



**ÍNDICE ACUMULATIVO DE RIESGO (NICE) COMO PRUEBA
DIAGNÓSTICA CON BASE EN TOMOGRAFÍA CORNEAL POR
ELEVACIÓN EN LA PREVENCIÓN DE ECTASIA CORNEAL POST-LASIK**

**Trabajo de investigación para optar al título de
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA presentado por:**

Pedro Iván Navarro Naranjo M.D.

Asesores

Yolanda Torres de Galvis MSc, Dra HC
José Bareño M.D., MSc

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina**

Maestría en Epidemiología

Bogotá D.C, Agosto 20 del 2016



**ÍNDICE ACUMULATIVO DE RIESGO (NICE) COMO PRUEBA
DIAGNÓSTICA CON BASE EN TOMOGRAFÍA CORNEAL POR
ELEVACIÓN EN LA PREVENCIÓN DE ECTASIA CORNEAL POST-LASIK**

**Trabajo de investigación para optar al título de
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA presentado por:**

Pedro Iván Navarro Naranjo M.D.

Asesores

Yolanda Torres de Galvis MSc Dra HC
José Bareño M.D., MSc

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
UNIVERSIDAD CES
Facultad de Medicina**

Bogotá D.C, Agosto 20 del 2016

NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL

“Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo; solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

AGRADECIMIENTOS

A mis Padres, Pedro y Gloria Teresa

Por su apoyo incondicional, quienes han sido mi ejemplo y guía en la vida

A Wilma,

Por su paciencia, entendiendo la importancia de la Epidemiología en mi carrera profesional

A mis tutores, Profesores Yolanda Torres y José Bareño

Quienes me han guiado en el aprendizaje de la Epidemiología y han sido pilares en el desarrollo de este proyecto investigativo

A mis pacientes,

Quienes me han dado la oportunidad de seguir progresando en la Oftalmología tratando cada día de ser mejor y así poder solucionar sus problemas de la mejor manera

Índice de Contenido

RESUMEN.....	7
1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	10
1.1 Planteamiento del problema.....	10
1.2 Justificación de la propuesta.....	12
1.3 Pregunta de investigación.....	13
2 MARCOTEÓRICO.....	14
2.1 Queratomileusis In-situ Asistida con Excimer Láser.....	14
2.2 Topografía Corneal Computarizada.....	15
2.3 Ectasia Cornea Post-Lasik.....	18
3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	22
3.1 Hipótesis.....	22
3.2 Objetivo General.....	22
3.3 Objetivos Específicos.....	22
4 METODOLOGÍA	
4.1 Enfoque metodológico de la investigación.....	24
4.2 Tipo y diseño de estudio.....	24
4.3 Población y muestra.....	24
4.3.1 Población de referencia.....	24
4.3.2 Población de estudio.....	24
4.3.3 Diseño muestral.....	25
4.4 Técnicas de recolección de información.....	29
4.4.1 Fuentes de información.....	29
4.4.2 Instrumento de recolección de la información.....	29

4.5	Proceso de obtención de la información.....	30
4.5.1	Prueba piloto.....	30
4.5.2	Control de errores y sesgos.....	30
4.5.3	Técnicas de procesamiento y análisis de información.....	31
4.6	Plan de análisis.....	33
4.6.1	Cuadro de variables.....	33
4.6.2	Descripción de las variables.....	33
4.6.3	Análisis univariado.....	34
4.6.4	Análisis bivariado.....	34
4.6.5	Análisis multivariado.....	34
4.7	Plan de divulgación de los resultados: Si se hará artículo científico....	35
5.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	36
6	RESULTADOS.....	37
7	DISCUSIÓN.....	48
8	CONCLUSIONES.....	52
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53
	ANEXOS.....	57

RESUMEN

Antecedentes

La ectasia corneal post-lasik (ECPL) es una complicación infrecuente, pero devastadora en la cirugía lasik (queratomileusis asistida con éxcimer láser) para el tratamiento de la miopía con o sin astigmatismo. Con base en la tomografía corneal por elevación por imágenes de Scheimpflug (Sistema Pentacam HR, Oculus Wetzlar, Alemania), se propone un novedoso índice acumulativo de riesgo para ser utilizado como prueba diagnóstica de tamizaje y así prevenir esta complicación.

Metodología

Se realizó un estudio observacional analítico, de corte transversal tipo pruebas diagnósticas, con el fin de evaluar las características operativas del índice NICE teniendo como estándar de referencia el módulo de Belin-Ambrosio (Pentacam HR) utilizando un modelo de regresión logística binaria, tablas de contingencia y estimando el área bajo la curva ROC.

Resultados

Se evaluaron 361 ojos de los cuales el 59,3% provenían de pacientes de sexo femenino, la edad media global fue de 30 años (RIC 11,0). El modelo logístico binario aplicado se construyó con base en cuatro variables independientes cuantitativas (K2, PAQUI, EP e I-S) y una cualitativa (SEXO), y se determinó su relación con la variable dependiente, NICE (puntaje final). Las variables predictoras fueron estadísticamente significativas clasificando adecuadamente el 92,9% de los ojos evaluados según presencia o ausencia de riesgo. El coeficiente de Nagelkerke fue de 74,4%.

Conclusiones

El índice acumulativo de riesgo NICE es una herramienta diagnóstica novedosa en la evaluación de candidatos a cirugía refractiva lasik para prevenir la ectasia secundaria.

Palabras Clave

Medical Subject (MeSH): Excimer laser, in-situ keratomileusis, ectasia, myopia, corneal topography, logistic regression, sensitivity AND specificity.

ABSTRACT**Background**

Post-lasik corneal ectasia (PLCE) is an infrequent but devastating complication in lasik surgery to treat patients with myopia with or without astigmatism. Based on elevation corneal tomography through Scheimpflug imaging (Pentacam HR System, Oculus Wetzlar, Germany), we proposed a novel cumulative risk index to be used as a screening diagnostic tool to prevent this surgical complication.

Methodology

We performed an analytic observational cross-sectional study with diagnostic test design aimed to evaluate receiver operating characteristics of NICE index using Belin-Ambrosio display as a standard of reference (Pentacam HR, Wetzlar Germany). We performed a binary logistic regression model, 2x2 contingency tables and measured area under curve ROC.

Results

A final study sample of 361 eyes, 59,3% from female patients with median age of 30 years old (IQR 11,0) were evaluated. Binary logistic regression model included four independent quantitative variables (K2, PAQUI, EP, I-S) and one qualitative (SEX) were evaluated to know their relationship to dependent variable, NICE (Final Score). Four independent quantitative variables and one qualitative were statistically significant; NICE index classified adequately 92% of patients included in the study regarding presence or absence of PLCE risk. Nagelkerke coefficient was estimated on 74,4%.

Conclusions

Cummulative risk index NICE is a novel diagnostic test to evaluate lasik refractive surgery candidates to prevent secondary corneal ectasia.

MeSH Terms

Excimer laser, in-situ keratomileusis, ectasia, myopia, corneal topography, logistic regression, sensitivity AND specificity, area under ROC curve

1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La ectasia corneal post-lasik (ECPL) es una complicación devastadora en pacientes miopes sometidos a cirugía corneal refractiva con excimer láser para la corrección de miopía y astigmatismo. De la adecuada evaluación preoperatoria con tomografía corneal por elevación (Pentacam HR – Oculus, Wetzlar Alemania) se podrán elegir correctamente los buenos candidatos con el fin de evitar este desenlace adverso.

La ECPL se caracteriza por la aparición progresiva de miopía y astigmatismo, pérdida de la agudeza visual no corregida y disminución de la mejor agudeza visual corregida con anteojos después que un paciente ha sido operado sin presentar complicaciones intraoperatorias(1); es una entidad infrecuente, con una incidencia variable reportada en diferentes estudios que oscila entre 1:2500 y 1:4000(2) pacientes operados y con una prevalencia estimada entre 0,02 y 0,6% para la corrección de miopía y astigmatismo con técnica de lasik(3).

Hasta en un 50% de los casos de ECPL, puede estar asociada a la falla en el diagnóstico de queratocono subclínico preoperatorio(2)(4). Por lo tanto, la adecuada evaluación de los candidatos a cirugía refractiva lasik(5) y específicamente de sus condiciones biomecánicas corneales, determinará el buen desenlace de estos pacientes a través del tiempo.

En los últimos años se ha observado un aumento de pacientes con ECPL y ante la ausencia de una herramienta diagnóstica que evalúe las características biomecánicas corneales de forma global y basada en tomografía por elevación con imágenes de Scheimpflug, se propone un índice acumulativo para evaluar el riesgo en candidatos a cirugía refractiva

con excimer láser y técnica de lasik, buscando encontrar una herramienta diagnóstica válida y precisa en el tamizaje de pacientes miopes con o sin astigmatismo.

El sistema Pentacam HR, tomografía de elevación basado en imágenes de Scheimpflug es una herramienta diagnóstica que permite valorar las condiciones biomecánicas corneales preoperatorias con el fin de elegir a los candidatos ideales al procedimiento quirúrgico de lasik. Existen múltiples variables tomográficas y variables clínicas que intervienen en el resultado final de los pacientes operados de miopía con técnica de lasik (laser in-situ keratomileusis); por lo tanto, es necesario construir un índice acumulativo de riesgo basado en variables evaluadas por el sistema Pentacam HR (Oculus, Wetzlar Alemania) para evaluar de forma integral pacientes miopes con o sin astigmatismo y evitar la ECPL; de esta manera, se podrá lograr además del éxito refractivo quirúrgico, un resultado estable en el tiempo que favorezca la calidad de vida de estos pacientes.

El sistema Pentacam HR es la herramienta diagnóstica en cirugía refractiva más frecuentemente usada en Colombia y Latinoamérica(6) siendo infrecuente el uso de otras tecnologías como son el sistema Orbscan (Bausch & Lomb Rochester USA) y Galilei (Ziemer Ophthalmic Systems AG - Port, Switzerland). Hasta el momento no se encuentra disponible un índice acumulativo de riesgo en ectasia post-lasik basado en la tecnología Pentacam HR; previos intentos han sido realizados con sistemas de topografía de elevación Orbscan, como son el índice de Tabbara(7) y más recientemente el de Randleman(8) los cuales han tenido muchos cuestionamientos con relación a su validez y precisión.

1.2 JUSTIFICACIÓN DE LA PROPUESTA

La cirugía corneal refractiva es una técnica quirúrgica que debe ser realizada por oftalmólogos supra-especialistas en cirugía de córnea (fellowship en Córnea y Enfermedades Externas), quienes debido a su entrenamiento poseen un vasto conocimiento en la evaluación pre-operatoria de pacientes candidatos a cirugía refractiva con éxcimer láser como son técnicas de evaluación corneal por topografía de reflexión, de elevación y sistemas de tomografía corneal. Así, estos supra-especialistas están en capacidad de realizar con seguridad procedimientos quirúrgicos corneales avanzados como trasplantes corneales lamelares profundos, penetrantes y las diferentes técnicas refractivas como la cirugía lasik para corrección de los diferentes defectos refractivos. Una gran proporción de oftalmólogos generales no especialistas en cirugía corneal realizan también este procedimiento con falencias en la evaluación integral de la córnea especialmente con técnicas tomográficas corneales basadas en sistemas de elevación, quienes no tienen las herramientas suficientes para elegir los candidatos adecuados para lasik y especialmente aquellos en el rango limítrofe con alto riesgo de presentación de complicaciones como la ectasia corneal post-lasik.

Por esta razón, se propone el desarrollo de un índice acumulativo de riesgo basado en imágenes de Scheimpflug (Pentacam HR, Oculus Wetzlar Alemania) de fácil interpretación que incluye cinco variables cuantitativas que informan adecuadamente del estado biomecánico corneal y que con un score o puntaje final permitirá tanto a cirujanos refractivos como aquellos no expertos, de una manera rápida y de fácil interpretación, medir el riesgo de estos sujetos a presentar ectasia corneal post-lasik y facilitando la toma de decisiones de manera más segura y efectiva en beneficio de la salud visual de los pacientes.

La ectasia corneal post-lasik es una entidad devastadora para el paciente y para el oftalmólogo debido a que es una condición progresiva(1) de carácter bilateral en la mayoría de los casos y que requiere que dichos pacientes operados (para dejar sus anteojos o lentes de contacto) vuelvan a utilizar un dispositivo óptico (gafas y lentes de contacto blandos o rígidos gas permeables), para lo cual se operaron y en una proporción importante de ellos ser tratados con uno o varios procedimientos quirúrgicos que incluyen la implantación de segmentos intracorneanos, el uso del entrecruzamiento de colágeno (cross-linking corneal) y en casos extremos, trasplante corneal parcial (queratoplastia laminar profunda – DALK) o total (queratoplastia penetrante) con todos los riesgos a largo plazo conocidos como el rechazo del tejido donante, infección intraocular, inducción de defectos refractivos irregulares, glaucoma o pérdida final de la visión(9).

Con la adecuada evaluación tomográfica de la córnea se podrán elegir adecuadamente los buenos candidatos a cirugía lasik evitando complicaciones serias que afectan la calidad de vida de los pacientes y aumentan el gasto médico en un procedimiento electivo y de bajo riesgo realizado por especialistas expertos.

1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En pacientes adultos miopes con o sin astigmatismo y deseo de cirugía refractiva, es el índice acumulativo de riesgo (NICE) una herramienta diagnóstica válida y precisa en la evaluación en pre-operatoria del riesgo de ECPL para cirugía corneal refractiva lasik?

2 MARCO TEÓRICO

2.1 Queratomileusis In-situ Asistida con Excimer Láser

La corrección refractiva con éxcimer láser es una técnica quirúrgica mundialmente aceptada para la corrección de los defectos refractivos como son miopía, hipermetropía, astigmatismo y combinaciones. Se estima que en los Estados Unidos de América se realizan alrededor de 700.000 procedimientos al año(10). El lasik es la técnica quirúrgica refractiva asistida con éxcimer láser más utilizada a nivel mundial(11) comparada con las técnicas refractivas superficiales como la queratectomía fotorefractiva (PRK) y la queratectomía sub-epitelial asistida por láser (lasek)(12). Esta técnica laminar está basada en la ley de espesores enunciada por el Profesor José Ignacio Barraquer hacia 1948(13) consiste en construir un flap corneal de 100 a 130 micras de espesor corneal con la ayuda de un microquerátomo o el láser de femtosegundo seguido de una ablación por el éxcimer láser y guiada por computador con el fin de remover una cantidad de estroma corneal proporcional a la magnitud del defecto refractivo (a mayor defecto refractivo, mayor remoción de tejido estromal corneal) y de esta manera cambiar la curvatura anterior de la córnea mejorando la precisión y nitidez de las imágenes al caer exactamente en la mácula(14).

Las ventajas de la técnica lasik sobre otras técnicas refractivas superficiales se deben a la ausencia de cicatrización superficial evitando la opacificación corneal, la rehabilitación visual temprana y la ausencia de dolor postoperatorio, condiciones por las cuales ha sido aceptada rápidamente por los cirujanos refractivos en el tratamiento de la miopía leve a moderada. De la misma manera, la cirugía refractiva con éxcimer láser se considera un procedimiento quirúrgico efectivo, seguro y reproducible, que ha demostrado resultados estables en el tiempo mientras las condiciones biomecánicas corneales previas de los candidatos a este tipo de tratamiento sean

favorables. Dichas condiciones son evaluadas previamente con sistemas computarizados de topografía corneal basados en elevación o en imágenes de Scheimpflug con el fin de elegir candidatos adecuados para asegurar resultados máximos en términos de cantidad y calidad visual.

2.2 Topografía Corneal Computarizada

La evaluación integral de la córnea para detectar anomalías corneales tempranas e identificar candidatos susceptibles a desarrollar ectasia corneal post-lasik es el objetivo fundamental en el procedimiento de tamizaje de miopes interesados en la corrección de su defecto refractivo. En décadas pasadas, la evaluación corneal estuvo limitada a sistema de topografía corneal de reflexión o de cara anterior donde los criterios clásicos de Rabinowitz(15) eran considerados la pieza fundamental en la selección de pacientes a cirugía de lasik. Diferentes publicaciones (16)(17) han demostrado que la aparición inicial y casi sub-clínica de queratocono, entidad considerada contraindicación clínica absoluta en cirugía refractiva, aparece inicialmente en la superficie posterior de la córnea y que pasaba desapercibida en muchas ocasiones con la utilización de sistemas de reflexión como el sistema EyeSys o Tomey. Los estudios de Klyce y Maeda han demostrado que la topografía corneal computarizada es una herramienta diagnóstica fundamental en el tamizaje de pacientes a cirugía corneal refractiva láser debido a su exactitud y precisión diagnóstica con una sensibilidad y especificidad del 87 y 92% respectivamente en relación al diagnóstico de queratocono (18). De la misma manera Rabinowitz y cols demostraron que la topografía corneal tiene una tasa de falsos positivos tan sólo del 0,5% y de falsos negativos del 2,5% con relación al mismo diagnóstico(19).

Diferentes autores consideran que debido al alto nivel de sensibilidad diagnóstica conseguido con sistemas de tomografía corneal como el

Pentacam HR (Oculus Wetzlar, Germany) que combina una evaluación corneal por sistema de elevación además de un análisis integral de los espesores corneales en 3D, podríamos evaluar todos los factores corneales que influyen en un buen resultado en cirugía refractiva. Existen otros factores inherentes a cada paciente ya previamente estudiados por Randleman y cols(3) como el defecto refractivo a tratar y su relación con el espesor corneal central además del número de retoques o re-tratamientos; estos factores han permitido desarrollar puntajes de evaluación del riesgo en cirugía refractiva con resultados variables en términos de validez y precisión (2)(9)(20).

En el pasado, el método de tamizaje de pacientes a cirugía corneal refractiva con excimer láser se ha basado en la medición del espesor corneal central por ultrasonido y videoqueratoscopia computarizada basada en anillos de plácido (topografía de reflexión o de cara anterior); además, del diagnóstico y graduación del queratocono basado en estos criterios y en la clasificación de Amsler-Krumeich(21). La cirugía refractiva moderna exige una evaluación más integral y global del tejido corneal donde no es suficiente una medida de espesor corneal central debido a que no es representativa de toda la córnea y que además no corresponde a la zona más delgada de la misma. De la misma manera, la evaluación topográfica convencional por el método de reflexión o de cara anterior solamente evalúa el 50-60% de la superficie corneal anterior y no da información con relación a la córnea periférica y a la cara posterior de la misma. Nuevas tecnología basadas en imágenes de Scheimpflug como el sistema Pentacam HR (Oculus, Wetzlar Germany) aparecidas posteriormente nos permite medir la superficie anterior y posterior corneal, crear mapas de espesor corneal y obtener una observación corneal mayor que la ofrecida por los sistemas convencionales de videoqueratografía o topografía corneal computarizada. Otra de las ventajas obtenidas con esta tecnología es la capacidad de obtener una medición de todo el espesor

corneal y no solamente una medición puntual en el centro corneal como se ha realizado desde hace muchos años con los métodos ultrasónicos.

La tomografía corneal basada en imágenes de Scheimpflug (Pentacam HR; Oculus Wetzlar, Alemania) nos permite crear un mapa paquimétrico total de la córnea del centro a la periferia y conocer la tasa de progresión de la misma como parámetro de normalidad en aquellos pacientes que van a ser candidatos a cirugía refractiva láser; en general, se sabe que cambios del súbitos del espesor corneal del centro a la periferia, pueden ser signos tempranos de ectasia corneal(19). Otro de los grandes beneficios del sistema Pentacam es la posibilidad de evaluar la superficie posterior de la córnea, que aunque tiene un efecto mínimo en el poder corneal total, es un indicador temprano de la ectasia corneal cuando se invcurva acompañada de cambios súbitos en la progresión del espesor corneal del centro a la periferia. Además de estas ventajas, recientemente se ha desarrollado el módulo de tamizaje refractivo global conocido como módulo de Belin-Ambrosio, el cual, incluye nueve parámetros tomográficos en una sola herramienta diagnóstica que incluye elevación anterior en el punto más delgado de la córnea, elevación posterior en el punto más delgado, cambio en la elevación anterior, cambio en la elevación posterior, espesor corneal en el punto más delgado, localización del punto más delgado, progresión paquimétrica, espesor relativo de Ambrosio y la curvatura corneal máxima (K_{max})(6). Este módulo evalúa cada parámetro y lo reporta en términos de desviación estándar además de reportar una lectura global basada en análisis de regresión para maximizar las diferencias entre una córnea normal de aquellas con queratocono.

Este análisis integral de la superficie corneal anterior y posterior sumado a un mapa paquimétrico total nos permite un análisis global de los pacientes que van a ser sometidos a cirugía corneal refractiva con éxcimer láser

identificando de una manera más adecuado aquellos pacientes susceptibles de presentar ectasia corneal post-lasik(19).

El módulo de Belin-Ambrosio, es un avance de la tomografía corneal por elevación del sistema Pentacam HR que combina la evaluación corneal en términos de elevación y paquimetría (espesores) permitiendo un aumento en la capacidad diagnóstica de anormalidades corneales; herramienta diagnóstica que aumentó la sensibilidad y especificidad en el tamizaje de pacientes a cirugía refractiva lasik. Los mapas convencionales del Pentacam HR comparan los datos encontrados de un sujeto evaluado con un estándar de referencia conocido como la esfera de mejor adaptación (BFS – best fit sphere); este abordaje hace muy difícil diferenciar el sujeto normal y anormal. Generalmente la elección automática por parte del equipo del BFS se basa en la evaluación de la zona más anormal de la córnea y lo compara con un patrón (BFS estándar) lo que disminuyan las diferencias y en algunos casos puede no detectar anormalidad. Por el contrario, el módulo de Belin-Ambrosio subtrae la zona más elevada (zona de 4 mm centrada en el punto más delgado corneal o zona de exclusión) y elige una BFS mejorada o aumentada que evalúa 9 mm de la córnea central permitiendo resaltar las diferencias de la córnea evaluada con el patrón y por lo tanto, casos iniciales o leves de queratocono serán identificados de una forma más clara y precisa(6).

2.3 Ectasia Corneal Post-Lasik

La ectasia corneal post-lasik (ECPL) es una complicación grave y devastadora consistente en adelgazamiento corneal y reaparición del defecto refractivo miópico con astigmatismo irregular en forma progresiva que se evidencia clínicamente por la presencia de disminución de la agudeza visual no corregida y pérdida de la agudeza visual mejor corregida con anteojos. Descrita en 1998 por Seiler y cols(1), se considera hoy en día una entidad

infrecuente y completamente prevenible con el uso de los sistemas de tomografía corneal por elevación donde la evaluación exhaustiva y precisa de diferentes variables corneales basadas en elevación nos facilitan la elección de candidatos a cirugía refractiva corneal con éxcimer láser.

Diferentes variables hoy en día pueden ser evaluadas adecuadamente con esta tecnología como son la magnitud y localización de los dos meridianos principales de la córnea, la existencia o no de astigmatismo oblicuo y su magnitud, la elevación de la superficie anterior y posterior comparada contra un patrón de normalidad, el espesor corneal y el grado de asimetría corneal, todos ellos factores importantes en la evolución postoperatoria de estos pacientes. Diferentes publicaciones han demostrado que la aparición inicial y casi sub-clínica de queratocono(16), entidad considerada contraindicación clínica absoluta en cirugía refractiva, aparece inicialmente en la superficie posterior de la córnea y que pasaba desapercibida en muchas ocasiones con la utilización de sistemas de reflexión como el sistema EyeSys o Tomey; de la misma manera en algunos pacientes con ECPL no se ha podido encontrar ningún factor de riesgo para este desenlace adverso.

Índices acumulativos de riesgo o sistemas de puntajes que involucran diferentes variables corneales evaluadas con sistemas de topografía corneal computarizada han sido previamente propuestos con el fin de evaluar de una forma más adecuada candidatos a cirugía refractiva láser y de esta forma evitar la ectasia corneal post-lasik como es la escala de Tabbara(7) y el sistema de puntaje de riesgo en ectasia de Randleman (Ectasia Risk Score System)(8), que incluyen variables corneales tomadas con el sistema Orbscan y variables intraoperatorias que sólo permitiría medir el riesgo en el momento de la cirugía reduciendo la facilidad de aplicación como instrumento de tamizaje antes del procedimiento quirúrgico. Recientemente, Saad y Gatinel(22) han propuesto otra herramienta diagnóstica basada en la misma

tecnología y conocido como SCORE para la detección temprana de queratocono o córneas susceptibles de ectasia, donde un sistema de inteligencia artificial basado en análisis lineal de múltiples índices topográficos cuantitativos se sugieren córneas sospechosas con valores mayores a cero y aquellas normales con valores del SCORE menores a cero(16)(17)(22).

Sin embargo, en diferentes publicaciones se ha cuestionado el desempeño de estas nuevas pruebas diagnósticas y en vista que en nuestro medio utilizamos una tecnología diferente para evaluar las condiciones biomecánicas de la córnea de los candidatos a cirugía refractiva, se propone la construcción de un nuevo índice acumulativo de riesgo (NICE) basado en cuatro variables cuantitativas derivadas del mapa refractive o mapa estándar del sistema Pentacam HR con el fin de obtener una herramienta diagnóstica más sensible y específica en la evaluación de nuestros pacientes previo a cirugía corneal refractiva con éxcimer láser y técnica de lasik(4). Una de las pruebas diagnósticas más utilizadas para tamizaje de pacientes candidatos a cirugía refractiva lasik es el módulo de Belin-Ambrosio (BAD) del sistema Pentacam HR, cuyo rendimiento como prueba diagnóstica demuestra características operativas casi ideales (sensibilidad de 92.1%, especificidad 87%)(23) aunque en la práctica clínica en algunas ocasiones observamos subestimación del riesgo de ECPL.

	I	II	III
K2	<45	45-47	<47
PAQUI	<520	500-520	<500
EP	15 o <	16-17	>17
I-S	<1	1-1,4	>1,4
NICE	4	8	12

El sistema Pentacam HR se usa actualmente como examen de rutina en la evaluación corneal previa a cirugía refractiva en la gran mayoría de centros de cirugía refractiva en Colombia y Latinoamérica. El mapa refractive genera una gran cantidad de variables (>10) que difícilmente son interpretadas adecuadamente por los oftalmólogos creando dificultades en la decisión con relación al procedimiento quirúrgico y el posible riesgo de ECPL. El módulo de Belin-Ambrosio, mapa generado en la misma evaluación, resume la información generada por las diferentes variables y genera un mapa a color que clasifica el nivel de riesgo del sujeto evaluado en un código de color de fácil interpretación para cirujanos no expertos (verde: riesgo bajo, amarillo: riesgo moderado, rojo: riesgo alto). Según Ambrósio y cols., esta herramienta diagnóstica tiene una sensibilidad del 92,1%, especificidad del 87% con un área bajo la curva ROC de 93,1% (IC 95% 0,895 – 0,957)(23).

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

Hipótesis nula: Las características operativas del índice acumulativo de riesgo NICE son iguales a las del módulo Belin-Ambrosio (estándar de referencia)

Hipótesis alterna: Las características operativas del índice acumulativo de riesgo NICE son diferentes a las del módulo Belin-Ambrosio.

3.2 Objetivo General

Determinar las características operativas del índice acumulativo de riesgo (NICE) como prueba diagnóstica en la evaluación de pacientes candidatos a cirugía de miopía y/o astigmatismo con técnica de lasik con el propósito de contribuir a la prevención de la ectasia corneal secundaria.

3.3 Objetivos Específicos

1. Establecer las características operativas del índice acumulativo de riesgo NICE (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva y negativa, área bajo ROC para variables independientes y dependiente; además, del punto de corte ideal para el índice NICE).
2. Comparar el puntaje total de riesgo de ectasia corneal post-lasik de los sujetos de estudio con el índice propuesto (NICE) y el estándar de referencia (Belin-Ambrosio).

3. Determinar el comportamiento de las variables del índice acumulativo de riesgo NICE que más influyen en la predicción del riesgo de ectasia corneal post-lasik
4. Proponer un índice acumulado de riesgo para prevenir ectasia corneal post-lasik para ser utilizado por cirujanos no expertos en cirugía corneal y de fácil uso, que les permita elegir de forma precisa los candidatos ideales a cirugía corneal refractiva lasik en pacientes miopes con o sin astigmatismo.

4 METODOLOGÍA

4.1 Enfoque metodológico de la investigación

Se llevó a cabo un estudio con enfoque cuantitativo en el cual se realizaron análisis estadísticos en la muestra estudiada en términos de distribución de frecuencias de las distintas variables incluidas en el estudio con análisis bi variado, la construcción y aplicación de un modelo de regresión logística binaria. Se estimaron las características operativas del **índice NICE** como prueba diagnóstica para el tamizaje de pacientes candidatos a cirugía refractiva lasik para miopía con o sin astigmatismo.

4.2 Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional analítico, de corte transversal aplicado a la validación de pruebas diagnósticas

4.3 Población y muestra

4.3.1 Población de referencia

Se considera como población de referencia a los pacientes miopes con o sin astigmatismo, hombres y mujeres mayores de 18 años, evaluados con el Pentacam HR tanto en Colombia como en otros lugares fuera de ella.

4.3.2. Población de estudio

Se considera como tal a todos aquellos pacientes miopes con o sin astigmatismo, hombres y mujeres mayores de 18 años, evaluados con el Pentacam HR del Instituto de Córnea (Bogotá Colombia) en el periodo comprendido entre Enero del 2014 a Enero del 2016 como estrategia de tamizaje para cirugía corneal refractiva lasik.

Criterios de inclusión

- a. Pacientes miopes con o sin astigmatismo interesados en cirugía corneal refractiva lasik
- b. Máximo miopía hasta 6 dioptrías y astigmatismo hasta 2 dioptrías
- c. Defecto refractivo monocular o bilateral
- d. Edad mayor de 18 años
- e. Ambos sexos

Criterios de exclusión

- a. Cirugía corneal previa
- b. Diagnóstico de síndrome de ojo seco moderado a severo
- c. Diagnóstico de enfermedad autoinmune

4.3.3 Diseño muestral

La decisión sobre el cálculo de tamaño de muestra para el estudio, se llevó a cabo con base en la de revisión de la literatura relacionada a diseño muestral para estudios de pruebas diagnósticas, seleccionando como el más adecuado, el artículo de Carley S y Jones SR(24) a partir del mismo se utilizó su fórmula y nomograma original para diseño muestral en estudio, por ser el mejor para su aplicación en una investigación sobre pruebas diagnósticas, la fórmula aplicada tiene en cuenta factores como: el poder, el nivel de certeza y la prevalencia de la enfermedad. Se sabe que la ectasia corneal post-lasik tiene una prevalencia entre 0,02 y 0,6%(7) y que clínicamente es mucho más importante elegir a aquellos sujetos verdaderamente sanos o con ausencia de queratocono para esta cirugía (verdaderos negativos), se consideró la especificidad como la característica operativa que define más adecuadamente este escenario clínico.

**FÓRMULA PARA CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA
SEGÚN ESPECIFICIDAD**

(Jones SR, Carley S, Harrison M)

$$n(Sp) = TN + FP / 1 - Sp$$

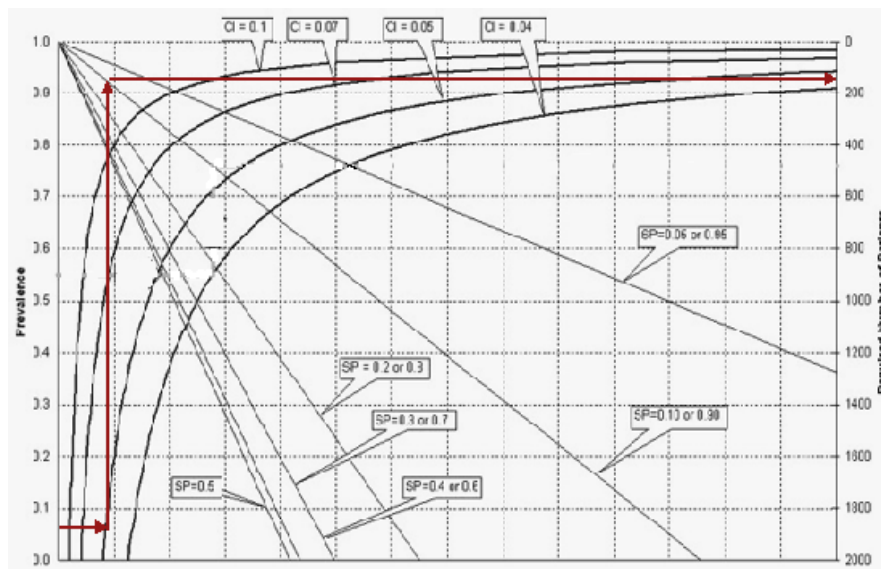
$$\begin{aligned} FP + VN &= Z_{\alpha/2}^2 * (Sp (1-Sp)) / W^2 \\ &= (1,96)^2 * (0,90 (1-0,90)) / (0,05)^2 \\ &= 3,842 * (0,90 (0,10)) / 0,0025 \\ &= 3,842 * 0,09 / 0,0025 \\ &= 3,842 * 36 \end{aligned}$$

$$TN + FP = 138,31 \text{ o } 138$$

$$\begin{aligned} n(Sp) &= TN + FP / (1 - P) \\ &= TN + FP / (1 - 0,6\%) \\ &= 138 / (1 - 0,006) \\ &= 138 / 0,994 \end{aligned}$$

$$n(Sp) = 138,83 \text{ o } 139$$

APLICACIÓN DEL NOMOGRAMA DE CARLEY



Jones SR, Carley S, Harrison M. (25)

De acuerdo a la metodología propuesta se incluyeron tomografías corneales de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión para el estudio, se utilizó la base de datos del Pentacam HR del Instituto de Córnea en el periodo comprendido entre Enero 1 del 2014 y Enero 1 del 2016 encontrándose un total de 1122 pacientes evaluados por diferentes diagnósticos como queratocono, antecedente de cirugía de implante de segmentos intracorneanos, queratoplastias laminares o penetrantes (trasplante corneal), antecedente de cirugía refractiva con excimer láser con técnica de lasik o lasek, cirugía refractiva incisional (queratotomía radial) y aquellos en tamizaje para cirugía refractiva con excimer láser.

Se depuró la base de datos dejando solamente aquellos pacientes interesados en cirugía refractiva que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión del estudio obteniéndose un total de 361 ojos. Se conformó una

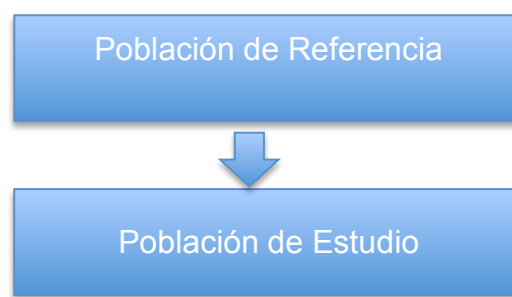
lista de donde inicialmente se seleccionó **un tamaño de muestra mínimo de 139 ojos**, de acuerdo al diseño muestral sugerido por Jones, Carley y Harrison(24) para estudios de pruebas diagnósticas. Los criterios utilizados para el cálculo muestral del test propuesto NICE fue una especificidad esperada del 90%, un nivel de confianza del 95% y prevalencia de la ECPL del 0,6%. Se calculó una proporción de pérdidas del 20% para un total cercano a 170 ojos.

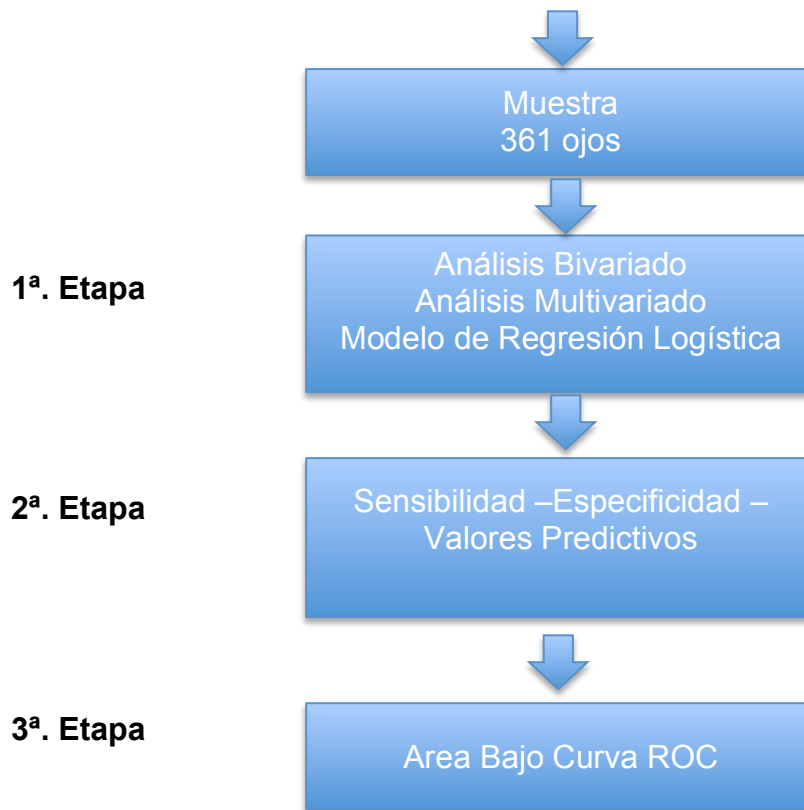
Utilizando el software Epidat 4.1 se seleccionaron mediante muestreo aleatorio simple de la lista previamente conformada con la base de datos del Pentacam HR, 170 ojos, los cuales fueron evaluados inicialmente. Con el objetivo de aumentar el poder y la precisión del estudio, el análisis final se llevó a cabo con una muestra de mayor tamaño que incluyó un total de 361 ojos.

A cada uno de los ojos incluidos en el estudio se les aplicó en forma cegada el test propuesto (NICE) y el estándar de referencia (test de Belin-Ambrosio), el cual es realizado de forma automática por el Pentacam HR.

A continuación se presenta el diagrama de la metodología:

DIAGRAMA DE LA METODOLOGIA





4.4 Técnicas de recolección de información

4.4.1 Fuentes de información

Previo carta de autorización del Instituto de Córnea (Bogotá, Colombia) se revisó la base de datos del Pentacam HR evaluándose los resultados de la tomografía de los pacientes evaluados en el periodo comprendido entre enero 1 del 2014 y enero 1 del 2016 dentro del proceso de screening o tamizaje para cirugía refractiva lasik para miopía con o sin astigmatismo. La fuente de información utilizada es primaria.

4.4.2 Instrumento de recolección de la información

Se utilizó un formato de Microsoft Excel 2011 para Mac versión 14.6.0 con el fin de recolectar toda la información de los sujetos incluidos en el estudio

exportando la información a un archivo plano desde el computador del Pentacam HR. Este formato incluyó inicialmente las cinco variables (independientes) elegidas del mapa refractive del equipo y de forma automática (forma estandarizada en la elección de la esfera de mejor adaptación, best fit sphere (BFS) calculándose posteriormente el puntaje total obtenido para cada ojo evaluado (variable dependiente) de forma manual por el investigador principal. El resultado del estándar de referencia, módulo de Belin-Ambrosio, tanto para la cara anterior como para la posterior es calculado de forma automática por el equipo Pentacam HR, el cual es presentado en código de colores (verde, amarillo y rojo).

4.5 Proceso de obtención de la información

La información recolectada fue obtenida previa depuración de la base de datos del Pentacam HR, Instituto de Córnea, Bogotá - Colombia (PIN) creando una lista de sujetos quienes acudieron a la institución en el periodo comprendido entre Enero 2014 y Enero 2016 para ser evaluados como posibles candidatos a cirugía refractiva lasik. De dicha lista de 361 ojos, se realizó un muestreo aleatorio simple que dio como resultado una muestra de 170 ojos a los cuales se les aplicó el índice propuesto NICE (4 variables independientes para un puntaje total de riesgo de ectasia corneal) evaluándose además el puntaje del estándar de referencia, procedimiento realizado de forma automática por el Pentacam HR, evidenciándose una evaluación ciega. Posteriormente y con el objetivo de mejorar la precisión del estudio, se decidió evaluar una muestra final de 361 ojos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión del estudio.

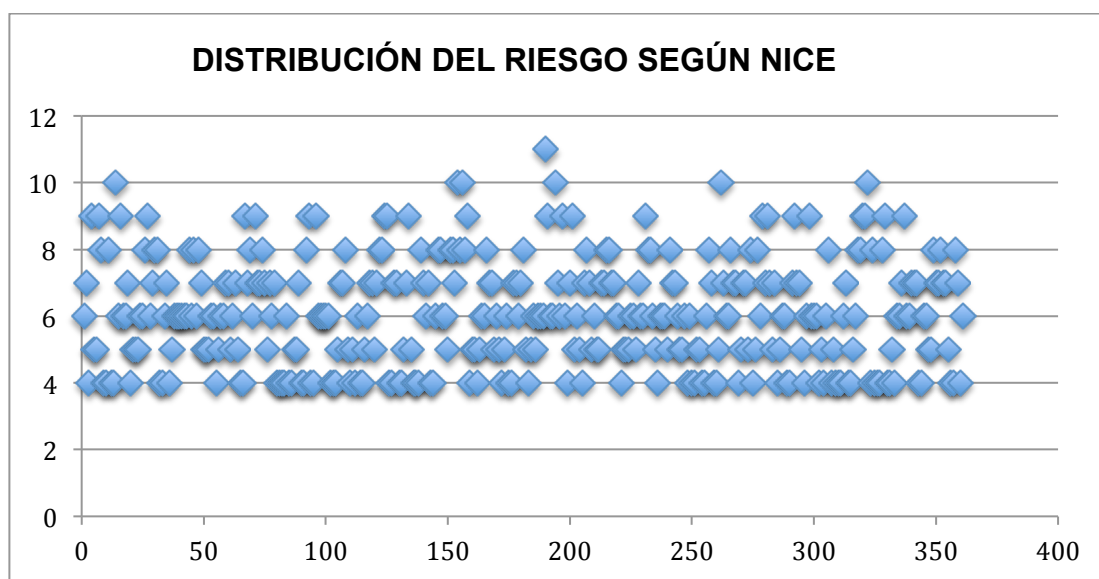
4.5.1 Prueba piloto

Se realizó una prueba piloto con una muestra de 120 ojos evaluados a los cuales se les aplicó el índice NICE y el estándar de referencia (Belin-Ambrosio) con el fin de hacer un análisis interino del desempeño de la

prueba a evaluar con relación al estándar de referencia. Se realizó un cálculo inicial del área bajo la curva ROC con el propósito de conocer la exactitud diagnóstica de la prueba propuesta.

4.5.2 Control de errores y sesgos

Con relación al control de errores y sesgos es pertinente recordar que uno de los errores sistemáticos más frecuentemente encontrados en el diseño de pruebas diagnósticas es el **sesgo de espectro de enfermedad**. Su control se logró evaluando un espectro de pacientes con diferentes niveles de riesgo de ectasia de acuerdo a las cuatro variables propuestas por el índice NICE (con y sin riesgo) para de esta forma comprobar el desempeño diagnóstico del índice propuesto NICE basado en sus características operativas en una muestra de a candidatos a cirugía corneal refractiva lasik.



4.5.3 Técnicas de procesamiento y análisis de información

El procesamiento de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 23.0® y Epidat 3.1.

Se realizó el análisis univariado con el fin de describir las frecuencias de las variables estudiadas en términos de medidas de tendencia central (cuantitativas) y su correspondiente de dispersión y proporciones para variables cualitativas. Se determinó el tipo de distribución de los datos (normal o no-normal) en las variables cuantitativas y la correlación entre ellas estimándose la magnitud, dirección y el nivel de significancia estadística (Pearson o Spearman). De la misma manera, se descartó la presencia de colinealidad tomándose como valor del coeficiente de correlación (R) mayor a 0,7.

Se construyó el índice acumulativo de riesgo NICE basado en la experiencia personal del autor y la revisión bibliográfica incluyéndose inicialmente las variables: curvatura mayor corneal (**K2**), presencia y magnitud del astigmatismo oblicuo (**AO**), elevación posterior corneal (**EP**), espesor corneal central (PAQUI) y el índice de asimetría corneal Inferior-Superior (**I-S**). Resultados del análisis inicial realizados en la prueba piloto demostraron niveles de significancia estadística adecuados para todas las variables independientes excepto para la variable astigmatismo oblicuo (AO). Se construyó el modelo de regresión logística final con cuatro variables: curvatura mayor corneal (K2), elevación corneal posterior (EP), espesor corneal central (EC) e índice de asimetría corneal Inferior – Superior (I-S), con el fin de determinar la presencia o ausencia de riesgo de ectasia corneal post-lasik basados en las cuatro variables estadísticamente significativas.

Con el fin de estimar el área bajo la curva ROC y poder determinar la exactitud diagnóstica del índice NICE y de cada una de las variables independientes, se definió la variable dependiente cualitativa categórica **RIESGO FINAL** (puntaje total de riesgo de ectasia) asumiéndose dos grupos de riesgo para ectasia corneal post-lasik: Sin riesgo (con puntaje final de 4 puntos) y con riesgo (4 a 12 puntos). Se calculó el rendimiento del índice NICE como prueba diagnósticas en términos de sensibilidad, especificidad,

valores predictivos y razones de verosimilitud a partir de una tabla de contingencia de 2 x 2 comparándose el test propuesto y el estándar de referencia para la población estudiada (NICE vs Belin-Ambrosio); además, se eligieron los puntos de corte de mejor desempeño tanto para la variable dependiente NICE, como para cada una de las independientes teniendo en cuenta principalmente en rendimiento en término de especificidad.

4.6 Plan de análisis

4.6.1 Cuadro de variables

VARIABLE	NOMBRE	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	TIPO RELACIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Curvatura Corneal	K2	Cuantitativa Continua	Razón	Independiente	Dioptrías
Astigmatismo Oblicuo	AO	Cuantitativa Continua	Razón	Independiente	Dioptrías
Espesor Corneal Central	PAQUI	Cuantitativa Continua	Razón	Independiente	Micras
Elevación Posterior	EP	Cuantitativa Discreta	Intervalo	Independiente	Micras
Índice I-S	I-S	Cuantitativa Continua	Razón	Independiente	Dioptrías
Riesgo Final	NICEdic	Cualitativa	Ordinal	Dependiente Categórica	0: Sin riesgo 1: Con riesgo

4.6.2 Descripción de las variables

Curvatura Corneal: es la medida del meridiano corneal más curvo, medido en dioptrías.

Astigmatismo Oblicuo: es la presencia de una diferencia de poder entre el meridiano más plano y el más curvo de la córnea cuando su eje se encuentra entre 30 y 60 grados, medido en dioptrías.

Paquimetría Central: es la medida del espesor corneal central en micras.

Elevación Corneal Posterior: es la medida de la elevación de la cara posterior corneal usando la esfera de mejor adaptación (BFS), medido en micras.

Índice I-S: es el resultado substracción entre el poder de la hemicórnea inferior y la hemicórnea superior en la zona óptica de 3 mm, medida en dioptrías.

NICE (Puntaje Final): es el puntaje final de la sumatoria de los valores encontrados de las variables del índice acumulativo de riesgo de acuerdo a cada casilla, el cual representa el riesgo de ectasia post-lasik: sin riesgo (NICE=5 puntos) o con riesgo (NICE > 5 puntos).

4.6.3 Análisis univariado

El análisis univariado se realizó utilizando medidas de tendencia central y de dispersión (DS y RIC) para las variables cuantitativas además de histogramas con polígono de frecuencias para hacer más fácil la interpretación de los resultados. Las variables cualitativas se evaluaron como proporciones.

4.6.4 Análisis bivariado

Con el fin de realizar el análisis bivariado, inicialmente se definió el tipo de distribución de los datos usando la prueba de Kolmogorov-Smirnov para muestras mayores a 50 sujetos (en nuestro caso ojos analizados) y de acuerdo a este resultado el test de correlación de Spearman para identificar presencia de colinealidad entre variables cuantitativas y su correspondiente nivel de significancia. Se estimaron las medidas de sensibilidad, especificidad y valores predictivos con sus Intervalos de Confianza

4.6.5 Análisis multivariado

Con el fin de explicar el efecto de las variables independientes (cuantitativas) en la dependiente (cualitativa categórica), se construyó un modelo de regresión logística binaria. Además, se estimó la exactitud diagnóstica de la prueba, índice acumulativo de riesgo NICE, calculándose el área bajo la curva ROC de la variable dependiente (NICE, puntaje total) y de cada una de las variables independientes para determinar el efecto de cada una de ellas como test diagnóstico individual y su peso con relación al modelo final construido. Se estimaron las características operativas del índice NICE en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud; además, del punto de corte de mejor rendimiento según el programa SPSS 23®, teniendo como característica ideal en el estudio, la especificidad.

4.7 Plan de divulgación de los resultados

Los resultados del estudio serán publicados en revistas arbitradas en el área de cirugía refractiva: Journal of Cataract and Refractive Surgery, Journal of Refractive Surgery, Asia Pacific Journal of Ophthalmology, Archives of Ophthalmology, Ophthalmology, The Panamerican Journal of Ophthalmology (Vision Pan-America), Ophthalmic Lasers and Surgery, European Journal of Ophthalmology, Journal of Emmetropia

5 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo se considera como investigación sin riesgo de acuerdo a la Declaración de Helsinki, debido a que no se realizó ninguna intervención en los sujetos de estudio.

Se trata de un estudio observacional analítico, de corte transversal con diseño de pruebas diagnósticas, donde se analizó la información tomada de la base de datos del Pentacam HR, resultado de tomografías corneales por elevación realizadas en el Instituto de Córnea, Bogotá Colombia. Se obtuvo la autorización pertinente para la revisión de dicha base de datos de acuerdo a las normas establecidas actualmente asegurando la confidencialidad de la información consignada en los diferentes estudios y manteniendo la privacidad de los pacientes previamente evaluados.

6 RESULTADOS

Análisis descriptivo

Se analizaron los datos de una muestra final de 361 ojos, sobrepasando el tamaño mínimo estimado, provenientes de mujeres en un 59,3 % con una edad mediana en toda muestra de 30 años (RIC 11,0). Se analizaron las variables independientes del índice acumulativo NICE para conocer las medidas de tendencia central y de dispersión (Tabla 1).

Tabla 1. **Distribución de Frecuencias y Medidas Tendencia Central**

	EDAD	K2	PAQUI	EP	I-S	NICE
Media	32,68	44,50	535,02	18,84	1,062	6,47
Mediana	30	44,50	538	16	0,7	6,00
Moda	28	44,3	537 ^a	13 ^a	0,3	4
Desv SD	9,975	1,594	31,637	10,277	1,308	2,104
Rango	43	7,0	168	84	8,4	8
Mínimo	18	40,8	443	4	,0	4
Máximo	61	47,8	611	88	8,4	12
Percentil 5	20,10	41,80	474,55	7,00	0,100	4,00
Percentil 95	54,90	47,100	579,45	36,45	2,99	10,45

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño

El análisis de la distribución de los datos (Test de Kolmogorov-Smirnof) con relación a las variables independientes presentó distribución no-normal encontrándose un valor de $p < 0,05$ a excepción de la variable K2 con un valor $p = 0.200$ (Tabla 2).

Tabla 2. Normalidad Variables Independientes (Kolmogorov-Smirnov)^a

	Estadístico	gl	Sig.
Edad	0,143	361	0,000
K2	0,038	361	0,200*
PAQUI	0,052	361	0,019
EP	0,099	361	0,000
I-S	0,152	361	0,000

De la misma manera y con el fin de confirmar la presencia de colinealidad entre las variables independientes cuantitativas, se calcularon los coeficientes de correlación de Rho de Spearman observándose ausencia de colinealidad con valores de $Rho < 0,7$ y estadísticamente significativos (Tabla 3).

Tabla 3. Test de Correlación de Spearman

			Edad	K2	PAQUI	EP	I-S	NICE
Rho	EDAD	Coefic Correl	1,000	-0,113*	-0,117*	-0,185**	0,047	-0,122*
	K2	Sig. (2-tailed)	.	0,032	0,026	0,000	0,376	0,021
		Coefic Correl	-0,113*	1,000	-0,091	0,302**	0,104*	0,494**
	PAQU	Sig.(2-tailed)	0,032	.	0,085	0,000	0,048	0,000
		Coefic Correl	-0,117*	-0,0,91	1,000	0,058	0,037	-0,253**
	I	Sig.(2-tailed)	0,026	0,085	.	0,273	0,479	0,000
	EP	Coefic Correl	-0,185**	0,302**	0,058	1,000	0,177**	0,689**
		Sig.(2-tailed)	0,000	0,000	0,273	.	0,001	0,000
	I-S	Coefic Correl	0,047	0,104*	0,037	0,177**	1,000	0,482**
		Sig.(2-tailed)	0,376	0,048	0,479	0,001	.	0,000
	NICE	Coefic Correl	-0,122*	0,494**	-0,253**	0,689**	0,482**	1,000
		Sig. (2-tailed)	0,021	0,000	0,000	0,000	0,000	.

* . Correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral)

** . Correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral)

Se construyó un modelo de regresión logística binario para la variable dependiente RIESGO FINAL teniendo como variables independientes cuantitativas: Edad, K2, EP, PAQUI, I-S y la variable cualitativa: Sexo. Se

analizaron un total de 361 ojos de los cuales 214 provenían de pacientes de sexo femenino, se codificó la variable dependiente en dos grupos: sin riesgo (valor 0) y con riesgo (valor 1) para ser incluidos en el modelo logístico. Según el bloque de inicio, el modelo clasifica adecuadamente a los sujetos según el riesgo en un 77,3% (Tabla 4). El modelo vacío mostró un coeficiente B de 1,224 y un valor del estadístico de Wald de 95,022 siendo estadísticamente significativo ($p=0,000$). (Tabla 5)

Tabla 4. **Tabla de Clasificación**^{a,b}

Observado		Pronosticado		Porcentaje Correcto
		Riesgo Final		
Paso 0	Riesgo Final	Sin riesgo	Con riesgo	
% Global	Sin riesgo	0	39	77,3
	Con riesgo	0	131	

a. La constante se incluye en el modelo

b. El valor de corte es ,500

Tabla 5. **Variables en la ecuación**

		B	EE	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 0	Constante	1,224	0,126	95,022	1	0,000	3,402

Los resultados en el Bloque 1 mostraron valor de 74,4% para el coeficiente de Nagelkerke con un valor de $p=0,000$. (Tabla 6)

Tabla 6. **Resumen del modelo**

Paso	Log Verosimilitud -2	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	144,393 ^a	0,489	0,744

a. La estimación ha terminado en el número de iteración 9 porque las estimaciones de parámetro han cambiado en menos de 0,001

Las variables independientes estadísticamente significativas fueron K2, EP, PAQUI e I-S con coeficientes de 1,186 para K2, - 0,040 para PAQUI, 0,460 para EP y 3,78 para I-S y para la variable cualitativa Sexo con un coeficiente de -1,067 (Tabla 7). De la misma manera se confirmó el ajuste del modelo logístico binario con la prueba de Hosmer-Lemeshow que reportó un valor de χ^2 de 14,823 estadísticamente significativo con un valor de $p=0,063$ ($>$ de 0,05). (Tabla 8)

Tabla 7. Variables que entraron al modelo de regresión logística y aportan al riesgo de ectasia post-lasik.

Variable	B	EE	Wald	Sig.	Exp(B)	LI IC95%	LS IC95%
Sexo(1)	-1,067	0,487	4,798	0,028	0,344	0,132	0,894
K2	1,186	0,224	28,090	0,000	3,275	2,112	5,078
PAQUI	-0,040	0,008	24,086	0,000	0,961	0,946	0,977
EP	0,460	0,072	41,351	0,000	1,585	1,377	1,824
I-S	3,780	0,727	27,074	0,000	43,832	10,553	182,064
Constante	- 35,500	9,444	14,130	0,000	0,000		

Tabla 8. Prueba de Bondad de Ajuste de Hosmer-Lemeshow

Paso	Chi ²	gl	Valor p
1	14,823	8	0,063

Tabla 9. Tabla de Clasificación

Observado		Pronosticado		Porcentaje
		Riesgo Final		
Paso 1	Riesgo Final	Sin riesgo	Con riesgo	Correcto
% Global	Sin riesgo	67	15	81,7
	Con riesgo	16	263	94,3
				91,4

a. El valor de corte es ,500

Ecuación Modelo de Regresión Logística

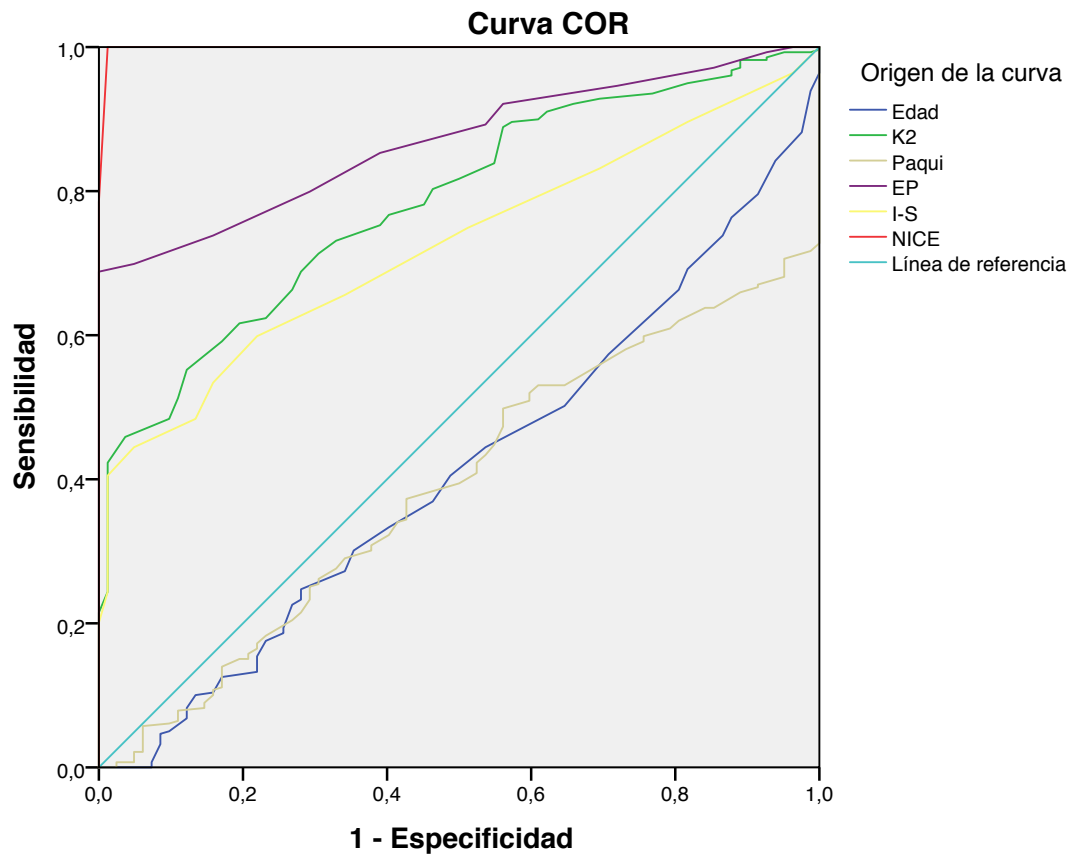
Con los resultados obtenidos se pudo construir la ecuación del modelo de regresión:

$$Y (\text{Riesgo ECPL}) = 1 / 1 + e^{-(-35,500 + 1,186K2 - 0,040PAQUI + 0,460EP + 3,78I-S - 1,067Sexo)}$$

Con relación al comportamiento de las variables predictoras observamos que todas fueron estadísticamente significativas para un IC del 95% observándose valores de 3,275 para el OR de K2, 0,961 para PAQUI, 1,585 para EP, 43,83 para I-S y 0,344 para la variable Sexo (Tabla 7). Se evidenció que el modelo de regresión logística para el índice de riesgo NICE tiene una capacidad de identificar adecuadamente a los sujetos con riesgo y sin riesgo en un porcentaje global de 91,4%. (Tabla 9).

NICE (Riesgo Final)

Con el fin de conocer la exactitud diagnóstica global del test propuesto NICE, se construyó una variable cualitativa categórica para la variable dependiente NICE (Riesgo Final) para poder estimar el área bajo la curva ROC tanto de las variables independientes como de la variable dependiente, puntaje total NICE utilizando el software SPSS 23 ®.



Los valores encontrados del área bajo la curva ROC para las variables independientes analizadas fue de 78,4% para K2, 39% para PAQUI, 86,8% para EP y 72,3% para I-S, siendo todos los resultados estadísticamente significativos y mostrando adecuada precisión de acuerdo a los intervalos de confianza al 95% (Tabla 10). El índice acumulativo de riesgo NICE presentó un desempeño ideal con un área bajo la curva ROC del 99,9% (IC 95% 0,996 -1,000).

Tabla 10. **Área Bajo Curva ROC**
(Variables Independientes y Dependiente Índice NICE)

	Área	Error SD ^a	Sig. Asintótica ^b	Límite Inf IC 95%	Límite IC 95% Sup
Edad	0,412	0,034	0,15	0,345	0,479
K2	0,784	0,025	0,000	0,734	0,834
PAQUI	0,390	0,032	0,003	0,328	0,452
EP	0,868	0,018	0,000	0,832	0,903
I-S	0,723	0,027	0,000	0,671	0,776
NICE	0,999	0,002	0,000	0,996	1,000

^a. Bajo supuesto no-paramétrico ^b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Se eligieron los mejores puntos de corte para cada una de las variables independientes y la variable dependiente teniendo como característica operativa ideal la especificidad según los objetivos del estudio (identificar a los candidatos verdaderamente negativos o evidentemente sanos) obteniéndose los siguientes resultados: K2 (**44,35** dioptrías - S: 61,6% E:80,5%), PAQUI (**551,5** micras - S:39,4% E:50%), EP (**15,5** micras - S:68,8% E:100%), I-S (**0,950** dioptrías - S:40,5% E:98,8%) y para el índice NICE **4.5 puntos** – S:100% E:98,8%).

Con el fin de conocer el rendimiento del índice NICE como prueba diagnóstica se construyeron tablas de contingencia para conocer las características operativas de la prueba en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y exactitud diagnóstica clasificando los ojos evaluados según la presencia o ausencia de riesgo utilizando el Epidat 3.1.

Figura 1. Mapa Refractive Pentacam HR (Wetzlar, Alemania)

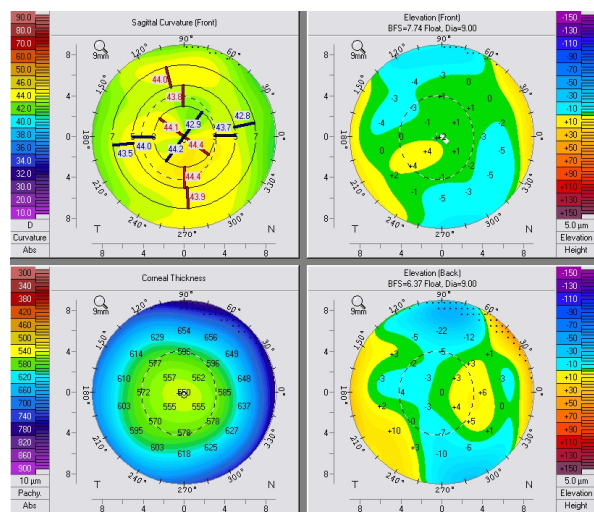


Figura 2. Módulo Belin-Ambrosio Pentacam HR

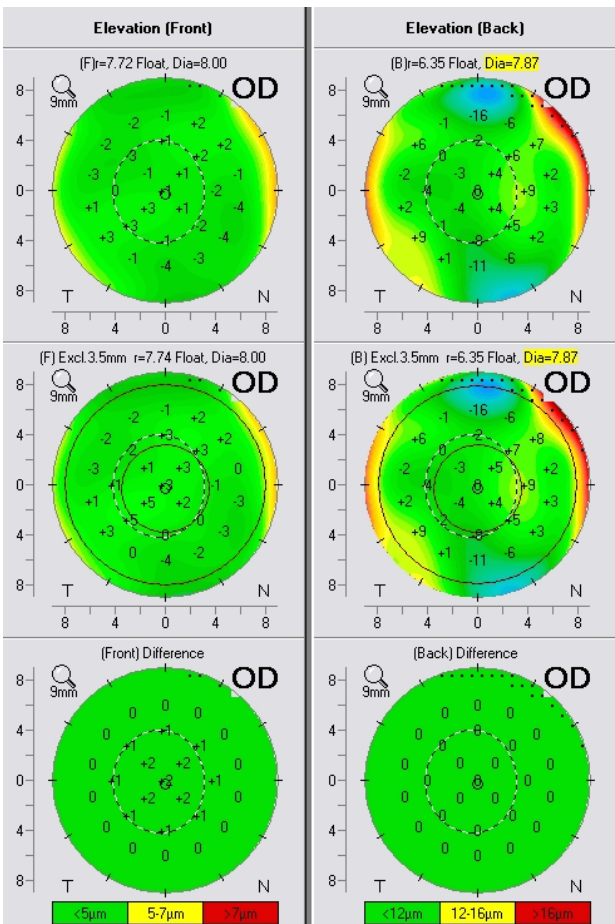


Tabla 11. **Variables Independientes y Puntaje Total**

Belin-Ambrosio Anterior

		+ (enfermos)	- (sanos)	
NICE	+ (enfermos)	40	239	279
	- (sanos)	4	78	82
	Total	44	317	361

Los resultados de las características operativas del índice NICE como prueba diagnóstica para la cara anterior corneal mostró una sensibilidad 90,91% IC95% (81,28-100,00), especificidad 24,61%, IC95% (19,71-29,50), valor predictivo positivo de 14,34% IC95% (10,05-18,63), valor predictivo negativo 95,12% IC95% (89,85 -100,00), razón de verosimilitud positiva de 1,21 IC95% (1,08-1,35) y negativa de **0,37** IC95% (0,14-0,96). Es importante anotar que la razón de verosimilitud negativa (LR -) tiene un valor cercano a 0,10 dándole gran poder en la identificación de los verdaderos negativos (candidatos sanos e ideales a cirugía refractiva lasik).

Tabla 12. **Belin-Ambrosio Posterior**

		+ (enfermos)	- (sanos)	
NICE	+ (enfermos)	35	244	279
	- (sanos)	2	80	82
	Total	37	324	361

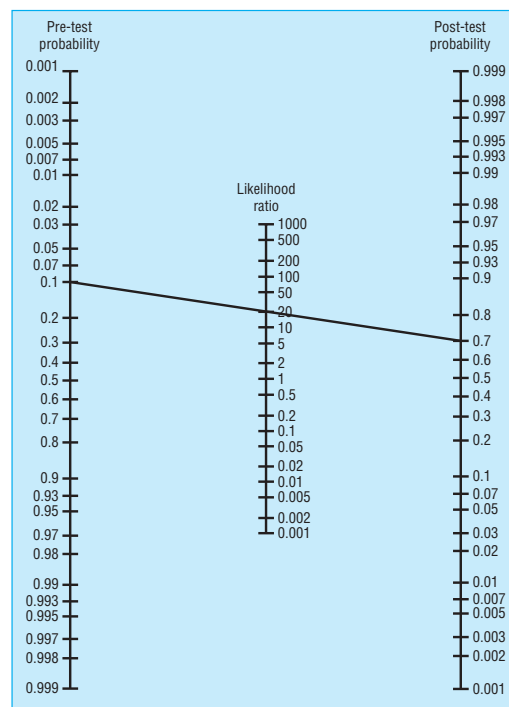
Los resultados obtenidos con relación a las características operativas del índice NICE como prueba diagnóstica para la cara posterior mostró una sensibilidad de 94,59% IC95% (85,96-100,00), especificidad de 24,69% IC95% (19,84-29,54), valor predictivo positivo de 12,54% IC95% (8,48-16,61), valor predictivo negativo de 97,56% IC95% (93,61-100,00), razón de verosimilitud positiva de 1,26 IC95% (1,14-1,39) y negativa de **0,22** IC95% (0,06-0,85).

Tabla 12. **Características Operativas Índice NICE**

INDICADORES	Cara Anterior	Cara Posterior
Sensibilidad (%)	90,91 (81,28 – 100,00)	94,59 (85,96 – 100,00)
Especificidad (%)	24,61 (19,71 – 29,50)	24,69 (19,84 – 29,54)
VPP (%)	14,34 (10,05 – 18,63)	12,54 (8,48 – 16,61)
VPN (%)	95,12 (89,85 – 100,00)	97,56 (93,61 – 100,00)
Razón Verosimilitud +	1,21 (1,08 – 1,35)	1,26 (1,14 – 1,39)
Razón Verosimilitud -	0,37 (0,14 – 0,96)	0,22 (0,06 – 0,85)

Una de las implicaciones más importantes de un test diagnóstico está relacionado con el concepto de probabilidad *a priori* o pre-test y *a posteriori* o post-test. El índice acumulativo de riesgo para ectasia corneal post-lasik mostró alta desempeño con relación a las características operativas de la prueba en términos de sensibilidad, valores predictivos y razones de verosimilitud (especialmente negativa). En este estudio se observó, un valor predictivo negativo del test propuesto de 95,12% en la cara anterior con una razón de verosimilitud negativa (LR - de 0,37) y de 97,56% con un LR – de 0,22 para la cara posterior, lo cual nos ayuda a confirmar ausencia de enfermedad (queratocono) en los pacientes en tamizaje para cirugía refractiva de una manera más clara. Después del análisis clínico integral pre-operatorio se puede estimar la probabilidad *a priori* o probabilidad pre-test de presencia de queratocono del sujeto evaluado y aprovechando la razón de verosimilitud negativa (LR -) del índice NICE se puede estimar la probabilidad *a posteriori* o post-test, usando el Nomograma de Fagan.(26)

Figura 3. Nomograma de Fagan (26)



Use of Fagan's nomogram for calculating post-test probabilities⁷

En la situación hipotética de un paciente evaluado para cirugía refractiva lasik, se estima una probabilidad pre-test después de la evaluación clínica de presencia de queratocono del 50% o 0,5 (y sin estar seguros del diagnóstico con los hallazgos clínicos iniciales), y se sabe que el LR – del índice NICE (0,37); utilizando el nomograma de Fagan se puede calcular la probabilidad post-test con un resultado alrededor de 0,25 o 25%. Este resultado confirmaría una baja probabilidad de presencia de queratocono en el paciente evaluado y se puede asumir que este paciente sería un buen candidato a cirugía refractiva lasik con baja probabilidad de presentar ectasia secundaria.

7 DISCUSIÓN

La ectasia corneal post-lasik (ECPL) es una complicación inherente y cada vez más frecuente en la cirugía corneal refractiva asistida con éxcimer láser. En el pasado esta entidad clínica ha sido sub-diagnosticada por la dificultad en la caracterización de pacientes con riesgo a esta complicación y a la similitud en las características clínicas de los pacientes con ectasia post-lasik en estadio inicial con aquellos que presentan fenómeno de regresión del efecto terapéutico con el excimer láser. Algunos otros pacientes presentan progresión de la enfermedad miópica y son interpretados como tratamientos refractivos parciales, a los cuales se les realizan retratamientos o retoques con alto riesgo de empeorar su estado de ectasia corneal post-lasik.

Esta entidad descrita por Seiler, Koufala y Richter(1) hoy en día está claramente definida como la aparición de nuevo del defecto refractivo miópico con o sin astigmatismo, generalmente de tipo irregular, con incurvamiento y adelgazamiento corneal progresivo que disminuye la agudeza visual no corregida y la mejor agudeza visual corregida con anteojos en un paciente que ha sido operado con éxcimer láser. Sin duda alguna, la adecuada evaluación preoperatoria y selección de los candidatos a cirugía de lasik basada en sistemas de topografía o tomografía corneal, es pilar fundamental en el éxito quirúrgico. Diferentes sistemas de topografía corneal por reflexión(15) o elevación(19) y más recientemente tecnología de evaluación tomográfica corneal como es el sistema Pentacam HR (Wetzlar, Alemania)(6), permiten evaluar a cada candidato comparándolo con un patrón de normalidad (BFS) en los diferentes puntos de la córnea; lo que nos permite conocer el estado biomecánico corneal (centro y periferia, anterior y posterior) y nos asegura la elección del candidato ideal a este procedimiento refractivo(6).

Con base en los resultados de este estudio, se propone un nuevo índice acumulativo de riesgo basado en tomografía corneal por elevación (sistema Pentacam HR, Wetzlar Alemania) con el fin de evaluar integralmente el estado biomecánico corneal en los candidatos a cirugía refractiva asistida con éxcimer láser con técnica de lasik. Dentro de las variables que han sido evaluadas previamente como criterio de selección al procedimiento quirúrgico utilizando topografía corneal de superficie o cara anterior se encuentra la curvatura corneal, la diferencia de poder corneal interocular (criterios de Rabinowitz)(15) y el índice de asimetría de superficie que se utilizaron hasta hace algunos años como criterio de selección en cirugía refractiva. Con la aparición de la topografía corneal por elevación (Sistema Orbscan, Bausch & Lomb Rochester USA) y los nuevos sistemas de evaluación tomográfica corneal (Pentacam HR, Wetzlar Alemania) que han permitido la evaluación de la superficie posterior corneal, se realiza una evaluación más integral (superficie anterior y posterior de la córnea) y global (centro y periferia) reduciéndose el riesgo de ectasia corneal secundaria.

La escala de Tabbara(7) y el puntaje de riesgo para ectasia corneal de Randleman(8), han sido propuestas de tamizaje basadas en sistema de topografía corneal por elevación con el sistema Orbscan (Bausch & Lomb Rochester USA); estas índices han sido cuestionados por la inclusión de valores de normalidad cuestionables en términos de defecto refractivo a operar, espesores corneales mínimos para cirugía refractiva discutibles y evaluación de pacientes con diagnóstico de queratocono subclínico o frustrado. Recientemente se ha desarrollado una nueva estrategia de tamizaje utilizando esta misma tecnología conocida como el puntaje SCORE(22).

En la actualidad el sistema de evaluación corneal computarizada más conocida y utilizada en Colombia es el sistema Pentacam HR (Wetzlar, Alemania), herramienta diagnóstica corneal basada en imágenes de

Scheimpflug que permite una evaluación integral de la superficie corneal anterior y posterior en toda su dimensión (centro a periferia) lo cual mejora la reproducibilidad y precisión de esta evaluación. Basados en los conceptos anteriores, se propone el índice acumulativo de riesgo NICE utilizando el sistema Pentacam HR el cual combina las ventajas de la topografía convencional de reflexión: queratometría más curva (K2) e índice de asimetría de poder corneal inferior y superior (I-S) y las del sistema de elevación: elevación de la cara posterior corneal (EP) y espesor corneal central (PAQUI).

Se evaluó el desempeño del índice NICE como herramienta diagnóstica en el tamizaje de pacientes a cirugía refractiva lasik en un grupo de candidatos a cirugía refractiva del Instituto de Córnea, Bogotá - Colombia, seleccionando de forma aleatoria un total de 361 ojos (59,3% de los ojos provenientes de mujeres) que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión del estudio. El análisis uni y bivariado se reportan en las tablas 1-3. El modelo de regresión logística binaria construido para conocer el desempeño del índice NICE demostró que las variables cuantitativas K2, PAQUI, EP e I-S, además de la variable cualitativa EDAD fueron estadísticamente significativas con coeficientes que permitieron construir la siguiente ecuación del modelo:

$$Y (\text{Riesgo ECPL}) = 1 / 1 + e^{-(-35,500 + 1,186K2 - 0,040PAQUI + 0,460EP + 3,78IS - 1,067Sexo)}$$

Con relación a las razones de disparidad encontradas en el modelo logístico se evidencia claramente que la variable independiente I-S es la que explica en mayor proporción el modelo (OR=43,83 IC95% 10,55-182,064) en comparación a K2 (OR= 3,275 IC95% 2,112-5,078), EP (OR=1,585 IC95% 1,377-1,824) y PAQUI (OR= 0,961 IC95% 0,946-0,977). Con relación a la variable independiente PAQUI (espesor corneal central) se observa que el resultado encontrado en nuestro estudio coincide con reportes previamente

publicados donde se ha considerado que el espesor corneal per se no es un factor de riesgo ni un factor de protección para ectasia corneal post-lasik(27); en nuestro estudio el valor del OR para esta característica corneal estuvo muy cercano a 1.

En términos de exactitud diagnóstica, las variables independientes estudiadas al igual que el índice acumulativo de riesgo NICE muestran áreas bajo la curva ROC de 78,4% para K2, 39% para PAQUI, 86,8% para EP, 72,3% para I-S y 99,9% para NICE siendo todas estadísticamente significativas para un valor de $p < 0,05$. Se observa un gran rendimiento del índice NICE (4 variables: K2, PAQUI, EP, I-S) si se compara con las variables independientes en forma individual. Con relación al mejor punto de corte para cada variable predictora como prueba diagnóstica individual se observó que para K2 fue 44,35 dioptrías (S:61,6% E:80,5%), para PAQUI 551,5 micras (S:39,4% E:50%), para EP 15,5 micras (S:68,8% E:100%) y 0,95 dioptrías para I-S (S:40,5% E:98,8%) mientras para el índice acumulativo de riesgo NICE fue de 4,5 puntos (S:100% E:98,8%).

Por último es importante resaltar el rendimiento del índice acumulativo NICE en términos de sensibilidad en la cara anterior y la cara posterior corneal (90,91% y 94,59% respectivamente), valores predictivos negativos (95,12% y 97,56% respectivamente) y razones de verosimilitud negativa (0,37 y 0,22); se observa un valor de LR – en la cara posterior cercano a 0,10, lo cual nos confirma la capacidad del índice NICE como herramienta diagnóstica eficiente en la identificación de candidatos a cirugía refractiva lasik verdaderamente sanos, lo cual asegura resultados quirúrgicos exitoso con baja probabilidad de ectasia corneal post-lasik en el futuro. Se observó alta concordancia entre los resultados del índice NICE, como prueba diagnóstica, en la cara anterior y la cara posterior corneal.

8 CONCLUSIONES

El índice acumulativo de riesgo NICE basado tomografía de elevación (Sistema Pentacam HR - Wetzlar, Alemania) es una herramienta diagnóstica novedosa en la evaluación de pacientes candidatos a cirugía refractiva lasik para la corrección de miopía con o sin astigmatismo. En el presente estudio el modelo de regresión logística binaria demostró que las variables independientes cuantitativas: curvatura corneal máxima (K2), espesor corneal central (PAQUI), elevación de la cara posterior corneal (EP) e índice de asimetría de poder corneal inferior-superior (I-S) además de la variable cualitativa SEXO, son predictores estadísticamente significativos del estado biomecánico corneal evaluado por el índice acumulativo de riesgo (NICE). Este índice estimó adecuadamente en forma global el riesgo preoperatorio a ectasia corneal post-lasik en la muestra estudiada convirtiéndose en una herramienta diagnóstica de tamizaje en candidatos a cirugía refractiva láser.

El análisis del área bajo la curva ROC confirma el comportamiento de las variables independientes (K2,PAQUI,EP,I-S) observándose un rendimiento muy alto del índice global como herramienta de tamizaje. En nuestro medio esta herramienta podrá ser de fácil acceso e interpretación para todos los oftalmólogos que realicen cirugía refractiva independientemente del grado de experticia disminuyendo así, el riesgo de ectasia secundaria, entidad infrecuente pero devastadora tanto para los pacientes como para los cirujanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg.* 14:312–7.
2. Moshirfar M, Smedley J, Muthappan V, Jarsted A, Ostler E. Rate of ectasia and incidence of irregular topography in patients with unidentified preoperative risk factors undergoing femtosecond laser-assisted LASIK. *Clin Ophthalmol.* 2014;9:35–40.
3. Randleman B, Russell B, Ward M, Thompson K, Stulting D. Risk factor and prognosis for corneal ectasia after lasik. *Ophthalmology.* 2003;110(2 February):267–75.
4. Chan CK, Hodge C, Sutton G. External analysis of the Randleman ectasia risk factor score system: A review of 36 cases of post-LASIK ectasia. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2010;38:335–40.
5. Pallikaris IG, Papatsanaki M. textClipping.
6. Belin M, Ambrosio R. Scheimpflug imaging for keratoconus and ectatic disease. *Indian J Ophthalmol.* 2013;61:401–6.
7. Tabbara KF, Koft AA. Risk factors for corneal ectasia after LASIK. *Ophthalmology.* 2006;113(9):1618–22.
8. Randleman JB, Woodward M, Lynn MJ, Stulting RD. Risk assessment for ectasia after corneal refractive surgery. *Ophthalmology.* 2008;115:37–50.
9. Tatar M, Kantarci F, Yildirim A, Uslu H, Colak H, Goker H, Gurler B. Risk factors in post-lasik corneal ectasia. *J Ophthalmol.* 2014;204191:1–4.

10. Taravella M, Scott T, Perozek T. LASIK Myopia. Medscape [Internet]. 2016; Disponible en: www.emedicine.medscape.com
11. Netto M, De Espíndola R, Fernandes Nogueira R, Campos M, Ambrósio Jr R, De Andrade N. Brazilian Trends in Refractive Surgery. *Arq Bras Oftalmol*. 2013;76(1):29–32.
12. Stojanovic A, Nitter TA. 200 Hz flying-spot technology of the LaserSight LSX excimer laser in the treatment of myopic astigmatism: six and twelve months outcomes of laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(8):1263–77.
13. Barraquer JI. Queratomileusis y queratofaquia. Instituto Barraquer de América. 1980. 342 p.
14. Reinstein D, Archer T, Gobbe M. The history of lasik. *J Refract Surg*. 2012;28(4):291–8.
15. Rabinowitz YS. Videokeratography indexes to aid in screening for keratoconus. *J Refract Surg*. 1995;11(5):371–9.
16. Gatinel D, Saad A. The challenges of the detection of subclinical keratoconus at its earliest stage. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis*. 2012;1(1):36–43.
17. Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *IOVS*. 2010;51(11):5546–55.
18. Maeda N, Klyce S, Smolek M. Comparison of methods for detecting keratoconus using videokeratography. *Arch Ophthalmology*. 1995;113(7).

19. Sedghipour MR, Sadigh AL, Motlagh BF. Revisiting corneal topography for the diagnosis of keratoconus: use of Rabinowitz KISA% index. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:181–4.
20. Binder P, Lindstrom R, Stulting D, Donnenfeld E, Wu H, McDonnell P, Rabinowitz Y. Keratoconus and corneal ectasia after lasik. *J Cataract Refract Surg*. 31:2035–8.
21. Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, Igarasi A. Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification. *British J Ophthalmol*. 98:459–63.
22. Saad A, Gatinel D. Validation of a new scoring for the detection of early forme of keratoconus. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis*. 2012;1:100–8.
23. Ambrósio R, Ramos I, Lopes B, Canedo ALC, Price Jr F, Schallhorn S, et al. Assessing ectasia suceptibility prior to LASIK: the role of the age and residual stromal bed (RSB) in conjunction to Belin-Ambrósio deviation index (BAD-D). *Rev Bras Oftalmol*. 2014;73(2):75–80.
24. Jones SR, Carley S, Harrison M. An introduction to power and sample size estimation. *Emerg Med J*. 2003;20:453–8.
25. Carley S, Dosman S, Jones SR, Harrison M. Simple nomograms to calculate sample size in diagnostic studies. *Emerg Med J*. 2005;22:180–1.
26. Fagan T. Nomogram for Baye's Theorem. *N Engl J Med*. 2014;293(5):291.

27. Kymionis G, Bouzoukis D, Diakonis V, Yoo S. Long-term results of thin corneas after refractive laser surgery. *AJO*. 2007;144(2):181–5.

Anexo 1

K2	38,900	1,000	1,000
	40,600	,996	1,000
	41,400	,993	,988
	41,600	,993	,976
	41,750	,993	,951
	41,850	,986	,927
	41,950	,982	,927
	42,050	,982	,890
	42,150	,971	,890
	42,250	,968	,878
	42,350	,961	,878
	42,450	,950	,817
	42,550	,935	,768
	42,650	,928	,695
	42,750	,921	,659
	42,850	,910	,622
	42,950	,900	,610
	43,050	,896	,573
	43,150	,889	,561
	43,250	,839	,549
	43,350	,817	,500
	43,450	,803	,463
	43,550	,781	,451
	43,650	,767	,402
	43,750	,753	,390
	43,850	,731	,329
	43,950	,713	,305
	44,050	,688	,280
	44,150	,663	,268
	44,250	,624	,232
	44,350	,616	,195
	44,450	,591	,171
	44,550	,552	,122
	44,650	,513	,110
	44,750	,484	,098
	44,850	,459	,037
	44,950	,423	,012
	45,050	,394	,012

Paqui	442,000	1,000	1,000
	444,000	,996	1,000
	445,500	,993	1,000
	446,500	,989	1,000
	453,500	,986	1,000
	460,500	,982	1,000
	461,500	,971	1,000
	462,500	,968	1,000
	463,500	,961	1,000
	464,500	,953	1,000
	466,000	,950	1,000
	468,000	,946	1,000
	470,000	,943	1,000
	547,500	,434	,537
	548,500	,423	,524
	549,500	,409	,524
	550,500	,401	,512
	551,500	,394	,500
	552,500	,384	,463
	553,500	,376	,439
	554,500	,373	,427

Variables de resultado de prueba	Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
EP	4,000	1,000	1,000
	5,500	1,000	,963
	6,500	,993	,927
	7,500	,971	,854
	8,500	,946	,720
	9,500	,921	,561
	10,500	,892	,537
	11,500	,853	,390
	12,500	,799	,293
	13,500	,738	,159
	14,500	,699	,049
	15,500	,688	,000
	16,500	,616	,000
	17,500	,527	,000
	18,500	,455	,000
	19,500	,412	,000
	20,500	,344	,000
	21,500	,305	,000

I-S	-1,000	1,000	1,000
	,050	,964	,963
	,150	,896	,817
	,250	,832	,695
	,350	,749	,512
	,450	,656	,341
NICE	3,000	1,000	1,000
	4,500	1,000	,012
	5,500	,785	,000
	6,500	,487	,000
	7,500	,258	,000
	8,500	,111	,000
	9,500	,025	,000
	10,500	,004	,000
	12,000	,000	,000
