesgo de sesgo.

En un estudio que comparó los pacientes con QC y atopia, mencionan que presentaban QC grave en comparación de pacientes sin atopia, 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 Amsler Krumeich y ABCD Belin para definir la gravedad del QC, además de realizar la evaluación topográfica corneal con el OCULUS Pentacam®, equipo más actual y más preciso a comparación del Orbscan II para la evaluación del QC. En el estudio referido, tampoco se realizó la evaluación de alérgenos ni la subclasificación de las enfermedades alérgicas según su gravedad, como si se realizó en nuestro estudio.

Discusión de resultados entre los grupos de QC progresivo y no progresivo

Al realizar 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 ($P < 0.001$). Analizando 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 en 1 año o menos; incremento en el ARC de 0.261 o de PRC de 0.208 en un periodo de 1 año o menos, además de ser post operado de trasplante de córnea (DALK o QPP) o estar en lista de espera o ser post operado de CXL o estar en lista de espera de este en nuestra institución.

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. En nuestro estudio se encontró que un factor pronóstico para progresión es menor edad de presentación de QC ($P \leq 0.001$).

En otros estudios, la variable de edad está analizada para evaluar la presentación de la enfermedad, no como predictor de progresión.

Capítulo VIII

Conclusión

En este estudio se encontraron datos obtenidos en referencias previas, en las que a mayor gravedad del QC, mayores datos topográficos en pacientes con QC. De los aspectos a destacar que no se observan en otros estudios, es que el género masculino tiene mayor riesgo de tener QC grave. Al igual, se encontró que un factor pronóstico de progresión de QC es la edad de presentación del QC. También se observó que los pacientes con QC progresivo tienen peores valores topográficos. Haciendo énfasis en las enfermedades alérgicas oculares y sistémicas, en nuestra población estudiada se encontró que el 49.5% de la población tienen al menos una enfermedad alérgica sistémica, este porcentaje podría variar con el aumento del tamaño de muestra. En este estudio, se pudo observar una prevalencia del 50.5% a sensibilización a alérgenos. Se observó que el alérgeno más frecuente es ácaro (25.7%), seguido de malezas (12.9%) y en tercer lugar pastos y cucarachas, ambos con 11.9%. Por otra parte, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre pacientes con QC grave vs no grave o QC progresivo vs no progresivo, o en pacientes con QC y enfermedades alérgicas oculares graves. No se encontró diferencia significativa entre el subtipo de enfermedad alérgica sistémica y la clasificación de gravedad o progresión del QC. Sin embargo es importante realizar y conocer la asociación del QC con este tipo de enfermedades para realizar un correcto abordaje y tratamiento de estas.

Capitulo IX


9. Anexos

9.1 Cuestionarios

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= sí
2= no

1
 2

9. El paciente tiene rinitis alérgica: *

1= sí
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= sí
- 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= sí
- 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= sí
- 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= ácido
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

Cuestionario electrónico para variables oftalmológicas

Queratocono y alergias: parametros pentacam

La encuesta tardará aproximadamente 10 minutos en completarse.

* Obligatorio

Datos generales

1
APELLIDO PATERNO *

Escribe tu respuesta

2
APELLIDO MATERNO *

Escribe tu respuesta

3
NOMBRE(S) *

Escribe tu respuesta

4
Registro del paciente *

Es el número que se encuentra en la parte frontal de la tarjeta de citas. (R. Ej. 129392-1)
Favor de anotar con el guión y el número que se encuentra después de éste.

Escribe tu respuesta

* Obligatorio

Datos del queratocono DEL OJO DE ESTUDIO

OJO DE ESTUDIO: OJO CON EL QUERATOCONO MÁS GRAVE

5

OJO CON EL QUERATOCONO MÁS GRAVE *

1= DER
2= IZQ

1

2

6

Fecha del diagnóstico de queratocono *

Si el paciente tiene diagnóstico previo de queratocono, usar la fecha de la topografía corneal más antigua con queratocono

En caso de que el paciente haya recibido el diagnóstico en otra institución, preguntar por la "fecha aproximada" y agregar con mes y día del 1 de enero. (P. Ej. paciente dice que fue en 2012 pero no recuerda fecha exacta, agregar como "01/01/2012")

Especifica la fecha (dd/MM/yyyy)

7

Edad que tenía el paciente al momento del diagnóstico del queratocono: *

Usar la edad que tenía el paciente cuando se realizó el pentacam con el que se hizo el diagnóstico, o el pentacam más antiguo en donde se observa la presencia de queratocono

Anotar la edad en años con número, omitiendo la palabra "años"

En caso de que el paciente haya recibido el diagnóstico en otra institución, preguntar por la "fecha aproximada" y agregar con mes y día del 1 de enero. (P. Ej. paciente dice que fue en 2012 pero no recuerda fecha exacta, agregar como "01/01/2012")

Escribe tu respuesta

* Obligatorio

Parámetros del Pentacam del momento del diagnóstico DEL OJO DE ESTUDIO

Se utiliza el **pentacam más antiguo** en el cual se evidenció el diagnóstico de queratocono.

8

Cilindro del ojo con queratocono más grave *

Escribe tu respuesta

9

Valor de K MAX del pentacam del diagnóstico

Escribe tu respuesta

10

Valor de K AVE del pentacam del diagnóstico *

Escribe tu respuesta

11

Valor de CCT del pentacam del diagnóstico

Escribe tu respuesta

12

Valor de TCT del pentacam del diagnóstico *

Escribe tu respuesta

13

Valor de ARC del pentacam del diagnóstico

Escribe tu respuesta

14

Valor de PRC del pentacam del diagnóstico

Escribe tu respuesta

15

Gravedad por Amsler-Krumeich *

Se evaluará el ojo con el queratocono más grave

Utilizar el parámetro más grave para definir el estado de la enfermedad (ver imagen).

Para clasificar el queratocono se deberá utilizar el PENTACAM con el que se realizó el diagnóstico de queratocono o, en su defecto, el PENTACAM más antiguo con queratocono que se encuentre disponible

1= No severo: Estado 1 y 2

2= Severo: Estado 3 y 4

Table 1 – Amsler-Krumeich Classification for grading keratoconus

Stage	Findings
1	Eccentric steepening Myopia, induced astigmatism, or both <5.00 D Mean central K readings <48 D
2	Myopia, induced astigmatism, or both from 5.00 to 8.00 D Mean central K readings <53.00 D Absence of scarring Corneal thickness >400 micron
3	Myopia, induced astigmatism, or both from 8.00 to 10.00 D Mean central K readings >53.00 D Absence of scarring Corneal thickness 300–400 micron
4	Refraction not measurable Mean central K readings >55.00 D Central corneal scarring Corneal thickness < 200 micron

1

2

16

Gravedad por ABCD Belin *

Se evaluará el ojo con el queratocono más grave

Utilizar el parámetro más grave para definir el estado de la enfermedad (ver imagen).

Para clasificar el queratocono se deberá utilizar el PENTACAM con el que se realizó el diagnóstico de queratocono o, en su defecto, el PENTACAM más antiguo con queratocono que se encuentre disponible

1= No severo: Estado 1 y 2

2= Severo: Estado 3 y 4

Table 2 – ABCD Grading System for classifying keratoconus

ABCD criteria	A	B	C	D	Scarring
	ARC (β mm zone)	PRC (β mm zone)	Thinnest pachy (μm)	BDVA	
Stage 0	>7.25 mm (<46 SD)	>5.90 mm (<57.25D)	>490	≥20/20	–
Stage 1	>7.05 mm (<48.00D)	>5.70 mm (<59.25D)	>450	>20/20	–,+,+++
Stage 2	>6.35 mm (<53.00D)	>5.15 mm (<65.5D)	>400	<20/40	–,+,+++
Stage 3	>6.15 mm (<55.00D)	>4.95 mm (<68.5D)	>300	<20/100	–,+,+++
Stage 4	>6.15 mm (>55.00D)	>4.95 mm (>68.5D)	>300	<20/400	–,+,+++

ARC, anterior radius of curvature; BDVA, best corrected distance visual acuity; PRC, posterior radius of curvature.

1

2

17

¿El queratocono es progresivo? *

Para definir un queratocono como PROGRESOR deberá cumplir con CUALQUIERA de las siguientes características:

- 1- Haber sido sometido a trasplante de córnea o estar en lista de espera/indicación del trasplante debe ser por QC y no por otra causa)
- 2- Haber sido sometido a cross-linking o estar en espera del mismo
- 3- Aumento de al menos 1 D en K MAX en el periodo de 1 año o menos

1= SI

2= NO

1

2

* Obligatorio

Parámetros del pentacam de la progresión DEL OJO DE ESTUDIO

LLENAR SOLO EN CASO DE QUE EL PACIENTE YA HAYA DEMOSTRADO PROGRESIÓN

Para definir un queratocono como PROGRESOR deberá cumplir con CUALQUIERA de las siguientes características:

- 1- Haber sido sometido a trasplante de córnea o estar en lista de espera/indicación del trasplante debe ser por QC y no por otra causa)
- 2- Haber sido sometido a cross-linking o estar en espera del mismo
- 3- Aumento de al menos 1 D en K MAX en el periodo de 1 año o menos

18

Valor del K MAX del pentacam del momento de progresión

Solo si el paciente ha demostrado progresión

Escribe tu respuesta

19

Valor del K AVE del pentacam del momento de progresión

Solo si el paciente ha demostrado progresión

Escribe tu respuesta

20

Valor del CCT del pentacam del momento de progresión

Solo si el paciente ha demostrado progresión

Escribe tu respuesta

21

Valor del TCT del pentacam del momento de progresión

Solo si el paciente ha demostrado progresión

Escribe tu respuesta

22

Valor del ARC del pentacam del momento de progresión

Solo si el paciente ha demostrado progresión

Escribe tu respuesta

23

Valor del PRC del pentacam del momento de progresión

Solo si el paciente ha demostrado progresión

Escribe tu respuesta

24

El ojo de estudio (OJO MÁS GRAVE) fue sometido a tratamiento quirúrgico o esta en espera del mismo? *

Ya sea CXL o QPP/DALK

1= sí
2= no

- 1
 2

25

Tratamiento quirúrgico al que fue sometido el ojo de estudio (OJO MAS GRAVE):

Contestar solo en caso afirmativo:

1= CXL
2= QPP
3= DALK

- 1
 2
 3

Coexistencia de enfermedades alérgicas sistémicas y oculares

26

El paciente cuenta con diagnóstico de enfermedad alérgica ocular y sistémica:

Debe contar con **ambas enfermedades** para responder como **afirmativo**.

1= SI
2= NO

- 1
 2

Queratocono y alergias: CONJUNTIVITIS

La encuesta tardará aproximadamente 5 minutos en completarse.

* Obligatorio

Datos generales

1. APELLIDO PATERNO *

Escribe tu respuesta

2. APELLIDO MATERNO *

Escribe tu respuesta

3. NOMBRE(S) *

Escribe tu respuesta

4. Registro del paciente *

Es el número que se encuentra en la parte frontal de su tarjeta de citas. (P. E). 128392-1)

Favor de **anotar con el guión** y el número que **se encuentra después** de éste.

Escribe tu respuesta

5. Género *

1= masculino
2= femenino

- 1
 2

Diagnóstico y categorización de la conjuntivitis y enfermedades de superficie ocular

6. Diagnósticos finales del paciente: *
PRESENCIA ACTUAL O ANTECEDENTE

1= Conjuntivitis alérgica vernal
2= Conjuntivitis alérgica atópica
3= No conjuntivitis alérgica

- 1
 2
 3

9.2 Cartas

9.2.1- Carta 1- Aprobación de tesis. Comité de ética y comité de 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. med. Mohamed:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI23-00165** con fecha del **31 de mayo de 2023**, 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: **"Relación entre enfermedades alérgicas, los alérgenos y el queratocono"**.

De igual forma el(los) siguiente(s) documento(s):

NOMBRE DEL DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA
Protocolo en extenso	2	02-Ago-2023

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 **OF23-00007**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **14 de agosto de 2024**.

Participando además la Dra. Ana Paola Escamilla Angulo como **tesista**, el Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho, Dr. med. Sandra Nora González Díaz, Dra. Ana Karen Chávez Ruiz, Dr. Daniel Eduardo Verduzco Félix, Lic. Perla Lizet Ramírez Galván y el estudiante Alberto Javier Cavazos Tamez 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

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



Septiembre 15, 2022



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

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,
"Alere Flammam Veritatis"

Monterrey, Nuevo León., a 14 de agosto de 2023



DR. med. OSCAR DE LA GARZA CASTRO
Presidente del Comité de Ética en Investigación

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE 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@meduanl.com



Septiembre 15, 2022



DR. med. KARIM MOHAMED NORIEGA

Investigador Principal
Servicio de Oftalmología.
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente. -

Estimado Dr. med. Mohamed:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI23-00165** con fecha del **31 de mayo de 2023**, 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 II, 102, 111 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 la calidad técnica y el mérito científico para garantizar la correcta conducción que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado: **"Relación entre enfermedades alérgicas, los alergenos y el queratocono"**.

De igual forma el(los) siguiente(s) documento(s):

NOMBRE DEL DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA
Protocolo en extenso	2	02-Ago-2023

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 **OF23-00007**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **14 de agosto de 2024**.

Participando además la Dra. Ana Paola Escamilla Angulo como **tesista**, el Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho, Dr. med. Sandra Nora González Díaz, Dra. Ana Karen Chávez Ruiz, Dr. Daniel Eduardo Verduzco Félix, Lic. Perla Lizet Ramírez Galván y el estudiante Alberto Javier Cavazos Tamez 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

Comité de 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





UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar la calidad de los datos generados durante la conducción del proyecto.

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 calidad técnica, el mérito científico y/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,
"Alere Flammam Veritatis"
 Monterrey, Nuevo León., a 14 de agosto de 2023


DR. C. GUILLERMO ELIZONDO RÍOS
 Presidente del Comité de Investigación

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de 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



Septiembre 18, 2017

9.2.2- Carta 2. Renovación anual de tesis. Carta de comité de ética y comité de 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. med. Mohamed:

Por medio de la presente, me permito informarle que el Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" ha revisado el informe **IP24-00237** presentado a este Comité, correspondiente al protocolo de investigación clínica:

Titulado "**Relación entre enfermedades alérgicas, los alérgenos y el queratocono**" registrado con la clave **OF23-00007**.

Por lo que la aprobación del estudio arriba citado se mantiene vigente al **14 de agosto de 2025**, le pedimos atentamente nos siga manteniendo informados del avance anualmente de este proyecto, así como de desviaciones o cambios del protocolo para eliminar peligros inmediatos a los sujetos del estudio, cambios que incrementan el riesgo para los sujetos y/o que afecten significativamente la conducción del estudio, las reacciones adversas que sean serias e inesperadas, al igual que de nueva información que pueda afectar en forma adversa la seguridad de los sujetos o la conducción del estudio.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, Nuevo León., a 11 de septiembre de 2024


DR. med. OSCAR DE LA GARZA CASTRO
Presidente del Comité de Ética en Investigación
No. registro CEI: CONBIOÉTICA-19-CEI-001-20160404

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE 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



Septiembre 15, 2022



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. med. Mohamed:

Por medio de la presente, me permito informarle que el Comité de Investigación del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" ha revisado el informe **IP24-00237** presentado a este Comité, correspondiente al protocolo de investigación clínica:

Titulado "**Relación entre enfermedades alérgicas, los alérgenos y el queratocono**" registrado con la clave **OF23-00007**.

Por lo que la aprobación del estudio arriba citado se mantiene vigente al **14 de agosto de 2025**, le pedimos atentamente nos siga manteniendo informados del avance anualmente de este proyecto, así como de desviaciones o cambios del protocolo para eliminar peligros inmediatos a los sujetos del estudio, cambios que incrementan el riesgo para los sujetos y/o que afecten significativamente la conducción del estudio, las reacciones adversas que sean serias e inesperadas, al igual que de nueva información que pueda afectar en forma adversa la seguridad de los sujetos o la conducción del estudio.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"

Monterrey, Nuevo León., a 11 de septiembre de 2024

DR. med. DIANA ELSA FLORES ALVARADO
Presidenta del Comité de Investigación
No. registro COFEPRIS: 157619039067

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de 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



Septiembre 15, 2022

Capítulo X Bibliografía

- 1- Santodomingo-Rubido, J., Carracedo, G., Suzaki, A., Villa-Collar, C., Vincent, S. J., & Wolffsohn, J. S. (2022). Keratoconus: An updated review. *Contact Lens and Anterior Eye*, 45(3), 101559. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2021.101559>
- 2- Mas Tur, V., MacGregor, C., Jayaswal, R., O'Brart, D., & Maycock, N. (2017). A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Survey of Ophthalmology*, 62(6), 770–783. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.06.009>
- 3- Hashemi, H., Heydarian, S., Hooshmand, E., Saatchi, M., Yekta, A., Aghamirsalim, M., Valadkhan, M., Mortazavi, M., Hashemi, A., & Khabazkhoob, M. (2020). The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*, 39(2), 263–270. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002150>
- 4- Gordon-Shaag, A., Millodot, M., Shneor, E., & Liu, Y. (2015). The Genetic and Environmental Factors for Keratoconus. *BioMed Research International*, 2015, 1–19. <https://doi.org/10.1155/2015/795738>
- 5- Alhawari, H. H., Khader, Y. S., Alhawari, H. H., Alomari, A. F., Abbasi, H. N., El-Faouri, M. S., & al Bdour, M. D. (2018). Autoimmune Thyroid Disease and Keratoconus: Is There an Association? *International Journal of Endocrinology*, 2018, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2018/7907512>
- 6- BERESTON, E. S. (1942). KERATOCONUS ASSOCIATED WITH ATOPIC DERMATITIS. *Archives of Dermatology and Syphilology*, 46(3), 358. <https://doi.org/10.1001/archderm.1942.01500150024003>
- 7- Barreto, J., Netto, M. V., Santo, R. M., José, N. K., & Bechara, S. J. (2007). Slit-Scanning Topography in Vernal Keratoconjunctivitis. *American Journal of Ophthalmology*, 143(2), 250-254.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.10.027>
- 8- Claessens, J. L. J., Godefrooij, D. A., Vink, G., Frank, L. E., & Wisse, R. P. L. (2022). Nationwide epidemiological approach to identify associations between keratoconus and immune-mediated diseases. *British Journal of Ophthalmology*, 106(10), 1350–1354. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-318804>
- 9- Cingu, A. K., Cinar, Y., Turkcü, F. M., Sahin, A., Ari, S., Yuksel, H., Sahin, M., & Caca, I. (2013). Effects of vernal and allergic conjunctivitis on severity of keratoconus. *International Journal of Ophthalmology*, 6(3), 370–374. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.21>
- 10- Copeman, P. W. (1965). Eczema and keratoconus. *BMJ*, 2(5468), 977–979. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.5468.977>
- 11- Sahebjada, S., Al-Mahrouqi, H. H., Moshegov, S., Panchatcharam, S. M., Chan, E., Daniell, M., & Baird, P. N. (2021). Eye rubbing in the aetiology of keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Graefes Archive for*

- Clinical and Experimental Ophthalmology*, 259(8), 2057–2067.
<https://doi.org/10.1007/s00417-021-05081-8>
- 12- Gasset AR, Hinson WA, Frias JL. Keratoconus and atopic disease. *Ann Ophthalmol* 1978;10:991–4.
 - 13- Seth, I., Bulloch, G., Vine, M., Outmezguine, J., Seth, N., Every, J., & Daniell, M. (2022). The association between keratoconus and allergic eye diseases: A systematic review and meta-analysis. In *Clinical and Experimental Ophthalmology* (Vol. 50, Issue 3, pp. 280–293). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/ceo.14045>
 - 14- Lapid-Gortzak, R., Rosen, S., Weitzman, S., & Lifshitz, T. (2002). Videokeratography findings in children with vernal keratoconjunctivitis versus those of healthy children. *Ophthalmology*, 109(11), 2018–2023. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(02\)01218-6](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(02)01218-6)
 - 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- Imbornoni, L., McGhee, C., & Belin, M. (2018). Evolution of Keratoconus: From Diagnosis to Therapeutics. *Klinische Monatsblätter Für Augenheilkunde*, 235(06), 680–688. <https://doi.org/10.1055/s-0044-100617>
 - 17- Weng, S., Jan, R., Wang, J., Tseng, S., & Chang, Y. (2021). Association between atopic keratoconjunctivitis and the risk of keratoconus. *Acta Ophthalmologica*, 99(1), e54–e61. <https://doi.org/10.1111/aos.14509>
 - 18- Naderan, M., Rajabi, M. T., Zarrinbakhsh, P., & Bakhshi, A. (2017). Effect of Allergic Diseases on Keratoconus Severity. *Ocular Immunology and Inflammation*, 25(3), 418–423. <https://doi.org/10.3109/09273948.2016.1145697>
 - 19- Millán Martínez, R., Sorcia Ramírez, G., & Muñoz-Pérez, M. J. (2024). Sensitization to Aeroallergens in a Mexican Cohort with Allergic Conjunctivitis: A Cross-sectional Retrospective Study Conducted in Ángeles Puebla Hospital. *Ocular Immunology and Inflammation*, 32(1), 11–18. <https://doi.org/10.1080/09273948.2022.2145487>
 - 20- Gomes, J. A. P., Tan, D., Rapuano, C. J., Belin, M. W., Ambrósio, R., Guell, J. L., Malecaze, F., Nishida, K., & Sangwan, V. S. (2015). Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases. *Cornea*, 34(4), 359–369. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000408>
 - 21- Vanderpump, M. P. J. (2011). The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*, 99(1), 39–51. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>
 - 22- OZALP, O., & ATALAY, E. (2022). Belin ABCD Progression Display Identifies Keratoconus Progression Earlier Than Conventional Metrics. *American Journal of Ophthalmology*, 236, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2021.10.003>
 - 23- Hall, A. J. H., & Topliss, D. J. (2022). Medical and surgical treatment of thyroid eye disease. *Internal Medicine Journal*, 52(1), 14–20. <https://doi.org/10.1111/imj.15067>
 - 24- Bartalena, L. (2013). Diagnosis and management of Graves disease: a global overview. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(12), 724–734. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.193>

- 25- Awad, E. A., Torky, M. A., Bassiouny, R. M., Khattab, A. M., Elzehery, R. R., & Elhelaly, R. M. (2023). Thyroid gland dysfunction and vitamin D receptor gene polymorphism in keratoconus. *Eye*, 37(8), 1602–1607. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02172-6>
- 26- Hafezi, F., Kling, S., Gilardoni, F., Hafezi, N., Hillen, M., Abrishamchi, R., Gomes, J. A. P., Mazzotta, C., Randleman, J. B., & Torres-Netto, E. A. (2021). Individualized Corneal Cross-linking With Riboflavin and UV-A in Ultrathin Corneas: The Sub400 Protocol. *American Journal of Ophthalmology*, 224, 133–142. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.12.011>
- 27- Thanos, S., Oellers, P., Meyer zu Hörste, M., Prokosch, V., Schlatt, S., Seitz, B., & Gatziofas, Z. (2016). Role of Thyroxine in the Development of Keratoconus. *Cornea*, 35(10), 1338–1346. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000988>
- 28- El-Massry, A., Doheim, M. F., Iqbal, M., Fawzy, O., Said, O. M., Yousif, M. O., Badawi, A. E., Tawfik, A., & Abousamra, A. (2020). Association Between Keratoconus and Thyroid Gland Dysfunction: A Cross-Sectional Case–Control Study. *Journal of Refractive Surgery*, 36(4), 253–257. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20200226-03>
- 29- Rabinowitz, Y. S. (1998). Keratoconus. *Survey of Ophthalmology*, 42(4), 297–319. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(97\)00119-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(97)00119-7)
- 30- Godefrooij, D. A., de Wit, G. A., Uiterwaal, C. S., Imhof, S. M., & Wisse, R. P. L. (2017). Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *American Journal of Ophthalmology*, 175, 169–172. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.12.015>
- 31- Kaya, V., Karakaya, M., Utine, C. A., Albayrak, S., Oge, O. F., & Faruk Yilmaz, O. (n.d.). *Evaluation of the Corneal Topographic Characteristics of Keratoconus With Orbscan II in Patients With and Without Atopy*.
- 32- Lowell, F. C., & Carroll, J. M. (n.d.). *A study of the occurrence of atopic traits in patients with keratoconus*.
- 33- Villani, E., Rabbio, G., & Nucci, P. (2018). Ocular allergy as a risk factor for dry eye in adults and children. *Current Opinion in Allergy & Clinical Immunology*, 18(5), 398–403. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000471>
- 34- Vinciguerra, R., Legrottaglie, E., Tredici, C., Mazzotta, C., Rosetta, P., & Vinciguerra, P. (2022). Transepithelial Iontophoresis-Assisted Cross Linking for Progressive Keratoconus: Up to 7 Years of Follow Up. *Journal of Clinical Medicine*, 11(3), 678. <https://doi.org/10.3390/jcm11030678>
- 35- Galin, M. A., & Robert, B. (1958). Atopy and keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*, 45(6), 904–906. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(58\)90403-3](https://doi.org/10.1016/0002-9394(58)90403-3)
- 36- Hofmann, M. A., Fluhr, J. W., Ruwwe-Glösenkamp, C., Stevanovic, K., Bergmann, K., & Zuberbier, T. (2021). Role of IL-17 in atopy—A systematic review. *Clinical and Translational Allergy*, 11(6). <https://doi.org/10.1002/ct2.12047>
- 37- Uçakhan, Ö. (2020). Current Corneal Topography/Tomography Systems. *Eye & Contact Lens: Science & Clinical Practice*, 46(3), 127–128. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000707>

- 38- Justiz Vaillant AA, Modi P, Jan A. Atopy. 2024 Jun 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31194344.
- 39- Torres Córdova P. Pruebas cutáneas (Skin Prick Test) en alergia alimentaria [Skin test (Skin Prick Test) in food allergy]. *Rev Alerg Mex.* 2023 Dec 31;70(4):242-244. Spanish. doi: 10.29262/ram.v70i4.1310. PMID: 38506865.
- 40- Durivage, N., Ross, M., Mayne, S. L., Suh, A., Weng, D., Grundmeier, R. W., & Fiks, A. G. (2017). Asthma Control Test: Comparing Parent Proxy with Parent and Child Report for Children 6 to 12 Years. *Clinical Pediatrics*, 56(4), 341–347. <https://doi.org/10.1177/0009922816675013>.
- 41- Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. (1993). *Dermatology*, 186(1), 23–31. <https://doi.org/10.1159/000247298>
- 42- Brozek, J. L., Bousquet, J., Agache, I., Agarwal, A., & Bachert, C. (2017). Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) Guidelines – 2016 Revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 140(4). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.03.050i>
- 43- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop G, World Health O. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001;108:S147–S334. doi: 10.1067/mai.2001.118891.
- 44- Tsoi LC, et al. Progression of acute-to-chronic atopic dermatitis is associated with quantitative rather than qualitative changes in cytokine responses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;145:1406–1415. doi: 10.1016/j.jaci.2019.11.047
- 45- Lloyd-Lavery A, et al. What’s new in atopic eczema? An analysis of systematic reviews published in 2016. Part 2: epidemiology, aetiology and risk factors. *Clin. Exp. Dermatol.* 2019;44:370–375. doi: 10.1111/ced.13853.
- 46- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2018;4:1. doi: 10.1038/s41572-018-0001-z.
- 47- Dong WL, et al. The prevalence and year lived with disability of atopic dermatitis in China: Findings from the global burden of disease study 2019. *World Allergy Organ J.* 2021;14:100604. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100604
- 48- Naderan, M., Shoar, S., Rezagholizadeh, F., Zolfaghari, M., & Naderan, M. (2015). Characteristics and associations of keratoconus patients. *Contact Lens and Anterior Eye*, 38(3), 199–205. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2015.01.008>
- 49- Bawazeer, A. M. (2000). Atopy and keratoconus: a multivariate analysis. *British Journal of Ophthalmology*, 84(8), 834–836. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.8.834>
- 50- Merdler I, Hassidim A, Sorkin N, et al. Keratoconus and allergic diseases among Israeli adolescents between 2005 and 2013. *Cornea.* 2015;34: 525–529
- 51- 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
- 52- Harrison RJ, Klouda PT, Easty DL, et al. Association between keratoconus and atopy. *Br J Ophthalmol* 1089;73: 816–22.
- 53- 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

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-

Capítulo XI
Resumen Autobiográfico

Dra. Ana Paola Escamilla Angulo

Candidato para el grado de

Especialidad en Oftalmología

Tesis: Relación entre enfermedades alérgicas, los alergenos y el queratocono

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Nacida en Guasave, Sinaloa, el 09 de septiembre de 1997, hija de
Mariel Angulo Ahumada y Moisés Escamilla León.

Egresada de la Universidad de Guadalajara de la carrera Médico Cirujano y
Partero en el año 2021.