

Una revisión del queratocono

Sandra Milena Bravo Vanegas*

RESUMEN

El queratocono se incluye entre las alteraciones corneales degenerativas en las que se produce deformación y adelgazamiento progresivos. Se conoce desde hace tiempo, pero durante los últimos años se han propuesto novedosas técnicas diagnósticas y tratamientos corneales que han llevado a que esta patología sea más estudiada. Del queratocono sabemos en

qué consiste la alteración y cuál es su línea evolutiva y algunos tratamientos. Sin embargo, desconocemos la causa, los mecanismos exactos de la enfermedad, cómo prevenirla y como curarla; por tanto, debemos seguir investigando para mejorar la calidad de vida y abrir esperanzas a los que padecen esta dolencia

Palabras clave: queratocono, córnea, astigmatismo, herencia, evolución.

* Optómetra, Universidad de La Salle. Estudiante de Maestría en Ciencias de la Visión, Universidad de La Salle.

Fecha de recepción: 13 de febrero de 2009
Fecha de aprobación: 5 de marzo de 2009

A review of queratoconus

ABSTRACT

Keratoconus is included among the degenerative corneal changes that occur in a progressive thinning and distortion. It has been known for a long time, but in recent years, novel corneal diagnostic techniques and treatments have been proposed that have led to further studies on this condition. About keratoconus

we know what alterations occur, its evolution, and some treatments. Although the cause and the exact mechanisms, how to prevent and cure it, are unknown, so we must continue research to improve quality of life of people affected by this anomaly.

Keywords: Keratoconus, cornea, astigmatism, inheritance, evolution.

El queratocono, la ectasia corneal más reconocida y estudiada en los últimos años, es una enfermedad ocular que se presenta típicamente en el adulto joven o incluso en la adolescencia. Se puede describir como una anomalía que afecta la morfología corneal y, por consiguiente, la condición visual del paciente, induciendo un astigmatismo irregular que debe corregirse con gafas o lentes de contacto.

Normalmente, en el queratocono se produce un adelgazamiento corneal de predominio central o paracentral inferior, que causa un aumento progresivo de la curvatura corneal, con miopía, astigmatismo irregular y protrusión apical cónica (Barraquer, 2004).

HISTORIA DEL QUERATOCONO

En una disertación doctoral de 1748, el oftalmólogo alemán Burchard Mauchart proveyó una descripción temprana de un caso de queratocono, al que denominó *staphyloma diaphanum*, que significa (estafiloma) prominencia anormal del tejido ocular (diáfano) transparente. Sin embargo, no fue hasta 1854 cuando el médico británico John Nottingham describió con claridad este fenómeno y lo distinguió de otras ectasias de la córnea. Nottingham (1854) reportó los casos de “córnea cónica” que había observado y describió varias de las características clásicas de la enfermedad. El cirujano británico William Bowman (1859) usó un oftalmoscopio (inventado hacía poco por el médico y físico alemán Hermann von Helmholtz) para diagnosticar el queratocono y describió cómo graduar el ángulo en el espejo del instrumento para ver de la mejor manera la forma cónica de la córnea. En 1888 se describieron las primeras adaptaciones de “lentes” para mejorar la visión en pacientes con queratocono, denominadas “gafas de contacto”. La historia de los lentes de contacto y el queratocono están estrechamente unidas desde aquellas fechas.

Elsching (1930) realizó la primera queratoplastia en este tipo de pacientes, con lo que abrió el camino

hacia la solución del queratocono en los casos que hasta entonces tenían peor pronóstico.

Desde 1903 hasta la actualidad las técnicas de adaptación, junto con la gran oferta de diferentes diseños y materiales de lentes de contacto, hacen que el paciente se adapte con más facilidad y obtenga mejor calidad de vida.

ETIOLOGÍA

Se han propuesto muchas teorías con respecto a la etiología del queratocono. Es posible que sea la consecuencia de varios procesos patológicos diferentes y de factores genéticos. Hoy en día se tienen muchas investigaciones que servirán en un futuro para conocer mejor al queratocono y encontrar la prevención y corrección a tiempo (Mora, 2007).

Los resultados de laboratorio y los estudios clínicos han proporcionado pistas útiles acerca de la etiología. Una de las evidencias encontradas en estudios es el trabajo de Sawaguchi *et ál.* (2007), que ha mostrado un aumento en enzimas de las lisosomas en el epitelio basal de córneas con queratocono. Otras investigaciones recolectan más evidencias de la relación existente entre el metabolismo de los queratocitos y la aparición de ciertas anomalías corneales, entre las que se encuentra el queratocono. Wilson *et ál.* (1996) concluyeron que hay alteraciones en el mecanismo de apoptosis de los queratocitos, lo que explicaría su carácter evolutivo. De forma parecida, el estudio de Chwa *et ál.* (2005) incide en la aplicación de los queratocitos, pues en este caso existe una degradación progresiva del colágeno VI en estas células.

Estos estudios muestran alteración celular y molecular específica de la córnea con queratocono, incluidos adelgazamiento y fragmentación de las membranas, degeneración celular y de las fibras de colágeno, cambios mitocondriales y anomalía bioquímica en la síntesis de proteínas.

En este estudio, Thassalesis *et ál.* (2005) concluyen que los pacientes presentan una asociación entre presencia de queratocono y otras características como hipomagnesemia, problemas alérgicos y una personalidad que encaja con una tipología A (depresivos, inteligentes e introvertidos).

Esta patología degenerativa normalmente bilateral no inflamatoria de los queratocitos lleva a un adelgazamiento y aumento de las curvaturas corneales anterior y posterior y a una alteración genética autosómica dominante, con penetrancia completa, y expresión altamente variable. Los pacientes con queratocono han sido encontrados con fibras nerviosas adelgazadas en el estroma y reducción en la densidad nerviosa e hipoestesia corneal comparados con pacientes control (De La Torre, 2004; Simo Mannion, 2005).

También se encuentra un tipo de queratocono denominado “agudo”, resultado de la ruptura de la membrana de Descemet, seguida de la penetración del humor acuoso hacia el interior del estroma corneal. Este queratocono provoca engrosamiento, opacificación y aparición de bullas edematosas en el epitelio corneal. Se considera una complicación poco frecuente que puede llevar a la aparición de una opacidad central permanente que requiere la realización de queratoplastia penetrante (Ziangirova, 2002; De Jesús, 2006).

HERENCIA

La transmisión hereditaria de esta anomalía no parece clara, ya que aunque no existen evidencias clínicas del problema en los progenitores de los afectados en un examen rutinario, las observaciones con topógrafos corneales indican síntomas subclínicos de la enfermedad, lo que hace inclinarse hacia la hipótesis de una herencia recesiva o algunas veces dominante (Matthew, 2002; Rabinowitz *et ál.*, 2000) han usado topografía corneal computarizada para examinar a

los miembros familiares de pacientes con queratocono y aunque encontró muchas similitudes el resalta la importancia de la evaluación de cada paciente de manera independiente.

En estudios realizados por Bisceglia *et ál.* (2005) se hizo un análisis mutacional del gen VSX1 en una serie de pacientes con queratocono y se confirmó un papel importante desempeñado por el gen VSX1 en una proporción significativa de pacientes afectados por queratocono; sin embargo, la ausencia de mutaciones patógenas en el gen VSX1, en un gran número de pacientes no relacionados con queratocono, indica que otros factores genéticos y ambientales están involucrados en el desarrollo de este trastorno. Anthony *et ál.* (2006) realizaron también estudios de bases de datos de genes expresados en la córnea humana y proporcionaron información detallada sobre el queratocono, en el que KC6 es una serie de genes de función desconocida que muestra la expresión preferida de la córnea, mientras que la represión de las transcripciones de AQP5 proporciona la primera evidencia clara de un defecto molecular identificado en queratocono.

El queratocono y la catarata son causas comunes de la morbilidad visual. El locus para el queratocono con la catarata fue mapeado en la región 6.5-Mb del brazo largo del cromosoma 15, en 22.33-24.2 entre CYP11A y D15S211. Los genes candidatos posicionales y funcionales CTSH, CRABP1, IREB2, y RASGRF1 fueron excluidos como la causa del queratocono con la catarata en esta familia. Éste es el primer informe de una familia con la herencia autosómica dominante del queratocono en asociación con catarata. Aún no se ha identificado el gen del brazo largo del cromosoma 15q en la región 6,5Mb situado entre Cyp11a. Otro estudio nos habla de la ubicación del gen en pacientes con queratocono, localizado en la región cromosomal 16q22.3-q23.1. Uno de estos trabajos representa la primera evidencia de replicación de queratocono, estudio sobre la región cromosómi-

ca 5q21.2 que sugiere vinculación en varias regiones significativa y ha sido detectado en diferentes poblaciones (Hughes *et ál.*, 2004; Tynynmaa *et ál.*, 2002; Nielsen *et ál.*, 2003).

El queratocono es una enfermedad compleja de posible etiología genética; debido al gran número de genes implicados es más complicado encontrar el gen responsable de esta anomalía corneal.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Para el estudio etiológico del queratocono es preciso enumerar las diferentes causas autoinmunes, genéticas y metabólicas. Durante el último medio siglo, mucho se ha escrito sobre la relación entre el queratocono y las atopías, El frotarse el ojo ha sido ligado como un factor etiológico; sin embargo, en recientes estudios se ha encontrado que evalúan las complicaciones en pacientes con dermatitis, en la que se encuentra muy poca relación con el queratocono. Se recomienda evaluarla de manera independiente (Kaya, 2007; Carmi, 2006). Se conoce que el queratocono puede presentarse en los desórdenes del tejido conjuntivo, en la enfermedad de Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta, síndrome del párpado blando, síndrome de Rieger, síndrome de Apert, síndrome de Crouzon y síndrome de Marfan. Estudios como el de Pobelle²⁶ han sugerido una relación entre el queratocono y el prolapso de la válvula mitral. Luis (2004) informa una asociación entre el síndrome de Down y el queratocono, con una frecuencia entre 5,5 y 15% con altas probabilidades de terminar en hidrops.

Enfermedades metabólicas como la diabetes se han relacionado con el queratocono. Kuo (2005) realizó recientemente una investigación sobre la asociación del queratocono y la diabetes como un posible factor de riesgo; se concluyó que no existe relación directa,

pero la severidad del queratocono es directamente proporcional a la severidad de la diabetes.

ENFERMEDAD OCULAR

La relación entre queratocono y conjuntivitis vernal es reportada en la literatura (Lapid, 2002) y demostrada estadísticamente por Bietti (1985). Entre las patologías que más relación guardan con el queratocono se encuentran las enfermedades atópicas como la dermatitis atópica, blefaritis, queratoconjuntivitis, uveítis, cataratas subcapsulares y desprendimiento de retina (Foster, 1990).

El queratocono también se ha visto asociado con patologías del segmento posterior, como la retinosis pigmentosa. Algunos autores (Franceschetti, 1994) han informado esta asociación.

Se puede concluir que existe una relación sistémica u ocular en pacientes con queratocono.

INCIDENCIA

Con respecto a la población afectada por esta anomalía, hay cierta discrepancia entre distintos autores. La frecuencia de esta entidad es similar en ambos sexos, aunque algunos autores encuentran frecuencias más altas en las mujeres.

Los resultados de la encuesta realizada por Owens (2003) en Nueva Zelanda mostraron que afecta a los hombres con más frecuencia; en el estudio realizado por Khoo, (1999) se encuentra una incidencia aproximada de 1 entre 10.000, y se ven afectados por igual ambos sexos y todas las razas. La mayoría de los pacientes está comprendida entre los 10 y los 20 años (65%). Según Grünauer (2006), una investigación epidemiológica sobre el queratocono en Cuba reveló mayor incidencia en el sexo femenino (66%) y en pacientes de piel blanca (83%)

Estudios realizados alrededor del mundo para determinar la edad de inicio del queratocono han encontrado que, típicamente, se presenta en pacientes jóvenes alrededor de los 20 años; dos de estos estudios se realizaron en la provincia de Shandong, donde encontraron, relativamente, una temprana edad de inicio (Li, 2005). La incidencia y la gravedad del queratocono en la provincia de Asir, Arabia Saudita, es alta, con inicio temprano y un progreso más rápido a la enfermedad más grave a temprana edad (Assiri, 2005). Sin embargo, puede aparecer durante el nacimiento hasta la cuarta o quinta década; la progresión suele ser mayor cuanto más joven es el paciente, pero es variable y a menudo asimétrico. Puede avanzar o detenerse a cualquier edad (Nordan, 1997).

Lipman (1991) concluyó que el queratocono y la distrofia corneal de Fuchs pueden ocurrir en un mismo paciente. En sus observaciones consideró que el queratocono puede ser hereditario y que la distrofia de Fuchs es más frecuente en el género femenino, con un patrón de herencia autosómica dominante (Bergmanson, 1999).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico precoz del queratocono es fundamental, pues de esto va a depender, en gran parte, el manejo, la evolución y la incidencia de la enfermedad (Lema, 2005; Byström, 2007).

En general estos pacientes acuden a consulta por síntomas progresivos de deterioro visual, fotofobia, diplopía, distorsión. El astigmatismo miópico alto, irregular con un reflejo en tijera es típico (Robert, 1997). Suzuki *et ál.* (2007) realizaron un estudio para evaluar la progresión del queratocono y hallaron una correlación significativa con el aumento en la irregularidad en la córnea y, por tanto, un astigmatismo irregular mayor. Ópticamente genera miopía axial, combinada con el astigmatismo irregular,

y disminución progresiva de agudeza visual. La miopía asociada al queratocono es ante todo de origen corneal y progresa con la ectasia. Se presentan en su evolución tres fases: en la fase inicial, el aspecto biomicroscópico puede ser normal y el único síntoma presentado es un defecto visual que no puede corregirse por completo con gafas. En la fase intermedia se hace visible el adelgazamiento central o paracentral inferior y aparecen uno o varios de los signos clásicos: protusión cónica, estrías de Vogth, anillo de Fleischer, opacidades superficiales o profundas. En la fase avanzada, el adelgazamiento y la ectasia se hacen severas y explican la distorsión o pérdida visual; aparecen signos como el de Munson o Rizzuti (Tsubota, 1995).

El diagnóstico de queratocono temprano depende de la valoración del contorno y del centro. El queratómetro es una herramienta inestimable para medir la curvatura de la córnea central (Barraquer, 2004).

Hoy en día existen otras posibilidades diagnósticas, como la topografía corneal, con la que se han realizado varios estudios. Por ejemplo, Samara (2003) establece los patrones topográficos significativos en queratocono al encontrar tres tipos básicos: central, central asimétrico y periférico. Aguirre (2003) también estudia los diferentes patrones topográficos identificados para valorar la evolución de los pacientes con queratocono.

Existe una gran variabilidad en los valores paquimétricos en pacientes con queratocono. Este parámetro representa un índice indirecto de la biomecánica del tejido corneal, pero la hipótesis de que las córneas queratocónicas sufren una mayor progresión de los valores paquimétricos comparadas con córneas normales requiere mayores estudios (McMahon, 2006). Sin embargo, las técnicas de paquimetría topográfica ultrasónica y topografía paquimétrica permiten localizar y determinar cuantitativamente la extensión

del queratocono posterior; pueden ser de particular relevancia ante la eventual aplicación de técnicas de cirugía refractiva u otras actuaciones sobre la córnea (Parafitama, 2006).

El Pentacam (Oculus) y el uso de nuevas tecnologías han hecho más fácil el diagnóstico de la ectasia. Para la selección preoperatoria de pacientes candidatos a cirugía refractiva es de gran valor la detección de los casos de queratocono y otras ectasias, en especial los de queratocono incipiente, con la máxima sensibilidad y especificidad (Ambrósio, 2006).

La aberrometría podría ser un método más precoz que la topografía y abre una nueva línea de investigación. Bühren (2007) analiza las aberraciones de alto orden de ojos con queratocono sin hallazgos clínicos ni topográficos, encontrando diferencias significativas entre los ojos sospechosos y los normales. El diagnóstico de queratocono temprano puede dar a los pacientes que padecen esta ectasia un mejor manejo y, por tanto, mejores condiciones visuales.

TRATAMIENTO

Existen diversas modalidades de tratamiento según la gravedad y el estado del proceso de deformidad corneal. Las opciones terapéuticas pueden ser, según el caso: anteojos en etapas tempranas, lentes de contacto –cuando los anteojos no son suficientes–, anillos intracorneales –cuando la tolerancia al uso de lentes de contacto es manifiesta o cuando hay signos evidentes de progresión en el proceso– y trasplante de córnea, en los estadios más avanzados y que las otras opciones no pueden ofrecer mejoría (Rinenberg, 2004).

En lentes de contacto se han manejado métodos de adaptación como el Rose-K. Es una lente permeable al gas. Tiene una zona óptica con una curvatura muy cerrada para recubrir el cono y su periferia es más

plana para permitir el intercambio de lágrima (Jain, 2007). En estudios realizados, los lentes de contacto rígidos Rose-K han tenido éxito en la rehabilitación visual en queratoconos avanzados (Ozkurt, 2007).

Una nueva alternativa en el tratamiento del queratocono, para lograr mayor estabilidad corneal, es el Cross-Linking o fotoablación corneal del colágeno. El colágeno cross-linking de riboflavina y luz ultravioleta A es un medio eficaz para estabilizar la córnea en el queratocono. El colágeno *cross-linking* podría convertirse en el estándar para el progreso de queratocono en el futuro y disminuir significativamente la necesidad de trasplante de córnea (Wollensak, 2006).

Otra forma de tratamiento, que pretende estabilizar el tejido corneal consiste en la inserción de anillos intraestromales en la córnea, los cuales, según estudios, han dado muy buenos resultados en los pacientes sometidos a esta técnica. En un trabajo de investigación realizado por Colin (2000), los resultados revelaron una reducción de astigmatismo, corrección esférica y mejoría en la agudeza visual no corregida. El tratamiento quirúrgico debe ser contemplado como la última alternativa que se ofrece a un paciente con queratocono. Los trasplantes de córnea se consideran solamente en casos avanzados en que no se aconseja la colocación de anillos intracorneales o intraestromales, u otros tratamientos. Actualmente, la queratoplastia es una opción de tratamiento para mejorar la función visual. Un estudio realizado por Rahman (2008) explica la importancia de las complicaciones de rechazo inmunológico, glaucoma y queratitis microbiana, que siguen limitando este procedimiento.

Existen varias técnicas para el tratamiento del queratocono, las cuales deben evaluarse con cuidado, para lograr estabilidad corneal y, si es posible, una mejoría en la agudeza visual, además de atender las necesidades de los pacientes (Sray, 2002).

CALIDAD DE VIDA

En los pacientes con queratocono son importantes los aspectos sociales y económicos que inciden directamente en la calidad de vida de estos pacientes. Kymes (2004) encontró, al examinar la visión relacionada con la calidad de vida en pacientes con agudeza visual por debajo de 20/40, menor calidad de vida relacionada con dolor ocular, salud mental, dificultad de conducción y dependencia. El queratocono es una enfermedad de prevalencia relativamente baja que rara vez se traduce en ceguera; su mayor problema es que afecta a adultos jóvenes. Por tanto, la magnitud de su impacto en la salud pública es desproporcionada en relación con su prevalencia y severidad clínica.

La influencia de la enfermedad en la calidad de vida depende de factores limitantes y del tipo de personalidad, de los datos demográficos personales, de las mediciones del queratocono y preguntas específicas, del examen oftalmológico completo, de la medición de la calidad de vida y del tipo de personalidad utilizando instrumentos normalizados. Los resultados

mostraron deterioro psicosocial en el grupo de queratocono. Los tests realizados en pacientes con queratocono mostraron que estos pacientes tienden a actuar con más rapidez para evitar el dolor, con más intuición imaginativa, son más asociales y están más ansiosos comparados con el grupo control (Moreira, 2007; Tatematsu, 2008).

CONCLUSIÓN

Es necesario realizar investigaciones en optometría para determinar la etiología y los datos epidemiológicos, como incidencia y prevalencia del queratocono en Colombia, con el fin de mejorar el manejo clínico integral que incluya un diagnóstico temprano y brindar la mejor opción de tratamiento, estableciendo políticas de prevención y promoción que lleven a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Se deben aunar esfuerzos para mejorar las técnicas y procedimientos relacionados con esta entidad porque en manos de un buen optómetra, con el conocimiento científico, la experiencia y la tecnología adecuada, el paciente podrá obtener resultados satisfactorios.

BIBLIOGRAFÍA

Aguirre, González, & Baca Lozada., O. (2003). Seguimiento del queratocono mediante topografía de elevación. *Revista Mexicana de Oftalmología*, 77(2), 57-63.

Ambrósio, R., Alonso, R.S., Luz, A. et al. (2006). *Corneal-thickness spatial profile and corneal-volume distribution: Tomographic indices to detect keratoconus*. *J Cataract Refract Surg*, 32, 1851, 1859.

Anthony, J., Aldave, V.S., Yellore, A.K., Salem, G.L., Yoo, S.A., Rayner, H. et al. (2006). VSX1 Gene Mutations Associated with Keratoconus *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 47, 2820- 2822.

Assiri, A.A., Yousuf, B.I., Quantock, A.J., & Murphy, P.J. (2005). Incidence and severity of keratoconus in Asir province, Saudi Arabia. , 89(2), 1403-1406. Cardiff University, School of Optometry and Vision Sciences, Cathays Park, Cardiff CF10 3NB, UK. Assiria@cf.ac.uk

- Barraquer, R., De Toledo, M., & Torres, E. (2004). *Distrofias y Degeneraciones corneales, Atlas y texto*. Barcelona: Espaxs.
- Bergmanson, J.P., Sheldon, T.M., & Goosey, J.D. (1999). Fuchs' endothelial dystrophy: a fresh look at an aging disease. *Ophthalmic Physiol Opt*, 19, 210-222. 12
- Bietti, G.B. & Ferrabosche, C. (1985). Sur l'association du kératocône avec le catarrhe printanier et sur son evidence statistique. *Bull. Mem Soc. Fr. Ophthalmol*, 71, 185-98.
- Bisceglia, L., De Bonis, P., Pizzicoli, C., Fischetti, L., Laborante, A., Di Perna, M. et al. (2008). Linkage analysis in Keratoconus: replication of locus 5q21.2 and identification of other suggestive loci. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Oct. 31. [Epub ahead of print]
- Bisceglia, L., Ciaschetti, M., De Bonis, P. Peraf n, P.A., Campo, C., Pizzicoli, C. et al.. 2005. VSX1 Mutational Analysis in a Series of Italian Patients Affected by Keratoconus: Detection of a Novel Mutation *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 46, 39-45.
- Bowman, W. (1859). On conical cornea and its treatment by operation. *Ophthalmic Hosp Rep and J R Lond Ophthalmic Hosp*, 9, 157.
- B hren, J., K hne, C., & Kohnen, T. (2007). Defining Subclinical Keratoconus Using Corneal First-Surface Higher-Order Aberrations. *Am J Ophthalmol*, 143, 381-389.
- Bystr m, B., Virtanen, I., Rousselle, P., Miyazaki, K., Lind n, C., & Pedrosa, D.F. (2007). Laminins in normal, keratoconus, bullouskeratopathy and scarred human corneas. *Histochem Cell Biol*, 127, 657-667.
- C. Khoo, J., Chong, U., & Rajan, S. (1999). A 3-year study on the effect of RGP contact lenses on myopic children. *Singapore Med J*. 40(4), 230-7.
- Carmi, E., Defossez, T.C., Ganry, O., Cene, S., Tramier, B., Milazzo, S., & Lok, C. (2006). Ocular complications of atopic dermatitis in children. *Acta Derm Venereol*, 86(2), 515-7. Department of Dermatology, Hospital Sud, Amiens, France.
- Chwa, M., Atilano, S.R., Tran, A., Carballo, M., Saghizadeh, M., Vasiliou, V. et al. (2005). Increased levels of catalase and cathepsin V/L2 but decreased TIMP-1 in keratoconus corneas: evidence that oxidative stress plays a role in this disorder. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 46, 823-832. 13
- Colin, J., Cochener, B., Savary, G., & Malet, F. (2000). Correcting keratoconus with intracorneal rings. *J Cataract Refract Surg*, 26(2), 1117-1122.
- De Jesús, D., Varela, G., Mendoza, R., & Rodríguez, M. (2006). *Queratocono agudo en el niño. Reporte de dos casos* *Archivo Médico de Camagüey*, 10 (4) ISSN 1025-0255 Hospital pediátrico provincial "Eduardo Agramonte Piña". Camagüey <<http://www.amc.sld.cu/amc/2006/v10n4-2006/2119.htm>>
- De La Torre, A. (2004). PRK y LASEK en sospechosos de queratocono. *Colom Med*, 35, 46-49.
- Elsching, A. (1930), Keratoplasty, *Arch. Ophtha*, 4, 165.
- Foster, C.S. (1990). Vernal keratoconjunctivitis. *Perspec Ophthalmol*, 435-38. [Http://www.oftalmo.com/publicaciones/lentes/cap9.htm](http://www.oftalmo.com/publicaciones/lentes/cap9.htm)
- Franceschetti, J. (1994). Syndrome and Dermatopathia Pigmentosa Reticularis: Isabelle Maystadt, René Rezs hazy. *The American Journal of Human Genetics*. <<http://www.cell.com/AJHG/relatedarticles>>

- Grünauer, K.C., & Duncker, G.I. (2006). Keratoconus: epidemiology, risk factors and diagnosis. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 223(2), 493-502.
- Universitätsaugenklinik mit Poliklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg. Claudia.gruenauer-kloevekorn@medizin.uni-halle
- Hughes, A.E., Dash, D.P., Jackson, A.J., Frazer, D.G., & Silvestri, G. (2003). *Familial keratoconus with cataract: linkage to the long arm of chromosome 15 and exclusion of candidate genes.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 44(12), 5063-6.
- Jain, A.K., Sukhija, J. (2007). Rose-K contact lens for keratoconus. *Indian Journal of Ophthalmology.* 55(2), 121-125.
- Kaya, V., Karakaya, M., Utine, C.A., Albayrak, S., Oge, O.F., & Yilmaz, O.F. (2007). Evaluation of the corneal topographic characteristics of keratoconus with orbscan II in patients with and without atopy. *Cornea*, 26(8), 945-948. Department of Ophthalmology, Yeditepe University, Istanbul, Turkey.
- Kuo, I.C. (2007). Response to Letter to the Editor, "Is There an Association between Diabetes and Keratoconus." *Ophthalmology.* 114, 1034-1035. Wilmer Eye Institut. Eurotimes.
- Kymes, S.M., Walline, J.J., Zadnik, K., & Gordon, M.O. (2004). Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus study group. Quality of life in keratoconus. *American Journal of Ophthalmology*, 138 (4), 637-8. Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110-1093, USA. Kymes@vrcc.wustl.edu kymes@vrcc.wustl.edu
- Lapid, G.R., Rossen, S., Weitzman, S., & Lifshitz, T. (2002). Videokeratography findings in children with vernal keratoconjunctivitis versus those of healthy children. *Ophthalmology*, 109, 2018-2023.
- Lema, I. & Durán, J. (2005). Inflammatory molecules in the tears of patients. *Cornea*, 34, 345-347.
- Li, S.W., Li, Z.X., Shi, W.Y., Zeng, Q.Y., & Jin, X.M. (2005). Clinical features of 233 cases of Keratoconus. , 41(7), 610-613. Shandong Eye Institute, Qingdao Eye Hospital, Qingdao 266071, China. Shaoweili@sd-eh.com
- Lipman, R.M., Rubenstein, J.B., & Torczynski, E. (1991). Keratoconus and Fuchs' endothelial dystrophy. *Cornea*, 10, 368-369.
- Luis, W., Lu, FACS, Senior, Partner. (2004). Pennsylvania Eye consultants Director, Elk County Eye Clinic; *Queratocono y enfermedades sistémicas.* <http://www.oftalmologia.org/rco/index.php/cornea-y-enfermedades-externas/251-queratocono-y-enfermedades-sistemicas>
- Matthew, e., frcophth., Charles, N.J., Mcghee, P., Franzco, S.A. & Dean, M.B. (2002). Oftalmología, Universidad de Auckland, Auckland, Nueva Zelanda. Bases genéticas del queratocono. *Revista Franja Ocular*, 3(2), 4, 5-9.
- Mauchart, B. (1748). *Disertación doctoral.* *Ophthalmol Vis Sci*, 44, 5063-5066.
- Mcmahon, T.T., Szczotka, F.L., Barr, J.T., Anderson, R.J., Slaughter, M.E. Lass, J.H., & Lyengar, S.K. (2006). A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS). *CLEK Study Group. Cornea.* 25, 794-800.

- Mora, M., Bonilla, C., Estévez, O., Vargas, O.L. (2007). Queratocono: una revisión y posible situación epidemiológica en Colombia. *Nova - publicación científica en ciencias biomédicas*. 1794-2470, 5, 101-212 <http://www.unicolmayor.edu.co/invest_nova/NOVA/nova8_artrevis2.Pdf>
- Moreira, L.B., Alchieri, J.C., Belfort, R., & Moreira, H. (2007). Psychological and social aspects of patients with keratoconus], *70*(2), 317-22. Departamento de Oftalmología, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil. Moreira_luciane@hotmail.com
- Nielsen, K., Birkenkamp, D.K., Ehlers, N., & Orntoft, T.F. (2003). Identification of differentially expressed genes in keratoconus epithelium analyzed on microarrays. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *44*, 2466-2476.
- Nordan, L.T. (1997). Keratoconus: diagnosis and treatment. *Int Ophthalmol Clin*, *37*(1), 51-63. Total Eye Care Center, La Jolla, CA 92037, USA.
- Nottingham, J. (1854). *Practical observations on conical cornea: and on the short sight, and other defects of vision connected with it*. Londres: J. Churchill, Canadian archives.
- Owens, H. & Gamble, G. (2003). A profile of keratoconus in New Zealand. *Clinical Sciences Cornea*, *22*(2), 122-125.
- Ozkurt, Y.B., Sengor, T., Kurna, S., Evciman, T., Acikgoz, S. Haboğlu, M., & Akı, S. (2007). Rose K contact lens fitting for keratoconus. , *23*, 17955181. [pubmed- as supplied by publisher]
- Parafita, M.^a, González, J.M. Yebra, P. (2005). *Paquimetría topográfica y topografía paquimétrica en el queratocono posterior circunscrito*. <http://www.of-talmo.com/seo/archivos/maquetas/5/45650E63-910E-B028-B338-0000319A9F85/articulo.html>
- Pobelle, F.C., Velou, S., Huslin, V., Massicault, B., & Colin, J. (2004). Keratoconus: what happens with older patients? *J Fr Ophtalmol*, *27*(7), 779-82. Service d'Ophtalmologie, CHU Pellegrin, Bordeaux.
- Rabinowitz, Y.S., Zu, H., Yang, Y., Wang, J., Rotter, S., & Pulst, S. (2000). Keratoconus. Further gene linkage studies on chromosome 21. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *41*, 2863.
- Rahman, I., Carley, F., Hillarby, C., Brahma, A., Tullo, A.B. (2008). Penetrating keratoplasty: Indications, outcomes, and complications Eye. [Epub ahead of print] 1Department of Ophthalmology, Lister Centre, Manchester Royal Eye Hospital, Manchester, UK. Oct. 24.
- Rinenberg, E. (2004). Queratocono. *Centro Oftalmológico Integral*. <<http://www.centrorinenberg.com.ar/queratocono.html>>
- Robert, C. (1992). Enfermedades de la córnea (3^a ed.), España: Mosby.<<http://imgbiblio.vaneduc.edu.ar/fulltext/files/TC068975.pdf>>.
- Samara, A., Benítez, M. del C., Díaz, C., & Machado, E. (2003). Características topográficas del queratocono en nuestro medio. *Rev. Cubana Oftalmología*, *16*(2), 178-93.
- Sawaguchi, S., Yue, I., Chang, J., & Sugar, J. (2007). Proteoglycan molecules in keratoconus corneas. *Investigative Ophthalmology & Visual*, <<http://www.laserocular.com.mx/sistema/content/view/23/28/>>
- Simo, M.L., Tromans, C., & O'Donnell, C. (2005). *An evaluation of corneal nerve morphology and function in moderate keratoconus*. *Cont Lens Anterior Eye*. *28*, 185-192. 17

- Sray, W.A., Cohen, E.J., Rapuano, C., & Laibson, P.R. (2002). Factors associated with the need for penetrating keratoplasty in keratoconus. *Cornea*, 21, 784-6.
- Subota, K., Mashima, Y., Murata, H., Sato, N., & Ogata, T. (1995). Corneal. Epithelium in keratoconus. *Cornea*, 14, 77-83. Narthey, N. Ophthalmoscopic sign of early keratoconus (letter; comment). *Br J Ophthalmol*, 79: 396.
- Suzuki, M., Amano, S., Honda, N., Usui, T., Yamagami, S., & Oshika, T. (2007). Longitudinal changes in corneal irregular astigmatism and visual acuity in eyes with keratoconus. *Jpn J Ophthalmol*, 51(4), 265-9. Department of Ophthalmology, University of Tokyo Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan.
- Tatematsu, O., Yamada, M., Kawashima, M., Yamazaki, Y., Bryce, T., & Tsubota K. (2008). The disease burden of keratoconus in patients lives: comparisons to a Japanese normative sample. *Eye Contact Lens*. 34(2), 13, 6. Department of Ophthalmology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan.
- Thalasselis, A. (2005). The possible relationship between keratoconus and magnesium deficiency. *Ophthalmic Physiol Opt*, 25, 7-12.
- Tyynismaa, H., Sistonen, P., Tuupainen, S., Tervo, T., Dammert, A., Latvala, T., & Alitalo, T. (2002). A locus forautosomal dominant keratoconus: Linkage to 16q22.3-q23.1 in Finnish families. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 43, 3160-3164.
- Wilson, S.E., He, Y.G., Weng, J., Li, Q., Mc Dowall, A.W., Vital, M., & Chwang, E.L. (1996). Epithelial injury induces keratocyte apoptosis: hypothesized role for interleukin – 1 system in the modulation of corneal tissue organization and wound healing. *Exp Eye Res*, 62, 325-327.
- With keratoconus. *Ophthalmology*. 112, 654-659.
- Wollensak, G. (2006). Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Current Opinion Ophthalmology*, 17(4), 356-360. 18
- Ziangirova, G.G. & Antonova, O.V. (2002). The causes of necrobiosis and apoptosis of corneal epithelial cells during primary acquired keratoconus. *Izv. Akad Nauk Ser Biol*, 5, 517-22.