

Estado clínico de pacientes con diagnóstico de queratocono en un hospital de alta complejidad del conurbano bonaerense

Cecilia Marini, Mercedes Leguia, Francisco Filizzola, Kevin Wignall, Paula Albina, Nicolás Iannuzzo, Ramiro Azpelicueta

Servicio de Oftalmología, Hospital El Cruce, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina

Recibido: 2 de septiembre de 2022.

Aprobado: 2 de noviembre de 2022.

Autor corresponsal

Dra. Cecilia Marini

Servicio de Oftalmología

Hospital El Cruce

Av. Calchaquí 5401

Florencio Varela, prov. de Buenos Aires, Argentina

+54 (011)-4210-9000

mariaceciliamarini@gmail.com

Oftalmol Clin Exp (ISSNe 1851-2658)

2022; 15(4): e425-e433.

Conflicto de interés

Los autores no presentan conflicto de interés con el material publicado.

El artículo no ha sido publicado previamente.

Resumen

Objetivo: Evaluar la situación clínica de pacientes con diagnóstico de queratocono en un hospital de alta complejidad del conurbano bonaerense y sus principales indicaciones terapéuticas al momento de la consulta.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo a través de los datos registrados en las historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de queratocono evaluados durante el período comprendido entre enero de 2019-febrero de 2020.

Resultados: Se incluyeron 71 pacientes, equivalente a un total de 142 ojos. La mediana de edad fue de 29 años. El 14% (7-51) de los pacientes presentaba ceguera legal. El 30% (21/71) había recibido un trasplante al menos en un ojo. Excluidos los ojos trasplantados (n22), el 33% de los ojos presentaba un grado 1-2; el 30%, grado 3 y el 37%, grado 4 de Amsler. Tolerancia a las lentes de contacto: 45/120 (37%) con agudeza visual igual o mayor a 20/50, el 53%. Presencia de leucomas/hydrops: 14/120 (12%). Los patrones topográficos más frecuentes fueron *nipple* y *croissant* con un 30% y 21% respectivamente. El 37% presentaba paquimetrías menores a 400 micras. Entre los que no habían sido trasplantados, el 26% de los ojos (31/120) tenía indicación de trasplante corneal; 12% (14/120) de *crosslinking*, y en 40/120 ojos se podrían haber colocado anillos intraestromales corneales.

Conclusión: La mayoría de los pacientes evaluados eran menores de 30 años y se presentaron con grados avanzados de queratocono (G3-G4). El 26% tenía indicación de trasplante corneal. A pesar de ello, un porcentaje importante de pacientes podría haberse beneficiado mediante *crosslinking* para enlentecer la progresión y/o anillos intraestromales para mejorar su agudeza visual, lo cual disminuiría la necesidad de trasplantes con sus implicancias.

Palabras clave: queratocono, epidemiología, crosslinking, anillos-segmentos intraestromales.

Clinical status of patients diagnosed with keratoconus in a high complexity hospital in the Buenos Aires suburbs

Abstract

Objective: To evaluate the clinical situation of patients diagnosed with keratoconus in a high complexity hospital in the Buenos Aires suburbs and their main therapeutic indications at the time of consultation.

Methods: A retrospective study was performed using data recorded in the medical records of all patients with a diagnosis of keratoconus evaluated during the period January 2019-February 2020.

Results: A total of 71 patients were included (142 eyes). The median age was 29 year. 14% of patients (7/51) had legal blindness. 30% of the patients (21/71) had undergone corneal transplant in at least one eye. Excluding transplanted eyes (n:22) 33% of the eyes had grade 1-2, 30% grade 3 and 37% grade 4 of Amsler Classification. Contact lens tolerance 45/120 (37%), with visual acuity equal or greater than 20/50 (53%). We found leukomas/hydrops in 14/120 (12%) of the eyes. The most frequent topographic patterns were “nipple” and “croissant” with 30% and 21% respectively. 37% of the eyes had pachymetry under 400 microns. Among those who had not been transplanted, 26% of the eyes (31/120) had indication of keratoplasty, 12% (14/120) for crosslinking and 40/120 eyes could have intrastromal rings implantation.

Conclusion: Most of the patients evaluated were younger than 30 years old, and presented with advanced degrees of keratoconus (G3-G4). 26% had an indication for corneal transplantation. Despite this, a

significant percentage of patients could benefit from crosslinking to slow progression and/or intrastromal rings to improve visual acuity, which would reduce the need for transplantation with its implications.

Key words: keratoconus, epidemiology, crosslinking, intrastromal corneal ring-segments.

Situação clínica de pacientes diagnosticados com ceratocone em um hospital de alta complexidade na periferia de Buenos Aires

Resumo

Objetivo: Avaliar a situação clínica dos pacientes diagnosticados com ceratocone em um hospital de alta complexidade da periferia de Buenos Aires e suas principais indicações terapêuticas no momento da consulta.

Materiais e métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo através dos dados registrados nos prontuários de todos os pacientes diagnosticados com ceratocone avaliados no período de janeiro de 2019 a fevereiro de 2020.

Resultados: Foram incluídos 71 pacientes, equivalentes a um total de 142 olhos. A idade média foi de 29 anos. 14% (7-51) dos pacientes eram legalmente cegos. 30% (21/71) receberam transplante em pelo menos um olho. Excluindo os olhos transplantados (n:22), 33% dos olhos tinham grau 1-2; 30% grau 3 e 37% grau 4 de Amsler. Tolerância a lentes de contato: 45/120 (37%) com acuidade visual igual ou superior a 20/50, 53%. Presença de leucomas/hidropsia: 14/120 (12%). Os padrões topográficos mais frequentes foram *nipple* e *croissant* com 30% e 21% respectivamente. 37% tinham paquimetrias inferiores a 400 microns. Entre os não transplantados, 26% dos olhos (31/120) tinham indicação de transplante de córnea; 12% (14/120) de *crosslinking*, e em 40/120 olhos poderiam ter sido colocados anéis intraestromais corneanos.

Conclusão: A maioria dos pacientes avaliados tinha menos de 30 anos e apresentava graus avançados de ceratocone (G3-G4). 26% tinham indicação de transplante de córnea. Apesar disso, uma porcentagem significativa de pacientes poderia ter se beneficiado de crosslinking para retardar a progressão e/ou anéis intraestromais para melhorar

sua acuidade visual, o que reduziria a necessidade de transplantes com suas implicações.

Palavras-chave: ceratocone, epidemiologia, cross-linking, segmentos de anéis intraestromais.

Introducción

El queratocono es una enfermedad ectásica bilateral progresiva de la córnea¹. Se manifiesta con una protusión característica en forma de cono asociada a un adelgazamiento irregular del estroma y con disminución visual significativa a consecuencia del astigmatismo irregular generado¹⁻³. Los signos pueden ser marcadamente asimétricos y en caso de ser severos las cicatrices en eje pueden dejar secuelas visuales serias²⁻³. Es una de las patologías más prevalentes en el Servicio de Córnea y Superficie del Hospital El Cruce y una de las principales causas de trasplante corneal a nivel mundial⁴⁻⁵. Generalmente comienza en la pubertad y tiende a progresar hasta la tercera o cuarta década de la vida⁶. La tasa de progresión del queratocono varía entre individuos, suele ser mayor en pacientes más jóvenes y tiende a estabilizarse aproximadamente 20 años después de la presentación inicial⁶⁻⁷. Dentro de las opciones terapéuticas previas al trasplante de córnea se encuentra el *crosslinking*, único procedimiento que ha demostrado detener o enlentecer el avance⁸. Otra opción son los anillos intraestromales corneales que se utilizan en pacientes que no toleran lentes de contacto⁹⁻¹⁰. Las posibilidades terapéuticas están directamente ligadas al período evolutivo en que se encuentre el paciente⁹⁻¹⁰.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la situación clínica de pacientes con diagnóstico de queratocono en un hospital de alta complejidad del conurbano bonaerense examinados durante el período comprendido entre enero de 2019 y febrero de 2020, y sus principales indicaciones terapéuticas al momento de la consulta.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo de serie de casos tras revisar los datos registrados en las

historias clínicas de todos los pacientes con diagnóstico de queratocono durante el período comprendido entre enero de 2019 y febrero de 2020. Los investigadores de este estudio adhirieron a los enunciados de la Declaración de Helsinki y dado el diseño de estudio observacional, anónimo y que mantuvo la protección de datos de los nombres de los pacientes cuyas historias clínicas fueran revisadas, tras haber consultado no fue necesario obtener una evaluación por el comité de ética de la institución hospitalaria.

Los datos obtenidos se evaluaron según dos perspectivas: la primera, en relación con el grupo de pacientes evaluados y la segunda, de acuerdo con la cantidad de ojos considerados de manera independiente. Se evaluaron los datos por paciente y por ojo. Los ojos se dividieron en dos grupos: el *grupo 1*: no trasplantados, y el *grupo 2*: trasplantados. La evaluación de los datos se realizó descriptivamente en forma separada. Los datos a evaluar fueron: edad, sexo, agudeza visual sin y con corrección (AVSC y AVCC), tolerancia al uso de lentes de contacto, biomicroscopía, grado de queratocono, patrón topográfico, signos de evolución, tratamientos previos e indicación terapéutica actual. En la biomicroscopía se tuvo en cuenta la presencia de estrías de Vogt, anillo férreo, fibrosis subepitelial, leucomas, hidrops o la ausencia de signos de queratocono. Se utilizó la clasificación de Amsler para graduar el queratocono:

Grado 0: sin signos.

Grado 1: estrías, queratometría (K) <48 dioptrías (D), paquimetría >400 micras.

Grado 2: leucomas no centrales, K <53, paquimetría >400 micras.

Grado 3: leucomas no centrales, K >53 D, paquimetría 200-400 micras.

Grado 4: leucomas centrales, K > 55 dp, paquimetría <200 micras.

Se considera la presencia de un parámetro para pasar al grado siguiente. Los patrones topográficos posibles utilizados para la clasificación fueron los denominados por los siguientes términos: oval, moño asimétrico, *duck*, *snowman*, *nipple* e irregular (se usaron directamente los términos en inglés por ser los de mayor utilización). Los datos se evaluaron mediante estadística descrip-

Tabla 1. Descripción de las características generales de los pacientes con queratocono (datos expresados como "casos"; N total = 71).

Sexo masculino/femenino (%)	55/45
Grupos de edad, n (%)	
< 25 años	29 (41)
25-35 años	22 (31)
35-45 años	12 (17)
> 45 años	8 (11)
Grupos de agudeza visual, n (%) *	
< 2/400	1 (2)
20/400-20/100	8 (16)
20/80-20/40	21 (42)
20/30-20/20	20 (40)
Casos que reúnen condiciones para colocación de anillos intraestromales, n (%)	10 (20)
Antecedente de trasplante de córnea, n (%) *	21 (30)
Ceguera legal, n (%) *	7 (14)
Indicación de trasplante de córnea al momento del estudio, n (%) *	30 (60)

RIC: Rango intercuartil del 25% al 75%.

* Se excluyen de esta lista los que tienen antecedente de trasplante (n=21).

tiva determinando valores medios y rango intercuartil (RIC) de las variables paramétricas.

Resultados

Se incluyeron 71 pacientes con 142 ojos. La media de edad fue de 29 años (RIC 16-59). El grupo etario más frecuente fue el de menores de 25 años. 21 pacientes habían sido ya trasplantados, de los cuales 1 presentaba trasplante penetrante bilateral. De los 50 casos restantes, 30 pacientes tenían indicación de trasplante corneal y 4 de ellos presentaron indicación bilateral (tabla 1).

A continuación se realizará la descripción según el número de ojos, donde se evaluaron en total 142: 71 derechos y 71 izquierdos. El 15% (22/142) de los ojos ya había sido trasplantado (tabla 2).

Los datos se evaluaron según el grupo: *grupo 1*: ojos no trasplantados y *grupo 2*: ojos trasplan-

tados. En el grupo 1, la agudeza visual presentó la siguiente distribución descrita en la tabla 3. El 17% (20/120 ojos) presentó agudeza visual de cuenta dedos, el 5% (6/120 ojos) 20/400, el 14% (17/120 ojos) entre 20/200-20/150, el 7,5% (9/120 ojos) entre 20/100-20/80, el 22,5% (27/120 ojos) entre 20/70-20/50, el 21% (25/120 ojos) entre 20/40-20/30 y el 13% (16 /120 ojos) entre 20/25-20/20.

En relación con la biomicroscopía (que es un parámetro fundamental a la hora de definir conductas terapéuticas) los resultados de los 120 ojos se presentan en la tabla 3. El 40% (48/120 ojos) no presentaba signos biomicroscópicos de queratocono, el 45% (54/120 ojos) presentó alguno o combinación de los siguientes signos: estrias de Vogt, anillo férrico o fibrosis subepiteliales no en eje, el 8% (9/120 ojos) presentó leucomas, el 4% (5/120 ojos) hidrops y un 3% (4/120 ojos) tenía colocado anillos intraestromales corneales. La tolerancia a la lente de contacto fue registrada en el 37,5% de los ojos (45/120).

Tabla 2. Características del total de ojos.

Total de ojos	N=142	derecho	izquierdo
		71	71
Grupo 1: ojos no trasplantados	N=120	60	60
Grupo 2: ojos trasplantados	N=22	11	11

Los patrones topográficos más frecuentes fueron: 30% *nipple* (36/120 ojos) y 21% *croissant* (25/120). El astigmatismo topográfico fue en el rango de 0,1-24 D, presentando un promedio de K1 41,1 90 D y de K2 de 4,8-96 4 D.

La paquimetría en sector más fino fue en un rango 147-539 micras (tabla 3). El 37% (44/120) presentó paquimetría menor a 400 micras. El 59% (26/44) de esos casos eran menores de 35 años y el 34% (15/44) eran menores de 25 años.

Según la clasificación de Amsler, el 33% presentaba un grado igual o menor a G2, el 30% grado 3 y 37% grado 4. Los datos completos se presentan en la tabla 4, donde se discrimina también por edad de los pacientes.

De los 120 ojos evaluados a lo largo del período, el 20% (24/120) presentó signos de evolución de queratocono (disminución de la agudeza visual, disminución de la paquimetría y/o aumento de la queratometría en al menos 1 dioptría).

Evalutando las opciones terapéuticas, el 12,5% de los ojos (15/120) ya había recibido tratamiento de *crosslinking* en otra institución: 12% (14/120) presentaba indicación de esa técnica.

En cuanto a la indicación de anillos intraestromales corneales, el 3% (4/120 ojos) realizó procedimiento en otra institución, el 33,5% (40/120) podría ser beneficiado con la realización del procedimiento y el 63,5% (76/120) no tuvo indicación o estaba en estadios avanzados donde ya no podía realizarse.

En cuanto a la indicación de trasplante corneal, de los 142 ojos, el 18% ya había sido sometido a un trasplante corneal (22 ojos) y el 26% (31/120) tenía indicación actual. El 74% de los ojos restantes (89/120) no presentaba indicación actual de trasplante, ya sea por estar en estadios precoces, por estar en lista de espera del ojo contralateral o porque cursaban su postoperatorio inmediato (tabla 5).

El grupo 2 corresponde a los 22 ojos trasplantados. Tres ojos fueron trasplantes lamelares y 19, trasplantes penetrantes. La AVCC se distribuyó de la siguiente manera:

el 23% (5/22) 20/20-20-30,
el 36% (8/22) 20/40-20/60,
el 23% (5/22) 20/70-20/100,
el 9% (2/22) 20/200

y el 9% (2/22) cuenta dedos-movimiento de manos.

Las causas de AVCC cuenta dedos y movimiento de manos se asociaron a catarata blanca en plan quirúrgico y postoperatorio inmediato respectivamente. El rango de tiempo postrasplante fue de 2 meses-4 años. El astigmatismo topográfico promedio fue de 5 dioptrías (n=13).

Discusión

El queratocono es una ectasia corneal bilateral, progresiva, no inflamatoria, cuyo origen sigue siendo en parte desconocido, como describieron Albertazzi y colaboradores en su trabajo sobre la génesis del queratocono¹¹. A pesar de afectar ambos sexos, se presenta más frecuentemente en hombres¹², lo cual se vio reflejado en la muestra en estudio, donde el 55% de los pacientes eran hombres. El manejo del queratocono depende principalmente del estadio evolutivo en que se encuentre la patología y en la existencia o no de su progresión⁹. En estadios muy tempranos, las lentes aéreas pueden brindar una agudeza visual aceptable, pero dado que no permiten la corrección de astigmatismos irregulares, en esos casos las lentes de contacto rígidas pueden proveer una mejor agudeza visual¹³.

Conocer las características de una población es relevante para adecuar mejor los recursos destinados a su tratamiento, y en el queratocono hay

Tabla 3. Descripción de las características de los ojos del grupo 1 (no trasplantados; n=120).

AVCC, n (%) *	
CD	20 (17)
20/400	6 (5)
20/200-20/150	17 (14)
20/100-20/80	9 (7,5)
20/70-20/50	27 (22,5)
20/40-20/30	25 (21)
20/25-20/20	16 (13)
Tolerancia de lente de contacto *	
< 20/200	3 (6,5)
20/60-20/80	8 (18)
20/40-20/50	16 (35,5)
20/20-20/30	18 (40)
Biomicroscopía *	
Sin particularidades	48 (40)
EAF **	54 (45)
Leucomas	9 (8)
Hidrops	5 (4)
Anillos intraestromales	4 (3)
Patrones topográficos: n(%) *	
<i>Nipple</i>	36 (30)
<i>Croissant</i>	25 (21)
<i>Duck</i>	20 (17)
Moño asimétrico	16 (13)
Oval	2 (2)
<i>Snowman</i>	19 (16)
No evaluable (hidrops)	2 (2)
Paquimetría en sector más fino *	
Promedio (mediana)	407 (420)
Rango	147-539
< 400 micras, n (%)	44 (37%)
Rango de astigmatismo topográfico en dioptrías queratométricas *	0,1-24
Rango de queratometría *	
K1	41,5-90
K2	41,8-96,4
Tratamientos previos en el total de los ojos evaluados (n=120)	
<i>Crosslinking</i>	15 (12,5)
Anillos intraestromales	4 (3)
Trasplante	22 (18)

* Se excluyeron de esta lista los que tenían antecedente de trasplante (n=22).

** EAF: estrías de Vogt, anillo férrico y/o fibrosis subepiteliales.

Tabla 4. Clasificación del grado de queratocono por edad.

Total n=120	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
N (%)	8(6)	13(11)	16(16)	36(30)	44(37)
Grupos de edad, n (%)*					
< 25 años N=44	6 (14)	4 (9)	4 (9)	14 (32)	16 (36)
25-35 años N=40	1 (2,5)	3 (7,5)	8 (20)	14 (35)	14 (35)
35-45 años N=21	1 (4,5)	3 (14,5)	3 (14,5)	11 (52)	
> 45 años N=15	0 (0)	3 (20)	4 (27)	5 (33)	3 (20)

* Se excluyen de esta lista los que tienen antecedente de trasplante (n=22).

Tabla 5. Signos evolutivos e indicaciones quirúrgicas.

Signos evolutivos, n (%)	24 (20)
Indicación de <i>crosslinking</i>	14 (12)
Indicación de anillos	40 (33,5)
Indicación de trasplante	31 (26)

Se excluyen de esta lista los que tienen antecedente de trasplante (n=22).

evidencia de que existen diferencias de prevalencia a nivel mundial. Esto es en parte debido a las diferencias genéticas, pero también podrían afectar factores ambientales¹⁴. Estos aspectos, por un lado, y también el conocimiento interno que teníamos en nuestra institución de que el queratocono era la causa más frecuente de realización de trasplantes de córnea en nuestro servicio, por el otro, nos motivaron a estudiar las características de estos pacientes dentro de nuestra población hospitalaria. Para realizar tal tarea, elegimos un período de un año reciente (antes de la pandemia) y esperamos en el futuro poder ir repitiendo este “ejercicio” de investigación epidemiológica año a año para de esta forma evaluar nuestra población y la eficiencia de las medidas de cuidados realizadas.

Por lo tanto, al analizar los resultados de nuestro estudio, encontramos que la tolerancia a las lentes de contacto fue registrada en el 37,5% de los ojos, de entre los cuales el 40% alcanzó una AVMC de 20/20-20/30. Las principales causas de intolerancia a las lentes de contacto son inflamatorias (por frotado del ojo y procesos alérgicos) y

mecánicas, por la propia evolución del queratocono¹³. De esta forma, los datos encontrados en nuestro estudio nos permiten destacar que en este grupo de pacientes con queratocono será necesario mantener la superficie ocular en óptimas condiciones y realizar procedimientos que enlentecan la progresión como es el *crosslinking*, a fin de sostener la tolerancia a las lentes de contacto.

El *crosslinking* corneal es un procedimiento invasivo que permite modificar la estructura del estroma corneal a través de la interacción entre los rayos UVA y la riboflavina tópica¹⁵. El efecto principal es la detención de la progresión del queratocono ya que genera enlaces químicos entre las fibrillas de colágeno¹⁵. Este tratamiento estabiliza el tejido corneal, aumenta su rigidez y disminuye la K máxima, siendo recomendado en pacientes menores de 40 años con signos de progresión⁹; pero para realizar este procedimiento se requiere que la córnea tenga un espesor mínimo de 400 micras sin epitelio¹⁶. En nuestro estudio encontramos que el 37% de los ojos estudiados presentaba paquimetrías por debajo de 400 micras, lo que limitó las posibilidades terapéuticas.

De acuerdo con el consenso global publicado sobre el manejo del queratocono, la regla general es maximizar el uso del *crosslinking* para prevenir la progresión de la enfermedad, acompañado de tratamientos complementarios como la utilización de anillos intraestromales con el fin de minimizar la necesidad de trasplantes corneales⁹. En los casos avanzados con indicación de trasplante corneal, la indicación de primera línea es la queratoplastia lamelar^{9,10,17}, aunque no siempre es técnicamente factible, ya sea por las características de la córnea (leucomas profundos, rupturas previas de la membrana de Descemet, córneas muy finas) o también por la experiencia del cirujano¹⁸, lo que hace entonces que el trasplante de córnea penetrante sea la última opción terapéutica para estos casos.

Conclusión

En la presente serie, la mayor parte de los pacientes atendidos fueron menores de 30 años y en su mayoría se presentaron con grados avanzados de queratocono (G3-G4 según la clasificación de Amsler-Krumeich). A pesar de ello, más de un 25% de los ojos podría beneficiarse mediante procedimientos de *crosslinking* para enlentecer la progresión y/o mediante la implantación de anillos intraestromales para mejorar la agudeza visual. Esto generaría menor necesidad de trasplantes y por lo tanto un menor gasto público, menor progresión de la enfermedad y una mejor calidad de vida en los pacientes. Los datos del presente estudio serán de relevancia para mejorar el manejo de esta patología en nuestra institución, pero son necesarios más estudios epidemiológicos en otras regiones de la Argentina para poder generar datos nacionales, y que a su vez puedan ser comparados el día de mañana con otros lugares del mundo.

Referencias

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42: 297-319.
2. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol* 1984; 28: 293-322.
3. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzuki A *et al.* Keratoconus: an updated review. *Cont Lens Anterior Eye* 2022; 45: 101559.
4. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 267-273.
5. Gokhale NS. Epidemiology of keratoconus. *Indian J Ophthalmol* 2013; 61: 382-383.
6. Davidson AE, Hayes S, Hardcastle AJ, Tuft SJ. The pathogenesis of keratoconus. *Eye (Lond)* 2014; 28: 189-195.
7. Millodot M, Ortenberg I, Lahav-Yacouel K, Behrman S. Effect of ageing on keratoconic corneas. *J Optom* 2016; 9: 72-77.
8. Saad S, Saad R, Jouve L *et al.* Corneal cross-linking in keratoconus management. *J Fr Ophthalmol* 2020; 43: 1078-1095.
9. Gomes JAP, Tan D, Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases *et al.* Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea* 2015; 34: 359-369.
10. Andreanos KD, Hashemi K, Petrelli M *et al.* Keratoconus treatment algorithm. *Ophthalmol Ther* 2017; 6: 245-262.
11. Albertazzi R, Blanco T. Génesis del queratocono, el “neuromisterio” mejor guardado: una visión neuroquímica y neurodegenerativa. *Oftalmol Clin Exp* 2020; 13: 173-188.
12. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E *et al.* The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea* 2020; 39: 263-270.
13. Ortiz-Toquero S, Rodriguez G, Martin R. Clinical guidelines for the management of keratoconus patients with gas permeable contact lenses based on expert consensus and available evidence. *Curr Opin Ophthalmol* 2021; 32(Suppl 2): S1-S11.
14. Lucas SEM, Burdon KP. Genetic and environmental risk factors for keratoconus. *Annu Rev Vis Sci* 2020; 6: 25-46.
15. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 620-627.

16. Greenstein SA, Hersh PS. Corneal crosslinking for progressive keratoconus and corneal ectasia: summary of US multicenter and subgroup clinical trials. *Transl Vis Sci Technol* 2021; 10: 13.
17. Hwang S, Chung TY, Han J *et al.* Corneal transplantation for keratoconus in South Korea. *Sci Rep* 2021; 11: 12580.
18. Kasbekar SA, Jones MNA, Ocular Tissue Advisory Group (audit study 15) *et al.* Corneal transplant surgery for keratoconus and the effect of surgeon experience on deep anterior lamellar keratoplasty outcomes. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 1239-1246.