

## Características morfológicas corneales mediante microscopía confocal *in vivo* en pacientes con diferentes grados de queratocono

### Corneal Morphologic Characteristics using In Vivo Confocal Microscopy in Patients with Different Degrees of Keratoconus

Keyly Fernández García<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9318-3891>

Gretisleydis Martínez Puentes<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0008-5300-6533>

Zaadia Pérez Parra<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7019-3491>

Judith Cuevas Ruíz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7061-111X>

Yoandra Castillo Borges<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4128-5703>

<sup>1</sup>Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Ciro Redondo García. Artemisa. Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [keylyfdez@gmail.com](mailto:keylyfdez@gmail.com)

#### RESUMEN

**Objetivo:** Describir las características morfológicas celulares y estructurales de la córnea *in vivo* en pacientes con diferentes estadios de queratocono.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, transversal, de 45 ojos de pacientes con diagnóstico de queratocono atendidos en el servicio de Córnea del Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer, entre mayo de 2018 y mayo de 2019. Se estudiaron las variables grupo de edades, densidad de células epiteliales superficiales y basales, de queratocitos del estroma anterior y posterior y de células endoteliales, coeficiente de variación, hexagonalidad.

**Resultados:** La densidad de células fue epiteliales superficiales  $1045 \pm 37,7$  cel/mm<sup>2</sup>,  $1026,1 \pm 91,8$  cel/mm<sup>2</sup> y  $1009 \pm 45,9$  cel/mm<sup>2</sup> y epiteliales basales,  $4659,6 \pm 62,6$  cel/mm<sup>2</sup>,  $4562,8 \pm 52,7$  cel/mm<sup>2</sup> y  $4512,0 \pm 37,6$  cel/mm<sup>2</sup> en los estadios 1, 2 y 3, respectivamente, queratocitos en estroma anterior y posterior de  $903,0 \pm 23,0$

cel/mm<sup>2</sup> y 746,0 ± 25,2 cel/mm<sup>2</sup> en el estadio 1; 873 ± 21,0 cel/mm<sup>2</sup> y 722,9 ± 35,2 cel/mm<sup>2</sup> en el estadio 2 y 828,0 ± 12,9 cel/mm<sup>2</sup> y 694,4 ± 26,3 cel/mm<sup>2</sup> en el estadio 3, respectivamente.

**Conclusiones:** La densidad de las células basales y superficiales del epitelio, de los queratocitos en el estroma anterior y posterior, así como de las células endoteliales, se asocian a la gravedad del queratocono.

**Palabras clave:** queratocono; microscopia confocal; córnea.

## ABSTRACT

**Objective:** To describe the cellular and structural morphologic characteristics of the cornea in vivo in patients with different stages of keratoconus.

**Methods:** A descriptive, cross-sectional study was performed on 45 eyes of patients with a diagnosis of keratoconus seen at the Cornea service of the Cuban Institute of Ophthalmology Ramón Pando Ferrer, between May 2018 and May 2019. The variables age group, density of superficial and basal epithelial cells, anterior and posterior stromal keratocytes and endothelial cells, coefficient of variation, hexagonality were studied.

**Results:** Cell density was superficial epithelial 1045 ± 37.7 cell/mm<sup>2</sup>, 1026.1 ± 91.8 cell/mm<sup>2</sup> and 1009 ± 45.9 cell/mm<sup>2</sup> and basal epithelial, 4659.6 ± 62.6 cell/mm<sup>2</sup>, 4562.8 ± 52, 7 cell/mm<sup>2</sup> and 4512.0 ± 37.6 cell/mm<sup>2</sup> in stages 1, 2 and 3, respectively, keratocytes in anterior and posterior stroma of 903.0 ± 23.0 cell/mm<sup>2</sup> and 746.0 ± 25.2 cell/mm<sup>2</sup> in stage 1; 873 ± 21.0 cell/mm<sup>2</sup> and 722.9 ± 35.2 cell/mm<sup>2</sup> in stage 2 and 828.0 ± 12.9 cell/mm<sup>2</sup> and 694.4 ± 26.3 cell/mm<sup>2</sup> in stage 3, respectively.

**Conclusions:** The density of basal and superficial epithelial cells, keratocytes in the anterior and posterior stroma, as well as endothelial cells are associated with the severity of keratoconus.

**Keywords:** keratoconus; confocal microscopy; cornea.

Recibido: 14/12/2023

Aceptado: 28/12/2023

## Introducción

El *queratocono* es una enfermedad corneal no inflamatoria que afecta a ambos ojos, en la cual la córnea se adelgaza y se expande de manera progresiva en la zona central y paracentral, esta forma una protuberancia cónica, lo que se manifiesta en la clínica con astigmatismo irregular y pérdida variable de la agudeza visual.<sup>(1)</sup>

La etiopatogenia del queratocono es compleja y multifactorial e involucra la interacción de factores ambientales, genéticos y moleculares en su origen y evolución.<sup>(2)</sup> Suele presentarse durante la adolescencia y progresa con la edad, siendo generalmente estable alrededor de los 40 años de edad.<sup>(3)</sup>

Los estudios epidemiológicos muestran una variabilidad considerable a nivel mundial en cuanto a la prevalencia e incidencia del queratocono, lo que podría explicarse por factores geográficos, de riesgo, poblacionales y por los distintos métodos y criterios diagnósticos empleados. Se ha estimado en un rango amplio de 0,2 a 4790 por cada 100 000 personas y de 1,5 a 25 por cada 100 000 personas al año, respectivamente. Las tasas más altas de prevalencia e incidencia suelen observarse en individuos de entre 20 y 30 años de edad. La mayoría de los estudios sugiere que no hay diferencias significativas en su presentación entre ambos sexos y diferentes etnias.<sup>(4)</sup>

Se ha definido como un trastorno no inflamatorio, en el que no se produce infiltración celular ni vascularización corneal, pero estudios recientes<sup>(5)</sup> han desafiado esta afirmación. La mayoría de los estudios<sup>(6)</sup> realizados con las lágrimas de los pacientes con queratocono han mostrado un incremento de los niveles de interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , por sus siglas en inglés) y metaloproteinasas de la matriz (MMP-9). El frotamiento del ojo ha mostrado ser un factor de riesgo para el incremento de los niveles de MMP-13, IL-6 y TNF- $\alpha$ . Aunque el queratocono no cumple con los criterios clásicos para plantear una enfermedad inflamatoria clásica, el papel significativo de enzimas proteolíticas, citocinas y radicales libres en la enfermedad, obliga a cuestionarse el concepto de esta afección como trastorno no inflamatorio.<sup>(7,8)</sup>

Su diagnóstico no es difícil en etapas avanzadas, no así en casos incipientes. Por lo que se requiere de una combinación de medios diagnósticos que ayuden a corroborar el diagnóstico clínico para un mejor tratamiento.

Las dos metas más importantes del tratamiento son detener la progresión de la enfermedad y lograr la rehabilitación visual. Las opciones de tratamiento varían desde los lentes de contacto y sus variedades de diseño, los anillos intraestromales, el *crosslinking* corneal (CXL) y las diferentes técnicas de queratoplastia. La elección depende del estadio de la enfermedad, siendo el CXL el tratamiento de elección en pacientes con progresión clínica documentada y en queratocono con riesgo percibido de progresión, y es la única opción que ha demostrado lograr la detención o reducción de la progresión de esta enfermedad.<sup>(1)</sup>

En estadios avanzados, en el que los signos clínicos confirman el diagnóstico, el trasplante corneal puede considerarse una opción de tratamiento efectiva. El impacto de la recidiva de la enfermedad, las tasas de supervivencia del trasplante que se reducen a medida que transcurren los años y las consecuentes repetidas intervenciones, así como una rehabilitación visual lenta y con frecuencia incompleta después de la queratoplastia son aspectos que deben ser adecuadamente valorados, pues estos orientan hacia la necesidad de nuevas estrategias para el manejo del queratocono.<sup>(4)</sup>

El desarrollo de un prototipo de malla para córneas irregulares como resultado del proyecto de investigación multicéntrico e internacional Human Eye promovido y coordinado por la Fundación IMO (Instituto de Microcirugía Ocular, España) constituye una promesa de tratamiento para este tipo de pacientes.

En tanto se logra una cura definitiva, su detección temprana se ha convertido en el punto más importante en esta afección debido a la importancia de reducir la velocidad de progresión de la enfermedad, así como a la generalización de la cirugía refractiva y la necesidad de lograr elevados niveles de seguridad en los procedimientos quirúrgicos. Todo lo anterior ha motivado a diversos investigadores a desarrollar técnicas y métodos, que permitan el diagnóstico precoz de esta enfermedad.<sup>(7)</sup>

Dicha enfermedad se caracteriza por la alteración de la estructura del tejido corneal, en la que se produce una serie de cambios ultraestructurales. Entre ellos se incluyen el adelgazamiento central del epitelio, la irregularidad y engrosamiento de la membrana basal, la pérdida de laminillas de colágeno estromal, la alteración de la orientación de fibrillas de colágeno y la disminución de la densitometría de los queratocitos, especialmente en el estroma anterior central. Estos cambios

perturban el delicado equilibrio de la matriz extracelular y de las células corneales, lo que provoca el adelgazamiento y protrusión anterior de la córnea.<sup>(9)</sup>

En estudios cuasihistológicos,<sup>(10)</sup> la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la microscopía confocal *in vivo* han demostrado su utilidad en el diagnóstico del queratocono. Recientemente, el estudio del perfil del grosor epitelial se ha convertido en una herramienta más en el diagnóstico, de casos incipientes de queratocono, ya que el epitelio corneal tiene la capacidad de alterar su grosor para restablecer una superficie óptica simétrica y pareja y de esta manera enmascara total o parcialmente la presencia de una superficie estromal irregular que no se detecta en la topografía corneal.<sup>(5)</sup>

La *microscopía confocal* es un método de exploración no invasivo, que requiere un mínimo contacto entre la córnea y las lentes del objetivo, permite obtener imágenes de todas las capas corneales a nivel celular, incluso en aquellas córneas con disminución de la transparencia.<sup>(11)</sup> Esta técnica ha rebasado las limitaciones de la pobre disponibilidad de tejido corneal *ex vivo*, ya que ofrece imágenes microscópicas en tiempo real de las capas de la córnea con una alta resolución y magnificación, con lo que ayuda a comprender pequeñas modificaciones histológicas que se producen en el proceso de la enfermedad de la córnea viviente humana. En años recientes, la microscopía confocal se ha establecido como una técnica clínica e investigativa.<sup>(12)</sup>

Todas las capas de la córnea pueden afectarse en el queratocono, estudios<sup>(13)</sup> histológicos y de microscopía confocal muestran hallazgos consistentes en cambios epiteliales que son más aparentes en queratoconos avanzados, disrupción de la capa de Bowman con ocasional protrusión de células epiteliales o queratocitos. Las modificaciones en el estroma muestran pobre diferenciación de los núcleos de los queratocitos e hiperreflectividad estromal. Se han confirmado anomalías estructurales por microscopía electrónica: proteoglicanos escasos en algunas áreas y orientación anormal de la malla de colágeno-proteoglicanos.<sup>(13)</sup>

Estos cambios pueden justificar la inestabilidad biomecánica y la debilidad que son la marca del queratocono, especialmente porque le corresponde al estroma anterior de la córnea la mayor parte de la fortaleza biomecánica de la córnea.

El objetivo fue describir las características morfológicas celulares y estructurales de la córnea *in vivo* en pacientes con diferentes estadios de queratocono.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal, que incluyó 45 pacientes con diagnóstico de queratocono, que asistieron a la consulta de Córnea del Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer, en el período comprendido entre mayo de 2018 y mayo de 2019. Se realizó un muestreo no probabilístico, en el cual los pacientes se incorporaron de manera consecutiva. Para la clasificación en estadios se utilizó la de Amsler-Krumeich modificada por Alió y Shabayek (Cuadro).<sup>(14)</sup> Los pacientes fueron distribuidos en grupos de 15 ojos en los estadios I, II y III.

Los criterios de inclusión fueron los pacientes con edad igual o mayor de 19 años, con estadio I, II y III que dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. Se excluyeron aquellos ojos con queratocono avanzado con opacidad corneal en estadio IV, antecedentes de trauma, intervención quirúrgica o enfermedades oculares y/o corneales asociadas (glaucoma, síndrome de ojo seco avanzado, infecciones recientes, distrofias, pigmentaciones), enfermedades sistémicas como diabetes *mellitus*, del tejido conectivo; también que hayan tenido medicación ocular de dos semanas, embarazo y lactancia.

**Cuadro** – Clasificación en estadios de Amsler-Krumeich modificada por Alió y Shabayek

Estadios	K central	RMS Coma-like	Cicatriz corneal	Espesor central mínimo
I	≤48,00 D	1,50 a 2,50 μm	Ausencia	>500 μm
II	>48,00 a ≤53,00 D	>2,50 a ≤3,50 μm	Ausencia	>400 μm
III	>53,00 a ≤55,00 D	>3,50 a ≤4,50 μm	Ausencia	300 a 400 μm
IV	>55,00 D	>4,50 μm	Cicatriz central	200 μm

Para la operacionalización, se les realizó a los pacientes incluidos en el estudio, de manera rutinaria, el interrogatorio exhaustivo, biomicroscopia en lámpara de hendidura, la toma de agudeza visual, el examen refractivo, la presión intraocular de

aplanación, oftalmoscopia directa, tomografía corneal y paquimetría (Oculus Pentacam AXL). Para la realización de la microscopia confocal *in vivo* se utilizó el ConfoScan-4 (Nidek Technologies Srl, Albignasego, Italia). Se cumplió el protocolo de manejo del equipo.

Se definieron las siguientes variables: grupos de edad; densidad de células superficiales epiteliales, densidad celular en el epitelio basal, densidad de queratocitos en el estroma anterior, densidad de queratocitos en el estroma posterior, expresadas todas en células/mm<sup>2</sup>; densidad de células endoteliales, coeficiente de variación y hexagonalidad cuyo cálculo se realizó automáticamente, a través del software NAVIS del microscopio confocal.

Los datos analizados se plasmaron en las historias clínicas y la información fue registrada en una base de datos confeccionada en Microsoft Excel. Los datos primarios se procesaron con el programa informático para análisis estadístico SPSS para Windows, versión 21. Para la comparación de todas las densidades celulares se empleó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. El análisis para conocer si la variable se distribuyó normalmente, se realizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro Wilk (en dependencia del tamaño muestral), mientras que la igualdad de las varianzas se realizó mediante la prueba de Levene. En todos los casos se utilizó un nivel de significación de 0,05 y una confiabilidad del 95 %. En el caso de la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la Prueba de Levene, la *p* fue mayor de 0,05, para asumir que la variable tuvo una distribución normal o que las variables tuvieron iguales varianzas, respectivamente.

El estudio fue analizado y sometido a la aprobación de los comités de ética y científico del Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer, quienes aprobaron y monitorearon su realización. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes y familiares para participar en esta investigación.

## Resultados

En los estadios I y II predominaron los pacientes con rangos de edades entre 19 y 29 años de edad. Le siguió en orden las edades entre 30 y 39 años. En el estadio III,

predominó el grupo de edades de 30 a 39 años, seguido de 40 a 49 y mayor de 50 años (tabla).

**Tabla - Caracterización demográfica**

Variables		Estadio						p
		I		II		III		
		No (15 ojos)	%	No (15 ojos)	%	No (15 ojos)	%	
Edad (años)	19-29	6	40,0	5	33,3	2	13,3	-
	30-39	6	40,0	4	26,7	7	46,7	0,965*
	40-49	1	6,6	3	20,0	3	20,0	-
	>50	2	13,3	3	20,0	3	20,0	-
	Media ±DS	35,6 ± 11,9						0,764**

\*Asociado a test de la ji al cuadrado.

\*\* Asociado a prueba U de Prueba de Mann-Whitney.

La densidad de las células del epitelio corneal fue de  $1045 \pm 37,7$  cel/mm<sup>2</sup>,  $1026,1 \pm 91,8$  cel/mm<sup>2</sup> y  $1009 \pm 45,9$  cel/mm<sup>2</sup> células epiteliales superficiales en los estadios I, II y III, respectivamente. La densidad de células basales epiteliales fue de  $4659,6 \pm 62,6$  cel/mm<sup>2</sup> en el estadio I,  $4562,8 \pm 52,7$  cel/mm<sup>2</sup> en el estadio II y  $4512,0 \pm 37,6$  cel/mm<sup>2</sup> en el estadio III. En ambos grupos celulares se produjo una reducción significativa de su densidad según progresión del queratocono.

Al analizar la densidad celular estromal según el estadio de esta enfermedad se observó una reducción significativa y progresiva de esta en el estroma anterior y posterior para una cifra de  $903,0 \pm 23,0$  cel/mm<sup>2</sup> y  $746,0 \pm 25,2$  cel/mm<sup>2</sup> en el estadio I;  $873 \pm 21,0$  cel/mm<sup>2</sup> y  $722,9 \pm 35,2$  cel/mm<sup>2</sup> en el estadio II y  $828,0 \pm 12,9$  cel/mm<sup>2</sup> y  $694,4 \pm 26,3$  cel/mm<sup>2</sup> en el estadio III, respectivamente.

En relación con la densidad celular endotelial se obtuvieron valores de  $2581,3 \pm 70,1$  cel/mm<sup>2</sup> en el estadio I,  $2452,6 \pm 39,4$  cel/mm<sup>2</sup> para el estadio II y  $2453,4 \pm 77,3$  cel/mm<sup>2</sup> en el estadio III.

El coeficiente de variación en el estadio I fue de  $29,1 \pm 1,3$  %,  $34,2 \pm 1,1$  % en el estadio II y  $36,3 \pm 1,0$  % para el estadio III.

La hexagonalidad para los estadios I, II y III fue de  $57,3 \pm 1,7$  %,  $55,5 \pm 1,5$  %,  $53,6 \pm 2,6$  %, respectivamente.



A pesar de que los valores encontrados se mantienen dentro de rangos de normalidad, se consideró significativa la reducción progresiva de los valores a medida que el queratocono avanzaba en estadios ( $p \leq 0,01$ ).

## Discusión

En el estudio se observa que los grupos de edades entre 19 y 29 años de edad predominaron en los estadios I y II y entre 30 y 39 años en el estadio III, sin embargo, la media de la muestra fue de  $35,6 \pm 11,9$  años. Estos resultados se deben a que las edades correspondientes a los estadios iniciales son también las edades que con mayor frecuencia acuden a consulta de oftalmología para valorar la operación refractiva corneal, consulta que aporta el mayor número de casos diagnosticados de queratocono.

En un estudio realizado por *Ghosh* y otros,<sup>(15)</sup> para evaluar la morfología celular en el queratocono, al comparar dos grupos, uno de usuarios de lentes de contacto rígidos gas permeable (grupo 1) y el otro de lentes de contacto rígidos gas permeable de diseño especial (grupo 2), se reporta una media de  $27,28 \pm 6,57$  y  $30,44 \pm 6,56$  años de edad, respectivamente.

*Weed* y otros<sup>(16)</sup> estudian 19 casos con esta enfermedad, con una media de edad de estos sujetos de  $40,5 \pm 2,1$  años, con un rango entre 20 y 56 años de edad y predominio del sexo masculino. *Hurmeric* y otros<sup>(17)</sup> reportan una media en sujetos de  $35,1 \pm 12$  años en una muestra con preponderancia de sexo femenino y lateralidad del ojo izquierdo.

En esta investigación se observó menor densidad de las células epiteliales superficiales y basales, además una tendencia a la disminución progresiva y significativa a medida que avanzó la enfermedad.

*Grieve* y otros,<sup>(10)</sup> al estudiar los cambios estructurales de la córnea *ex vivo* en pacientes de este tipo, comparan tres modalidades de imagen (histología, tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) y microscopia confocal y observan que la densidad de células epiteliales superficiales era mayor

en córneas queratocónicas, sin embargo, las células alares y basales poseían menor densidad en comparación con ojos saludables.

Weed y otros<sup>(16)</sup> reportan una reducción significativa de la densidad basal epitelial en el queratocono moderado y avanzado, en comparación con el grupo control, no así según su estadio. Con estos resultados, coincidieron *Hurmeric* y otros<sup>(17)</sup> que reportan menor densidad de células basales epiteliales en estos sujetos al compararlos con ojos saludables. Los rangos de normalidad y variaciones en esta afección, reportados por estos autores citados son muy variables y están determinados sobre todo por método de conteo y el tipo de microscopio confocal utilizado.

*Niederer* y otros<sup>(18)</sup> observan que el queratocono se asocia a adelgazamiento del epitelio central, aumento de tamaño y alargamiento de las células epiteliales superficiales. Se acepta que las células basales son las más afectadas en el epitelio corneal debido a que se encuentran involucradas en los procesos fisiopatológicos del mismo.

En el presente estudio se encontró reducción de la densidad de queratocitos en estroma anterior y posterior asociado a la progresión de la enfermedad. Estos resultados coinciden con *Hurmeric* y otros,<sup>(17)</sup> que encuentran menor densidad de queratocitos en el estroma anterior y posterior. *Niederer* y otros<sup>(18)</sup> observan disminución de la densidad de queratocitos en estos sujetos y lo asocian a la gravedad de la enfermedad. Similares resultados han sido reportados por otros autores.<sup>(11,19,20)</sup>

*Bureau* y otros<sup>(21)</sup> demuestran que los queratocitos de córneas queratocónicas tienen un mayor número de receptores IL-1 que lo normal. El incremento de la expresión de estos puede sensibilizar los queratocitos a los receptores IL-1 del epitelio, de esto modo causa apoptosis de queratocitos y la subsecuente disminución de la masa estromal en las etapas más avanzadas. Esto justifica la observación de un elevado número de queratocitos en el estroma anterior que muestran signos de apoptosis en córneas con estas características al compararlas con córneas sanas o que sufren otras enfermedades.

*Ghosh* y otros<sup>(15)</sup> estudian la morfología celular de la córnea en pacientes con queratocono y un grupo control y encuentran que la media de densidad de

queratocitos en el estroma anterior y posterior era diferente a la de ojos saludables y así como entre los estadios de este, con mayor reducción de la densidad celular a medida que progresa la afección.

Numerosos estudios<sup>(16,19-21,22,23)</sup> han investigado los cambios del endotelio en ojos con queratocono. Sin embargo, no existe consenso acerca de la densidad celular endotelial y los cambios en la morfología del queratocono, así como sus cambios a medida que progresa la enfermedad, probablemente debido a que se trata de pequeñas muestras.

En la presente investigación, la densidad celular y la hexagonalidad se mantuvieron en parámetros normales en todos los estadios, no obstante, fue significativa la reducción progresiva de los valores de estas variables según el estadio del queratocono.

*Ghosh* y otros<sup>(15)</sup> encuentran que el polimegatismo y el pleomorfismo fueron mayores en pacientes que presentan esta entidad que en aquellos con ojos saludables. Además, estos parámetros son mayores en el estadio III que en los que se encuentran en estadios II y I.

Estos resultados son similares a los reportados por *Uçakhan* y otros<sup>(24)</sup> en su estudio, 48 ojos de 24 pacientes consecutivos con diagnóstico de queratocono fueron examinados por microscopía confocal *in vivo*. Encuentran disminución de la densidad celular endotelial media. Cuando el grupo de estos pacientes fue dividido según el estadio, observan que en ojos con queratocono con estadio III, la media de la densidad celular endotelial y el porcentaje de hexagonalidad son menores que en ojos en estadio moderado o leve, con valores estadísticamente significativos, por lo que concluyen que el endotelio de estos pacientes es particularmente inestable y susceptible a daño en estadios avanzados de la afección.

*Weed* y otros<sup>(16)</sup> no encuentran diferencias significativas en la densidad celular endotelial media entre queratoconos en estadio II y III comparados con controles. Similares son los resultados reportados por *Timucin* y otros<sup>(20)</sup> y *Yeniad* y otros.<sup>(22)</sup> El último autor, sin embargo, encuentra un incremento significativo del pleomorfismo y polimegatismo entre estos pacientes y el grupo control. *Mocan* y otros<sup>(19)</sup> y *Niederer* y otros<sup>(18)</sup> reportan significativa reducción en la densidad celular endotelial.

Por el contrario, *Hurmeric* y otros<sup>(17)</sup> al evaluar el endotelio corneal con esta afección y ojos saludables, encuentran menor densidad celular, mayor pleomorfismo y menor polimegatismo en el primer grupo. Resultados similares reportan *Grieve* y otros.<sup>(10)</sup>

*El-Agha* y otros,<sup>(23)</sup> al evaluar la correlación entre el estadio de la enfermedad y la densidad celular endotelial en 40 ojos con queratocono, demuestran una tendencia a la disminución de densidad celular endotelial, elevación del coeficiente de variación del tamaño celular y baja hexagonalidad en estadios avanzados, sin embargo, sus resultados no fueron estadísticamente significativos.

En un estudio de 712 ojos, *Goebels* y otros<sup>(25)</sup> confirman una disminución significativa de la densidad celular endotelial a medida que este progresaba, con incremento en el coeficiente de variación del tamaño celular endotelial.

Se concluye que en este estudio se encontró que a medida que el queratocono progresa se produce una reducción de la densidad de las células basales y superficiales del epitelio, de los queratocitos en el estroma anterior, posterior y de las células endoteliales.

## Referencias bibliográficas

1. Chinese Corneal Disease Study Group of Chinese Ophthalmological Society, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosis and treatment of keratoconus in China. *Chinese Journal of Ophthalmology*. 2019;55(12):891-5. DOI: [10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.12.004](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2019.12.004)
2. Khaled ML, Liu Y. Genetics of keratoconus. In: *Genetics and Genomics of Eye Disease*. Elsevier. 2020:219-235. DOI: [10.1016/B978-0-12-816222-4.00013-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816222-4.00013-7)
3. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(6):770–83. DOI: [10.1016/j.survophthal.2017.06.009](https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.06.009)
4. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzuki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: An updated review. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2022;45(3):101559. DOI: [10.1016/j.clae.2021.101559](https://doi.org/10.1016/j.clae.2021.101559)

5. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder? *Eye (Lond)*. 2015;29(7):843-59. DOI: [10.1038/eye.2015.63](https://doi.org/10.1038/eye.2015.63)
6. Wisse RP, Kuiper JJ, Gans R, Imhof S, Radstake TR, Van der Lelij A. Cytokine Expression in Keratoconus and its Corneal Microenvironment: A Systematic Review. *Ocul Surf*. 2015;13(4):272-83. DOI: [10.1016/j.jtos.2015.04.006](https://doi.org/10.1016/j.jtos.2015.04.006)
7. Martínez-Abad A, Piñero DP. New perspectives on the detection and progression of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(9):1213-27. DOI: [10.1016/j.jcrs.2017.07.021](https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.07.021)
8. Ionescu C, Corbu CG, Tanase C, Jonescu-Cuypers C, Nicula C, Dascalescu D, et al. Inflammatory Biomarkers Profile as Microenvironmental Expression in Keratoconus. *Dis Markers*. 2016;2016:1243819. DOI: [10.1155/2016/1243819](https://doi.org/10.1155/2016/1243819)
9. Otri AM, Fares U, Al-Aqaba MA, Dua HS. Corneal Densitometry as an Indicator of Corneal Health. *Ophthalmology*. marzo de 2012;119(3):501-8. DOI: [10.1016/j.ophtha.2011.08.024](https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.08.024)
10. Grieve K, Georgeon C, Andreiuolo F, Borderie M, Ghoubay D, Rault J, et al. Imaging Microscopic Features of Keratoconic Corneal Morphology. *Cornea*. 2016;35(12):1621-30. DOI: [10.1097/ICO.0000000000000979](https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000979)
11. Cabrera Ventura O, Martínez Rodríguez R, Correa Fernández A, Díaz Pérez A. Uso de la microscopía confocal in vivo en el diagnóstico de distrofias corneales. *Rev Ciencias Médicas*. 2016 [acceso 05/12/2023];20(6):103-12. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942016000600015&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942016000600015&lng=es)
12. Zheng T, Le Q, Hong J Comparison of human corneal cell density by age and corneal location: an in vivo confocal microscopy study. *BMC Ophthalmol* 16, 109(2016). DOI: [10.1186/s12886-016-0290-5](https://doi.org/10.1186/s12886-016-0290-5)
13. Soiberman U, Foster JW, Jun AS, Chakravarti S. Pathophysiology of Keratoconus: What Do We Know Today. *Open Ophthalmol J*. 2017;11:252-261. DOI: [10.2174/1874364101711010252](https://doi.org/10.2174/1874364101711010252)
14. Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:6. DOI: [10.1186/s40662-016-0038-6](https://doi.org/10.1186/s40662-016-0038-6)

15. Ghosh S, Mutalib HA, Kaur S, Ghoshal R, Retnasabapathy S. Corneal Cell Morphology in Keratoconus: A Confocal Microscopic Observation. *Malays J Med Sci.* 2017;24(2):44-54. DOI: [10.21315/mjms2017.24.2.6](https://doi.org/10.21315/mjms2017.24.2.6)
16. Weed KH, MacEwen CJ, Cox A, McGhee CN. Quantitative analysis of corneal microstructure in keratoconus utilising in vivo confocal microscopy. *Eye (Lond).* 2007;21(5):614-23. DOI: [10.1038/sj.eye.6702286](https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702286)
17. Hurmeric V, Sahin A, Ozge G, Bayer A. The relationship between corneal biomechanical properties and confocal microscopy findings in normal and keratoconic eyes. *Cornea.* 2010;29(6):641-9. DOI: [10.1097/ICO.0b013e3181c11dc6](https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181c11dc6)
18. Niederer RL, Perumal D, Sherwin T, McGhee CN. Laser scanning in vivo confocal microscopy reveals reduced innervation and reduction in cell density in all layers of the keratoconic cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(7):2964-70. DOI: [10.1167/iovs.07-0968](https://doi.org/10.1167/iovs.07-0968)
19. Mocan MC, Yilmaz PT, Irkec M, Orhan M. In vivo confocal microscopy for the evaluation of corneal microstructure in keratoconus. *Curr Eye Res.* 2008;33(11):933-9. DOI: [10.1080/02713680802439219](https://doi.org/10.1080/02713680802439219)
20. Timucin OB, Karadag MF, Cinal A, Asker M, Asker S, Timucin D. Assessment of corneal endothelial cell density in patients with keratoconus not using contact lenses. *Cont Lens Anterior Eye.* 2013;36(2):80-5. DOI: [10.1016/j.clae.2012.10.081](https://doi.org/10.1016/j.clae.2012.10.081)
21. Bureau J, Fabre EJ, Hecquet C, Pouliquen Y, Lorans G. Modification of prostaglandin E2 and collagen synthesis in keratoconus fibroblasts, associated with an increase of interleukin 1 alpha receptor number. *C R Acad Sci III.* 1993 [acceso 14/11/2023];316(4):425-30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8402271/>
22. Yeniad B, Yilmaz S, Bilgin LK. Evaluation of the microstructure of cornea by in vivo confocal microscopy in contact lens wearing and non-contact lens wearing keratoconus patients. *Cont Lens Anterior Eye.* 2010;33(4):167-70. DOI: [10.1016/j.clae.2010.04.005](https://doi.org/10.1016/j.clae.2010.04.005)
23. El-Agha MS, El Sayed YM, Harhara RM, Essam HM. Correlation of corneal endothelial changes with different stages of keratoconus. *Cornea.* 2014;33(7):707-11. DOI: [10.1097/ICO.000000000000134](https://doi.org/10.1097/ICO.000000000000134)

24. Uçakhan OO, Kanpolat A, Yılmaz N, Ozkan M. In vivo confocal microscopy findings in keratoconus. Eye Contact Lens. 2006;32(4):183-91. DOI: [10.1097/01.icl.0000189038.74139.4a](https://doi.org/10.1097/01.icl.0000189038.74139.4a)
25. Goebels S, Eppig T, Seitz B, Szentmàry N, Cayless A, Langenbacher A. Endothelial alterations in 712 keratoconus patients. Acta Ophthalmol. 2018;96(2):e134-9. DOI: [10.1111/aos.13471](https://doi.org/10.1111/aos.13471)

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

### Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* Keyly Fernández García.

*Curación de datos:* Gretisleydis Martínez Puentes.

*Análisis formal:* Keyly Fernández García.

*Adquisición de fondos:* Judith Cuevas Ruíz.

*Investigación:* Keyly Fernández García.

*Metodología:* Zaadia Pérez Parra.

*Recursos:* Yoandra Castillo Borges.

*Software:* Gretisleydis Martínez Puentes.

*Supervisión:* Arianni Hernández Perugorría.

*Validación:* Judith Cuevas Ruíz.

*Visualización:* Yoandra Castillo Borges.

*Redacción – borrador original:* Zaadia Pérez Parra.

*Redacción-revisión y edición:* Keyly Fernández García.