



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
TESIS DE POSGRADO

**EFFECTOS DE TRATAMIENTO CON CROSSLINKING CORNEAL
EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON QUERATOCONO
INSTITUTO DE OJOS OFTALMOSALUD 2010-2013**

PRESENTADA POR
MARIA ALEJANDRA HENRIQUEZ BERTAGGIA

ASESOR
MGTR. MANUEL JESUS LOAYZA ALARICO

TESIS
PARA OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE DOCTOR EN MEDICINA

LIMA – PERÚ
2017



Reconocimiento - No comercial
CC BY-NC

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EFFECTOS DE TRATAMIENTO CON CROSSLINKING CORNEAL
EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON QUERATOCONO
INSTITUTO DE OJOS OFTALMOSALUD 2010-2013**

TESIS

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE
DOCTORA EN MEDICINA**

**PRESENTADA POR
MARIA ALEJANDRA HENRIQUEZ BERTAGGIA**

ASESOR

MGTR. MANUEL JESUS LOAYZA ALARICO

LIMA, PERÚ

2017

JURADO

Presidente : Dr. Gustavo Avilés Calderón
Miembro : Dr. José Luis Pacheco de la Cruz
Miembro : Dr. Pedro Javier Navarrete Mejías

A mi padres, por enseñarme que siempre se puede ser mejor
A mi esposo, mi gran amor, ejemplo de trabajo,
A mis hijos, la razón de mi vida

AGRADECIMIENTOS

A la universidad, por permitirme optar al grado de doctora en medicina.

A Luis Izquierdo Vásquez, doctor en medicina, por permitirme realizar la investigación en Oftalmosalud Instituto de Ojos.

A la licenciada Carmen Maldonado, bióloga, por su apoyo en la recolección de datos.

A la licenciada Rocío Falcón, estadística, por su apoyo en el procesamiento de datos.

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimiento	iv
Índice	v
Resumen /Abstract	vii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	5
1.1 Antecedentes	5
1.2 Bases teóricas	14
1.3 Definición de términos básicos	23
CAPÍTULO II: METODOLOGÍA	29
2.1 Tipo y diseño	29
2.2 Diseño muestral	29
2.3 Procedimiento de recolección de datos	30
2.4 Procesamiento y análisis de datos	31
2.5 Aspectos éticos	32
CAPÍTULO III: RESULTADOS	33
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	39

CONCLUSIONES 44

RECOMENDACIONES 45

FUENTES DE INFORMACIÓN

ANEXOS

Anexo 1: Instrumento de medición y baremo

Anexo 2: Ficha de recolección de datos

Anexo 3: Tomografía corneal Scheimpflug

RESUMEN

El objetivo de la tesis fue estudiar los efectos del crosslinking corneal (CXL) en pacientes diagnosticados con queratocono en el Instituto de Ojos Oftalmosalud.

El presente trabajo fue un estudio longitudinal, retrospectivo y explicativo que involucró 286 ojos con diagnóstico de queratocono durante el período 2010 y 2013 en el Instituto de Ojos de Oftalmosalud, que fueron sometidos a CXL usando riboflavina 0,1% (B2-riboflavin-5 phosphate 0,5% + T-500-Dextran) e irradiación con UVA, usando el CCL-VARIO (Peschke Ltd, Germany). Los criterios de inclusión fueron diagnóstico de queratocono progresivo, grosor corneal en el punto más fino mayor o igual a 400 μm , queratoconos grado I, II y III según clasificación de Amsler Krumeich, no presentar cicatriz corneal, pacientes mayores de 18 años. La evaluación pre y postoperatoria incluyó: examen a la lámpara de hendidura, agudeza visual sin y con corrección (AVSC y AVCC respectivamente), refracción e imagen Scheimpflug. El análisis estadístico fue realizado con el programa SPSS 15.

Al año de postoperatorio la AVSC cambió de 0,65 LogMAR a 0,48 LogMAR ($p < 0,001$), la AVCC cambió de 0,15 LogMAR a 0,11 LogMAR ($p = 0,03$). 8% (24 ojos) presentó progresión del queratocono después del CXL corneal. El equivalente esférico cambió de -3,74 Dioptrías (D) (DS: 2,77) a -2,84D (DS:2,22) ($p < 0,001$), el cilindro de -2,64 (DS:2,35) a -2,08 (DS:2,60) ($p = 0,006$), la queratometría mayor se redujo de 52,31D (DS:4,95) a 51,47D (DS:4,75)

($p=0,004$). La paquimetría de $480,26 \mu\text{m}$ (SD: 44,18) a $467,94 \mu\text{m}$ (SD: 44,08) ($p<0,001$).

En conclusión, el CXL corneal es efectivo en detener la progresión del queratocono mejorando la agudeza visual, refracción y queratometrías.

Palabras clave: Corneal collagen crosslinking, queratocono, Scheimpflug análisis, queratometrías.

ABSTRACT

The purpose of the thesis was to study the effects of corneal collagen crosslinking (CXL) in patients with diagnosis of keratoconus at Oftalmosalud Institute of Ojos.

This was a retrospective and longitudinal study, that included 286 eyes with keratoconus diagnosis trough 2010 to 2013 at Oftalmosalud Instituto de Ojos, that underwent CXL using riboflavin 0,1% (B2-riboflavin-5 phosphate 0,5% + T-500-Dextran) and irradiation with UVA using el CCL-VARIO (Peschke Ltd, Germany). The inclusion criteria were diagnosis of progressive keratoconus, pachymetry at the thinnest point greater than 400 μm , keratoconus grade I, II, III by Amsler-Krumeich classification, absence of central corneal scar, 18 years old or older. The pre and postoperative evaluation included: slit lamp examination, uncorrected and best-corrected visual acuity (UCVA and BCVA respectively), refraction and Scheimpflug imaging analysis. The statistical analysis software used was SPSS 15.

At 1 year postoperative the UCVA change from 0,65 LogMAR to 0,48 LogMAR ($p < 0,001$), the BCVA change from 0,15 LogMAR to 0,11 LogMAR ($p = 0,03$). 8% (24 eyes) had progression of keratoconus after the CXL procedure. The spherical component change from -3,74D (DS: 2,77) to -2,84D (DS:2,22) ($p < 0,001$), the cylinder from -2,64D (DS:2,35) to -2,08D (DS:2,60) ($p = 0,006$), the maximum keratometry flattening from 52,31D (DS:4,95) to 51,47D (DS:4,75) ($p = 0,004$). The pachymetry change from 480,26 μm (SD: 44,18) to 467,94 μm (SD: 44,08) ($p < 0,001$).

In conclusion, corneal collagen CXL is effective to halt the progression of keratoconus improving the visual acuity, refraction and keratometric values.

Key words: Corneal collagen crosslinking, keratoconus, Scheimpflug analysis.

INTRODUCCIÓN

El queratocono (QC) es una enfermedad de la córnea que genera defectos refractivos con lo cual produce una agudeza visual muchas veces incapacitante en la población que la padece. Su prevalencia se ha estimado en un rango bastante amplio que va desde 50 a 230 pacientes por cada 100 000 habitantes.¹ autores como Kennedy *et al.*,² han planteado que la incidencia de esta enfermedad es de 2 por cada 100 000 habitantes. La incidencia del QC puede fluctuar de una zona geográfica a otra, esto al parecer es a causa de características genéticas, nutricionales, étnicas e inclusive a la metodología de estudio aplicada.³ En el Perú, se desconoce la incidencia del queratocono; factores asociados como la altura y el rascado ocular son predisponentes a dicha enfermedad. En la práctica diaria en nuestra institución, muchos pacientes llegan con queratocono y son procedentes de áreas geográficas con dichas características como lo son: Arequipa, Cusco y Cajamarca.

La mayor incidencia de QC se encuentra en personas jóvenes,⁴⁻⁸ se diagnostica con mayor frecuencia en la tercera década de la vida, entre 20 y 30 años de edad,^{4-6,9} la raza y el sexo no se notifican como determinantes.^{1, 3, 10, 11} Algunos autores han indicado que incide más en el sexo femenino (65% - 70%).^{12, 13, 14}

El primer problema que se presenta con esta enfermedad es que es sub - diagnosticada, puesto que el médico oftalmólogo general desconoce en muchas

ocasiones los síntomas y signos precoces de la misma o se diagnostica tardíamente por ausencia de los equipos necesarios para su diagnóstico. Si esta enfermedad se diagnosticara y tratara precozmente se pudiese en primer lugar evitar las secuelas graves de la misma como son la pérdida severa de la agudeza visual. Por otro lado, este subdiagnóstico o diagnóstico tardío llega a incidir en los tipos de tratamientos que el paciente va a recibir, de esta manera, al diagnosticarse tardíamente los tratamientos serán más invasivos, habrá más riesgo y serán más costosos como es el caso de los anillos corneales y trasplante de córnea, a diferencia de los novedosos tratamientos como es el caso del crosslinking corneal el cual es un método muchísimo menos invasivo, que usa luz ultravioleta y riboflavina, y que es el único que está indicado para detener la progresión de dicha enfermedad. Es de mucha importancia conocer los efectos de este nuevo procedimiento ya que si se logra detener la progresión de esta enfermedad, no solo se estará mejorando la calidad de vida del paciente, impidiendo que su deterioro visual llegue a una severidad tal, que imposibilite su quehacer diario, sino que también se podrá reducir la incidencia de los pacientes que requieren trasplante de córnea como solución definitiva de su patología.

De acuerdo a las estadísticas del Banco de Ojos Internacional en EE.UU., el queratocono representa la segunda causa más común de trasplante corneal. El queratocono es un adelgazamiento no inflamatorio con encurvamiento y distorsión de la córnea, comienza generalmente en la pubertad y puede progresar hasta la cuarta o quinta década de la vida, es progresivo en el 20% de los casos. Su aparición es casi siempre bilateral. Representa un desorden del estroma corneal, asociado a una disminución de la fuerza biomecánica de los

tejidos, posiblemente causada por una disminución en el crosslinking corneal inter e intrafibrilar.

El queratocono trae como consecuencia una disminución en la agudeza visual que muchas veces es incapacitante y la progresión de la enfermedad va a llevar inevitablemente a la necesidad de un trasplante corneal. El tratamiento va a depender del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, así las etapas tempranas pueden beneficiarse del crosslinking corneal, el cual es el único tratamiento disponible para poder parar la progresión del queratocono.

El diagnóstico oportuno del queratocono en sus tempranos estadios y la realización del crosslinking corneal como único tratamiento capaz de detener la progresión permitiría a futuro reducir la necesidad de trasplantes de corneas en Perú por causa de queratoconos avanzados.

Debido a ello, se formuló la siguiente pregunta:

¿Los efectos del crosslinking corneal en pacientes diagnosticados con queratocono en el Instituto de Ojos Oftalmosalud durante el periodo 2010–2013 fueron buenos?

El procedimiento denominado crosslinking corneal usando riboflavina y rayos UVA es un método que puede ser aprendido fácilmente por cualquier oftalmólogo; el instrumental y equipamiento puede ser asequible a muchas instituciones y hospitales, además de ser un método poco invasivo y el único que, en la experiencia internacional, refiere detener la enfermedad del

queratocono y que por ende no termine en sus terribles consecuencias como es la pérdida severa de la agudeza visual. Por otro lado, si se logra detener la progresión del queratocono estaríamos disminuyendo la población que va a requerir un trasplante de tejido, como es el de córnea, puesto que todos los tratamientos conocidos a nivel mundial para tratar el queratocono hasta el 2003 tenían como finalidad corregir las manifestaciones de dicha enfermedad que, inevitablemente en la mayoría de los casos, terminaba por dañar la córnea del paciente.

El crosslinking corneal es el único tratamiento conocido en la actualidad que puede detener la progresión del queratocono, es por ello que se justifica que se lleve a cabo el presente trabajo en beneficio de la población joven que padece esta enfermedad. La presente investigación generará resultados que mejoren el tratamiento del queratocono en el Perú, con un procedimiento menos invasivo que los utilizados hasta el momento y con mayores beneficios.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

El queratocono como enfermedad desde hace muchos años ha despertado el interés del oftalmólogo, en 1998, Rabinowitz *et al.*, reportaron las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con dicha enfermedad.¹ Subsecuentemente a ello, múltiples publicaciones se han reportado a lo largo de los años, que van desde los no invasivos como es el caso de los lentes de montura y los lentes de contacto,^{40,41} los cuales le proporcionan al paciente una mejoría desde el punto de vista refractivo pero no ataca la progresión de dicha enfermedad, hasta procedimientos más invasivos como el caso de los anillos intraestromales que permiten la reducción queratométrica así como la disminución del astigmatismo inducido por el queratocono,^{19, 37-39} o el caso de los trasplantes de córnea, los cuales se han usado en aquellos casos en que el queratocono es tan avanzado que no permite una corrección sobre la misma córnea del paciente.¹⁶⁻¹⁸

Los primeros estudios de CXL corneal se han realizado en el año 2003 en ratones, posteriormente en humanos se evidencio que después de tratar a 23 ojos de 22 pacientes en todos los casos el queratocono se detuvo, la reducción de la queratometría promedio fue de 2,01 dioptrías (D) y la mejoría del error refractivo a 1,14 (D) con un seguimiento de tres meses a cuatro años.²⁰ Esto resultó muy prometedor, así que desde la fecha hasta la actualidad, algunos estudios se han publicado, en ojos humanos con queratocono, el número de

pacientes en dichos estudios oscila entre 10 a 102 pacientes, con seguimiento de nueve meses a un año y con reportes de mejora de agudeza visual en todos ellos; además la reducción en el error refractivo oscila entre 0,93 D y 2,25 D y de la curvatura corneal o queratometría de 1,05 D a 2 D. ²⁰⁻²⁶ Tobias Koller *et al.*,²⁶ han descrito que la tasa de progresión del queratocono (el porcentaje de pacientes en el cual progresa la enfermedad a pesar del tratamiento) es 7,6%, la tasa de complicación (porcentaje de pacientes que pierden dos o más líneas de visión posterior al tratamiento) es de 2,9% y que la incidencia de complicaciones como cicatriz corneal posterior al queratocono es de 2,8% o infiltrados corneales periféricos de 7,6%. Así mismo, han reportado criterios que disminuyen el riesgo de falla o complicación como es el caso de una agudeza visual preoperatoria de 20/25 o mejor, edad del paciente menor a 35 años, y queratometría preoperatoria menor a 58 dioptrías. Es por ello, que estos datos publicados en el 2009 deben ser tomados en cuenta en nuestro diseño del estudio para obtener mejores resultados. ²⁷

Por otro lado, las aplicaciones del crosslinking corneal ha ido en aumento, extendiendo sus usos en entidades diferentes al queratocono, como las ectasias corneales posteriores a la cirugía de laser o degeneración marginal pelúcida. Además, de ello se han usado riboflavininas de diferentes concentraciones para permitir su uso en queratoconos donde la córnea es más delgada a lo esperado.²⁸

Algunos trabajos a nivel internacional, que podemos mencionar:

Greenstein *et al.*,²⁹ determinaron los cambios en el grosor corneal a través del tiempo después del crosslinking corneal en pacientes con queratocono en el Cornea and Laser Eye Institute-Hersh Vision Group en New Jersey. Para ello midieron el grosor corneal en el ápex de la córnea, en el punto más fino de la misma y en el centro pupilar, al 1, 3, 6 y 12 meses del crosslinking corneal usando imagen Scheimpflug. El estudio incluyó 82 ojos de los cuales 54 tenían queratocono y 28 ectasia corneal posterior a laser in situ keratomileusis. En el primer mes post operatorio la reducción promedio en la paquimetría fue de $-23,8 \pm 28,7 \mu\text{m}$, a los tres meses $-7,2 \pm 20,1 \mu\text{m}$ seguido por una recuperación de $+20,5 \pm 20,4 \mu\text{m}$. La paquimetría en el ápex y en centro de la córnea regresaron a los valores iniciales al año de postoperatorio. Sin embargo, la paquimetría en el punto más fino permaneció ligeramente reducida con respecto a la inicial en $-6,6 \pm 22,4 \mu\text{m}$. Por otro lado, la recuperación del grosor corneal fue más rápido en pacientes posterior a ectasia que en pacientes con queratocono.

Este estudio concluyó que posterior al crosslinking la córnea se adelgaza y luego recobra su grosor a valores iniciales, sin embargo la explicación de estos cambios todavía están por esclarecer.

Wollensak *et al.*,³⁰ evaluaron el impacto del crosslinking en la fuerza cohesiva interlamelar de las fibras de colágeno de la córnea posterior al crosslinking corneal. Para ello se estudió 72 ojos de cerdo post-mortem dividido en seis grupos: Sin tratamiento, con procedimiento de crosslinking estándar, usando riboflavina hipo-osmolar, en corneas hidratadas y el grupo de formaldehído. Estudiaron la fuerza cohesiva inter-lamelar usando una microcomputadora que

medía controladamente el biomaterial.

Como resultado obtuvieron que la fuerza cohesiva interfibrilar en el grupo sin tratamiento fue de 0,24 N/mm, en el grupo de crosslinking estándar fue de 0,26 N/mm, en el hipo-osmolar de 0,25 N/mm en el grupo de córneas hidratadas 0,23 N/mm y en el grupo de formaldehído de 0,27 N/mm.

Concluyeron que sorprendentemente el crosslinking corneal con riboflavina no aumenta la fuerza de cohesión interlamelar entre las láminas de colágeno, por lo cual pareciera que el crosslinking solo estabiliza las fibras inter-intrafibrilar pero no interlamelar.

Hersh *et al.*,³¹ en el presente trabajo, en un estudio prospectivo randomizado evaluaron los resultados a un año del crosslinking corneal para el tratamiento del queratocono y la ectasia corneal. Para ello tuvieron dos grupos: Uno al que le aplicaron CXL y riboflavina y al otro al que le aplicaron solamente riboflavina. En el pre y postoperatorio evaluaron la agudeza visual sin corrección (AVSC), agudeza visual con corrección (AVCC), refracción, astigmatismo y topografía.

Al año del procedimiento 21% de los pacientes ganaron una o más líneas de visión, y solo 1,4% perdieron dos o más líneas de visión. La queratometría mayor (K1) disminuyó en promedio 2,0 +/- 4,4 dioptrías. La AVSC mejoró significativamente de 20/137 a 20/117.

Como conclusión reportaron que el crosslinking corneal mejora significativamente la AVSC, AVCC y la queratometría. La AVCC y la queratometría empeoran desde el preoperatorio al primer mes, sin embargo entre 1, 3 y 6 meses se estabiliza y mejora.

Koller *et al.*,³² identificaron los parámetros preoperatorios que podrían predecir el aplanamiento corneal posterior al crosslinking corneal. Para ello, registraron la AVSC, AVCC e imagen con Scheimpflug en el pre y postoperatorio al primer año del procedimiento. De 151 ojos reportaron que el aplanamiento corneal mayor a una dioptría se consiguió en el 37% de los casos y que el valor en la queratometría máxima mayor a 54,0 D fue el único factor de riesgo significativo para ello. Es decir, que en corneas mayores de 54D la queratometría mayor se aplano significativamente en 51% de los casos.

En conclusión, reportaron que un aplanamiento significativo en la queratometría mayor ocurre en pacientes con un valor mayor a 54D. Sin embargo, otros parámetros como edad, sexo, diagnóstico, AVCC y factores asociados a la forma corneal no tuvieron un impacto significativo en el aplanamiento corneal.

Caporossi *et al.*,³³ investigaron las modificaciones en la microestructura corneal en pacientes sometidos a crosslinking transepitelial. El crosslinking comúnmente se realiza al desepitelizar la córnea. Sin embargo, se ha empezado a realizar sin quitar el epitelio, es decir, transepitelial. Los pacientes tenían una paquimetría entre 350 a 390 micras en el punto más fino usando el tomógrafo óptico de coherencia (Visante). Se usó (Ricola TE Sooft Italia) según el protocolo de

Siena y se les realizo al preoperatorio, tres y seis meses estudios con el Tomógrafo retinal II el análisis confocal de córnea y se estudiaron los siguientes parámetros morfológicos: Epitelio, subepitelio, estroma anterior, plexo de nervios, apoptosis de queratocitos, cambios estromales y endotelio.

Sus resultados mostraron que después del CXL transepitelial las células experimentaron apoptosis, con alteraciones en mosaico que fueron gradualmente desapareciendo. La muerte de los queratocitos se observó hasta las 140 μm de profundidad, el tratamiento respeto la capa sub epitelial y los nervios estromales no desaparecieron; además no hubo variación en las células endoteliales.

Como conclusión, reportaron que el CXL transepitelial respeta los nervios corneales estromales y endotelio, siendo un procedimiento seguro para el endotelio. Debido a su penetración limitada, su eficacia a largo plazo debe ser determinada en diferentes estudios clínicos según la edad y la progresión del queratocono.

Derakhshan *et al.*,³⁴ determinaron la eficacia del CXL en el tratamiento de queratocono inicial. Para ello, estudiaron 31 ojos de 22 pacientes que tenían queratocono leve, a los cuales se les midió la agudeza visual con y sin corrección, presión intraocular, topografía corneal y paquimetría en el pre y postoperatorio. Se les aplicó CXL sin remoción del epitelio, y la riboflavina se aplicó cada tres minutos durante 30 minutos, antes del CXL y luego cada cinco

minutos.

Como resultados presentaron que la agudeza visual sin corrección mejoró dos líneas de visión, y la agudeza visual con corrección mejoró 1,7 líneas de visión ($p < 0,001$). El equivalente esférico se redujo en 0,55D y la queratometría mayor y media disminuyó 0,65D y 0,51D respectivamente ($p < 0,05$). Además hubo evidencia de regresión en el 71% de los casos.

Como conclusión, reportaron que el CXL demostró una mejoría significativa en la agudeza visual, en el poder corneal central y en el error refractivo de los pacientes con queratocono inicial.

Brooks *et al.*,³⁵ evaluaron la función visual después del CXL en un estudio prospectivo randomizado controlado. Para ello, los pacientes completaron un cuestionario referente a los síntomas visuales en el preoperatorio y al año postoperatorio. Dentro de los síntomas se incluyó: Fotofobia, dificultad para manejar de noche, dificultad para leer, diplopía, fluctuaciones de visión, glare, halos, sequedad ocular, sensación de cuerpo extraño en una escala del uno al cinco. Además, se evaluó la posible asociación de los síntomas con la agudeza visual corregida y la queratometría mayor. De 107 ojos de 76 pacientes que tuvieron CXL reportaron mejoría estadísticamente significativa en los siguientes síntomas: Manejo nocturno, dificultad para leer, diplopía, glare, halos y sensación de cuerpo extraño. No hubo asociación entre la mejora de esos síntomas y cambios en la agudeza visual con corrección. Hubo una asociación

leve entre la queratometría máxima y los cambios en los síntomas de manejo nocturno, dolor, sensación de cuerpo extraño. Como conclusión reportaron que los pacientes después del CXL notaron una mejoría subjetiva en sus síntomas visuales, especialmente en el manejo nocturno, lectura, diplopía, glare, halos y sensación de cuerpo extraño.

Kılıç *et al.*,³⁶ investigaron la efectividad de la inyección de riboflavina intracorneal, en el canal del anillo corneal en combinación con el procedimiento del crosslinking. Involucraron 131 ojos de 105 pacientes a los cuales se les aplicó el crosslinking vía transepitelial, después de aplicar la riboflavina en el canal por medio de inyección. En el postoperatorio midieron agudezas visuales y refracción así como medidas queratométricas y reportaron que hubo una mejoría estadísticamente significativa en la agudeza visual. El equivalente esférico disminuyó de $-3,87 \pm 4,55$ dioptrías (D) a $-1,25 \pm 2,31$ D, el cilindro manifestó disminución de $-3,89 \pm 1,97$ D a $-2,27 \pm 2,18$ D y la queratometría media mejoró de $50,50 \pm 5,26$ D a $46,03 \pm 4,51$ D ($P < 0,05$).

Los autores concluyeron que el uso combinado de anillos intracorneales y crosslinking con inyección intracorneal de riboflavina fue efectivo en ojos con queratoconos. Además, la inyección de riboflavina en el túnel del anillo fue un procedimiento seguro y pudo proveer mayor penetración sin la remoción del epitelio.

Greenstein *et al.*,³⁷ analizaron los cambios en las aberraciones de alto orden (HOAs) después del crosslinking corneal en un estudio prospectivo

randomizado usando el Pentacam y el aberrómetro Ladarwaveen en el preoperatorio y al año de postoperatorio. Donde 96 ojos fueron analizados (64 queratoconos, 32 ectasia), de los cuales 73 pacientes tuvieron CXL. El ojo contralateral sirvió como grupo control en 42 ojos. El promedio de aberraciones de alto orden, coma total, coma de tres orden, coma vertical fueron $4,68 \mu\text{m} \pm 2,33$ (SD), $4,40 \pm 2,32 \mu\text{m}$, $4,36 \pm 2,30 \mu\text{m}$ y $4,04 \pm 2,27 \mu\text{m}$, respectivamente. Al año postoperatorio los valores se redujeron significativamente a $4,27 \pm 2,25 \mu\text{m}$, $4,01 \pm 2,29 \mu\text{m}$, $3,96 \pm 2,27 \mu\text{m}$ y $3,66 \pm 2,22 \mu\text{m}$, respectivamente (todos $P < 0,001$). Como conclusión reportaron que las aberraciones corneales de alto orden disminuyen después del crosslinking corneal.

Güell *et al.*,³⁸ reportaron los resultados a largo plazo del crosslinking corneal y el implante de lente fáquico tórico para corregir astigmatismo y miopía en pacientes con queratocono moderado y severo. A estos pacientes se les realizó CXL entre el 2006 y 2009, luego de haber logrado una estabilización de la refracción y topografía, el lente fáquico tórico Artiflex o Artisan fue implantado para corregir el astigmatismo o miopía residual. Se evaluó Agudeza visual, contaje endotelial tonometría y topografía en el pre y postoperatorio al tercer mes y anualmente. El 82% de los ojos tuvieron una refracción postoperatoria dentro de 0.5 Dioptrías. La agudeza visual postoperatorio fue de 20/40 o menor en 94% de los casos. Ningún ojo perdió líneas de visión y no hubo disminución significativa del contaje endotelial ($P > 0,05$).

Como conclusión refirieron que combinar CXL con lentes fáquico tóricos es efectivo y seguro para corregir el astigmatismo miópico en pacientes con

queratocono moderado y severo.

1.2 Bases teóricas

1.2.1 Queratocono

El queratocono (QC) es un adelgazamiento no inflamatorio con protrusión anterior que resulta en un encurvamiento y distorsión de la córnea, ¹ comienza generalmente en la pubertad y puede progresar hasta la cuarta o quinta década de la vida, es progresivo en el 20% de los casos. ² La aparición del QC es casi siempre bilateral, pero puede presentarse primero en un ojo mientras que el otro se mantiene normal, o en ocasiones solo muestra cierto grado de astigmatismo,³⁻⁹ lo que explica que muchos diagnósticos monoculares acaben siendo bilaterales con el paso del tiempo. La localización más frecuente es inferior ^{10,11} y en el cuadrante temporal, es decir, Infero-temporal. ¹²

El QC progresivo se define como: El aumento en el valor queratométrico mayor de uno o más dioptrías (D) y/o deterioro de la agudeza visual referido por el paciente y/o necesidad de cambio de lente de contacto más de una vez en dos años.

1.2.2 Causas del queratocono

El factor etiológico según un análisis multivariable sobre ectasias corneales es el hábito de frotarse los ojos.³⁸⁻⁴⁰ Se ha sugerido un rol de la interleuquina 1 en la apoptosis inducida por trauma epitelial, relacionada con el frotamiento ocular.⁴¹ Además, se ha asociado el factor hereditario, Gajecka y *et al.*⁴⁰ describieron la localización del gen 5,6-Mb interval on 13-32 para el Queratocono.

En pacientes con queratocono se han documentado cambios histológicos en la estructura y organización de la matriz intercelular del colágeno, así como también apoptosis y necrosis de los queratocitos, principalmente o exclusivamente involucrando el estroma central anterior de la córnea y la capa de Bowman. La disminución de la estabilidad mecánica determina un debilitamiento estructural que favorece la aparición del cono, se ha reportado que la rigidez de la córnea queratocónica es de solo el 60% de la córnea normal.⁴³

Una de las investigaciones más interesantes realizadas para intentar desvelar qué desencadena el queratocono, es la de Thassalesis. En este estudio, concluyeron que los pacientes con queratocono presentan hipomagnesemia, problemas alérgicos y una personalidad que encaja con una tipología a: Depresivos, inteligentes e introvertidos.⁴⁰

La transmisión hereditaria de esta anomalía no parece clara ya que aunque no existen evidencias clínicas del problema en los progenitores de los afectados en un examen rutinario, observaciones con topógrafos corneales indican la

existencia de indicios subclínicos de la enfermedad, lo que hace inclinarse hacia la hipótesis de una transmisión recesiva o irregularmente dominante. ^{32,34}

1.2.3 Síntomas del queratocono

Esta enfermedad suele manifestarse inicialmente por miopía y astigmatismo irregular progresivo. ¹ Sin embargo, se han reportado casos de la existencia de queratocono con hipermetropía. ³⁶ Los principales síntomas son: ^{1, 4, 7, 9}

- Baja agudeza visual (AV), incluso con la mejor compensación óptica en gafas o con lentes de contacto hidrofílicos.
- Fotofobia, sobre todo sin compensación.
- Incomodidad general con las gafas o los lentes de contacto.

1.2.4 Clasificación de queratocono

La clasificación correcta del tipo de queratocono es fundamental para decidir el tratamiento a aplicar e intentar predecir su evolución. Estos se presentan con aspectos clínicos. ¹⁸

1.2.4.1 Morfológica

- Conos
- En pezón
- Ovais
- En globo

1.2.4.2 Según su localización

- Centrados
- Inferiores
- Infero-nasales
- Infero-temporales

1.2.4.3 Por su tamaño

- Incipiente
- Subclínico
- Instaurado

1.2.4.4 Clasificación de Amsler

Es una de las más mencionadas en la bibliografía y de gran utilidad clínica, pues se basa en la ruptura de la línea de Fe al hacer queratometría con el instrumento de Javal: ^{3,4}

- Primer grado: 0- 3°
- Segundo grado: 4- 9°
- Tercer grado: > 10°
- Cuarto grado: imposible de medir

1.2.4.5 Clasificación de Amsler Krumeich

Clasificación del queratocono según Amsler-Krumeich

ESTADIO	Miopía o Astigmatismo inducido	Queratometría central	Leucoma	OTROS
I	< 5,00 D	< 48,0D	No	Encorvamiento excéntrico
II	5,00 – 8,00	48 - 53D	No	
III	8,00 – 10,00	53 - 55D	No	
IV	No medible	> 55D	Central	CCT > 200 um

Fuente: . J Cataract Refract Surg. 1998; 24:456-463. ⁵

1.2.5 Tratamiento del queratocono

El diagnóstico precoz del queratocono es fundamental, ya que de esto va a depender, en gran parte, el manejo y la evolución de la enfermedad. ¹⁴

1.2.5.1 Corrección con gafas del queratocono

El intento de ajustar la prescripción del astigmatismo en gafas a estos pacientes es a menudo desalentador, ya que por un lado no consigue una mejora significativa de la agudeza visual, y por otro, puede existir un problema de adaptación al uso de éstas, debido a la anisometropía producida en aquellos casos en que el grado del queratocono es muy diferente en ambos ojos. Todas estas consideraciones hacen que el examen visual y la futura prescripción de gafas deben basarse sobre todo en pruebas subjetivas y experiencias con prescripciones anteriores. ¹⁰

Lentes de contacto (LC) que se pueden usar:

- RPG (Lente de contacto rígido gas permeable)
- RPG esféricas modificadas para conos limitados a Queratometría ≤ 52 dioptrías (D)
- RPG esféricas de alta excentricidad
- RPG escleráles

Debido a la gran similitud de índices de refracción entre lente, córnea y lágrima, con el LC se anula ópticamente la cara externa de la córnea y así desaparece el efecto nocivo del astigmatismo irregular. Pero, aunque los lentes de contacto han tenido en el presente siglo un gran desarrollo debido a la aparición de los plásticos, la córnea de algunos pacientes con queratocono no para de evolucionar hacia unos radios de curvatura cada vez más pequeños y acababa con una perforación corneal o la aparición de un leucoma cicatricial central, que impide una buena visión aún con lentes de contacto. ⁴⁷

1.2.5.2 Crosslinking corneal

Procedimiento de entrecruzamiento del colágeno corneal mediado por luz ultravioleta para incrementar la resistencia corneal. Se utiliza riboflavina como foto sensibilizador en conjunto con la luz ultravioleta (365 nm). Este procedimiento ha mostrado aumentar la dureza de la córnea, ²⁰ mejora la fuerza biomecánica ²² y aumenta la resistencia a la digestión enzimática en la córnea.²⁰⁻²⁶

Procedimiento quirúrgico

Preparación de la riboflavina: La vitamina B2-riboflavina-5-fosfato 0,5% (G. Streuli & Co., Uznach, Switzerland) mezclada con dextran T500 (Roth AG, Karlsruhe, Germany) para crear una solución de riboflavina al 0,1%.

Procedimiento: Después de la aplicación de anestesia (una gota cada cinco minutos por tres dosis de Proparacaina 0,5% (Alcaine; Alcon Laboratories)), se procede a posicionar al paciente debajo del microscopio. Un blefaróstato fue colocado en los párpados para conseguir la apertura ocular, luego los 9 mm centrales de epitelio corneal se remueven con una espátula roma (Asico AE2766). Se procede a la instilación de riboflavina cada cinco minutos durante 30 minutos hasta que se confirme la penetración de la riboflavina en cámara anterior en la lámpara de hendidura, para así proceder a la aplicación de radiación con luz ultravioleta con el sistema (UV-X illumination system, version 1000, IROC AG, Zurich, Switzerland) calibrado a 3,0 mW/cm² con un medidor de radiación ultravioleta (LaserMate-Q; LASER 2000, Wessling, Germany). La distancia de trabajo a 5 cm del ápex de la córnea. El tiempo de exposición será 30 minutos durante el cual se continúa la aplicación de riboflavina cada cinco minutos o hasta que se observe la superficie corneal seca.

1.2.5.3 Implante de lente intraocular (LIO) fático:

Desde la introducción de los lentes fáticas Implantable Collamer lens, ICL® (Staar Surgical, Monrovia, CA, USA) e Iris Claw (Artisan®, Ophtec BV, Groningen, Netherlands o su similar Verisyse®, AMO, Santa Ana, CA, USA) de probada efectividad en pacientes con altas ametropías y sin queratocono se

suma el interrogante de la utilidad de las mismas en esta patología. Diversos autores ya han reportado casos donde se utiliza lentes fáticas en queratocono con buenos resultados. Budo *et al.*,¹⁵ reportaron el uso de lente fático Artisan® tórico en seis casos con buenos resultados visuales. Por otro lado, Leccisotti *et al.*, publicaron el uso de lentes fáticos de soporte angular en 12 casos de queratocono, con resultados satisfactorios.⁴⁷

1.2.5.4 Anillos intraestromales (intacs y keraring)

La implantación de segmentos intraestromales en la córnea, son segmentos hechos de PMMA (polymethyl methacrylate) que se colocan en cantidad de uno o dos en el estroma de la córnea para una corrección parcial o total del defecto refractivo especialmente del astigmatismo irregular y al parecer disminuyen la progresión del cono.^{19, 48-50}

1.2.5.5 Queratoplastia lamelar o penetrante (trasplante de córnea):

La queratoplastia lamelar (de un determinado grosor de córnea) y/o penetrante provee buenos resultados visuales en pacientes con queratocono en la mayor parte de los casos. Cuando todos los demás tratamientos fallan el trasplante de córnea es la última opción.^{16, 17, 18}

1.2.5.6 Tratamiento según los estadios

Según la clasificación de Amsler, el tratamiento del queratocono según su estadio varía:

Grado 1: Muchos queratoconos en esta fase pasan desapercibidos, porque no puede existir una sintomatología clara y la keratometría se hace sin dificultad. En este estadio se encuentran las formas frustras o frustradas de queratocono evidente y que normalmente no evolucionan hacia una córnea cónica, pero si mantienen cierto grado de irregularidad en la cara externa de la córnea. El ojo presenta anisometropía en algunos casos, pero no todavía de pequeña magnitud, lo que hace posible poder elegir todavía entre gafas o empezar ya con la adaptación de los lentes de contacto permeables. Según la literatura el entre el 29% y el 65% de los pacientes usan LC rígidos gas permeable.¹⁰ Recientemente en esta etapa algunos estudios sugieren el uso del crosslinking corneal.²⁰⁻²⁶

Grado 2: En esta etapa es cuando más queratoconos se detectan, ya que los signos y síntomas son más claros. Aquí la anisometropía ya es evidente con las gafas y la adaptación de lentes de contacto rígidos gas permeables se hace imprescindible. Aquí también está indicado el crosslinking corneal²⁰⁻²⁶ y/o anillos intraestromales^{19, 48-50} o lentes fáquicos.⁴⁵

Grado 3: Ya aquí si aparecen problemas de tolerancia o excesivo toque apical con los lentes permeables, deberá intentarse la adaptación de tipo piggyback (doble lente de contacto), que consiste en colocar una lente permeable sobre uno blando (generalmente desechable), o los lentes de Saturno, con bordes hidrofílicos y centro rígido. Todavía con estas técnicas se puede tener buena agudeza visual con lentes de contacto. En cuanto a las gafas que el paciente

debe utilizar después de quitarse los lentes, se empieza a cuestionar como prescribir el astigmatismo sobre todo cuando entre ambos ojos es grande y la mejora la agudeza visual no es mucha. En esta etapa también está indicado el uso de anillos intracorneales ^{19, 45-50} o lentes fáquicos ³⁷ o crosslinking corneal.

20-26

Grado 4: En esta fase, la córnea ha podido tener alguna ruptura endotelial, con la pérdida de la transparencia consiguiente. Aquí la agudeza visual puede estar ya muy deteriorada y por tanto, el tratamiento indicado es la queratoplastia. ¹⁶⁻¹⁹

1.3 Definición de términos básicos

- **Aberrómetro:** Aparato utilizado para medir las aberraciones de un sistema óptico, en oftalmología se utiliza para medir las aberraciones del ojo.
- **Agudeza Visual:** Es la capacidad del sistema de visión para percibir, detectar o identificar objetos espaciales con unas condiciones de iluminación buenas. Para una distancia al objeto constante, si el paciente ve nítidamente una letra pequeña, tiene más agudeza visual que uno que no la ve. Si la agudeza visual es menor a 20/20 puede necesitar lentes o tener algún problema en el sistema visual o los ojos.
- **Ametropía:** Error refractivo. Cualquier error óptico que puede ser corregido con lentes de contacto o gafas.
- **Anillo de Fleisher:** Anillo de deposición de pigmento de hemosiderina observado en la córnea.

- **Anisometropía:** Error refractivo mayor a 1,5 dioptrías entre 1 ojo y otro.
- **Antimetropía:** Error refractivo opuesto en los dos ojos, uno míopico y el otro hipermetrópico.
- **Artisan:** Nombre comercial de un lente intraocular fáquico.
- **Astigmatismo:** Error refractivo. Defecto óptico en el cual el poder refractivo no es igual en todos los meridianos.
- **Blefarostato:** Instrumento destinado a mantener abierto los párpados.
- **Cámara Scheimpflug:** Cámara que se basa en la ley o principio de Scheimpflug que establece que en una cámara de gran formato se consigue la máxima profundidad de campo en el plano del motivo cuando las prolongaciones imaginarias de este, el de la lente y el del sensor coinciden en un punto común.
- **Degeneración marginal pelúcida:** Degeneración periférica de la córnea, de causa congénita, bilateral que conlleva a un adelgazamiento progresivo de la misma.
- **Desepitelizar:** Retirar el epitelio corneal.
- **Dextrano:** Es un polisacárido complejo y ramificado formado por numerosas moléculas de glucosa.
- **Dioptría:** Unidad de medida. Medida del grado que una luz converge o diverge; también poder refractivo de un lente. Igual al recíproco de la longitud focal de un lente (en metros) ejemplo: un lente de dos dioptrías trae los rayos paralelos en foco a 1/2m.
- **Diplopía:** Defecto funcional. Visión doble.

- **Error refractivo:** Defecto funcional. Defecto óptico donde los rayos paralelos no hacen foco en la retina produciendo una imagen borrosa. Puede ser corregido con gafas, lentes de contacto o cirugía.
- **Ectasia corneal:** Condición patológica. Encorvamiento y adelgazamiento anormal de la córnea.
- **Error refractivo:** Trastorno en el que el ojo alguna parte del ojo tiene una forma irregular que hace que la luz no se concentre en la zona correcta de la retina (macula). Los tres errores refractivos más habituales son: miopía, hipermetropía y astigmatismo.
- **Estrías de Vogt:** Líneas verticales en el estroma corneal que se observan en el examen por la lámpara de hendidura.
- **Estroma corneal:** Es el estrato más fuerte de la córnea y representa el 90% de su volumen, está constituido por un 80% de agua y 20% de sólidos. Tiene aproximadamente 200 láminas, constituidas por fibras de colágeno; además, también contiene queratocitos y proteoglucanos que mantienen distribuidas las fibras de colágeno.
- **Faquia:** Ojo con la presencia del cristalino dentro de él.
- **Glare:** Dificultad de ver ante una luz brillante o incandescente.
- **Hidrófilo:** Comportamiento de toda molécula que tiene afinidad por el agua.
- **Interleucina:** Grupo de citocinas producidas principalmente por los leucocitos "células T" con la función de regular la división y diferenciación de otras células del cuerpo, en especial las del sistema inmunitario.

- **LASIK (Laser assisted in Situ Keratomileusis):** Es una cirugía refractiva para la corrección de la miopía, hipermetropía y astigmatismo.
- **Lectura queratométrica:** Medida. Curvatura corneal medida con un queratómetro. Meridianos desiguales indican astigmatismo.
- **Leucoma corneal:** Defecto anatómico. Opacidad corneal densa.
- **Lente esférico:** Aparato óptico. Lentes que se diferencia de los estándares en que la superficie anterior no es curva como una esfera sino que además es algo plana en la periferia. Provee mejor imagen y calidad y minimiza la distorsión in los errores refractivos altos.
- **Lente tórico:** Lente con diferentes potencias ópticas y longitud focal en dos orientaciones perpendiculares entre sí.
- **LogMAR:** Escala de medición de la agudeza visual (logMAR por sus cifras en ingles que significa logarithm of the minimum angle of resolution)
- **Paquimetría:** Grosor corneal expresado en micras.
- **Proparacaína:** Anestésico local de acción rápida.
- **Queratoplastia:** Procedimiento quirúrgico. Trasplante de córnea.
- **Queratocono:** Es un adelgazamiento patológico no inflamatorio de la córnea con protrusión anterior que resulta en un encorvamiento y distorsión de la misma.
- **Queratometría:** Son los parámetros de la córnea en la cual se miden los radios de curvatura de sus superficies, puesto que la córnea no suele ser esférica y no tiene el mismo radio de curvatura en todos sus puntos.
- **Queratectomía:** Procedimiento quirúrgico. Remoción de una pieza de córnea.

- **Queratómetro:** Instrumento. Aparato que mide la curvatura corneal (lectura queratométrica), además sirve para medir y detectar el astigmatismo.
- **Queratocono progresivo:** Ojo con diagnóstico de queratocono que presente un aumento en la queratometría mayor o igual a 1D en un año, necesidad de cambio de lentes de contacto más de una vez en los últimos dos años y/o deterioro de la agudeza visual.
- **Queratocitos:** Células ubicadas en el estroma corneal que sirven para regenerar las fibras de colágeno.
- **Retinoscopía:** Es una técnica empleada para medir el poder refractivo del ojo interpretando la luz reflejada en su retina al iluminarlo con un **retinoscopio**. Permite detectar irregularidades en la córnea y en el cristalino.
- **Riboflavina:** Vitamina B2.
- **Topografía corneal:** Método de exploración de la corneal específicamente de su forma y curvatura que busca demostrar si existe regularidad o irregularidad de su superficie anterior y posterior.

CAPÍTULO II: METODOLOGÍA

2.1 Tipo y diseño

El presente trabajo fue un estudio longitudinal, retrospectivo y explicativo. Fue una investigación cuantitativa.

2.2 Diseño muestral

La población estuvo constituida por todos los pacientes que acudieron al Instituto de Ojos Oftalmosalud, durante el período 2010–2013 y que fueron diagnosticados con Queratocono. (N=4839)

La muestra estuvo constituida por todos los pacientes que acudieron al Instituto de Ojos Oftalmosalud, durante el período 2010–2013 que fueron diagnosticados con Queratocono y que fueron sometidos a Crosslinking corneal con luz ultravioleta (UVA) y riboflavina, como tratamiento para el queratocono. (n=1652)

Se procedió a determinar el tamaño de muestra usando el muestreo aleatorio simple para proporciones, y se encontró que para estimar la proporción esperada de pacientes diagnosticados con queratocono sometidos a Crosslinking corneal con luz ultravioleta (UVA) y riboflavina para tratamiento del queratocono, durante el período del 2010–2013, que presentaron mejoría, con el 95% de confiabilidad y un error de $\pm 5\%$, se evaluó 312 ojos (196 pacientes).

Los criterios de inclusión fueron, pacientes con: diagnóstico de queratocono progresivo, grosor corneal en el punto más fino mayor o igual a 400 μm ,

queratoconos grado I, II y III según clasificación de Amsler Krumeich, no presentar cicatriz corneal o opacidades al examen en lámpara de hendidura, pacientes mayores de 18 años, presentar en la historia clínica evaluación en lámpara de hendidura, registro de agudeza visual, refracción, examen tomográfico.

Los criterios de exclusión fueron, pacientes con: Cualquier tratamiento previo a queratocono diferente a lentes de contacto, incapacidad de entender la naturaleza del estudio, negación a firmar el consentimiento informado, alguna otra patología ocular diferente a queratocono.

2.3 Procedimiento de recolección de datos

Los datos referentes a la agudeza visual fueron tomados de la historia médica los cuales fueron tomados por optómetras debidamente certificados. La refracción obtenida fue la refracción manifiesta al momento de su visita pre y postoperatoria. El análisis Scheimpflug fue realizado con el tomógrafo de segmento anterior Pentacam (Oculus), el cual tiene una alta reproductibilidad y repetitividad y es el Gold estándar en la actualidad.²² La evaluación en lámpara de hendidura fue realizada por especialistas en segmento anterior (M.H y L.I). Los datos obtenidos de la historia clínica y de la tomografía fueron luego pasados a una hoja de Excel para su respectivo análisis estadístico.

2.4 Procesamiento y análisis de los datos

El estudio siguió los principios de la declaración de Helsinki, y el comité de ética la institución aprobó el estudio.

El diagnóstico de queratocono fue realizado por signos clínicos, tomografía y topografía corneal y consistió en la presencia de uno o más de los siguientes signos clínicos (estrías de Vogt, anillo de Fleisher, reflejo en tijeras o signo de la gota de aceite a la retinoscopía), signos topográficos incluyeron aumento de la curvatura corneal anómalo rodeado de áreas concéntricas con disminución del poder, asimetría en la queratometría entre los hemimeridianos superior e inferior, astigmatismo irregular con incremento del ángulo entre los hemimeridianos. Queratocono progresivo fue definido como un incremento documentado de uno o más dioptrías en la queratometría máxima o un deterioro de una o más líneas de visión en la agudeza visual sin corrección en seis meses o más. Los usuarios de lentes de contacto retiraron el lente tres días para los lentes de contacto blandos y dos semanas antes para los lentes de contacto duros antes de los exámenes preoperatorios.

Los siguientes parámetros fueron obtenidos de la tomografía, con pentacam, imagen Sheimpflug: Queratometría mayor y menor, elevación anterior y posterior de la córnea, asfericidad corneal, astigmatismo corneal anterior y posterior, índice de irregularidad corneal, índice de descentración, paquimetría corneal en el punto más fino y en el centro de la córnea.

Todos los pacientes fueron evaluados en el pre y postoperatorio a un año con agudeza visual sin corrección (AVSC) y con corrección (AVCC), examen en la

lámpara de hendidura e imagen Scheimpflug, los datos fueron recogidos en una hoja Excel para su análisis.

El crosslinking corneal se realizó bajo el siguiente procedimiento: Se aplicó una gota de anestésico tópico (proparacaina al 0,5%, Alcaine, Laboratorios Alcon) en el ojo, luego se realizó la remoción de los 9 mm centrales de epitelio usando una espátula roma (Asico AE2766), posteriormente se confirmó la paquimetría con el paquímetro ultrasónico (Ophthasonic A-Scan/Pachometer III; Accutome, Malvern, PA), para proceder a la aplicación de la solución de riboflavin 0,1% (B2 riboflavin-5 phosphate 0,5% + T 500 Dextran) cada cinco minutos durante 30 minutos hasta que la impregnación de la córnea se logre. Luego se procedió a la irradiación con UVA usando el CCL-VARIO (Peschke Ltd, Germany) durante 30 minutos ($3\text{mW}/\text{cm}^2$) y la solución de riboflavina fue reaplicada cada cinco minutos hasta terminar el procedimiento.

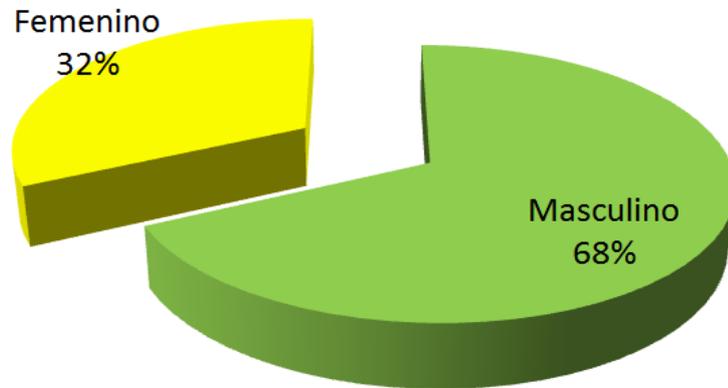
El análisis estadístico se realizó usando el paquete estadístico SPSS 15, se utilizó la T-Students para conseguir el nivel de significancia (se consideró estadísticamente significativo una $p > 0,05$). Además, se incluyó la prueba de Chi cuadrado para algunas de las comparaciones.

2.5 Aspectos éticos

El estudio siguió los principios de la declaración de Helsinki.

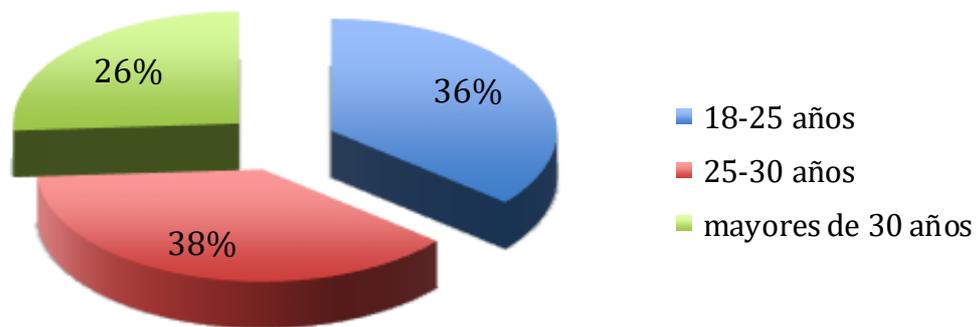
CAPÍTULO III: RESULTADOS

Gráfico 1: Pacientes diagnosticados con queratocono que fueron sometidos a Crosslinking corneal con luz ultravioleta (UVA) y riboflavina según sexo. Instituto de Ojos Oftalmosalud. 2010– 2013



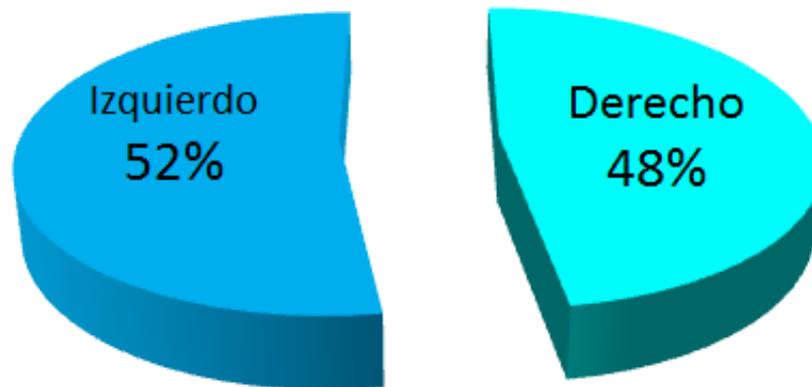
El 68% de la población estudiada fue de sexo masculino.

Gráfico 2: Pacientes diagnosticados con queratocono que fueron sometidos a Crosslinking corneal con luz ultravioleta (UVA) y riboflavina según edad. Instituto de Ojos Oftalmosalud. 2010–2013



El 38% de los pacientes tienen edad entre 25 y 30 años.

Gráfico 3: Ojos diagnosticados con queratocono que fueron sometidos a Crosslinking corneal con luz ultravioleta (UVA) y riboflavina según ojo. Instituto de Ojos Oftalmosalud. 2010–2013



En el 52% de los casos estudiados el ojo comprometido fue el izquierdo

Tabla 1: Agudeza Visual pre y postoperatoria en los ojos diagnosticados con queratocono que fueron sometidos a Crosslinking corneal con luz ultravioleta (UVA) y riboflavina. Instituto de Ojos Oftalmosalud. 2010–2013.

Agudeza visual	Preoperatoria	Postoperatoria	p-value*
AVSC	0,65 ± 0,43 D	0,48 ± 0,38 D	0,000
AVCC	0,15 ± 0,16 D	0,11 ± 0,15 D	0,028

*Prueba No paramétrica: Prueba de los signos de Wilcoxon.
p<0,05 existe diferencia significativa.

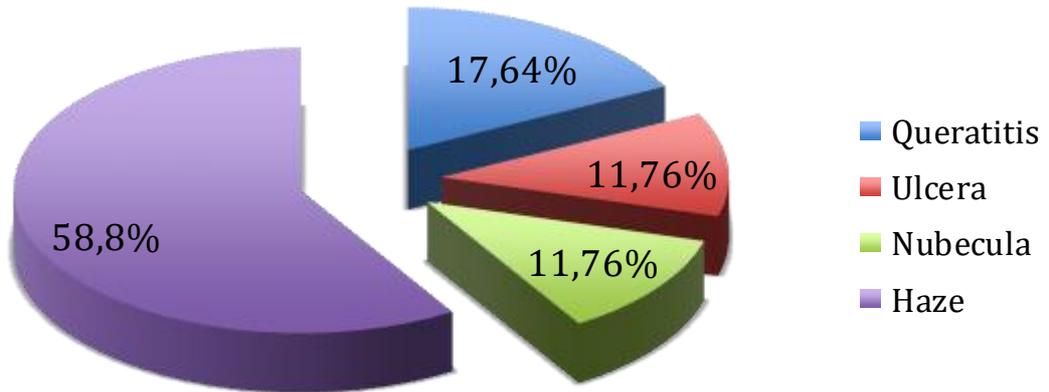
Se encontró diferencia significativa en la AVSC preoperatoria (0,65 ± 0,43 LogMAR) con la postoperatoria (0,48 ± 0,38 D) con un p<0,001.

Se encontró diferencia significativa en la AVCC preoperatoria (0,15± 0,16 LogMAR) con la postoperatoria (0,11 ± 0,15 D) con un p=0,028.

Tabla 2: Ojos diagnosticados con queratocono que fueron sometidos a Crosslinking corneal con luz ultravioleta (UVA) y riboflavina según valores tomográficos y refracción pre operatorios y post operatorios. Instituto de Ojos Oftalmosalud. 2010–2013

Parámetro	Preoperatorio	Postoperatorio	Valor p
Esfera	-2,42 (2,62)	-1,79 (1,93)	0,004
Cilindro	-2,64 (2,35)	-2,08 (2,60)	0,006
Equivalente esférico	-3,74 (2,77)	-2,84 (2,22)	0,000
Queratometría plana anterior	44,52 (2,87)	44,06 (2,86)	0,000
Queratometría curva anterior	48,78 (3,72)	48,08 (3,85)	0,000
Astigmatismo anterior	2,91 (3,85)	3,67 (2,73)	0,006
Asfericidad anterior	-0,85 (0,91)	-0,64 (0,47)	0,004
Queratometría plana posterior	-6,49 (0,58)	-6,52 (0,62)	0,167
Queratometría curva posterior	-7,38 (0,74)	-7,37 (0,75)	0,703
Astigmatismo posterior	0,82 (0,86)	0,93 (0,58)	0,146
Asfericidad posterior	-0,68 (0,51)	-0,73 (0,46)	0,043
Paquimetría en el ápex	490,73 (37,55)	475,95 (51,41)	0,000
Paquimetría en el punto más fino	480,26 (44,18)	467,94 (44,08)	0,000
Máxima queratometría	52,31 (4,95)	51,47 (4,75)	0,004
Volumen corneal	58,78 (4,16)	58,54 (4,02)	0,158
Elevación anterior punto más fino	17,00 (9,88)	13,71 (9,84)	0,000
Elevación posterior punto más fino	37,27 (37,71)	30,24 (20,47)	0,022
Índice de progresión mínimo	1,19 (0,46)	1,46 (0,72)	0,000
Índice de progresión máximo	2,19 (0,67)	2,79 (1,62)	0,000
Parámetro de queratocono D	5,64 (2,91)	6,14 (3,14)	0,000
Índice de descentración	0,05 (0,04)	0,05 (0,04)	0,121
Índice de irregularidad de superficie	61,76 (27,38)	58,28 (25,60)	0,000

Gráfico 4: Complicaciones asociadas al crosslinking corneal en los ojos diagnosticados con queratocono que fueron sometidos a Crosslinking corneal con luz ultravioleta (UVA) y riboflavina. Instituto de Ojos Oftalmosalud. 2010–2013



5.94% de todos los ojos sometidos a CXL presentaron complicaciones.

Gráfico 5: Progresión del queratocono en ojos diagnosticados con queratocono que fueron sometidos a Crosslinking corneal con luz ultravioleta (UVA) y riboflavina. Instituto de Ojos Oftalmosalud. 2010–2013.



En el 92% de los casos no se presentó progresión.

Tabla 3: Ojos diagnosticados con queratocono que fueron sometidos a Crosslinking corneal con luz ultravioleta (UVA) y riboflavina según falla CXL y queratometría máxima por género. Instituto de Ojos Oftalmosalud. 2010–2013

Falla CXL	Género		Total
	Femenino	Masculino	
No progresivo	88	174	262
Progresivo	4	20	24
Total	92	194	286

Chi-cuadrado: 1,443, Prueba exacta de Fisher: $p=0,193$

$p<0,05$ no existe relación.

No se encontró relación entre la falla CXL y el género.

Tabla 4: Ojos diagnosticados con queratocono que fueron sometidos a Crosslinking corneal con luz ultravioleta (UVA) y riboflavina según falla del CXL por edad. Instituto de Ojos Oftalmosalud. 2010–2013

	No progresión (n=85)	Progresión (n=11)	Valor p*
Edad	24,11 ± 4,114	25,50 ± 4,335	0,660

*Prueba paramétrica: Prueba T-Student para muestras independientes.

$p<0.05$ existe diferencia significativa.

Chi-cuadrado: 1,06; Prueba exacta de Fisher $p=0,235$.

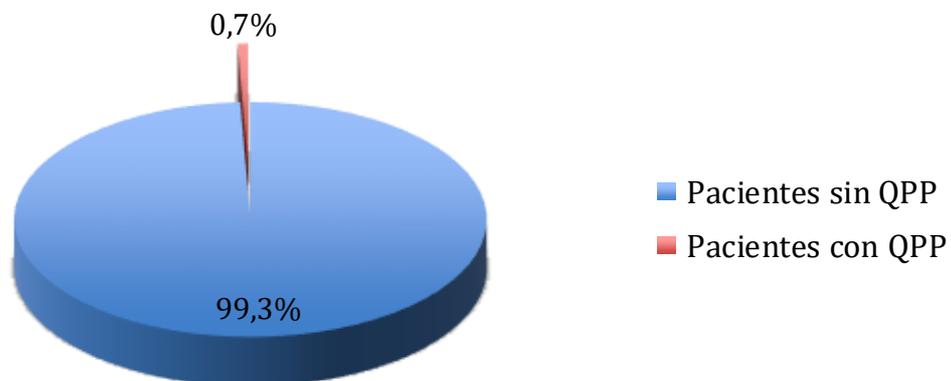
No se encontró diferencia significativa para la edad entre los que presentaron falla del CXL y los que no. (Falla del CXL: progresión del queratocono según la queratometría máxima).

Tabla 5: Ojos diagnosticados con queratocono y que fueron sometidos a Crosslinking corneal con luz ultravioleta (UVA) y riboflavina según falla CXL/queratometría máxima. Instituto de Ojos Oftalmosalud. 2010– 2013

Parámetro	Cambio medio en ojos sin falla del CXL	Cambio medio en ojos con falla de CXL
Queratometría máxima	-0,84	1,59
Agudeza visual sin corrección	0,19	0,01
Paquimetría punto más fino	12,73	0,02
Elevación posterior ápex	0,66	31,46
Elevación posterior punto más fino	2,65	1,64
Elevación posterior máxima	1,06	1,91

Cambio medio ocurrido en el grupo que experimentó falla del CXL y en el grupo que no experimentó falla del CXL.

Gráfico 6: Ojos diagnosticados con queratocono y que fueron sometidos a Crosslinking corneal con luz ultravioleta (UVA) y riboflavina que fueron sometidos a trasplante de córnea después del crosslinking. Instituto de Ojos Oftalmosalud. 2010– 2013



Ojos sometidos a trasplante de córnea después de un año del crosslinking corneal dos ojos (0,69%) ojos fueron sometidos a trasplante de córnea debido a progresión de queratocono.

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

El queratocono es una enfermedad que afecta a la población en las primeras décadas de la vida, en el presente estudio el 74% de los pacientes fueron menores a los 30 años de edad, la edad media fue 24,22 años (DS: 4,19 años), 36% (103) del total de pacientes diagnosticados con queratocono y que fueron sometidos a Crosslinking corneal con luz ultravioleta (UVA) y riboflavina que acudieron al Instituto de Ojos Oftalmosalud, durante el periodo 2010–2013, tuvieron edades entre 18 a 25 años y el 38% (109) edades entre 25 a 30 años, lo que demuestra que estos pacientes son pacientes en etapa estudiantil o representan la población económicamente activa de nuestro país.

Los pacientes con queratocono sometidos a crosslinking corneal presentaron una mejoría significativa en la agudeza visual sin corrección, esta mejoró de 0,65 LogMAR a 0,48 LogMAR ($p < 0,001$) y en la agudeza visual con corrección de 0,15 LogMAR a 0,11 LogMAR ($p=0,03$), estudios similares reportan mejora significativa en la agudeza visual con respecto a la agudeza visual preoperatoria o incluso en relación a grupos controles en los que no se realizó CXL (23,31,54-56), se ha reportado mejoría de 1 a 2,41 líneas de Snellen a 12 meses postoperatorios, y de 1 a 2,8 líneas a los 36 meses postoperatorios.^{20, 23,57} Usualmente cerca del 50% de los pacientes mejoran 1 línea en la AVCC a 1 año del CXL (57). Con respecto a la refracción manifiesta también hubo una mejoría significativa de la esfera de 0,63D ($p=0,004$) y del cilindro de 0,56D ($p=0,006$). En similitud con otros estudios donde se observa una mejoría significativa del

defecto refractivo. Varios autores han reportado disminución en el equivalente esférico entre 0,40D a 2,20D ^{11, 31, 20} y con respecto al astigmatismo manifiesto entre 0,26D a 2,25D. ^{29, 57, 58}

El análisis Scheimpflug mostró una mejoría significativa de 0,84D ($p=0,004$) en la queratometría máxima, una reducción de 3,14 μm y 7,03 μm en la elevación anterior ($p<0,001$) y posterior medida en el punto más fino de la córnea ($p=0,02$) respectivamente. Hubo una reducción en la paquimetría en el punto más fino de la córnea de 12,32 μm la cual permaneció significativa a los 12 meses postoperatorios ($p<0,001$). Estos resultados coinciden con los reportados internacionalmente, a los 12 meses postoperatorios el rango de aplanamiento queratométrico oscila entre -0,01 y -2,68D ^{11, 23, 31} y entre -0,59D y -4,84D a los 36 meses postoperatorios. ^{11, 20, 23, 58} Esta reducción queratométrica, del defecto refractivo y mejoría en la agudeza visual muestra que esta técnica no solo detiene la enfermedad del queratocono evitando su progresión y retardando o anulando la posibilidad del trasplante de córnea, sino que también mejora la agudeza visual y las características topográficas de la córnea permitiendo que esta sea más apta para que el paciente sea un usuario de gafas o lentes de contacto.

Las complicaciones reportadas fueron mínimas, solo el 5,94% (17 ojos) presentaron complicaciones posterior al CXL corneal, de los cuales, 10 ojos presentaron haze, el cual se resolvió en el 100% de los casos a los tres meses postoperatorio con el uso de fluorometolona durante dos meses, tres ojos

presentaron queratitis que resolvió al mes postoperatorio con el uso de lubricantes, y un ojo presentó una úlcera cuyo cultivo dió negativo y como consecuencia presentó una nubécula que no involucró el eje visual. Existen más de 225 artículos indexados a la fecha con resultados de crosslinking corneal en pacientes con queratocono, y sin embargo existen aislados reportes de casos de las complicaciones relacionadas a este procedimiento, entre ellas se pueden citar: haze corneal, cicatriz corneal, daño endotelial, infiltrados estériles y reactivación de herpes.⁵⁹ La baja incidencia de complicaciones leves reportadas en este estudio demuestra que el crosslinking corneal es una técnica segura y que el beneficio proporcionado en este procedimiento sobrepasa los riesgos del mismo y debe ser indicado en todo paciente con queratocono progresivo.

Con respecto al éxito del procedimiento, se reportó en un 92% de los casos que correspondió a 262 ojos en los cuales se detuvo la progresión del queratocono, haciendo a este un procedimiento eficaz para detener la progresión de dicha enfermedad. Existió falla del procedimiento en 8% de los casos, en los cuales se evidencio un incremento en la queratometría máxima de una o más dioptrías al año postoperatorio. De estos 24 pacientes con falla del CXL se repitió el procedimiento en 23 de ellos y en 22 se obtuvo la detención de la enfermedad, y en uno no se detuvo la progresión y el paciente fue programado para trasplante corneal. Una de las ventajas de este procedimiento es que permite ser repetido si no se alcanza el éxito esperado, en este estudio se logró detener la progresión del queratocono en más del 99.3% (284 ojos) al ser repetido el procedimiento por segunda vez ya que no se logró detener la progresión al año de seguimiento. Es importante resaltar que los factores de riesgo asociados a falla del CXL

corneal es una queratometría máxima preoperatoria mayor a 58D. ⁶⁰ En esta serie de pacientes con falla de CXL corneal, 75% tenían una queratometría preoperatoria mayor a 58D, los que los hacia predisponentes a la falla del procedimiento. ¹⁸

El análisis de la progresión del queratocono después del CXL corneal de acuerdo a la edad revelo que no hubo diferencia significativa entre los que progresaron y los que no con respecto a la edad (chi-cuadrado: 1,06; $p=0,235$), igualmente no se encontró relación entre el género y la falla del CXL (chi-cuadrado: 1,43, $p = 0,193$). Con respecto al grado de queratocono, no se encontró relación entre la queratometría preoperatoria y la falla del procedimiento (Chi-cuadrado: 2,48; $p=0,233$). Resultados diferentes fueron encontrados por Koller y *et al.* (60) donde reportan que la queratometría máxima preoperatoria es un factor de riesgo para progresión del queratocono; sin embargo, nosotros no encontramos dicha relación.

En este estudio la incidencia del trasplante de córnea después del CXL corneal fue muy baja, solo dos ojos fueron sometidos a trasplante de córnea. La principal consecuencia del crosslinking corneal en los ojos con queratocono es la estabilización de la enfermedad, ya que en 92% de los pacientes no hubo progresión. Esto significa que estos pacientes no van a ir a aumentar la lista de pacientes con necesidad de trasplante corneal y secundariamente pueden ser rehabilitados al poder ser usuarios de lente de montura o lentes de contacto, logrando una mejor agudeza visual y así un mejor desenvolvimiento en su vida cotidiana y social. Otra ventaja del CXL es que no solo detiene la enfermedad

sino que el endurecimiento de la córnea por la fotopolimerización de las fibras de colágeno conlleva a un aplanamiento indirecto de la misma y con ello a una reducción en los parámetros de curvatura corneal, lo que trae como consecuencia una reducción en el defecto refractivo, como la miopía y astigmatismo y por ende una mejoría en la agudeza visual.

CONCLUSIONES

1. Se encontró diferencia significativa en la AVSC pre ($0,65 \pm 0,43$ D) con la post ($0,48 \pm 0,38$ D) con un $p < 0,001$ y se encontró diferencia significativa en la AVCC pre ($0,15 \pm 0,16$ D) con la post ($0,11 \pm 0,15$ D) con un $p = 0,028$.
2. Del total de ojos bajo estudio, el 5,94% (17) presentaron complicaciones CXL entre ellas: haze, queratitis, úlcera y nubécula. Existió falla del procedimiento en 8% de los ojos tratados.
3. No se encontró relación entre la falla CXL según grado de queratocono, sexo y la edad del paciente.
4. La incidencia de trasplante de córnea en pacientes con queratocono sometidos a CXL corneal fue del 0,7%.
5. Las consecuencias del tratamiento con crosslinking corneal en pacientes diagnosticados con queratocono fue la detención de la progresión del queratocono en el 92% de los casos y además la mejoría significativa de la agudeza visual, la refracción y los valores topográficos y tomográficos corneales demostrando ser un procedimiento eficaz en la detención del queratocono.

RECOMENDACIONES

1. Considerando que el Crosslinking corneal en pacientes con queratocono es un procedimiento eficaz y seguro, se recomienda que todo paciente menor de 25 años con una agudeza visual con corrección peor que 20/20, sin ambliopía y una refracción manifiesta con astigmatismo y/o miopía mayor de 1,5D debe ser evaluado con topografía corneal y/o imagen Scheimpflug para el descarte del queratocono y tratamiento precoz; de no contarse con los equipos específicos debe ser referido a un centro de especialización de córnea para su evaluación.
2. La evaluación oftalmológica del paciente debe incluir la agudeza visual y la refracción, para descartar patologías como queratocono.
3. Todo paciente con queratocono, que cumple con los criterios de inclusión para el procedimiento de crosslinking corneal, debe ser referido e informado para detener la progresión de la enfermedad.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol* 1998; 42(4): 297-319.
2. Cannon DJ, Foster CS. Collagen crosslinking in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17: 63-65.
3. Polack FM. *Enfermedades externas del ojo*. Barcelona: Scriba; 1991.
4. Strack T, Hersh PS, Henryon KR. Corneal dysgenesis, dystrophies, and degenerations. En: Albert DM, Jakobiec F. *A clinical practice of ophthalmology*. Philadelphia: Saunders; 1994:59.
5. Pavan Langston. *Manual de diagnóstico y terapéutica oculars*. 3 ed. Barcelona: Salvat; 1993.
6. Vaughan D, Asbury T. *Oftalmología general*. 10 ed. México DF: El Manual Moderno; 1994.
7. Roid HW. Micropachymetric quantification of different Keratoconus. *Contactología* 1992;14(1): 17-22.
8. Slamovits TL. *External disease and cornea* San Francisco: American Academy of Ophthalmology. San Francisco CA: LEO; 1996-1997.
9. Krachmer, Mannis, Holland. *Cornea Fundamentals, Diagnosis and Management*. San Francisco: Elsevier Mosby; 2005.
10. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/Ultraviolet-A-induced Collagen Crosslinking for the treatment of Keratoconus. *Am J Ophtalmol* 2003;135(5): 620-627.
11. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caparossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:837-845.

12. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986; 101: 267-273.
13. Ihalainen A. Clinical and epidemiological features of keratoconus genetic and external factor in the pathogenesis of the disease. *Acta Ophthalmol Suppl* 1986; 178:1-64.
14. Budo C, Bartels MC, Van Rij G. Implantation of Artisan toric phakic intraocular lenses for the correction of astigmatism and spherical errors in patients with keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2005 May-Jun; 21(3):218-22.
15. Bahar I, Kaiserman I, Srinivasan S, Ya-Ping J, Slomovic AR, Rootman DS. Comparison of three different techniques of corneal transplantation for keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2008 Dec;146(6):905-12.
16. Fontana L, Parente G, Sincich A, Tassinari G. Deep anterior lamellar keratoplasty after Intacs implantation in patients with keratoconus. *Cornea* 2009 Jan; 28(1):32-5.
17. Brierly SC, Izquierdo L, Mannis MJ. Penetrating keratoplasty for keratoconus. *Cornea* 2000; 9:329-332.
18. Kamburoglu G. Intacs implantation with sequential collagen cross-linking treatment in postoperative LASIK ectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2008;24(7):S726-9.
19. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced cross-linking. *J Cataract Refract Surg* 2003;29:1780-5.
20. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet A corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: The Siena Eye Cross Study. *Am J Ophthalmol* 2010; 149:585–593.

21. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 2003;135:620-7.
22. De Sanctis U, Loiacono C, Richiardi L, et al. Sensitivity and specificity of posterior corneal elevation measured by pentacam in discriminating keratoconus/subclinical keratoconus. *Ophthalmology* 2008;115:1534-9.
23. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Sep;24(7):S720-5.
24. Raiskup-Wolf F, Hoyer A. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: Long-term results. *J Cataract Refract Surg.* 2008 ;34: 796-801.
25. Dilraj S. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus. One-year analysis using Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:425–432.
26. Koller T. Complication and failure rates after corneal crosslinking *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1358–1362.
27. Hafezi F. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:621–624.
28. Iwaszkiewicz E. Keratoconus II. Coexisting diseases and theories on its etiology and patho-genesis. *Klin Oczna* 1989; 91(7-9): 210-211.
29. Greenstein SA, Shah VP, Fry KL, Hersh PS. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Apr;37(4):691-700.
30. Wollensak G, Spörl E, Mazzotta C, Kalinski T, Sel S. Interlamellar cohesion

after corneal crosslinking using riboflavin and ultraviolet A light. *Br J Ophthalmol.* 2011 Jun;95(6):876-80. doi: 10.1136/bjo.2010.190843. Epub 2011 Feb 25.

31. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Jan;37(1):149-60.

32. Koller T, Pajic B, Vinciguerra P, Seiler T. Flattening of the cornea after collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2011 Aug;37(8):1488-92.

33. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T, Paradiso AL. Transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus: qualitative investigation by in vivo HRT II confocal analysis. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22 Suppl 7:S81-8.

34. Derakhshan A, Shandiz JH, Ahadi M, Daneshvar R, Esmaily H. Short-term Outcomes of Collagen Crosslinking for Early Keratoconus. *J Ophthalmic Vis Res.* 2011 Jul;6(3):155-9.

35. Brooks NO, Greenstein S, Fry K, Hersh PS. Patient subjective visual function after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Apr;38 (4):615-9.

36. Kılıç A, Kamburoglu G, Akıncı A. Riboflavin injection into the corneal channel for combined collagen crosslinking and intrastromal corneal ring segment implantation. *J Cataract Refract Surg.* 2012 May;38(5):878-83.

37. Greenstein SA, Fry KL, Hersh MJ, Hersh PS. Higher-order aberrations after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Feb;38(2):292-302.

38. Güell JL, Morral M, Malecaze F, Gris O, Elies D, Manero F. Collagen

crosslinking and toric iris-claw phakic intraocular lens for myopic astigmatism in progressive mild to moderate keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2012 Mar;38(3):475-84.

39. Bawazeer AM, Hodge WG, Lorimer B. Atopy and mechanical properties of keratoconus and normal corneas: a multivariate analysis. *Br J Ophthalmol Exp Eye Res* 1980; 31: 435-41.

40. Thalasselis A, et al. Keratoconus magnesium deficiency type A behavior and allergy. *Am J Opto Physiol Opt* 1989; 65(6): 459-505.

41. Zadnik K, Barr JT, Gordon MO, Edrington TB. Biomicroscopic signs and disease severity in keratoconus. Collaborative longitudinal evaluation of keratoconus. *Cornea* 1996; 15(2): 139-45.

42. Gajicka M, Radhakrishna U, Winters D, Nath SK, Rydzanicz M, Ratnamala U et al. Localization of a gene for keratoconus to a 5.6-Mb interval on 13q32. *Invest Vis Sci* 2009; 50(4): 1531-9.

43. Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res* 1980; 31: 435-441.

44. Tynnisma H, Sistonen P, Tuupainen S, Tervo T, Dammert A, Latvala T et al. A locus for autosomal dominant keratoconus: linkage to 16q22.3-q23.1 in Finnish families. *Invest Vis Sci* 2002; 43: 3160-3164.

45. Martin R. Keratoconus with high hyperopia. *Eye Contact Lens* 2009 May; 35(3): 159-62.

46. Gonzales Días O. Diagnóstico diferencial y tratamiento del queratocono. *Franja Virtual* 1998;9(42): 11-15.

47. Leccisotti A, Fields S. Angle-supported phakic intraocular lenses in eyes with keratoconus and myopia. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 1530-1536.

48. Shetty R, Kurian M, Anand D, Mhaske P, Narayana KM, Shetty BK. Intacs in advanced keratoconus. *Cornea*. 2008 Oct;27(9):1022-9.
49. Colin J, Malet FJ. Intacs for the correction of keratoconus: two-year follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Aug;33(8):1354.
50. Dimitrios Siganos, MD, PhD, Paulo Ferrara, MD, Konstantinos Chatzinikolas, MD, Nikolaos Bessis, DOpt, Georgios Papastergiou, MD. Ferrara intrastromal corneal rings for the correction of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2002 ;28: 1947-1951.
51. Yanai R, Ueda K, Nishida T. Retrospective analysis of vision correction and lens tolerance in keratoconus patients prescribed a contact lens with dual aspherical curves. *Eye Contact Lens*. 2010 Mar;36(2):86-
52. Bhatia NS, Hau S, Ehrlich DP. A comparison of a topography-based rigid gas permeable contact lens design with a conventionally fitted lens in patients with keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*. 2010 Jun;33(3):128-35.
53. Cannon DJ, Foster CS. Collagen crosslinking in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978;17:63.5.
54. Sloop F, Soeters N, van der Valk R, Tahzib NG. Effective corneal collagen crosslinking in advanced cases of progressive keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2013; Aug;39(8):1141-5.3
55. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, Epstein D. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009; 116:369–378.
56. O'Brart DP, Chan E, Samaras K, Patel P, Shah SP. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ ultraviolet A (370 nm)

corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1519–1524.

57. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34: 796–801.

58. O’Brart DP, Kwong TQ, Patel P, McDonald RJ, O’Brart NA. Long-term follow-up of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linking to halt the progression of keratoconus. *Br J Ophthalmol* 2013;97:433–437.

59. Dhawan S, Rao K, Natrajan S. Complications of corneal collagen cross-linking. *J Ophthalmol*. 2011;2011:869015.

60. Tobias Koller, MD, Michael Mrochen, PhD, Theo Seiler, MD, PhD. Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1358–1362.

ANEXOS

Anexo 1: Instrumento de medición y baremo

Instrumento	Función
Tomografía corneal Scheimpflug	Proporciona información de la cara anterior y posterior de la cornea, así como de la paquimetría y mapa topográfico.
Lámpara de hendidura	Permite la evaluación biomicroscópica de la cornea y cámara anterior del ojo durante el procedimiento de crosslinking.
Cartilla de Snellen	Permite la evaluación de la agudeza visual

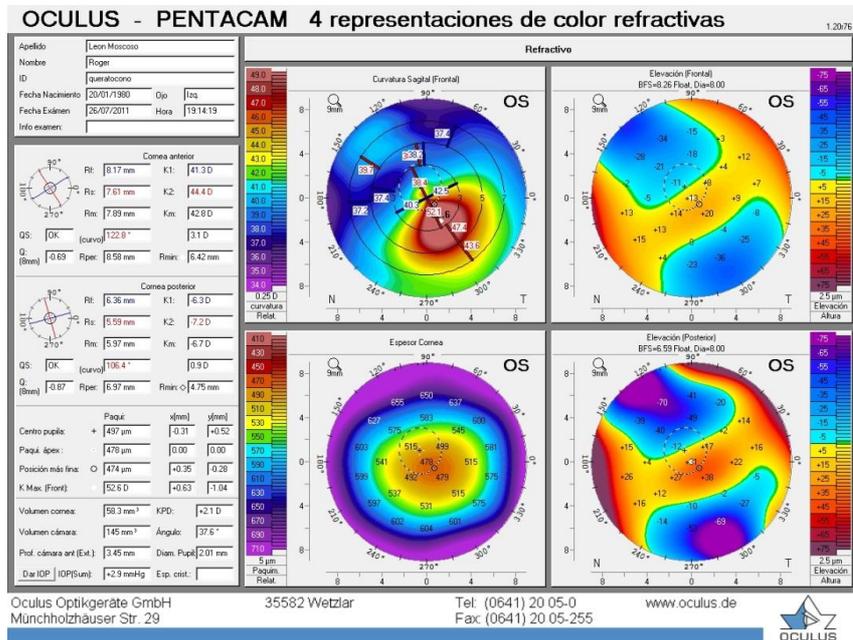
Anexo 2: Ficha de recolección de datos

EDAD: _____ SEXO: _____

Parámetro	PREOPERATORIO	POSTOPERATORIO
AVSC		
AVCC		
Esfera		
Cilindro		
Queratometría plana anterior		
Queratometría curva anterior		
Astigmatismo anterior		
Queratometría plana posterior		
Queratometría curva posterior		
Astigmatismo posterior		
Paquimetría en el ápex		
Paquimetría en el punto más fino		
Máxima queratometría		
Volumen corneal		
Elevación anterior punto más fino		
Elevación posterior punto más fino		
Índice de progresión mínimo		
Índice de progresión máximo		
Parámetro de queratocono D		
Índice de descentración		
Índice de irregularidad de superficie		

Anexo 3: Tomografía corneal Scheimpflug

Tomografía preoperatoria de un paciente con Queratocono



Tomografía corneal postoperatoria

