



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

CARACTERIZACIÓN Y VALIDACIÓN
DIAGNÓSTICA DE LA CORRELACIÓN DE
LA GEOMETRÍA DE LAS DOS
SUPERFICIES DE LA CÓRNEA HUMANA

Raúl Montalbán Lamusí



Tesis

Doctorales

www.eltallerdigital.com

UNIVERSIDAD de ALICANTE

Facultad de Ciencias

Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía

TESIS DOCTORAL

**CARACTERIZACIÓN Y VALIDACIÓN DIAGNÓSTICA
DE LA CORRELACIÓN DE LA GEOMETRÍA DE LAS
DOS SUPERFICIES DE LA CÓRNEA HUMANA**



Director: D. David P. Piñero Llorens

Doctorando: Raúl Montalbán Llamusí

2013



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Departament d'Òptica, Farmacologia i Anatomia
Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía

D. DAVID PABLO PIÑERO LLORENS, Doctor por la Universidad de Alicante y Profesor Asociado (Acreditado para titular en el área de Óptica) del Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía de la Universidad de Alicante:

CERTIFICA: Que la presente memoria titulada *“Caracterización y validación diagnóstica de la correlación de la geometría de las dos superficies de la córnea humana”* ha sido realizada bajo su dirección por Don RAÚL MONTALBÁN LLAMUSÍ en el Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía de la Universidad de Alicante, y constituye su Tesis Doctoral para optar al Grado de Doctor.

Y para que conste, y en cumplimiento de la legislación vigente, firman el presente certificado en Alicante a veintidos de abril de dos mil trece.

Fdo.: David Pablo Piñero Llorens

Agradecimientos:

Quiero agradecer muy especialmente a mi director y amigo David Piñero, porque con su ilusión, confianza, infatigable trabajo y ayuda no sólo ha sido posible que esta tesis sea una realidad sino que además ha sido capaz de transformar las dificultades y contratiempos en anécdotas de las que siempre nos acordaremos. También me gustaría agradecer a mis profesores de la Universidad de Alicante Carlos Illueca, al que siempre recordaré por la semilla que nos inculcó para seguir aprendiendo, por su apoyo y disponibilidad, así como a Inmaculada Pascual por su gran ayuda que han hecho posible este trabajo.

Asimismo, quiero dar mi gratitud al Prof. Dr. Jorge L. Alió y Dr. Jaime Javaloy por la motivación que me han infundido, apoyo y la confianza que han depositado en mi, para que esta tesis sea realidad. Además, quiero dar las gracias a la clínica VISSUM y en concreto al director de su departamento I+D Laurent Bataille, por concederme la oportunidad de utilizar sus instalaciones y pacientes sin los que hubiera sido muy difícil haber desarrollado este proyecto. También os quiero agradecer a todos vosotros compañeros de trabajo y amigos, vuestro estímulo y complicidad en todo momento en particular a Inmaculada Cabezos, Caridad Griñó, María J. Martínez, María J. García, Gonzalo Muñoz, José Belda, Tomás Javaloy y Cesar Albarrán.

A mi mujer Rosa, a mis hijos Lucía y Alejandro, sois los primeros a los que os agradezco vuestro incondicional amor cada mañana, vuestro apoyo, vuestra comprensión y paciencia por el tiempo que os he robado. A mis padres Alfonso y Lola junto a mi suegra Marcela, os doy mil gracias por vuestro cariño, ejemplo y esfuerzo que son el motor para mantener la ilusión de llevar nuestros proyectos y nuestras vidas hacia adelante.

A todos vosotros,

MUCHAS GRACIAS.

ÍNDICE

Índice de abreviaturas	I
Capítulo 0- Artículos que conforman la presente tesis	9
<hr/>	
Capítulo 1- Introducción y aspectos generales	13
<hr/>	
1.1-Anatomofisiología de la córnea	15
1.1.1- Alteraciones anatomofisiológicas en el queratocono	21
1.2-Morfología de la córnea	26
1.2.1-Instrumentos para medir la morfología corneal	30
1.2.2 -Características morfológicas del queratocono	42
1.2.3-Índices y descriptores topográficos corneales	47
1.3-clasificación del queratocono clínico	54
Capítulo 2- Hipótesis y Objetivos	61
<hr/>	
2.1-Hipótesis	63
2.2-Objetivos	63
Capítulo 3- Material y métodos	65
<hr/>	
3.1- Selección de pacientes	67
3.2-Protocolo de examen de los pacientes	68
3.3-Análisis estadístico de los resultados	71
Capítulo 4- Resultados y discusión	73
<hr/>	
4.1- resultados de los trabajos en relación con el objetivo A	75
4.2- resultados de los trabajos en relación con el objetivo B	82
4.3- resultados de los trabajos en relación con el objetivo C	91
4.4- resultados de los trabajos en relación con el objetivo D	96

Capítulo 5- Conclusiones y perspectivas de futuro	103
5.1-Conclusiones	105
5.2-Perspectivas de futuro	107
Capítulo 6- Referencias	109
Apéndice	119
Trabajo 1	121
<i>Intrasubject repeatability of corneal morphology measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system.</i>	
Trabajo 2	129
<i>Intrasubject repeatability in keratoconus-eye measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system.</i>	
Trabajo 3	137
<i>Scheimpflug photography-based clinical characterization of the correlation of the corneal shape between the anterior and posterior corneal surfaces in the normal human eye.</i>	
Trabajo 4	147
<i>Correlation of the corneal toricity between anterior and posterior corneal surfaces in the normal human eye.</i>	
Trabajo 5	155
<i>Correlation of anterior and posterior corneal shape in keratoconus.</i>	
Trabajo 6	161
<i>Comparative analysis of the relationship between anterior and posterior corneal shape analyzed by Scheimpflug photography in normal and keratoconus eyes.</i>	

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ACD:** Anterior chamber depth, siglas en inglés de profundidad de la cámara anterior.
- aK1:** Radio de curvatura medio más plano de la superficie anterior.
- aK2:** Radio de curvatura medio más curvo de la superficie anterior.
- AL:** Axial length, siglas en inglés de longitud axial ocular
- ANOVA:** Análisis de la varianza.
- ap:** Factor de forma de la superficie corneal anterior.
- AST:** Toricidad corneal definida como la diferencia entre el radio de curvatura mas curvo menos el radio de curvatura mas plano.
- CCT:** Central corneal thickness, siglas en ingles de espesor corneal central.
- CDVA:** Corrected distance visual acuity, siglas en inglés de agudeza visual de lejos con la mejor corrección.
- CoV:** Coeficiente de variación
- HOA:** High order aberration, siglas en inglés de aberraciones de alto orden.
- IC:** Intervalo de confianza
- ICC:** Coeficiente de correlación intraclase.
- K1:** Radio curvatura meridiano más plano.
- K2:** Radio curvatura meridiano más curvo.
- KM:** Radio de curvatura media.
- MCT:** Minimal corneal thickness, siglas en ingles de mínimo espesor corneal.
- p:** Factor de forma corneal
- pK1:** Radio de curvatura medio más plano de la superficie posterior.
- pK2:** : Radio de curvatura medio más curvo de la superficie posterior.
- pp:** Factor de forma de la superficie corneal posterior.
- Pr:** Precisión intraobservador.
- Ratio k:** Radio de curvatura corneal anterior dividido por el radio de curvatura corneal posterior.
- Ratio p:** factor de forma corneal anterior dividido por el factor de forma corneal posterior.
- Sw:** Desviación típica intraobservador de tres medidas consecutivas.
- UDVA:** Uncorrected distance visual acuity, siglas en inglés de agudeza visual de lejos sin corrección.
- WTW:** White-to-white distance, siglas en inglés de diámetro corneal blanco-blanco.

CAPÍTULO 0



Artículos que conforman la siguiente Tesis

ARTÍCULOS QUE CONFORMAN LA TESIS

La presente tesis, la conforman un total de 6 artículos publicados en revistas impactadas a nivel internacional. Dichos artículos se enumeran a continuación según su orden de desarrollo durante la investigación:

1. Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alió JL. Intrasubject repeatability of corneal morphology measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Jun;38(6):971-7
2. Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alió JL. Scheimpflug photography-based clinical characterization of the correlation of the corneal shape between the anterior and posterior corneal surfaces in the normal human eye. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Nov;38(11):1925-33
3. Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alió JL. Correlation of the Corneal Toricity Between Anterior and Posterior Corneal Surfaces in the Normal Human Eye. *Cornea.* 2013 Jan 16.
4. Montalbán R, Alió JL, Javaloy J, Piñero DP. Intrasubject repeatability in keratoconus-eye measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. *J Cataract Refract Surg.* 2013 Feb;39(2):211-8.
5. Montalbán R, Alió JL, Javaloy J, Piñero DP. Correlation of anterior and posterior corneal shape in keratoconus. *Cornea.* 2013 (Accepted for publication March,2 2013)
6. Montalbán R, Alió JL, Javaloy J, Piñero DP. Comparative analysis of the relationship between anterior and posterior corneal shape analyzed by Scheimpflug photography in normal and keratoconus eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Jan 20.

CAPÍTULO 1



Introducción y Aspectos Generales

1- INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1-ANATOMOFISIOLOGÍA DE LA CÓRNEA:

La córnea es una estructura avascular con forma de casquete. Su cara anterior está en contacto con la lágrima y su cara posterior en contacto con el humor acuoso. Es un tejido altamente diferenciado y con múltiples funciones. La más importante es la de ser el primer elemento refractivo ocular, gracias a sus propiedades de transparencia y curvatura en toda su estructura. Otra función importante de la córnea es la de ser una barrera de protección muy eficaz frente a los agentes externos.

La córnea se compone de 5 capas muy bien definidas (**figura 1**) que son las siguientes¹:

1. Epitelio: De tipo escamoso estratificado no queratinizado.
2. Membrana de Bowman: Separación entre el epitelio y el estroma.
3. Estroma: Tejido conectivo y responsable del 90% del grosor corneal.
4. Membrana Descemet: separación entre el estroma y el endotelio corneal.
5. Endotelio: Monocapa de células que forman un mosaico hexagonal.

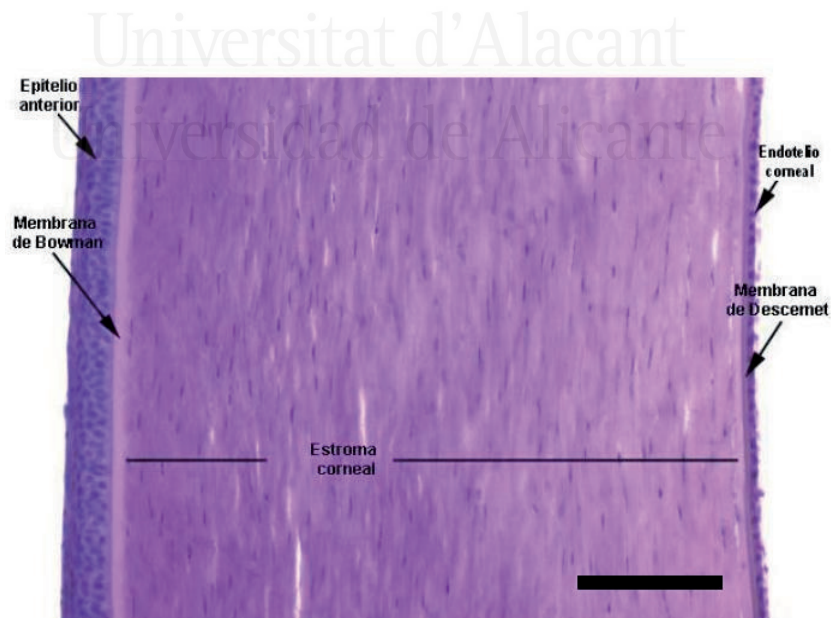


Figura. 1- Histología córnea humana: microscopía óptica (escala 250 μm).

- ***Epitelio***

El epitelio corneal posee un espesor de 50-56 μm , distribuido entre 5 y 7 capas de células epiteliales estratificadas en el área central de la córnea y de 8 a 10 capas en su periferia^{2,3}. Su organizada configuración le aporta funciones de barrera metabólica para el paso de líquido y ciertas sustancias desde la lágrima. El epitelio se comporta como una importante barrera defensiva, puesto que la mayoría de las bacterias no tienen la capacidad de poder atravesarlo cuando está íntegro. Además, posee un complejo y denso entramado intercelular que le confiere la propiedad de resistencia mecánica a la abrasión por el parpadeo o uso de lentes de contacto. Esta gran cohesión del epitelio se debe a:

- *Desmosomas*: son uniones intercelulares puntiformes que proporcionan una gran estabilidad mecánica al epitelio. Se consigue a través de dos tipos de proteínas, las Cadherinas e Integrinas (**figura 2**).
- *Adherencias de las Células Basales o uniones comunicantes (gap junctions)*: Estas células basales del epitelio se unen entre sí con microestructuras que forman canales de iones y moléculas hidrofílicas para el paso de sustancias de una célula a otra. Además las células se unen a la membrana basal mediante filamentos de queratina llamados hemidesmosomas. Éstos se fijan a la membrana basal, a la membrana de Bowman y al estroma anterior.
- *Uniones estrechas denominadas zónula occludens (tight junctions)*: Estas constituyen una fusión real de las bicapas lipídicas de las membranas celulares adyacentes y se encuentran sobre todo en las capas más superficiales. Estas uniones estrechas constituyen un mecanismo muy importante para el mantenimiento de la homeostasis interna de la córnea, ya que impiden el paso de todo tipo de moléculas al espacio intercelular, formando así una barrera entre la córnea y el exterior.

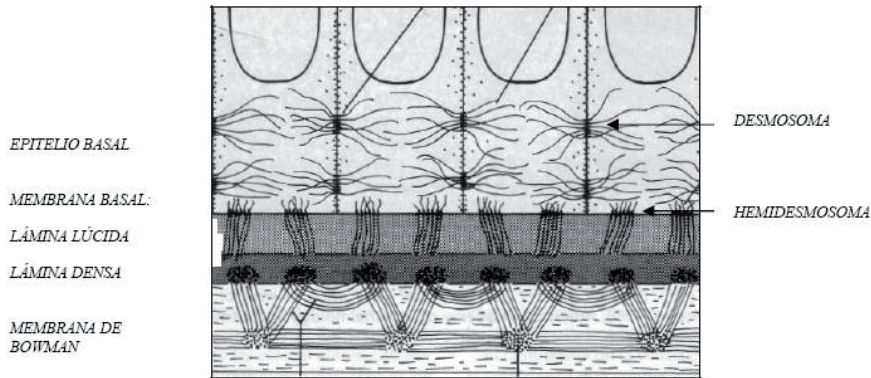


Figura. 2-Dibujo esquemático Membrana Basal del epitelio corneal

Las células superficiales en contacto con la lágrima sufren un proceso de descamación fisiológico en donde estas células desprendidas a la lágrima acaban siendo sustituidas por la de los estratos inferiores. Entre las células basales podemos encontrar otro tipo de células como linfocitos y células de Langerhans, así como abundantes terminaciones nerviosas sensoriales procedentes de la primera división del nervio trigémino desprovistas de mielina⁴. Por debajo se encuentra la membrana basal de unos 75 nm de espesor. La membrana basal junto a los hemidesmosomas y las fibrillas de anclaje juegan un papel importante en la unión del epitelio corneal a la membrana de Bowman.

- **Membrana de Bowman:**

Esta fina membrana acelular de 10-20 μm^6 de espesor está formada por fibras de colágeno de tipo I y III. Está por debajo de la membrana basal del epitelio y es claramente diferenciable de ésta. Actúa como una importante barrera física al paso de sustancias desde y hacia el estroma. Debido a la ausencia de células, esta estructura corneal carece de capacidad regeneradora, por lo que cualquier daño a este nivel suele generar una reacción cicatricial¹.

- ***Estroma Corneal:***

El estroma corneal ocupa el 90% del grosor de la córnea con un espesor de unas 500 a 540 μm en el área central y de casi unas 700 μm en su área más periférica. Su organización y composición se puede dividir en tres componentes bien diferenciados. El primero sería el componente fibrilar que es el más abundante y se compone en su mayoría por láminas de colágeno del tipo I y tipo V. Existen entre 200 y 250 láminas de colágeno en el estroma, dispuestas de forma paralela a la superficie corneal. Dentro de cada lamina, las fibras se orientan de forma paralela unas con otras, pero entre laminas la orientación de las fibras casi son perpendiculares entre ellas. Esta disposición de las láminas asegura la transparencia y la estructura corneal. Para que la córnea sea un tejido ópticamente transparente, las fibras de colágeno deben tener un radio inferior a la longitud de onda de la luz. Además, para eliminar la dispersión de la luz que atraviesa la córnea, la separación entre las fibras también debe ser inferior a la longitud de onda y de esta manera se genera una interferencia destructiva entre las ondas, que elimina la dispersión de la luz. El segundo componentes estromal es el componente celular formado principalmente por queratocitos, leucocitos y macrófagos. Los queratocitos son fibroblastos que se encuentran entre las láminas de colágeno y responsables de la síntesis de fibras de colágeno y proteoglicanos (**figura 3**). Ante una lesión, los queratocitos migran a la zona dañada y tratan de repararla. Por otro lado, los leucocitos y macrófagos son células poco abundantes en el estroma y proceden de los vasos sanguíneos de la periferia corneal y, en caso de inflamación, la presencia de estas células aumenta de forma importante. El último de los componentes del estroma es el componente proteico, formado por los proteoglicanos. Este componente lo constituyen mucoproteínas y glucoproteínas, como son el condroitina-sulfato y el queratán-sulfato⁷, los cuales rellenan el espacio entre lámina y lámina de colágeno. A este tipo de proeoglicanos también se les conoce como sustancia fundamental. Los proteoglicanos tienen la característica de atrapar cationes y agua de su entorno y, por tanto, son los responsables del estado de hidratación corneal⁸. La hidratación fisiológica ideal de la córnea es del 78% y variaciones de este grado de hidratación tiene efectos sobre la transparencia corneal².

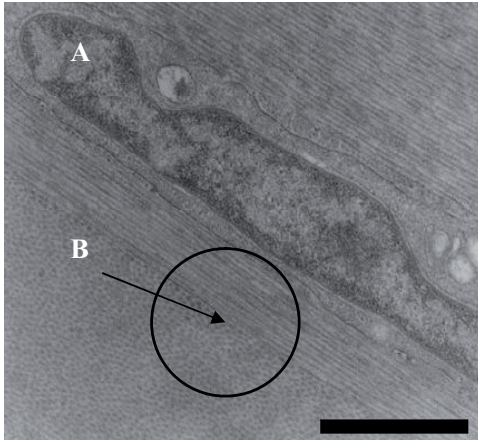


Figura. 3- Microscopía óptica de transmisión.

(A), queratocito, entre varias fibras de colágeno estromal. (B), en este corte se puede observar la orientación perpendicular de las fibras de colágeno entre lámina y lámina. Escala 20 micras.

- **Membrana de Descemet:**

Es la lámina basal del endotelio corneal y tiene un espesor de 10-15 μm . Se mantiene tenuemente unida al estroma. Se compone de una fina capa de fibrillas de colágeno tipo IV junto a glicoproteínas, laminina y fibronectina que le confieren una elasticidad y resistencia mayor que el estroma ante agresiones traumáticas o inflamatorias⁹. Por tanto, la membrana de Descemet es una estructura muy elástica, capaz de regenerarse con rapidez y muy resistente a la acción de enzimas proteolíticas. A lo largo de la vida va incrementando su grosor¹⁰.

- **Endotelio:**

Está constituida por una fina capa de células hexagonales y aplanadas (**figura 4**). A diferencia del epitelio, el endotelio no es capaz de renovar su población. La barrera endotelial regula el movimiento de agua y sustancias desde el humor acuoso hacia el estroma. Existe un paso constante de humor acuoso a través de los espacios intercelulares hacia el estroma, transportando glucosa, aminoácidos y otros nutrientes esenciales. Aparte de barrera, el endotelio posee la cualidad de retirar el exceso de fluido acumulado en el estroma generado por el paso constante de humor acuoso. De esta forma, el endotelio actúa como una bomba activa retirando agua del estroma para mantener su hidratación, grosor constante y la transparencia imprescindible. El endotelio sufre una pérdida de su densidad a un ritmo promedio del 0.22% anual entre

los 17 y 83 años de edad, siendo esta pérdida mas rápida en personas mas jóvenes y mas lenta en la edad adulta¹¹. En un niño de 3 años de raza caucásica la densidad endotelial promedio es de 4.000 células/mm², para un adulto joven de 30 años la densidad endotelial suele ser de 2.700 a 2.900 células/mm² y para un adulto mayor de 75 años la densidad endotelial oscila en un rango entre 2.400 y 2.600 células/mm^{2,11}. Cuando se produce la pérdida endotelial por la edad o por traumatismo, las células vecinas cubren la zona que ha quedado vacía. Esto da origen a cambios morfológicos de las células endoteliales como son el polimegatismo (diversidad de tamaño entre las células), pleomorfismo (diversidad de formas) y aumento de la poligonalidad (aumento de forma hexagonal de las células endoteliales). Las uniones de las células endoteliales con la membrana de Descemet son muy tenues lo cual les permite desplegarse para cubrir toda la superficie posterior de la cornea¹².

En los últimos años, distintos investigadores han demostrado que en el endotelio corneal humano, como el resto de los tejidos del organismo, existe un cierto número de células madre indiferenciadas y, por lo tanto, el endotelio es capaz de proliferar y regenerarse en el adulto, aunque en un grado muy bajo¹³. El valor crítico de densidad de células endoteliales a partir del cual la función de bomba activa del endotelio es insuficiente para mantener una optima hidratación de la córnea es de 750-250 células/mm^{2,14}.

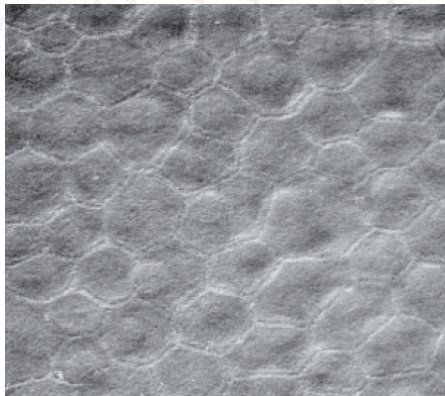


Figura. 4- Microscopía electrónica de barrido de un endotelio corneal humano sano.

1.1.1-ALTERACIONES ANATOMOFISIOLÓGICAS EN EL QUERATOCONO.

El queratocono es un término clínico que describe una condición de la córnea caracterizada por una adelgazamiento progresivo de la misma, lo que provoca una protusión de la cornea en forma de cono, asociada con procesos de cicatrización corneal^{15,16}. Esta deformación corneal se produce como consecuencia de un adelgazamiento excesivo del tejido estromal y consecuentemente de la alteración biomecánica que este proceso degenerativo provoca sobre la córnea. El queratocono se cree hasta la fecha que es un proceso no inflamatorio y suele manifestarse en ambos ojos, pero de manera asimétrica¹⁷. La localización más habitual de esta deformación corneal suele ser tanto el área inferior temporal como en el área central, aunque también puede encontrarse aunque con menos frecuencia en la zona superior¹⁸⁻²⁰. Esta protusión en forma de cono provoca alta miopía y astigmatismo irregular, alterando de manera significativa la calidad visual de las personas que lo padecen. Suele aparecer en la segunda década de la vida, normalmente en la pubertad¹⁷, y suele progresar hasta la cuarta década donde se suele estabilizar¹⁵.

Desde el punto de vista epidemiológico, los datos son muy dispares y se reportan rangos de prevalencia amplios, desde 50 hasta 230 casos por cada 10.000 habitantes¹⁷. Este amplio intervalo de prevalencia se debe, entre otros factores, a los criterios de diagnóstico utilizados en los diferentes estudios. Es previsible, que en un futuro próximo, los porcentajes de prevalencia sean mayores, debido al desarrollo de nuevos dispositivos de diagnóstico, que integran sistemas de detección de queratocono más eficaces y capaces de apreciar estadios más incipientes de la enfermedad. En cuanto a la prevalencia del queratocono según el sexo, no se observan diferencias de prevalencia entre hombres y mujeres¹⁷. Tampoco se han detectado diferencias de prevalencia según la raza, aunque en algunos estudios se reporta una mayor tendencia o predisposición de padecer queratocono sobre la raza asiática²¹.

Durante la progresión de la enfermedad se observan diferentes cambios a nivel anatómico y fisiológico. La progresiva deformación de la córnea afecta a todas las capas de la córnea y, dependiendo del estadio de severidad en el que se encuentre el queratocono, estos cambios son más evidentes en las diferentes capas de la córnea.

A nivel del epitelio, conforme la severidad del queratocono avanza, se observa un adelgazamiento e irregularidad en la estructura de las capas epiteliales, en donde se evidencia una tendencia a la elongación tanto de las células superficiales, así como las aladas y basales. Con frecuencia en la base del cono, se observan a nivel del epitelio basal depósitos de color pardo-amarillento que corresponden con el acumulo de hemosiderina (agregados micelares de ferritina con la función de ser un reservorio de hierro) y que se conoce a nivel clínico como anillo de Fleischer²².

En la membrana de Bowman, es frecuente en estadios avanzados de queratocono ver como esta capa uniforme se rompe, desdoblándose en bicapa. Esta división en la membrana de Bowman es más evidente en las proximidades del ápex del cono, en donde se localizan las cicatrices corneales²³⁻²⁵. Cuando se produce este desdoblamiento de la membrana de Bowman, el epitelio crece anormalmente hacia el estroma y los queratocitos estromales proliferan anormalmente hacia la superficie corneal dando origen a las cicatrices que se observan en la zona de más protrusión de la córnea (**figura 5**). En el estudio con microscopía confocal, se observa un aumento de la hiperreflectividad de los núcleos de los queratocitos, lo que indica la presencia de células denominadas fibroblastos. La presencia de estos fibroblastos tiene su origen en la transformación que sufren los queratocitos en fibroblastos durante los procesos de cicatrización corneal. Estos queratocitos transformados en fibroblastos producen un tejido conectivo a base de un colágeno anormal que se distribuye irregularmente, dando origen a las cicatrices de la cornea cerca del ápex y la consiguiente pérdida de transparencia de este nuevo tejido cicatricial^{24,26}.

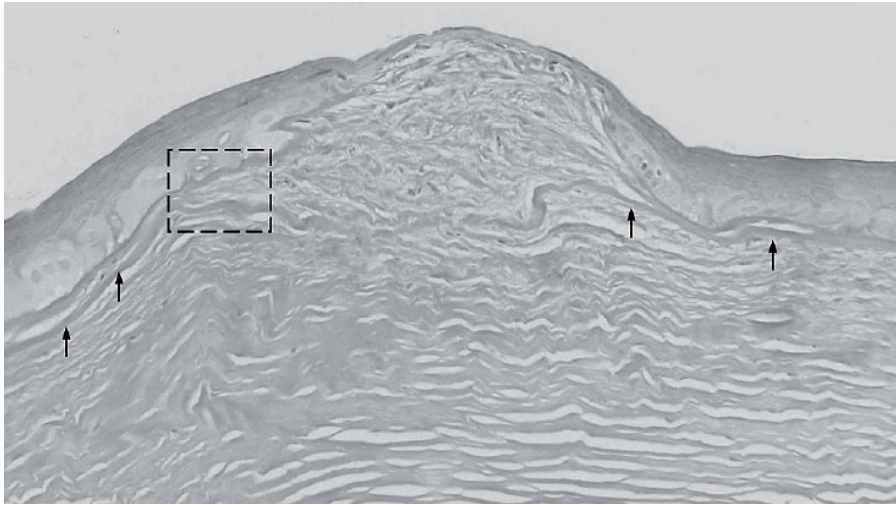


Figura. 5- Imagen por microscopio de iluminación donde se observa el desdoblamiento de la membrana de Bowman. Las flechas marcan la membrana de Bowman y dentro del cuadrado se observa como esta monocapa se rompe en bicapa. (Hollingsworth JG et al²⁵ 2005).

Una característica del queratocono es un adelgazamiento del espesor estromal. Este adelgazamiento se debe a una reducción en el número de láminas de colágeno observadas así como a una reducción en el número de queratocitos y estos cambios son más significativos conforme el grado de queratocono es más severo²⁷. Otros cambios observados junto con la disminución del número de láminas de colágeno es un aumento de la sustancia fundamental, sobre todo del proteoglicano dermatan-sulfato, cuyos filamentos son más abundantes en las áreas de cicatrización. Sin embargo, el proteoglicano queratán-sulfato se encuentra en menor proporción que en córneas normales²⁸.

La transparencia corneal se debe a la arquitectura organizada de las fibras de colágeno, tanto por su tamaño así como por su orientación y separación entre fibras. En una córnea con queratocono se observa un colágeno con las mismas características de tamaño y grosor de las láminas de colágeno que en los ojos normales, pero hay un menor número de estas láminas en las zonas adelgazadas. En el estroma profundo, se observa mediante microscopía confocal en pacientes con queratoconos avanzados unas bandas oscuras que varían en anchura y que se orientan en vertical. Estas bandas correlacionan con un signo observado mediante biomicroscopía en pacientes con queratocono, denominadas estrías de Vogt (**figura 6**). Una hipótesis para explicar la observación de estas bandas podría ser un espaciado irregular de las fibras de colágeno dentro de su lámina y, por tanto, se podría concluir que representarían el estrés al que

están sometidas las láminas de colágeno a consecuencia de la deformación ectásica del queratocono²⁹.

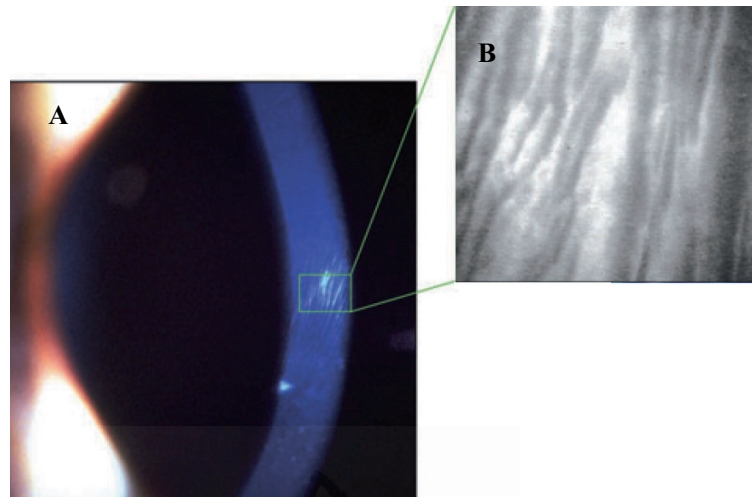


Figura. 6-
A. Estrías de Vogt observadas con biomicroscopio en córneas con queratocono. **B**
Microscopía confocal de las estrías de Vogt. Se observan como bandas oscuras y claras
que se alinean en la misma dirección. (Efron N et al²⁴ 2008)

En grados incipientes de queratocono, no se observan cambios importantes a nivel de la membrana de Descemet. Sin embargo, en estadios moderados se puede observar micropliegues en esta membrana. En estadios severos del queratocono, se puede producir una rotura de la membrana de Descemet dando lugar a una entrada de humor acuoso al estroma corneal y un edema agudo de la zona afectada, denominado hydrops. Normalmente este proceso suele ser autolimitado y se resuelve en unas cuantas semanas. La actuación de las células endoteliales vecinas sanas cambian su forma (polimorfismo) y tamaño (polimegatismo) para ocupar el espacio donde se encuentran las células dañadas y permitir la regeneración de la membrana de Descemet. Una vez regenerada esta membrana, se restablece el equilibrio acuoso de la córnea y el edema remite.

En cuanto al endotelio, no se observan cambios importantes de su configuración en el queratocono (**figura 7**), pero existen evidencias de una elongación de las células hacia la dirección del cono, sobre todo en los casos más severos de queratocono, junto con un aplanación de esta monocapa de células^{24,30}.

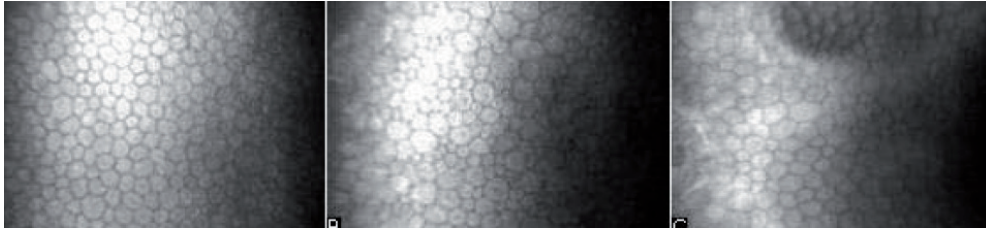


Figura. 7- Microscopia endotelial en córneas con diferentes grado de queratocono. A: queratocono incipiente, B: queratocono moderado, C: queratocono moderado con micropliegues y elongación de células endoteliales.

En resumen, una córnea con queratocono posee una configuración anatomofisiológica diferente a la de una córnea normal, en donde se observa un adelgazamiento importante del estroma relacionado con la disminución del número de láminas de colágeno y del número de queratocitos, degradando muchos de ellos a fibroblastos. Este adelgazamiento estromal se asocia con una debilidad estructural de toda la córnea, generando estrés sobre las fibras de colágeno estromales que se puede observar en forma de micropliegues o estrías estromales. Otra de las características encontradas en las córneas con queratocono es el adelgazamiento epitelial, la rotura de la membrana de Bowman así como depósitos intraepiteliales de hemosiderina en los alrededores de la base del cono, denominados clínicamente como anillo de Fleischer. Todos estos cambios estructurales son más evidentes conforme el grado de severidad del queratocono avanza.

1.2-MORFOLOGÍA DE LA CÓRNEA

Conocer desde un punto de vista clínico las características y propiedades ópticas de la córnea es importante para la práctica clínica así como para el desarrollo de la cirugía refractiva. La córnea tradicionalmente se ha tratado desde una perspectiva bidimensional, en donde se representaba de manera simplificada como una única superficie refractiva. De esta forma, al espesor corneal y a la superficie posterior de la córnea no se le atribuía un papel importante. Con la incorporación de los nuevos dispositivos de medida que han ido desarrollándose paralelamente con la cirugía refractiva, se ha ido cambiando esta percepción simplificada que de la córnea se tenía por otra más compleja e integral en donde la córnea es representada como un elemento refractivo tridimensional.

El hecho de que la córnea sea el primer elemento dióptrico, le confiere una gran importancia desde un punto de vista refractivo dentro del esquema ocular. La superficie corneal anterior aporta unos dos tercios del poder óptico total del ojo humano con un valor aproximado de unas 43-44 dioptrías (D) en el ápex y un radio de curvatura medio en el centro de 7.79 mm³¹. Varios autores reportan un rango de curvatura para la cara anterior entre 7.75 mm y 7.89 mm para ojos normales³⁴⁻³⁶. La superficie posterior de la córnea posee un radio de 6.53 mm^{31,32}, aunque otros autores reportan valores que van desde 6.34 mm a 6.48 mm en ojos sanos³⁴⁻³⁶. El espesor corneal central que separa ambas superficies tienen un valor promedio de 0.54 mm^{32,34}. Diferentes estudios reportan que los valores de curvatura y grosor de una córnea sana tienden a mantenerse estables a lo largo de la vida³².

La geometría de la superficie corneal anterior de una córnea sana se asemeja al perfil de una curva de tipo elíptico, representada por siguiente expresión matemática³⁴:

$$X^2 - Y^2 + (1 + Q)Z^2 - 2ZR = 0$$

Ecuación 1: expresión matemática que representa el perfil de una curva de tipo elíptico

En esta ecuación, Z es el eje de revolución del conoide, R es el radio en el ápex corneal y Q es la asfericidad de la superficie, parámetro que define el tipo de curva cónica a la que representa la función (**figura 8**).

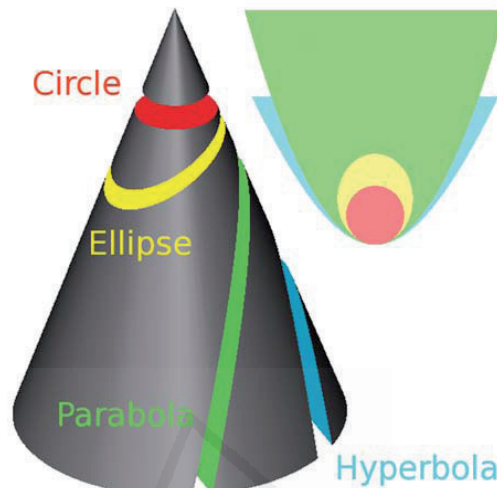


Figura 8- Secciones de diferentes tipos de curvas cónicas. (Calossi A. 2007).

El valor de la asfericidad en una curva cónica marca la velocidad o grado en el que la curvatura varía desde el centro hacia la periferia, bien sea aplanándose (como ocurre en una córnea sana) o bien sea curvándose (como ocurre en una córnea intervenida de cirugía refractiva con láser excímer para la corrección de la miopía). Se denomina elipse prolata a la elipse que se aplanan conforme se aleja de su ápex y se denomina elipse oblata aquella que se hace más curva conforme se va alejando de su ápex. Tanto la superficie anterior como la posterior de una córnea sana poseen la geometría de una cónica del tipo elipse prolata. Además, este valor de la asfericidad corneal tiene una relación directa con la cantidad de aberración esférica que posee esta superficie refractiva, de manera que una elipse prolata tiene más aberración esférica que una elipse oblata (**figura 9**). El cambio progresivo que sufre cualquier curva de tipo cónico, además de expresarse con la asfericidad, también se puede representar por otros parámetros, todos ellos interrelacionados entre sí. Uno de ellos sería la **excentricidad (e)** y se expresa como $e = \sqrt{Q}$, otro sería el **factor de forma (p o shape-factor)** y se expresa como $p = 1 - e^2$ o también como $p = Q + 1$. En la **tabla 1** se resumen las diferentes interrelaciones que caracterizan la geometría de una cónica.

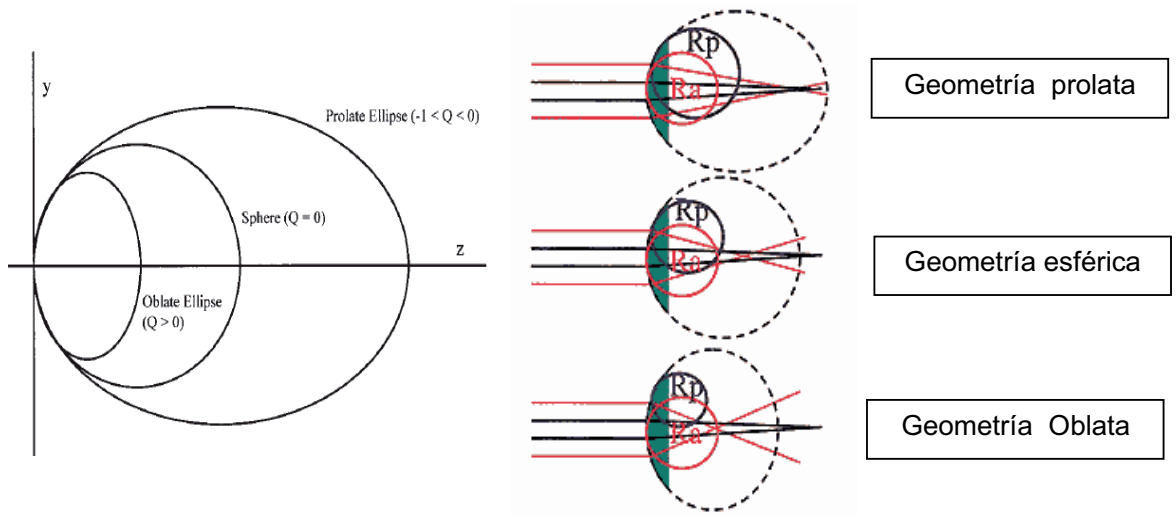


Figura 9- Clasificación de los diferentes tipos de elipses según su asfericidad y los diferentes grados de aberración esférica que induce cada una de estas geometrías.

Sección Cónica	Excentricidad e^2	Factor de forma (Shape-factor) $p = 1 - e^2 = 1 + Q$	Asfericidad $Q = -e^2$
Esfera	$e^2 = 1$	$p = 1$	$Q = 0$
Elipse Oblata	$e^2 < 1$	$p > 1$	$Q > 0$
Elipse Prolata	$0 < e^2 < 1$	$0 < p < 1$	$-1 < Q < 0$
Parábola	$e^2 = 1$	$p = 0$	$Q = -1$
Hipérbola	$e^2 > 1$	$p < 0$	$Q < -1$

Tabla 1- Clasificación de los diferentes tipos de curvas cónicas en función de la asfericidad y su relación con el factor de forma y la excentricidad.

Abreviaturas: e, excentricidad; p, factor de forma; Q asfericidad.

Según diferentes estudios, la asfericidad (Q) de la superficie anterior de la córnea oscila entre valores de -0,29 a -0,13³²⁻³⁷, lo que corresponde claramente con una geometría prolata. Los valores de Q reportados para la cara posterior de la córnea van desde -0.34 a -0.38^{34,35} y, por tanto, representan a valores de geometría algo más prolatos que los de la cara anterior.

Se ha estudiado como varía la asfericidad con la edad. Davis et al³⁹ realizaron un estudio longitudinal en un grupo de niños durante 5 años y observaron un cambio de la asfericidad promedio desde -0.36 a valores menos prolatos de -0.26, siendo este último valor de asfericidad más próximos al de un adulto. Otros autores, como Dubbelman et al³¹, observan cambios en la asfericidad tanto en la superficie anterior como posterior con la edad, relacionados con los cambios que se producen a nivel del limbo corneal. Es importante remarcar que la asfericidad varía en función del área analizada de la córnea, de manera que para una misma córnea diferentes áreas de análisis dan como resultado diferentes valores de asfericidad, lo cual se ha de tener en cuenta a la hora de revisar los diferentes trabajos de investigación.

La superficie corneal se puede dividir en 4 zonas geográficas desde el ápex hasta el limbo de la siguiente manera:

1. **Zona central:** Representa a los 3 mm centrales de la córnea. Ésta es la zona más esférica y con mayor repercusión visual.
2. **Zona paracentral o periferia media:** Anillo desde los 3 mm hasta los 8 mm del centro. En esta zona, la córnea comienza a aplanarse de manera progresiva (elipse de tipo prolato).
3. **Zona periférica:** Anillo desde los 8 mm hasta los 11 mm del centro y es donde la córnea es más plana y esférica.
4. **Limbo:** Anillo a 12 mm en donde la córnea se cierra antes de unirse a la esclera.

Otros datos de interés útiles desde un punto de vista clínico para analizar y caracterizar la córnea son:

- **Ápex corneal:** Es el punto de la córnea con mayor curvatura o altura y suele localizarse por norma ligeramente temporal al centro de la pupila.
- **El vertex corneal:** Es el punto localizado en la intersección entre el eje visual (línea que une el punto de fijación con la fovea) y la superficie corneal. Se puede observar con el reflejo de una luz que ilumina la córnea coaxialmente con el punto de fijación. Con un disco de Placido este punto queda representado por el centro del primer anillo reflejado sobre la córnea.

1.2.1-INSTRUMENTOS PARA MEDIR LA MORFOLOGÍA CORNEAL:

A lo largo de la historia, se ha intentado caracterizar y conocer la superficie corneal anterior. Fue Scheiner en 1619 uno de los primeros en analizar la curvatura corneal comparando la imagen de reflexión sobre una córnea con diferentes esferas calibradas. Tras este intento de Scheiner por conocer mejor la morfología corneal, se han ido desarrollando instrumentos cada vez mas sofisticados hasta llegar a los de la actualidad.

Queratómetro:

En 1854 Helmholtz diseña el primer queratómetro (**figura 10**), al que denominó oftalmómetro. Este aparato se basa en la propiedad de la córnea de actuar como un espejo convexo reflejando la luz que le llega y formando imágenes. Helmholtz proyectó 4 puntos y una mira sobre la córnea, obteniéndose a partir del análisis de las imágenes formadas los radios corneales usando una fórmula matemática que consideraba la distancia desde la mira a la córnea, el tamaño de las imágenes y el tamaño de la mira. Los radios corneales se pueden pasar a dioptrías (D) con la siguiente fórmula, donde n es el índice de refracción queratométrico ($n = 1,3375$):

$$D = \frac{n - 1}{r} = \frac{337,5}{r(mm)}$$

Ecuación 2: expresión matemática que permite pasar de valores de curvatura de la superficie corneal anterior a dioptrías.

Estos aparatos tienen por su diseño las siguientes limitaciones:

1. Solo miden en los 3 mm centrales de la córnea (6% de la córnea) sin tener en cuenta el resto de la superficie corneal.
2. Se asume que la córnea es una superficie perfectamente esfero-cilíndrica, lo cual se ha demostrado que no es cierto. Esta aproximación se puede aceptar relativamente para individuos con córneas normales, pero será muy distante de la realidad en paciente con patologías corneales ectásicas o en pacientes sometidos a cirugía refractiva.

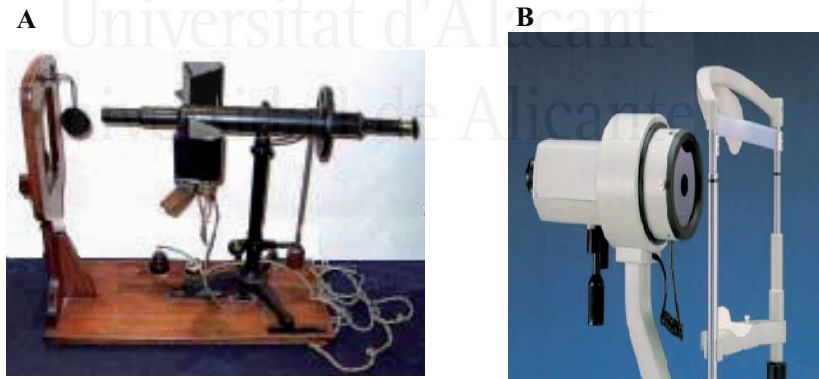


Figura 10- A, Queratómetro de Javal . B, Queratómetro Helmholtz.

Queratoscopio y fotoqueratoscopio:

El historiador Lavene identifica a Henry Goode como inventor del queratoscopio en 1847, al examinar lateralmente el reflejo de un objeto cuadrado luminoso proyectado sobre la córnea de un paciente. Parece aceptarse que el primer dispositivo clínico de este tipo fue descrito en 1880 por el oftalmólogo portugués Antonio Plácido da Costa (1848-1916). Éste consistía en una placa circular sostenida por un mango, provista de una serie de anillos concéntricos y un agujero en su centro a través del cual se podía ver la imagen catóptrica sobre la córnea de un individuo situado de espaldas a la luz. Desde entonces, se conoce con el nombre de disco de Plácido (**figura 11**). Plácido fue el primero en fotografiar las reflexiones corneales de esta serie de anillos concéntricos. Finalmente, Gullstrand en 1896 desarrolló una valoración cuantitativa del fotoqueratoscopio.



Figura 11 - Retrato de Antonio Plácido da Costa (1848 -1916) junto al instrumento que desarrolló para valorar la curvatura corneal conocido como disco de Plácido.

Esta valoración se hace con referencia a la separación que existe entre los anillos proyectados respecto a los de referencia, de manera que cuando los anillos están más juntos existe mayor curvatura corneal y cuando están más separados estamos ante una superficie más plana.

Videoqueratoscopio:

En la actualidad y con el desarrollo de las técnicas de imagen, se utiliza para medir la morfología corneal un videoqueratoscopio conectado a un ordenador. Éste funciona proyectando un patrón conocido sobre la superficie corneal (disco de Placido) de manera que se captura la imagen generada sobre la primera superficie corneal. Ésta es procesada por el ordenador, mostrando los datos queratométricos de toda la superficie corneal en una serie de mapas siguiendo una escala de color desarrollada por la Universidad de Lousiana que establece:

- Colores fríos violetas y azules para curvaturas planas y elevaciones por debajo de la esfera de referencia.
- Verdes y amarillos para curvaturas medias y elevaciones iguales a esferas de referencia.
- Colores cálidos naranjas y rojos para curvaturas altas y valores de elevación por encima de la esfera de referencia.

Existen dos opciones disponibles comercialmente de videoqueratoscopio en función del tamaño del disco de Placido utilizado (**figura 12**):

1. Disco de Placido de gran diámetro: Este sistema es menos sensible al desalineamiento debido a que trabaja con una distancia grande respecto del ojo, pero en cambio se pueden perder puntos de información de medida por la configuración facial del paciente al hacer sombra la nariz y las pestañas.
2. Disco de Placido de diámetro pequeño o de cono: Este sistema trabaja con distancias muy cercanas al ojo y es más dependiente del alineamiento y desenfoco pero no se pierde información por los reflejos de la nariz y pestañas.

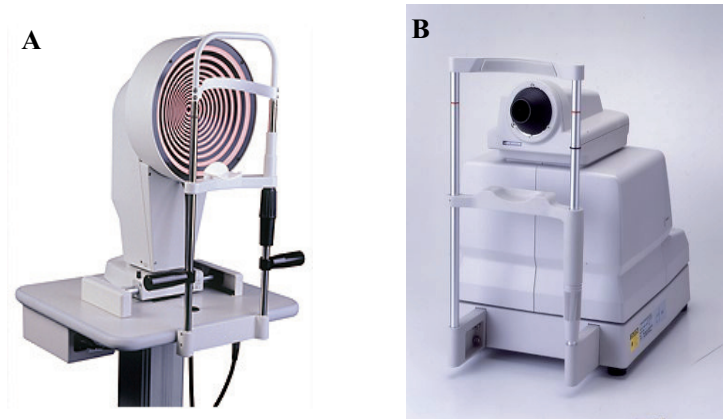


Figura 12 – **A**, Topógrafos de disco de Placido de diámetro grande. **B**, Topógrafos de disco de Placido de diámetro pequeño.

Alguno de los errores que un clínico puede cometer a la hora de usar un videokeratoscopio con disco de Placido son errores de enfoque y alineamiento del sistema con el ojo examinado, lo que puede inducir niveles erróneos de astigmatismo. También se puede incurrir en el error de una mala localización del centro de los anillos más centrales, lo que provocará una pérdida de precisión de medida sobre la periferia de la córnea. De esta forma, se puede concluir que para tener una mayor exactitud de las medidas obtenidas con estos dispositivos es necesario un buen centrado, alineamiento y enfoque por parte del examinador. Otro de los aspectos críticos a tener en cuenta para obtener una buena calidad de la medida es que se precisa de una buena calidad de la película lagrimal. Cuando ésta es de mala calidad y se producen roturas en la distribución de la lágrima, aparecerán artefactos sobre la medida y se apreciará sobre los mapas de representación áreas falsamente irregulares. También se precisa de una buena colaboración de la persona examinada, de manera que para obtener una buena cobertura de la superficie corneal a medir se precisa de una buena apertura palpebral del ojo a examinar. En cuanto al diseño, la limitación de estos sistemas de videoqueratoscopios basados en disco de Placido es la utilización de algoritmos específicos de aproximación, los cuales no son capaces de representar la geometría de la córnea de una forma apropiada cuando hay niveles altos de irregularidad^{40,41}. Se pueden llegar a cometer errores de hasta 4 D en córneas muy curvas o muy planas, como es en el caso de queratocono, en la zona de transición de una ablación con láser excímer, tras una

queratoplastia penetrante, o en el caso de una isla central tras cirugía refractiva con láser excímer.

Todos los sistemas de medida comentados con anterioridad están basados en la reflexión de la luz sobre la córnea para su análisis, de manera que observando como varía la imagen especular sobre la córnea podemos deducir cuál sería su curvatura. En la actualidad se han desarrollado nuevos sistemas basados en otros principios, como son los topógrafos que utilizan la proyección de un patrón de luz sobre la córnea para conocer su morfología. Algunos de estos dispositivos son:

- Sistemas basados en deflectometría de Moiré: utilizan el principio de Moiré para lo cual se necesitan 2 redes de frecuencia conocida, en la que una de ellas es deformada al proyectarse sobre la córnea e interactúa con otra de referencia, formando un patrón de Moiré. En estos topógrafos, la altura de un punto en la córnea es proporcional al número de franjas y la frecuencia de la red utilizada.
- Sistemas basados en la proyección de una hendidura de luz. Dentro de este grupo, los sistemas desarrollados dependen del tipo de sistema de proyección utilizado. Los sistemas disponibles comercialmente en el mercados son:

- a) El sistema **ORBSCAN** desarrollado por la empresa Orbtex para Bausch & Lomb. Utiliza el principio de proyección de una hendidura de luz, la cual realiza un barrido vertical de limbo a limbo (**Figura 13**). Durante este escaneado se capturan 40 imágenes de la córnea, cuya información se combina con la obtenida de la imagen especular de un disco de Placido proyectado simultáneamente. Con toda esta información, el sistema proporciona diferentes mapas de la superficie corneal anterior, posterior y paquimétrico. Éste fue el primer dispositivo comercial que valoraba la superficie corneal posterior de una manera no invasiva y rápida. Algunos mapas como el paquimétrico o el de elevación de la superficie posterior han dado pie a multitud de estudios para la detección de alteraciones corneales, como es el caso de la patología ectásica. Una de las limitaciones de este dispositivo es que precisa de mucho tiempo para la adquisición de la medida, pudiendo interferir la existencia de una

relativamente débil estabilidad lagrimal. A su vez, existen controversias entre distintos autores en cuanto a la fiabilidad de las medidas realizadas por este dispositivo de la superficie posterior de la cornea, así como en cuanto a la limitada repetibilidad de las mismas⁴²⁻⁴⁴.

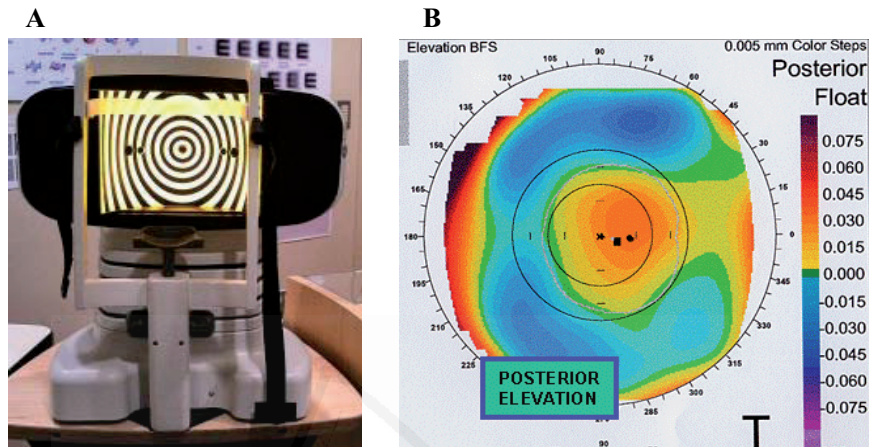


Figura 13- A, Topógrafo Orbscan . B, Mapa de elevación de la superficie posterior corneal.

- b) Sistemas basados en captura de la imagen de la proyección de una hendidura mediante una cámara de Scheimpflug. La cámara de Scheimpflug fue diseñada por el militar Theodor Scheimplung en 1904. Theodor estaba especializado en la fotografía aérea. Una parte importante de su trabajo se centró en mejorar la profundidad de foco en las fotografías que realizaba desde el aire postulando el siguiente principio que lleva su nombre: una cámara de gran formato consigue la máxima profundidad de campo en el plano del objeto cuando las prolongaciones imaginarias de éste, el del objetivo y el de la imagen coinciden en un punto común (**figura 14**). Este principio se utiliza para determinar la posición de la cámara cuando el objeto ocupa un plano oblicuo a la cámara, lo que permite obtener la máxima nitidez⁴⁵.

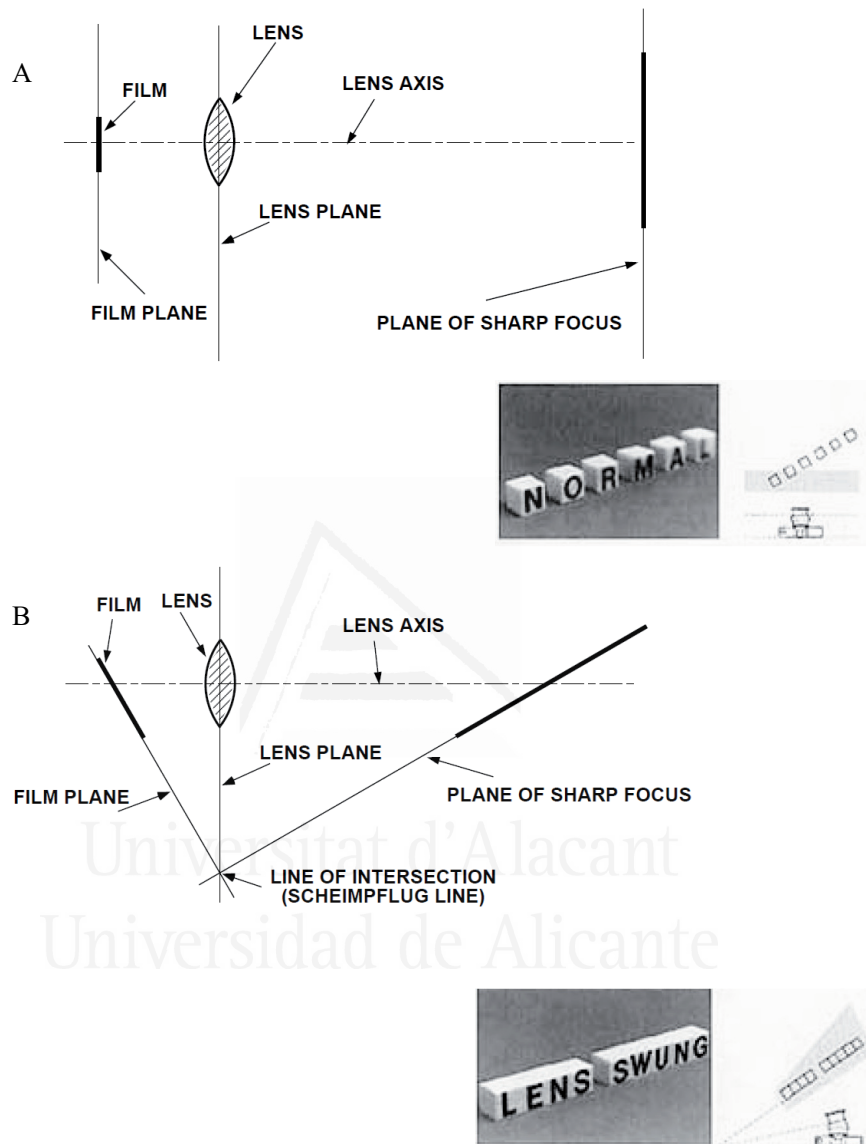


Figura 14- A, Esquema de un sistema fotográfico estándar. B, Esquema de un sistema fotográfico Scheimpflug.

b.1- **El sistema Pentacam** (Oculus Inc. USA) contiene una cámara rotatoria tipo Scheimpflug que permite crear una composición precisa y tridimensional del segmento anterior desde la superficie anterior de la córnea hasta la parte posterior del cristalino, incluyendo la córnea central (**figura 15**). Todo esto se realiza mediante un proceso de medición no invasivo que en apenas dos segundos captura 50 imágenes individuales de hendidura durante una rotación alrededor del ojo de 0° a 180°. El sistema evalúa 500 puntos de medida para cada imagen de hendidura, sumando un total de 25000 puntos de elevación que crean una imagen tridimensional precisa del segmento anterior. El dispositivo tiene dos cámaras, una en el centro para controlar la fijación y una montada en una rueda que gira para capturar las imágenes de hendidura. Con la información obtenida durante el proceso de medida, se generan informes anatómicos detallados de la cámara anterior (volumen, ángulo, profundidad), así como sobre la densitometría del cristalino, topografía corneal anterior y posterior, aberrometría para cada superficie de la córnea y paquimetría. Algunas de las ventajas que aporta este dispositivo son:

- Una alta resolución de análisis de toda la córnea, incluido el área central. Esto último no es posible con los topógrafos basados en disco de Placido, en donde el primer anillo es oscuro y la información del centro de la córnea es estimada por extrapolación.
- Permite la medición con precisión encórneas con importantes irregularidades sobre la superficie, como ocurre en el queratocono
- Permite medir de manera repetible y reproducible la cara anterior y posterior de la córnea. En cuanto a la cara posterior de la córnea, se ha demostrado que el uso de la cámara de Scheimpflug rotatoria proporciona medidas más repetibles que el sistema Orbscan de barrido de hendidura⁴⁶. Permite calcular la paquimetría de la córnea de limbo a limbo.

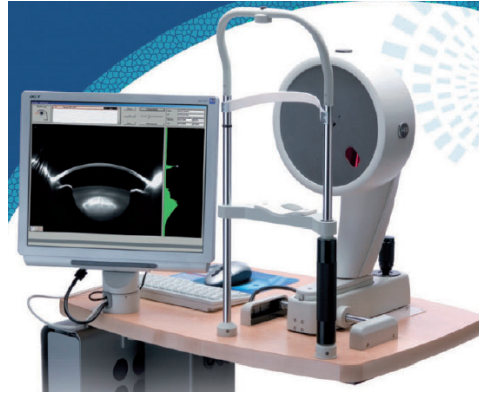


Figura 15- Sistema Pentacam que utiliza la cámara Scheimpflug rotatoria.

b.2 **El Sistema Galilei** es un dispositivo montado con doble cámara de Scheimpflug combinado con un disco de Plácido (**figura 16**). Este sistema recoge en un único examen los beneficios de ambos dispositivos. Recoge con ambas cámaras unos 122.000 puntos de información de la córnea. Los dispositivos de tipo Scheimpflug con una única cámara rotatoria son bastante precisos a la hora de medir los valores de paquimetría en el centro de la córnea, pero conforme nos desplazamos hacia la periferia, el desalineamiento involuntario del dispositivo hace perder precisión sobre el verdadero valor paquimétrico, pudiendo llegar este error a ser de unas 20 o 30 μm . El sistema Galilei, al utilizar una doble cámara Scheimpflug, promedia este error de desalineamiento entre ambas cámaras en la periferia, reduciendo, por tanto, esta pérdida indeseada de precisión a la hora de valorar el grosor corneal de los puntos más alejados del centro.⁴⁷ (**figura 17**).

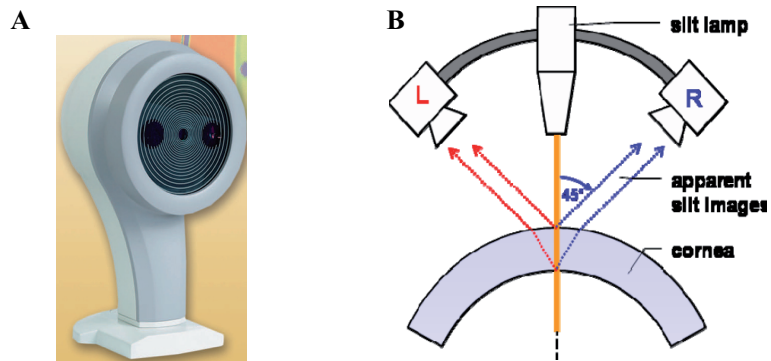


Figura 16- A. Sistema Galilei. B. Esquema del dispositivo Galilei con doble cámara de Scheimpflug.

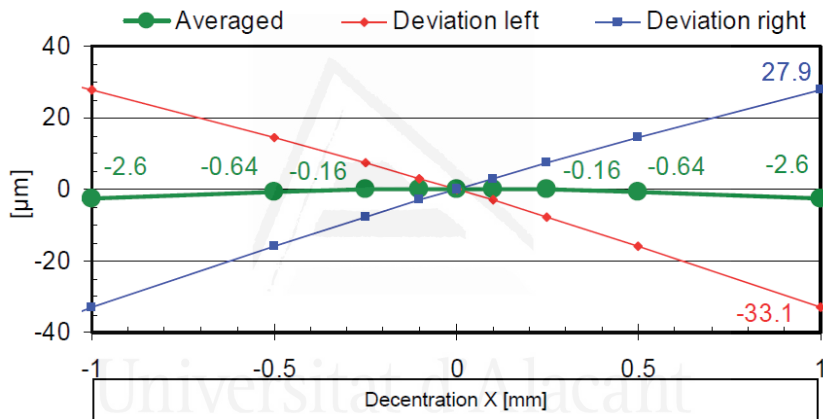


Figura 17- En el gráfico se simula el error aparente cometido, al medir el grosor de una córnea esférica de $500\mu\text{m}$ con un descentramiento desde el vértex de ± 1 mm. La línea roja y azul representan la desviación del grosor respecto al verdadero valor para cada una de las cámaras de Scheimpflug en el dispositivo Galilei. La línea verde representa el promedio del error cometido reduciéndose éste unas 10 veces con el descentramiento (Robetrs CJ and Züger BJ, 2006).

b.3 **El Sistema Sirius** es un topógrafo que combina 1 cámara de Scheimpflug rotatoria con disco de Plácido (**figura 18**). En tan sólo 1-2 segundos captura 25 secciones realizadas con la cámara Scheimpflug y la imagen de 22 anillos de un disco de Plácido proyectado. Este sistema es capaz de medir un total de 35.632 puntos de la superficie anterior de la córnea y 30.000 de la superficie corneal posterior en modo de alta

resolución. A su vez, el sistema analiza un total de 100.000 puntos del segmento ocular anterior.

Al igual que los otros dispositivos mencionados anteriormente, el topógrafo Sirius proporciona diferentes mapas de ambas superficies corneales, mapas paquimétricos, datos descriptivos del segmento ocular anterior, así como diferentes índices resumen para seguimiento y valoración clínico de las topografías. Este dispositivo ha demostrado una buena consistencia para la toma de las medidas de la cara anterior, cara posterior, paquimetría corneal y profundidad de la cámara anterior tanto para ojos normales como para ojos con queratocono⁵⁰⁻⁵².

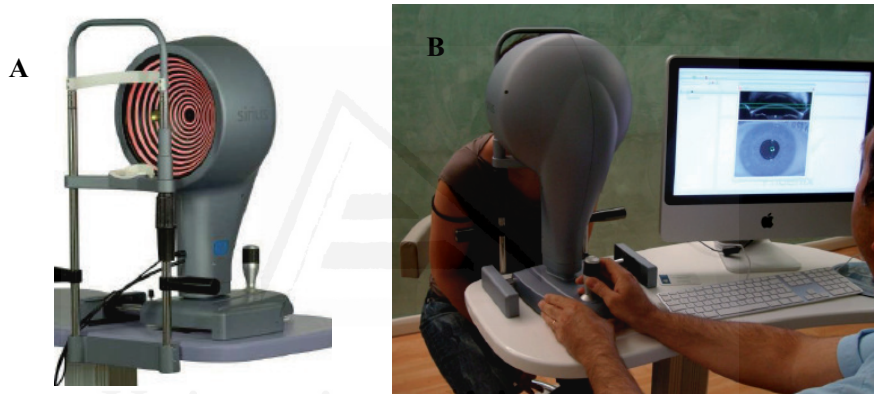


Figura 18- A. Dispositivo Sirius. B. Modo de adquisición de una medida.

Estos 3 sistemas, Pentacam, Galilei y Sirius, los cuales utilizan en sus medidas una cámara Scheimpflug, ofrecen medidas repetibles de curvatura corneal y de otras medidas anatómicas del segmento anterior. Sin embargo, el grado de concordancia entre las medidas que ofrece cada uno de estos dispositivos es cuestionable⁵³⁻⁵⁵. Uno de los principales inconvenientes que posee este tipo de dispositivos con cámara de Scheimpflug rotatoria es el tiempo que precisan para la rotación y adquisición de las medidas, de manera que la precisión de la medida se puede ver afectada por la estabilidad de la película lagrimal durante el periodo de adquisición.

En resumen, diferentes tecnologías mínimamente invasivas se han ido desarrollando para medir la curvatura y geometría de ambas superficies así como la anatomía de la

córnea. La incorporación de un mayor número de puntos de medida de la córnea conforme se desarrollan nuevos y avanzados dispositivos de medida está ayudando a un mejor conocimiento de la estructura corneal y a una adecuada caracterización desde un punto de vista analítico. En todos los topógrafos descritos con anterioridad juegan un papel importante la rapidez de adquisición de la medida, así como la estabilidad de la película lagrimal durante la adquisición para tener una óptima precisión de los resultados.

1.2.2 - CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL QUERATOCONO.

El adelgazamiento progresivo que sufre la córnea en el queratocono provoca cambios morfológicos característicos como son la protusión de la córnea en forma de cono y la presencia de astigmatismo irregular. Estos cambios siguen un patrón característico que es más definido conforme el grado de severidad del queratocono es mayor. En múltiples estudios, se ha utilizado la videoqueratoscopia computerizada para caracterizar los patrones topográficos típicos del queratocono^{15,17,18,56,57}. Uno de los aspectos morfológicos que más resaltan en la patología del queratocono es un encurvamiento focal de la superficie anterior de la córnea. Valores de queratometría de 46 dioptrías o superiores debe poner en alerta al clínico para descartar que pueda estar ante una cornea con queratocono⁵⁸. La posición más frecuente en la que se localiza el aumento de la curvatura anterior es en la periferia media tanto en el cuadrante inferior-nasal como inferior-temporal. La localización de esta protrusión en el área central de la córnea es menos frecuente y en la media periferia superior es excepcional^{19,20}. Wilson SE et al⁵⁷ valoraron las localizaciones más frecuentes de la ectasia corneal sobre una muestra de pacientes con queratocono y encontraron que en el 72% de los casos esta localización era en la media periferia y en cerca del 25% de los casos la localización era central. Este aumento de la curvatura en el queratocono no sólo se produce en la superficie anterior de la córnea sino que la debilidad estructural afecta a toda la córnea, alterando también la morfología de la superficie corneal posterior, la cual sufre un aumento de su curvatura en comparación con una córnea normal, incluso en estadios incipientes⁷². Diferentes estudios han valorado la curvatura y elevación de esta superficie posterior de la córnea en ojos con queratocono con el objetivo de cuantificar este aumento de curvatura y valorar si estos cambios pueden ser utilizados para el diagnóstico precoz del queratocono. En el estudio realizado por Schlegel et al⁷³ se

obtienen valores de curvatura promedio para la cara posterior de la córnea sobre una población con diagnóstico de sospecha de queratocono de 6.20 ± 0.34 mm. Tomidokoro et al⁷⁴ utilizó las series armónicas de Fourier para encontrar descriptores de la superficie corneal posterior sobre una población con queratocono y reportaron valores de poder dióptrico de esta superficie posterior de -8.08 ± 1.11 D en el subgrupo de queratoconos clínicos y de -6.90 ± 0.78 D en el subgrupo diagnosticado de sospecha de queratocono.

El astigmatismo corneal también es diferente en los pacientes con queratocono. Los topógrafos representan el astigmatismo de la córnea en forma de una pajarita que suele ser bastante simétrica en el caso de una córnea sana. Sin embargo, en el caso de una córnea con queratocono, es frecuente encontrar en la topografía corneal una asimetría en la pajarita del astigmatismo, encontrándose valores más curvos en el hemimeridiano inferior que en el hemimeridiano superior. Además, es frecuente encontrar una cierta angulación diagonal entre los hemimeridianos inferior y superior, cosa que no ocurre con el astigmatismo regular de una córnea sana en donde esta angulación no existe⁵⁹. En la **figura 19** se ilustra de manera esquemática la asimetría y angulación típica que se observa entre los hemimeridianos inferior y superior de una topografía corneal anterior de un queratocono.

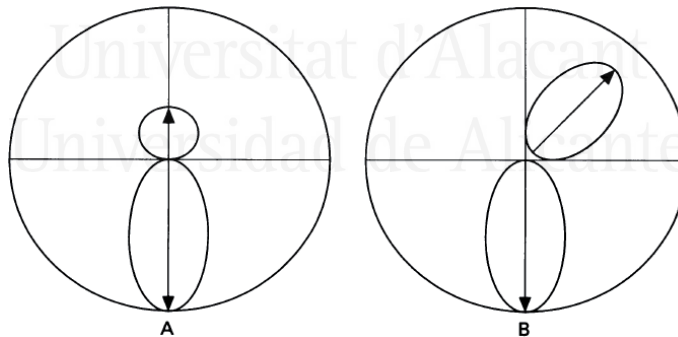


Figura 19- A. Patrón de astigmatismo topográfico con asimetría inferior-superior con respecto al eje horizontal. B. Patrón de astigmatismo topográfico con angulación entre hemimeridianos con respecto al eje vertical. (Rabinowitz YS et al 1996⁵⁹).

Los topógrafos utilizan diferentes mapas para representar las medidas realizadas sobre la superficie de la córnea. Los mapas que mejor representan los cambios de curvatura locales en una topografía corneal son el mapa tangencial o instantáneo junto

con el mapa de elevación^{60,61}. El mapa instantáneo determina con mayor exactitud la curvatura periférica de la córnea. Esto se debe a que el valor de la pendiente en cada punto de medida obtenido es transformado por el software del topógrafo en radio de curvatura mediante un algoritmo matemático, en donde el centro de curvatura corresponde a la esfera que mejor ajusta a la curvatura focal, sin condicionar que este centro de curvatura se encuentre sobre el eje axial del ojo. Ésto hace que el mapa instantáneo o tangencial sea idóneo para monitorizar la forma de la córnea cónica. A la hora de evaluar un mapa topográfico, otro aspecto importante además del tipo de mapa que se utilice es la escala en la que se representan los resultados obtenidos. Se han realizado diferentes estudios para valorar cuál debe ser el mejor escalado de valores de curvatura corneal para obtener la máxima información desde un punto de vista clínico. En el estudio de Smolek et al⁶² sobre una población de ojos normales, el valor de la desviación estándar de la curvatura central fue de 1.59 D y concluyen por tanto que un escalado en pasos de 1.50 D en los mapas de curvatura puede ser adecuado. En la misma línea, el trabajo de Wilson et al⁶³ en 2002 concluye que utilizar un escalado en pasos de 1.50 D para representar los valores de curvatura en un mapa de topografía corneal es clínicamente sensible para representar las características tanto en córneas normales, patológicas así como en córneas alteradas por algún tipo de cirugía.

Otro aspecto diferenciador desde un punto de vista morfológico en el queratocono es un aumento de la asfericidad (Q) hacia valores más negativos en ambas superficies corneales. Esta caracterización geométrica indica que en el queratocono hay un mayor prolatismo tanto en la superficie anterior como en la posterior. En el estudio realizado por Savini et al⁶⁴ utilizando un topógrafo que combina la cámara de Scheimpflug con disco de Plácido se reportan valores de Q en el subgrupo de queratocono para un área corneal de 8 mm de -0.84 para la superficie anterior y de -1.10 para la superficie posterior. En el estudio de Piñero et al³⁴ utilizando un dispositivo basado en una cámara Scheimpflug rotatoria y sobre una misma área de análisis de 8 mm, se obtuvieron valores de asfericidad (Q) para la superficie anterior que variaban desde -0.65 a -1.18, dependiendo del grado de queratocono según la clasificación de Amsler-Krumeich, y para la superficie posterior desde -0.66 a -1.17. Por tanto, los valores de asfericidad que describen la geometría del queratocono son los de una elipse más prolata que la de una córnea normal, no sólo en la cara anterior sino también en la cara posterior de la córnea.

De esta manera, en el queratocono la curvatura en el centro será mayor que en la periferia, de manera que la tendencia es hacia la geometría de una parábola más que hacia una elipse prolata. Además, estos valores de asfericidad son mayores conforme aumenta el grado de severidad de la enfermedad del queratocono. Sin embargo, cuanto más periférico sea el cono, puede ocurrir que la asfericidad en los 4.5 mm centrales que mide el topógrafo sea normal o incluso sea un valor de Q positivo (elipse oblata). La asfericidad es un valor en relación con la posición del ápex del cono y el topógrafo utiliza la curvatura en el área central de la córnea como punto de partida para calcular la geometría corneal (Q). Al ser diferentes la esfera de referencia entre el área central de la córnea y el ápex del cono, los valores de asfericidad pueden llegar a ser poco realistas.

Los nuevos dispositivos de medida, como son los sistemas basados en la cámara Scheimpflug, la tomografía óptica de coherencia o la ultrasonografía de alta frecuencia, han permitido obtener mapas de paquimetría o espesores en la práctica clínica punto a punto en toda la córnea. Este desarrollo ha sido relevante para medir y valorar la evolución de la ectasia corneal o adelgazamiento progresivo que se produce en las córneas con queratocono. Estos mapas han demostrado diferencias significativas de espesor tanto en el centro de la córnea como en la zona de mínimo espesor corneal entre los diferentes grados de severidad en el queratocono^{65,66}. Algunos estudios han valorado como varía el perfil paquimétrico desde el centro hacia la periferia para diferentes diámetros corneales, observando que este cambio es más abrupto en el caso de queratocono que en córneas normales^{67,68}. Por otro lado, la ultrasonografía de alta frecuencia ha permitido obtener mapas de espesores en 3 dimensiones con una precisión de 1 μm de cada una de las capas de la córnea. Una de las aplicaciones que aporta la ultrasonografía de alta frecuencia es que puede realizar un mapa paquimétrico por capas y esto se ha utilizado para caracterizar los perfiles de espesor epitelial y estromal que pueden ser útiles en el diagnóstico precoz del queratocono. En un estudio con 110 ojos normales, Reinstein et al⁶⁹ encontraron que el epitelio de una córnea normal no era una capa de espesor homogénea, tal y como se había considerado previamente, sino que seguía un patrón característico, siendo el espesor epitelial más grueso en el área inferior y temporal que en las zonas superior y nasal. Posteriormente, al realizar el mismo estudio sobre una muestra de 40 ojos con queratocono, se observó como el epitelio se adelgazaba o incrementaba su grosor para intentar compensar el encurvamiento estromal. Tanto los valores de epitelio adelgazado como del engrosado en el caso de

queratocono estaban fuera de los rangos de normalidad, dando lugar a un mapa de la paquimetría epitelial con un patrón anular o de rosquilla característico, el cual puede ser utilizado para el diagnóstico de queratocono⁷⁰.

Los sistemas de medida corneal basados en la tecnología de cámara Scheimpflug han permitido estudiar nuevos parámetros al realizar diferentes secciones sobre el tejido corneal, como es el volumen corneal. De esta manera, se han podido establecer comparaciones entre el volumen que existe entre una córnea sana y una córnea con queratocono. En el estudio de Ambrosio et al⁶⁷, las córneas con queratocono presentaban un volumen inferior en $0,943 \text{ mm}^3$ respecto al de una córnea normal. Otros autores también han encontrado diferencias significativas de volumen entre los distintos grados de severidad del queratocono⁶⁶.

En resumen se puede concluir que la morfología corneal en el caso de la patología ectásica del queratocono tiene una superficie corneal anterior y posterior más curvada que la de una córnea sana y su geometría es más prolata o incluso paraboloide sobre todo en los estadios más avanzados. Además son corneas más delgadas y con menos volumen sobre todo en área central y paracentral de manera que se observa un incremento más abrupto de los valores de paquimetría y de volumen desde el punto más delgado hacia la periferia⁶⁷.

Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

1.2.3-ÍNDICES Y DESCRIPTORES TOPOGRÁFICOS CORNEALES.

Los sistemas topográficos han generado índices para valorar la irregularidad en las superficies corneales. Diferentes estudios han validado estos índices, buscando valores de corte para discriminar entre córneas normales y córneas con queratocono. Algunos de los índices más utilizados son:

1. Valores de potencia/curvatura corneal:

- a. **SimK** (Queratometría simulada): Informa sobre el poder dióptrico del meridiano más plano y más curvo. Se expresa como K1 y K2 y la diferencia entre ambos es el astigmatismo corneal. Se calcula entre los anillos intermedios del 3 al 9, que corresponde a la zona útil del topógrafo. En el caso del topógrafo Tomey, el Simk se obtiene de los anillos 8, 9 y 10. En el estudio de Smolek y Klyce⁷⁴ en 1997 se encontró un valor de SimK promedio de 43.53 ± 1.02 D en el grupo de córneas normales y se estableció como valor de corte para el queratocono dos veces el valor de la desviación estándar del grupo control. Por lo tanto, un valor medio Sim K > 45.57 D debía hacer sospechar de un posible queratocono. Este parámetro por si sólo no tiene mucha sensibilidad para el diagnóstico de queratocono.
 - b. **K central**. En el caso del topógrafo Tomey, es el promedio de la potencia de los anillos 2, 3 y 4. En el software se establece la clasificación⁷⁵ siguiente: valores de normalidad son aquellos valores inferiores a 47,2 D, valores entre 47,2 y 48,7 D son para sospecha de queratocono y valores mayores a 48,7 D son de queratocono clínico.
2. **SAI** (Surface Asymmetry Index): Es el valor promedio de la diferencia entre puntos situados a 180 grados medidos sobre 128 meridianos equidistantes. Una superficie radialmente simétrica tendrá un valor de cero y este valor irá aumentando conforme el grado de asimetría sea mayor⁷⁶.
 3. **CIM** (Corneal Irregularity Measurement): Es un valor numérico que representa el grado de irregularidad presente en la superficie corneal. Este indicador cuantifica la desviación estándar entre la córnea a medir y la superficie tórica de referencia. Por tanto, es una forma de valorar el astigmatismo irregular de la córnea. Conforme el

valor de este índice es mayor, más probabilidad existe de que la córnea sufra alguna anomalía morfológica. Los valores del CIM se clasifican de la siguiente manera⁷⁷: córnea sana o normal, los valores de CIM van desde 0,03 a 0,68 μm , sospechoso o en el límite de la normalidad desde 0,69 a 1,00 μm y patológico o fuera de lo normal desde 1,10 a 5,00 μm .

4. **SRI** (Surface Regularity Index). Fue descrito por Wilson y Klyce⁷⁹ en 1991. Es un índice que cuantifica la regularidad central de la córnea en un diámetro de 4,5 mm. Para su cálculo cuantifica las diferencias en gradiente de potencias entre sucesivos pares de anillos en 256 meridianos equidistantes. Este indicador al medir el área central de la córnea, correlaciona bien con el valor de la agudeza visual ($p=0,80$, $P < 0,001$) asumiendo la córnea como si fuera el único factor limitante para visión. Una cornea normal o sana presenta valores para SRI inferiores a 0,56 y si fuera perfectamente regular sería de 0.
5. **I-S** (Asimetría supero-inferior): fue desarrollado por Rabinowitz y Mc Donnell⁵⁶ en 1989. Se define como la diferencia en potencia entre cinco puntos del hemisferio inferior y cinco puntos del hemisferio superior situados a 3 mm del vértice corneal, los cuales se hallan separados entre sí en intervalos de 30°. Este indicador de asimetría entre los dos hemisferios superior e inferior permite clasificar la córnea como normal, sospecha de queratocono o queratocono clínico. Los valores I-S entre 1,4 y 1,8 D se han establecido como punto de corte para la sospecha de queratocono y valores de I-S $> 1,8$ D como punto de corte para el queratocono clínico⁷⁹.

Sistemas de detección multivariante:

1. **Índice de Rabinowitz y Mc Donnell** : Estos autores publicaron uno de los primeros índices para la detección del queratocono. Para su cálculo utilizan el valor I-S, el valor K central y la diferencia de K central entre ambos ojos de manera que este indicador interrelaciona tanto los valores de curvatura centrales como de asimetría infero-superior para la detección tanto de los queratoconos centrales como los periféricos.⁵⁶ Sin embargo, este indicador no es capaz de cuantificar la cantidad de astigmatismo irregular asociada a la patología del queratocono. El test de Rabinowitz–Mc Donnell modificado utiliza sólo los dos primeros indicadores de manera que los valores de corte para la detección del queratocono son $K \text{ central} \geq 47,2$ D y $I-S > 1,4$ D (sensibilidad del 96% y especificidad del 85%).^{74, 80,81}

2. **Índice KISA%:** El índice KISA fue desarrollado por Rabinowitz con el objetivo de ser una herramienta para el diagnóstico del queratocono y para cuantificar las características topográficas del mismo⁸¹. Se obtiene del producto de varios índices: K central (valor dióptrico de curvatura central), el índice I-S (asimetría inferior-superior), el valor AST (grado de astigmatismo regular de la córnea siendo su valor la diferencia entre SimK1 y SimK2), y el índice SRAX (astigmatismo irregular cuantificando grado de angulación o no ortogonalidad en la toricidad corneal como se esquematiza en la **figura 19**). La interrelación de todos estos parámetros se expresa en la siguiente fórmula que permite el cálculo del índice KISA:

$$KISA = \frac{K * (I - S) * (AST) * (SRAX)}{300} * 100$$

Ecuación 3: expresión matemática que permite calcular el índice topográfico multivariante KISA .

Los valores de este indicador diagnostican la presencia de un queratocono clínico con una alta sensibilidad y especificidad cuando $KISA \geq 100\%$.⁸¹

3. **Índice KPI (Keratoconus Prediction Index):** este índice se calcula con la combinación de 7 parámetros topográficos que caracterizan la superficie corneal anterior que son: SimK (queratometría simulada), DSI (Differential Sector Index), OSI (Opposite Sector Index), CSI (Centre-Surround Index), SAI (Surface Asymmetry Index), IAI (Irregular Astigmatism Index) y AA (Analyzed Area). Los valores de KPI por encima de 0,38 se pueden considerar como patológicos con una sensibilidad del 86% y una especificidad del 100%.⁷⁴

ÍNDICE	DESCRIPCIÓN
DSI (Differential Sector Index)	Diferencia de potencia media entre sectores de 45 ° con la mayor y menor potencia.
OSI (Opposite Sector Index)	Diferencia de potencia media entre sectores de 45° opuestos
CSI (Centre-Surround Index)	Cuantifica la diferencia en potencia media entre la zona central (3 mm) y un anillo medio –periférico (3-6 mm)
IAI (Irregular Astigmatism Index)	Es una medida de las variaciones dióptricas a lo largo de cada semimeridiano, normalizada por la potencia media de la córnea y el número de puntos medios.
AA (Analysed Area)	Razón del área de datos interpolados por el área circunscrita por el anillo más periférico.
SAI (Surface Asymmetry Index)	Como se ha definido en páginas anteriores, se calcula como el promedio de la diferencia entre puntos situados a 180 grados medidos sobre 128 meridianos equidistantes.

Tabla 2- Descripción de los índices topográficos que se utilizan para el cálculo de índice KPI.

$$KPI = 0,30 + 0,01(-41,23 - 0,15 * DSI + 1,18 * OSI + 1,49 * CSI + 4,13 * SAI - 0,60 * SimK1 + 1,08 * SimK2 - 3,74 * IAI + 0,10 * AA)$$

Ecuación 4: expresión matemática que permite calcular el índice topográfico multivariante KPI .

- 4. Índice KCI** (o método Klyce-Maeda): Este indicador fue desarrollado para la detección del queratocono y discriminar mejor lo que eran ectasias corneales centrales de las periféricas. Para su cálculo se utiliza un sistema experto con un diagrama de flujo de tipo árbol de decisión binaria, en donde se combinan varios índices (DSI, OSI, CSI, SimK2) para la toma de decisión binaria del sistema junto

con el KPI. La sensibilidad de este indicador es del 89%, con una especificidad del 99%⁸⁰. El valor para un ojo normal del KCI será del 0% y para valores por encima de cero indica el porcentaje de similitud con un patrón de queratocono.

5. **KSI (Keratoconus Severity Index):** también se conoce como red neuronal Klyce-Smolek. Este sistema se diseñó para clasificar el grado de severidad del queratocono.^{74,75} Para obtener este indicador se necesitan 10 índices diferentes obtenidos del topógrafo TMS-1. Un valor $KSI < 15\%$ se considera normal, valores entre el 15% y el 30% como sospecha de queratocono y por encima se considera queratocono clínico, catalogando éste en tres niveles de severidad diferentes (leve, moderado y avanzado).

6. **PathFinder Corneal Analysis:** Es un software incorporado al topógrafo Humphrey Atlas que permite la detección de irregularidades topográficas, clasificándolas como queratocono, queratocono subclínico así como moldeo por lentes de contacto. Utiliza tres índices diferentes de manera que uno de ellos valora cuantitativamente la irregularidad corneal (CIM), otro la asfericidad (SF o factor de forma) y el último valora la curvatura de la córnea (TKM o queratometría tórica media)^{77,82}. En el caso de una córnea normal, los tres indicadores darán valores dentro de los límites normales. En el caso de moldeo por lentes de contacto, hay una distorsión corneal o también conocida como pseudoqueratocono en donde el CIM está fuera de los límites normales pero los otros dos indicadores se encuentran dentro de la normalidad. En el caso de un queratocono subclínico, los valores de curvatura central y asimetría inferior-superior hacen que tanto del CIM como el TKM se encuentren fuera de la normalidad mientras la asfericidad se mantiene normal o en el límite de la normalidad. Finalmente, en el caso de un queratocono, los tres indicadores se encuentran fuera de los límites de la normalidad.

Todos estos cambios de la morfología corneal en el queratocono, se traducen en un empobrecimiento de la calidad óptica de la córnea. Por tanto, otra manera de estudiar los cambios en estadios iniciales del queratocono, es valorando la calidad óptica de la superficie refractiva corneal, utilizando para ello el frente de onda corneal y cuantificando el grado de aberraciones de alto orden. Se ha reportado en diferentes

estudios que estas aberraciones de alto orden son más elevadas en el caso del queratocono que en córneas sanas⁸³⁻⁸⁶. La mayoría de los topógrafos corneales obtienen las aberraciones corneales mediante una expansión polinomial de Zernike. La exactitud de este método de ajuste mediante los polinomios de Zernike dependerá del balance entre el grado de irregularidad de la córnea estudiada, el área de análisis y el número de términos polinomiales empleados. Normalmente se utiliza un área de análisis de unos 6 mm de diámetro y en una córnea normal basta realizar la expansión de los polinomios hasta el cuarto orden radial para obtener un buen ajuste del frente de onda. Sin embargo, cuando se amplía el área de análisis o aumenta la irregularidad corneal, para obtener un buen ajuste de esta expansión de polinomios es necesario ampliar el número de órdenes radiales a utilizar⁸³. El interés de la aberrometría corneal en el diagnóstico del queratocono reside en la posibilidad de identificar valores de corte significativos para diferentes órdenes radiales y coeficientes de Zernike concretos, que permitan llevar a cabo un diagnóstico precoz. En diferentes estudios se reportan valores altos de aberraciones de alto orden, sobre todo del coeficiente de Zernike correspondiente al coma vertical y del error cuadrático medio (RMS, root mean square) de las aberraciones coma-like (3° y 5° orden radial) en pacientes con queratocono. En 2006, Alió et al⁸⁴ desarrollaron una clasificación de severidad para el queratocono combinando los datos habituales de curvatura y signos clínicos de la enfermedad que se utiliza en la clasificación de Amsler-Krumeich con los valores cuadráticos medios (RMS) de la agrupación de aberraciones coma-like (**tabla 3**). Otros estudios como el de Bühren et al⁸⁵ refieren valores de corte de aberraciones de alto orden (HOA) de la superficie corneal anterior para detectar el queratocono subclínico de ojos normales. Estos autores reportan un valor de RMS HOA > 0,555 μm para la detección del queratocono subclínico con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98,4%⁸⁵. La valoración de la aberrometría de la cara posterior corneal obtenida a partir de los topógrafos con tecnología Scheimpflug también ha demostrado ser de utilidad para la detección de estadios iniciales de la enfermedad del queratocono, aunque existe evidencia de que la aberrometría posterior, así como el perfil de espesor corneal que reportan algunos sistemas de medida no mejoran la capacidad de diagnóstico de la aberrometría de la superficie anterior en el caso del queratocono⁸⁶.

Estadio	RMS (μm)	Otros signos corneales
1	$1.50 < \text{Coma-like} \leq 2.50$	K central media $< 48\text{D}$ Ausencia de cicatrices.
2	$2.5 < \text{Coma-like} \leq 3.50$	$48\text{ D} < \text{K central media} \leq 53\text{ D}$ Espesor central mínimo $> 400\ \mu\text{m}$ Ausencia de cicatrices.
3	$3.50 < \text{Coma-like} \leq 4.50$	$53\text{ D} < \text{K central media} \leq 55\text{ D}$ $300\ \mu\text{m} < \text{Espesor central mínimo} \leq 400\ \mu\text{m}$ Ausencia de cicatrices.
4	$\text{Coma-like} \geq 4.50$	K central media $\geq 55\text{ D}$ Espesor central mínimo de $200\ \mu\text{m}$ Cicatrices corneales centrales.

Tabla 3- Grado de severidad de queratocono según clasificación descrita por Alió y Shabayek⁸⁴ basada en la aberración de la superficie anterior corneal coma-like como primer criterio de diagnóstico. Abreviaturas: K, queratometría; RMS, error cuadrático medio; μm , micrometro; D, dioptría

Todos estos índices son una herramienta muy útil para la detección del queratocono con los topógrafos corneales actuales y se deben tomar en términos de probabilidad. Estos valores de detección se deben contrastar en la práctica diaria con la experiencia clínica, así como complementar con otras pruebas que ayuden a clarificar el diagnóstico.

1.3-CLASIFICACIÓN DEL QUERATOCONO CLÍNICO

En la práctica clínica existen condiciones diferenciadas que se deben aclarar antes de enumerar las diferentes clasificaciones que se pueden utilizar para el queratocono. Estas condiciones son el queratocono clínico, el queratocono subclínico y el pseudoqueratocono.

Queratocono: Como se ha descrito con anterioridad, el queratocono es un término clínico que describe una condición de la córnea caracterizada por un adelgazamiento progresivo, lo que provoca una protusión de la cornea en forma de cono, asociada con procesos de cicatrización corneal^{15,16}. El diagnóstico del queratocono es clínico y, por tanto, está basado en la presencia de los signos clínicos de la enfermedad como son sombras en tijeras, reflejo en gota de aceite de Charleux, anillo de Fleischer, estrías de Vogt, adelgazamiento corneal y opacidades del estroma anterior. En estos casos, la topografía no hace más que confirmar el diagnóstico. En el caso del queratocono incipiente, no se detectan hallazgos biomicroscópicos durante la exploración pero si se observan reflejos en tijeras y el patrón topográfico es compatible con un queratocono.

Queratocono Subclínico, sospecha de queratocono: fue un término introducido por Amsler⁸⁷. En esta condición la córnea presenta un patrón topográfico anormal compatible con queratocono, en la que no se aprecia ningún signo clínico de la enfermedad ni existen otras causas que puedan explicar el patrón topográfico alterado (leucoma, traumatismo corneal antiguo, uso de lentes de contacto). La agudeza visual con corrección es normal y el diagnóstico se realiza mediante un análisis topográfico.

Pseudoqueratocono, esta denominación se emplea para referirse a la situación en la que se observan alteraciones topográficas que son compatibles con un queratocono clínico o subclínico pero con un origen diferente de la enfermedad queratocónica. En esta condición, el origen se puede deber a causas como el moldeo por lentes de contacto, traumatismo corneal, queratopatía punteada, cirugía corneal previa o una mala adquisición de la topografía. Cualquiera de estas condiciones pueden dar patrones topográficos similares a los de un queratocono y se han de tener en cuenta para hacer un buen diagnóstico diferencial.

La clasificación del queratocono clínico se puede realizar de varias maneras como se describe a continuación:

1. Clasificación morfológica:

Analizando la topografía corneal, se puede subdividir el queratocono de la siguiente manera según el tamaño y forma del cono⁸⁹:

Pezón: En la topografía corneal se observa un cono de pequeña extensión (5 mm), de forma redondeada y curvo, rodeado de un área mucho más plana. El ápex del cono suele encontrarse en la zona central o paracentral y con frecuencia tiende a desplazarse inferonasalmente.

Oval: En la topografía corneal el cono tiene una extensión algo mayor que el cono en forma de pezón (5 o 6 mm) y una forma más elipsoide. Con frecuencia tiende a desplazarse hacia el área inferotemporal.

Globo: En la topografía corneal, el cono afecta a la casi totalidad de la córnea con una extensión mayor de 6 mm. En estos casos existe un adelgazamiento corneal generalizado.

Esta clasificación sobre todo sirve para describir la extensión del cono, pero no ofrece ninguna información sobre la severidad de la enfermedad.

2. Clasificación queratométrica:

En el Collaborative Longitudinal Evolution of Keratoconus Study Baseline⁸⁸ (CLEK) se utilizó el valor de la queratometría del meridiano más curvo para clasificar el queratocono de la siguiente manera:

Queratocono <u>leve</u> :	K más curva < 45 D
Queratocono <u>Moderado</u> :	46 D < K más curva < 52 D
Queratocono <u>Avanzado</u> :	53 D < K más curva < 59 D
Queratocono <u>Grave</u> :	K más curva > 60 D

3. Clasificación de Amsler-Krumeich

Es una clasificación muy utilizada porque valora el grado de severidad del queratocono^{84,90}. Para esta clasificación se utiliza el defecto refractivo del paciente, los valores de curvatura del cono, los signos clínicos encontrados durante la exploración del paciente y los valores de paquimetría (**tabla 2**). Puede ocurrir que a la hora de clasificar un queratocono se solapen valores de diferentes estadios y en estos casos se debe clasificar al paciente en aquel grado que cumpla la mayor cantidad de criterios. También se debe considerar a la hora de clasificar un paciente según su refracción manifiesta que estos pacientes suelen tener fluctuaciones refractivas importantes debido a la multifocalidad corneal que genera el cono.

Estadio	Miopía y/o astigmatismo inducido	Lectura queratométrica central media	Paquimetría mínima	Otros signos corneales
1	Hasta -5 D	≤ 48 D		Ausencia de cicatrices y encurvamiento localizado excéntrico
2	Entre -5 y -8 D	≤ 53 D	> 400 μm	Ausencia de cicatrices
3	Entre -8 y -10 D	> 53	Entre 300 μm y 400 μm	Ausencia de cicatrices
4	Refracción no medible	> 55	≤ 200 μm	Cicatrices corneales centrales

Tabla 4- Grado de severidad de queratocono según clasificación Amsler-Krumeich. Abreviaturas: μm , micrómetro; D, dioptría.

4. Índice de severidad del queratocono (KSS, Keratoconus Severity Score)

El grupo de estudio CLEK ha desarrollado una nueva escala de graduación de severidad del queratocono⁹¹ basada en aspectos clásicos como los hallazgos biomicroscópicos típicos en queratocono (estrias de Vogt, anillo de Fleischer o grado de cicatrices corneales⁹²), aspectos de la morfología topográfica y además incluye dos índices topográficos fáciles de determinar, que son el ACP (potencia corneal central) y HORMSE (el valor cuadrático medio –RMS- de las aberraciones de alto orden del frente de onda de la superficie corneal anterior). Sin embargo, esta clasificación no contempla una característica muy típica de la patología del queratocono, como es la paquimetría. La clasificación se realiza siguiendo los criterios de la **tabla 5**:

Estadio	Topografía Corneal	Índices topográficos	Cicatrizción corneal	Signos biomicroscopicos de queratocono
0	Normal	ACP ≤ 47.75 D HORMSE ≤ 0.65 μm	Sin cicatrices	Ninguno
1	Atípica. Patrón axial: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Irregular ▪ Pajarita asimétrica ▪ Encurvamiento paracentral < 3 D que ACP 	ACP ≤ 48.00 D HORMSE ≤ 1 μm	Sin cicatrices	Ninguno
2	Sospechosa. Patrón axial: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Encurvamiento central. ▪ Encurvamiento inferior o superior. 	ACP ≤ 49.00 D $1 \mu\text{m} < \text{HORMSE} \leq 1.5$ μm	Sin cicatrices	Ninguno
3	Patrón axial compatible con queratocono	ACP ≤ 52.00 D $1.5 \mu\text{m} < \text{HORMSE} \leq 3.5$ μm	Sin cicatrices	Presentes
4	Patrón axial compatible con queratocono	ACP ≤ 56.00 D $3.5 \mu\text{m} < \text{HORMSE} \leq 5.75$ μm	Cicatrices $< \text{grado } 3.0$ escala CLEK ⁹²	Presentes
5	Patrón axial compatible con queratocono	ACP > 56.00 D HORMSE > 5.75 μm	Cicatrices $\geq \text{grado } 3.5$ escala CLEK ⁹¹	Presentes

Tabla 5- Clasificación de severidad del queratocono, según los criterios del Índice de severidad del queratocono (KSS, keratoconus severity score) del grupo de investigación Collaborative Longitudinal Evolution of Keratoconus Study Baseline (CLEK)⁹¹. Abreviaturas: D, dioptrías; μm , micrometros; ACP, potencia corneal central; HORMSE, valor cuadrático medio (RMS) de aberraciones de alto orden del frente de onda de la superficie corneal anterior:

5. Clasificación de severidad del queratocono según el nivel de limitación visual:

Desde un punto de vista visual, los pacientes con queratocono tienen su agudeza visual corregida con gafas deteriorada, de manera que cuanto más avanzado sea el grado de la enfermedad, peor es el rendimiento visual de estos pacientes. Siguiendo este criterio, Alio et al⁶⁶ proponen una nueva clasificación de los estadios de severidad de la enfermedad según la agudeza visual de lejos corregida (CDVA) en pacientes con diagnóstico de queratocono clínico (**tabla 6**). La diferencia entre los diferentes subgrupos clasificados según su limitación visual resultó ser estadísticamente significativa para los valores de queratometría media en los 3 mm centrales, astigmatismo interno y las aberraciones corneales de alto orden de la primera superficie corneal. Posteriormente, este mismo grupo de investigación utilizó esta clasificación de limitación visual para ver la eficacia terapéutica de los segmentos de anillo intraestromales (ICRS) en el tratamiento del queratocono⁹³. La conclusión a la que se llegó en este trabajo es que el subgrupo con un queratocono avanzado (peor valor de CDVA) ganaba 1 o varias líneas de visión tras el tratamiento. Sin embargo, en los estadios más incipientes de la enfermedad (grado I y II y, por tanto, mejor CDVA) la satisfacción tras la implantación de los ICRS en un porcentaje considerable de los pacientes no era buena porque a pesar de tener valores queratométricos más planos en los 3 mm centrales, un porcentaje de estos pacientes perdían 1 o varias líneas de visión tras implantar los ICRS.

Estadio	I	II	III	IV
CDVA	$CDVA \geq 0.9$	$0.9 > CDVA \geq 0.6$	$0.6 > CDVA \geq 0.4$	$0.4 > CDVA$

Tabla 6- Clasificación de severidad del queratocono según el nivel de limitación visual en pacientes con diagnóstico de queratocono clínico⁹². Abreviaturas: CDVA, agudeza visual de lejos con corrección en escala decimal.

En resumen, los métodos que actualmente se usan para la detección del queratocono se basan principalmente en medir la curvatura de la superficie anterior de la córnea así como de cuantificar el grado de irregularidad que ésta presenta mediante el uso de los diferentes indicadores que se han comentado con anterioridad. La utilización de las nuevas tecnologías diagnósticas han introducido el uso de variables morfológicas para la detección del queratocono que hasta ahora no se habían utilizado como son los mapas paquimétricos, los valores que describen la geometría de la superficie corneal posterior o incluso el volumen de la córnea. Sin embargo, uno de los ámbitos a los que menos atención se ha prestado es el potencial valor diagnóstico de la correlación entre la geometría de las dos superficies de la córnea en el caso de la patología del queratocono. Existe evidencia científica que corrobora la existencia de una correlación entre la curvatura de ambas caras de la córnea en casos no patológicos y se ha podido demostrar en una serie limitada de pacientes que la correlación entre las curvaturas anterior y posterior de la córnea se minimiza en presencia de patología ectásica^{35,34,65,72,94}. Por tanto, la finalidad de este estudio es la de cuantificar la existencia de correlación entre la geometría de ambas superficies corneales y su potencial valor diagnóstico para la detección de la patología corneal del queratocono.

CAPÍTULO 2



Hipótesis y Objetivos

2– HIPOTESIS Y OBJETIVO:

La hipótesis de trabajo de la presente tesis doctoral es la siguiente: *La caracterización de las relaciones entre los parámetros morfológicos de la superficie anterior y posterior de la córnea medidos con un sistema basado en la tecnología de cámara Scheimpflug, que proporciona medidas consistentes de dichos parámetros, puede ser una herramienta útil para el diagnóstico de la patología ectásica del queratocono.*

Los objetivos de trabajo a desarrollar para corroborar la hipótesis planteada son los siguientes:

- A. Valorar la consistencia de los distintos parámetros corneales medidos sobre ambas superficies, así como otros parámetros anatómicos del segmento ocular anterior, obtenidos con un topógrafo corneal que combina la tecnología de la cámara de Scheimpflug con el disco de Placido en córneas sanas y en córneas con queratocono clínico.
- B. Caracterizar las correlaciones de curvatura, astigmatismo y asfericidad que puedan existir entre ambas superficies corneales en córneas sanas, así como definir modelos de predicción de los datos de la cara posterior a partir de los de la cara anterior.
- C. Caracterizar las correlaciones de curvatura, astigmatismo y asfericidad que puedan existir entre ambas superficies corneales en córneas con queratocono clínico, así como definir modelos de predicción de los datos de la cara posterior a partir de los de la cara anterior.
- D. Validar si las relaciones morfológicas obtenidas entre los diferentes parámetros corneales en ambas superficies, así como las obtenidas con otros parámetros anatómicos oculares analizados, son útiles para el diagnóstico del queratocono clínico.

A continuación se detallan publicaciones incluidas en la presente tesis, en relación con cada uno de los objetivos propuestos alcanzar con anterioridad:

Objetivo A:

Intrasubject repeatability of corneal morphology measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. (J Cataract Refract Surg)⁵¹

Intrasubject repeatability in keratoconus-eye measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. (J Cataract Refract Surg)⁹⁵

Objetivo B:

Scheimpflug photography-based clinical characterization of the correlation of the corneal shape between the anterior and posterior corneal surfaces in the normal human eye. (J Cataract Refract Surg.)⁹⁶

Correlation of the corneal toricity between anterior and posterior corneal surfaces in the normal human eye. (Cornea)⁹⁷

Objetivo C:

Correlation of anterior and posterior corneal shape in keratoconus (Cornea)⁹⁸

Objetivo D:

Comparative analysis of the relationship between anterior and posterior corneal shape analyzed by Scheimpflug photography in normal and keratoconus eyes. (Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol)⁹⁹

CAPÍTULO 3



Material y Métodos

3– MATERIAL Y MÉTODOS:

3.1- Selección de pacientes:

En primer lugar, se ha incluido un grupo control con pacientes sin patología ocular alguna seleccionados aleatoriamente de la consulta de segmento anterior de Visum Cooperación (Alicante). En este primer grupo, se han incluido un total de 117 ojos sanos de 117 pacientes con un rango de edad de 7 a 80 años. Como criterio de exclusión se ha considerado la presencia de patología ocular o corneal, así como ojos que habían sido sometidos a cualquier procedimiento quirúrgico previo. El segundo grupo de estudio incluía un total de 61 ojos de 61 pacientes con un rango de edad de 14 a 64 años diagnosticados de queratocono clínico. Como criterio diagnóstico de queratocono en este segundo grupo se ha utilizado el criterio de Rabinowitz, que considera la presencia en la topografía corneal de un encurvamiento localizado y/o la presencia de una pajarita topográfica asimétrica con o sin angulación entre meridianos principales, así como al menos la presencia de un signo biomicroscópico de queratocono (adelgazamiento estromal, anillo de Fleischer, estrias de Vogt, cicatrices corneales en estroma anterior o protusión del apex corneal)^{15,56,34}. Como criterios de exclusión en este segundo grupo se consideró cualquier tipo de cirugía ocular previa o cualquier otra enfermedad ocular asociada. Además se ha valorado en este segundo grupo el grado de severidad del queratocono siguiendo la clasificación de Amsler-Krumeich.^{34,84,93}

Tanto en el grupo de ojos sanos como en el grupo de queratocono, sólo se ha incluido un ojo por cada paciente de manera aleatoria, siguiendo una secuencia aleatoria numérica (secuencia dicotómica 0 y 1) creada por un software específico con el fin de evitar la interferencia de la potencial correlación que pudiera existir entre los dos ojos de una misma persona. Todas las personas participantes fueron informadas sobre los objetivos de este estudio antes de la toma de las medidas. A su vez, todos leyeron y firmaron un consentimiento informado acorde con lo establecido en la Declaración de Helsinki.

3.2- Protocolo de examen de los pacientes

En todos los casos, se realizó un examen ocular y visual completo en donde se valoraron las siguientes pruebas: agudeza visual sin corrección (UDVA, del inglés “uncorrected distance visual acuity”), agudeza visual mejor corregida (CDVA, del inglés “corrected distance visual acuity”), refracción manifiesta, tonometría de Goldmann, biometría ocular (IOL-Master, Zeiss) y análisis topográfico corneal con el sistema Sirius (CSO, Florencia, Italia). Todas las medidas fueron realizadas por un mismo examinador experimentado (RM), llevando a cabo tres medidas consecutivas de la córnea con el sistema topográfico Sirius. Se registraron y evaluaron estadísticamente los valores promedio de los siguientes parámetros anatómicos y geométricos corneales:

- Radio de curvatura en el meridiano más plano de ambas superficies corneales dentro de los 3, 5 y 7 mm centrales (anterior, aK1; posterior, pK1).
- Radio de curvatura en el meridiano más curvo de ambas superficies corneales dentro de los 3, 5 y 7 mm centrales (anterior, aK2; posterior, pK2).
- Radio de curvatura medio en ambas superficies corneales dentro de los 3, 5 y 7 mm centrales (KM).
- El meridiano corneal más plano de ambas superficies corneales dentro de los 3, 5 y 7 mm centrales.
- Valor del factor de forma (shape factor) de ambas superficies corneales en un área de 4.5 y 8 mm de diámetro (anterior, ap; posterior, pp).
- Medida del diámetro corneal blanco-blanco (WTW, del inglés “white-to-white”)
- Espesor corneal central (CCT, del inglés “central corneal thickness”)
- Mínimo espesor corneal (MCT, del inglés “minimal corneal thickness”)
- Profundidad de la cámara anterior (ACD, del inglés “anterior chamber depth”)

Además, utilizando estos registros topográficos, se calcularon los ratios anterior-posterior para los valores de curvatura (ratio k) y para los valores del factor de forma (ratio p). Se debe tener en cuenta que el factor de forma (p) es una medida que nos indica la geometría de cada una de las superficies corneales y se relaciona matemáticamente con el parámetro de asfericidad Q de la siguiente forma $p=1+Q$.

Para el estudio de la correlación del astigmatismo corneal anterior y posterior, se realizó una conversión matemática de los valores queratométricos a un espacio vectorial, obteniendo así los vectores queratométricos de potencia (power vectors). Estos vectores de potencia son una buena herramienta para detectar los complejos cambios queratométricos, ya que sus trayectorias son trazadas en un espacio uniforme con lo que resulta más sencillo y preciso su análisis. Se calcularon para cada medida de queratometría, los componentes de los vectores M, J_0 , J_{45} y la magnitud de curvatura B, utilizando el procedimiento estándar descrito por Thibos y Horner¹⁰⁰ y expresado matemáticamente en la ecuación 5. Para este análisis vectorial, se utilizó la toricidad corneal (AST), definida como la diferencia entre el radio de curvatura más curvo menos el más plano. Este cálculo se realizó para cada una de las áreas corneales analizadas, 3, 5 y 7 mm. Al igual que para la curvatura y el factor de forma se calculo el k ratio y el p ratio, también se calculo usando esta notación vectorial, los ratios anterior-posterior de J_0 , J_{45} y B, así como de AST.

K_1 (mm), radio curvatura meridiano más plano.

K_2 (mm), radio curvatura meridiano más curvo.

φ_1 (rad), orientación meridiano más plano.

$$AST = K_2 - K_1$$

$$J_0 = (-AST / 2) \text{Coseno} (2 \varphi_1)$$

$$J_{45} = (-AST / 2) \text{Seno} (2 \varphi_1)$$

$$M = K_1 + (AST/2)$$

$$B = (M^2 + J_0^2 + J_{45}^2)^{1/2}$$

Ecuación 5: expresión matemática que permite calcular los vectores queratométricos de potencia según procedimiento estándar descrito por Thibos y Horner¹⁰⁰. Usando esta notación, los valores queratométricos pueden ser expresados mediante 3 componentes vectoriales de potencia: M, J_0 y J_{45} ; Siendo M el componente que da el valor de curvatura equivalente y J_0 y J_{45} dos cilindros cruzados equivalentes de la toricidad. Los tres números son las coordenadas de un punto en un espacio tridimensional de curvaturas, siendo el vector de potencia queratométrico en este espacio el punto (M, J_0 , J_{45}). Consecutivamente, la longitud de vector, es medida con B.

El sistema topográfico CSO Sirius

El dispositivo topográfico Sirius (CSO, Florencia, Italia) es un dispositivo que combina una cámara Scheimpflug rotatoria que toma imágenes de 25 secciones de la córnea y el segmento anterior con un disco de Placido de 22 anillos (**figura 20**). Esto permite un análisis completo del segmento anterior ocular, reportando datos de curvatura sagital y tangencial de ambas superficies corneales, de potencia refractiva de la cornea, el mapa del frente de onda corneal con un análisis de la calidad óptica corneal, el mapa de paquimetría corneal así como una estimación biométrica de otras estructuras del segmento anterior, tales como el diámetro pupilar o la profundidad de la cámara anterior. Este dispositivo también dispone de una segunda cámara para controlar el alineamiento correcto del sistema con el ojo durante la adquisición. El sistema permite la medida de 35.632 puntos de la superficie corneal anterior y 30.000 puntos de la superficie posterior en aproximadamente algo menos de 1 segundo. Con esta información punto a punto de ambas superficies el software asociado al sistema reconstruye el mapa paquimétrico. En este trabajo se ha utilizado la versión del software 1.0.5.72 (Phoenix, CSO, Florence, Italia)

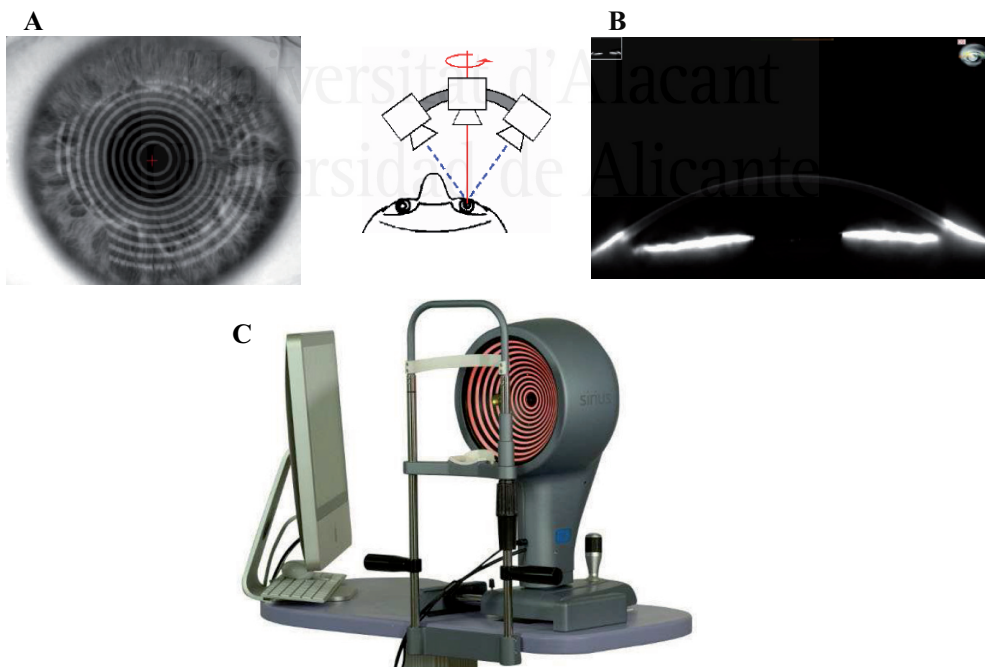


Figura. 20- Sistema de topografía corneal Sirius que combina una cámara Scheimpflug rotaria de 360° con un disco de Placido. A, queratoscopia sobre la superficie corneal anterior con disco de Placido; B, sección corneal del meridiano de 180° con cámara Scheimpflug; C, montaje dispositivo Sirius.

3.3- Análisis estadístico de los resultados.

El análisis estadístico, se realizó mediante el programa SPSS versión 17.0 para Windows (SPSS, Chicago, Illinois, EE.UU.). Para comprobar la normalidad de las variables de estudio se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para valorar la consistencia de las medidas obtenidas con el topógrafo Sirius, se analizó la repetibilidad intraobservador de los distintos parámetros anatómicos analizados. Para dicha tarea, se evaluaron los siguientes parámetros estadísticos: la desviación típica intraobservador (S_w) de las tres medidas consecutivas, la precisión intraobservador (Pr), el coeficiente de variación (CoV) y el coeficiente de correlación intraclase (ICC). La desviación estándar intraobservador (S_w) es una forma sencilla de estimación del tamaño del error de medición. La precisión intraobservador se definió como $(\pm 1.96 \times S_w)^{101}$ y valora el tamaño del rango de error de las medidas repetidas para el 95% de las observaciones realizadas. Por último, ICC es un tipo de análisis de la varianza (ANOVA) basado en la correlación con la finalidad de medir la homogeneidad relativa dentro de los grupos (entre medidas repetidas) en relación a la variación total.¹⁰² El ICC se acercará a 1.0 cuando no haya variación en las mediciones repetidas, lo que indica que la variación total en las mediciones se debe únicamente a la variabilidad en el parámetro que se mide.

Para comparar las variables dentro de cada grupo muestral (normal y queratocono), así como para comparar los ratios anterior-posterior obtenidos para las diferentes áreas de análisis, se utilizó el test estadístico t-Student para datos pareados si el supuesto de normalidad se cumplía, y el test de los rangos de Wilcoxon en caso contrario. Cuando fue necesario comparar entre sí más de dos grupos, se empleó el análisis de la varianza (ANOVA) de una vía con test post-hoc de Bonferroni si se cumplía la condición de normalidad y, en caso contrario, el test de Kruskal-Wallis con el uso del test de Mann-Whitney como test post-hoc con el ajuste de Bonferroni. Además, dentro de cada uno de los grupos se valoró la presencia de correlaciones entre distinto tipo de variables con el coeficiente de Pearson o Spearman, dependiendo si la condición de normalidad se cumplía o no. La magnitud de las correlaciones se graduó conforme al siguiente criterio: fuerte, cuando el valor de r estaba entre 0,7 y 1,0, moderado cuando el valor de r estaba entre 0,3 y 0,7, y débil cuando el valor de r era

menor a 0,3.¹⁰³ Todas las pruebas estadísticas fueron realizadas con 2 colas, y los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

Además de todos estos tests estadísticos, se realizó un análisis de regresión múltiple de pasos hacia atrás (backwise) para obtener una expresión matemática que relacionara variables de la superficie corneal posterior a partir de variables de la superficie corneal anterior, tanto en el grupo de córneas normales como en el grupo de córneas con queratocono. Para evaluar las limitaciones del modelo matemático obtenido, se analizó la normalidad de los residuales no estandarizados (homoscedasticidad) y las distancias de Cook con el fin de detectar outliers. Además, se comprobó la ausencia de correlación entre errores con el test de Durbin-Watson y la presencia de multicolinealidad con la tolerancia de colinealidad y el factor de inflación de la varianza.

Por último, se realizó un análisis de regresión logística de pasos hacia atrás (backwise) para analizar si alguno de los ratios anterior-posterior, combinado con otros parámetros anatómicos o morfológicos, pudieran ser predictores de la presencia de queratocono. Se registraron y reportaron para todas las variables del modelo los odds ratios ajustados y el correspondiente intervalo de confianza al 95%. Para ver la bondad del ajuste estadístico del modelo, se utilizó el test Chi-cuadrado de Hosmer y Lemeshow. Finalmente, se realizó un análisis de curvas ROC (Receiver Operating Characteristic), para obtener los valores de corte (valores cut-off) de las variables predictoras para la detección del queratocono obtenidas con el análisis de regresión logística. Específicamente, se trató de obtener los valores críticos de corte de las variable ap8, ACD y MCT que permitían detectar las presencia de queratocono. Estos valores de corte se corresponden con los puntos de las curvas ROC con mayor precisión asociada (mínimos resultados de falsos negativos y falsos positivos). Además se calculó el área debajo de la curva ROC como medida de precisión. Un área de 1 representa un test perfecto mientras que un área de 0,5 representa un test sin valor. Cuanto más cercana resulte la curva del margen izquierdo y del margen superior dentro del gráfico ROC, mayor exactitud diagnóstica tendrá el test. Específicamente, es de esta manera como el test es capaz de identificar más verdaderos positivos mientras se minimiza el número de falsos positivos.

CAPÍTULO 4



Resultados y Discusión

4– RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

4.1- Resultados de los trabajos en relación con el objetivo A

4.1.1- Resultados de repetibilidad intra-observador de medidas morfológicas corneales obtenidas con un topógrafo corneal que combina una cámara de Scheimpflug rotatoria con un disco de Placido en ojos sanos. [Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alió JL. Intrasubject repeatability of corneal morphology measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. J Cataract Refract Surg. 2012 Jun;38(6):971-7].

En este estudio se ha valorado la consistencia de las medidas morfológicas de ambas superficies corneales, así como otros parámetros anatómicos del segmento ocular anterior, obtenidas con un nuevo dispositivo basado en cámara de Scheimpflug (Sirius de CSO, Italia) en un grupo de pacientes sin patología ocular. En este estudio se valoraron un total de 117 ojos de 117 pacientes con una edad media de 42 años (rango: 7 a 80 años) de los cuales 55 (47%) eran hombres y 62 (53%) eran mujeres. El equivalente esférico promedio fue de -0.61 D (rango -12.50 a +8.00 D). Los principales hallazgos y consideraciones sobre los resultados obtenidos se exponen a continuación:

1. El dispositivo proporciona medidas consistentes y repetibles de curvatura en ambas superficies corneales para diferentes áreas de análisis (3, 5 y 7 mm). Para todas estas medidas, el CoV ha resultado ser menor o igual al 0,4% y el ICC ha resultado muy cercano a 1 con un rango para ambas superficies desde 0,994 a 0,998. Además el S_w ha resultado ser inferior o igual a 0,04 mm para todos los radios de curvatura (véase **tabla 7**). Esta excelente repetibilidad para los valores de curvatura de ambas superficies es consistente a la reportada en otros estudios que utilizan también la tecnología Scheimpflug para medir la curvatura corneal.⁵¹ [ref. 6-13, 20].

Tabla 7.- Resumen de los resultados de repetibilidad intraobservador para las medidas de curvatura obtenidas a diferentes áreas de análisis, mediante un sistema topográfico que combina un disco de Placido con una cámara de Scheimpflug rotatoria, sobre una población de ojos sanos.

	Media (Rango)	S _w (mm)	CoV (%)	Pr (mm)	ICC (Rango 95% CI)
3aK1 (mm)	7.86 (7.17 - 8.51)	0.041	0.36	0.08	0.995 (0.993-0.996)
3aK2 (mm)	7.68 (7.00 - 8.35)	0.028	0.36	0.05	0.994 (0.992-0.996)
3pK1 (mm)	6.71 (6.13 - 7.34)	0.021	0.32	0.04	0.997 (0.996-0.998)
3pK2 (mm)	6.31 (5.48 - 7.11)	0.020	0.32	0.04	0.998 (0.997-0.998)
5aK1 (mm)	7.87 (7.18 - 8.52)	0.023	0.29	0.04	0.996 (0.995-0.997)
5aK2 (mm)	7.70 (7.05 - 8.36)	0.024	0.31	0.05	0.996 (0.994-0.997)
5pK1 (mm)	6.71 (6.11 - 7.33)	0.017	0.26	0.03	0.998 (0.997-0.998)
5pK2 (mm)	6.33 (5.72 - 7.15)	0.016	0.25	0.03	0.998 (0.998-0.999)
7aK1 (mm)	7.89 (7.22 - 8.53)	0.021	0.26	0.04	0.997 (0.996-0.998)
7aK2 (mm)	7.73 (7.12 - 8.36)	0.021	0.28	0.04	0.996 (0.995-0.997)
7pK1 (mm)	6.71 (6.10 - 7.32)	0.021	0.25	0.03	0.998 (0.997-0.999)
7pK2 (mm)	6.39 (5.84 - 7.21)	0.017	0.22	0.03	0.998 (0.998-0.999)

Abreviaturas: 3aK1, radio corneal anterior del meridiano más plano para los 3 mm centrales; 3aK2, radio corneal anterior del meridiano más curvo para los 3 mm centrales; 3pK1, radio corneal posterior del meridiano más plano para los 3 mm centrales; 3pK2, radio corneal posterior del meridiano más curvo para los 3 mm centrales; 5aK1, radio corneal anterior del meridiano más plano para los 5 mm centrales; 5aK2, radio corneal anterior del meridiano más curvo para los 5 mm centrales; 5pK1, radio corneal posterior del meridiano más plano para los 5 mm centrales; 5pK2, radio corneal posterior del meridiano más curvo para los 5 mm centrales; 7aK1, radio corneal anterior del meridiano más plano para los 7 mm centrales; 7aK2, radio corneal anterior del meridiano más curvo para los 7 mm centrales; 7pK1, radio corneal posterior del meridiano más plano para los 7 mm centrales; 7pK2, radio corneal posterior del meridiano más curvo para los 7 mm centrales; S_w, desviación estándar intraobservador; CoV, Coeficiente de variación; Pr, precisión intraobservador; ICC, coeficiente de correlación intraclase.

2. Por otro lado, los valores de curvatura corneal analizada desde una perspectiva vectorial, para valorar la toricidad corneal, también han resultado ser consistentes. Para cada uno de los componentes vectoriales (J_0 , J_{45} y B) en las diferentes áreas de análisis se han obtenido valores de $ICC \geq 0,97$ y valores de $S_w \leq 0,021$ mm. Al comparar los valores de S_w entre las diferentes áreas de estudio, se ha obtenido una diferencia pequeña en magnitud aunque estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre el diámetro de 3 mm y 7 mm en ambas superficies. Esta diferencia, clínicamente poco relevante, puede ser debida al uso de diferentes algoritmos para calcular el poder corneal en cada una de las áreas estudiadas.

3. La consistencia para el factor de forma, también han sido excelentes en ambas superficies corneales, tanto para los diámetros de 4.5 mm como para los de 8 mm. En todos los casos, el S_w ha sido inferior a 0,08 y los valores de ICC han resultado muy próximos a 1. Los resultados del CoV también han sido óptimos, tanto en la superficie anterior como la posterior, aunque para el diámetro de 4,5 mm la variabilidad ha resultado ser algo mayor ($CoV < 9\%$) que para el diámetro de 8 mm ($CoV < 6\%$). Al comparar el S_w entre ambas áreas objeto de análisis (4,5 y 8 mm), se han obtenido diferencias de pequeña magnitud y clínicamente poco relevantes pero estadísticamente significativas ($p < 0,01$), siendo el S_w mayor para el diámetro más pequeño en ambas superficies. La variabilidad obtenida de las medidas intra-observador para el factor de forma en el diámetro de 4,5 mm, coincide con lo reportado por otros autores en un estudio previo^{51 [ref 8]} usando un dispositivo basado en la tecnología de Scheimpflug. Entre las causas que pueden explicar la diferencia de S_w para el factor de forma entre las áreas de 4,5 y 8 mm estarían las siguientes:
 - En el cálculo de la asfericidad o factor de forma para diámetros más amplios se utiliza un mayor número de puntos de medida lo que favorece una menor variabilidad en el ajuste.
 - Las curvas cónicas son un estimador pobre de la morfología corneal en la periferia de la superficie anterior, puesto que en esta zona más periférica, la córnea es significativamente más plana y tiene menos astigmatismo que en la zona central^{51 [ref 22]}

4. En cuanto a otros parámetros anatómicos del segmento anterior valorados con este dispositivo Scheimpflug, el S_w ha resultado ser inferior a $3 \mu\text{m}$ para los valores de paquimetría, de $0,02 \text{ mm}$ para la ACD y de $0,06 \text{ mm}$ para el WTW. Para todos estos parámetros anatómicas el CoV ha sido $\leq 0,55\%$, con un ICC muy cercano a 1. Estos excelentes resultados de repetibilidad obtenidos son consistentes con los reportados por estudios previos que han valorado estos mismos parámetros anatómicos con otros dispositivos basados en la tecnología de cámara de Scheimpflug rotatoria.^{51[ref 5,6,9,20,25,26]} En cuanto a la paquimetría, en un estudio previo^{51 [ref. 15]} con este mismo dispositivo Sirius, se valoró la consistencia de las medidas de espesor corneal en el área central y a 4 mm del centro en la zona inferior, nasal y temporal, resultando las medidas más periféricas menos consistentes que las realizadas sobre el área más central.

4.1.2- Resultados de repetibilidad intra-observador de las medidas morfológicas corneales realizadas en ojos con queratocono con un topógrafo corneal que combina una cámara de Scheimpflug rotatoria con un disco de Placido. [Montalbán R, Alió JL, Javaloy J, Piñero DP. Intrasubject repeatability in keratoconus-eye measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. J Cataract Refract Surg. 2013 Feb;39(2):211-8].

En este estudio se ha valorado la consistencia de las medidas morfológicas de ambas superficies corneales, así como otros parámetros anatómicos del segmento ocular anterior, obtenidas con un nuevo dispositivo basado en cámara de Scheimpflug (Sirius de CSO, Italia) en una población de pacientes diagnosticados de queratocono. Se ha valorado un total de 61 ojos de 61 pacientes, con una edad media de 35 años (rango de 14 a 64 años) y con un equivalente esférico medio de -3.54 D (rango de -19 a $+1.50 \text{ D}$). Los principales hallazgos y consideraciones sobre los resultados obtenidos se exponen a continuación:

1. Los valores de curvatura para ambas superficies corneales, resumidos en la tabla 8, han resultado repetibles y consistentes. Se ha obtenido un $S_w \leq 0,29$ mm con un $CoV < 3\%$, excepto para la curvatura del meridiano más plano de la superficie posterior (pK1) en el área de 3 mm, donde el CoV fue de 4,25%. Los valores de ICC han sido muy próximos a 1 en todos los casos, con excepción de las medidas de curvatura de los meridianos más planos de la superficie posterior en las zonas de 3 y 5 mm, donde el ICC ha resultado algo menor, 0,840 y 0,901, respectivamente. Estos resultados son similares y consistentes a los reportados en estudios previos con un dispositivo igual al del presente trabajo^{95 [ref. 4]}. Además en un trabajo reciente, se reportan valores comparables de repetibilidad sobre una población de ojos normales y con queratocono, entre un dispositivo topográfico basado en cámara de Scheimpflug y un dispositivo basado en tomografía de coherencia óptica.^{95 [ref. 26]} En el estudio de correlación entre la variabilidad de las medidas (S_w) y los diferentes parámetros clínicos obtenidos, se ha encontrado una correlación débil aunque estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre los valores de S_w de curvatura del meridiano más plano de la superficie posterior y los radios de curvatura de ambas superficies. De manera que conforme el radio corneal del meridiano más curvo se hace más pequeño en ambas superficies, la tendencia del S_w del meridiano más plano de la superficie posterior es hacerse mayor y por tanto las medidas son menos consistentes. Esta correlación no ha sido reportada por otros estudios en población sana sin patología ni cirugía ocular previa⁵¹. Este hallazgo puede ser debido a la dificultad que puede presentar caracterizar una superficie corneal posterior muy curva, la cual se asocia con niveles elevados de irregularidad.^{95 [ref. 27]} Además la curvatura de la superficie anterior se obtienen combinando las medidas de la cámara de Scheimpflug con un disco de Placido, mientras que la curvatura posterior se mide únicamente con los datos obtenidos de la cámara Scheimpflug.
2. Los resultados de los componentes de los vectores de potencia obtenidos a partir de las medidas de queratometría han mostrado valores de $S_w < 0,174$ mm para todos los componentes vectoriales, con una consistencia más limitada para el componente J_0 de la superficie posterior en los diámetros de 3 y 5 mm. El ICC ha resultado próximo a 1 para la mayoría de los componentes, excepto para el mismo componente J_0 de la superficie posterior para los diámetros de 3, 5 y 7,

en donde el ICC ha resultado pobre con valores de 0,665, 0,752 y 0,758, respectivamente. Una razón posible, que explique esta disminución de repetibilidad y consistencia de los componentes vectoriales de la superficie posterior en el área más central, podría ser el menor número de puntos de medida en esta zona respecto a las de mayor diámetro, junto con el hecho de que en córneas con queratocono existe un astigmatismo irregular de la superficie posterior que hace su análisis más complejo.^{95 [ref. 27]} La diferencia de S_w para los componentes vectoriales entre áreas (3, 5 y 7 mm) ha resultado estadísticamente significativa ($p < 0,01$) en ambas superficies.

3. En el caso del factor de forma (p), la geometría de la córnea ha resultado ser bastante prolata, lo cual es consistente con lo reportado en estudios previos evaluando ojos con queratocono.^{95 [ref. 4, 10]} Los valores de S_w han resultado ser inferiores a 0,12 en todos los casos. Las medidas de factor de forma han resultado consistentes también en todos los casos con un ICC próximo a 1. Savini et al.⁶⁴ en su estudio con el mismo dispositivo reportaron valores de ICC similares a los obtenidos en el presente estudio en 13 ojos con queratocono. Al comparar el S_w entre áreas (4,5 y 8 mm), la diferencia ha resultado estadísticamente significativa ($p < 0,01$) para ambas superficies corneales. Estas diferencias entre áreas pueden ser debidas a:

- a. Las cónicas son un pobre estimador de la forma de la periferia corneal. Además hay una cierta limitación para encontrar un buen ajuste matemático, a la hora de utilizar un factor de forma constante, sobre todo en caso de queratocono donde la irregularidad es elevada. En el estudio de González-Méijome et al.^{95 [ref. 28]} se valoró la asfericidad Q a diferentes diámetros y encontraron que los valores de Q eran diferentes según el área de análisis seleccionada y esta diferencia aumentaba conforme el astigmatismo corneal era más elevado, como suele suceder en el queratocono.
- b. Existe un menor número de puntos de medida utilizados para calcular el factor de forma en el área central que en la periferia.

Tabla 8.- Resumen de los resultados de repetibilidad intraobservador para las medidas de curvatura obtenidas a diferentes áreas de análisis, mediante un sistema topográfico que combina un disco de Placido con una cámara de Scheimpflug rotatoria sobre una población de ojos diagnosticados de queratocono.

	Overall mean (Range)	S _w (mm)	CV (%)	Pr (mm)	ICC (Range 95% CI)
3aK1 (mm)	7.35 (5.04 - 8.40)	0.046	0.64	0.09	0.996 (0.993-0.997)
3aK2 (mm)	6.75 (4.40 -7.90)	0.039	0.59	0.08	0.998 (0.996-0.999)
3pK1 (mm)	6.36 (3.49 – 9.63)	0.290	4.25	0.58	0.840 (0.733-0.909)
3pK2 (mm)	5.28 (3.04 – 6.68)	0.120	2.31	0.23	0.963 (0.938-0.979)
5aK1 (mm)	7.37 (5.35 - 8.35)	0.036	0.50	0.07	0.996 (0.994-0.998)
5aK2 (mm)	6.88 (4.88 – 7.93)	0.031	0.47	0.06	0.998 (0.997-0.999)
5pK1 (mm)	6.31 (4.02 – 8.46)	0.180	2.65	0.34	0.901 (0.834-0.943)
5pK2 (mm)	5.54 (3.67 – 6.72)	0.080	1.44	0.16	0.982 (0.970-0.990)
7aK1 (mm)	7.44 (5.84 – 8.31)	0.031	0.42	0.06	0.996 (0.994-0.998)
7aK2 (mm)	7.03 (7.12 - 8.36)	0.030	0.43	0.06	0.998 (0.997-0.999)
7pK1 (mm)	6.36 (4.65- 7.95)	0.130	1.99	0.26	0.920 (0.867-0.954)
7pK2 (mm)	5.76 (4.39- 6.76)	0.060	1.03	0.12	0.986 (0.977-0.992)

Abreviaturas: 3aK1, radio corneal anterior del meridiano más plano para los 3 mm centrales; 3aK2, radio corneal anterior del meridiano más curvo para los 3 mm centrales; 3pK1, radio corneal posterior del meridiano más plano para los 3 mm centrales; 3pK2, radio corneal posterior del meridiano más curvo para los 3 mm centrales; 5aK1, radio corneal anterior del meridiano más plano para los 5 mm centrales; 5aK2, radio corneal anterior del meridiano más curvo para los 5 mm centrales; 5pK1, radio corneal posterior del meridiano más plano para los 5 mm centrales; 5pK2, radio corneal posterior del meridiano más curvo para los 5 mm centrales; 7aK1, radio corneal anterior del meridiano más plano para los 7 mm centrales; 7aK2, radio corneal anterior del meridiano más curvo para los 7 mm centrales; 7pK1, radio corneal posterior del meridiano más plano para los 7 mm centrales; 7pK2, radio corneal posterior del meridiano más curvo para los 7 mm centrales; S_w, desviación estándar intraobservador; CoV, Coeficiente de variación; Pr, precisión intraobservador; ICC, coeficiente de correlación intraclase.

4. En cuanto a los parámetros anatómicos del segmento anterior, han resultado repetibles y consistentes para todos los parámetros, con unos valores de ICC entre 0,989 y 0,998. Los valores de S_w para los valores de paquimetría han resultado ser inferiores a $4 \mu\text{m}$ y el $\text{CoV} < 0,8\%$. Para los valores de ACD y WTW, el S_w ha sido inferior a 0,07 mm. Estos resultados de variabilidad en la valores de paquimetría resultan consistentes a los reportados con dispositivos similares en estudios previos en ojos con queratocono.^{95 [4, 26,29]}

4.2- Resultados de los trabajos en relación con el objetivo B

4.2.1- Caracterización clínica de las correlaciones existentes entre las medidas morfológicas de la superficie corneal anterior y posterior en ojos sanos obtenidas con un dispositivo basado en cámara de Scheimpflug. [Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alió JL. Scheimpflug photography-based clinical characterization of the correlation of the corneal shape between the anterior and posterior corneal surfaces in the normal human eye. J Cataract Refract Surg. 2012 Nov;38(11):1925-33]

En este estudio se ha evaluado la correlación de las medidas de curvatura y factor de forma entre ambas superficies corneales obtenidas con un dispositivo que utiliza una cámara de Scheimpflug rotatoria con un disco de Placido (Sirius de CSO, Italia) en una población de ojos sanos. También se ha valorado la relación entre estos parámetros y otras variables clínicas del segmento ocular anterior. Por último, se ha realizado un análisis estadístico de regresión múltiple para obtener una expresión matemática que relacione la curvatura y factor de forma corneal posterior con la anterior. Los resultados que se han obtenido son los siguientes:

1. Se ha valorado un total de 117 ojos de 117 pacientes con una edad media de 42 años (rango 7 a 80 años) de los cuales 55 (47%) eran hombres y 62 (53%) eran mujeres. El equivalente esférico promedio fue de -0,61 D (rango -12,50 a +8,00 D) y el valor medio de longitud axial (AL) fue 23,91 mm (rango 20,17 a 29,15 mm).
2. Se ha obtenido una correlación positiva moderada entre la curvatura de ambas superficies, con un coeficiente de correlación $r = 0,85$ o mayor para los tres diámetros corneales valorados (3, 5 y 7 mm). El valor medio del radio de curvatura anterior ha sido de $7,77 \pm 0,25$ mm y del radio de curvatura de la superficie posterior ha sido de $6,51 \pm 0,25$ mm. La correlación positiva obtenida entre la curvatura de ambas superficies en ojos normales y representadas en la **figura 21**, indica que cuando la superficie anterior es más plana, también lo es la superficie posterior y viceversa. Estos datos son similares a los reportados por estudios previos en ojos sanos^{96 ref.[1,5,6,10-12,14-21]}. El valor medio del ratio k anterior-posterior (expresado como radio corneal anterior / radio corneal posterior) ha sido de 1,19 para los tres diámetros de análisis, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,86$, ANOVA de una vía). En estudios previos^{96 ref.[1,11-13]} se han reportado valores similares para este ratio k, con un rango entre 1,12 y 1,27. Los valores del ratio k junto con la moderada correlación positiva obtenida entre los radios de curvatura de ambas superficies ($r=0,85$) ponen de manifiesto la tendencia de la córnea a mantener una geometría estructural en forma de menisco. También se ha obtenido una correlación positiva débil aunque estadísticamente significativa entre el ratio k anterior-posterior y los parámetros de paquimetría (MCT, CCT) para todos los diámetros. Este hecho sugiere que córneas más finas presentan un radio de curvatura anterior más cerrado comparado con el de la superficie corneal posterior.

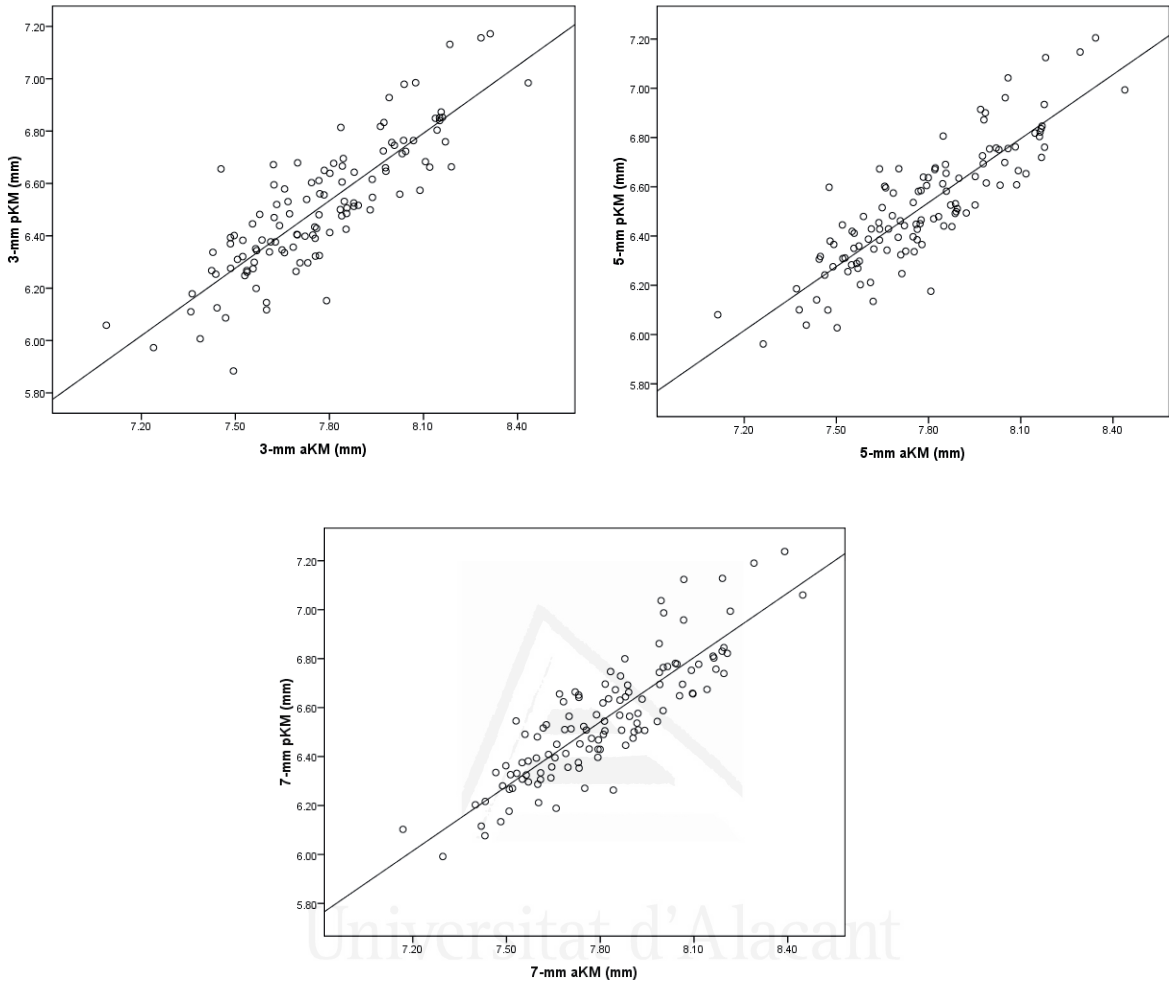


Figura. 21- Gráficos de dispersión de puntos que representan la relación entre los radios de curvatura de la superficie corneal anterior y posterior para 3,5 y 7 mm de diámetro corneal. Abreviaturas: aKM, curvatura media anterior; pKM, curvatura media posterior.

3. Del análisis de regresión múltiple realizado para cada una de las áreas de estudio, se han obtenido las siguientes expresiones matemáticas para relacionar la curvatura corneal anterior con la curvatura posterior:

$$3\text{-mm pKM} = 0,257 + 0,896 \times \text{aKM} - 0,010 \times \text{SE} - 0,001 \times \text{CCT} \quad (R^2: 0,77)$$

$$5\text{-mm pKM} = 0,203 + 0,896 \times \text{aKM} - 0,007 \times \text{SE} - 0,001 \times \text{CCT} \quad (R^2: 0,77)$$

$$7\text{-mm pKM} = 0,051 + 0,908 \times \text{aKM} + 0,001 \times \text{Age} - 0,001 \times \text{CCT} \quad (R^2: 0,78)$$

Abreviaturas: pKM, radio medio corneal posterior; aKM, radio medio corneal anterior; SE, equivalente esférico; CCT, espesor corneal central

La ecuación obtenida denota una fuerte correlación entre la curvatura de la superficie corneal posterior con la superficie corneal anterior y el CCT para todos los diámetros de estudio. Además, para el diámetro de 3 y 5 mm, el equivalente esférico resultó ser relevante para el cálculo del radio corneal posterior a partir del anterior. En cambio, para diámetro de 7 mm, el factor edad se mostró significativo para dicho cálculo, en lugar del equivalente esférico. Estudios previos han desarrollado ecuaciones lineales bivariadas para obtener el radio corneal posterior a partir del anterior, pero con una predictibilidad más limitada que la del presente estudio (Garner et al.^{96 ref.[9]}, $R^2 = 0,45$; Ho et al.^{96 ref.[10]}, $R^2 = 0,60$)

4. No se ha obtenido correlación alguna entre los factores de forma de ambas superficies para ninguno de los diámetros de estudio. El ratio p o ratio anterior-posterior del factor de forma medio (expresado como factor de forma anterior / factor de forma posterior) ha sido de 1,08 (rango 0,45 a 3,25) para el diámetro de 4,5 mm y de 1,18 (rango 0,52 a 4,03) para el diámetro de 8 mm. Con estos resultados podemos decir que el ratio anterior-posterior p en ojos normales presenta una gran variabilidad. La diferencia para este ratio entre los dos diámetros de análisis, resultó estar en el límite de la significación estadística ($p=0,05$). Una posible explicación para la falta de correlación entre el factor de forma de ambas superficies corneales, puede ser la gran variabilidad de la asfericidad de la superficie corneal posterior entre meridianos^{96 ref.[1]}. Además de todos estos hallazgos, se han obtenido correlaciones entre débiles y moderadas para el ratio anterior-posterior p con algunos parámetros anatómicos como se muestra en la **tabla 9**, las cuales han resultado estadísticamente significativas ($p<0,01$). Cabe destacar la correlación positiva obtenida entre este ratio para el diámetro de 4,5 y 8 mm con la edad ($r = 0,34$ y $r = 0,51$ respectivamente, $p<0,01$). Esto significa que en los pacientes con mayor edad este ratio p anterior-posterior tiende a ser más positivo y consecuentemente la superficie corneal posterior más prolata que la anterior. Estos datos son consistentes con la tendencia reportada por otros estudios en donde la asfericidad en la superficie corneal anterior se correlaciona de forma positiva con la edad, mientras que la asfericidad de la superficie corneal posterior correlaciona de forma negativa con la edad.^{96 ref. [1,19,28]} También Dubbelman et al.^{96 ref.[19]} encontraron una

correlación entre el ratio de asfericidad anterior-posterior y la edad. Una explicación posible a estos cambios de geometría corneal con la edad puede ser el adelgazamiento periférico que se produce en la córnea a partir de la cuarta década de la vida^{96 ref.[29]}. Por último, se ha hallado una correlación negativa entre el ratio de factor de forma anterior-posterior y los parámetros anatómicos AL, ACD y WTW. Esto está en concordancia con el estudio de Nieto-Bona et al^{96 ref. [30]} que reportó una variación del valor asfericidad Q con las propiedades refractivas del ojo así como valores más negativos de Q conforme aumenta el diámetro corneal de análisis.

	Correlación con:	Coefficiente de correlación (r)	p valor
Ratio p antero-posterior a 4,5 mm	Edad	0.34	<0.01
	AL	-0.30	<0.01
	CCT	0.28	<0.01
	MCT	0.28	<0.01
	ACD	-0.45	<0.01
	WTW	-0.42	<0.01
Ratio p antero-posterior a 8 mm	Edad	0.51	<0.01
	AL	-0.24	<0.01
	ACD	-0.45	<0.01
	WTW	-0.28	<0.01

Table 9.- Correlaciones del ratio anterior-posterior de factor de forma corneal con diferentes parámetros anatómicos en los diámetros corneales de 4,50 mm y 8 mm. Abreviaturas: AL, longitud axial ocular; WTW, diámetro corneal blanco-blanco; CCT, espesor corneal central; MCT, mínimo espesor corneal; ACD, profundidad de la cámara anterior.

4.2.2-Correlación entre la toricidad de la superficie corneal anterior y posterior en el ojo humano sano. [Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alio JL. Correlation of the corneal toricity between anterior and posterior corneal surfaces in the normal human eye. *Cornea*. 2013 Jan 16.]

En este estudio se han valorado las correlaciones entre la toricidad de la superficie corneal anterior y la posterior, así como las correlaciones entre los vectores de potencia de ambas superficies para diferentes diámetros corneales de análisis a partir de las medidas obtenidas con un topógrafo basado en cámara de Scheimpflug rotatoria, en el intento de obtener un modelo de toricidad de superficie corneal posterior a partir de la toricidad anterior. Los resultados que se han obtenido en este estudio son las siguientes:

1. Se ha valorado un total de 117 ojos de 117 pacientes con una edad media de 42 años (rango 7 a 80 años) de los cuales 55 (47%) eran hombres y 62 (53%) eran mujeres. El equivalente esférico promedio fue de $-0,61$ D (rango $-12,50$ a $+8,00$ D) y el valor medio de longitud axial (AL) fue $23,91$ mm (rango $20,17$ a $29,15$ mm)
2. La toricidad de la superficie posterior (pAST) ha sido aproximadamente el doble (pAST medio fue de $-0,40$ y $-0,32$ mm para los diámetros de 3 y 7 mm, respectivamente) que la toricidad de la superficie anterior (aAST). Los resultados medios para ratio de toricidad anterior-posterior (expresado como el cociente entre aAST y pAST) han sido de $0,46 \pm 0,39$ y $0,57 \pm 0,75$ para los diámetros de 3 y 7 mm, respectivamente. Estos resultados son similares a los reportados por Dubbelman et al^{97 ref.[4]} en una muestra de ojos sanos con similares características. Sin embargo, Atchison et al^{97 ref.[8]} encontraron que la toricidad posterior era de aproximadamente 3 veces la anterior.
3. Observando las correlaciones, se ha obtenido una correlación positiva moderada entre los valores de toricidad de ambas superficies, con un coeficiente de correlación (r) de $0,52$ para los 3 mm centrales y de $0,62$ para el diámetro de 7 mm (**figura 22**). El ratio de toricidad anterior-posterior ha mostrado una correlación significativa con la aAST ($r = -0,80$ y $-0,74$ para 3 y 7 mm, respectivamente, $p < 0,01$), J_0 corneal anterior ($r = 0,39$ y $0,35$ para 3 y 7 mm, respectivamente, $p < 0,01$) y con J_0 de la refracción manifiesta ($r = 0,35$ para 3 y 7 mm, respectivamente, $p < 0,01$).

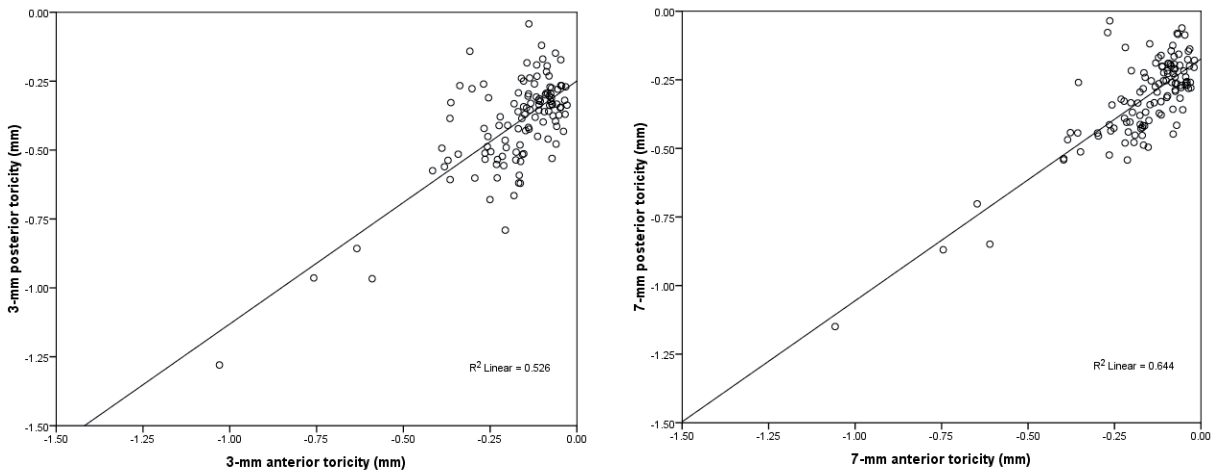


Figura. 22- Gráficos de dispersión de puntos que representan la relación entre la toricidad de la superficie corneal anterior (anterior toricity) y posterior (posterior toricity) para los diámetros corneales de 3 (izquierda) y 7 mm (derecha).

4. El análisis de regresión lineal reveló que la toricidad posterior correlacionaba significativamente con la toricidad anterior ($p < 0,01$), obteniéndose las siguientes expresiones matemáticas :

$$3\text{-mm } pAST = -0,249 + 0,882 \times aAST \quad (R^2: 0,52)$$

$$7\text{-mm } pAST = -0,174 + 0,882 \times aAST \quad (R^2: 0,64)$$

Abreviaturas: pAST, toricidad de la superficie corneal posterior; aAST, toricidad de la superficie corneal anterior. Toricidad corneal (AST), se ha definido como la diferencia entre el radio de curvatura más curvo menos el más plano.

5. El coeficiente r de correlación entre el J_0 de la superficie corneal anterior y el J_0 de la superficie posterior ha sido de 0,69 y 0,81 para los diámetros de 3 y 7 mm, respectivamente. En el caso del componente J_{45} , estos coeficientes han sido de 0,62 y 0,71, respectivamente. En la **tabla 10**, se resumen los resultados del ratio anterior-posterior de cada uno de los componentes vectoriales J_0 y J_{45} para los diámetros de 3 y 7 mm, respectivamente.

Media (Desv. estándar) Mediana (rango)	3 mm	7 mm
Ratio anterior-posterior J_0	1,20 (10,99) 0,27 (-2,85 a 118,97)	0,08 (1,95) 0,35 (-16,47 a 2,88)
Ratio anterior-posterior J_{45}	0,02 (28,93) 0,47 (-138,66 a 233,03)	13,15 (164,74) 0,55 (-285,35 a 1756,93)

Tabla 10.- Resumen de los resultados para el ratio anterior-posterior J_0 para los diámetros corneales de 3 y 7 mm.

Como se puede observar, existe una gran variabilidad en los datos obtenidos para el ratio anterior-posterior J_0 y J_{45} , especialmente para el J_{45} . Una explicación para estos hallazgos es el elevado número de combinaciones posibles que se pueden dar en los componentes de potencia corneal en ojos sanos y que ha sido reportada en estudios previos^{97 ref. [14 -16]}.

6. Se ha obtenido una correlación moderada y significativa del ratio anterior-posterior J_0 con el J_0 de la superficie corneal anterior ($r = 0,90$, $p < 0,001$) y con aAST ($r = -0,64$, $p < 0,001$), lo que pone de manifiesto el grado de relevancia del componente J_0 de la superficie anterior (toricidad a favor de la regla y contra la regla) comparado con el de la superficie posterior. En cambio, esta tendencia no se ha observado para el componente del astigmatismo oblicuo (J_{45}) (**tabla 11**). Una posible explicación para este hallazgo puede ser la baja incidencia del componente oblicuo del astigmatismo corneal en una córnea sana, en donde el J_{45} suele ser muy cercano a cero. En el estudio de Hoffman y Hütz^{97 ref. [13]}, se reportó sobre una muestra de 23.233 ojos normales que un 46,8% de los casos presentaba un astigmatismo a favor de la regla, un 34,4% de los casos un astigmatismo contra la regla y un 18,9% un astigmatismo oblicuo. Finalmente, hay que destacar que el ratio anterior-posterior J_0 también correlacionó con el componente J_0 de la refracción manifiesta ($r = 0,70$, $p < 0,01$), lo que revela

la importancia de los valores de J_0 de la superficie corneal anterior en la magnitud del astigmatismo de la refracción ocular.

	Correlación con:	Coefficiente de correlación (r)	p-valor
Ratio antero-posterior J_0 para 3-mm	Refracción manifiesta J_0	0.73	<0.01
	Anterior corneal J_0	0.90	<0.01
	Posterior corneal J_0	0.45	<0.01
	aAST	-0.64	<0.01
	pAST	-0.45	<0.01
Ratio antero-posterior J_{45} para 3-mm	aAST	-0.21	0.02
Ratio antero-posterior J_0 para 7-mm	Refracción manifiesta J_0	0.73	<0.01
	Anterior corneal J_0	0.84	<0.01
	Posterior corneal J_0	0.49	<0.01
	aAST	-0.66	<0.01
	pAST	-0.50	<0.01
Ratio antero-posterior J_{45} para 7-mm	Refracción manifiesta J_0	0.23	0.01
	Anterior corneal J_0	0.25	0.01
	aAST	-0.35	<0.01

Tabla 11.- Correlaciones de los ratios anterior-posterior J_0 y J_{45} para un diámetro corneal 3 y 7 mm con otros parámetros refractivos y anatómicos. Abreviaturas: J_0 y J_{45} , componentes de vectores de potencia queratométrica; aAST, toricidad de la superficie corneal anterior para 3 y 7 mm de diámetro corneal; pAST, toricidad de la superficie corneal posterior para 3 y 7 mm de diámetro corneal.

7. El análisis de regresión lineal, reveló que los componentes vectoriales queratométricos de potencia en la superficie corneal posterior correlacionaban significativamente con la magnitud de los componentes vectoriales de la superficie anterior ($p < 0,01$). De estas correlaciones los componentes vectoriales de la superficie posterior se pueden obtener a partir de los componentes vectoriales de la superficie anterior, mediante las siguientes expresiones matemáticas:

$$\begin{aligned}
 \text{3-mm} \quad pJ_0 &= 0,150 + 0,781 \times aJ_0 \quad (R^2: 0,61); \\
 pJ_{45} &= 0,008 + 0,934 \times aJ_{45} \quad (R^2: 0,40)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 \text{7-mm} \quad pJ_0 &= 0,099 + 0,873 \times aJ_0 \quad (R^2: 0,78); \\
 pJ_{45} &= 0,008 + 0,969 \times aJ_{45} \quad (R^2: 0,66)
 \end{aligned}$$

Abreviaturas: pJ_0 , pJ_{45} , componentes vectoriales J_0 y J_{45} de la toricidad de la superficie corneal posterior; aJ_0 , aJ_{45} , componentes vectoriales J_0 y J_{45} de la toricidad de la superficie corneal anterior.

Existen algunos estudios que reportan la existencia de correlación entre meridianos de ambas superficies corneales, pero no desde una perspectiva vectorial ^{97 ref[4,11]}. Otros autores como Mas et al ^{97 ref[2]} o Atchison et al ^{97 ref [8]} utilizaron el análisis de los vectores de potencia, para evaluar del grado de correlación del astigmatismo entre ambas superficies desde una perspectiva de sus propiedades ópticas. Sin embargo desde nuestro conocimiento, este es el primer estudio que sin considerar las propiedades ópticas, realiza un estudio de relación entre los parámetros geométricos de ambas superficies y se precisan más estudios en esta línea para ver el grado de validez clínica de estas relaciones de geometría entre superficies.

4.3- Resultados de los trabajos en relación con el objetivo C

4.3.1-Correlaciones entre la superficie corneal anterior y posterior en el queratocono. [Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alió JL. Correlation of anterior and posterior corneal shape in keratoconus. *Cornea*. [Aceptación publicación D-12-00824R2 el 2/03/2013]]

En este estudio se han valorado las correlaciones entre ambas superficies corneales tanto para los valores de curvatura así como para los de factor de forma obtenidos con un dispositivo basado en cámara de Scheimpflug en ojos diagnosticados de queratocono. Los resultados obtenidos en este estudio son los siguientes:

1. Se han valorado un total de 61 ojos de 61 pacientes con una edad media de 35 años (rango de 14 a 64 años). El 64% (39) de los paciente fueron hombres y el 36% (22) fueron mujeres. Un total de 38 ojos (62,3%) de la muestra analizada fueron ojos derechos y 23 ojos (37,7%) fueron ojos izquierdos. El equivalente esférico medio fue de -3,54 D (rango de -19 a +1,5 D). La longitud axial media fue de 24,16 mm (rango de 21,79 a 26,43 mm). De acuerdo con la escala de Amsler-Krumeich, 27 ojos (44,3%) fueron

clasificados como queratocono grado I, 26 ojos (42,6%) fueron grado II, 3 ojos (4,9%) fueron grado III y 5 ojos (8,2%) fueron grado IV.

2. Los valores medios del ratio anterior-posterior de curvatura (ratio k) fueron de alrededor de 1.20 para los tres diámetros, con un rango desde 0,95 a 1,48. No se han encontrado diferencias significativas para este ratio k entre los diferentes diámetros analizados ($p=0,24$ ANOVA de una vía). En estudios previos, se han reportado valores del ratio k para el diámetro de 3 mm en un rango desde 1,157 hasta 1,295 ^{98 ref [8-10]}. Nuestro ratio k es similar al reportado por estos autores pero con un límite superior algo mayor (1,48). Esto puede ser debido a la inclusión de queratoconos de grado más avanzado (grado II) en nuestra serie, en donde según se reporta en estudios previos, ^{98 ref [11]} la superficie corneal posterior es más curva en comparación a la superficie anterior, aumentando de esta manera el ratio k clásico de ojos normales. Del análisis de correlaciones, se ha encontrado una correlación débil aunque estadísticamente significativa, entre el ratio anterior-posterior k para los diámetros de 3 y 5 mm con los valores de paquimetría CCT y MCT ($r = -0,34$ o menor, $p < 0,01$). De esto se deduce que conforme la córnea va siendo más delgada, el ratio k va siendo mayor. Este resultado es congruente con el estudio de Ishii et al ^{98 ref [11]}, en donde se reporta una correlación entre los estadios más avanzados de queratocono según a la clasificación Amsler-Krumeich, con valores de paquimetría más bajos (CCT y MCT). Esta correlación inversa entre el k ratio y los valores de paquimetría contrasta con la correlación positiva encontrada entre estos mismos parámetros para ojos normales, en donde córneas más finas tienen tendencia a tener una superficie corneal anterior más curva que la superficie corneal posterior ^{98 ref [12]}. Una explicación posible a este fenómeno encontrado, en donde la superficie corneal posterior se curva proporcionalmente más que la anterior en corneas más finas en el caso del queratocono, puede tener relación con la debilidad de las propiedades biomecánicas de sufre el tejido corneal en estos ojos, en donde el efecto de la presión intraocular puede inducir un cambio local de la curvatura en superficie posterior según se ha reportado en estudios de modelización corneal con elementos finitos. ^{98 ref [13]}

Por otro lado, se ha obtenido un grado de correlación moderado entre los radios de curvatura de ambas superficies ($r = 0,92$ o mayor) estadísticamente significativo ($p < 0,01$) en los tres diámetros analizados. Estos resultados son similares con lo reportado en estudios previos.^{98 ref [1, 14]}

3. Los valores medios del factor de forma obtenidos, corresponden a un perfil bastante prolato, siguiendo la tendencia de lo reportado en estudios previos en ojos con queratocono^{98 ref [1, 15]}. Del análisis sobre las correlaciones, se ha obtenido una correlación moderada ($r = 0,86$ y $0,94$, para $4,5$ y 8 mm, respectivamente) y estadísticamente significativa ($p < 0,01$) entre los factores de forma de ambas superficies, en contraste con lo que ocurre en ojos sanos en donde no se ha reportado correlación alguna entre la asfericidad de ambas superficies corneales.^{98 ref [12,16]}

Por otra parte, el ratio anterior–posterior para el factor de forma (ratio p) ha presentado bastante variabilidad, sobre todo en el diámetro de análisis más pequeño de $4,5$ mm. Consecuentemente, no encontrando diferencia significativas entre los ratios p de ambos diámetros (test de Wilcoxon, $p = 0,68$). Tampoco se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el ratio p con otros parámetros anatómicos, ni paquimétricos.

4. El análisis de regresión múltiple, reveló que la curvatura corneal posterior para los tres diámetros valorados, correlacionaban significativamente con la curvatura anterior así como otros parámetros clínicos, dando lugar a las siguientes expresiones matemáticas:

$$3\text{-mm } pKM = -4,185 + 1,357 \times aKM - 0,002 \times CCT + 0,022 \times SE + 0,433 \times ACD \quad (R^2: 0,88)$$

$$5\text{-mm } pKM = -3,313 + 1,293 \times aKM - 0,002 \times CCT + 0,015 \times SE + 0,293 \times ACD \quad (R^2: 0,90)$$

$$7\text{-mm } pKM = -2,688 + 1,235 \times aKM - 0,002 \times CCT + 0,179 \times ACD \quad (R^2: 0,88)$$

Abreviaturas: pKM, radio corneal posterior medio; aKM, radio corneal anterior medio; SE, equivalente esférico; CCT, espesor corneal central; ACD, profundidad de la cámara anterior.

De este análisis, destaca el peso de la ACD en el cálculo del radio corneal posterior, lo cual difiere de lo observado en el estudio similar previo llevado a cabo sobre ojos sanos en donde no se precisa la ACD para calcular el radio corneal posterior a partir del radio anterior y otros parámetros anatómicos⁹⁸. Esta importancia de la ACD en el caso de ojos con queratocono obtenida, es congruente con lo reportado por los autores Kovacs et al ^{98 ref[18]} y Edmonds et al ^{98 ref[19]}, los cuales hallaron valores significativamente más elevados de ACD en una población con queratocono comparado con un grupo de ojos normales. Otro factor a destacar es el peso que tiene el radio de curvatura anterior para el cálculo del posterior y la introducción del factor refractivo mediante el equivalente esférico. Este hecho pone de manifiesto la relación que existe entre el aumento de la curvatura corneal en los pacientes con queratocono y el efecto de incremento de la miopía que tiene sobre los pacientes con queratocono.

El análisis de regresión múltiple, también reveló que el factor de forma posterior, correlacionaba con el factor de forma anterior así como con otros parámetros clínicos en el caso del diámetro de análisis de 4,5 mm. Sin embargo, cuando se valoró el diámetro de 8 mm, sólo se encontró una correlación significativa con la edad y el factor de forma de la superficie anterior. Las expresiones matemáticas obtenidas que caracterizaban estas correlaciones fueron las siguientes:

$$4.5\text{-mm} \quad pp45 = -6,328 + 1,096 \times ap45 + 0,008 \times CCT + 0,814 \times ACD \quad (R^2: 0,78)$$

$$8\text{-mm} \quad pp8 = 0,343 + 1,173 \times ap8 - 0,012 \times \text{Edad} \quad (R^2: 0,89)$$

Abreviaturas: pp45, factor de forma medio de la superficie corneal posterior para un diámetro de 4,5 mm; ap45, factor de forma medio de la superficie corneal anterior para un diámetro de 4,5 mm; pp8, factor de forma medio de la superficie corneal posterior para un diámetro de 8 mm; ap8, factor de forma medio de la superficie corneal anterior para un diámetro de 8 mm; CCT, espesor corneal central; ACD, profundidad de la cámara anterior.

De acuerdo a estas expresiones, para el cálculo del factor de forma de la superficie posterior en el área central es necesario considerar tanto el factor de forma de la cara anterior, el CCT como la ACD. Sin embargo, para el área más extensa de 8 mm la edad aparece como un factor relevante en el cálculo del factor de forma posterior. Dubbelman et al ⁹⁸ ref. [16,23] y Atchison et al ⁹⁸ ref. [24] encontraron una correlación positiva entre la asfericidad de la superficie corneal anterior y la edad así como una correlación inversa entre la edad y la asfericidad de la superficie corneal posterior en ojos sanos.

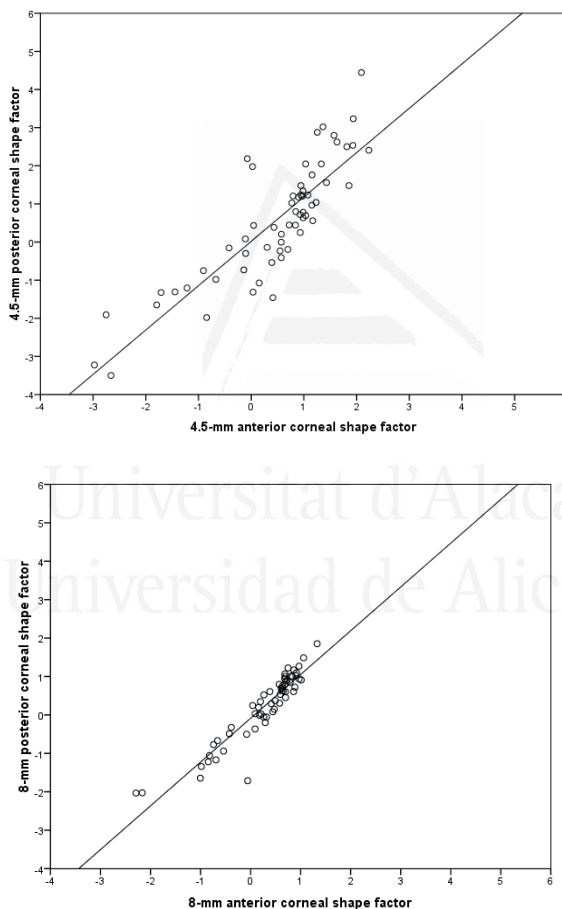


Figura. 23- Gráficos de dispersión de puntos que representan la relación entre el factor de forma de la superficie anterior (anterior corneal shape factor) con el factor de forma de la superficie posterior (posterior corneal shape factor) para un diámetro corneal de 4,5 mm (izquierda) y 8 mm (derecha) sobre una muestra de ojos con queratcono.

4.4- Resultados de los trabajos en relación con el objetivo D

4.4.1-Análisis comparativo de la relación entre la morfología de la superficie corneal anterior y posterior medida mediante un dispositivo basado en cámara de Scheimpflug en ojos sanos y en ojos con queratocono. [Montalbán R, Alio JL, Javaloy J, Piñero DP. Comparative analysis of the relationship between anterior and posterior corneal shape analyzed by Scheimpflug photography in normal and keratoconus eyes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 Jan 20]

En este estudio se ha analizado y comparado la relación entre la morfología corneal de la superficie anterior y posterior en un grupo de ojos normales y otro de ojos con queratocono, evaluándose a su vez su potencial valor diagnóstico. Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

1. Los dos grupos analizados presentan las siguientes características (**tabla 12**):

- a. Grupo ojos normales o sanos: Se ha incluido un total de 100 ojos de 100 pacientes con una edad media de 37 años (rango de 7 a 66 años). Un 49 % (49) fueron hombres y un 51% (51) fueron mujeres. Un total de 50 (50%) ojos fueron ojos derechos y otros 50 (50%) ojos fueron izquierdos.
- b. Grupo queratocono: Se han valorado un total de 61 ojos de 61 pacientes con una edad media de 35 años (rango de 14 a 64 años). El 64% (39) de los pacientes fueron hombres y el 36% (22) fueron mujeres. Un total de 38 ojos (62.3%) de la muestra analizada fueron ojos derechos y 23 ojos (37.7%) fueron izquierdos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para los valores de longitud axial ocular (AL, $p = 0,29$), ACD ($p=0,25$), WTW ($p = 0,69$) ni para la edad ($p=0,09$). Sin embargo, tal y como era de esperar, sí se obtuvieron diferencias significativas entre grupos para los parámetros refractivos y visuales evaluados ($p<0,01$).

	Grupo normal Media (SD) (Rango) n = 100 ojos	Grupo queratocono Media (SD) (Rango) n = 61 ojos	p-valor (test estadístico)
Edad (años)	37.5 (15.1) (7 to 66)	34.8(10.9) (14 to 64)	0.09 (Mann-Whitney)
AL (mm)	24.01 (1.58) (20.17 to 29.15)	24.16 (1.28) (21.79 to 26.43)	0.29 (unpaired Student t)
CDVA	1.00 (0.10) (0.40 to 1.20)	0.79 (0.27) (0.15 to 1.10)	<0.01 (Mann-Whitney)
Esfera (D)	-0.51 (3.35) (-12.50 to 8.50)	-2.01 (3.66) (-17.00 to +3.00)	<0.01 (Mann-Whitney)
Cilindro (D)	-0.76 (0.97) (-5.75 to 0.00)	-3.05 (2.36) (-10.00 to 0.00)	<0.01 (Mann-Whitney)
SE (D)	-0.88 (3.33) (-12.50 to +8.13)	-3.54 (3.96) (-19.00 to +1.50)	<0.01 (Mann-Whitney)
MCT (µm)	541.31 (33.69) (457.40 to 631.25)	443.64 (55.16) (304 to 547.74)	<0.01 (Mann-Whitney)
CCT (µm)	544.68 (33.87) (460.00 to 634.86)	461.60 (52.16) (321.18 to 580.42)	<0.01 (Mann-Whitney)
ACD (mm)	2.96 (0.40) (1.84 to 3.68)	3.37 (0.36) (2.56 to 4.27)	0.25 (Mann-Whitney)
WTW (mm)	12.09 (0.37) (11.15 to 13.26)	12.19 (0.43) (11.13 to 13.68)	0.69 (Mann-Whitney)

Tabla 12.- Resumen de las características clínicas medias de los dos grupos de ojos analizados en este estudio. Abreviaturas: AL, longitud axial; CDVA, agudeza visual de lejos con corrección; SE, equivalente esférico.; MCT, espesor corneal mínimo; CCT, espesor corneal central; ACD, profundidad de la cámara anterior; WTW, diámetro corneal blanco-blanco..

- Para todos los diámetros valorados, los radios corneales anteriores y posteriores han sido significativamente más curvos en el grupo queratocono ($p < 0,01$). Sin embargo, para el ratio anterior-posterior de curvatura (ratio k), no se han encontrado diferencias significativas entre el grupo de queratocono y el de ojos en ninguno de los diámetros analizados. Esto revela que a pesar de que en el grupo con queratocono los radios de curvatura son menores en ambas superficies, la relación que existe entre ambos se mantiene en la mayoría de los casos tanto en el grupo de ojos sanos, como en el de queratocono. En un análisis más detallado según el grado de severidad del queratocono, se apreció que el valor del ratio k fue significativamente más alto para el queratocono grado IV, lo que confirma la tendencia de la córnea a mantener su estructura en forma de menisco hasta estadios avanzados de la enfermedad en donde la relación entre ambas superficies se modifica de manera significativa con un mayor aumento de curvatura de la superficie

corneal posterior respecto a la anterior. Una tendencia en esta misma línea se ha reportado en estudios previos^{99 ref. [4]} analizando el ratio posterior-anterior de potencia corneal sobre varios subgrupos, ojos sanos, queratocono subclínico, queratocono grado I y queratocono grado II según la clasificación Alio-Shabayek^{99 ref. [16]} para el queratocono. Específicamente, en este estudio, se observó un aumento significativo de la potencia dióptrica de la superficie corneal posterior respecto de la anterior ($p < 0,01$) en el estadio de la enfermedad más avanzado (queratocono grado II).^{99 ref. [4]} Según estos hallazgos, el grado de severidad de la enfermedad del queratocono parece tener relación con un aumento significativo de la curvatura de la superficie corneal posterior respecto a la anterior. Este hecho pudiera tener relación con la alteración de las propiedades biomecánicas que sufre la cornea con el queratocono y en concreto en los estadios de severidad más avanzados. Teóricamente esta debilidad biomecánica puede hacer que la córnea sea más susceptible a la deformación por la presión intraocular, afectando en mayor medida a la curvatura de la cara posterior.^{99 ref [17,18]}

3. Del análisis de los resultados para el factor de forma, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa al comparar los factores de forma anterior y posterior a 8 mm de diámetro entre el grupo control y el grupo de queratocono ($p < 0,01$, test de Mann-Whitney), siendo más prolata la geometría para ambas superficies corneales en el caso del grupo con queratocono. En cuanto al ratio anterior-posterior de factor de forma (ratio p) fue significativamente mayor en el grupo de ojos sanos que en el de queratocono ($p < 0,01$, test de Mann-Whitney). Esto indica que la superficie posterior en ojos con queratocono tiende a ser más prolata proporcionalmente que la superficie anterior en ojos con queratocono. Esto es consistente con los resultados observados para la curvatura corneal en ojos con queratocono, de la debilidad biomecánica de la córnea y el posible efecto de la presión intraocular sobre toda la estructura corneal debilitada.^{99 ref [18]} Se precisan más estudios en esta línea para comprender mejor los mecanismos que inducen a la protusión de ambas superficies corneales en el caso de la patología ectásica.

Por otro lado, Se debe considerar que a pesar de tener una variabilidad importante de los resultados del ratio p en nuestra serie, se observa una tendencia clara de un aumento del prolatismo corneal en la enfermedad del queratocono. La variabilidad observada puede tener su explicación en los diferentes patrones topográficos, así como en las diferencias en el grado y tipo de asimetría corneal dentro del grupo queratocono. De esta forma, puede ser relevante el hecho que cuanto más alejado se encuentre el área de protusión corneal respecto del centro de la córnea, valores menos reales de asfericidad o factor de forma se pueden medir. Esta variabilidad para el factor de forma también se ha sido reportada en estudios previos^{99 ref. [17]} lo cual nos indica que el factor de forma puede tener un valor limitado para la detección y caracterización del queratocono.

4. Resultados según la clasificación de severidad para el queratocono de Amsler-Krumeich . No se encontraron diferencias significativas ($p=0,24$) para la edad entre los diferentes subgrupos. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo normal y los distintos grados de queratocono para los resultado visuales, refractivos, de curvatura y factor de forma ($p=0,01$). Específicamente, se encontraron diferencias significativas para el factor de forma anterior (ap8) y posterior (pp8) en el área de 8 mm entre el grupo normal y los grados de queratocono II, III y IV ($p<0,01$). El ratio k , para los diámetros corneales de 3, 5 y 7 mm fue significativamente mayor en el queratocono grado IV comparado con el grupo normal ($p<0,01$). En cuanto al ratio p , se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el queratocono grado II y el grupo de ojos sanos tanto en el diámetro de 4,5 mm como en el de 8 mm ($p\leq 0,01$, ajuste de Mann-Whitney).
5. El análisis de multiregresión logística, identificó los predictores para detectar la presencia de queratocono en nuestra muestra ($p<0,01$). Éstos fueron el factor de forma anterior a 8 mm (ap8) (odd ratio, 0,05; intervalo de confianza del 95%, (IC): 0,00 a 1,25), la profundidad de la cámara anterior (ACD) (odd ratio, 4,62; IC 95% : 0,92 a 23,08) y el mínimo espesor corneal MCT (odd ratio, 0,94; IC 95% : 0,92 a 0,96). Este modelo presentó un buen

ajuste de los datos y consistencia estadística (Hosmer and Lemeshow's test, $\chi^2=5,01$, $p=0,76$). En este análisis no se incluyeron las variables del ratio k y ratio p debido a su limitada capacidad de predicción. Esta limitación se debe a que en el ratio k no se observaron diferencias significativas entre el grupo control y del queratocono. En cuanto al ratio p, se obtuvo una gran variabilidad entre los distintos grados de queratocono. De este análisis se puede deducir que existe una mayor probabilidad de presencia de queratocono en los ojos con una superficie corneal anterior más prolata, con córneas más delgadas y una cámara anterior más profunda. Además, conforme el grado de severidad de la enfermedad es más avanzado, la cornea se adelgaza más y la ACD es más profunda hechos que son coincidentes con los reportados en estudios previos^{99 ref.[17,19,21]}. Además, se debe tener en cuenta que el aumento de ACD está relacionado con el aumento de curvatura de la superficie corneal posterior en presencia de queratocono.^{99 ref.[3,4,6,12]} En el estudio de curvas ROC (Figura 24), se obtuvieron áreas debajo de la curva mayores de 0,5 para estos tres predictores encontrados en el análisis de regresión logística: ap8 (área: 0,75, $p<0,01$, 95% IC: 0,65 a 0,84), ACD (área: 0,77, $p<0,01$, 95% IC: 0,70 a 0,85), y MCT (área: 0,95, $p<0,01$, 95% IC: 0,92 a 0,98). Los valores de punto de corte para ap8 fue de 0,7 (sensibilidad 70%, especificidad 68%), para ACD fue de 3,13 mm (sensibilidad 80,7%, especificidad 65%) y para el MCT el valor de corte fue 525,91 μ m (sensibilidad del 98,4% y especificidad del 71%). A pesar de la consistencia del modelo obtenido, analizando las curvas ROC, se puede observar la limitación de estas curvas de forma individualizada para la detección de queratocono. Por lo tanto, resulta crucial el uso de modelos integrales como el propuesto por la regresión logística. Esta misma tendencia de aplicar modelos integrales con múltiples variables para la detección del queratocono ha sido reportada en estudios previos en donde se han combinado datos de curvatura o poder dioptrico corneal de ambas superficies con valores de elevación corneal y paquimétricos.^{99 ref [22,23]} Estos hallazgos nos inducen a concluir que son necesarios modelos de predicción integrales en donde se combinen no sólo datos referentes a la superficie anterior y posterior corneal sino que integre más parámetros del segmento anterior y de la estructura corneal.

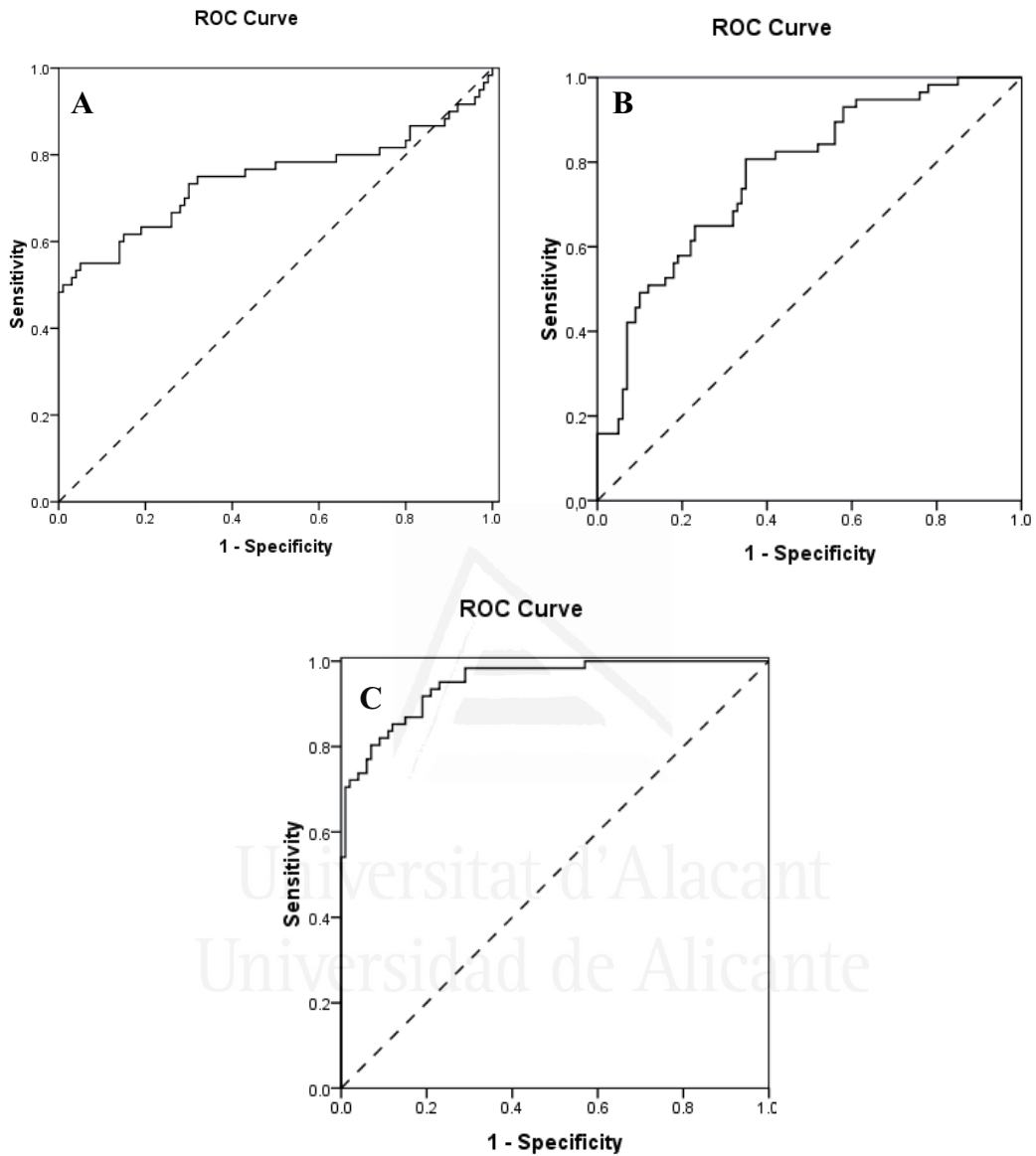


Figura. 24- Curvas ROC para los 3 predictores obtenidos del análisis de multiregresión logística: **A**, curva para el predictor de la presencia de queratocono ap8 (área:0,75, $p < 0,01$) con un valor de corte 0,70 asociado a una sensibilidad del 75% y una especificidad del 68%; **B**, Curva para el predictor de la presencia de queratocono ACD (área: 0,77, $p < 0,01$) con un valor de corte en 3,13 mm asociado a una sensibilidad de 80,7 % y especificidad de 65%; **C**, Curva para el predictor de la presencia de queratocono MCT (área: 0,95, $p < 0,01$) con un valor de corte en 525,9 μm asociado a una sensibilidad de 98,4 % y especificidad de 71%.

CAPÍTULO 5



Conclusiones

5.1-CONCLUSIONES:

Conforme a los objetivos establecidos en la presente tesis, se han extraído las conclusiones que se detallan a continuación:

1. El sistema topográfico corneal Sirius, basado en la tecnología de cámara de Scheimpflug rotatoria así como en la de disco de Placido, proporciona medidas repetibles y consistentes de curvatura y factor de forma corneal en ambas superficies, de paquimetría central y mínima, así como de otros parámetros anatómicos del segmento ocular anterior como son la profundidad de la cámara anterior o la distancia blanco-blanco tanto en ojos normales como en ojos con patología de queratocono. Además, las medidas de astigmatismo corneal evaluadas mediante los componentes vectoriales de potencia de Thibos y Horner han resultado también consistentes, aunque existe una relativa limitación de estos parámetros cuando se evalúan para la cara posterior de córneas con queratocono.
2. En ojos normales existe una clara correlación entre la curvatura de ambas superficies corneales, de manera que la córnea siempre mantiene una estructura meniscada. De hecho, la curvatura corneal posterior central puede ser obtenida a partir de la curvatura anterior mediante una relación matemática lineal que tiene en cuenta otros parámetros como son la paquimetría central y el estado refractivo ocular. En el caso de considerar un área más extensa de la córnea hasta incluir la media periferia, el factor edad se convierte en relevante para la predicción de la curvatura posterior a partir de la anterior, dejándolo de ser el estado refractivo ocular. En contraste, no existe correlación entre el factor de forma de ambas superficies de la córnea en ojos normales. En lo que respecta al astigmatismo y toricidad de ambas superficies correlacionan significativamente de manera positiva, siendo en ojos normales, la toricidad posterior media el doble que la toricidad anterior. Además la toricidad y componentes vectoriales J_0 y J_{45} de la superficie corneal posterior posterior se pueden predecir consistentemente mediante

relación lineal a partir de los mismos parámetros astigmáticos correspondientes a la superficie corneal anterior.

3. En ojos con queratocono existe una clara correlación entre la curvatura de ambas superficies al igual que en ojos normales, pero contrariamente de lo que ocurre en ojos sanos, conforme la córnea se vuelve más delgada el radio de curvatura de la superficie corneal posterior tiende a ser proporcionalmente más curvo que el de la superficie anterior. La curvatura central corneal posterior en el queratocono puede ser predicha consistentemente a partir de la curvatura central corneal anterior mediante una relación matemática lineal, que a su vez considera otros parámetros como son, la paquimetría central, la profundidad de la cámara anterior y del estado refractivo ocular. Por otro lado, a diferencia de los ojos sanos, existe una fuerte correlación entre el factor de ambas superficies corneales. Al igual que sucedía para la curvatura, el factor de forma corneal posterior también puede ser obtenido de manera consistente mediante relación lineal en pacientes con queratocono a partir del factor de forma de la superficie corneal anterior y la edad del paciente. En caso de que se analice únicamente el factor de forma central, el valor de la cara posterior también se puede predecir mediante relación lineal del valor correspondiente a la cara anterior, incluyendo como relevantes otros parámetros como la paquimetría y la profundidad de la cámara anterior, y dejando de ser relevante la edad.
4. Tanto el ratio anterior-posterior de curvatura (ratio k) como el ratio anterior-posterior para el factor de forma (ratio p) son malos predictores de la presencia de la enfermedad del queratocono debido a que no existen diferencias para el ratio k entre ojos normales y ojos con queratocono y a que el ratio p presenta una gran variabilidad en ojos con queratocono. Por otro lado, utilizar un modelo de regresión logística en donde se combine la asféricidad de la superficie corneal anterior a 8mm (ap8), la profundidad de la cámara anterior (ACD) y el mínimo espesor corneal (MCT), puede ser muy útil para la detección de la presencia de queratocono.

5.2-Perspectivas de futuro:

La presente tesis, junto a los nuevos dispositivos de medida oculares, ponen las bases para desarrollar futuras líneas de investigación de interés como las que se detallan a continuación:

- *Siguiendo esta metodología de trabajo, se pretende caracterizar el grado de correlación que existe entre las aberraciones derivadas del frente de onda corneal de la superficie corneal anterior y posterior tanto en ojos normales como en ojos con queratocono y verificar si las correlaciones observadas pueden tener potencial valor diagnóstico para la detección de la enfermedad del queratocono.*
- *Siguiendo esta metodología de trabajo se pretende caracterizar las correlaciones de curvatura, asfericidad y astigmatismo corneal en ojos con otro tipo de patología corneal ectásica (como la degeneración marginal pelúcida, o ectasia post-cirugía refractiva) e identificar si estas correlaciones pueden ser predictoras de estas patologías.*
- *Se pretende caracterizar el grado de correlación que existe de curvatura, astigmatismo y asfericidad entre las dos superficies corneales así como con otros parámetros anatómicos del segmento corneal anterior, en pacientes que han sido sometidos a cirugía refractiva mediante ablación con láser excimer para verificar si a partir de estas, se puede obtener el poder corneal real útil para el posterior cálculo de lentes intraoculares de estos pacientes pendientes de cirugía de cataratas.*

CAPÍTULO 6



Referencias

1. Kanski JJ. *Oftalmología Clínica*. Madrid, Ediciones Harcourt, SA, 2000:80-83.
2. Duran de la Colina JA. Anatomofisiología de la córnea. En Duran de la Colina JA. *Complicaciones de las lentes de contacto*. Tecnimedia Editorial, SL. 1998:13-27.
3. Li HF, Petroll WM, Møller-Pedersen T, Maurer JK, Cavanagh HD, Jester JV. Epithelial and corneal thickness measurements by in vivo confocal microscopy through focusing (CMTF). *Curr Eye Res*. 1997 Mar;16(3):214-21.
4. Müller LJ, Vrensen GFJM, Pels L, et al. Architecture of the human corneal nerves. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 985-994.
5. Schmoll T, Unterhuber A, Kolbitsch C, Le T, Stingl A, Leitgeb R. Precise thickness measurements of Bowman's layer epithelium, and tear film. *Optom Visc Sci*. 2012 May; 89(5):E795-802.
6. Tao A, Wang J, Chen Q, Shen M, Lu F, Dubovy SR, Shousha MA. Topographic thickness of Bowman's layer determined by ultra-high resolution spectral domain-optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Jun 1;52(6):3901-7
7. Scott JE. Proteoglycan. Collagen interaction and corneal ultrastructure. *Biochem Soc Trans* 1991; 19:887-881.
8. Freud DE, Mc Cally RL, Farrell RA, Cristol SM, L'Hernault NL, Edelhauser HF. Ultrastructure in anterior and posterior stroma of perfused human and rabbit corneas. Relation to transparency. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1995 Jul;36(8):1508-23.
9. McMenamin PG, Steele C, McGhee CNJ. *Cornea: Anatomy, physiology and healing; Excimer lasers in Ophthalmology*. Editor: Charles McGhee (Martin Dunitz. Londres 1997); 41-63.
10. Johnson Dh, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol*. 1982;100: 1942-1947.
11. McCarrey BE, Edelhauser HF, Lynn MJ. Review of corneal endothelial specular microscopy for FDA clinical trials of refractive procedures, surgical devices, and new intraocular drugs and solutions. *Cornea*. 2008 Jan; 27(1):1-16.
12. Waring GO, Bourne BM, Edelhauser HF et al. The corneal endothelium: normal and pathologic structure and function. *Ophthalmology*, 1982;89:531-590.
13. Joyce NC. Proliferative capacity of the corneal endothelium. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22 (3):359-89.

14. Dawson DG, Geroski DH, Edelhauser HF. Corneal endothelium: structure and function in health and disease. In Brightbill FS (ed). *Corneal Surgery: Theory, Tecnique and Tissue*, ed 4. St Louis, Mosby.
15. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998; 42:297–319.
16. Rabinowitz Y. Definición, Etiología y Diagnóstico de Queratocono. En: *Tratamiento del Astigmatismo Irregular y del Queratocono*. Alio JL, Belda JJ. *Highlights of Ophthalmology*. El Dorado (Panama). 2004.
17. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986 Mar 15;101(3):267-73.
18. Auffarth GU, Wang L, Völcker HE. Keratoconus evaluation using the Orbscan Topography System. *J Cataract Refract Surg*. 2000 Feb;26(2):222-8.
19. Prisant O, Legeais JM, Renard G. Superior keratoconus. *Cornea*. 1997 Nov;16(6):693-4.
20. Weed KH, McGhee CN, MacEwen CJ. Atypical unilateral superior keratoconus in young males. *Cont Lens Anterior Eye*. 2005 Dec;28(4):177-9.
21. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus? *Eye* 2000;14: 625-8.
22. Iwamoto T, DeVoe AG. Electron microscopical study of the Fleisher ring. *Arch Ophthalmol*. 1976 Sep;94(9):1579-84
23. Kaas-Hansen M. The histopathological changes of keratoconus. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1993 Jun;71(3):411-4.
24. Efron N, Hollingsworth JG. New perspectives on keratoconus as revealed by corneal confocal microscopy. *Clin Exp Optom*. 2008 Jan;91(1):34-55.
25. Hollingsworth JG, Bonshek RE, Efron N. Correlation of the appearance of the keratoconic cornea in vivo by confocal microscopy and in vitro by light microscopy. *Cornea*. 2005 May;24(4):397-405.
26. Fini ME. Keratocyte and fibroblast phenotype in the repairing cornea. *Prog Retin Eye Res* 1999; 18: 529–551.
27. Ku JY, Niederer RL, Patel DV, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal analysis of keratocyte density in keratoconus. *Ophthalmology*. 2008 May;115(5):845-50.
28. Sawaguchi S, Yue BY, Chang I, Sugar J, Robin J. Proteoglycan molecules in keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1991 May;32(6):1846-53.
29. Hollingsworth JG, Efron N. Observations of banding patterns (Vogt striae) in keratoconus: a confocal microscopy study. *Cornea* 2005; 24(2): 162-166.

30. Weed KH, MacEwen CJ, Cox A, McGhee CN. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye (Lond)*. 2007 May;21(5):614-23.
31. Dubbelman M, Sicam VA, Van der Heijde GL. The shape of the anterior and posterior surface of the aging human cornea. *Vision Res*. 2006 Mar;46(6-7):993-1001.
32. Atchison DA, Markwell EL, Kasthurirangan S, Pope JM, Smith G, Swann PG. Age-related changes in optical and biometric characteristics of emmetropic eyes. *J Vis*. 2008 Apr 28;8(4):29.1-20.
33. Calossi A. Corneal asphericity and spherical aberration. *J Refract Surg*. 2007.May;23(5):505-14.
34. Piñero DP, Alió JL, Alesón A, Escaf Vergara M, Miranda M. Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36: 814-25
35. Dubbelman M, Weeber HA, van der Heijde RG, Volker-Dieben HJ. Radius and asphericity of the posterior corneal surface determined by corrected Scheimpflug photography. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 379–83
36. Ho JD, Tsai CY, Tsai RJ, Kuo LL, Tsai IL, Liou SW. Validity of the keratometric index: evaluation by the Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg*. 2008 Jan;34(1):137-45.
37. Yebra-Pimentel E, González-Meijome JM, Cerviño A, et al. Asfericidad corneal en una población de adultos jóvenes. Implicaciones clínicas. *Arch. Soc. Esp Oftalmol* 2004; 79:385–392.
38. González-Méijome JM, Villa-Collar C, Montés-Micó R, Gomes A. Asphericity of the anterior human cornea with different corneal diameters. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Mar;33(3):465-73.
39. Davis WR, Raasch TW, Mitchell GL, Mutti DO, Zadnik K. Corneal asphericity and apical curvature in children: a cross-sectional and longitudinal evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005 Jun;46(6):1899-906.
40. Rand R, Howland H, Applegate R, Mathematical model of a Placido disk keratometer an its implications for recovery of corneal topography. *Opom Vis Sci* 1997; 74: 926-30.
41. Applegate R, Comment: Inherent error in corneal topographical/Roberts. *J Refract Corneal Surg* 1994; 10:113-4.

42. Maldonado MJ, Nieto JC, Diez-Cuenca M, Pinero DP. Repeatability and reproducibility of posterior corneal curvature measurements by combined scanning-slit and placido-disk topography after LASIK. *Ophthalmology* 2006;113:1918-26.
43. Cheng AC, Rao SK, Lam DS. Accuracy of Orbscan II in the assessment of posterior curvature in patients with myopic LASIK. *J Refract Surg* 2007;23: 677-80.
44. Nawa Y, Masuda K, Ueda T, Hara Y, Uozato H. Evaluation of apparent ectasia of the posterior surface of the cornea after keratorefractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 571-3.
45. Merklinger H M. *Focusing the View Camera : A Scientific Way to Focus the View Camera and Estimate Depth of Field*. Editor Paperback – Canada-1993.
46. Kawamorita T, Uozato H, Kamiya K, Bax L, Aizawa D, Shimizu K. Repeatability, reproducibility, and agreement characteristic of rotating Scheimpflug photography and scanning slit corneal topography for corneal power measurement. *J Cataract Refract Surg*. 2012; 38: 971-7.
47. Roberts CJ, Züger BJ: *The Advantage and Principle of Dual Scheimpflug Imaging for Analyzing the Anterior Segment of the Human Eye.*; 2006. Disponible en: http://www.ziemergroup.com/fileadmin/media/products/GALILEI/Roberts_Galilei_2006.pdf.
48. Rondeau MJ, Barcsay G, Silverman RH, Reinstein DZ, Krishnamurthy R, Chabi A, Du T, Coleman DJ. Very high frequency ultrasound biometry of the anterior and posterior chamber diameter. *J Refract Surg* 2004; 20: 454-64.
49. RadRadhakrishnan S, Rollins AM, Roth JE, Yazdanfar S, Westphal V, Bardenstein DS, Izatt JA. Real-time optical coherence tomography of the anterior segment at 1310 nm. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1179-85.
50. Bedei A, Appolloni I, Madesani A, Pietrelli A, Franceschi S, Barabesi L. Repeatability and agreement of 2 Scheimpflug analyzers in measuring the central corneal thickness and anterior chamber angle, volume, and depth. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22 Suppl 7:S29-3.
51. Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alió JL. Intrasubject repeatability of corneal morphology measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Jun;38(6):971-7.
52. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Accuracy of corneal power measurements by a new Scheimpflug camera combined with Placido-disk corneal topography for intraocular lens power calculation in unoperated eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2012 May;38(5):787-92.

53. Nasser CK, Singer R, Barkan Y, Zadok D, Avni I, Goldich Y. Repeatability of the Sirius imaging system and agreement with Pentacam HR. *J Refract Surg* 2012; 28: 493-7.
54. Savini G, Carbonelli M, Barboni P, Hoffer KJ. Repeatability of automatic measurements performed by a dual Scheimpflug analyzer in unoperated and post-refractive surgery eyes. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 302-9.
55. Salouti R, Nowroozzadeh MH, Zamani M, Fard AH, Niknam S. Comparison of anterior and posterior elevation map measurements between 2 Scheimpflug imaging systems. *J Cataract Refract Surg*. 2009 May;35(5):856-62.
56. Rabinowitz YS, McDonnell PJ. Computer-assisted corneal topography in keratoconus. *Refract Corneal Surg* 1989;5:400-408.
57. Wilson SE, Lin DT, Klyce SD. Corneal topography of keratoconus. *Cornea* 1991; 102-8.
58. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 2537-46.
59. Rabinowitz YS, Yang H, Brickman Y, Akkina J, Riley C, Rotter JI, Elashoff J. Videokeratography database of normal human corneas. *Br J Ophthalmol*. 1996 Jul;80(7):610-6.
60. Chan JS, Mandell RB, Burger DS, Fusaro RE. Accuracy of videokeratography for instantaneous radius in keratoconus. *Optom Vis Sci*. 1995 Nov;72(11):793-9.
61. Szczotka LB, Thomas J. Comparison of axial and instantaneous videokeratographic data in keratoconus and utility in contact lens curvature prediction. *CLAO J*. 1998 Jan;24(1):22-8.
62. Smolek MK, Klyce SD, Hovis JK. The Universal Standard Scale: proposed improvements to the American National Standards Institute (ANSI) scale for corneal topography. *Ophthalmology*. 2002 Feb;109(2):361-9
63. Wilson SE, Klyce SD, Hussein ZM. Standardized color-coded maps for corneal topography. *Ophthalmology*. 1993 Nov;100(11):1723-7.
64. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Repeatability of automatic measurements by a new Scheimpflug camera combined with Placido topography. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37:1809-16.
65. Emre S, Doganay S, Yologlu S. Evaluation of anterior segment parameters in keratoconic eyes measured with the Pentacam system. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:1708-1712.

66. Alio JL, Piñero DP, Aleson A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, Castro de Luna G, Gutierrez R, Villa C, Uceda-Montanes A. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cararact Refract Surg* 2011; 37: 552-568.
67. Ambrosio R, Alonso RS, Luz A, Coca Velarde LG. Corneal-Thickness spatial profile and corneal-volume distribution: tomographic indices to detect keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:1851-9.
68. Saad A, Gatinel D. Topographics and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5546-5555. Disponible en <http://www.iovs.org/content/51/11/5546.full.pdf>.
69. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial thickness in the normal cornea: three-dimensional display with very high frequency ultrasound. *J Refract Surg* 2008; 24:571-581.
70. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J Refract Surg* 2009; 25:604-610.
71. Edmun C. Posterior corneal curvature and its influence on corneal dioptic power. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; 72:715-20.
72. Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:789-795.
73. Tomidokoro A, Oshika T, Amano S, Higaki S, Maeda N, Miyata K. Changes in anterior and posterior corneal curvaturas in keratoconus. *Ophthalmology* 2000; 107 (7): 1328-32.
74. Smolek MK, Klyce SD. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997 Oct; 38(11):2290-9.
75. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK. Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 870-874.
76. Dingeldein SA, Klyce SD, Wilson SE. Quantitative descriptors of corneal shape derived from computer-assisted analysis of photokeratographs. *Refract Cornea l Surg* 1989; 5:372-378.
77. Hansen DW. Evaluating the eye with corneal topography. *Contact Lens Spectrum* 2003; 18 (8):27-32.
78. Wilson SE, Klyce SD, Quantitative descriptors of corneal topography; a clinical study. *Arch Ophtalmol* 1991; 109:349-353.

79. Maeda N, Klyce SD, Smolek MK, Thompson HW. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:2749-2757.
80. Rabinowitz YS. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg* 1995;11:371-379.
81. Rabinowitz YS, Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 1999; 25:1327-1335; errata 2000; 26:480
82. Abad JC, Rubinfeld RS, Del Valle M, Berlin MW, Kurstin JM, Vertical D; a novel topographic pattern in some keratoconus suspects. *Ophthalmology* 2007;114:1020-1026.
83. Smolek MK, Klyce SD. Good-ness-of-prediction of Zernike polynomial fitting to corneal surface. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 2350-2355.
84. Alio JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg* 2006; 22: 539-545.
85. Bühren J, Kühne C, Kohnen T. Defining subclinical keratoconus using corneal first-surface higher-order aberrations. *Am J Ophthalmol.* 2007 Mar;143(3):381-9.
86. Bühren J, Kook D, Yoon G, Kohnen T. Detection of subclinical keratoconus by using corneal anterior and posterior surface aberrations and thickness spatial profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Jul; 51(7):3424-32.
87. Amsler M. [The "forme fruste" of keratoconus]. *Wien Klin Wochenschr.* 1961 Dec 8;73:842-3.
88. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, Shin JA, Sterling JL, Wagner H, Gordon MO. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998 Dec;39(13):2537-46.
89. Perry HD, Buxton JN, Fine BS. Round and oval cones in keratoconus. *Ophthalmology.* 1980 Sep;87(9):905-9.
90. De Rojas Silva V. Clasificación del queratocono. En: Albertazzi R, ed. *Queratocono: pautas para su diagnóstico y tratamiento.* Buenos Aires, Argentina: Ediciones Científicas Argentinas, 2010:33-97.
91. MC Mahon TT, Szczoka-Flynn L, Barr JT, Anderson RJ, Slaughter ME, Lass JH, Iyengar SK and the CLEK Study Group. A new method for grading the severity of keratoconus: The keratoconus severity score. *Cornea* 2006; 25:794-800.

92. Barr JT, Wilson BS, Gordon MO, Rah MJ, Riley C, Kollbaum PS, Zadnik K; CLEK Study Group. Estimation of the incidence and factors predictive of corneal scarring in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Cornea*. 2006 Jan; 25(1):16-25.
93. Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Javaloy J, Plaza Puche AB, Barraquer RI, Teus MA, Murta J, Henriques J, Uceda-Montanes A. Outcome Analysis fo Intracorneal Ring Segments for the Treatment of Keratoconus Based on Visual, Refractvie and Aberrometric Impairment. *Am J Ophthalmol*. 2012. Dec 3
94. Dubbelman M, Sicam VA, Van der Heijde GL. The shape of the anterior and posterior surface of the aging human cornea. *Vision Res* 2006; 46: 993-1001.
95. Montalbán R, Alió JL, Javaloy J, Piñero DP. Intrasubject repeatability in keratoconus-eye measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. *J Cataract Refract Surg*. 2013 Feb;39(2):211-8.
96. Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alió JL. Scheimpflug photography-based clinical characterization of the correlation of the corneal shape between the anterior and posterior corneal surfaces in the normal human eye. *J Cataract Refract Surg*. 2012 Nov;38(11):1925-33.
97. Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alió JL. Correlation of the Corneal Toricity Between Anterior and Posterior Corneal Surfaces in the Normal Human Eye. *Cornea*. 2013 Jan 16. [Epub ahead of print].
98. Montalbán R, Alió JL, Javaloy J, Piñero DP. Correlation of anterior and posterior corneal shape in keratoconus. *Cornea*. 2013 (Accepted for publication March,2 2013)
99. Montalbán R, Alió JL, Javaloy J, Piñero DP. Comparative analysis of the relationship between anterior and posterior corneal shape analyzed by Scheimpflug photography in normal and keratoconus eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jan 20. [Epub ahead of print].
100. Thibos LN, Horner D. Power vector analysis of the optical outcomes of refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:80-85.
101. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10.
102. Bland JM, Altman DG. Statistical notes. Measurement error and correlation coefficients. *BMJ* 1996; 313: 41-2. Correction, 744.
103. Milla M, Piñero DP, Amparo F, Alió JL. Pachymetric measurements with a new Scheimpflug photography-based system: intraobserver repeatability and agreement with optical coherence tomography pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 310-6.

APÉNDICE



Intrasubject repeatability of corneal morphology measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system

Raúl Montalbán, MSc, David P. Piñero, PhD, Jaime Javaloy, MD, PhD, Jorge L. Alió, MD, PhD

PURPOSE: To evaluate in normal healthy eyes the intrasubject repeatability of anterior and posterior corneal curvature measurements and other anatomic anterior segment measurements obtained with a new topography system combining Scheimpflug photography and Placido-disk technology.

SETTING: Vissum Corp., Alicante, Spain.

DESIGN: Evaluation of technology.

METHODS: All eyes received a comprehensive ophthalmologic examination including anterior segment analysis with the Sirius system. Three consecutive measurements were performed with the device to assess the intrasubject repeatability of the following parameters: anterior and posterior corneal curvature and shape factor, white-to-white (WTW) corneal diameter, central and minimum corneal thickness, and anterior chamber depth (ACD). The within-subject standard deviation (S_w) and intraclass correlation coefficient (ICC) were calculated.

RESULTS: This study included 117 eyes of 117 subjects (mean age 42 years; range 7 to 80 years). For anterior and posterior corneal curvatures, the S_w was 0.04 mm or lower and the ICC was higher than 0.990. For shape-factor measurements, the S_w was below 0.08 in all cases and ICC values ranged between 0.909 and 0.994. Significantly larger S_w values were found for the anterior and posterior shape factor calculated for 8.0 mm compared with 4.5 mm ($P < .01$). An S_w value below 3 μm was observed for the central and minimum thickness, with ICC values close to 1. The mean S_w for ACD and WTW was below 0.1 mm.

CONCLUSION: In healthy eyes, the new topography system provided repeatable measurements of several anterior segment parameters, including anterior and posterior curvature and pachymetry.

Financial Disclosure: No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

J Cataract Refract Surg 2012; 38:971–977 © 2012 ASCRS and ESCRS

Several technologies for the comprehensive characterization of the anterior segment structures have been developed. These include Scheimpflug photography, a combination of scanning-slit and Placido-disk technologies, very-high-frequency ultrasonography, and optical coherence tomography (OCT).^{1–4} Scheimpflug photography-based systems allow the clinician to obtain a complete analysis of the cornea and the anterior chamber, including the characterization of anterior and posterior corneal surfaces, pachymetric mapping, and measurement of the anterior chamber depth (ACD). All these measurements are obtained quickly and do not require the use of anesthesia or contact with the cornea, as required when using ultrasound-based systems.⁵

Several commercially available anterior segment analysis systems based on Scheimpflug photography have been shown to provide repeatable measurements of different anatomic parameters.^{6–14} Recently, a new device based on the combination of Scheimpflug photography and Placido-disk technology was introduced into clinical practice. The device, the Sirius system (Costruzione Strumenti Oftalmici), has been shown to provide repeatable central and peripheral pachymetry measurements, although the measurements were not equivalent to those obtained with OCT.¹⁵ However, the consistency of all remaining measurements provided by this new instrument has not been reported.

The aim of the current study was to evaluate in a group of normal healthy eyes the intrasubject

repeatability of curvature and asphericity measurements of the anterior and posterior corneal surfaces as well as the intrasubject repeatability of other anatomic anterior segment measurements (pachymetry, corneal diameter, and ACD) obtained with the new topography system.

SUBJECTS AND METHODS

All subjects were selected randomly from the anterior segment consultation section at Visum Alicante (Visum Corp., Alicante, Spain), where this study was developed. One eye of each subject was chosen for the study according to a random-number sequence (dichotomic sequence, 0 and 1) that was created with purpose-developed software. Thus, an attempt was made to avoid the correlation that often exists between the 2 eyes of the same person. All subjects included in the study were free of ocular pathology to eliminate this variable as a cause of measurement error. In addition, all subjects were informed about the study and signed an informed consent document in accordance with the Declaration of Helsinki.

Measurement Protocol

All eyes received a comprehensive ophthalmologic examination that included measurement of uncorrected and corrected visual acuities, manifest refraction, Goldmann tonometry, biometry (IOLMaster, Carl Zeiss Meditec AG), and corneal topographic analysis with the Sirius system. The same experienced examiner (R.M.) performed all tests. In all cases, 3 consecutive measurements were taken with the Scheimpflug photography-based system to assess intrasubject repeatability. The following anterior segment parameters were recorded and analyzed: corneal radius of the flattest meridian for both corneal surfaces in the 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm central zone; corneal radius of the steepest meridian in the 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm central zone; mean corneal radius in the 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm central zone; axes of the flattest meridian for both corneal surfaces in the 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm central zone; mean shape factor for a 4.5 mm diameter corneal area of both corneal surfaces; mean shape factor for an 8.0 mm diameter corneal area of both corneal surfaces; white-to-white (WTW) corneal diameter; central corneal thickness; minimum corneal thickness; and ACD.

Submitted: October 12, 2011.

Final revision submitted: November 22, 2011.

Accepted: December 6, 2011.

From Instituto Oftalmológico de Alicante (Montalbán, Javaloy, Alió), Visum Corp., the Department of Optics (Piñero), Pharmacology and Anatomy, University of Alicante, and the Division of Ophthalmology (Javaloy, Alió), Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain.

Corresponding author: David P. Piñero, PhD, Department of Optics, Pharmacology and Anatomy, University of Alicante, Carretera San Vicente del Raspeig s/n, 03690 San Vicente del Raspeig, Alicante, Spain. E-mail: david.pinyero@ua.es.

Scheimpflug Photography-Based System

The Sirius system is a new topography device that uses the principles of Scheimpflug photography and enables the acquisition and processing of 25 radial sections of the cornea and anterior chamber in seconds.¹⁵ The combination between 2 monochromatic 360-degree rotating Scheimpflug cameras and a Placido disk allows full analysis of the cornea and anterior segment, providing tangential and axial curvature data of anterior and posterior corneal surfaces, the global refractive power of the cornea, a biometric estimation of various structures, a corneal wavefront map with an analysis of visual quality, and corneal pachymetry maps. Specifically, the system can measure 35 632 points on the anterior corneal surface and 30 000 points on the posterior corneal surface in high-resolution mode in approximately 5 to 6 seconds. With this point-by-point information from the anterior and posterior corneal surfaces, a pachymetric map is reconstructed.¹⁵ The current study used software version 1.0.5.72 (Phoenix, Costruzione Strumenti Oftalmici).

Corneal Astigmatism Notation

Keratometric measurements were also expressed and analyzed as power vectors. Power vectors are more helpful for detecting complex changes in keratometry because the trajectories are traced in a uniform dioptric space.¹⁶ Therefore, the vector components (J0, J45) and the overall strength blur (B) were calculated for each keratometric measurement using the standard procedure.¹⁶

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS for Windows software (version 17.0, SPSS, Inc.). Normality of all data distributions was confirmed using the Kolmogorov-Smirnov test. Then, parametric statistics were always applied. Intrasubject repeatability for each anatomic parameter was assessed using the following statistical parameters: the within-subject standard deviation (S_w) of the 3 consecutive measurements, intrasubject repeatability, the coefficient of variation (CoV), and the intraclass correlation coefficient (ICC). The S_w is a simple way of estimating the size of the measurement error. The intraobserver precision was defined as follows: $\pm 1.96 \times S_w$,¹⁷ and this parameter indicates how large the range of error of the repeated measurements is for 95% of observations. Finally, the ICC is an analysis of variance-based type of correlation that measures the relative homogeneity within groups (between the repeated measurements) in ratio to the total variation.¹⁸ The ICC will approach 1.0 when there is no variance within repeated measurements, indicating that the total variation in measurements is due solely to variability in the parameter being measured. Furthermore, Pearson correlation coefficients were used to assess the correlation between the parameters evaluated, and the paired Student *t* test was used to compare the intrasubject repeatability associated with curvature measurements of different areas. All statistical tests were 2 tailed, and *P* values less than 0.05 were considered statistically significant.

The statistical power of the significance analyses was 96% considering the sample size as well as means and standard deviations of the main outcome measures. This estimation was performed with Ene software (version 2.0, Glaxo-SmithKline) following a statistical standard procedure.

RESULTS

The study evaluated 117 eyes of 117 subjects. The mean age of the 55 men (47%) and 62 women (53%) was 42 years (range 7 to 80 years). Of the eyes, 58 (49.6%) were right eyes and 59 (50.4%) were left eyes. The mean spherical equivalent was -0.61 diopter (D) (range -12.5 to $+8.13$ D).

Intrasubject Repeatability for Curvature and Shape Factor

Table 1 shows the outcomes of the intrasubject repeatability analysis for the measurements of curvature for both corneal surfaces. The S_w was 0.04 mm or lower in all cases, and ICC values ranged between 0.994 and 0.997 for anterior surface measurements and between 0.997 and 0.998 for posterior surface measurements. The CoV was lower than 0.4% in all cases. When the intrasubject repeatability was evaluated for the power vector components of keratometric measurements, the S_w was below 0.021 mm, with associated values of ICC of more than 0.97 (Table 2). The CoV of the keratometric power vector components was not considered due to its high value, which was a consequence of the small magnitude of these parameters (Table 2). Furthermore, statistically significant differences were found in the S_w corresponding to the keratometric power vector components between the areas of analysis of 3.0 mm and 7.0 mm for both corneal surfaces ($P < .01$), with the lower S_w values for the largest area. Likewise, statistically significant differences in the S_w for K2 (steep

keratometry reading) between the areas of analysis of 3.0 mm and 7.0 mm were found ($P < .01$), with no significant differences in the S_w for K1 (flat keratometry reading) ($P = .13$).

Table 3 shows the outcomes of the intrasubject repeatability analysis for the shape-factor measurements of both corneal surfaces. The within-subject SD was below 0.08 in all cases, and ICC values ranged between 0.909 and 0.994. The CoV was lower than 0.15% in all cases (Table 3). The within-subject SD values corresponding to the shape factor calculated for 4.5 mm and 8.0 mm for both corneal surfaces were significantly different ($P < .01$), with the largest value for the smallest area of analysis. Regarding the correlation analysis, a weak but statistically significant correlation was found between the S_w for the mean shape factor for a 4.5 mm diameter corneal area of the posterior corneal surface and the mean value of corneal radius of the steepest meridian in the 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm central zone of the posterior corneal surface ($r = 0.328$, $P < .01$) (Figure 1).

Intrasubject Repeatability for Anatomical Parameters of the Anterior Segment

An S_w value below 3 μm was observed for the pachymetry measurements, with ICC values close to 1 and a CoV of 0.5% (Table 4). No significant differences were found in the S_w values associated with the minimum and central pachymetry measurements ($P = .56$). Regarding ACD and WTW, the S_w and CoV were low, with ICC values close to 1 (Table 4).

Table 1. Intrasubject repeatability outcomes for the curvature measurements obtained for different corneal areas of analysis using the Scheimpflug photography-based topography system.

Parameter	Overall Mean	Overall Range	S_w (mm)	CoV (%)	IR (mm)	ICC	ICC 95% CI
3aK1 (D)	7.86	7.17, 8.51	0.041	0.36	0.08	0.995	0.993, 0.996
3aK2 (D)	7.68	7.00, 8.35	0.028	0.36	0.05	0.994	0.992, 0.996
3pK1 (D)	6.71	6.13, 7.34	0.021	0.32	0.04	0.997	0.996, 0.998
3pK2 (D)	6.31	5.48, 7.11	0.020	0.32	0.04	0.998	0.997, 0.998
5aK1 (D)	7.87	7.18, 8.52	0.023	0.29	0.04	0.996	0.995, 0.997
5aK2 (D)	7.70	7.05, 8.36	0.024	0.31	0.05	0.996	0.994, 0.997
5pK1 (D)	6.71	6.11, 7.33	0.017	0.26	0.03	0.998	0.997, 0.998
5pK2 (D)	6.33	5.72, 7.15	0.016	0.25	0.03	0.998	0.998, 0.999
7aK1 (D)	7.89	7.22, 8.53	0.021	0.26	0.04	0.997	0.996, 0.998
7aK2 (D)	7.73	7.12, 8.36	0.021	0.28	0.04	0.996	0.995, 0.997
7pK1 (D)	6.71	6.10, 7.32	0.021	0.25	0.03	0.998	0.997, 0.999
7pK2 (D)	6.39	5.84, 7.21	0.017	0.22	0.03	0.998	0.998, 0.999

3aK1 = anterior corneal radius of flattest meridian in 3.0 mm central zone; 3aK2 = anterior corneal radius of steepest meridian in 3.0 mm central zone; 3pK1 = posterior corneal radius of flattest meridian in 3.0 mm central zone; 3pK2 = posterior corneal radius of the steepest meridian for the 3.0 mm central zone; 5aK1 = anterior corneal radius of flattest meridian in 5-mm central zone; 5aK2 = anterior corneal radius of steepest meridian in 5.0 mm central zone; 5pK1 = posterior corneal radius of flattest meridian in 5.0 mm central zone; 5pK2 = posterior corneal radius of steepest meridian in 5.0 mm central zone; 7aK1 = anterior corneal radius of flattest meridian in 7.0 mm central zone; 7aK2 = anterior corneal radius of steepest meridian in 7.0 mm central zone; 7pK1 = posterior corneal radius of flattest meridian in 7.0 mm central zone; 7pK2 = posterior corneal radius of steepest meridian in 7.0 mm central zone; CI = confidence interval; CoV = coefficient of variation; ICC = intraclass correlation coefficient; IR = intraobserver repeatability; S_w = within-subject standard deviation

Table 2. Intrasubject repeatability outcomes for the curvature measurements obtained for different corneal areas of analysis using the Scheimpflug photography-based topography system and expressed in power vector notation.

Parameter	Overall Mean	Overall Range	S _w (mm)	IR (mm)	ICC	ICC 95% CI
3aJ0 (D)	+0.053	-0.16, +0.48	0.017	0.033	0.979	0.972, 0.985
3aJ45 (D)	+0.006	-0.19, +0.17	0.011	0.021	0.977	0.969, 0.984
3aB (D)	7.77	7.09, 8.43	0.02	0.05	0.995	0.994, 0.997
3pJ0 (D)	+0.192	0.00, +0.62	0.016	0.031	0.984	0.978, 0.988
3pJ45 (D)	+0.014	-0.20, +0.25	0.016	0.031	0.971	0.961, 0.979
3pB (D)	6.51	5.90, 7.17	0.014	0.027	0.999	0.998, 0.999
5aJ0 (D)	+0.054	-0.14, +0.49	0.011	0.021	0.991	0.988, 0.994
5aJ45 (D)	+0.005	-0.19, +0.17	0.007	0.014	0.988	0.984, 0.992
5aB (D)	7.78	7.11, 8.44	0.021	0.041	0.996	0.995, 0.997
5pJ0 (D)	+0.178	0.00, +0.59	0.011	0.022	0.992	0.988, 0.994
5pJ45 (D)	+0.012	-0.18, +0.20	0.012	0.023	0.981	0.974, 0.986
5pB (D)	6.52	5.96, 7.20	0.012	0.023	0.999	0.998, 0.999
7aJ0 (D)	+0.054	-0.13, +0.49	0.008	0.017	0.994	0.992, 0.996
7aJ45 (D)	+0.004	-0.20, +0.16	0.006	0.011	0.993	0.990, 0.995
7aB (D)	7.81	7.17, 8.45	0.019	0.038	0.997	0.996, 0.998
7pJ0 (D)	+0.147	-0.03, +0.54	0.009	0.018	0.993	0.991, 0.995
7pJ45 (D)	+0.012	-0.20, +0.22	0.011	0.022	0.980	0.973, 0.986
7pB (D)	6.55	5.99, 7.24	0.012	0.024	0.999	0.998, 0.999

B = overall blurring strength of power vector analysis; J0 and J45 = power vector coordinates
See Table 1 footnotes for other abbreviations.

DISCUSSION

In the past years, much effort has been made to implement corneal topography technology to increase its diagnostic ability. Technological advances and the increasing interest in corneal refractive surgery techniques have lead to this relevant implementation of corneal analysis. Specifically, the current corneal topography systems provide very detailed information about the corneal anatomy, and they are the best tools for characterizing the configuration of this ocular structure.¹⁹ Pachymetry, anterior segment dimensions, anterior and posterior corneal curvatures, and corneal volume analysis are some parameters that the new corneal topography devices can evaluate.¹⁹

The Sirius is a new corneal topography system that combines Scheimpflug photography and Placido-disk

technologies,¹⁵ allowing the clinician to obtain a complete characterization of the cornea in a noninvasive way. The consistency of the pachymetry measurements of this instrument has been reported¹⁵; however, there is limited published scientific evidence of the consistency of other corneal and anterior segment measurements provided by this device.²⁰ The aim of the current study was to evaluate in a group of normal healthy eyes the intrasubject repeatability of curvature and asphericity measurements of anterior and posterior corneal surfaces as well as the intrasubject repeatability of other anatomic anterior segment measurements (pachymetry, corneal diameter, and ACD) obtained with this imaging system.

First, we evaluated the intrasubject repeatability of the anterior and posterior curvature measurements

Table 3. Intrasubject repeatability outcomes for the shape factor measurements obtained at different corneal locations using the Scheimpflug photography-based topography system.

Parameter	Overall Mean	Overall Range	S _w	CoV (%)	IR	ICC	ICC 95% CI	Mean Q Value*	Q Value Range
ap45	0.89	0.58, 1.26	0.049	5.64	0.10	0.909	0.876, 0.935	-0.11	-0.42, 0.26
ap8	0.76	0.48, 1.06	0.019	2.55	0.04	0.987	0.983, 0.991	-0.24	-0.52, 0.61
pp45	0.91	0.30, 1.77	0.071	8.80	0.14	0.965	0.952, 0.975	-0.09	-0.70, 0.77
pp8	0.72	0.21, 1.12	0.021	3.53	0.04	0.994	0.992, 0.996	-0.28	-0.79, 0.12

ap45 = mean anterior shape factor for a 4.5 mm diameter corneal area; ap8 = mean anterior shape factor for an 8.0 mm diameter corneal area; CI = confidence interval; CoV = coefficient of variation; ICC = intraclass correlation coefficient; IR = intraobserver repeatability; pp45 = mean anterior shape factor for a 4.5 mm diameter corneal area; pp8 = mean posterior shape factor for an 8.0 mm diameter corneal area; S_w = within-subject standard deviation
*Q asphericity value was calculated from the shape factor P with the expression Q = 1 - P

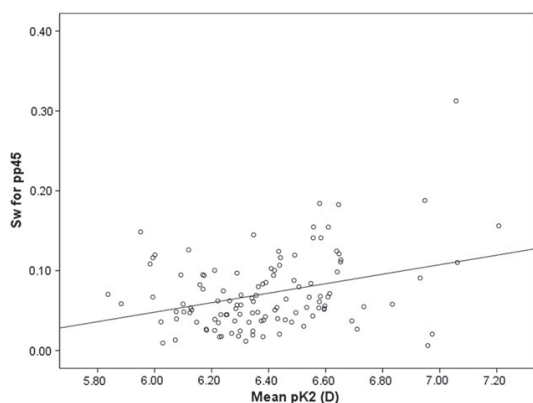


Figure 1. Relationship between the S_w corresponding to the shape factor for the 4.5 mm central zone of the posterior corneal surface (pp45) and the steepest keratometric reading of such surface (pK2).

at 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm. This analysis confirmed that the instrument provides consistent and repeatable curvature measurements for different areas of analysis. The CoV did not exceed 0.4%, and the ICC was close to 1 for all types of measurements. The range of values for the ICC is between 0 and 1, with the following grading system: ICC greater than 0.75 = low intrasubject repeatability; ICC 0.75 to less than 0.90 = moderate intrasubject repeatability; ICC of 0.90 or greater = high intrasubject repeatability.¹⁴ The excellent repeatability we found is similar to that reported for other Scheimpflug photography-based corneal topography systems.^{6-13,20} Furthermore, the consistency of curvature measurements was analyzed based on their vectorial components and, therefore, the axis of anterior and posterior astigmatism. Our analysis also found excellent intrasubject repeatability of the corneal power vector components of the anterior and posterior corneal surfaces at 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm, with ICC values close to 1. Statistically significant differences were detected, although they were small in magnitude in the S_w corresponding to the corneal power

vector components between the areas of analysis of 3.0 mm and 7.0 mm of both corneal surfaces. Specifically, the larger the area of analysis, the better the repeatability. One factor accounting for this small and not clinically relevant difference may be the use of a different algorithm for calculating corneal power for each area of analysis evaluated. This is something that should be addressed in future studies.

The consistency of the shape-factor measurements was excellent for both corneal surfaces and for the 2 areas of analysis evaluated (4.5 mm and 8.0 mm). Our findings are similar to those reported in other studies using other Scheimpflug photography-based imaging devices.^{8,20} In addition, we found that the larger the area of analysis, the better the intrasubject repeatability of shape-factor measurements for both corneal surfaces. In their calculations of anterior corneal asphericity using VOL-CT software (Sarver & Associates) and the data extracted from a Placido-based topography system, González-Méjome et al.²¹ found that the intrasubject repeatability of this parameter was significantly better for the largest diameters. A similar trend was reported in another study evaluating the intrasubject repeatability of asphericity measurements for the posterior corneal surface with a Scheimpflug photography-based corneal topographer.⁸ Two factors may account for the discrepancy in the consistency of shape-factor measurements between areas of analysis. First, the use of largest areas of analysis implies consideration of a greater number of points for defining the shape factor or asphericity with less probable variability in the adjustment. Second, it has been shown that a conic is a poor estimator of the peripheral shape of the anterior corneal surface because in that area, there is a more significant flattening and less astigmatism than in the central area.²² Therefore, using a constant shape factor for finding an exact mathematic adjustment to the corneal surface is a limitation. In any case, the consistency of the shape-factor measurements provided by the evaluated device was excellent, confirming little variation

Table 4. Intrasubject repeatability outcomes for the other morphology parameters of the anterior segment analyzed with the Scheimpflug photography-based topography system.

Parameter	Overall Mean	Overall Range	S_w	CoV (%)	IR	ICC	ICC 95% CI
CCT (μm)	542.96	454.23, 634.8	2.80	0.52	5.49	0.997	0.996, 0.998
MCT (μm)	539.48	450.91, 631.25	2.83	0.52	5.54	0.997	0.996, 0.998
ACD (mm)	2.91	1.82, 3.68	0.02	0.54	0.03	0.999	0.999, 0.999
WTW (mm)	12.04	9.52, 13.26	0.06	0.48	0.11	0.974	0.965, 0.982

ACD = anterior chamber depth; CCT = central corneal thickness; CI = confidence interval; CoV = coefficient of variation; ICC = intraclass correlation coefficient; IR = intraobserver repeatability; MCT = minimal corneal thickness; S_w = within-subject standard deviation; WTW = white to white

of repeated measurements that was not clinically relevant.

Finally, we also evaluated the intrasubject repeatability of pachymetry and some additional anterior segment anatomical parameters. The intrasubject repeatability of the central and minimum pachymetry measurements was excellent and consistent with that reported for the Sirius and other Scheimpflug-based devices.^{6,14,15,23} The variability of repeated measurements of pachymetry parameters evaluated in the current study was below 3 μm , which is not clinically relevant. In a previous study evaluating the consistency of central and peripheral pachymetric measurements in normal healthy eyes obtained with the Sirius system,¹⁵ measurements at 4.0 mm nasally, inferiorly, and temporally were somewhat less consistent than the central and peripheral measurements at 2.5 mm. Potential factors in this phenomenon include the greater difficulty in processing Scheimpflug images at the edges due to the greater degree of distortion and blur usually present at this level, the reduction of data sampling per area in the periphery versus the central region, and the error of repeatability of peripheral pachymetry due to the use of an unstable reference point as the center of the pupil instead of the corneal vertex.²⁴ Therefore, future studies evaluating the repeatability of peripheral pachymetry in eyes with a more complex thickness distribution (keratoconus, post-keratorefractive surgery, post-keratoplasty) should be performed to confirm the validity of these measurements obtained with the evaluated device in such cases. Savini et al.²⁰ report a preliminary study of this issue. The authors evaluated the repeatability of the thinnest and apex corneal thickness obtained with the device used in the current series in 17 eyes that had previous myopic excimer laser surgery and 13 eyes with keratoconus. They report excellent outcomes; however, they did not analyze peripheral pachymetry. In addition to pachymetry, excellent consistency was also obtained for ACD and WTW parameters, with repeatability comparable to that reported for several other devices.^{5,6,9,20,25,26}

In summary, this new Sirius topography system based on the combination of a rotating Scheimpflug camera and a Placido disk provided repeatable anterior and posterior curvature and shape-factor measurements as well as pachymetry measurements using a fast, noninvasive technique. In addition, the device provided WTW and ACD measurements with excellent intrasubject repeatability. Future studies are required in large sample of eyes to confirm whether this trend also occurs in pathologic corneas and in corneas that have had previous surgery. The results in our study suggest that the system can be a useful tool in clinical research.

WHAT WAS KNOWN

- Scheimpflug photography-based systems allow the clinician to obtain a complete analysis of the cornea and the anterior chamber, including characterization of anterior and posterior corneal surfaces, pachymetric mapping, and measurement of the ACD.
- The combination of Scheimpflug photography and Placido-disk technology (Sirius system) has been shown to provide repeatable central and peripheral pachymetry measurements, although the measurements were not equivalent to those obtained with optical coherence tomography.

WHAT THIS PAPER ADDS

- The combination of a rotating Scheimpflug camera and a Placido disk provided repeatable anterior and posterior curvature and shape-factor measurements as well as pachymetry measurements using a fast, noninvasive technique.
- This technology provides white-to-white and ACD measurements with excellent intrasubject repeatability.
- This technology is a useful tool in clinical research.

REFERENCES

1. Dubbelman M, Sicam VADP, van der Heijde GL. The shape of the anterior and posterior surface of the aging human cornea. *Vision Res* 2006; 46:993–1001
2. Maldonado MJ, Nieto JC, Díez-Cuenca M, Piñero DP. Repeatability and reproducibility of posterior corneal curvature measurements by combined scanning-slit and Placido-disc topography after LASIK. *Ophthalmology* 2006; 113:1918–1926
3. Rondeau MJ, Barcsay G, Silverman RH, Reinstein DZ, Krishnamurthy R, Chabi A, Du T, Coleman DJ. Very high frequency ultrasound biometry of the anterior and posterior chamber diameter. *J Refract Surg* 2004; 20:454–464
4. Radhakrishnan S, Rollins AM, Roth JE, Yazdanfar S, Westphal V, Bardenstein DS, Izatt JA. Real-time optical coherence tomography of the anterior segment at 1310 nm. *Arch Ophthalmol* 2001; 119:1179–1185. Available at: <http://archophth.ama-assn.org/cgi/reprint/119/8/1179>. Accessed January 28, 2012
5. Piñero DP, Plaza AB, Alió JL. Anterior segment biometry with 2 imaging technologies: very-high-frequency ultrasound scanning versus optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:95–102
6. Savini G, Carbonelli M, Barboni P, Hoffer KJ. Repeatability of automatic measurements performed by a dual Scheimpflug analyzer in unoperated and post-refractive surgery eyes. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:302–309
7. Wang L, Shirayama M, Koch DD. Repeatability of corneal power and wavefront aberration measurements with a dual-Scheimpflug Placido corneal topographer. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:425–430
8. Piñero DP, Saenz González C, Alió JL. Intraobserver and interobserver repeatability of curvature and aberrometric

- measurements of the posterior corneal surface in normal eyes using Scheimpflug photography. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:113–120
9. Shankar H, Taranath D, Santhirathelagan CT, Pesudovs K. Anterior segment biometry with the Pentacam: comprehensive assessment of repeatability of automated measurements. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:103–113
 10. Chen D, Lam AKC. Reliability and repeatability of the Pentacam on corneal curvatures. *Clin Exp Optom* 2009; 92:110–118. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1444-0938.2008.00336.x/pdf>. Accessed January 28, 2012
 11. Kawamorita T, Uozato H, Kamiya K, Bax L, Tsutsui K, Aizawa D, Shimizu K. Repeatability, reproducibility, and agreement characteristics of rotating Scheimpflug photography and scanning-slit corneal topography for corneal power measurement. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:127–133
 12. Menassa N, Kaufmann C, Goggin M, Job OM, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison and reproducibility of corneal thickness and curvature readings obtained by the Galilei and the Orbscan II analysis systems. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:1742–1747
 13. Chen D, Lam AKC. Intrasession and intersession repeatability of the Pentacam system on posterior corneal assessment in the normal human eye. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:448–454
 14. Lackner B, Schmidinger G, Peh S, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optom Vis Sci* 2005; 82:892–899. Available at: http://www.oculus.de/chi/downloads/dyn/sonstige/sonstige/lackner_pachymetry.pdf. Accessed January 28, 2012
 15. Milla M, Piñero DP, Amparo F, Alió JL. Pachymetric measurements with a new Scheimpflug photography-based system; intraobserver repeatability and agreement with optical coherence tomography pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:310–316
 16. Thibos LN, Horner D. Power vector analysis of the optical outcomes of refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:80–85
 17. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307–310. Available at: <http://www-users.york.ac.uk/~mb55/meas/ba.pdf>. Accessed January 28, 2012
 18. Bland JM, Altman DG. Statistical notes. Measurement error and correlation coefficients. *BMJ* 1996; 313:41–42; correction, 744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2351452/pdf/bmj00549-0045.pdf>. Accessed January 28, 2012. Correction available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2352111/pdf/bmj00560-0056b.pdf>. Accessed January 28, 2012
 19. Salomão MQ, Esposito A, Dupps WJ Jr. Advances in anterior segment imaging and analysis. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20:324–332
 20. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Repeatability of automatic measurements by a new Scheimpflug camera combined with Placido topography. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:1809–1816
 21. González-Méijome JM, Villa-Collar C, Montés-Micó R, Gomes A. Asphericity of the anterior human cornea with different corneal diameters. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:465–473
 22. Read SA, Collins MJ, Carney LG, Franklin RJ. The topography of the central and peripheral cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:1404–1415. Available at: <http://www.iovs.org/cgi/reprint/47/4/1404>. Accessed January 28, 2012
 23. de Sanctis U, Missolungi A, Mutani B, Richiardi L, Grignolo FM. Reproducibility and repeatability of central corneal thickness measurement in keratoconus using the rotating Scheimpflug camera and ultrasound pachymetry. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:712–718
 24. Shankar H, Pesudovs K. Reliability of peripheral corneal pachymetry with the Oculus Pentacam [letter]. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:7. reply by R Khoramnia, TM Rabsilber, GU Auffarth, 8. Letter available at: <http://www.pesudovs.com/konrad/Docs/Shankar%20letter.pdf>. Accessed January 28, 2012
 25. Piñero DP, Plaza Puche AB, Alió JL. Corneal diameter measurements by corneal topography and angle-to-angle measurements by optical coherence tomography: evaluation of equivalence. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:126–131
 26. Kohnen T, Thomala MC, Cichocki M, Strenger A. Internal anterior chamber diameter using optical coherence tomography compared with white-to-white distances using automated measurements. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:1809–1813

Intrasubject repeatability in keratoconus-eye measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system

Raúl Montalbán, MSc, Jorge L. Alió, MD, PhD, Jaime Javaloy, MD, PhD, David P. Piñero, PhD

PURPOSE: To evaluate in keratoconus eyes the intrasubject repeatability of anterior and posterior corneal curvature and of other anterior segment anatomic measurements obtained with a new topography system combining Scheimpflug-photography and Placido-disk technology.

SETTING: Vissum Corporation, Alicante, Spain.

DESIGN: Evaluation of technology.

METHODS: All keratoconus eyes had a comprehensive ophthalmologic examination including analysis with the Sirius system. Three consecutive measurements were obtained to assess the intrasubject repeatability of the following parameters: anterior and posterior corneal curvature and shape factor, white-to-white (WTW) corneal diameter, central and minimum corneal thickness, and anterior chamber depth (ACD). The within-subject standard deviation (S_w) and intraclass correlation coefficient (ICC) were calculated.

RESULTS: This study comprised 61 eyes of 61 patients ranging in age from 14 to 64 years. For anterior and posterior corneal curvatures and power vector components, the S_w was 0.29 mm or less in all cases. The ICC was above 0.990 in all cases except the flattest curvature of the posterior corneal surface at 3.0 mm, which was 0.840 (moderate agreement), and the posterior power vector J0, which was 0.665 (poor agreement), 0.752, and 0.758 (moderate agreement) for 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm, respectively. In shape factor measurements, the S_w was 0.12 or less in all cases and the ICC ranged between 0.989 and 0.999. Pachymetry, ACD, and WTW had ICC values very close to 1.

CONCLUSION: The new topography system provided repeatable measurements of corneal shape and other anatomic parameters in eyes with keratoconus.

Financial Disclosure: No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

J Cataract Refract Surg 2013; 39:211–218 © 2012 ASCRS and ESCRS

Keratoconus diagnosis and characterization have been implemented significantly in the past years with the development of new technologies and the introduction of new examination procedures in clinical practice.^{1–10} At present, there is a wide range of instruments for keratoconus characterization, such as topography systems based on the Placido disk, scanning-slit and Scheimpflug-photography technologies, and optical coherence tomography (OCT) devices, that accurately describe not only the anterior corneal surface but also the posterior surface and the optical properties of both.^{1–10} Proper combined analysis of anterior and posterior topographic data and aberrometric data as well as of pachymetric and

corneal volume data has been shown to provide sufficient information for the complete characterization of the keratoconic cornea, facilitating the detection of incipient forms of keratoconus.^{1,2,6,10}

Different Scheimpflug photography systems have been shown to provide repeatable measurements of several ocular parameters, especially in normal eyes.^{11–19} A new device based on the combination of Scheimpflug-photography and Placido-disk technology (Sirius, Costruzione Strumenti Oftalmici) was recently introduced into clinical practice. It provides anterior segment tomographic and corneal topographic analyses in a few seconds without corneal contact. This device has been shown to give repeatable

measurements of several anterior segment parameters, including anterior and posterior curvatures and pachymetry measurements, in healthy eyes.²⁰ However, no consistent data about the repeatability of this device for characterizing the corneal structure in keratoconus has been provided. The only study of this, by Savini et al.,⁴ was preliminary. It included 13 eyes with keratoconus. The authors found that high repeatability was achieved for most parameters provided by the Sirius system, with an intraclass correlation coefficient (ICC) higher than 0.99 for all measurements except posterior corneal power (ICC 0.868).

The aim of the current study was to evaluate in keratoconus eyes the intrasubject repeatability of curvature and asphericity measurements of the anterior and posterior corneal surfaces as well as the intrasubject repeatability of other anatomic anterior segment measurements (pachymetry, corneal diameter, and anterior chamber depth [ACD]) obtained with the Sirius topography system.

PATIENTS AND METHODS

All patients were randomly selected from the anterior segment consultation at Vissum Alicante, Vissum Corporation, Alicante, Spain, where this study was developed. All patients were informed about the study and signed an informed consent document in accordance with the Declaration of Helsinki.

One eye of each patient was chosen for the study according to a random-number sequence (dichotomic sequence 0 and 1) that was created using computer software. This was done in an attempt to avoid the correlation that often exists between 2 eyes of the same person.

The inclusion criterion was the presence of keratoconus diagnosed using the standard criteria; that is, corneal topography showing an asymmetric bowtie pattern with or without skewed axes and at least 1 keratoconus sign (eg, stromal thinning, conical protrusion of the cornea at the apex, Fleischer ring, Vogt striae, anterior stromal scar) on slitlamp examination.^{7,8,10} The exclusion criteria were previous ocular surgery and other active ocular disease.

Submitted: July 19, 2012.

Final revision submitted: October 5, 2012.

Accepted: October 5, 2012.

From Instituto Oftalmológico de Alicante (Montalbán, Alió, Javaloy), Vissum Corporation, the Division of Ophthalmology (Alió, Javaloy), Universidad Miguel Hernández, and Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía (Piñero), Universidad de Alicante, Alicante, Spain.

Corresponding author: David P. Piñero, PhD, Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante, Carretera San Vicente del Raspeig s/n, 03690 San Vicente del Raspeig, Alicante, Spain. E-mail: david.pinyero@ua.es.

Measurement Protocol

All eyes had a comprehensive ophthalmologic examination that included measurement of uncorrected and corrected visual acuities, manifest refraction, Goldmann tonometry, biometry (IOLMaster, Carl Zeiss Meditec AG), and corneal topographic analysis with the Sirius system. The same experienced examiner (R.M.) performed all tests. In all cases, 3 consecutive measurements were taken with the Scheimpflug photography-based system to assess the intrasubject repeatability. The following anterior segment parameters were recorded and analyzed: corneal radius of the flattest meridian of both corneal surfaces in the 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm central zones; corneal radius of the steepest meridian in the 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm central zones; mean corneal radius in the 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm central zones; axes of the flattest meridian of both corneal surfaces in the 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm central zones; mean shape factor for a 4.5 mm diameter corneal area of both corneal surfaces; mean shape factor for an 8.0 mm diameter corneal area of both corneal surfaces; white-to-white (WTW) corneal diameter; central corneal thickness (CCT); minimum corneal thickness (MCT); and ACD.

Measurement System

The Sirius system is a new topography device that uses the principles of Scheimpflug photography and enables the acquisition and processing of 25 radial sections of the cornea and anterior chamber. The combination between 1 monochromatic 360-degree rotating Scheimpflug camera and a Placido disk allows analysis of the cornea and anterior segment, providing tangential and axial curvature data of the anterior and posterior corneal surfaces, the global refractive power of the cornea, a biometric estimation of various structures, a corneal wavefront map with an analysis of visual quality, and corneal pachymetry maps. Specifically, this system allows measurement of 35 632 points of the anterior corneal surface and 30 000 points of the posterior corneal surface in high-resolution mode in approximately less than 1 second. With this point-by-point information of the anterior and posterior corneal surfaces, a pachymetric map is reconstructed. In the current study, software version 1.0.5.72 (Phoenix, Costruzione Strumenti Oftalmici) was used.

Corneal Astigmatism Notation

Keratometric measurements were also expressed and analyzed as power vectors. Power vectors are more helpful for detecting complex changes in keratometry because the trajectories are traced in a uniform dioptric space.²¹ Therefore, the vector components (J₀, J₄₅) and the overall strength blur (B) were calculated for each keratometric measurement using the standard procedure defined for this purpose.²¹

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the SPSS for Windows software (version 17.0, SPSS, Inc.). Normality of all data distributions was confirmed using the Kolmogorov-Smirnov test. Then, parametric statistics were always applied. Intrasubject repeatability for each anatomic parameter was assessed using the following statistical parameters: within-subject standard deviation (S_w) of the 3 consecutive

measurements, intrasubject precision, the coefficient of variation (CoV), and the ICC. The S_w is a simple way of estimating the size of the measurement error. The intraobserver precision was defined as $(\pm 1.96 \times S_w)$,²² and this parameter indicates how large the range of error of the repeated measurements for 95% of observations is. Finally, the ICC is an analysis of variance-based type of correlation that measures the relative homogeneity within groups (between the repeated measurements) in ratio to the total variation.^{22,23} The ICC will approach 1.0 when there is no variance within repeated measurements, indicating that the total variation in measurements is due solely to the variability in the parameter being measured. Furthermore, Spearman correlation coefficients were used to assess the correlation between the parameters evaluated, and the paired Student *t* test was used for comparing the intrasubject repeatability associated with curvature measurements of different areas. All statistical tests were 2 tailed, and *P* values less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

The study comprised 61 eyes of 61 patients with a mean age of 35 years (range 14 to 64 years). Thirty-nine patients (64%) were men and 22 (36%) were women. The sample comprised 38 right eyes (62.3%) and 23 left eyes (37.7%). The mean spherical equivalent was -3.54 D (range -19.00 to $+1.50$ D).

Intrasubject Repeatability for Curvature

Table 1 shows the outcomes of the intrasubject repeatability analysis of the measurements of curvature for both corneal surfaces. The S_w was 0.29 or lower in all cases, and the CoV value ranged between 4.25%

and 0.43%. The lower ICC value associated with the curvature measurements was 0.840, which corresponded to the keratometric reading for the flattest meridian of the posterior corneal surface at the 3.0 mm corneal area. The remaining curvature measurements had an ICC value that ranged between 0.901 and 0.998.

Regarding the power vector components calculated from keratometric measurements, the S_w was less than 0.174 mm for all vector parameters (Table 2). Worse intrasubject repeatability was observed for J0 component of the posterior corneal surface. Specifically, poorer intrasubject repeatability was found for the posterior power vector component J0 at the 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm central corneal zones, with associated ICC values of 0.665, 0.752, and 0.758, respectively. The remaining ICC values for the power vector components were above 0.920 (Table 2). The CoV of the keratometric power vector components was not considered because of its high value, which was the consequence of the small magnitude of these parameters. In addition, statistically significant differences were found in the S_w corresponding to the keratometric power vector components between areas of analysis (3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm) for the anterior and posterior corneal surfaces ($P < .01$), with the lower value for the 7.0 mm diameter.

Intrasubject Repeatability for Shape Factor

Table 3 shows the outcomes of the intrasubject repeatability analysis for the shape factor

Table 1. Intrasubject repeatability outcomes for the curvature measurements obtained for different corneal areas of analysis using the Scheimpflug photography-based topography system.

Measure (mm)	Overall Mean	Range	S_w (mm)	CoV (%)	Pr (mm)	ICC	Range 95% CI
3aK1	7.35	5.04, 8.40	0.046	0.64	0.09	0.996	0.993, 0.997
3aK2	6.75	4.40, 7.90	0.039	0.59	0.08	0.998	0.996, 0.999
3pK1	6.36	3.49, 9.63	0.290	4.25	0.58	0.840	0.733, 0.909
3pK2	5.28	3.04, 6.68	0.120	2.31	0.23	0.963	0.938, 0.979
5aK1	7.37	5.35, 8.35	0.036	0.50	0.07	0.996	0.994, 0.998
5aK2	6.88	4.88, 7.93	0.031	0.47	0.06	0.998	0.997, 0.999
5pK1	6.31	4.02, 8.46	0.180	2.65	0.34	0.901	0.834, 0.943
5pK2	5.54	3.67, 6.72	0.080	1.44	0.16	0.982	0.970, 0.990
7aK1	7.44	5.84, 8.31	0.031	0.42	0.06	0.996	0.994, 0.998
7aK2	7.03	7.12, 8.36	0.030	0.43	0.06	0.998	0.997, 0.999
7pK1	6.36	4.65, 7.95	0.130	1.99	0.26	0.920	0.867, 0.954
7pK2	5.76	4.39, 6.76	0.060	1.03	0.12	0.986	0.977, 0.992

3aK1 = anterior corneal radius of the flattest meridian in 3.0 mm central zone; 3aK2 = anterior corneal radius of the steepest meridian in 3.0 mm central zone; 3pK1 = posterior corneal radius of the flattest meridian in 3.0 mm central zone; 3pK2 = posterior corneal radius of the steepest meridian in 3.0 mm central zone; 5aK1 = anterior corneal radius of the flattest meridian in 5.0 mm central zone; 5aK2 = anterior corneal radius of the steepest meridian in 5.0 mm central zone; 5pK1 = posterior corneal radius of the flattest meridian in 5.0 mm central zone; 5pK2 = posterior corneal radius of the steepest meridian in 5.0 mm central zone; 7aK1 = anterior corneal radius of the flattest meridian in 7.0 mm central zone; 7aK2 = anterior corneal radius of the steepest meridian in 7.0 mm central zone; 7pK1 = posterior corneal radius of the flattest meridian in 7.0 mm central zone; 7pK2 = posterior corneal radius of the steepest meridian in 7.0 mm central zone; CI = confidence interval; CoV = coefficient of variation; ICC = intraclass correlation coefficient; Pr = intraobserver precision; S_w = within-subject standard deviation

Table 2. Intrasubject repeatability outcomes for the curvature measurements obtained for different corneal areas of analysis with the Scheimpflug photography-based topography system and expressed in the power vector notation.

Measure (mm)*	Overall Mean	Range	S _w (mm)	Pr (mm)	ICC	Range 95% CI
3aJ0	+0.029	-0.67, +0.59	0.027	0.052	0.994	0.990, 0.997
3aJ45	+0.028	-0.56, +0.54	0.025	0.049	0.993	0.988, 0.996
3aB	7.05	4.73, 8.09	0.034	0.066	0.998	0.997, 0.999
3pJ0	+0.003	-1.49, +0.75	0.174	0.341	0.665	0.441, 0.809
3pJ45	+0.012	-1.95, +1.20	0.137	0.268	0.927	0.878, 0.958
3pB	5.86	3.28, 7.82	0.164	0.321	0.920	0.867, 0.955
5aJ0	+0.053	-0.47, +0.54	0.020	0.039	0.995	0.991, 0.997
5aJ45	+0.032	-0.45, +0.45	0.019	0.036	0.995	0.991, 0.997
5aB	7.13	5.12, 8.09	0.027	0.052	0.999	0.998, 0.999
5pJ0	+0.059	-0.78, +0.58	0.107	0.209	0.752	0.586, 0.858
5pJ45	+0.014	-1.25, +0.82	0.086	0.168	0.946	0.910, 0.969
5pB	5.95	3.85, 7.27	0.098	0.192	0.962	0.937, 0.978
7aJ0	+0.065	-0.40, +0.43	0.018	0.035	0.994	0.990, 0.997
7aJ45	+0.031	-0.35, +0.37	0.017	0.032	0.994	0.990, 0.997
7aB	7.24	5.68, 8.11	0.024	0.046	0.999	0.997, 0.999
7pJ0	+0.076	-0.52, +0.48	0.081	0.158	0.758	0.597, 0.862
7pJ45	+0.014	-0.91, +0.61	0.066	0.129	0.952	0.920, 0.973
7pB	6.07	4.53, 7.08	0.072	0.140	0.972	0.953, 0.984

CI = confidence interval; ICC = intraclass correlation coefficient; Pr = intraobserver precision; S_w = within-subject standard deviation
 *Vector components (J0, J45) and the overall strength blur (B) for anterior (a) and posterior (p) corneal astigmatism calculated for 3.0 mm diameter (3aB, 3aJ0, 3aJ45, 3pB, 3pJ0, 3pJ45), 5 (5aB, 5aJ0, 5aJ45, 5pB, 5pJ0, 5pJ45), and 7.0 mm diameter (7aB, 7aJ0, 7aJ45, 7pB, 7pJ0, 7pJ45)

measurements of both corneal surfaces. The S_w was below 0.12 in all cases, and the ICC values ranged between 0.989 and 0.999. The CoV of the shape factor was not considered because of the existence of negative shape factor values, leading to negative values for this coefficient. The S_w values corresponding to the shape factor at 4.5 mm and 8.0 mm for both corneal surfaces were significantly different ($P < .01$), with larger values for the 4.5 mm area. In addition, the S_w values for the posterior flat meridian for the 3 corneal diameters correlated significantly with the steep meridian of both corneal surfaces and the CCT (Table 4).

Intrasubject Repeatability for Anterior Segment Anatomic Parameters

Values below 4 μm were obtained for S_w of the pachymetric measurements, with ICC values very close to 1 and a CoV of 0.51% (Table 5). The differences in the S_w values for the MCT and CCT pachymetric measurements were at the limit of statistical significance ($P = .05$). Regarding ACD and WTW, the S_w and CoV values were low, with ICC values close to 1.

DISCUSSION

In the past years, there has been much effort to implement corneal topography technology to increase its

Table 3. Intrasubject repeatability outcomes for the shape-factor measurements obtained at different corneal locations with the Scheimpflug photography-based topography system.

Measure	Overall Mean	Range	S _w	Pr	ICC	Range 95% CI	Q Value	
							Mean*	Range
ap45	0.37	-2.98, 2.09	0.10	0.19	0.989	0.981, 0.994	-0.63	-3.98, 1.09
ap8	0.23	-2.29, 1.33	0.03	0.06	0.998	0.997, 0.999	-0.77	-3.29, 0.33
pp45	0.41	-3.50, 4.40	0.12	0.24	0.991	0.984, 0.995	-0.59	-4.50, 3.44
pp8	0.16	-2.03, 1.85	0.04	0.08	0.999	0.998, 0.999	-0.83	-3.03, 0.85

ap45 = mean anterior shape factor for a corneal area of 4.5 mm diameter; ap8 = mean anterior shape factor for a corneal area of 8.0 mm diameter; CI = confidence interval; ICC = intraclass correlation coefficient; pp45 = mean anterior shape factor for a corneal area of 4.5 mm diameter; pp8 = mean posterior shape factor for a corneal area of 8.0 mm diameter; Pr = intraobserver precision; S_w = within-subject standard deviation
 *Q asphericity value was calculated from the shape factor (p with the expression $Q = p - 1$)

Table 4. Most consistent correlations between different anterior surface, posterior surface, and morphological corneal parameters.

Measure	Correlation Spearman Coefficient	P Value
S_w for 3pK1		
Correlation with 5aK2	-0.287	.04
Correlation with 3pK2	-0.324	.02
S_w for 5pK1		
Correlation with 3aK2	-0.352	.01
Correlation with 5aK2	-0.352	.01
Correlation with 7aK2	-0.323	.02
Correlation with 3pK2	-0.375	<.01
Correlation with 5pK2	-0.302	.03
S_w for 7pK1		
Correlation with 3aK2	-0.385	<.01
Correlation with 5aK2	-0.392	<.01
Correlation with 7aK2	-0.357	<.01
Correlation with 3pK2	-0.416	<.01
Correlation with 5pK2	-0.346	.01
Correlation with 7pK2	-0.277	.04

3aK1 = anterior corneal radius of the flattest meridian in 3.0 mm central zone; 3aK2 = anterior corneal radius of the steepest meridian in 3.0 mm central zone; 3pK1 = posterior corneal radius of the flattest meridian in 3.0 mm central zone; 3pK2 = posterior corneal radius of the steepest meridian in 3.0 mm central zone; 5aK1 = anterior corneal radius of the flattest meridian in 5.0 mm central zone; 5aK2 = anterior corneal radius of the steepest meridian in 5.0 mm central zone; 5pK1 = posterior corneal radius of the flattest meridian in 5.0 mm central zone; 5pK2 = posterior corneal radius of the steepest meridian in 5.0 mm central zone; 7aK1 = anterior corneal radius of the flattest meridian in 7.0 mm central zone; 7aK2 = anterior corneal radius of the steepest meridian in 7.0 mm central zone; 7pK1 = posterior corneal radius of the flattest meridian in 7.0 mm central zone; 7pK2 = posterior corneal radius of the steepest meridian in 7.0 mm central zone; S_w = within-subject standard deviation

diagnostic ability. Technological advances and the increasing interest in corneal refractive surgery techniques have led to this relevant implementation of corneal analysis. Specifically, current corneal topography systems provide very detailed information about the corneal anatomy, and they are the best tool for characterizing the configuration of this ocular structure.²⁴ Pachymetry, anterior segment dimensions, anterior and posterior corneal curvatures, and

corneal-volume analysis are some measurements provided by new corneal topography devices.²⁴ These advances are especially useful in the detection of corneal pathology such as keratoconus.^{1,2,6,10} One example of the new corneal topographic systems is the Sirius device used in the current study, which combines Scheimpflug-photography and Placido-disk technologies. Although the consistency of the pachymetric measurements of this instrument has been reported,^{20,25} there is limited published scientific evidence of the consistency of other corneal and anterior segment measurements provided by this device⁴ in eyes with pathology. The aim of the current study was to evaluate in a group of eyes with keratoconus the intrasubject repeatability of the curvature and asphericity measurements of the anterior and posterior corneal surfaces as well as the intrasubject repeatability of other anatomic anterior segment measurements (pachymetry, corneal diameter, and ACD) obtained with this imaging system.

First, we evaluated the intrasubject repeatability of the anterior and posterior curvature measurements at the 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm zones. This analysis confirmed that the instrument can provide consistent and repeatable curvature measurements for different areas of analysis and for both corneal surfaces. The CoV did not exceed 3% in all curvature parameters except for the posterior flattest curvature at the 3.0 mm diameter, which had an associated CoV of 4.25%. This parameter also had the lowest ICC value (0.840) for curvature measurements. This ICC represents a moderate level of repeatability. In 2011, Savini et al.⁴ reported a CoV of 4.90% and an ICC value of 0.868 for the mean posterior corneal power in a sample of 13 subjects with keratoconus using the Sirius topographic system, outcomes that are highly consistent with ours. The range of ICC values is between 0 and 1, with the following grading system: ICC less than 0.75, low intrasubject repeatability; ICC 0.75 through 0.90, moderate intrasubject repeatability; ICC more than 0.90, high intrasubject repeatability.¹⁹ The remaining curvature measurements showed ICC values that were very close to 1. This excellent repeatability is

Table 5. Intrasubject repeatability outcomes for the other morphological parameters of the anterior segment analyzed with the Scheimpflug photography-based topography system.

Measure	Overall Mean	Range	S_w	CoV (%)	Pr	ICC	Range 95% CI
CCT (μ m)	457.51	321.18, 580.42	2.30	0.51	4.51	0.998	0.997, 0.999
MCT (μ m)	439.07	304.07, 547.74	3.18	0.73	6.23	0.995	0.991, 0.997
ACD (mm)	3.39	2.56, 4.27	0.02	0.64	0.04	0.998	0.996, 0.999
WTW (mm)	12.20	11.13, 13.68	0.07	0.56	0.13	0.989	0.982, 0.994

AC = anterior chamber depth; CCT = central corneal thickness; CI = confidence interval; CoV = coefficient of variation; ICC = intraclass correlation coefficient; MCT = minimal corneal thickness; Pr = intraobserver precision; S_w = within-subject standard deviation; WTW = white to white

similar to that reported with other Scheimpflug photography-based corneal topography systems in normal healthy eyes.¹¹⁻¹⁸ Szalai et al.²⁶ recently evaluated the consistency of some corneal measurements obtained with a Scheimpflug photography-based topographer and an anterior segment OCT (AS-OCT) device in healthy eyes and in keratoconus eyes. The authors found comparable repeatability results for curvature values in both groups with both devices.

Furthermore, the consistency of curvature measurements was analyzed considering their vectorial power vector components and therefore the axis of anterior and posterior astigmatism. This analysis showed excellent intrasubject repeatability of the anterior corneal surface power vector components at 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm, with ICC values very close to 1, as in a previous study using the same technology in normal healthy eyes.²⁰ The posterior power vector components had a high level of intrasubject repeatability (ICC > 0.920) except for the posterior J0 component at 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm corneal diameters, which had lower ICC values (0.665, 0.752, and 0.758, respectively), representing more limited repeatability. According to these results and the statistical analysis of differences, J0 posterior power vector measurements are less repeatable in the central cornea than in larger areas of corneal analysis. One reason for this finding may be the inclusion of more points of analysis for large areas, leading to a more complete analysis of the posterior corneal astigmatism, which is commonly very irregular in the keratoconus cornea and therefore more complex to analyze.²⁷ This is something that should be assessed further in future studies.

Regarding the shape factor, we found the geometry of the anterior and posterior corneal surfaces to be highly prolate, which is consistent with findings in previous studies of eyes with keratoconus.^{4,10} Our research group evaluated the asphericity of the anterior and posterior corneal surfaces using a rotating Scheimpflug-based system for an 8.0 mm corneal diameter.¹⁰ We found more negative asphericity (Q) values in both corneal surfaces with a higher grade of keratoconus. Savini et al.⁴ also evaluated asphericity in an 8.0 mm corneal area with the Sirius device in 13 eyes with keratoconus. They found a mean Q value of -0.84 ± 0.41 (SD) (ICC 0.994) and -1.10 ± 0.70 (ICC 0.996) for the anterior corneal surface and the posterior corneal surface, respectively. These results were more negative than our results (anterior Q value derived from the shape factor of -0.77 and -0.83 for the posterior surface). This might be related to the differences in the severity of the keratoconus in the eyes in each study. The intrasubject repeatability reported by Savini et al.⁴ for keratoconic eyes was very similar the repeatability we found (ICC 0.998 and 0.999 for

anterior corneal surface and posterior corneal surface, respectively). Furthermore, we found small, but statistically significant differences in the shape factor between areas of analysis, with better repeatability for the 8.0 mm corneal diameter. A conic is a poor estimator of the peripheral shape of the anterior corneal surface. Therefore, there is a certain limitation in using a constant shape factor for finding an exact mathematical adjustment to the corneal surface, especially in keratoconus, in which the level of irregularity is high. González-Méijome et al.²⁸ obtained topographic data with the Medmont E300 videokeratoscope and analyzed the data using VOL-CT 6.89 software to calculate the Q values for different corneal diameters. The authors found different Q values depending on the area analyzed and that the difference between areas was greater as the astigmatism increased.

We also assessed the correlation between the S_w values for different corneal parameters and several clinical factors. Statistically significant, although weak correlations were found between S_w for some posterior curvature data and the curvature of both corneal surfaces. Specifically, the steeper the posterior cornea, the larger the variability in the repeated curvature measurements. This suggests a limited level of dependence of the consistency of the posterior corneal curvature measurements on the level of steepness of the posterior corneal surface. This finding was not reported in a previous study evaluating the intrasubject repeatability of the Sirius device in a normal healthy population.¹³ This may be due to the difficulty in characterizing a significantly steep posterior corneal surface, which is normally associated with high levels of irregularity.²⁷ The analysis of the anterior corneal curvature is performed by combining the Placido-disk and Scheimpflug-photography data, whereas only data from the Scheimpflug camera is used for analysis of the posterior corneal shape. In agreement with our outcomes and using a swept-light source Fourier-domain AS-OCT and a high-resolution Scheimpflug camera, Szalai et al.²⁶ found that the S_w for the posterior corneal power was higher in a keratoconus group than in a normal group.

Finally, we analyzed the intrasubject repeatability of pachymetry and some additional anterior segment anatomical parameters. The morphologic parameters evaluated were consistent, with associated ICC values of over 0.989. Specifically, the variability in repeated CCT and MCT measurements was below 4 μm , which is not clinically relevant. This level of pachymetric repeatability is consistent with that reported in keratoconus eyes in previous studies using the same technology and only the Scheimpflug-photography analysis.^{4,26,29} The level of repeatability for CCT and MCT is comparable to that obtained by our research

group in normal eyes using the Sirius device.¹³ Furthermore, the consistency for ACD and WTW parameters was excellent, with repeatability comparable to that reported for some other devices.^{4,26}

In summary, the Sirius topography system provided consistent and repeatable anterior and posterior curvature measurements in keratoconus corneas as well as shape factor measurements for both corneal surfaces. A relative limitation was found in the analysis of the posterior corneal astigmatism assessed using the power vector components. In addition, other morphologic anterior segment parameters, such as pachymetry, ACD, and WTW, can be measured consistently in eyes with keratoconus using this fast and noninvasive technique.

WHAT WAS KNOWN

- Scheimpflug photography-based systems allow the clinician to obtain an analysis of the cornea and the anterior chamber in eyes with keratoconus.
- Systems based on the combination of Scheimpflug-photography and Placido-disk technology (Sirius) provide repeatable anterior and posterior corneal curvature in normal eyes.
- They also provide repeatable measurements of the anterior and posterior corneal shape factor and central and peripheral corneal thicknesses.

WHAT THIS PAPER ADDS

- The technology combining a rotating Scheimpflug camera and a Placido disk provided repeatable anterior and posterior curvature, pachymetric, and shape factor measurements in eyes with keratoconus.
- This technology provided WTW and ACD measurements in keratoconus eyes with excellent intrasubject repeatability.

REFERENCES

1. Bühren J, Kook D, Kohnen T. Eignung unterschiedlicher korneal topographischer Maßzahlen zur Diagnose des frühen Keratokonus [Suitability of various topographic corneal parameters for diagnosis of early keratoconus]. *Ophthalmologie* 2012; 109:37–44
2. Touboul D, Bénard A, Mahmoud AM, Gallois A, Colin J, Roberts CJ. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:2144–2150
3. Nakagawa T, Maeda N, Higashiura R, Hori Y, Inoue T, Nishida K. Corneal topographic analysis in patients with keratoconus using 3-dimensional anterior segment optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:1871–1878
4. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Repeatability of automatic measurements by a new Scheimpflug camera combined with Placido topography. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:1809–1816
5. Lim Y, Yamanari M, Fukuda S, Kaji Y, Kiuchi T, Miura M, Oshika T, Yasuno Y. Birefringence measurement of cornea and anterior segment by office-based polarization-sensitive optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2011; 2:2392–2402. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149537/pdf/2392.pdf>. Accessed October 25, 2012
6. Uçakhan ÖO, Çetinkor V, Ozkan M, Kanpolat A. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:1116–1124
7. Piñero DP, Alió JL, Tomás J, Maldonado MJ, Teus MA, Barraquer RI. Vector analysis of evolutive corneal astigmatic changes in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:4054–4062. Available at: <http://www.iovs.org/content/52/7/4054.full.pdf>. Accessed October 25, 2012
8. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, Castro de Luna G, Gutiérrez R, Villa C, Uceda-Montanes A. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:552–568
9. Mikielewicz M, Kotliar K, Barraquer RI, Michael R. Air-pulse corneal applanation signal curve parameters for the characterisation of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:793–798
10. Piñero DP, Alió JL, Alesón A, Escaf Vergara M, Miranda M. Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:814–825
11. Savini G, Carbonelli M, Barboni P, Hoffer KJ. Repeatability of automatic measurements performed by a dual Scheimpflug analyzer in unoperated and post-refractive surgery eyes. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:302–309
12. Wang L, Shirayama M, Koch DD. Repeatability of corneal power and wavefront aberration measurements with a dual-Scheimpflug Placido corneal topographer. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:425–430
13. Piñero DP, Saenz González C, Alió JL. Intraobserver and interobserver repeatability of curvature and aberrometric measurements of the posterior corneal surface in normal eyes using Scheimpflug photography. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:113–120
14. Shankar H, Taranath D, Santhirathelagan CT, Pesudovs K. Anterior segment biometry with the Pentacam: comprehensive assessment of repeatability of automated measurements. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:103–113
15. Chen D, Lam AKC. Reliability and repeatability of the Pentacam on corneal curvatures. *Clin Exp Optom* 2009; 92:110–118. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1444-0938.2008.00336.x/pdf>. Accessed October 25, 2012
16. Kawamorita T, Uozato H, Kamiya K, Bax L, Tsutsui K, Aizawa D, Shimizu K. Repeatability, reproducibility, and agreement characteristics of rotating Scheimpflug photography and scanning-slit corneal topography for corneal power measurement. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:127–133
17. Menassa N, Kaufmann C, Goggin M, Job OM, Bachmann LM, Thiel MA. Comparison and reproducibility of corneal thickness and curvature readings obtained by the Galilei and the Orbscan II analysis systems. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:1742–1747
18. Chen D, Lam AKC. Intrasession and intersession repeatability of the Pentacam system on posterior corneal assessment in

- the normal human eye. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 448–454
19. Lackner B, Schmidinger G, Pieh S, Funovics MA, Skorpik C. Repeatability and reproducibility of central corneal thickness measurement with Pentacam, Orbscan, and ultrasound. *Optom Vis Sci* 2005; 82:892–899. Available at: http://www.oculus.de/chi/downloads/dyn/sonstige/sonstige/lackner_pachymetry.pdf. Accessed October 25, 2012
 20. Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alió JL. Intrasubject repeatability of corneal morphology measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38:971–977
 21. Thibos LN, Horner D. Power vector analysis of the optical outcomes of refractive surgery. *J Cataract Refract Surg* 2001; 27:80–85
 22. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1:307–310. Available at: <http://www-users.york.ac.uk/~mb55/meas/ba.pdf>. Accessed October 25, 2012
 23. Bland JM, Altman DG. Measurement error and correlation coefficients [Statistics notes]. *BMJ* 1996; 313:41–42. correction, 744. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2351452/pdf/bmj00549-0045.pdf> Accessed October 25, 2012. Correction available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2352111/pdf/bmj00560-0056b.pdf> Accessed October 25, 2012
 24. Salomão MQ, Esposito A, Dupps WJ Jr. Advances in anterior segment imaging and analysis. *Curr Opin Ophthalmol* 2009; 20:324–332
 25. Milla M, Piñero DP, Amparo F, Alió JL. Pachymetric measurements with a new Scheimpflug photography-based system; intraobserver repeatability and agreement with optical coherence tomography pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:310–316
 26. Szalai E, Berta A, Hassan Z, Módos L Jr. Reliability and repeatability of swept-source Fourier-domain optical coherence tomography and Scheimpflug imaging in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38:485–494
 27. Nakagawa T, Maeda N, Kosaki R, Hori Y, Inoue T, Saika M, Mihashi T, Fujikado T, Tano Y. Higher-order aberrations due to the posterior corneal surface in patients with keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:2660–2665. Available at: <http://www.iovs.org/content/50/6/2660.full.pdf>. Accessed October 25, 2012
 28. González-Méjome JM, Villa-Collar C, Montés-Micó R, Gomes A. Asphericity of the anterior human cornea with different corneal diameters. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:465–473
 29. de Sanctis U, Missolungi A, Mutani B, Richiardi L, Grignolo FM. Reproducibility and repeatability of central corneal thickness measurement in keratoconus using the rotating Scheimpflug camera and ultrasound pachymetry. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:712–718


 Universitat d'Alacant
 Universidad de Alicante

Scheimpflug photography-based clinical characterization of the correlation of the corneal shape between the anterior and posterior corneal surfaces in the normal human eye

Raúl Montalbán, MSc, David P. Piñero, PhD, Jaime Javaloy, MD, PhD, Jorge L. Alió, MD, PhD

PURPOSE: To evaluate the correlation of the mean curvature and shape factors between both corneal surfaces for different corneal diameters measured with a Scheimpflug photography-based system.

SETTING: Vissum Corporation, Alicante, Spain.

DESIGN: Case series.

METHODS: Randomly selected healthy normal eyes had a comprehensive ophthalmologic examination including anterior segment analysis with the Sirius system as follows: anterior and posterior mean corneal radius for 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm; anterior and posterior mean shape factor for 4.5 mm and 8.0 mm; central (CCT) and minimum corneal thickness; and anterior chamber depth (ACD).

RESULTS: The study enrolled 117 eyes (117 subjects; aged 7 to 80 years). The mean anterior mean corneal radius:posterior mean corneal radius ratio was 1.19 (range 1.12 to 1.27) for all corneal diameters ($P = .86$). The correlation coefficient between the anterior and posterior mean corneal radius was 0.85 or more for all corneal diameters. The anterior mean shape factor:posterior mean shape factor ratio for the 2 corneal diameters analyzed was approximately 1 (range 0.45 to 4.03). The correlations between anterior and posterior mean shape factors were extremely poor and not significant. Multiple regression analysis showed that the central posterior mean corneal radius was significantly correlated with the anterior mean corneal radius, CCT, and spherical equivalent ($R^2 = 0.77$, $P < .01$).

CONCLUSIONS: Central posterior corneal curvature could be predicted from the anterior corneal curvature, pachymetry, and the refractive status of the eye but not from the corneal shape factor.

Financial Disclosure: No author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned.

J Cataract Refract Surg 2012; ■:■-■ © 2012 ASCRS and ESCRS

The introduction of Scheimpflug photography technology in ophthalmologic clinical practice is a valuable diagnostic advancement. This technology allows the clinician to obtain a complete analysis of the cornea and of the anterior chamber, including characterization of anterior and posterior corneal surfaces, pachymetric mapping, and measurement of the anterior chamber depth (ACD).¹ All these measurements are obtained quickly without the use of anesthesia or contact with the cornea. Several devices based on this technology are commercially available; some combine Scheimpflug technology with a Placido disk to obtain more accurate curvature measurements of the anterior

corneal surface. The Sirius system (Costruzione Strumenti Oftalmici) is an example of a combined instrument. The device is reported to provide repeatable and consistent measurements of many corneal morphologic parameters, such as anterior and posterior curvatures or pachymetry.²⁻⁴

Scheimpflug-based devices can analyze the geometry of both corneal surfaces, allowing the clinician to compare them. Several studies^{1,5-9} have confirmed a correlation between the shape of the anterior corneal surface and the shape of the posterior corneal surface in the normal healthy eye. Dubbelman et al.¹ evaluated 114 normal eyes using a Scheimpflug

photography-based system; they found that both corneal surfaces were flatter horizontally than vertically. Furthermore, they confirmed there was no correlation between the asphericity of the anterior corneal surface and the asphericity of the posterior corneal surface. Mas et al.⁶ found a strong correlation between spherical powers and Zernike defocus coefficients of both corneal surfaces as well as between the astigmatic components using the Pentacam Scheimpflug system (Oculus Optikgeräte GmbH). Using the same system, Piñero et al.⁵ found that the anterior:posterior corneal power ratio was significantly higher in a group of moderate keratoconic eyes than in eyes with sub-clinical keratoconus or mild keratoconus or in normal eyes.

The current study evaluated the correlation of the mean curvature and shape factors between the anterior corneal surface and the posterior corneal surface for different corneal diameters measured with a new generation of Scheimpflug photography-based system. We also evaluated the relationship of these parameters with other clinical variables. This evaluation was performed in a large sample of normal healthy eyes to define a range of normality for future potential diagnostic use.

SUBJECTS AND METHODS

Normal healthy eyes were included in this study. All subjects were selected randomly from the anterior segment consultation section at Visum Alicante, Alicante, Spain, where this study was developed. One eye from each subject was randomly chosen for the study according to a random-number sequence (dichotomic sequence, 0 and 1) that was created with software. Thus, an attempt was made to avoid the correlation that often exists between the 2 eyes of the same person. All subjects in the study were free of ocular pathology, presented a normal topographic pattern, and did not have previous ocular surgery. In addition, all were informed about the study and signed an informed consent document in accordance with the Declaration of Helsinki.

Submitted: March 24, 2012.

Final revision submitted: June 14, 2012.

Accepted: June 19, 2012.

From Instituto Oftalmológico de Alicante (Montalbán, Javaloy, Alió), Visum Corporation, Departamento de Óptica (Piñero), Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante, and the Division of Ophthalmology (Javaloy, Alió), Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain.

Corresponding author: David P. Piñero, PhD, Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante, Carretera San Vicente del Raspeig s/n. 03690 San Vicente del Raspeig, Alicante, Spain. E-mail: david.pinyero@ua.es.

Measurement Protocol

All eyes had a comprehensive ophthalmologic examination that included uncorrected and corrected visual acuity, manifest refraction, Goldmann tonometry, biometry (IOL-Master, Carl Zeiss Meditec AG), and corneal topographic analysis with the Sirius system. All tests were performed by the same experienced examiner (R.M.). In all cases, 3 consecutive measurements were performed with the Scheimpflug photography-based system; the mean value was recorded and considered for the statistical analysis. The following anterior segment parameters were recorded and analyzed: mean corneal radius for the 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm central zone (anterior mean corneal radius and posterior mean corneal radius); mean shape factor for a corneal area of 4.5 mm diameter for both corneal surfaces (anterior mean shape factor 45 and posterior mean shape factor 45); mean shape factor for a corneal area of 8.0 mm diameter for both corneal surfaces (anterior mean shape factor 8 and posterior mean shape factor 8); white-to-white (WTW) corneal diameter; central corneal thickness (CCT); minimum corneal thickness; and ACD. In addition, the anterior:posterior ratios for the curvature and shape factor measurements were calculated. The corneal shape factor is a measure of the asphericity (Q) of the cornea, and it is defined mathematically as $1 + Q$.

Topography System

The Sirius system is a new topography device that uses the principles of Scheimpflug photography and enables the acquisition and processing of 25 radial sections of the cornea and anterior chamber. The combination of 1 monochromatic 360-degree rotating Scheimpflug camera and a Placido disk allows full analysis of the cornea and anterior segment, providing tangential and axial curvature data of the anterior and posterior corneal surfaces, the refractive power of the cornea, a biometric estimation of various structures, a corneal wavefront map with an analysis of corneal optical quality, and corneal pachymetry maps. A second camera controls alignment of the eye during the measurement. Specifically, this system allows measurement of 35 632 points for the anterior corneal surface and 30 000 for the posterior corneal surface on high-resolution mode in less than 1 second approximately. With this point-by-point information of the anterior and posterior corneal surfaces, a pachymetric map is then constructed. In the current study, software version 1.0.5.72 was used.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using SPSS for Windows software (version 17.0, SPSS, Inc.). Normality of all data distributions was confirmed using the Kolmogorov-Smirnov test. Then, parametric statistics were applied. Pearson correlation coefficients (r) were used to assess the correlation between the curvature and shape factor measurements of both corneal surfaces. The correlations were considered weak, moderate, or strong according to the following criteria: strong for r between 0.7 and 1.0, moderate for r between 0.3 and 0.7, and weak for r below 0.3.^{2,4} Anterior:posterior ratios were defined for each parameter evaluated. The statistical significance of differences in the anterior:posterior ratios corresponding to different diameters of analysis was assessed by 1-way analysis of variance (ANOVA) or the paired Student t test depending on the

number of groups compared (2 or 3). All statistical tests were 2 tailed, and *P* values less than 0.05 were considered statistically significant.

Furthermore, a multiple regression analysis was performed using the backward elimination method with the aim of obtaining a mathematic expression relating the anterior and posterior curvatures. Model assumptions were evaluated by analyzing residuals, the normality of nonstandardized residuals (homoscedasticity), and the Cook distance to detect influential points or outliers. In addition, the lack of correlation between errors and multicollinearity was assessed using the Durbin-Watson test, the calculation of the collinearity tolerance, and the variance inflation factor.

RESULTS

The study enrolled 117 eyes of 117 subjects with a mean age of 42 years (range 7 to 80 years). Fifty-five subjects (47%) were men and 62 (53%) were women. Fifty eight (49.6%) were right eyes, and 59 (50.4%) were left eyes. The mean spherical equivalent (SE) was -0.61 diopter (D) (range -12.5 to $+8.13$ D). The mean axial length (AL) was 23.91 mm (range 20.17 to 29.15 mm).

Correlation Between the Curvatures of Both Corneal Surfaces

Table 1 shows the curvature measurements for both corneal surfaces as well as the anterior:posterior ratios for the 3 diameters of analysis (3.0 mm, 5.0 mm, 7.0 mm). There were no statistically significant differences in this ratio between corneal diameters ($P = .86$, 1-way ANOVA). In addition, the coefficient of correlation between the anterior curvature and the posterior curvature was 0.85 or higher for the 3 corneal diameters (Figure 1). Table 2 shows the statistically

significant correlations between the anterior:posterior curvature ratios and several anatomic parameters for the 3 diameters of analysis. There was a weak but significant correlation between this ratio and pachymetric parameters for the 3 diameters.

Correlation Between the Shape Factors of Both Corneal Surfaces

Table 3 shows the shape factor measurements for both corneal surfaces as well as the anterior:posterior ratios for 2 diameters (4.5 mm and 8.0 mm). The mean anterior:posterior ratio for corneal shape for the 2 corneal diameters was approximately 1 (range 0.45 to 4.03). Extremely poor, not significant correlations were found between the anterior shape factor and the posterior shape factor (Table 3 and Figure 2). In addition, there was a difference in this ratio between the 2 corneal diameters; the difference was at the limit of statistical significance ($P = .05$, paired Student *t* test). Table 4 shows the statistically significant correlations between the anterior:posterior shape factor ratios and several anatomic parameters for the 2 diameters. There were weak to moderate and significant correlations between the anterior:posterior shape factor ratios and some anatomic parameters. Furthermore, there was a statistically significant, moderate correlation between the anterior:posterior shape factor ratio and age for a corneal diameter of 8.0 mm ($r = 0.51$, $P < .01$) (Figure 3).

Multiple Regression Analysis

The multiple regression analysis showed that the posterior corneal curvature for each of the 3 corneal

Table 1. Curvature measurements for both corneal surfaces.

Diameter	Mean Corneal Radius		Anterior:Posterior Ratio*	Correlation Coefficient [†]	P Value
	Anterior	Posterior			
3.0 mm					
Mean \pm SD	7.77 \pm 0.25	6.51 \pm 0.25	1.19 \pm 0.02	0.85	<.01
Median	7.75	6.50	1.19		
Range	7.09, 8.43	5.88, 7.17	1.12, 1.27		
5.0 mm					
Mean \pm SD	7.78 \pm 0.24	6.52 \pm 0.25	1.19 \pm 0.02	0.86	<.01
Median	7.77	6.49	1.19		
Range	7.11, 8.44	5.96, 7.20	1.13, 1.26		
7.0 mm					
Mean \pm SD	7.81 \pm 0.24	6.55 \pm 0.24	1.19 \pm 0.02	0.86	<.01
Median	7.80	6.52	1.20		
Range	7.17, 8.45	5.99, 7.24	1.13, 1.25		

*Mean anterior corneal radius/mean posterior corneal radius

[†]Mean anterior corneal radius – mean posterior corneal radius

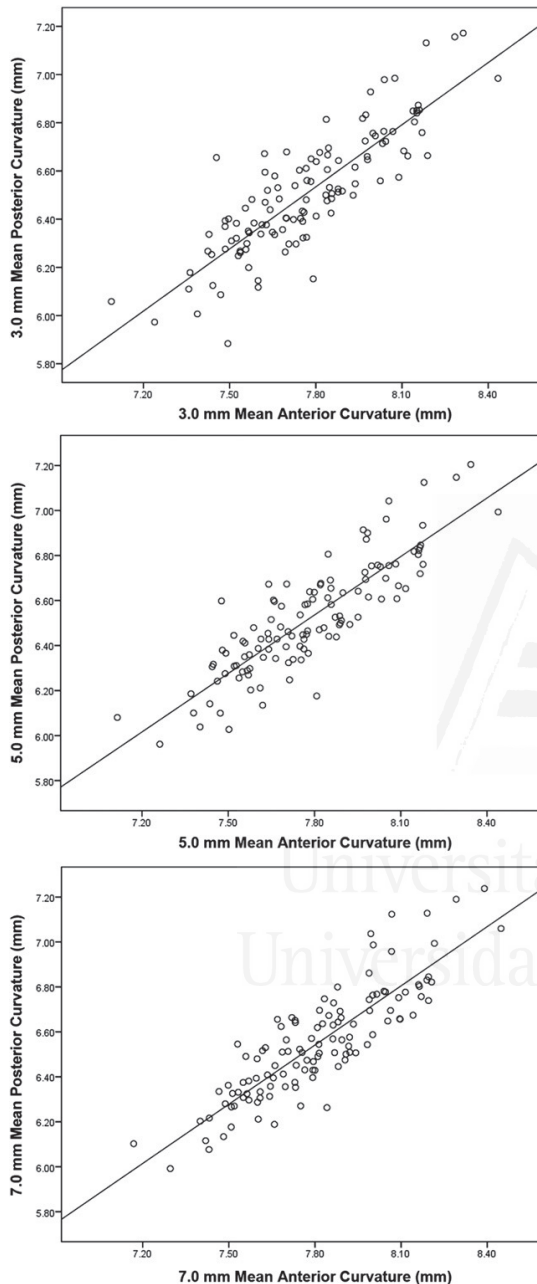


Figure 1. Relationship between the anterior mean curvature and the posterior mean curvature for 3 corneal diameters.

diameters analyzed was significantly correlated with the anterior curvature as well as with the CCT ($P < .01$).

Table 2. Correlation between the anterior:posterior curvature ratio and anatomic parameters for 3 diameters.

Diameter/Correlation	Correlation Coefficient	P Value
3.0 mm		
AL	-0.25	.01
WTW	-0.25	.01
CCT	0.32	<.01
MCT	0.31	<.01
ACD	-0.27	<.01
5.0 mm		
AL	-0.21	.02
WTW	-0.22	.02
CCT	0.31	<.01
MCT	0.30	<.01
ACD	-0.20	.03
7.0 mm		
CCT	0.30	<.01
MCT	0.29	<.01

ACD = anterior chamber depth; AL = axial length; CCT = central corneal thickness; MCT = minimum corneal thickness; WTW = white-to-white corneal diameter

For a 3.0 mm corneal diameter:

$$\begin{aligned} \text{Posterior mean corneal radius} &= 0.257 + 0.896 \\ &\times \text{anterior mean corneal radius} - 0.010 \times \text{SE} - 0.001 \\ &\times \text{CCT} \quad (R^2 = 0.77) \end{aligned}$$

For a 5.0 mm corneal diameter:

$$\begin{aligned} \text{Posterior mean corneal radius} &= 0.203 + 0.896 \\ &\times \text{anterior mean corneal radius} - 0.007 \times \text{SE} - 0.001 \\ &\times \text{CCT} \quad (R^2 = 0.77) \end{aligned}$$

For a 7.0 mm corneal diameter:

$$\begin{aligned} \text{Posterior mean corneal radius} &= 0.051 + 0.908 \\ &\times \text{anterior mean corneal radius} + 0.001 \times \text{Age} - 0.001 \\ &\times \text{CCT} \quad (R^2 = 0.78) \end{aligned}$$

The homoscedasticity of the models was confirmed by the normality of the nonstandardized residuals distribution ($P = .20$) and the absence of influential points or outliers (mean Cook's distance: 3.0 mm, 0.013 ± 0.046 ; 5.0 mm, 0.012 ± 0.036 ; 7.0 mm, 0.010 ± 0.017). With these models, 84% of nonstandardized residuals were 0.10 or lower and 100% were lower than 0.20. The poor correlation between residuals (Durbin-Watson test: 3.0 mm, 1.78; 5.0 mm, 1.73; 7.0 mm, 1.58) and the lack of multicollinearity (tolerance 0.962 to 0.996; variance inflation factors 1.004 to 1.039) was also confirmed.

Table 3. Shape factor measurements obtained for both corneal surfaces.

Diameter	Shape Factor		Anterior:Posterior Ratio*	Correlation Coefficient [†]	P Value
	Anterior	Posterior			
4.5 mm					
Mean ± SD	0.90 ± 0.13	0.91 ± 0.26	1.08 ± 0.44	0.03	.71
Median	0.90	0.93	0.94		
Range	0.58, 1.26	0.30, 1.77	0.45, 3.25		
8.0 mm					
Mean ± SD	0.76 ± 0.12	0.72 ± 0.20	1.18 ± 0.56		
Median	0.76	0.73	1.01		
Range	0.48, 1.06	0.20, 1.12	0.52, 4.03	0.04	.70

*Anterior shape factor/posterior shape factor
[†]Anterior shape factor – posterior shape factor

DISCUSSION

Several studies^{1,5,6,10-12} have evaluated the relationship between the curvatures of the anterior and posterior corneal surfaces using different devices. The

anterior:posterior ratio for the central curvature, defined by most authors as the K ratio, has been reported to range between 1.157 and 1.295 in the normal population.¹⁰⁻¹² In the current study of a large normal population, we evaluated this ratio using validated advanced technology combining a Placido disk and Scheimpflug photography.² We found a mean anterior:posterior ratio of 1.19 for 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm corneal diameters, which is consistent with values reported in the peer-reviewed literature. This confirms the presence of the specific relationship between the 2 corneal surfaces in a normal healthy eye. Furthermore, as in previous series using other devices for corneal analysis,^{1,11-13} variability in the K ratio (between 1.12 and 1.27) was found. Therefore, we cannot assume a general and constant relationship between the anterior corneal surface and the posterior corneal surface and all approaches considering this simplification are not reliable enough.¹³

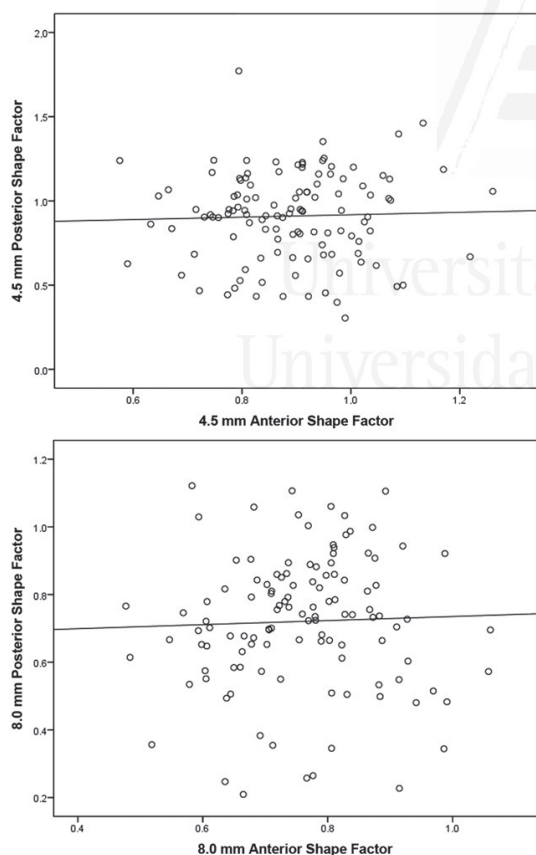


Figure 2. Relationship between the anterior mean shape factor and posterior mean shape factor for 2 corneal diameters.

Table 4. Correlation between the anterior:posterior shape factor ratio and anatomic parameters for 2 diameters.

Diameter/Correlation	Correlation Coefficient	P Value
4.5 mm		
Age	0.34	<.01
AL	-0.30	<.01
CCT	0.28	<.01
MCT	0.28	<.01
ACD	-0.45	<.01
WTW	-0.42	
8.0 mm		
Age	0.51	<.01
AL	-0.24	<.01
ACD	-0.45	<.01
WTW	-0.28	<.01

ACD = anterior chamber depth; AL = axial length; CCT = central corneal thickness; MCT = minimum corneal thickness; WTW = white-to-white corneal diameter

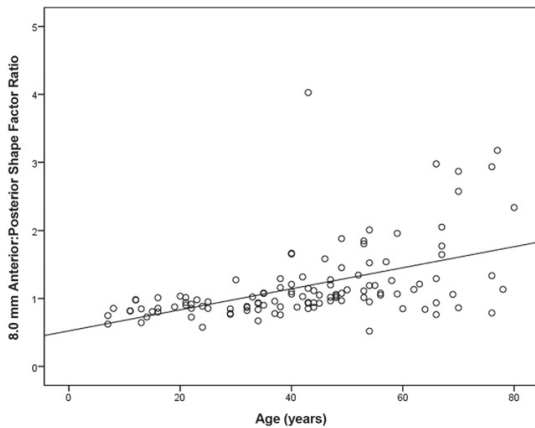


Figure 3. Relationship between age and the anterior:posterior shape factors for an 8.0 mm corneal diameter.

The curvature values in the current study are similar to and in the same range as those reported in several previous studies of normal healthy corneas.^{1,5,6,10-12,14-21} Specifically, we found a mean value of 7.77 ± 0.25 mm for the anterior radius of curvature and 6.51 ± 0.25 mm for the posterior radius of curvature. In previous studies,^{1,5,6,10-12,14-21} the anterior corneal radius ranged from 7.0 to 8.5 mm in the normal healthy population, a range that did not vary significantly as a function of the device used for obtaining the curvature measurements, the sex of the patient, or the refractive status of the population. Regarding the posterior corneal radius, Ho et al.¹⁰ used a corneal topographer based on Scheimpflug photography (Pentacam system, Oculus) and found a mean value for the central radius of curvature of the posterior corneal surface of 6.34 ± 0.28 mm (range 5.62 to 7.0 mm) in a sample of normal corneas. A similar range was obtained in another study using the same technology (5.94 to 7.0 mm) (mean 6.47 ± 0.31 mm).²² Similar trends have been obtained with other systems based on other physical principles (scanning slit, Purkinje images).^{7,8,11,12}

In addition to the anterior:posterior ratio, we assessed the correlation between the anterior curvature and the posterior curvature. The correlation coefficient between the curvatures of both corneal surfaces was 0.85 or higher for 3.0 mm, 5.0 mm, and 7.0 mm corneal diameters. Therefore, in the normal healthy cornea, the geometry of the anterior corneal surface is strongly correlated with the geometry of the posterior surface. This is consistent with the results in previous studies,^{1,5-7} which also found a strong correlation between the curvatures of the 2 corneal surfaces. A lightly stronger correlation between the anterior corneal

power and posterior corneal power ($r = -0.94$) was obtained in a limited sample of 20 normal eyes.⁵ In the same study, a significantly weaker correlation between anterior corneal power and posterior corneal power was found in a sample of keratoconic eyes. The authors suggest that the correlation between the anterior corneal surface and the posterior corneal surface may be a new tool for keratoconus detection. Mas et al.⁶ evaluated the correlation in the power vector components of corneal astigmatism between the 2 corneal surfaces in normal eyes and found a strong correlation between spherical powers and Zernike defocus coefficients. Therefore, it seems as though the geometries of the anterior corneal surface and the posterior corneal surface are related and maintain the meniscus shape of the corneal structure. This structure is responsible for the optical properties of the cornea, which are conjugated in part with the optical properties of the internal optics in the attempt to develop a partial compensation mechanism, leading to optimized ocular optical properties.²³

In the current study, the anterior:posterior ratio for curvature for the 3 corneal diameters analyzed was significantly correlated with the minimum corneal thickness and CCT, although the strength of the relationship was weak. This finding is not surprising because the relationship between the geometry of both corneal surfaces is in relation to the extent of the corneal volume. The correlation between thickness and the anterior:posterior ratio for corneal curvature was positive in our study. Therefore, the thinner the cornea, the lower the ratio. This means that thin corneas tend to have a steeper anterior corneal surface compared with the posterior corneal surface. The normal cornea has a meniscus-shaped pattern with less thickness in the center than in the periphery. However, as Garner et al.⁹ stated, there is no correlation between corneal thickness and the radius of curvature of the posterior surface because thickness is correlated with the relationship between the geometry of both corneal surfaces. Furthermore, we found that the anterior:posterior ratio for curvature was correlated with other anatomic parameters, such as the AL, WTW, and ACD. This correlation was negative, which means that the lower the ratio, the longer the eye and the higher the WTW. Dubbelman et al.¹ found that the anterior and posterior corneal surfaces were significantly steeper in myopic eyes than in hyperopic eyes. However, some authors report scientific evidence of no significant correlation between corneal curvature and AL²⁴ and or even a trend opposite²⁵ to that found in the Dubbelman study. In our study, the presence of a reduced anterior:posterior ratio for corneal curvature may have been related to a steep anterior corneal surface within the normal physiologic range and

a posterior cornea with the average curvature as well as to an anterior corneal surface with the average curvature and a flat posterior corneal surface within the normal physiologic range. Therefore, based on our results, we cannot state that corneas with more optical power have more myopia because 2 factors interact and contribute to the total corneal and ocular power. The contribution of corneal curvature to the refractive error may be limited because other factors contribute in a more significant manner. We included in our sample eyes with myopia with potentially different causes (axial, corneal curvature, refractive index). The correlation between refractive error and ocular biometry is multifactorial and cannot be derived from a simple strong bivariate relationship.²⁵

We also performed a multiple regression analysis to determine a mathematic relationship between the posterior corneal curvature and anatomic parameters in addition to the anterior corneal curvature. This analysis showed that the posterior corneal curvature for each of the 3 corneal diameters analyzed was significantly correlated with the anterior curvature as well as with the CCT. Patel et al.²⁶ also developed an algorithm to calculate the posterior corneal surface apical radius using characteristics of the anterior corneal surface and variation in topographic corneal thickness. In addition, for the 3.0 mm and 5.0 mm corneal diameters, the SE was a predicting factor of posterior curvature in our study. For the 7.0 mm diameter, age was found to be a predicting factor instead. From a multifactorial perspective, the linear equations obtained provide a more consistent prediction of the posterior corneal curvature and involve more corneal and ocular factors. Indeed, previous studies propose different bivariate linear equations for predicting the posterior corneal curvature from the anterior corneal curvature with a more limited predictability than in our series (Garner et al.,⁹ $r^2 = 0.45$; Ho et al.,¹⁰ $r^2 = 0.60$). That age was a predicting factor for the average posterior corneal curvature when a large portion of the peripheral cornea (7.0 mm) was considered maybe related to the potential changes in the peripheral posterior cornea and in the peripheral corneal thickness with age.^{1,19,27} The influence of age in peripheral corneal curvature should be studied further.

As in previous studies,^{1,5,19} the mean corneal shape factor values for the anterior corneal surface and posterior corneal surface were similar, suggesting that the geometry of the 2 corneal surfaces was equivalent. However, we found significant variability in these parameters. Regarding the anterior:posterior ratio for corneal shape factor, large and significant variability (range 0.45 to 4.03) was observed for the 2 corneal diameters analyzed. Patel et al.²⁶ found that the rate of

flattening of the posterior corneal surface was greater than the rate of flattening along the averaged anterior corneal surface in a sample of 20 normal subjects ranging in age from 19 to 23 years. One factor accounting for the difference between studies may be the wider range of ages in our sample. Indeed, we found a positive significant correlation between the anterior:posterior ratio for corneal shape factor and age. This means that the older the patient, the more positive the ratio; therefore, the posterior corneal surface was more prolate than the anterior corneal surface. Dubbelman et al.¹⁹ also found a relationship with the same trend between the anterior:posterior ratio for corneal asphericity and age. Other studies^{1,19,28} found a positive correlation between age and anterior corneal asphericity and an inverse correlation between age and posterior corneal asphericity. This finding was consistent with our trends concerning the anterior:posterior ratio for corneal shape factor. This has been found to be related to peripheral corneal thinning¹⁹ and may be a factor accounting for the hyperopic²⁹ and aberrometric changes³⁰ beginning in the fourth decade of life. This issue should be studied further.

Another potential factor in the large variability of the anterior:posterior ratio for corneal shape factor is the significant variability in posterior corneal asphericity between meridians in the normal cornea.¹ This may partially explain the extremely poor and not significant correlations we found between the anterior shape factor and the posterior shape factor. Future studies should address the correlation between the anterior shape factor and the posterior shape factor for different meridians. Similar to the anterior:posterior ratio for curvature, the ratio for the corneal shape factor was inversely correlated with the AL, ACD, and WTW. As stated, this relationship between corneal geometry and anatomic parameters may be related to the optical and refractive status of the eye.³⁰ Nieto-Bona et al.³⁰ found that Q values varied in a sample of 118 normal eyes and that the variability was dependent on the refractive properties of the eye. These same authors found a trend toward more negative Q-values with increasing corneal diameter, which is consistent with the trends for the anterior:posterior ratio for corneal shape factor in our series.

In summary, the radius of curvature of the posterior corneal surface was related to the anterior corneal curvature, the corneal thickness, and the refractive status of the normal eye. The anterior:posterior ratio for central corneal curvature was correlated with pachymetry and the anatomic configuration of the normal eye. However, there was no correlation between the anterior corneal shape and the posterior corneal shape in the normal cornea. Furthermore, corneal peripheral geometry seems to be dependent on age, with

a potential effect on the optical properties of the cornea. More research on this relationship is needed.

WHAT WAS KNOWN

- In the normal healthy cornea, the curvature of the anterior corneal surface is strongly correlated with the curvature of the posterior surface; however, the asphericities of anterior and posterior corneal surfaces are not significantly correlated.
- In the normal healthy cornea, different bivariate linear equations have been proposed for predicting the posterior corneal curvature from the anterior, and equations developed to date have very limited predictability.
- A weak but statistically significant positive correlation between age and anterior corneal asphericity and an inverse correlation between age and posterior corneal asphericity is present in the normal healthy cornea.

WHAT THIS PAPER ADDS

- The central radius of curvature of the posterior corneal surface could be predicted from the anterior corneal curvature, corneal thickness, and the refractive status of the normal eye using a predictable linear equation.
- The asphericities of the anterior and posterior corneal surfaces were not correlated in the normal healthy cornea; therefore, the mathematic profile defining the shape of both surfaces does not necessarily have to be equivalent.

REFERENCES

1. Dubbelman M, Sicam VADM, van der Heijde GL. The shape of the anterior and posterior surface of the aging human cornea. *Vision Res* 2006; 46:993–1001
2. Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alió JL. Intrasubject repeatability of corneal morphological measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38:971–977
3. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ. Repeatability of automatic measurements by a new Scheimpflug camera combined with Placido topography. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:1809–1816
4. Milla M, Piñero DP, Amparo F, Alió JL. Pachymetric measurements with a new Scheimpflug photography-based system; intraobserver repeatability and agreement with optical coherence tomography pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:310–316
5. Piñero DP, Alió JL, Alesón A, Escaf Vergara M, Miranda M. Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:814–825
6. Mas D, Espinosa J, Domenech B, Perez J, Kasprzak H, Illueca C. Correlation between the dioptric power, astigmatism and surface shape of the anterior and posterior corneal surfaces. *Ophthalmic Physiol Opt* 2009; 29:219–226
7. Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:789–795
8. Módis L Jr, Langenbucher A, Seitz B. Evaluation of normal corneas using the scanning-slit topography/pachymetry system. *Cornea* 2004; 23:689–694
9. Garner LF, Owens H, Yap MKH, Frith MJ, Kinnear RF. Radius of curvature of the posterior surface of the cornea. *Optom Vis Sci* 1997; 74:496–498. Available at: http://journals.lww.com/optvissci/Abstract/1997/07000/Radius_of_Curvature_of_the_Posterior_Surface_of.16.aspx. Accessed July 12, 2012
10. Ho J-D, Tsai C-Y, Tsai RJ-F, Kuo L-L, Tsai I-L, Liou S-W. Validity of the keratometric index: evaluation by the Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:137–145
11. Edmund C. Posterior corneal curvature and its influence on corneal dioptric power. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994; 72:715–720
12. Royston JM, Dunne MCM, Barnes DA. Measurement of the posterior corneal radius using slit lamp and Purkinje image techniques. *Ophthalmic Physiol Opt* 1990; 10:385–388
13. Camps VJ, Piñero DP, de Fez D, Coloma P, Caballero MT, García C, Miret JJ. Algorithm for correcting the keratometric estimation error in normal eyes. *Optom Vis Sci* 2012; 89:221–228
14. Xie R, Zhou X-T, Lu F, Chen M, Xue A, Chen S, Qu J. Correlation between myopia and major biometric parameters of the eye: a retrospective clinical study. *Optom Vis Sci* 2009; 86:E503–E508
15. Shamma HJ, Hoffer KJ, Shamma MC. Scheimpflug photography keratometry readings for routine intraocular lens power calculation. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:330–334
16. González Blanco F, Sanz Fernández JC, Muñoz Sanz MA. Axial length, corneal radius, and age of myopia onset. *Optom Vis Sci* 2008; 85:89–96. Available at: http://journals.lww.com/optvissci/Fulltext/2008/02000/Axial_Length,_Corneal_Radius,_and_Age_of_Myopia.7.aspx. Accessed July 10, 2012
17. Fam H-B, Lim K-L. Validity of the keratometric index: large population-based study. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33:686–691
18. Twa MD, Roberts C, Mahmoud AM, Chang JS Jr. Response of the posterior corneal surface to laser in situ keratomileusis for myopia. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31:61–71
19. Dubbelman M, Weeber HA, van der Heijde RGL, Völker-Dieben HJ. Radius and asphericity of the posterior corneal surface determined by corrected Scheimpflug photography. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80:379–383. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1600-0420.2002.800406.x/pdf>. Accessed July 10, 2012
20. Lam AKC, Douthwaite WA. The ageing effect on the central posterior corneal radius. *Ophthalmic Physiol Opt* 2000; 20:63–69
21. Dunne MCM, Royston JM, Barnes DA. Normal variations of the posterior corneal surface. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1992; 70:255–261
22. Piñero DP, Saenz González C, Alió JL. Intraobserver and interobserver repeatability of curvature and aberrometric measurements of the posterior corneal surface in normal eyes using Scheimpflug photography. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:113–120
23. Tabernero J, Benito A, Alcón E, Artal P. Mechanism of compensation of aberrations in the human eye. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 2007; 24:3274–3283
24. Bao F-J, Yu A-Y, Kassem W, Wang Q-M, Elsheikh A. Biometry of the cornea in myopic Chinese patients. *J Refract Surg* 2011; 27:345–355

25. Olsen T, Arnarsson A, Sasaki H, Sasaki K, Jonasson F. On the ocular refractive components: the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85:361–366. Available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0420.2006.00847.x/pdf>. Accessed July 10, 2012
26. Patel S, Marshall J, Fitzke FW. Shape and radius of posterior corneal surface. *Refract Corneal Surg* 1993; 9:173–181
27. Jonuscheit S, Doughty MJ. Evidence for a relative thinning of the peripheral cornea with age in white European subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50:4121–4128. Available at: <http://www.iovs.org/content/50/9/4121.full.pdf>. Accessed July 10, 2012
28. Atchison DA, Markwell EL, Kasthurirangan S, Pope JM, Smith G, Swann PG. Age-related changes in optical and biometric characteristics of emmetropic eyes. *J Vis* 2008; 8(4):29.1–20. Available at: <http://www.journalofvision.org/content/8/4/29.full.pdf>. Accessed July 10, 2012
29. Amano S, Amano Y, Yamagami S, Miyai T, Miyata K, Samejima T, Oshika T. Age-related changes in corneal and copular higher-order wavefront aberrations. *Am J Ophthalmol* 2004; 137:988–992
30. Nieto-Bona A, Lorente-Velázquez A, Montés-Micó R. Relationship between anterior corneal asphericity and refractive variables. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247:815–820



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Correlation of the Corneal Toricity Between Anterior and Posterior Corneal Surfaces in the Normal Human Eye

Raúl Montalbán, MSc,* David P. Piñero, PhD,† Jaime Javaloy, MD, PhD,*‡
and Jorge L. Alio, MD, PhD*‡

Purpose: To evaluate the correlation of the magnitude of corneal toricity and power vector components of both corneal surfaces measured with a Scheimpflug photography-based system.

Methods: A total of 117 healthy normal eyes of 117 subjects selected randomly with ages ranging from 7 to 80 years were included. All eyes received an anterior segment and corneal analysis with the Sirius system (CSO) evaluating the anterior and posterior mean toricity for 3 and 7 mm (aAST and pAST). The vector components J_0 and J_{45} as well as the overall strength blur (B) were calculated for each keratometric measurement using the procedure defined by Thibos and Horner.

Results: The coefficient of correlation between aAST and pAST was 0.52 and 0.62 and the mean anteroposterior ratio for toricity was 0.46 ± 0.39 and 0.57 ± 0.75 for 3 and 7 mm, respectively. These ratios correlated significantly with aAST, anterior corneal J_0 , and manifest refraction J_0 ($r \geq 0.39$, $P < 0.01$). The coefficient of correlation was 0.69 and 0.81 between anterior and posterior J_0 for 3 and 7 mm, respectively. For J_{45} , the coefficients were 0.62 and 0.71, respectively. The linear regression analysis revealed that the pAST and power vectors could be predicted from the anterior corneal data ($R^2 \geq 0.40$, $P < 0.01$).

Conclusions: The toricity and astigmatic power vector components of the posterior corneal surface in the human healthy eye are related to those of the anterior and therefore can be predicted consistently from the anterior toricity and astigmatic power vectors.

Key Words: corneal toricity, posterior corneal surface, sirius, Scheimpflug photography-based tomography, anterior corneal surface, corneal astigmatism

(*Cornea* 2013;0:1–8)

Several authors have confirmed that there is a certain correlation between the shape of the anterior and posterior corneal surface in the normal healthy eye.^{1–6} Dubbelman et al⁴ found in a sample of 114 normal eyes by using a Scheimpflug photography-based system that both corneal surfaces were flatter horizontally than vertically. Likewise, Mas et al² reported, in a sample of 42 eyes of 21 subjects, the presence of a strong correlation between spherical powers and Zernike defocus coefficients of both corneal surfaces as well as between the astigmatic components using the Pentacam system. These authors found a ratio of posterior to anterior astigmatism of 0.33, agreeing with the outcomes obtained previously by Oshika et al.⁷ Therefore, there is strong scientific evidence that both corneal surfaces are toric and both astigmatisms are correlated. There is an optical objective associated to this specific correlation. Atchison et al⁸ demonstrated that the back corneal surface compensated for 53%, 23%, and 22% of the magnitude of the anterior surface power vector components J_0 , J_{45} , and astigmatism, respectively. Despite the potential clinical relevance of this compensation mechanism between corneal surfaces, not all the available topography systems in the clinical setting have the ability of providing information of the posterior corneal geometry. The current study was aimed at evaluating the correlation of the magnitude of corneal toricity and power vector components of both corneal surfaces for different corneal diameters measured with a new generation of Scheimpflug photography-based system in the attempt to find a consistent model of prediction of posterior toricity from the anterior. This evaluation was performed in a large sample of normal healthy eyes to define as well a range of normality with future potential diagnostic use.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

A total of 117 eyes of 117 subjects with ages ranging from 7 to 80 years (mean age, 42 years) were included in this study. All subjects were selected randomly from the anterior segment consultation at Vissum Alicante (Vissum Corporation, Alicante, Spain), where this investigation was developed. Only one eye from each subject was chosen for the study randomly according to a random number sequence (dichotomic sequence, 0 and 1) that was created with specific software. Thus, we attempted to avoid the correlation that often exists between the 2 eyes of the same person. All subjects included in

Received for publication July 1, 2012; revision received October 4, 2012; accepted October 30, 2012.

From the *Instituto Oftalmológico de Alicante, Vissum Corporation, Alicante, Spain; †Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante, Alicante, Spain; and ‡Division of Ophthalmology, Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Reprints: David P. Piñero, Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante, Spain, Carretera San Vicente del Raspeig s/n, 03690 San Vicente del Raspeig, Alicante, Spain (e-mail: david.pinyero@ua.es).

Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins

the current study were free of ocular pathology to eliminate this variable as a cause of measurement error. In addition, all of them were informed previously about the study, and they signed an informed consent document in accordance with the Declaration of Helsinki.

Measurement Protocol

All eyes received a comprehensive ophthalmologic examination that included measurement of uncorrected and best-corrected visual acuity, manifest refraction, Goldmann tonometry, biometry (IOL-Master; Zeiss), and corneal topographic analysis with the Sirius system version 1.0.5.72 (CSO, Florence, Italy). All tests were performed by a single experienced examiner (R.M.). In all cases, 3 consecutive measurements were performed with the Scheimpflug photography-based system, being the average value recorded and considered for the statistical analysis. These repeated measurements were used for assessing in a previous study⁹ the intraobserver repeatability of the anterior and posterior corneal curvature obtained with this system. The following parameters of anterior segment were recorded and analyzed in the current study: mean corneal radius for the 3 and 7 mm central zone (aKM and pKM), white-to-white corneal diameter, central corneal thickness, minimum corneal thickness, and anterior chamber depth. Keratometric measurements were expressed and analyzed as power vectors. It should be considered that power vectors are more helpful for detecting complex changes in keratometry, because with this methodology trajectories are traced in a uniform dioptric space.¹⁰ The vector components J_0 and J_{45} as well as the overall strength blur (B) were calculated for each keratometric measurement using the standard procedure defined for such purpose.¹⁰ Corneal toricity (AST) was expressed as the difference between the steepest and flattest radius of curvature for each

corneal area analyzed. In addition, the anteroposterior ratios for toricity and power vector components were also calculated.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using the software SPSS version 17.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL). Normality of all data distributions was confirmed by means of the Kolmogorov–Smirnov test. Then, parametric statistics was always applied. Pearson correlation coefficients were used to assess the correlation between the toricity and keratometric power vector components of both corneal surfaces. The statistical significance of differences in the anteroposterior ratios corresponding to different diameters of analysis was assessed by means of the one-way analysis of variance. All statistical tests were 2-tailed, and *P* values less than 0.05 were considered statistically significant.

Furthermore, a multiple regression analysis was performed using the backward elimination method with the aim of obtaining a mathematical expression relating the anterior and posterior keratometric power vector components and toricity. Model assumptions were evaluated by analyzing residuals, the normality of unstandardized residuals (homoscedasticity), and the Cook distance to detect influential points or outliers. In addition, the lack of correlation between errors and multicollinearity was assessed by means of the Durbin–Watson test and the calculation of the collinearity tolerance and the variance inflation factor.

RESULTS

The study involved 117 eyes of 117 subjects with a mean age of 42 years (range, 7–80 years). About 47% (55) of subjects were men and 53% (62) were women. A total of

TABLE 1. Summary of the Toricity and Power Vector Components Obtained for Both Corneal Surfaces for the 2 Diameters of Analysis Used, 3 and 7 mm

	Anterior Corneal Surface		Posterior Corneal Surface	
	3 mm	7 mm	3 mm	7 mm
KM (mm)	7.77 (0.25) 7.75 (7.09–8.43)	7.81 (0.24) 7.80 (7.17–8.45)	6.51 (0.25) 6.50 (5.88–7.17)	6.55 (0.24) 6.52 (5.99–7.24)
J_0 (mm)	0.05 (0.09) 0.04 (–0.16 to 0.48)	0.05 (0.08) 0.04 (–0.13 to 0.49)	0.19 (0.09) 0.17 (0.00–0.62)	0.15 (0.08) 0.13 (–0.03 to 0.54)
J_{45} (mm)	0.01 (0.05) 0.01 (–0.19 to 0.17)	0.0038 (0.0481) 0.0059 (–0.20 to 0.16)	(0.06) 0.01 (–0.20 to 0.25)	0.01 (0.06) 0.01 (–0.20 to 0.22)
M (mm)	7.77 (0.25) 7.75 (7.09–8.43)	7.81 (0.24) 7.80 (7.17–8.45)	6.51 (0.25) 6.50 (5.88–7.17)	6.55 (0.25) 6.52 (5.99–7.24)
B (mm)	7.77 (0.25) 7.76 (7.09–8.43)	7.81 (0.24) 7.80 (7.17–8.45)	6.51 (0.25) 6.50 (5.90–7.17)	6.55 (0.25) 6.52 (5.99–7.24)
AST (mm)	–0.18 (0.15) –0.14 (–1.03 to –0.03)	–0.16 (0.15) –0.12 (–1.06 to –0.02)	–0.40 (0.18) –0.36 (–1.28 to –0.04)	–0.32 (0.16) –0.28 (–1.15 to –0.04)
AST (D)	1.09 (0.89) 0.88 (0.18–6.39)	1.00 (0.90) 0.79 (0.12–6.46)	0.38 (0.17) 0.34 (0.04–1.26)	0.30 (0.15) 0.27 (0.03–1.07)

Values are given as mean (SD) and median (range).

KM, mean corneal radius for the 3 and 7 mm central zone; J_0 and J_{45} , power vector coordinates; B, overall blurring strength (power vector analysis); AST, corneal toricity for the 3 and 7 mm central zone.

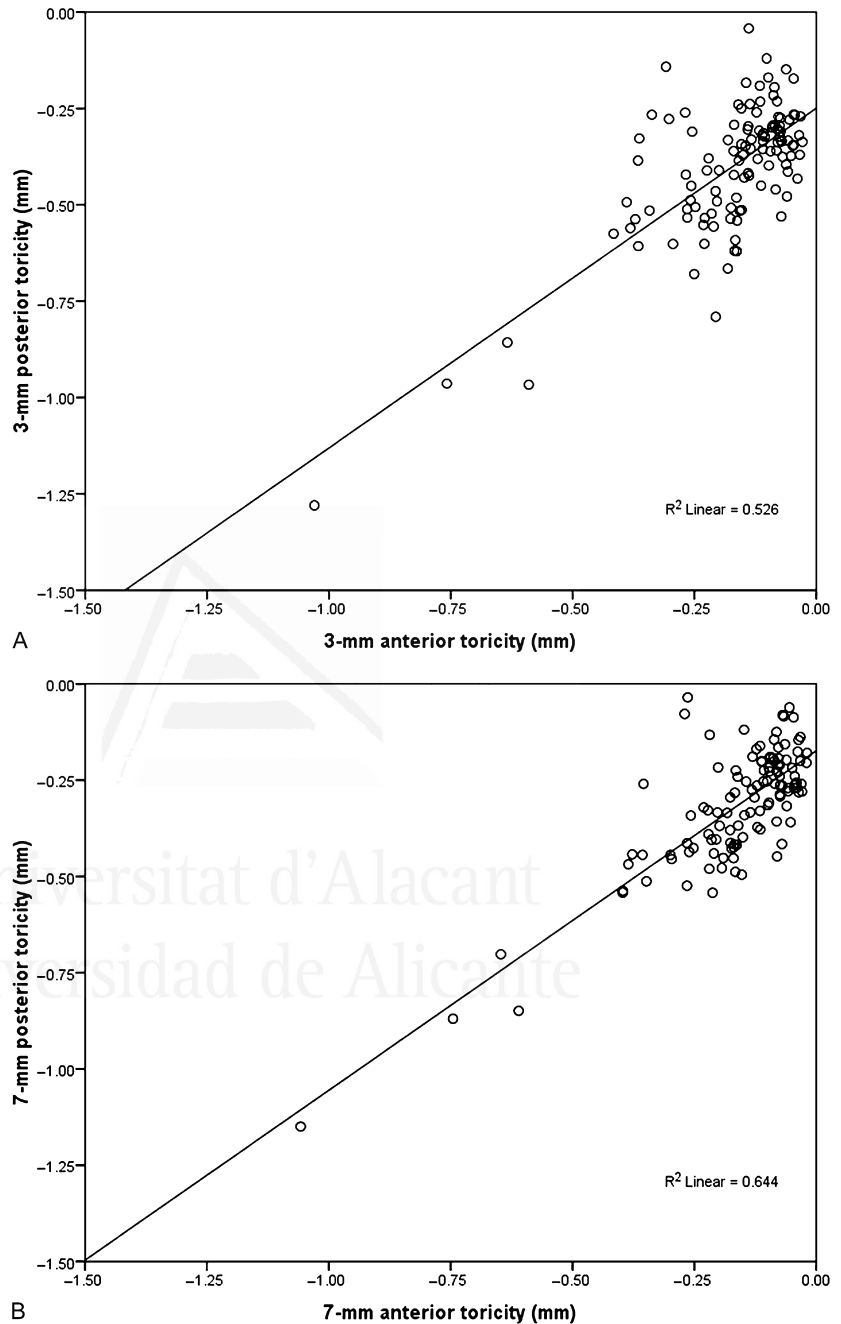


FIGURE 1. Scattergram showing the relationship of the magnitude of anterior and posterior astigmatism for the 2 corneal diameters evaluated in the study: (A) 3 mm; (B) 7 mm. Corneal astigmatism was expressed as the difference between the steepest and flattest radius of curvature for each corneal area analyzed.

58 eyes (49.6%) of the analyzed sample were right eyes and 59 (50.4%) were left eyes. Mean spherical equivalent (SE) was -0.61 diopters, ranging from -12.5 to $+8.13$ diopters. Mean axial length of eyes evaluated was 23.91 mm, ranging from 20.17 to 29.15 mm.

Correlation Between the Toricity of Both Corneal Surfaces

Table 1 shows the toricity and keratometric power vector components obtained for both corneal surfaces for the 2 diameters of analysis used in the current study, 3 and

TABLE 2. Correlation of the Anteroposterior Ratios for J_0 and J_{45} for the Two Diameters of Analysis Used, 3 and 7 mm, With Refractive and Anatomical Parameters

	Correlation With:	Correlation Coefficient	P
Anteroposterior ratio for 3-mm J_0	Manifest refraction J_0	0.73	<0.01
	Anterior corneal J_0	0.90	<0.01
	Posterior corneal J_0	0.45	<0.01
	aAST	-0.64	<0.01
	pAST	-0.45	<0.01
Anteroposterior ratio for 3-mm J_{45}	aAST	-0.21	0.02
Anteroposterior ratio for 7-mm J_0	Manifest refraction J_0	0.73	<0.01
	Anterior corneal J_0	0.84	<0.01
	Posterior corneal J_0	0.49	<0.01
	aAST	-0.66	<0.01
	pAST	-0.50	<0.01
Anteroposterior ratio for 7-mm J_{45}	Manifest refraction J_0	0.23	0.01
	Anterior corneal J_0	0.25	0.01
	aAST	-0.35	<0.01

J_0 and J_{45} , power vector coordinates; B, overall blurring strength (power vector analysis); aAST, anterior corneal toricity for the 3 and 7 mm central zone; pAST, posterior corneal toricity for the 3 and 7 mm central zone.

7 mm. The coefficient of correlation between the anterior and posterior toricity was 0.52 and 0.62 for 3 and 7 mm, respectively. Mean anteroposterior ratio for toricity was 0.46 (SD: 0.39, median: 0.38, range: 0.08–3.28) and 0.57 (SD: 0.75; median: 0.44, range: 0.10–7.51) for 3 and 7 mm, respectively. These ratios were found to correlate significantly with the following variables: magnitude of anterior toricity ($r = -0.80$ and -0.74 for 3 and 7 mm, $P < 0.01$), corneal J_0 , ($r = 0.39$ and 0.35 for 3 and 7 mm, $P < 0.01$), and manifest refraction J_0 ($r = 0.35$ for 3 and 7 mm, $P < 0.01$).

The linear regression analysis revealed that the posterior corneal toricity for the 2 corneal diameters analyzed was significantly correlated with the magnitude of the anterior corneal toricity ($P < 0.01$) (Fig. 1):

$$3\text{-mm pAST} = -0.249 + 0.882 * \text{aAST} (R^2 : 0.52).$$

$$7\text{-mm pAST} = -0.174 + 0.882 * \text{aAST} (R^2 : 0.64).$$

Model homoscedasticity was only confirmed by the normality of the unstandardized residuals distribution ($P = 0.07$) and the absence of influential points or outliers (mean Cook distance: 0.007 ± 0.017) in the 7-mm model.

Correlation Between Toric Power Vector Components of Both Corneal Surfaces

The coefficient of correlation between the anterior and posterior magnitude of corneal J_0 was 0.69 and 0.81 for 3 and 7 mm, respectively. Regarding J_{45} , the correlation between the anterior and posterior magnitude of this corneal power vector was 0.62 and 0.71 for 3 and 7 mm, respectively. Mean anteroposterior ratio for J_0 was 1.20 (SD: 10.99; median: 0.27; range: -2.85 to 118.97) and 0.08 (SD: 1.95; median: 0.35; range: -16.47 to 2.88) for 3 and 7 mm, respectively. Mean anteroposterior ratio for J_{45} was 0.02 (SD: 28.93; median: 0.47; range: -138.66 to 233.03) and 13.15 (SD: 164.74; median: 0.55; range: -285.35 to 1756.93) for 3 and 7 mm, respectively. Table 2 summarizes the correlations of the anteroposterior ratios for J_0 and J_{45} for the 2 diameters of analysis used (3 and 7 mm) with refractive and anatomical parameters. As shown, good and significant correlations of anteroposterior ratio for corneal J_0 with the magnitude of corneal J_0 , manifest refraction J_0 , and anterior toricity were found (Table 2).

The linear regression analysis revealed that the posterior corneal power vectors for the 2 corneal diameters analyzed were significantly correlated with the magnitude of the corresponding power vector components of the anterior surface ($P < 0.01$) (Figs. 2, 3):

$$3\text{-mm p}J_0 = 0.150 + 0.781 * \text{a}J_0 (R^2 : 0.61); \text{p}J_{45} \\ = 0.008 + 0.934 * \text{a}J_{45} (R^2 : 0.40).$$

$$7\text{-mm p}J_0 = 0.099 + 0.873 * \text{a}J_0 (R^2 : 0.78); \text{p}J_{45} \\ = 0.008 + 0.969 * \text{a}J_{45} (R^2 : 0.66).$$

Homoscedasticity of all models was confirmed by the normality of the unstandardized residuals distribution ($P = 0.20$) and the absence of influential points or outliers (mean Cook distance: J_0 3-mm 0.014 ± 0.052 , 7-mm 0.008 ± 0.012 ; J_{45} 3-mm 0.008 ± 0.023 , 7-mm 0.009 ± 0.023).

DISCUSSION

In our sample, the toricity of the posterior corneal surface (mean values of -0.40 and -0.32 mm for 3 and 7-mm corneal areas, respectively) was approximately twice that of the anterior surface (mean values of -0.18 mm and -0.16 mm for 3 and 7-mm corneal area, respectively). This result was very similar to that found by Dubbelman et al⁴ in 2006 in a sample of 114 subjects ranging in age from 18 to 65 years. Those authors found a mean posterior and anterior cylindrical component of 0.33 and 0.16 mm, respectively.⁴ Other authors have also found a similar outcome, such as Lam and Douthwaite¹¹ and Dunne et al.¹² In contrast, Atchison et al¹⁸ found that the toricity on the back surface was about 3 times that of the front (0.11 mm vs. 0.34 mm), but this research was only performed with emmetropic eyes (106 eyes). This seems coherent considering the optical relevance of the anterior corneal surface and therefore that the anterior corneal astigmatism must be minimal in an emmetropic eye for avoiding a significant impact on the ocular refraction. In addition, we found a coefficient of correlation

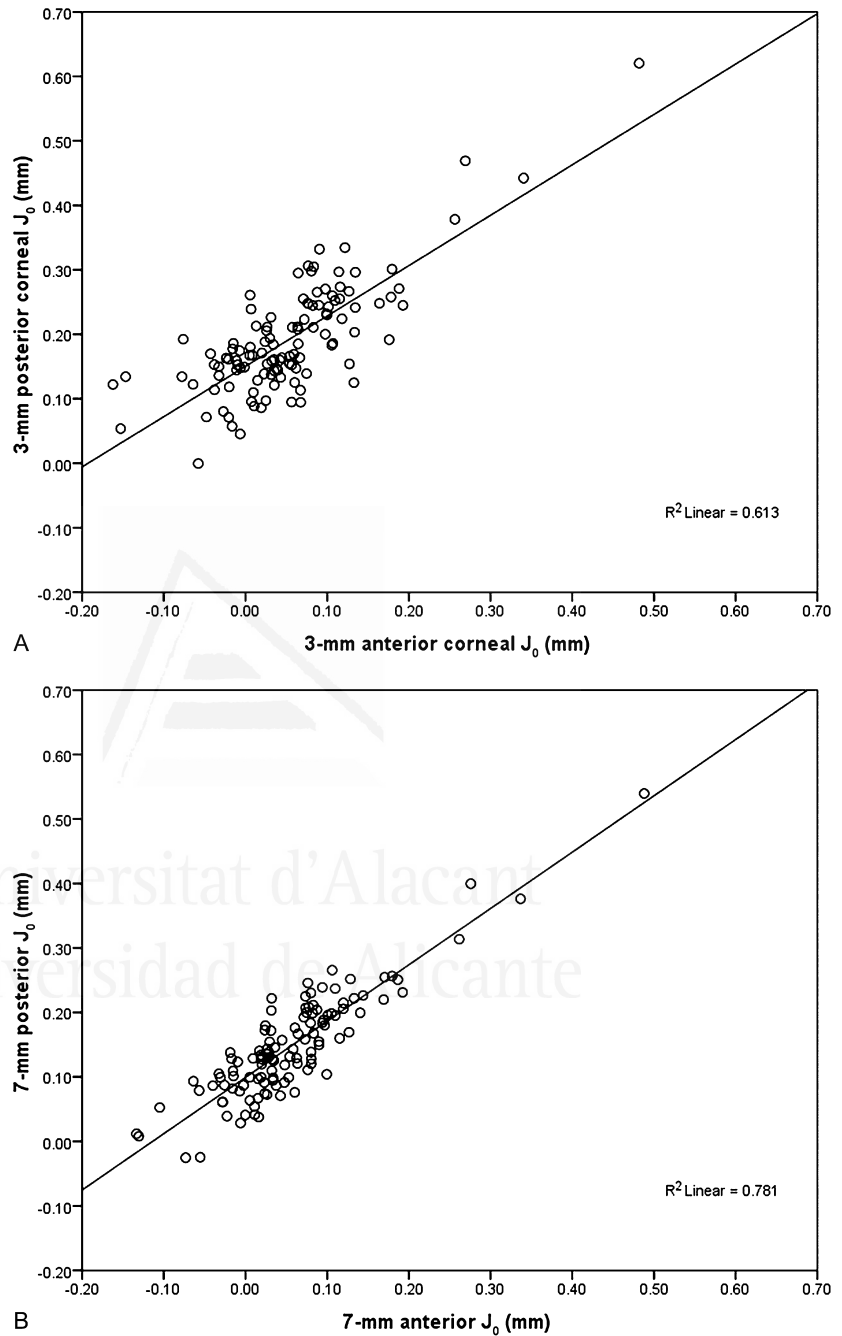


FIGURE 2. Scattergram showing the relationship of the magnitude of anterior and posterior corneal power vector J_0 for the 2 corneal diameters evaluated in the study: (A) 3 mm; (B) 7 mm.

between the anterior and posterior toricity of 0.52 and 0.62 for 3 and 7 mm, respectively. These values were similar to the coefficient found in another study ($r = 0.62$, $P < 0.01$), evaluating the relationship between the anterior and posterior keratometric values in a sample of 20 normal eyes.¹

Mean anteroposterior ratios for toricity in the analyzed sample were 0.46 and 0.57 for 3 and 7 mm, respectively. These values were different from anteroposterior ratios for astigmatism proposed by other authors,^{1,2,7} but it should be considered that previous authors evaluated the relationship

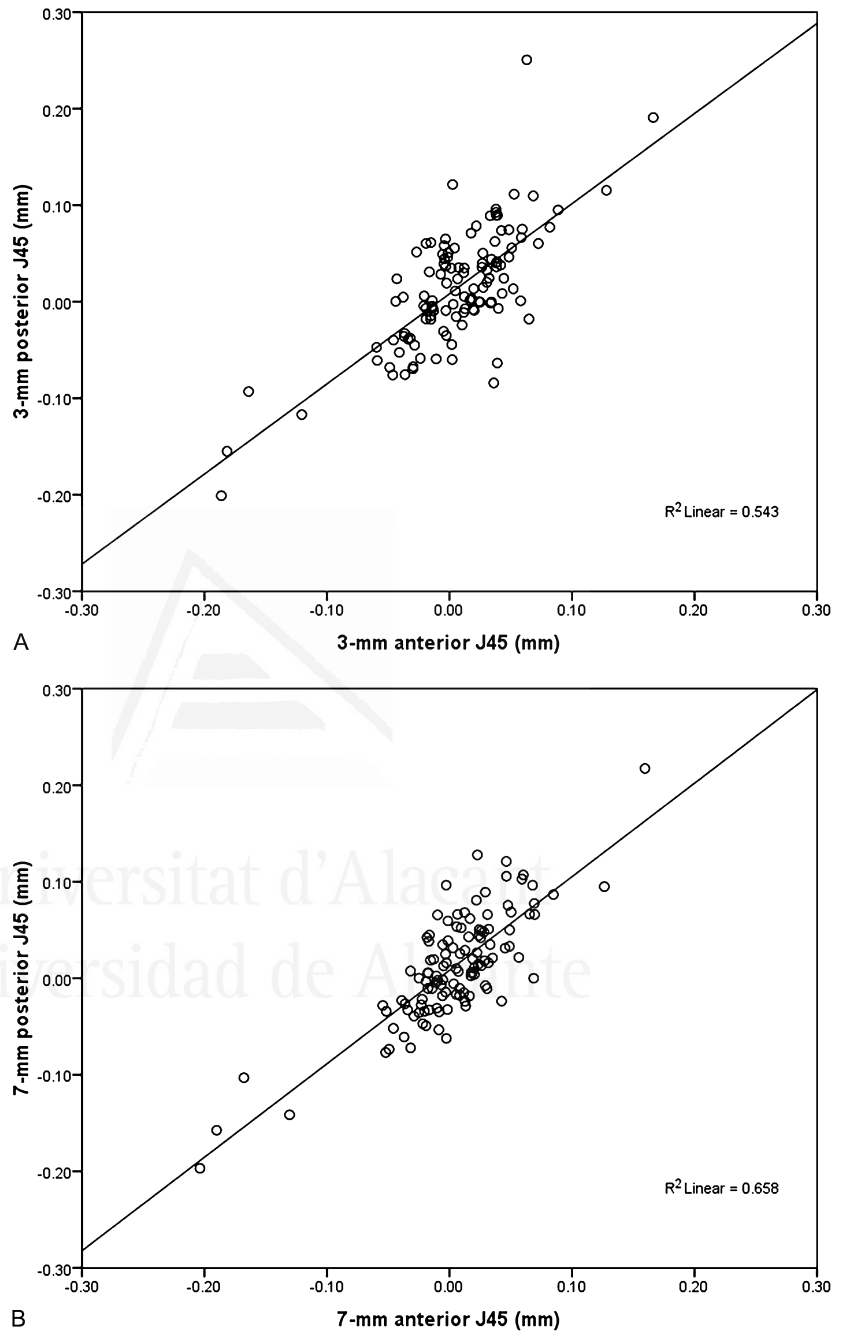


FIGURE 3. Scattergram showing the relationship of the magnitude of anterior and posterior corneal power vector J_{45} for the two corneal diameters evaluated in the study: (A) 3 mm; (B) 7 mm.

between anterior and posterior corneal dioptric astigmatism and therefore considered the optical properties of corneal surfaces. Specifically, the ratio of posterior to anterior astigmatism was 0.33 for Mas et al² and Piñero et al,¹ whereas it was 0.35 for Oshika et al.⁷ In any case, these values are consistent

with our findings because although the posterior corneal toricity is higher compared with the anterior, the optical power associated must be lower because of the lower difference of refractive index at the interface cornea–aqueous humor. Indeed, we obtain posterior–anterior ratios of 0.33 and 0.30

for 3- and 7-mm corneal areas if we calculate the corneal dioptric astigmatism considering 1.376 and 1.336 as the refractive indexes of cornea and aqueous humor, respectively. Therefore, our data are consistent with the previous scientific evidence. Furthermore, a good inverse statistically significant correlation was found between the anteroposterior ratio for toricity and the magnitude of anterior toricity. This means that the more negative the anterior toricity the higher was the anteroposterior ratio for toricity. Therefore, this ratio seems to be more dependent on the anterior corneal toricity rather than on the posterior. Besides this relationship, a weak but statistically significant correlation of anteroposterior ratio for toricity with the power vector component J_0 of corneal toricity and manifest astigmatism was found. This may be in relation to the larger proportion of with-the-rule and against-the-rule corneal astigmatism that are present in the normal healthy eyes.¹³

Regarding the analysis of corneal power vector components in our sample, it revealed the presence of a statistically significant correlation between the anterior and posterior magnitude of corneal J_0 , with coefficient of correlation of 0.69 and 0.81 for 3 and 7 mm, respectively. A correlation of a similar strength was also found between the anterior and posterior magnitude of corneal J_{45} ($r = 0.62$ and 0.71 for 3 and 7 mm). Previous studies have evidenced this type of relationship but without using a vector analysis. Lam and Douthwaite¹¹ found in a sample of normal eyes a strong correlation between the curvature radii of the vertical and horizontal meridians of both corneal surfaces. Dubbelman et al⁴ found in their sample of 114 normal subjects that both corneal surfaces were flatter horizontally than vertically. Only Mas et al² and Atchison et al⁸ used the power vector analysis for evaluating the correlation of the anterior and posterior power vector astigmatic components, assuming specific conditions for estimating their optical properties. In our sample, only geometric parameters have been analyzed without considering the optical properties associated. Regarding the anteroposterior ratios for corneal J_0 and J_{45} , a significant variability was observed, especially for the ratio for J_{45} . The main explanation for this finding is the large number of combinations of anterior and posterior power vector components that are possible in the normal healthy eye. Indeed, the presence of a significant variability in the corneal power vector astigmatic components in the healthy human eye has been also reported in previous studies.^{14–16} A good and significant correlation of anteroposterior ratio for corneal J_0 with the magnitude of anterior corneal J_0 and toricity was found, which emphasizes the greater relevance of the anterior astigmatic component J_0 (with-the-rule and against-the-rule astigmatism) compared with the posterior. However, this trend was not observed for the oblique astigmatic component (J_{45}). This suggests that the oblique component of corneal astigmatism does not arise mainly from the anterior or the posterior corneal surface. One reason for this finding may be the low incidence of oblique component of corneal astigmatism in the human cornea, as previously commented, with most of the cases with values of J_{45} very close to zero. Hoffmann and Hütz¹³ found in a sample of 23,239 normal eyes that the corneal astigmatism was with

the rule in 46.8% of eyes, against the rule in 34.4%, and oblique in 18.9%. Furthermore, the J_0 component of manifest refraction was found to correlate significantly and strongly with the anteroposterior ratio for corneal J_0 . This shows the relevance of the variations in J_0 component of the anterior corneal surface in ocular refraction.

Besides all these analyses, a linear regression analysis was also performed in the attempt to find equations predicting the posterior corneal toricity and power vector components from the anterior data, which is normally available in clinical practice. The predictability of the linear equations obtained for 3- and 7-mm corneal diameter data was acceptable in all cases, with better values for an area of analysis of 7 mm. Therefore, these linear equations may be useful in clinical practice for predicting posterior corneal astigmatic data. Mas et al² found linear relationships between anterior and posterior corneal J_0 and J_{45} components in their study evaluating the corneal power vector components obtained from wavefront emerging anterior and posterior surfaces, but with less predictability associated ($pJ_0 = 0.17 - 0.13 \cdot aJ_0$, $R^2: 0.49$; $pJ_{45} = 0.00 - 0.10 \cdot aJ_{45}$, $R^2: 0.23$). It should be considered that in our study any optical assumption has been performed; only the corneal geometric properties have been analyzed.

In summary, the toricity of the posterior corneal surface in the human healthy eye is related to that of the anterior and can be predicted consistently from the anterior toricity. This same trend is also observed for the astigmatic power vector components, J_0 and J_{45} , derived from the corneal toricity. Future studies evaluating if all the trends found in this study are present in different types of corneal pathological conditions should be conducted to confirm the utility of the relationship between anterior and posterior corneal toricity as a diagnostic tool in the clinical setting.

REFERENCES

- Piñero DP, Alió JL, Alesón A, et al. Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2010; 36:814–825.
- Mas D, Espinosa J, Domenech B, et al. Correlation between the dioptric power, astigmatism and surface shape of the anterior and posterior corneal surfaces. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2009;29:219–226.
- Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatineau D. Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34:789–795.
- Dubbelman M, Sicam VA, Van der Heijde GL. The shape of the anterior and posterior surface of the aging human cornea. *Vision Res*. 2006;46: 993–1001.
- Módis L Jr, Langenbucher A, Seitz B. Evaluation of normal corneas using the scanning-slit topography/pachymetry system. *Cornea*. 2004; 23:689–694.
- Garner LF, Owens H, Yap MK, et al. Radius of curvature of the posterior surface of the cornea. *Optom Vis Sci*. 1997;74:496–498.
- Oshika T, Tomidokoro A, Tsuji H. Regular and irregular refractive powers of the front and back surfaces of the cornea. *Exp Eye Res*. 1998;67:443–447.
- Atchison DA, Markwell EL, Kasthurirangan S, et al. Age-related changes in optical and biometric characteristics of emmetropic eyes. *J Vis*. 2008; 8:29.1–20.
- Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, et al. Intrasubject repeatability of corneal morphology measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:971–977.

10. Thibos LN, Horner D. Power vector analysis of the optical outcome of refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27:80–85.
11. Lam AKC, Douthwaite WA. The ageing effect on the central posterior corneal radius. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2000;20:63–69.
12. Dunne MC, Royston JM, Barnes DA. Normal variations of the posterior corneal surface. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992;70:255–261.
13. Hoffmann PC, Hütz WW. Analysis of biometry and prevalence data for corneal astigmatism in 23,239 eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36:1479–1485.
14. Liu YC, Chou P, Wojciechowski R, et al. Power vector analysis of refractive, corneal, and internal astigmatism in an elderly Chinese population: the Shihpai Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:9651–9657.
15. Remón L, Benlloch J, Furlan WD. Corneal and refractive astigmatism in adults: a power vectors analysis. *Optom Vis Sci*. 2009;86:1182–1186.
16. Ferrer-Blasco T, Montés-Micó R, Peixoto-de-Matos SC, et al. Prevalence of corneal astigmatism before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35:70–75.



Universitat d'Alacant
Universidad de Alicante

Correlation of Anterior and Posterior Corneal Shape in Keratoconus

Raúl Montalbán, MSc,* Jorge L. Alio, MD, PhD,*† Jaime Javaloy, MD, PhD,*† and David P. Piñero, PhD‡

Purpose: To evaluate the correlation of the mean curvature and shape factors of both corneal surfaces for different corneal diameters measured with the Scheimpflug photography-based system in keratoconus eyes.

Methods: A total of 61 keratoconus eyes of 61 subjects, aged 14 to 64 years, were included in this study. All eyes received a comprehensive ophthalmologic examination including anterior segment and corneal analysis with the Sirius system (CSO): anterior and posterior mean corneal radius for 3, 5, and 7 mm (aKM, pKM), anterior and posterior mean shape factor for 4.5 and 8 mm (ap, pp), central and minimal corneal thickness, and anterior chamber depth.

Results: Mean aKM/pKM ratio around 1.20 (range, 0.95–1.48) was found for all corneal diameters ($P = 0.24$). Weak but significant correlations of this ratio with pachymetric parameters were found (r between -0.28 and -0.34 , $P < 0.04$). The correlation coefficient between aKM and pKM was ≥ 0.92 for all corneal diameters. A strong and significant correlation was also found between ap and pp ($r \geq 0.86$, $P < 0.01$). The multiple regression analysis revealed that central pKM was significantly correlated with aKM, central corneal thickness, anterior chamber depth, and spherical equivalent ($R^2 \geq 0.88$, $P < 0.01$) and that 8 mm pp was significantly correlated with 8 mm ap and age ($R^2 = 0.89$, $P < 0.01$).

Conclusions: Central posterior corneal curvature and shape factor in the keratoconus eye can be consistently predicted from the anterior corneal curvature and shape factor, respectively, in combination with other anatomical and ocular parameters.

Key Words: keratoconus, Scheimpflug photography, Sirius, posterior corneal surface, corneal shape factor

AU3

(*Cornea* 2013;0:1–6)

In keratoconus eyes, anterior and posterior corneal surfaces have been shown to present a significant prolate shape in agreement with the focal steepening occurring at them.¹ Schlegel et al² found a certain degree of correlation between anterior

and posterior aconic asphericity ($r = -0.18$, $P = 0.27$) in a group of eyes defined as keratoconus suspect according to the topographic criteria. In a previous study,¹ our research group found a significant correlation between anterior and posterior corneal asphericity ($r = 0.62$, $P = 0.02$) in eyes with subclinical keratoconus according to the topographic and other clinical signs and in eyes with clinical keratoconus grade II ($r = 0.63$, $P < 0.01$). In this previous study,¹ a better level of correlation compared with subclinical and moderate keratoconus was observed between anterior and posterior corneal asphericity in the early keratoconus group (grade I) ($r = 0.89$, $P < 0.01$). However, as happens with corneal curvature, it is still unknown if the asphericity of the posterior corneal surface in keratoconus eyes can be predicted consistently from the asphericity value of the anterior surface. The aim of the this study was to evaluate the correlation of the mean curvature and shape factors of both corneal surfaces for different corneal diameters measured with the Scheimpflug photography-based system in keratoconus eyes.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

A total of 61 eyes of 61 subjects, aged 14 to 64 years, were included in this study. All subjects were selected randomly from the anterior segment consultation at Visum Alicante (Visum Corporation, Alicante, Spain), where this investigation was developed. Only 1 eye from each subject was randomly chosen for the study according to a random number sequence (dichotomic sequence, 0 and 1) that was created with specific software. Thus, we attempted to avoid the correlation that often exists between the 2 eyes of the same person. The inclusion criterion was the presence of keratoconus diagnosed using the standard criteria; that is, corneal topography showing an asymmetric bow-tie pattern with or without skewed axes and at least 1 keratoconus sign (eg, stromal thinning, conical protrusion of the cornea at the apex, Fleischer ring, Vogt striae, anterior stromal scar) on slit-lamp examination.^{1,3} The exclusion criteria were previous ocular surgery and other active ocular disease. All patients were informed previously about the study and signed an informed consent document in accordance with the Declaration of Helsinki.

AU4

Measurement Protocol

All eyes received a comprehensive ophthalmologic examination that included measurement of uncorrected and best-corrected visual acuity, manifest refraction, Goldmann

Received for publication December 20, 2012; revision received March 1, 2013; accepted March 2, 2013.

From the *Instituto Oftalmológico de Alicante, Visum Corporation, Alicante, Spain; †Division of Ophthalmology, Universidad Miguel Hernández, Alicante, Spain; and ‡Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante, Alicante, Spain.

AU2

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Reprints: David P. Piñero, Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad de Alicante, Carretera San Vicente del Raspeig s/n, 03690 San Vicente del Raspeig, Alicante, Spain (e-mail: david.pinyero@ua.es).

Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins

AU5 tonometry, biometry (IOLMaster; Zeiss), and corneal topographic analysis with the Sirius system (CSO, Florence, Italy). All tests were performed by a single experienced examiner (R.M.). In all cases, 3 consecutive measurements were performed with the Scheimpflug photography–based system, being the average value recorded and considered for the statistical analysis. The following parameters of anterior segment were recorded and analyzed in the current study: mean corneal radius for the 3, 5, and 7 mm central zone (aKM and pKM), mean shape factor for a corneal area of 4.5 mm diameter for both corneal surfaces (ap45 and pp45), mean shape factor for a corneal area of 8 mm diameter for both corneal surfaces (ap8 and pp8), white-to-white corneal diameter, central corneal thickness (CCT), minimal corneal thickness (MCT), and anterior chamber depth (ACD). In addition, the anteroposterior ratios for curvature and shape factor measurements were calculated. It should be considered that the corneal shape factor is a measure of the asphericity (Q) of the cornea, and it is defined mathematically as $1 + Q$.

Statistical Analysis

The statistical analysis was performed using the software SPSS version 17.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL). Normality of all the data distributions was confirmed by means of the Kolmogorov–Smirnov test. Then, the parametric statistics were always applied. Pearson correlation coefficients (r) were used to assess the correlation between the curvature and shape factor measurements of both corneal surfaces. The correlations were considered weak, moderate, or strong according to the following criteria: strong for r between 0.7 and 1.0, moderate for r between 0.3 and 0.7, and weak for r below 0.3.^{4,5} The statistical significance of differences in the anteroposterior ratios corresponding to the different diameters of analysis was assessed by means of the 1-way analysis of variance and paired Student t test, depending on the number of groups compared (2 or 3). All statistical tests were 2-tailed, and P values less than 0.05 were considered statistically significant.

Furthermore, a multiple regression analysis was performed using the backward elimination method, with the aim of obtaining a mathematical expression relating the anterior and posterior curvature and the anterior and posterior shape factor. Model assumptions were evaluated by analyzing residuals, the normality of unstandardized residuals (homoscedasticity or homogeneity of variance), and the Cook distance to detect influential points or outliers. In addition, the lack of correlation between errors and multicollinearity was assessed by means of the Durbin–Watson test and the calculation of the collinearity tolerance and the variance inflation factor (VIF).

RESULTS

The study involved 61 eyes of 61 subjects with a mean age of 35 years (range, 14–64 years). Sixty-four percent (39) of subjects were men and 36% (22) were women. A total of 38 eyes (62.3%) of the analyzed sample were right eyes and 23 (37.7%) were left eyes. Mean spherical equivalent was -3.54 diopters, ranging from -19 to $+1.50$ diopters. Mean axial length of the eyes evaluated was 24.16 mm, ranging from 21.79 to

26.43 mm. According to the Amsler–Krumeich grading system, 27 eyes (44.3%) had keratoconus grade I, 26 eyes (42.6%) grade II, 3 eyes (4.9%) grade III, and 5 eyes (8.2%). Therefore, the sample was weighted to early–moderate keratoconus.

Correlation Between Curvatures of Both Corneal Surfaces

Table 1 shows the curvature measurements obtained for both corneal surfaces and the anteroposterior ratios for the 3 diameters (3, 5, and 7 mm) of analysis used in the current study. As shown, mean anteroposterior ratio was around 1.20 for all corneal diameters, ranging from 0.95 to 1.48. As expected, no statistically significant differences in this ratio were detected between the corneal diameters (1-way analysis of variance, $P = 0.24$). In addition, the coefficient of correlation of anterior and posterior curvatures was 0.92 or higher for the 3 corneal diameters used in the current study (Fig. 1). Table 2 summarizes the statistically significant correlations of the anteroposterior curvature ratios for the 3 diameters of analysis used with several clinical parameters. As shown, weak but significant correlations of this ratio with pachymetric parameters were found for 3 and 5 mm diameters.

Correlation Between Shape Factors of Both Corneal Surfaces

Table 3 shows the shape factor measurements obtained for both corneal surfaces and the anteroposterior ratios for 2 diameters (4.5 and 8 mm) of analysis. As shown, anteroposterior ratio for corneal shape presented a very significant variability for the 4.5 mm corneal diameter. The level of variability for the 8.0 mm anteroposterior ratio for corneal shape was lower, but still relevant. Strong and statistically significant correlations were found between the anterior and posterior shape factors (Fig. 2 and Table 3). In addition, no statistically significant differences were detected between 4.5 and 8 mm anteroposterior shape factor ratios (Wilcoxon test, $P = 0.68$). No statistically significant correlations of the anteroposterior shape factor ratios for the 2 diameters of analysis with pachymetric and other anatomical parameters were found ($r \leq 0.28$, $P \geq 0.16$).

Multiple Regression Analysis

The multiple regression analysis revealed that the posterior corneal curvature for each of the 3 corneal diameters analyzed was significantly correlated with the anterior curvature and with other clinical parameters ($P < 0.01$):

$$\begin{aligned} 3 \text{ mm pKM} &= -4.185 + 1.357 \times \text{aKM} - 0.002 \times \text{CCT} \\ &\quad + 0.022 \times \text{SE} + 0.433 \times \text{ACD} (R^2 : 0.88), \\ 5 \text{ mm pKM} &= -3.313 + 1.293 \times \text{aKM} - 0.002 \times \text{CCT} \\ &\quad + 0.015 \times \text{SE} + 0.293 \times \text{ACD} (R^2 : 0.90), \\ 7 \text{ mm pKM} &= -2.688 + 1.235 \times \text{aKM} - 0.002 \times \text{CCT} \\ &\quad + 0.179 \times \text{ACD} (R^2 : 0.88). \end{aligned}$$

Homoscedasticity of the models was confirmed by the normality of the unstandardized residuals distribution ($P =$

AU11 TABLE 1. Summary of the Curvature Measurements Obtained for Both Corneal Surfaces

	aKM, mm	pKM, mm	Anteroposterior Ratio (aKM/pKM)	Correlation Coefficient (aKM – pKM)	P
3 mm				0.92	<0.01
Mean (SD)	7.10 (0.73)	5.89 (0.99)	1.22 (0.11)		
Median (range)	7.26 (4.72–8.09)	6.03 (3.27–8.32)	1.20 (0.95–1.48)		
5 mm				0.93	<0.01
Mean (SD)	7.17 (0.63)	5.98 (0.78)	1.21 (0.71)		
Median (range)	7.28 (5.11–8.09)	6.03 (3.84–7.62)	1.20 (1.03–1.38)		
7 mm				0.92	<0.01
Mean (SD)	7.28 (0.53)	6.10 (0.60)	1.20 (0.05)		
Median (range)	7.34 (5.68–8.11)	6.09 (4.53–7.35)	1.19 (1.07–1.32)		

The anteroposterior ratio and the corresponding coefficients of correlation are shown for the 3 diameters (3, 5, and 7 mm) of analysis used.

0.20) and the absence of influential points or outliers (mean Cook distance: 3 mm, 0.028 ± 0.065 ; 5 mm, 0.022 ± 0.037 ; 7 mm, 0.023 ± 0.038). Unstandardized residuals were lower than or equal to 0.1 in 25.6%, 34.4%, and 42.6% in the 3, 5, and 7 mm models, respectively. Unstandardized residuals were lower than or equal to 0.5 in 90.2%, 100%, and 100% in the 3, 5 and 7 mm models, respectively. The poor correlation between residuals (Durbin–Watson test: 3 mm, 2.20; 5 mm, 2.17; 7 mm, 2.18) and the lack of multicollinearity (tolerance, 0.422–0.879; VIFs, 1.117–2.372) were also confirmed.

The multiple regression analysis revealed that the posterior corneal shape factor for each of the 2 corneal diameters analyzed was significantly correlated with the anterior shape factor and with other clinical parameters ($P < 0.01$):

$$4.5 \text{ mm pp45} = -6.328 + 1.096 \times \text{ap45} + 0.008 \times \text{CCT} + 0.814 \times \text{ACD} \quad (R^2 : 0.78),$$

$$8 \text{ mm pp8} = 0.343 + 1.173 \times \text{ap8} - 0.012 \times \text{age} \quad (R^2 : 0.89).$$

Homoscedasticity of the models was confirmed by the normality of the unstandardized residuals distribution ($P = 0.20$) and the absence of influential points or outliers (mean Cook distance: 4.5 mm, 0.022 ± 0.034 ; 8 mm, 0.039 ± 0.144). Unstandardized residuals were lower than or equal to 0.1 in 41.0% of cases in both 4.5 and 8 mm models. Unstandardized residuals were lower than or equal to 0.5 in 54.1% and 95.1% in the 4.5 and 8 mm models, respectively. The poor correlation between residuals (Durbin–Watson test: 4.5 mm, 1.78; 8 mm, 2.02) and the lack of multicollinearity (tolerance, 0.746–0.957; VIFs, 1.045–1.341) were also confirmed.

DISCUSSION

In the current series, we have evaluated in a large keratoconus population the ratio of the anterior to posterior curvature and shape factor measured by means of a validated advanced technology combining Placido-disk and Scheimpflug photography.^{6,7} Mean anteroposterior curvature ratios of 1.22, 1.21, and 1.20 for 3, 5, and 7 mm corneal diameters, respectively, were found, which confirms the presence of a specific

relationship between both corneal surfaces in keratoconus. The anteroposterior ratio for the central curvature, defined by most of authors as k ratio, has been reported to range in the normal population between 1.157 and 1.295.^{8–10} In our keratoconus sample, k ratio ranged between 0.95 and 1.48, a similar range but with a higher upper limit. This may be because of the inclusion of advanced keratoconus eyes in the current series, with a more steepened posterior corneal surface in comparison with the anterior corneal surface and therefore increasing the classical relationship between anterior and posterior curvatures of the normal healthy corneas. Ishii et al¹¹ confirmed that cases of larger elevation differences in the anterior and posterior corneal surfaces were staged higher in Amsler–Krumeich severity grading system. Our research group¹ also found a significantly more steepened posterior cornea in the eyes with keratoconus grade II according to the Amsler–Krumeich grading system compared with keratoconus grade I.

The anteroposterior ratio for curvature for 3 and 5 mm corneal diameters was found to correlate significantly with MCT and CCT in the current series, although the strength of the relationship was weak. This means that the higher the ratio, the thinner was the cornea. This seems coherent because thinner corneas are normally associated to a higher level of severity of the disease and, as previously commented, with a higher k ratio. Indeed, Ishii et al¹¹ confirmed that there were significant decreases in MCT and CCT with the stage of progression according to the Amsler–Krumeich classification. The inverse correlation between k ratio and pachymetry in keratoconus eyes contrasts with the positive correlation found in the normal healthy eyes.¹² Specifically, our research group recently found that thin normal corneas tended to have a steeper anterior corneal surface compared to the posterior corneal surface. Therefore, in keratoconus eyes, the presence of a thinner cornea seems to be in relation with changes in the posterior corneal curvature rather than in the anterior. It should be considered that in the keratoconus cornea the biomechanical properties of the corneal tissue are altered and more susceptible to the effect of the intraocular pressure. Finite element modeling has shown that, depending on the corneal initial surface shape, changes in local material properties and also different intraocular pressures values induce

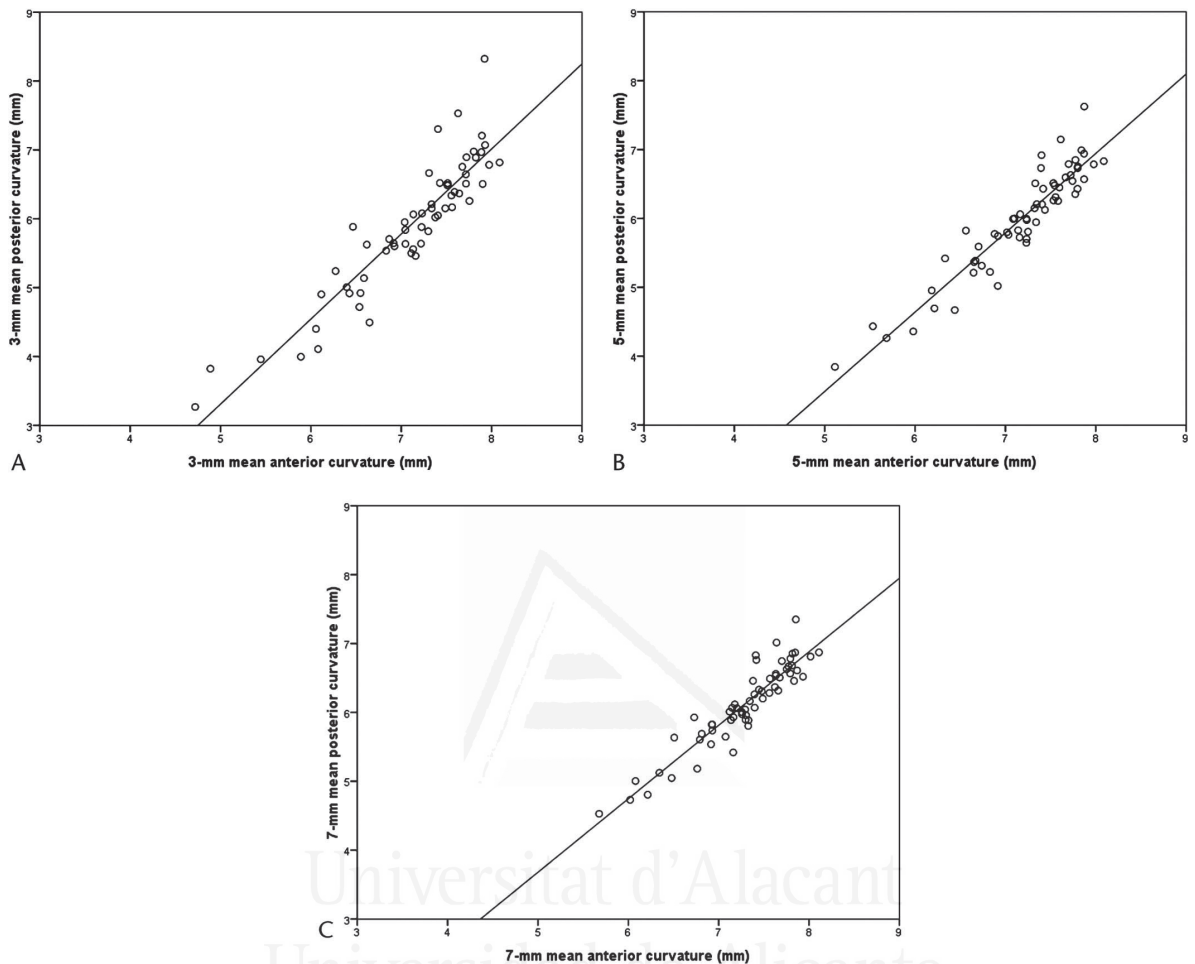


FIGURE 1. Scattergram showing the relationship of the anterior and posterior mean curvatures for the 3 corneal diameters (A, 3 mm; B, 5 mm; C, 7 mm) evaluated in the study.

a localized protuberance and increase in curvature when compared with the remaining portion of the cornea.¹³

Regarding the coefficient of correlation of anterior and posterior curvatures, we found a value of 0.92 or higher for

TABLE 2. Correlation of the Anteroposterior Curvature Ratio for the 3 Diameters (3, 5, and 7 mm) of Analysis Used With Several Clinical Parameters

Anteroposterior Ratio	Correlation With	Correlation Coefficient	P
3 mm	CCT	-0.34	0.01
	MCT	-0.31	0.01
5 mm	CCT	-0.28	0.03
	MCT	-0.24	0.05
7 mm	WTW	-0.27	0.04

AU12 WTW, white-to-white corneal diameter; MCT, minimal corneal thickness.

the 3 corneal diameters used. Other studies have also evaluated the correlation of anterior and posterior corneal curvature in keratoconus eyes, although using samples of more limited size.^{1,14} In a sample of 46 keratoconus and keratoconus suspect eyes, Tomidokoro et al¹⁴ found that there was a correlation between the anterior and posterior spherical corneal power ($r = 0.87, P < 0.01$). Our research group found a significant correlation between the keratometric and posterior corneal surface power for a group of keratoconus grade II corneas ($r = -0.56, P < 0.01$), but not for keratoconus grade I corneas ($r = -0.34, P = 0.16$).¹ All these previous studies evidenced the trend of correlation between anterior and posterior corneal curvature, as in the current series.

A very significant variability was found in our sample for the anteroposterior ratio for corneal shape factor for the 4.5 mm corneal diameter, with a relatively lower variability for the 8.0 mm anteroposterior ratio. This shows that the corneal shape in keratoconus can differ significantly among

TABLE 3. Summary of the Shape Factor Measurements Obtained for Both Corneal Surfaces

	ap	pp	Anteroposterior Ratio (ap/pp)	Correlation Coefficient (ap-pp)	P
4.5 mm				0.86	<0.01
Mean (SD)	0.44 (1.17)	0.55 (1.60)	-2.26 (22.42)		
Median (range)	0.78 (-2.98 to 2.23)	0.66 (-3.50-4.44)	0.74 (-172.85 to 3.76)		
8 mm				0.94	<0.01
Mean (SD)	0.27 (0.73)	0.22 (0.90)	0.50 (3.50)		
Median (range)	0.53 (-2.29 to 1.33)	0.49 (-2.03 to 1.85)	0.83 (-22.30 to 9.43)		

The anteroposterior ratio and the corresponding coefficients of correlation are shown for 2 diameters (4.5 and 8 mm) of analysis.

individuals, although there is a clear trend to the presence of very prolate shapes, as has been reported by the previous studies.^{1,15} Specifically, mean 8 mm asphericity values ($Q = p - 1$) of -0.29 ± 0.09 , -0.65 ± 0.27 , and -1.18 ± 0.32 were found by our research group for the anterior corneal surface in the normal, keratoconus grade I, and keratoconus grade II groups, respectively.¹ In this same previous study,¹ the mean values for the posterior 8 mm corneal asphericity ($Q = p - 1$) were -0.34 ± 0.24 , -0.66 ± 0.33 , and -1.17 ± 0.42 in the normal, keratoconus grade I, and keratoconus grade II groups, respectively. In addition, strong and statistically significant correlations were found between the anterior and posterior shape factors. Therefore, not only the mean curvatures of both corneal surfaces in keratoconus are correlated but also the shape factors are. This is in concordance with the findings reported previously by our research group,¹ showing a significant correlation between anterior and posterior corneal asphericity in the eyes with keratoconus grades I and II. In contrast, no significant correlation has been found in previous studies between anterior and posterior corneal asphericity in the normal healthy corneas.^{12,16} The altered biomechanical properties of the cornea and the susceptibility of the corneal tissue to the stress induced by the intraocular pressure seem to lead to a simultaneous localized steepening in both corneal surfaces, maintaining a correlation of the anterior and posterior geomet-

ric profiles. Future studies should evaluate if this level of correlation is different in incipient forms of keratoconus, being a potentially diagnostic tool for this ectatic corneal condition, and the relationship between this level of correlation and the strength of the biomechanical weakening of the cornea.

Besides all these studies, a multiple regression analysis was performed to find a mathematical linear equation allowing to derive the posterior corneal curvature or shape factor from the anterior corneal curvature or shape factor and from other anatomical parameters. Specifically, the posterior corneal curvature for each of the 3 corneal diameters analyzed was significantly correlated with the anterior corneal curvature, ACD and CCT. Our research group¹² has also reported a similar model for the prediction of the posterior corneal curvature in the normal healthy eyes, but not including the ACD. Patel et al¹⁷ also obtained an algorithm for the calculation of the posterior corneal surface apical radius using characteristics of the anterior corneal surface and topographic corneal thickness variation. The relevance of the ACD for the prediction of the posterior corneal curvature lies in the significant steepening that used to be present in the posterior surface of the keratoconus cornea,^{1,2,7,14} leading to a significant widening of the anterior chamber. Kovács et al¹⁸ found that the ACD was significantly deeper in the keratoconus group than in the control group including the normal healthy corneas and was

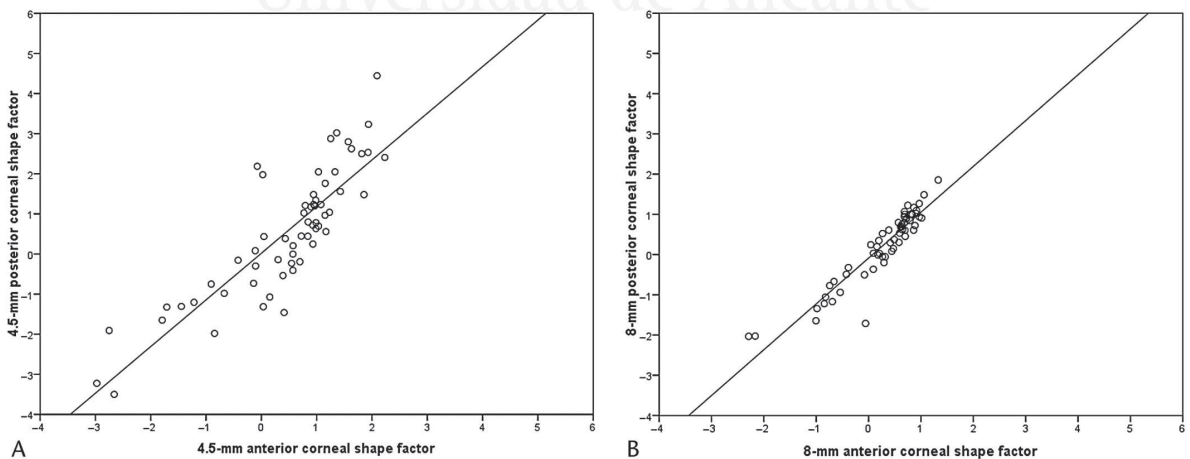


FIGURE 2. Scattergram showing the relationship of the anterior and posterior mean shape factors for the 2 corneal diameters (A, 4.5 mm; B, 8 mm) evaluated in the study.

significantly correlated with posterior elevation. Similar findings were also obtained in another comparative study conducted by Edmonds et al.¹⁹ In addition, for 3 and 5 mm corneal diameters, the spherical equivalent was also found to be a predicting factor of posterior curvature in our study. Ernst and Hsu²⁰ reported a significant correlation of mean keratometry with spherical equivalent and visual acuity in a group of keratoconus eyes, but not with axial length. Therefore, it seems clear that there is a relationship between the degree of myopia and the corneal curvature in keratoconus eyes, which seems coherent from an optical point of view, considering the higher potential of corneal steepening to increase the optical power of the entire eye. To our knowledge, this is the first study attempting to define a predictive model of the posterior corneal curvature in keratoconus from the anterior curvature and other anatomical and ocular factors. The multifactorial perspective of the equations obtained lead to consistent predictions that are significantly better than those reported by other authors using bivariate linear regression analysis in the normal healthy eyes (Garner et al.²¹ R^2 : 0.45 and Ho et al.⁸ R^2 : 0.60).

Finally, the linear regression analysis for the prediction of the posterior shape factor revealed that it was significantly correlated with the anterior corneal shape factor and with other factors that differ depending on the diameter of analysis considered. For the central cornea (4.5 mm), CCT and ACD were also found to correlate with the posterior shape factor, as in the prediction model for curvature. This seems coherent because in the central area of the cornea, the shape is quasispherical, predominantly defined by the radius of curvature. However, for a corneal diameter of 8 mm, anterior corneal shape factor and age were found to be predictive of posterior shape factor. This influence of age may be in relation with shape factor changes throughout the life that should be investigated further in future studies. Dubbelman et al.^{16,22} and Atchison et al.²³ found a positive correlation between age and anterior corneal asphericity and an inverse correlation between age and posterior corneal asphericity in the normal healthy eyes.

In summary, the radius of curvature of the posterior corneal surface of the keratoconus eye is correlated with the anterior corneal curvature, corneal thickness, ACD, and the refractive status of the eye. The anteroposterior ratio for central corneal curvature in the keratoconus eye is partially correlated with pachymetry. Likewise, the shape factor of the posterior corneal surface for an 8 mm corneal diameter in the keratoconus eye is correlated with the anterior shape factor and with age. Future studies should evaluate these relationships according to the severity grade of keratoconus to achieve a better understanding of the ectatic process in this corneal condition. From a clinical point of view, the use of the models obtained for the prediction of the posterior corneal curvature and asphericity allows the clinician to have consistent information on the posterior corneal surface status without requiring the use of the Scheimpflug photography technology, which is not available in all clinical settings. This posterior cornea data can be useful for optimizing some clinical tasks such as the calculation of intraocular lens power in keratoconus corneas.

REFERENCES

- Piñero DP, Alió JL, Alesón A, et al. Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior and posterior corneal shape in subclinical and different stages of clinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36:814–825.
- Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D. Comparison of and correlation between anterior and posterior corneal elevation maps in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34:789–795.
- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42:297–319.
- Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, et al. Intra-subject repeatability of corneal morphology measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:971–977.
- Milla M, Piñero DP, Amparo F, et al. Pachymetric measurements with a new Scheimpflug photography-based system: intraobserver repeatability and agreement with optical coherence tomography pachymetry. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37:310–316.
- Montalbán R, Alió JL, Javaloy J, et al. Intra-subject repeatability in keratoconus-eye measurements obtained with a new Scheimpflug photography-based system. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39:211–218.
- Savini G, Barboni P, Carbonelli M, et al. Repeatability of automatic measurements by a new Scheimpflug camera combined with Placido topography. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37:1809–1816.
- Ho JD, Tsai CY, Tsai RJ, et al. Validity of the keratometric index: evaluation by the Pentacam rotating Scheimpflug camera. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34:137–145.
- Edmund C. Posterior corneal curvature and its influence on corneal dioptric power. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1994;72:715–720.
- Royston JM, Dunne MC, Barnes DA. Measurement of the posterior corneal radius using slit lamp and Purkinje image techniques. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1990;10:385–388.
- Ishii R, Kamiya K, Igarashi A, et al. Correlation of corneal elevation with severity of keratoconus by means of anterior and posterior topographic analysis. *Cornea*. 2012;31:253–258.
- Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, et al. Scheimpflug photography-based clinical characterization of the correlation of the corneal shape between the anterior and posterior corneal surfaces in the normal human eye. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:1925–1933.
- Carvalho LA, Prado M, Cunha RH, et al. Keratoconus prediction using a finite element model of the cornea with local biomechanical properties. *Arq Bras Oftalmol*. 2009;72:139–145.
- Tomidokoro A, Oshika T, Amano S, et al. Changes in anterior and posterior corneal curvatures in keratoconus. *Ophthalmology*. 2000;107:1328–1332.
- Alió JL, Piñero DP, Alesón A, et al. Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37:552–568.
- Dubbelman M, Sicam VA, Van der Heijde GL. The shape of the anterior and posterior surface of the aging human cornea. *Vision Res*. 2006;46:993–1001.
- Patel S, Marshall J, Fitzke FW. Shape and radius of posterior corneal surface. *Refract Corneal Surg*. 1993;9:173–181.
- Kovács I, Miháltz K, Németh J, et al. Anterior chamber characteristics of keratoconus assessed by rotating Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36:1101–1106.
- Edmonds CR, Wung SF, Pemberton B, et al. Comparison of anterior chamber depth of normal and keratoconus eyes using Scheimpflug photography. *Eye Contact Lens*. 2009;35:120–122.
- Ernst BJ, Hsu HY. Keratoconus association with axial myopia: a prospective biometric study. *Eye Contact Lens*. 2011;37:2–5.
- Garner LF, Owens H, Yap MK, et al. Radius of curvature of the posterior surface of the cornea. *Optom Vis Sci*. 1997;74:496–498.
- Dubbelman M, Weeber HA, van der Heijde RG, et al. Radius and asphericity of the posterior corneal surface determined by corrected Scheimpflug photography. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80:379–383.
- Atchison DA, Markwell EL, Kasthurirangan S, et al. Age-related changes in optical and biometric characteristics of emmetropic eyes. *J Vis*. 2008;8:29.1–29.20.

AU10

Comparative analysis of the relationship between anterior and posterior corneal shape analyzed by Scheimpflug photography in normal and keratoconus eyes

Raúl Montalbán · Jorge L. Alio · Jaime Javaloy · David P. Piñero

Received: 12 November 2012 / Revised: 16 December 2012 / Accepted: 3 January 2013
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

Abstract

Background To analyze and compare the relationship between anterior and posterior corneal shape evaluated by a tomographic system combining the Scheimpflug photography and Placido-disc in keratoconus and normal healthy eyes, as well as to evaluate its potential diagnostic value.

Methods Comparative case series including a sample of 161 eyes of 161 subjects with ages ranging from 7 to 66 years and divided into two groups: normal group including 100 healthy eyes of 100 subjects, and keratoconus group including 61 keratoconus eyes of 61 patients. All eyes received a comprehensive ophthalmologic examination including an anterior segment analysis with the Sirius system (CSO). Antero-posterior ratios for corneal curvature (k ratio) and shape factor (p ratio) were calculated. Logistic regression analysis was used to evaluate if some antero-posterior ratios combined with other clinical parameters were predictors of the presence of keratoconus.

Results No statistically significant differences between groups were found in the antero-posterior k ratios for 3-,

5- and 7-mm diameter corneal areas ($p \geq 0.09$). The antero-posterior p ratio for 4.5- and 8-mm diameter corneal areas was significantly higher in the normal group than in the keratoconus group ($p < 0.01$). The k ratio for 3, 5, and 7 mm was significantly higher in the keratoconus grade IV subgroup than in the normal group ($p < 0.01$). Furthermore, significant differences were found in the p ratio between the normal group and the keratoconus grade II subgroup ($p \leq 0.01$). Finally, the logistic regression analysis identified as significant independent predictors of the presence of keratoconus ($p < 0.01$) the 8-mm anterior shape factor, the anterior chamber depth, and the minimal corneal thickness.

Conclusions The antero-posterior k and p ratios are parameters with poor prediction ability for keratoconus, in spite of the trend to the presence of more prolate posterior corneal surfaces compared to the anterior in keratoconus eyes.

Keywords Keratoconus · Scheimpflug photography · Sirius · Corneal shape factor · Posterior corneal curvature

Q1 The authors have no financial or proprietary interest in a product, method, or material described herein.
All the authors have full control of all primary data, and they agree to allow Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology to review the data of the current study if requested.

Q2 R. Montalbán · J. L. Alio · J. Javaloy
Instituto Oftalmológico de Alicante, Visum Corporation,
Alicante, Spain

J. L. Alio · J. Javaloy
Division of Ophthalmology, Universidad Miguel Hernández,
Alicante, Spain

D. P. Piñero (✉)
Departamento de Óptica, Farmacología y Anatomía, Universidad
de Alicante, Carretera San Vicente del Raspeig s/n,
03690 San Vicente del Raspeig, Alicante, Spain
e-mail: david.pinyero@ua.es

Introduction

Keratoconus is an ectatic corneal disorder characterized by a usually progressive corneal thinning that results in corneal protrusion, irregular astigmatism, and decreased vision [1]. A significant corneal steepening is always observed in the anterior corneal surface of keratoconus eyes, which is usually confined to one or two quadrants [1, 2]. However, not only the anterior corneal surface curvature is altered, but also the shape of the posterior surface. Tomidokoro and colleagues [3] found that both anterior and posterior curvatures were affected in keratoconus, and also in keratoconus-suspect eyes. Significantly larger values of posterior best fit sphere [4–7] and highest posterior elevation [6, 8, 9] have been observed in clinical and subclinical keratoconus eyes.

63 In spite of the great diversity of studies about anterior and
64 posterior corneal curvature alterations in keratoconus, there
65 are no studies to this date analyzing if the relationship
66 between anterior and posterior corneal shape differs in kerato-
67 conus compared to the normal healthy eye.

68 One of the most recent advances in corneal topography was
69 the introduction of Scheimpflug photography for corneal topog-
70 raphic characterization, which allows the study and charac-
71 terization of both anterior and posterior corneal surfaces
72 [10]. Different studies have validated the consistency of the
73 measurements obtained with this technique, using different
74 commercially available devices [11–13]. The combination of
75 the accurate Scheimpflug photography analysis for corneal
76 characterization with the classical Placido-disc technology
77 has been recently developed, with the aim of maintaining the
78 benefits of the Scheimpflug technology and optimizing the
79 measurements of anterior corneal curvature. This combined
80 technology has been shown to provide highly consistent an-
81 terior and posterior corneal curvature measurements [11, 12],
82 even in keratoconus eyes [14, 15].

83 The aim of this study was to analyze and compare the
84 relationship between anterior and posterior corneal shape
85 evaluated by an accurate topography system combining the
86 Scheimpflug photography and Placido disc in keratoconus
87 and normal healthy eyes, as well as to evaluate its potential
88 diagnostic value.

89 **Material and methods**

90 **Subjects**

91 A total of 161 eyes of 161 subjects with ages ranging from 7 to
92 66 years old were included in this study. All subjects were
93 selected from the anterior segment consultation at Vissum
94 Alicante (Vissum Corporation, Alicante, Spain), where this
95 investigation was developed. Two groups of eyes were differ-
96 entiated according to the presence or not of keratoconus: nor-
97 mal group including 100 eyes of 100 subjects ranging in age
98 from 7 to 66 years, and keratoconus group including 61 eyes of
99 61 patients ranging in age from 14 to 64 years. Only one eye
100 from each subject was chosen for the study randomly, accord-
101 ing to a random number sequence (dichotomic sequence, 0 and
102 1) that was created with specific software. Thus, we attempted
103 to avoid the correlation that often exists between the two eyes
104 of the same person. In the normal group; only eyes free of
105 ocular pathology and no previous ocular surgeries were includ-
106 ed. The inclusion criterion in the keratoconus group was the
107 presence of keratoconus diagnosed using the standard criteria;
108 that is, corneal topography showing an asymmetric bow-tie
109 pattern with or without skewed axes and at least one keratoco-
110 nus sign (e.g., stromal thinning, conical protrusion of the
111 cornea at the apex, Fleischer ring, Vogt striae, anterior stromal

scar) on slit-lamp examination [1]. The exclusion criteria in 112
both groups, normal and keratoconus groups, were previous 113
ocular surgery and other active ocular disease. The Amsler– 114
Krumeich keratoconus classification was used to grade kerato- 115
conus [4]. This study was approved by the local ethics com- 116
mittee, and has therefore been performed in accordance with 117
the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of 118
Helsinki. Written informed consent was obtained after explain- 119
ing the nature of the procedure prior to surgery in all cases. 120

Measurement protocol 121

All eyes received a comprehensive ophthalmologic examina- 122
tion that included measurement of uncorrected and best- 123
corrected visual acuity, manifest refraction, Goldmann tonom- 124
etry, biometry (IOL-Master, Zeiss), and corneal topographic 125
analysis with the Sirius system (CSO, Florence, Italy). All tests 126
were performed by a single experienced examiner (RM). In all 127
cases, three consecutive measurements were performed with 128
the Scheimpflug photography-based system, the average value 129
being recorded and considered for the statistical analysis. The 130
following parameters of anterior segment were recorded and 131
analyzed in the current study: mean corneal radius for the 3-, 5- 132
and 7-mm central zone (aKM and pKM), mean shape factor 133
for a corneal area of 4.5 mm diameter for both corneal surfaces 134
(ap45 and pp45), mean shape factor for a corneal area of 8 mm 135
diameter for both corneal surfaces (ap8 and pp8), white-to- 136
white corneal diameter (WTW), central corneal thickness 137
(CCT), minimal corneal thickness (MCT), and anterior cham- 138
ber depth (ACD). In addition, the antero-posterior ratios for 139
curvature (k ratio) and shape factor (p ratio) measurements 140
were calculated. It should be considered that the corneal shape 141
factor is a measure of the asphericity (Q) of the cornea, and it is 142
defined mathematically as $1+Q$. 143

The CSO Sirius topography system 144

The Sirius system (CSO, Florence, Italy) is a new topography 145
device which uses the principles of Scheimpflug photography, 146
and enables the acquisition and processing of 25 radial sections 147
of the cornea and anterior chamber in very few seconds. The 148
combination between one monochromatic 360°-rotating 149
Scheimpflug camera and a Placido disk allows a full analysis 150
of the cornea and anterior segment, providing tangential and 151
axial curvature data of anterior and posterior corneal surfaces, 152
the refractive power of the cornea, a biometric estimation of 153
various structures, a corneal wavefront map with an analysis of 154
corneal optical quality, and corneal pachymetry maps. There is 155
also a second camera controlling whether a correct alignment 156
of the eye during the measurement is maintained. Specifically, 157
this system allows a measurement of 35,632 points for the 158
anterior corneal surface and 30,000 for the posterior corneal 159
surface in high-resolution mode in approximately less than 1 s. 160

161 With this point-by-point information of the anterior and poste- 209
 162 rior corneal surfaces, a pachymetric map is then reconstructed. 210
 163 In the current study, the software version 1.0.5.72 was used 211
 164 (Phoenix, CSO, Florence, Italy). 212

165 **Statistical analysis** 213

166 The statistical analysis was performed using the software 214
 167 SPSS version 17.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA). 215
 168 Normality of all data distributions was confirmed by means of 216
 169 the Kolmogorov–Smirnov test. When parametric analysis was 217
 170 possible, the Student’s *t*-test for unpaired data was performed 218
 171 for all parameter comparisons between normal and keratocon- 219
 172 us groups, whereas the 1-way ANOVA with post-hoc Bon- 220
 173 ferroni analysis was used for analyzing the differences 221
 174 between keratoconus severity groups. On the other hand, 222
 175 when parametric analysis was not possible, the Mann–Whit- 223
 176 ney test was applied to assess the significance of differences 224
 177 between normal and keratoconus groups, and the Kruskal– 225
 178 Wallis test using the Mann–Whitney test with Bonferroni’s 226
 179 adjustment for post-hoc analysis was used to analyze the 227
 180 differences between keratoconus severity groups. In all cases, 228
 181 the same level of statistical significance was used ($p < 0.05$). 229

182 Furthermore, a backwise logistic multi-regression analysis 230
 183 was used to evaluate if some antero-posterior ratios combined 231
 184 with other clinical parameters (aKM, pKM, ap, pp, ACD, 232
 185 MCT, and WTW) were predictors of the presence of kerato- 233
 186 conus. Adjusted odds ratios and corresponding 95 % confi- 234
 187 dence intervals were recorded and reported for all variables in 235
 188 the model. The fit of the final model was confirmed by assess- 236
 189 ing goodness-of-fit-statistics (Hosmer and Lemeshow chi- 237
 190 square test of goodness of fit). Finally, a ROC curve analysis 238
 191 was performed in order to obtain critical values (cut-off values) 239
 192 for the predictors detected by regression analysis allowing the 240
 193 presence of keratoconus. Specifically, we tried to obtain the 241
 194 critical or cut-off value of the predictive factors for the presence 242
 195 of keratoconus obtained with the logistic regression model 243
 196 (ap8, ACD and MCT). These cut-off values corresponded with 244
 197 the points of the curve with the highest accuracy associated 245
 198 (minimal false negative and positive results). In addition, the 246
 199 area under the ROC curve was also calculated. This parameter 247
 200 is a measure of the test accuracy. An area of 1 represents a 248
 201 perfect test, while an area of 0.5 represents a worthless test. The 249
 202 closer the curve follows the left-hand border and then the top 250
 203 border of the ROC space, the more accurate the test. Specifi- 251
 204 cally, this means that the test is able to identify more true 252
 205 positives while minimizing the number of false positives. 253

206 **Results** 254

207 In the normal group, the study involved 100 eyes of 100 255
 208 subjects with a mean age of 37 years, ranging from 7 to

66 years old. A total of 49 % (49) of subjects were male, and 209
 51 % (51) were female. Fifty eyes (50 %) of the normal sample 210
 were right eyes, and 50 (50 %) were left eyes. In the kerato- 211
 conus group, the study involved 61 eyes of 61 subjects with a 212
 mean age of 35 years, ranging from 14 to 64 years old. A total 213
 of 64 % (39) of subjects were male, and 36 % (22) were 214
 female. Thirty-eight eyes (62.3 %) of the analyzed sample 215
 were right eyes, and 23 (37.7 %) were left eyes. Table 1 shows 216
 the visual, refractive, and morphological outcomes in the two 217
 groups of eyes analyzed in the current study. No statistically 218
 significant differences between groups were found in axial 219
 length (AL) ($p = 0.29$, unpaired Student’s *t*-test), ACD ($p =$ 220
 0.25 , unpaired Student’s *t*-test), WTW ($p = 0.69$, unpaired Stu- 221
 dent’s *t*-test) and age ($p = 0.09$, Mann–Whitney test). Signifi- 222
 cant differences between groups were found in the remaining 223
 anatomical, refractive and visual parameters evaluated ($p <$ 224
 0.01 , unpaired Student’s *t*-test and Mann–Whitney test). 225

Differences in the relationship between anterior 226
 and posterior corneal curvature 227

Table 2 shows the mean anterior and posterior corneal radii of 228
 curvature for different areas of analysis in the two groups of 229
 eyes analyzed in the study, as well as the k ratios. All anterior 230
 and posterior corneal radii were significantly smaller in the 231
 keratoconus group compared to the normal group ($p < 0.01$, 232
 unpaired Student’s *t*-test and Mann–Whitney test). No statisti- 233
 cally significant differences between groups were found in 234
 the antero-posterior k ratios for the different corneal areas 235
 analyzed ($p \geq 0.09$, unpaired Student’s *t*-test) (Table 2). 236

Differences in the relationship between anterior 237
 and posterior corneal shape factor 238

Table 3 summarizes the anterior and posterior corneal shape 239
 factors in the two groups of eyes analyzed in the study. No 240
 statistically significant differences between groups were found 241
 in the central anterior and posterior shape factor ($p \geq 0.08$, 242
 Mann–Whitney test). With regard to the shape factor for the 243
 8-mm corneal area, significant differences between groups 244
 were found in the values for the anterior and posterior corneal 245
 surfaces ($p < 0.01$, Mann–Whitney test). Specifically, both 246
 anterior and posterior corneal surfaces were more prolate in 247
 the keratoconus group compared to the normal group. Fur- 248
 thermore, the antero-posterior p ratio was found to be signif- 249
 icantly higher in the normal group compared to the 250
 keratoconus group ($p < 0.01$, Mann–Whitney test) (Table 3). 251

Outcomes according to keratoconus severity 252

Table 4 shows the outcomes obtained in the keratoconus 253
 groups stratified according to the severity of the disease 254
 following the Amsler–Krumeich grading system. The *p*- 255

Q3 t1.1 **Table 1** Summary of the mean
t1.2 clinical features of the two
groups of eyes analyzed in the
study

	Normal group mean (SD) [range] n=100 eyes	Keratoconus group mean (SD) [range] n=61 eyes	P-value (statistical test)
t1.3 Age (years)	37.5 (15.1) [7 to 66]	34.8 (10.9) [14 to 64]	0.09 (Mann–Whitney)
t1.4 AL (mm)	24.01 (1.58) [20.17 to 29.15]	24.16 (1.28) [21.79 to 26.43]	0.29 (unpaired Student's <i>t</i>)
t1.5 CDVA	1.00 (0.10) [0.40 to 1.20]	0.79 (0.27) [0.15 to 1.10]	<0.01 (Mann–Whitney)
t1.6 Sphere (D)	-0.51 (3.35) [-12.50 to 8.50]	-2.01 (3.66) [-17.00 to +3.00]	<0.01 (Mann–Whitney)
t1.7 Cylinder (D)	-0.76 (0.97) [-5.75 to 0.00]	-3.05 (2.36) [-10.00 to 0.00]	<0.01 (Mann–Whitney)
t1.8 SE (D)	-0.88 (3.33) [-12.50 to +8.13]	-3.54 (3.96) [-19.00 to +1.50]	<0.01 (Mann–Whitney)
t1.9 MCT (μm)	541.31 (33.69) [457.40 to 631.25]	443.64 (55.16) [304 to 547.74]	<0.01 (Mann–Whitney)
t1.10 CCT (μm)	544.68 (33.87) [460.00 to 634.86]	461.60 (52.16) [321.18 to 580.42]	<0.01 (Mann–Whitney)
t1.11 ACD (mm)	2.96 (0.40) [1.84 to 3.68]	3.37 (0.36) [2.56 to 4.27]	0.25 (Mann–Whitney)
t1.12 WTW (mm)	12.09 (0.37) [11.15 to 13.26]	12.19 (0.43) [11.13 to 13.68]	0.69 (Mann–Whitney)

t1.13 *AL* axial length; *CDVA* corrected
t1.14 distance visual acuity; *SE* spher-
t1.15 ical equivalent.; *MCT* minimal
t1.16 corneal thickness; *CCT* central
t1.17 corneal thickness; *ACD* anterior
t1.18 chamber depth; *WTW* white to
t1.19 white

t2.1 **Table 2** Mean anterior and posterior corneal radii of curvature for different areas of analysis in the two groups of eyes analyzed in the study as well
t2.2 as the k ratios

	Control group mean (SD); median (range)	Keratoconus group mean (SD); median (range)	P-value (statistical test)
t2.3 3aKm (mm)	7.78 (0.24) 7.77 (7.24 to 8.43)	7.10 (0.73) 7.26 (4.72 to 8.09)	<0.01 (Mann–Whitney)
t2.4 5aKm (mm)	7.80 (0.23) 7.78 (7.26 to 8.44)	7.17 (0.63) 7.28 (5.11 to 8.09)	<0.01 (Mann–Whitney)
t2.5 7aKm (mm)	7.83 (0.23) 7.81 (7.30 to 8.45)	7.28 (0.53) 7.34 (5.68 to 8.11)	<0.01 (Mann–Whitney)
t2.6 3pKm (mm)	6.53 (0.24) 6.50 (5.97 to 7.17)	5.89 (0.99) 6.03 (3.27 to 8.32)	<0.01 (unpaired Student's <i>t</i>)
t2.7 5pKm (mm)	6.53 (0.23) 6.50 (5.96 to 7.20)	5.98 (0.78) 6.03 (3.84 to 7.62)	<0.01 (unpaired Student's <i>t</i>)
t2.8 7pKm (mm)	6.56 (0.23) 6.51 (5.99 to 7.24)	6.10 (0.60) 6.09 (4.53 to 7.35)	<0.01 (unpaired Student's <i>t</i>)
t2.9 3 k ratio	1.19 (0.02) 1.19 (1.12 to 1.27)	1.22 (0.11) 1.20 (0.95 to 1.48)	0.08 (unpaired Student's <i>t</i>)
t2.10 5 k ratio	1.19 (0.02) 1.19 (1.13 to 1.26)	1.20 (0.71) 1.20 (1.03 to 1.38)	0.25 (unpaired Student's <i>t</i>)
t2.11 7 k ratio	1.19 (0.02) 1.20 (1.15 to 1.25)	1.20 (0.05) 1.19 (1.07 to 1.32)	0.93 (unpaired Student's <i>t</i>)

3aKm anterior mean corneal radius for the 3-mm central zone; 5aKm anterior mean corneal radius for the 5-mm central zone; 7aKm anterior mean corneal radius for the 7-mm central zone; 3pKm posterior mean corneal radius for the 3-mm central zone; 5pKm posterior mean corneal radius for the 5-mm central zone; 7pKm posterior mean corneal radius for the 7-mm central zone; 3 k ratio anterior–posterior ratio for the 3-mm central zone; 5 k ratio anterior–posterior ratio for the 5-mm central zone; 7 k ratio anterior–posterior ratio for the 7-mm central zone. (*k* ratio = anterior mean corneal radius/Posterior mean corneal radius)

Table 3 Summary of the anterior and posterior corneal shape factors in the two groups of eyes analyzed in the study

	Normal group mean (SD): median (range)	Keratoconus group mean (SD): median (range)	P-value (statistical test)
t3.1			
t3.2			
t3.3	45ap 0.88 (0.12)	0.44 (1.17)	0.15(Mann–Whitney)
t3.4	0.89 (0.59 to 1.17)	0.78 (–2.98 to 2.23)	
t3.5	8ap 0.75 (0.11)	0.27 (0.73)	<0.01(Mann–Whitney)
t3.6	0.75 (0.48 to 1.06)	0.53 (–2.29 to 1.33)	
t3.7	45 pp 0.93 (0.26)	0.55 (1.60)	0.08(Mann–Whitney)
t3.8	0.93 (0.40 to 1.77)	0.66 (–3.50 to 4.44)	
t3.9	8 pp 0.75 (0.18)	0.22 (0.90)	<0.01(Mann–Whitney)
t3.10	0.75 (0.23 to 1.12)	0.49 (–2.03 to 1.85)	
t3.11	45p ratio 1.04 (0.39)	–2.26 (22.42)	<0.01(Mann–Whitney)
t3.12	0.93 (0.45 to 2.45)	0.74 (–172.85 to 3.76)	
t3.13	8p ratio 1.09 (0.50)	0.50 (3.50)	<0.01(Mann–Whitney)
t3.14	0.97 (0.52 to 4.03)	0.83 (–22.30 to 9.43)	

45ap anterior shape-factor for the 4.5-mm central zone; 8ap anterior shape-factor for 8-mm central zone; 45 pp posterior shape-factor for the 4.5-mm central zone; 8 pp posterior shape-factor for the 8-mm central zone; 45p ratio anterior–posterior ratio for 4.5-mm central zone; 8p ratio anterior–posterior ratio for 8-mm central zone. (p ratio = anterior surface shape-factor/posterior surface shape-factor)

256 values shown in that table corresponds with the results from
 257 the Kruskal–Wallis test, which revealed the absence of
 258 significant differences among keratoconus severity and normal
 259 groups in age ($p=0.24$) and AL ($p=0.84$). Likewise, the
 260 Kruskal–Wallis test detected statistically significant differ-
 261 ences between keratoconus severity and normal groups in
 262 visual, refractive, curvature, and shape factor data ($p<0.01$).
 263 For these parameters, a post-hoc analysis was performed to
 264 identify between which groups the significant differences
 265 were present. This post-hoc analysis found statistically sig-
 266 nificant differences in ap8 and pp8 between normal and
 267 keratoconus grade II, III and IV subgroups (Mann–Whit-
 268 ney-adjusted, $p<0.01$). Likewise, the k ratio for 3, 5, and
 269 7 mm was significantly higher in the keratoconus grade IV
 270 subgroup than in the normal group (Mann–Whitney-adjust-
 271 ed, $p<0.01$). With regard to the antero-posterior ratio for
 272 shape factor, it only differed significantly from the normal
 273 group for the keratoconus grade II subgroup (Mann–Whit-
 274 ney-adjusted, 4.5 mm $p=0.01$, 8 mm $p<0.01$).

275 **Backwise logistic multi-regression and ROC analysis**

276 Backward stepwise logistic multi-regression analysis identi-
 277 fied significant independent predictors of the presence of
 278 keratoconus ($p<0.01$). These predictors were ap8 (odds ratio,
 279 0.05; 95 % confidence interval, CI: 0.00 to 1.25), ACD (odds
 280 ratio, 4.62; 95 % CI: 0.92 to 23.08), and MCT (odds ratio,
 281 0.94; 95 % CI: 0.92 to 0.96). This model provided a good fit of
 282 data (Hosmer and Lemeshow’s tests, $\chi^2=5.01$, $p=0.76$).
 283 Antero-posterior curvature and shape factor ratios were found
 284 to be poor predictors of the presence of keratoconus, and were
 285 excluded from the model.

286 With regard to the ROC curve analysis, areas higher than
 287 0.5 were found for the three predictors found in the logistic

288 regression analysis: ap8 (area: 0.75, $p<0.01$, 95 % CI: 0.65 to
 289 0.84) (Fig. 1), ACD (area: 0.77, $p<0.01$, 95 % CI: 0.70 to
 290 0.85) (Fig. 2), and MCT (area: 0.95, $p<0.01$, 95 % CI: 0.92 to
 291 0.98) (Fig. 3). For ap8, the cut-off value obtained was 0.70,
 292 with an associated sensitivity and specificity of 75 % and 68 %
 293 respectively (Fig. 1). For ACD, the cut-off value obtained was
 294 3.13 mm, with an associated sensitivity and specificity of
 295 80.7 % and 65 % respectively (Fig. 2). For MCT, the cut-off
 296 value obtained was 525.91 μm , with an associated sensitivity
 297 and specificity of 98.4 % and 71 % respectively (Fig. 3).

298 **Discussion**

299 The introduction of advanced imaging technologies in clin-
 300 ical practice, such as scanning-slit topography, Scheimpflug
 301 photography, or optical coherence tomography has allowed
 302 the clinician to perform a more consistent and precise de-
 303 tection of incipient forms of corneal ectasia [3–9]. With
 304 these technologies, not only the geometry of the anterior
 305 corneal surface can be characterized, but also the posterior
 306 surface, as well as pachymetry and corneal volume. Like-
 307 wise, the analysis of corneal wavefront aberrations is another
 308 advance that has been considered as relevant in the
 309 battery test for corneal ectasia detection [16]. However, to
 310 this date, the diagnostic value of the correlation of the
 311 anterior and posterior corneal curvature, as well as of the
 312 correlation of asphericities of both corneal surfaces, has not
 313 been evaluated. The current study was aimed at analyzing
 314 and comparing the relationship between anterior and poste-
 315 rior corneal shape evaluated by an accurate topography
 316 system combining Scheimpflug photography and Placido-
 317 disc in keratoconus and normal healthy eyes, as well as to
 318 evaluate its potential diagnostic value.

Table 4 Summary of the outcomes obtained in the keratoconus groups stratified according to the severity of the disease following the Amsler-Krumeich grading system

	Mean (SD): Median (range)	Normal <i>n</i> =100 (62.1 %)	Stage I <i>n</i> =27 (16.8 %)	Stage II <i>n</i> =26 (16.1 %)	Stage III <i>n</i> =3 (1.9 %)	Stage IV <i>n</i> =5 (3.1 %)	<i>P</i> -value (Kruskal–Wallis test)
t4.3	Age (years)	39.49 (15.11) (7 to 66)	35.48 (10.50) (14 to 57)	35.77 (11.17) (16 to 64)	33.00 (17.10) (17 to 51)	26.60 (4.98) (19 to 31)	0.24
t4.4							
t4.5	Sphere (D)	-0.51 (3.35) (-12.5 to 8.85)	-0.90 (1.43) (-4.50 to 1.00)	-2.58 (3.61) (-11.00 to 3.00)	-1.67 (2.47) (-4.50 to 0.00)	-6.60 (8.23) (-17.00 to 0.00)	0.01
t4.6							
t4.7	Cylinder (D)	-0.75 (0.97) (-5.75 to 0.00)	-2.15 (1.25) (-4.75 to -0.25)	-3.59 (2.79) (-10.00 to 0.00)	-3.83 (0.76) (-4.50 to -3.00)	-4.80 (4.15) (-10.00 to 0.00)	<0.01
t4.8							
t4.9	SE (D)	-0.88 (3.32) (-12.50 to 8.13)	-1.97 (1.57) (-6.00 to 0.63)	-4.38 (3.29) (-11.75 to 1.50)	-3.58 (2.74) (-6.75 to -2.00)	-9.00 (9.4) (-19.00 to 0.00)	<0.01
t4.10							
t4.11	LogMAR CDVA	0.00 (0.05) (-0.08 to 0.40)	0.03 (0.07) (-0.04 to 0.22)	0.16 (0.16) (0.00 to 0.49)	0.51 (0.32) (0.18 to 0.82)	0.47 (0.20) (0.15 to 0.70)	<0.01
t4.12							
t4.13	MCT (µm)	541.22 (33.86) (457.44 to 631.25)	470 (34.69) (388.17 to 525.31)	445.69 (46.18) (376.87 to 547.74)	352.93 (42.52) (304.07 to 381.55)	355.10 (9.73) (343.41 to 370.46)	<0.01
t4.14							
t4.15	ACD (mm)	2.96 (0.40) (1.84 to 3.68)	3.31 (0.29) (2.67 to 3.75)	3.34 (0.33) (2.69 to 4.14)	3.84 (0.38) (3.52 to 4.27)	3.79 (0.26) (3.51 to 4.14)	<0.01
t4.16							
t4.17	AL (mm)	24.01 (1.58) (20.17 to 29.15)	24.12 (1.42) (21.79 to 26.43)	24.17 (1.31) (22.24 to 26.38)	24.35 (1.34) (22.86 to 26.34)	24.74 (1.44) (23.72 to 26.77)	0.84
t4.18							
t4.19	ap45	0.88 (0.12) (0.59 to 1.17)	0.97 (0.60) (-0.42 to 2.23)	0.35 (1.19) (-2.66 to 2.09)	-0.97 (1.87) (-2.98 to 0.72)	-0.87 (1.32) (-2.75 to 0.57)	<0.01
t4.20							
t4.21	pp45	0.93 (0.26) (0.40 to 1.77)	1.28 (1.10) (-0.73 to 3.23)	0.30 (1.71) (-3.50 to 4.44)	-1.25 (1.85) (-3.22 to 0.45)	-1.01 (0.70) (-1.91 to 0.00)	<0.01
t4.22							
t4.23	ap8	0.75 (0.11) (0.48 to 1.06)	0.63 (0.26) (0.18 to 1.06)	0.28 (0.58) (-0.85 to 1.33)	-0.71 (0.31) (-1.01 to -0.39)	-1.16 (1.05) (-2.29 to 0.16)	<0.01
t4.24							
t4.25	pp8	0.75 (0.18) (0.23 to 1.12)	0.65 (0.40) (-0.05 to 1.49)	0.18 (0.90) (-1.71 to 1.85)	-0.91 (0.67) (-1.65 to -0.32)	-1.23 (0.92) (-2.03 to 0.20)	<0.01
t4.26							
t4.27	3akm (mm)	7.79 (0.24) (7.24 to 8.43)	7.54 (0.29) (7.05 to 8.09)	7.08 (0.48) (6.40 to 7.93)	6.14 (0.12) (6.06 to 6.27)	5.41 (0.61) (4.72 to 6.12)	<0.01
t4.28							
t4.29	5aKm (mm)	7.80 (0.23) (7.26 to 8.44)	7.56 (0.26) (7.14 to 8.09)	7.15 (0.40) (6.56 to 7.87)	6.33 (0.11) (6.21 to 6.44)	5.70 (0.41) (5.11 to 6.18)	<0.01
t4.30							
t4.31	7aKm (mm)	7.83 (0.23) (7.30 to 8.45)	7.60 (0.25) (7.20 to 8.11)	7.25 (0.33) (6.73 to 7.87)	6.58 (0.15) (6.48 to 6.76)	6.07 (0.25) (5.68 to 6.34)	<0.01
t4.32							
t4.33	3pKm (mm)	6.53 (0.24) (5.97 to 7.17)	6.45 (0.60) (5.50 to 8.32)	5.86 (0.76) (4.49 to 7.53)	4.58 (0.59) (4.11 to 5.24)	3.99 (0.59) (3.27 to 4.90)	<0.01
t4.34							
t4.35	5pKm (mm)	6.53 (0.23) (5.96 to 7.20)	6.43 (0.43) (5.65 to 7.62)	5.97 (0.59) (5.02 to 7.15)	4.93 (0.43) (4.67 to 5.42)	4.37 (0.40) (3.84 to 4.95)	<0.01
t4.36							
t4.37	7pKm (mm)	6.55 (0.23) (5.99 to 7.24)	6.45 (0.34) (5.80 to 7.35)	6.10 (0.45) (5.42 to 7.01)	5.29 (0.31) (5.05 to 5.63)	4.84 (0.23) (4.53 to 5.12)	<0.01
t4.38							
t4.39	3 k ratio	1.19 (0.02) (1.12 to 1.27)	1.17 (0.08) (0.95 to 1.29)	1.21 (0.10) (1.01 to 1.48)	1.35 (0.14) (1.20 to 1.48)	1.36 (0.10) (1.25 to 1.47)	<0.01
t4.40							
t4.41	7 k ratio	1.19 (0.02) (1.15 to 1.25)	1.18 (0.04) (1.07 to 1.26)	1.20 (0.05) (1.09 to 1.32)	1.25 (0.08) (1.16 to 1.31)	1.25 (0.03) (1.22 to 1.29)	<0.01
t4.42							
t4.43	45p ratio	1.04 (0.39) (0.45 to 2.45)	0.83 (1.14) (-2.35 to 3.76)	0.32 (1.22) (-3.60 to 2.09)	1.07 (0.48) (0.68 to 1.62)	-33.84 (77.71) (-172.85 to 1.44)	0.02
t4.44							
t4.45	8p ratio	1.09 (0.46) (0.52 to 4.03)	0.43 (5.06) (-22.30 to 9.43)	0.46 (1.49) (-5.78 to 2.87)	0.92 (0.29) (0.61 to 1.19)	0.86 (0.23) (0.58 to 1.13)	0.01
t4.46							

319 The comparison of the correlation of the corneal curva-
 320 ture of both corneal surfaces in the current study revealed
 321 the absence of significant differences in the k ratio between
 322 normal healthy and keratoconus eyes, in spite of the differ-
 323 ences in anterior and posterior curvature and shape factor
 324 between groups. It should be noted that curvature was

significantly smaller in the keratoconus groups for both 325
 corneal surfaces, and therefore the relationship between 326
 surfaces was maintained in most of the cases. A similar 327
 trend was observed for corneal shape. The comparative 328
 analysis of the correlation between corneal surfaces was 329
 also performed according to the severity of the disease, 330

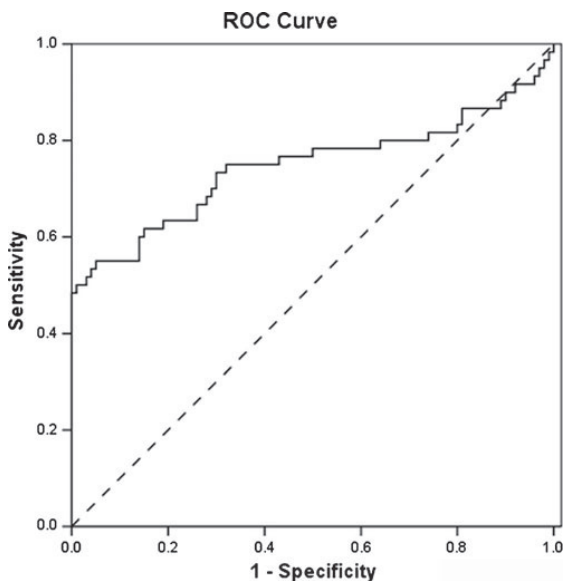


Fig. 1 ROC curve obtained for ap8 as predictor of the presence of keratoconus (area: 0.75, $p < 0.01$). The cut-off value obtained was 0.70, with an associated sensitivity and specificity of 75 % and 68 % respectively

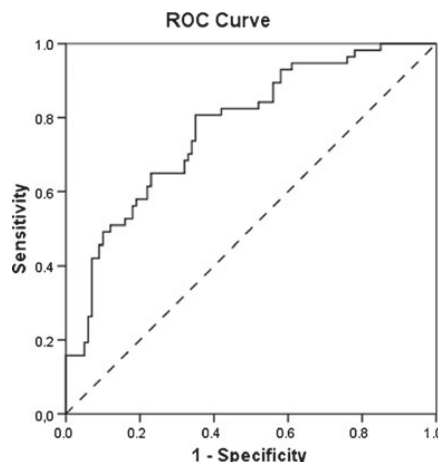


Fig. 3 ROC curve obtained for MCT as predictor of the presence of keratoconus (area: 0.95, $p < 0.01$). The cut-off value obtained was 525.91 μm , with an associated sensitivity and specificity of 98.4 % and 71 % respectively

331 showing a significantly higher k ratio in the keratoconus
 332 grade IV subgroup compared to the normal group. This
 333 confirms the trend of the keratoconus cornea to maintain a

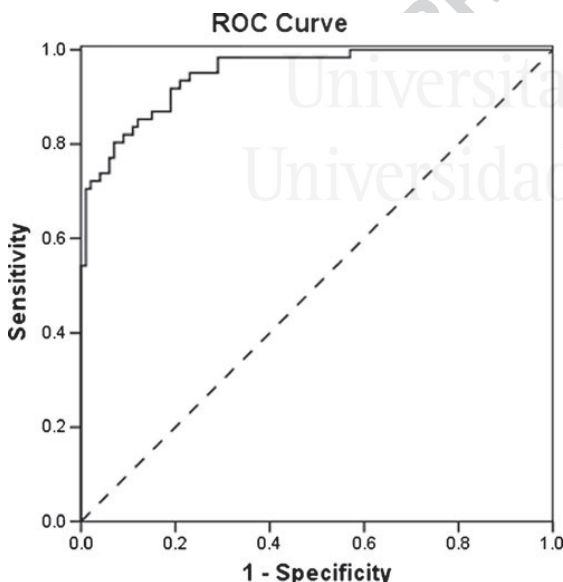


Fig. 2 ROC curve obtained for ACD as predictor of the presence of keratoconus (area: 0.77, $p < 0.01$). The cut-off value obtained was 3.13 mm, with an associated sensitivity and specificity of 80.7 % and 65 % respectively

meniscus-shaped structure. In a previous study, our research group found a posterior corneal power to anterior keratometry ratio of -0.146 ± 0.003 , -0.146 ± 0.005 , -0.148 ± 0.005 and -0.152 ± 0.007 for normal, subclinical keratoconus, keratoconus grade I and keratoconus grade II groups (according to Alió-Shabayek classification system [16]) respectively [4]. Likewise, this ratio was found to be significantly higher for keratoconus grade II than for the rest of the groups ($p \leq 0.01$) [4]. This previous finding is consistent with the outcomes of the current series, and also confirmed a trend to a more significant posterior corneal steepening compared to the anterior as the severity of the keratoconus increased. In any case, it should be considered that in our previous study the correlation between the anterior and posterior corneal power was not specifically evaluated. Only the correlation between keratometric and posterior corneal power was analyzed instead. In addition, the samples of eyes were limited, with numbers below 20. According to our findings, the severity of the disease seems to be a relevant factor for the presence of a significantly more steepened posterior corneal surface than the anterior. It should be considered that in the moderate to advanced keratoconus cornea the biomechanical properties of the corneal tissue are significantly altered [17] and theoretically more susceptible to the effect of the intraocular pressure. Finite element modeling has shown that, depending on the corneal initial surface shape, changes in local material properties and also different intraocular pressures values induce a localized protuberance and increase in curvature when compared to the remaining portion of the cornea [18].

The differences between normal and keratoconus groups in the antero-posterior ratio for corneal shape factor were

366 also investigated. Significantly higher values of antero-
 367 posterior ratio for shape factor were found in the keratoco-
 368 nus group than in the normal. This suggests that the pos-
 369 terior corneal surface tends to be more prolate than the
 370 anterior in the keratoconus cornea. This is consistent with
 371 our curvature outcomes, and coherent with the classical
 372 definition of keratoconus considering the combination of
 373 corneal biomechanical weakening and the intraocular pres-
 374 sure effect [18]. More research is needed in this area to
 375 elucidate the exact mechanism of induction of the posterior
 376 and anterior corneal protrusion in ectatic corneas. It should
 377 be considered that a significant variability was found in our
 378 series for the shape factor ratio, although there was a clear
 379 trend to the presence of very prolate shapes. Differences in
 380 the corneal topographic pattern and in the type of asymme-
 381 try between keratoconus corneas may have accounted for
 382 this significant variability. In a previous study evaluating a
 383 total of 776 keratoconus eyes, a range of anterior corneal
 384 asphericity (1-p) values going from -11.78 to 6.73 was
 385 found for a 4.5-mm diameter area, and a range from -4.97
 386 to 1.89 was found for an 8-mm diameter area [17]. In
 387 another study conducted by our research group, the posteri-
 388 or corneal asphericity (1-p) for an 8-mm corneal area was
 389 found to range between -0.04 and -1.81 [4]. Therefore, the
 390 variability in corneal shape factor is something that could
 391 limit its diagnostic value for keratoconus detection and
 392 characterization.

393 Finally, logistic regression analysis was used to identify
 394 significant independent predictors of the presence of kera-
 395 toconus. A consistent model of prediction was obtained, but
 396 the antero-posterior curvature and shape factor ratios were
 397 not included because of their limited prediction ability. This
 398 is consistent with the other outcomes of the current study,
 399 showing no difference in k ratio between normal and kera-
 400 toconus corneas, and a great level of variability of the shape
 401 factor ratio between individuals within the keratoconus
 402 group. Anterior corneal shape factors for an 8-mm diameter
 403 corneal area, ACD and MCT were detected as independent
 404 predictors of keratoconus. Specifically, a higher probability
 405 of presence of keratoconus was found in the case of a very
 406 prolate anterior corneal surface combined with a deeper
 407 anterior chamber and a thin cornea. Indeed, more significant
 408 anterior chamber widening and corneal thinning was
 409 detected in the moderate and advanced cases of keratoconus
 410 of our sample (Table 4). The relevance of the ACD for the
 411 prediction of keratoconus lies in the significant steepening
 412 that used to be present in the posterior surface of the kera-
 413 toconus cornea [3, 4, 6, 12], leading to a significant widen-
 414 ing of the anterior chamber. Kovacs et al. [19] found that the
 415 ACD was significantly deeper in a keratoconus group than
 416 in a control group including normal healthy corneas, and
 417 was significantly correlated with posterior elevation. Similar
 418 findings were also obtained in another comparative study

419 conducted by Edmonds and colleagues [20]. With regard to
 420 pachymetry, its great diagnostic value has been reported by
 421 several authors. Significant differences in CCT and MCT
 422 have been reported between subclinical, early, moderate,
 423 and advanced keratoconus [17–21]. However, in spite of
 424 the consistency of the prediction model obtained in the
 425 current series, a limited predictive value was observed by
 426 means of ROC analysis individually for ap8, ACD, and
 427 MCT respectively. This is in line with the current trend of
 428 defining integral models for the diagnosis of keratoconus,
 429 considering simultaneously various clinical parameters for
 430 performing a precise and consistent prediction and charac-
 431 terization of keratoconus [22, 23]. Arbelaez et al. [22] de-
 432 fined a precise, sensitive, and specific classification method
 433 for the diagnosis of keratoconus, based on both anterior and
 434 posterior corneal surfaces and pachymetry measurements
 435 provided by the same Scheimpflug-based system used in
 436 the current study. Likewise, Uçakhan et al. [23] found that
 437 the combined analysis of anterior and posterior corneal
 438 power, elevation, and thickness data provided by a another
 439 Scheimpflug device effectively discriminated between
 440 ectatic corneas and normal corneas. All these findings lead
 441 us to conclude that models of predictions including several
 442 anatomical data are a useful method for obtaining a consis-
 443 tent and precise keratoconus detection. Therefore, the pre-
 444 diction of keratoconus cannot be based only on the data
 445 from the anterior corneal surface. It should be based on
 446 anatomical data of the anterior segment and the corneal
 447 whole structure.

448 In conclusion, the antero-posterior ratios for curvature
 449 and shape factor have been demonstrated to be parameters
 450 with poor prediction ability for keratoconus, in spite of the
 451 trend to the presence of steeper and more prolate posterior
 452 corneal surfaces compared to the anterior in keratoconus
 453 eyes. However, a model of keratoconus prediction combin-
 454 ing ap8, ACD, and MCT seems to be consistent and useful
 455 for keratoconus detection in the clinical practice. Future
 456 studies should be performed to evaluate the potential value
 457 of the model centered on the detection of incipient kera-
 458 toconus or even subclinical keratoconus.
 459

References

460
 461 1. Rabinowitz YS (1998) Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 42:297–319 462
 463 2. Wilson SE, Lin DT, Klyce SD (1991) Corneal topography of
 464 keratoconus. *Cornea* 10:2–8 464
 465 3. Tomidokoro A, Oshika T, Amano S, Higaki S, Maeda N, Miyata K
 466 (2000) Changes in anterior and posterior corneal curvatures in
 467 keratoconus. *Ophthalmology* 107:1328–1332 467
 468 4. Piñero DP, Alió JL, Alesón A, Escaf Vergara M, Miranda M
 469 (2010) Corneal volume, pachymetry, and correlation of anterior
 470 and posterior corneal shape in subclinical and different stages of
 471 clinical keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 36:814–825 471

- 472 5. De Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, Turco D, Mutani B, 508
 473 Grignolo FM (2008) Sensitivity and specificity of posterior corneal 509
 474 elevation measured by Pentacam in discriminating keratoconus/ 510
 475 subclinical keratoconus. *Ophthalmology* 115:1534–1539 511
 476 6. Schlegel Z, Hoang-Xuan T, Gatinel D (2008) Comparison of and 512
 477 correlation between anterior and posterior corneal elevation maps 513
 478 in normal eyes and keratoconus-suspect eyes. *J Cataract Refract 514*
 479 *Surg* 34:789–795 515
 480 7. Sonmez B, Doan MP, Hamilton R (2007) Identification of scanning 516
 481 slit-beam topographic parameters important in distinguishing 517
 482 normal from keratoconic corneal morphologic features. *Am J 518*
 483 *Ophthalmol* 143:401–408 519
 484 8. Nilforoushan MR, Speaker M, Marmor M, Abramson J, Tullo W, 520
 485 Morschauser D, Latkany R (2008) Comparative evaluation of refractive 521
 486 surgery candidates with Placido topography, Orbscan II, 522
 487 Pentacam, and wavefront analysis. *J Cataract Refract Surg* 34:623–631 523
 488 9. Rao SN, Raviv T, Majmudar PA, Epstein RJ (2002) Role of 524
 489 Orbscan II in screening keratoconus suspects before refractive 525
 490 corneal surgery. *Ophthalmology* 109:1642–1646 526
 491 10. Dubbelman M, Sicam VA, Van der Heijde GL (2006) The shape of 527
 492 the anterior and posterior surface of the aging human cornea. *Vis 528*
 493 *Res* 46:993–1001 529
 494 11. Montalbán R, Piñero DP, Javaloy J, Alió JL (2012) Intrasubject 530
 495 repeatability of corneal morphology measurements obtained with a 531
 496 new Scheimpflug photography-based system. *J Cataract Refract 532*
 497 *Surg* 38:971–977 533
 498 12. Savini G, Carbonelli M, Barboni P, Hoffer KJ (2011) Repeatability 534
 499 of automatic measurements performed by a dual Scheimpflug 535
 500 analyzer in unoperated and post-refractive surgery eyes. *J 536*
 501 *Cataract Refract Surg* 37:302–309 537
 502 13. Pinero DP, Saenz Gonzalez C, Alió JL (2009) Intraobserver and 538
 503 interobserver repeatability of curvature and aberrometric measure- 539
 504 ments of the posterior corneal surface in normal eyes using 540
 505 Scheimpflug photography. *J Cataract Refract Surg* 35:113–120 541
 506 14. Montalbán R, Alió JL, Javaloy J, Piñero DP (2012) Intrasubject 542
 507 repeatability in keratoconus eyes measurements obtained with a 543
 544 new Scheimpflug photography-based system. *J Cataract Refract 544*
 545 *Surg* Dec 3 [Epub ahead of print]. doi: S0886-3350(12)01528-3.
 10.1016/j.jcrs.2012.10.033.
15. Savini G, Barboni P, Carbonelli M, Hoffer KJ (2011) Repeatability of automatic measurements by a new Scheimpflug camera combined with Placido topography. *J Cataract Refract Surg* 37:1809–1816
16. Alió JL, Shabayek MH (2006) Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg* 22:539–545
17. Alió JL, Piñero DP, Alesón A, Teus MA, Barraquer RI, Murta J, Maldonado MJ, Castro de Luna G, Gutiérrez R, Villa C, Uceda-Montanés A (2011) Keratoconus-integrated characterization considering anterior corneal aberrations, internal astigmatism, and corneal biomechanics. *J Cataract Refract Surg* 37:552–568
18. Carvalho LA, Prado M, Cunha RH, Costa Neto A, Paranhos A Jr, Schor P, Chamon W (2009) Keratoconus prediction using a finite element model of the cornea with local biomechanical properties. *Arq Bras Oftalmol* 72:139–145
19. Kovács I, Miháltz K, Németh J, Nagy ZZ (2010) Anterior chamber characteristics of keratoconus assessed by rotating Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg* 36:1101–1106
20. Edmonds CR, Wung SF, Pemberton B, Surrent S (2009) Comparison of anterior chamber depth of normal and keratoconus eyes using Scheimpflug photography. *Eye Contact Lens* 35:120–122
21. Emre S, Doganay S, Yologlu S (2007) Evaluation of anterior segment parameters in keratoconic eyes measured with the Pentacam system. *J Cataract Refract Surg* 33:1708–1712
22. Arbelaez MC, Versaci F, Vestri G, Barboni P, Savini G (2012) Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data. *Ophthalmology* 119:2231–2238
23. Uçakhan ÖÖ, etinkor V, Özkan M, Kanpolat A (2011) Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg* 37:1116–1124

UNCORRECTED PROOF

Universitat d'Alacant
 Universidad de Alicante

