



Relación de la Apnea Obstructiva del Sueño con el Queratocono: Revisión de la Literatura

Relationship of Obstructive Sleep Apnea with keratoconus: Literature review

Autores

- ¹ Diana V. Rey-Rodríguez
 ¹ Natalia Coy-Ramírez
 ² María Paula Castro-Mora

¹Universidad El Bosque. Facultad de Medicina. Programa de Optometría. Grupo de investigación Salud visual y ocular UnBosque. Bogotá D.C, Colombia.

³Universidad El Bosque. Facultad de Medicina. Programa de Oftalmología. Grupo de investigación Salud visual y ocular UnBosque. Bogotá D.C, Colombia.

Citacion sugerida: Rey-Rodríguez D, Coy-Ramírez N, Castro-Mora M. Relación de la Apnea Obstructiva del Sueño con el Queratocono: Revisión de la Literatura. Rev. Qhalikay. 2023;7(3); 72-78. DOI: <https://doi.org/10.33936/qkrcs.v7i3.6619>

Recibido: 04/04/2024
Aceptado: 30/08/2024
Publicado: 10/04/2024

Resumen

Se realizó una revisión de la literatura sobre la relación entre apnea obstructiva del sueño (AOS) no tratada y los cambios de la córnea. El espesor, la histéresis y la curvatura corneal se alteran cuando existen episodios recurrentes de interrupción de oxígeno en la superficie ocular. Se realizó una búsqueda durante los últimos 15 años, hasta septiembre de 2023, utilizando los términos DeCS “apnea” AND “cornea” y “apnea” AND “keratoconus” en la base de datos PubMed Central con 193 y 921 artículos respectivamente; en la base de datos ScienceDirect 670 y 104; y Embase 259 y 83 artículos. En esta revisión se analizaron 2230 artículos sobre la asociación entre apnea del sueño y queratocono por medio del método PRISMA. Se encontró una asociación bidireccional entre queratocono y apnea del sueño obstructiva (AOS). El cuestionario de Berlín puede identificar pacientes con queratocono en riesgo de AOS. Según la literatura estudiada, la AOS se asocia con cambios corneales y mayor riesgo de queratocono. La morfología y biomecánica corneal pueden verse afectadas por interrupciones intermitentes de oxígeno en los tejidos, lo que puede conducir al desarrollo del queratocono. Existe una correlación la cual puede estar mediada por diversos factores, como la laxitud palpebral, la postura corporal durante el sueño, la reducción de la elasticidad corneal y la severidad del índice de apnea-hipopnea.

Palabras clave: apnea obstructiva del sueño, córnea, ectasia corneal, Queratocono, Superficie ocular.

Abstract

A literature review was conducted on the relationship between untreated obstructive sleep apnea (OSA) and corneal changes. Corneal thickness, hysteresis and curvature are altered when there are recurrent episodes of oxygen disruption on the ocular surface. A search was conducted over the last 15 years, up to September 2023, using the DeCS terms “apnea” AND “cornea” and “apnea” AND “keratoconus” in the PubMed Central database with 193 and 921 articles respectively; in the ScienceDirect database 670 and 104; and Embase 259 and 83 articles. In this review, 2230 articles on the association between sleep apnea and keratoconus were analyzed using the PRISMA method. A bidirectional association was found between keratoconus and obstructive sleep apnea (OSA). The Berlin questionnaire can identify patients with keratoconus at risk for OSA. According to the literature studied, the OSA is associated with corneal changes and increased risk of the keratoconus. Corneal morphology and biomechanics can be affected by intermittent interruptions of oxygen in tissues, which can lead to the development of keratoconus. There is a correlation which may be mediated by various factors, such as eyelid laxity, body posture during sleep, reduced corneal elasticity and the severity of the apnea-hypopnea index.

Keywords: obstructive sleep apnea, cornea, corneal ectasia, keratoconus, ocular surface.



Introducción

En los últimos años la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) conocida en inglés como Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) ha incrementado su prevalencia en la población de países desarrollados en el mundo, siendo hasta del 17 % en hombres y del 9% en mujeres^{1,2}. Se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción de las vías respiratorias superiores durante el sueño, lo que resulta en la interrupción de la ventilación normal y la reducción de los niveles de oxígeno en sangre^{3,4}.

Sin embargo, los cambios fisiopatológicos de la córnea han sido poco estudiados, especialmente la biomecánica corneal y su relación con AOS⁵. Aunque la córnea es una estructura transparente y altamente especializada la cual permite la correcta refracción de la luz y la formación de imágenes visuales nítidas⁶, cualquier alteración estructural puede ser irreversible y tener implicaciones significativas en la calidad de la visión y en la salud ocular en general⁷.

En el 2015, Naderan et al. encontraron una asociación con AOS severa y un incremento del 10,2 % en el riesgo de desarrollar queratocono en comparación con aquellos pacientes que no presentan trastornos relacionados con el sueño⁸. Por otro lado, en el caso de pacientes con queratocono con antecedentes de frote ocular frecuente y párpado laxo, se ha registrado mayor riesgo de desarrollar AOS en comparación con aquellos que no padecen queratocono⁹.

Pellegrini *et al.*¹⁰ en el 2020 realizaron una revisión sistemática y metaanálisis de AOS y queratocono con 5 estudios publicados donde se proporcionó evidencia sobre la asociación entre AOS y queratocono, encontrando un riesgo de al menos dos veces de desarrollar queratocono en sujetos con diagnóstico de AOS. La evaluación exhaustiva de la laxitud palpebral y la biomecánica corneal es fundamental para comprender completamente el impacto de la AOS en la salud ocular. Esta evaluación proporciona información detallada de la medida de la curvatura y en ocasiones espesor de la córnea por medio de un equipo en el caso de topografía corneal, y con un microscopio llamado lámpara de hendidura se puede observar a grandes magnitudes el estado de la superficie ocular.

Actualmente, existe limitada información con respecto a los cambios fisiopatológicos que ocurren en la córnea en pacientes con AOS. Los estados hipóxicos sistémicos, como ocurre en las enfermedades pulmonares, llevan a hipoxia corneal. Esta hipoxia afecta a la córnea de múltiples maneras como por ejemplo produciendo edema corneal por disfunción endotelial, cambios metabólicos en el estroma, alterando la función de barrera del epitelio y adelgazamiento del estroma corneal¹¹. Al explorar este tema y los hallazgos encontrados en este campo, se espera resaltar la importancia de la valoración oftalmológica y promover futuras investigaciones que puedan contribuir al mejor entendimiento y manejo interdisciplinario de los pacientes con AOS. Esta revisión de la literatura tuvo como objetivo analizar la relación entre la AOS y el queratocono.

Metodología

Se realizó una búsqueda durante los últimos 15 años, hasta septiembre de 2023, utilizando los términos DeCS “apnea” AND “cornea” y “apnea” AND “keratoconus” en la base de datos PubMed Central con 193 y 921 artículos respectivamente; en la base de datos ScienceDirect 670 y 104; y Embase 259 y 83 artículos. Para un total de 2230 artículos en total. Se evaluaron todos estos artículos para determinar si eran elegibles para nuestro estudio, eliminando duplicados e incluyendo aquellos con los que se contaba con el texto completo. Se obtuvieron un total de 10 artículos seleccionados que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos para nuestra investigación.

Se incluyeron estudios primarios que abordaron la asociación de apnea del sueño con queratocono, así como los que analizaron la morfología, anatomía y/o biomecánica corneal, se consideraron por su calidad científica y su contribución significativa a la comprensión del problema estudiado, artículos en idioma inglés y español, escogiendo estos idiomas por ser inglés el idioma universal y español, el idioma original del país donde se realizó esta revisión de la literatura. Se excluyeron estudios relacionados con otras partes del ojo como retina, nervio óptico, o patologías tales como glaucoma, esto con el fin de realizar un análisis profundo enfocado a córnea y obtener conclusiones relevantes.

La selección de estudios se realizó de manera independiente por dos de las coautoras para un total de 6 artículos relacionados

con cambios corneales en personas con AOS y 4 artículos relacionados con queratocono y AOS, se incluyeron artículos de tipo casos y controles, ensayos clínicos y prevalencias solamente, se resolvieron las discrepancias a través de la discusión.

Se extrajeron datos relevantes de los estudios seleccionados, incluyendo en la Tabla 1 cambios corneales en el espesor, curvatura, biomecánica y morfología en pacientes con diagnóstico de AOS. Asimismo, para explorar la relación entre queratocono y AOS se diseñó la Tabla 2, con información relacionada con: población, muestra, edad, tipo de estudio, objetivo y recomendación.

Resultados y discusión

Los resultados de esta revisión de la literatura confirman una relación significativa entre la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) y el Queratocono. Aunque los mecanismos exactos que subyacen a esta asociación aún no están completamente esclarecidos, los estudios revisados sugieren una posible interacción entre los eventos fisiopatológicos de la AOS y la progresión del Queratocono. A continuación, en las tablas vamos a observar artículos los cuales muestran una mayor prevalencia de AOS entre los pacientes con Queratocono en comparación con la población general, así como una asociación entre la gravedad de la AOS y la progresión del Queratocono.

En la Tabla 1 se presentan artículos relacionados con cambios corneales severos relacionados con apnea-hipoapnea de acuerdo al nivel de gravedad del índice de apnea-hipoapnea (IAH).

Tabla 1. Artículos relacionados con cambios corneales severos relacionados con apnea-hipoapnea

Fuente	Objetivo	Índice Apnea-hipopnea (IAH)	Hallazgo
Chalkiadaki E et al, 2021 ¹	Densidad de células endoteliales centrales, morfología y espesor corneal central.	Grave (IAH >30)	Pleomorfismo y polimegatismo del endotelio en AOS, aumento del espesor corneal.
Arriola-Villalobos, 2020 ¹²	Topografía corneal, anatomía y propiedades biomecánicas de la córnea.	Grave (IAH >30)	Variaciones en el índice de queratocono, el volumen y la elevación corneal.
Koseoglu H et al, 2015 ¹³ , Ekinci M et al, 2013 ¹⁴ , Bojarun, Andrius et al, 2019 ¹⁵	Espesor corneal central	Leve (IAH <5) Moderado (IAH 5-15) Grave (IAH >30)	El espesor corneal es menor y disminuye a medida que aumenta la gravedad del AOS.
Nadarajah S. et al, 2017 ¹⁶	Histéresis corneal	Leve (IAH < 15) Moderado/severo (IAH ≥ 15)	La histéresis corneal es menor en el grupo moderado y severo de AOS.

Se ha reportado asociación entre queratocono y AOS, asimismo se ha explorado la relación en pacientes con queratocono que podrían desarrollar AOS a través de la clasificación dada por el cuestionario de Berlín (BQ) el cual evalúa el riesgo de apnea del sueño, por medio de preguntas en tres categorías, síntomas persistentes de ronquidos y apneas, síntomas persistentes de excesiva somnolencia diurnas e historia de hipertensión arterial o IMC superior a 30 kg/m², clasificando así el riesgo de la enfermedad, se considera alto riesgo si hay indicadores como ronquidos y somnolencia, además informa sobre conductas del sueño y antecedentes de hipertensión arterial (Tabla 2).

Tabla 2. Relación queratocono y AOS.

Autores	País	Muestra	Edad	Tipo de estudio	Objetivo	Resultados
Saidel, M. et al. 2012 ¹⁷	Chicago, EE.UU.	184	>30	Casos y controles	Clasificar el riesgo de AOS mediante el cuestionario de Berlín en pacientes con diagnóstico de queratocono.	Los pacientes con queratocono tienen más riesgo de padecer AOS. El IMC se asocia con el queratocono y AOS.
Gencer, B. et al. 2014 ¹⁸	Canakkale Turquía	292	8-65	Casos y controles	Comparar la frecuencia de obesidad y riesgo de desarrollar AOS en pacientes con queratocono.	No existen diferencias significativas en el riesgo de AOS en sujetos con y sin queratocono.
Nadarajah S., et al 2015 ⁸	Zarrinbakhsh, Irán	1232	45-65	Casos y controles	Asociación entre la severidad del queratocono y el riesgo de AOS.	Los pacientes con queratocono tienen un riesgo alto de desarrollar AOS y su probabilidad aumenta según la gravedad del queratocono.
Karaca, U. et al, 2022 ¹⁹	Turquía	84	Adultos	Casos y controles	Comparar las características topográficas de la córnea en pacientes con AOS.	Los valores queratometricos son más altos en sujetos con AOS.

La AOS es un trastorno del sueño el cual cursa con episodios repetitivos de apnea e hipopnea, esto desencadena diversa sintomatología que puede ir desde somnolencia diurna²⁰ con disfunción cognitiva, fatiga lo cual conlleva a una reducción de la calidad de vida²¹.

La hipoxia intermitente y sostenida conduce a un estrés oxidativo, con actividad simpática y una reacción inflamatoria sistémica la cual afecta la vasculatura ocular y sistémica²². En la superficie ocular, la AOS se ha asociado con síndrome de párpado flácido, blefarocalasia, conjuntivocalasia, conjuntivitis papilar, ojo seco, alteración de las glándulas de meibomio^{23,24}, queratitis punteada superficial, erosión corneal recurrente²⁵ y queratocono¹⁰.

Se ha documentado una relación entre el queratocono y la apnea obstructiva del sueño (AOS), con una prevalencia estimada entre el 18 % y el 23 %, especialmente en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) superior a 29 kg/m²^{9,17}. Estudios que han comparado la morfología corneal entre individuos con AOS en estadio grave (índice de apnea-hipopnea [IAH] > 30) y sujetos sanos mediante análisis topográficos y biomecánicos han revelado variaciones en el índice de queratocono, el volumen y la elevación corneal entre ambos grupos. Aunque estas diferencias no alcanzaron significancia estadística, posiblemente debido al tamaño reducido de la muestra, análisis de la biomecánica corneal en sujetos con AOS grave han identificado un 16 % de casos con queratocono subclínico no diagnosticado¹².

Asimismo, cambios en el espesor corneal han sido identificados en los sujetos con AOS, siendo menor el espesor corneal conforme aumenta la gravedad de la enfermedad, mapas de elevación más precisos donde podemos observar una clasificación exacta en pacientes con AOS respecto a pacientes que no lo padecen¹⁹. Se ha considerado una razón del adelgazamiento de la córnea, la acidosis estromal inducida por la hipoxia^{13,19}. En el endotelio corneal también se han reportado hallazgos morfológicos relacionados con pleomorfismo y polimegatismo los cuales dan lugar a variaciones en el espesor corneal en sujetos con AOS severa, lo cual sugiere especial atención en indicaciones quirúrgicas como facoemulsificación^{1,19}. Las variaciones del espesor corneal también han sido evaluadas después del uso de Presión Positiva

Continua (CPAP) en donde el grosor corneal se mantuvo con el tratamiento lo cual podría indicar una mejor oxigenación que evitará el edema corneal nocturno²⁶.

Recientemente se reportó en un metaanálisis el riesgo combinado de desarrollar queratocono en sujetos con AOS teniendo dos veces más posibilidades, al parecer por una mayor actividad de las metaloproteinasas de la matriz (MMP) en respuesta a los episodios de hipoxia por la enfermedad de AOS². Estos resultados concuerdan con el metaanálisis de Pellegrini *et al.* en donde el riesgo combinado fue del 1.84¹⁰.

También se ha estudiado la relación bidireccional en población joven con queratocono y la probabilidad de desarrollar AOS, el 53 % han sido considerados con alto riesgo de padecer AOS según el cuestionario de Berlín, el cual informa sobre ronquidos, somnolencia diurna, antecedentes de hipertensión arterial e IMC¹⁷. En general, el Queratocono y la AOS coinciden en una reducción de la histéresis y del tono muscular tanto en las vías respiratorias superiores²⁷, como en la córnea¹⁶. Asimismo, la presencia de síndrome de párpado flácido induce una reducción de la presión mecánica que ejercen los párpados sobre la córnea como consecuencia de una insuficiencia vascular resultante de la hipoventilación e hipoxemia sistémica^{16,28}, siendo la flacidez palpebral el compromiso ocular más frecuente en sujetos con AOS (40 %)²³.

También se atribuye la relación entre AOS y queratocono a la dinámica del sueño y la postura corporal, en donde la lateralidad al dormir puede incidir en la deformación corneal del ojo donde se ejerce presión²⁹. Se ha identificado el ojo más afectado con el lado preferencial en el que los pacientes están acostumbrados a dormir, esto podría inducir compresión ocular y aumento de la temperatura facial³⁰. La presión mecánica a nivel ocular podría generar cambios bioquímicos, relacionados con un aumento en la actividad inflamatoria, induciendo apoptosis de queratocitos, aumento de la actividad de los fibroblastos y de la actividad enzimática lo cual genera un estiramiento de la córnea y conlleva a una disminución del colágeno y un adelgazamiento estromal^{31,32}.

Conclusión

La morfología y biomecánica corneal pueden verse afectadas por interrupciones intermitentes de oxígeno en los tejidos, lo que puede conducir al desarrollo del queratocono. Los hallazgos de los autores sugieren una relación bidireccional entre la apnea obstructiva del sueño (AOS) y el queratocono. Esta relación puede estar mediada por diversos factores, como la laxitud palpebral, la postura corporal durante el sueño, la reducción de la elasticidad corneal y la severidad del índice de apnea-hipopnea. Estos resultados destacan la importancia de evaluar y abordar tanto la AOS como el queratocono de manera integral para mejorar la comprensión y el manejo de estas condiciones clínicas interrelacionadas, a las cuales se les puede dar manejo desde el cuidado primario en consulta con Optometría para prevenir y dar seguimiento a complicaciones futuras de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Chalkiadaki E, Andreanos K, Florou C, Droutsas K, Maniou C, Amfilochiou A, et al. Corneal Endothelial Morphology and Thickness Alterations in Patients With Severe Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Cornea*. 2021;40(1):73–7. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002373.
2. Bulloch G, Seth I, Alphonse S, Sathe A, Jennings M, Sultan D, et al. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea With Floppy Eyelid Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2023;39(3):243–53. DOI: 10.1097/IOP.0000000000002298.
3. Zoumpou T, Samuel S, Torun N, Yadav P, Jones DB. Floppy Eyelid Syndrome: an Overlooked Comorbidity Among Bariatric Patients. *Obes Surg*. 2023 Feb 26;33(2):523–9. DOI: 10.1007/s11695-022-06410-4.
4. Lee SSY, Nilagiri VK, Mackey DA. Sleep and eye disease: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Apr 16;50(3):334–44. DOI: 10.1111/ceo.14071.
5. Karaca U, Akıncioğlu D, Ayyıldız O, Dogan D, Ozge G, Usta G, et al. Comparison of obstructive sleep apnea

- syndrome and keratoconus patients on elevation maps. *Int Ophthalmol.* 2022 Mar 18;42(3):933-8. DOI: 10.1007/s10792-021-02074-8.
6. Lovatt M, Adnan K, Kocaba V, Dirisamer M, Peh GSL, Mehta JS. Peroxiredoxin-1 regulates lipid peroxidation in corneal endothelial cells. *Redox Biol.* 2020 Feb;30:101417. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101417.
 7. Stern JH, Tian Y, Funderburgh J, Pellegrini G, Zhang K, Goldberg JL, et al. Regenerating Eye Tissues to Preserve and Restore Vision. *Cell Stem Cell.* 2018 Jun;22(6):834–49. DOI: 10.1016/j.stem.2018.05.013.
 8. Naderan M, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, Naderan M, Rajabi MT, Kamaleddin MA. Association between the prevalence of obstructive sleep apnoea and the severity of keratoconus. *British Journal of Ophthalmology.* 2015 Dec;99(12):1675–9. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-306665.
 9. Gupta PK, Stinnett SS, Carlson AN. Prevalence of Sleep Apnea in Patients With Keratoconus. *Cornea.* 2012 Jun;31(6):595–9. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31823f8acd.
 10. Pellegrini M, Bernabei F, Friehmann A, Giannaccare G. Obstructive Sleep Apnea and Keratoconus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Optometry and Vision Science.* 2020 Jan;97(1):9–14. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001467.
 11. Pang K, Lennikov A, Yang M. Hypoxia adaptation in the cornea: Current animal models and underlying mechanisms. *Animal Model Exp Med.* 2021 Dec 28;4(4):300–10. DOI: 10.1002/ame2.12192.
 12. Arriola-Villalobos P, Benito-Pascual B, Peraza-Nieves J, Perucho-González L, Sastre-Ibañez M, Dupré-Peláez MG, et al. Corneal Topographic, Anatomic, and Biomechanical Properties in Severe Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea Syndrome. *Cornea.* 2020 Jan 12;39(1):88–91. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002102.
 13. Koseoglu HI, Kanbay A, Ortak H, Karadağ R, Demir O, Demir S, et al. Effect of obstructive sleep apnea syndrome on corneal thickness. *Int Ophthalmol.* 2016 Jun 21;36(3):327–33. DOI: 10.1007/s10792-015-0122-2.
 14. Ekinci M, Huseyinoglu N, Cagatay HH, Ceylan E, Keles S, Gokce G. Is there a Relationship Between Sleep Apnea and Central Corneal Thickness? *Curr Eye Res.* 2013 Nov 30;38(11):1104–9. DOI: 10.3109/02713683.2013.804578.
 15. Bojarun A, Vieversyte Z, Jaruseviciene R, Galgauskas S, Asoklis R, Zablockis R. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Corneal Morphological Characteristics. *Cornea.* 2019 Dec 23;38(12):1576–81. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002069.
 16. Nadarajah S, Samsudin A, Ramli N, Tan CT, Mimiwati Z. Corneal Hysteresis Is Reduced in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Optometry and Vision Science.* 2017 Oct;94(10):981–5. DOI: 10.1097/OPX.0000000000001117.
 17. Saidel MA, Paik JY, Garcia C, Russo P, Cao D, Bouchard C. Prevalence of Sleep Apnea Syndrome and High-Risk Characteristics Among Keratoconus Patients. *Cornea.* 2012;31(6):600–3. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318243e446.
 18. Gencer B, Ozgurhan EB, Kara S, Tufan HA, Arikian S, Bozkurt E, et al. Obesity and Obstructive Sleep Apnea in Patients With Keratoconus in a Turkish Population. *Cornea.* 2014;33(2):137–40. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000024.
 19. Karaca U, Akıncıoğlu D, Ayyıldız O, Dogan D, Ozge G, Usta G, et al. Comparison of obstructive sleep apnea syndrome and keratoconus patients on elevation maps. *Int Ophthalmol.* 2022 Mar 18;42(3):933–8. DOI: 10.1007/s10792-021-02074-8.
 20. Panossian LA, Veasey SC. Daytime Sleepiness in Obesity: Mechanisms Beyond Obstructive Sleep Apnea—A Review. *Sleep.* 2012 May;35(5):605–15. DOI: 10.5665/sleep.1812.
 21. Naismith S, Winter V, Gotsopoulos H, Hickie I, Cistulli P. Neurobehavioral Functioning in Obstructive Sleep Apnea: Differential Effects of Sleep Quality, Hypoxemia and Subjective Sleepiness. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004 Jan 9;26(1):43–54. DOI: 10.1076/jcen.26.1.43.23929.
 22. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2010 Dec 28;7(12):677–85. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.145.
 23. Sun J, He J, Liang Z. Comparison of ocular surface assessment outcomes between healthy controls and patients with obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome: a meta-analysis of the literature. *Front Physiol.* 2023 May 5;14.



DOI: 10.3389/fphys.2023.1163947.

24. Karaca I, Yagci A, Palamar M, Tasbakan MS, Basoglu OK. Ocular surface assessment and morphological alterations in meibomian glands with meibography in obstructive sleep apnea Syndrome. *Ocul Surf.* 2019 Oct;17(4):771–6. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.06.003.
25. Acar M, Firat H, Acar U, Ardic S. Ocular surface assessment in patients with obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome. *Sleep and Breathing.* 2013 May 5;17(2):583–8. DOI: 10.1007/s11325-012-0724-0.
26. Gelir E, Budak MT, Ardic S. The relationship between CPAP usage and corneal thickness. *PLoS One.* 2014;9(1):1–6. DOI: 10.1371/journal.pone.0087274.
27. Katz I, Zamel N, Slutsky AS, Rebeck AS, Hoffstein V. Tracheal hysteresis in sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1989 Oct 1;67(4):1349–53. DOI: 10.1152/jappl.1989.67.4.1349.
28. Pihlblad MS, Schaefer DP. Eyelid Laxity, Obesity, and Obstructive Sleep Apnea in Keratoconus. *Cornea.* 2013 Sep;32(9):1232–6. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318281e755.
29. Mazharian A, Panthier C, Courtin R, Jung C, Rampat R, Saad A, et al. Incorrect sleeping position and eye rubbing in patients with unilateral or highly asymmetric keratoconus: a case-control study. *Graefe’s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2020 Nov 10;258(11):2431–9. DOI: 10.1007/s00417-020-04771-z.
30. Norouzpour A, Mehdizadeh A. A novel insight into keratoconus: mechanical fatigue of the cornea. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2012;1(1):14–7. PMID: 24600612.
31. Collier SA. Is the corneal degradation in keratoconus caused by matrix-metalloproteinases? *Clin Exp Ophthalmol.* 2001 Dec 10;29(6):340–4. DOI: 10.1046/j.1442-9071.2001.d01-17.x.
32. Mackiewicz Z, Määttä M, Stenman M, Konttinen L, Tervo T, Konttinen YT. Collagenolytic Proteinases in Keratoconus. *Cornea.* 2006 Jun;25(5):603–10. DOI: 10.1097/01.ico.0000208820.32614.00.

Contribución de los autores

Conceptualización: Diana V. Rey-Rodríguez

Curación de datos: Diana V. Rey-Rodríguez, Natalia Coy-Ramírez

Análisis formal: Diana V. Rey-Rodríguez, Natalia Coy-Ramírez, María Paula Castro- Mora

Adquisición de fondos: Diana V. Rey-Rodríguez

Investigación: Diana V. Rey-Rodríguez, Natalia Coy-Ramírez, María Paula Castro- Mora

Metodología: Diana V. Rey-Rodríguez, Natalia Coy-Ramírez, María Paula Castro- Mora

Administración del proyecto: Diana V. Rey-Rodríguez

Supervisión: Diana V. Rey-Rodríguez

Visualización: Natalia Coy-Ramírez, María Paula Castro- Mora

Redacción del borrador original: Diana V. Rey-Rodríguez, Natalia Coy-Ramírez, María Paula Castro- Mora

Redacción, revisión y edición: Diana V. Rey-Rodríguez, Natalia Coy-Ramírez, María Paula Castro- Mora