

**EVALUACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ENTRECruzAMIENTO
DEL COLÁGENO CORNEAL (CROSSLINKING) EN PACIENTES CON
QUERATOCONO: SEGUIMIENTO A MEDIANO PLAZO**

ANGELA JULIANA HIGUERA MARTÍNEZ

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
FUNDACION OFTALMOLOGICA DE SANTANDER
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA
BUCARAMANGA**

2012

**EVALUACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ENTRECRUZAMIENTO
DEL COLÁGENO CORNEAL (CROSSLINKING) EN PACIENTES CON
QUERATOCONO: SEGUIMIENTO A MEDIANO PLAZO**

ANGELA JULIANA HIGUERA MARTÍNEZ

MD Residente de Oftalmología

UIS - FOSCAL

Trabajo de investigación presentado para optar al título de
OFTALMÓLOGO

Director de Tesis

ALEJANDRO TELLO HERNÁNDEZ

MD Oftalmólogo

Sub especialista en Cirugía Refractiva y Segmento Anterior

Epidemiología

PAUL ANTHONY CAMACHO LOPEZ

MD. MSc en Epidemiología

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

FUNDACION OFTALMOLOGICA DE SANTANDER

DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA

BUCARAMANGA

2012

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. INTRODUCCION	12
2. MARCO TEORICO	13
2.1 EL QUERATOCONO COMO ENFERMEDAD	13
2.1.1 Epidemiología del Queratocono	14
2.1.2 Fisiopatología del queratocono	15
2.1.3 Diagnóstico del queratocono	17
2.2 BIOMECÁNICA CORNEAL	20
2.2.1 Histéresis corneal	22
2.2.2 Factor de Resistencia Corneal	23
2.2.3 Analizador de Respuesta Ocular	23
2.3 TRATAMIENTO DEL QUERATOCONO	25
2.4 ENTRECruzAMIENTO DEL COLÁGENO CORNEAL	26
2.4.1 Principio Básico	26
2.4.2 Estudios experimentales	28
2.4.3 Estudios clínicos	28
2.4.4 Indicaciones	28
2.4.5 Complicaciones	30
3. OBJETIVOS	33
4. MATERIALES Y METODOS	34
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	34
4.2 POBLACIÓN	34
4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	34
4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	35

4.5 PROCEDIMIENTO	35
4.5.1 Recolección de datos	37
4.6 TÉCNICA QUIRÚRGICA DEL ENTRECruzAMIENTO DEL COLÁGENO CORNEAL	37
4.6.1 Manejo Postoperatorio	39
4.6.2 Seguimiento post-operatorio	39
4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	40
5. RESULTADOS	41
5.1 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES	41
5.2 REPORTE DE COMPLICACIONES	47
6. DISCUSION	49
7. CONCLUSIONES	57
8. BIBLIOGRAFIA	59

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. A. Patrón de Queratocono Oval, inferior. B. Mapa de sección transversal a través del meridiano de 180° demostrando máxima protrusión en la córnea central con adelgazamiento en esa misma área. (Orbscan, ORBTEK, Inc., Salt Lake City, Utah.)	18
Figura 2. Topografía corneal. Mapa queratométrico mostrando un patrón de corbatín asimétrico. (Gráfica izquierda inferior)	19
Figura 3. Topografía de un Queratocono clásico, con Queratometría (K) de 47.6D, y diferencial entre la cara anterior y posterior de 0.078 (gráfica derecha superior)	19
Figura 4. Medición de señal del Analizador de Respuesta Ocular (ORA) (<i>IROC, Zurich, Suiza</i>)	25
Figura 5. Fotografía de cicatriz residual en forma de anillo a los 6 meses posteriores al procedimiento. ⁶⁰	32
Figura 6. Patrón de despitelización corneal, siguiendo un patrón en “cebra”, respetando el eje visual y margen de 1mm con respecto al limbo esclero-corneal	39
Figura 7. Valores promedio y Tendencia del LogMAR pre y post-tratamiento.	42
Figura 8. Comportamiento de Esfera, Cilindro y Equivalente Esferico pre y post-tratamiento. (Valores promedio)	44
Figura 9. Valores promedio de Queratometrías pre y post-tratamiento.	45
Figura 10. Fotografía en lámpara de hendidura de Haze corneal marcado en paciente de 19 años, en el primer mes posterior al procedimiento; Esta fue la única complicación de importancia en nuestra serie.	48

- Figura 11. Imagen biomicroscópica con lámpara de hendidura mostrando haz corneal severo y precipitados endoteliales secundarios a respuesta inflamatoria aguda. 55
- Figura 12. Cicatriz estromal 2 meses posteriores a Entrecruzamiento del Colágeno Corneal. La cicatriz se extiende hasta aproximadamente 50% de profundidad del estroma anterior con importante aplanamiento de la cornea 55

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Estudios clínicos publicados de Entrecruzamiento del Colágeno Corneal en el tratamiento del queratocono.	29
Tabla 2. Valores Preoperatorios (de base) de las variables evaluadas	43
Tabla 3. Valores promedio de Esfera, cilindro, EE, AVcc y LogMAR pre y post-tratamiento	44
Tabla 4. Valores de Espesor corneal (Paquimetría: micras) en el punto mas delgado pre y post-tratamiento	46
Tabla 5. Valores promedio de Recuento Endotelial (cél/mm ²) promedio pre y postoperatorio	46
Tabla 6. Valores promedio de Histéresis Corneal (CH) y Factor de Resistencia Corneal (CRF) pre y postoperatorio	47
Tabla 7: Estudios clínicos, (incluyendo el nuestro) que muestran resultados de Histéresis Corneal (CH) y Factor de Resistencia Corneal (CRF) en ojos normales y Queratoconos.	54

RESUMEN

TITULO: EVALUACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ENTRECRUZAMIENTO DEL COLÁGENO CORNEAL (CROSSLINKING) EN PACIENTES CON QUERATOCONO: SEGUIMIENTO A MEDIANO PLAZO*

AUTOR: ANGELA JULIANA HIGUERA MARTÍNEZ**

PALABRAS CLAVES: Entrecruzamiento del Colágeno Corneal (crosslinking), cornea, queratocono progresivo, Riboflavina UV-A, biomecánica corneal.

DESCRIPCION

Objetivo: Determinar si el Entrecruzamiento del Colágeno Corneal con Riboflavina y luz UV-A (ECC) es un método efectivo para detener la progresión del queratocono y carece de efectos secundarios sobre los demás tejidos oculares.

Diseño: Estudio observacional tipo cohorte retrospectivo, de datos de pacientes con diagnóstico clínico y topográfico de queratocono sometidos a ECC desde Noviembre de 2006 hasta Mayo de 2011.

Métodos: Se revisaron las historias clínicas de pacientes con queratocono sometidos a ECC. Edad, sexo, agudeza visual corregida, LogMAR, esfera, cilindro queratométrico, queratometrías, paquimetría, recuento endotelial, Histéresis Corneal (HC) y Factor de Resistencia Corneal (FRC) fueron las variables analizadas en el prequirúrgicos y seguimiento en los meses 1, 3, 6, 12, y 24. Se reportó la presencia de complicaciones.

Resultados: Se incluyeron 320 ojos (192 pacientes); 108 (56.25%) eran hombres y 84 (43.75%) mujeres, edad promedio 26.82 ± 8.99 años. La agudeza visual mejoró 0.5 líneas y la paquimetría permaneció estable al final del seguimiento ($P=0.015$ and $P=0.001$ respectivamente). Los cambios en esfera, cilindro queratométrico, queratometrías, recuento endotelial, HC, FRC no fueron estadísticamente significativos, aunque mostraron estabilización en sus valores, lo que se traduce en detención efectiva de la progresión del queratocono. Solo se presentó una complicación transitoria que resolvió con tratamiento médico.

Conclusiones: El ECC es una opción eficaz para detener la progresión del queratocono, especialmente 12 meses post-tratamiento, constituyéndose actualmente en la mejor opción terapéutica para este padecimiento, segura y con muy pocas complicaciones transitorias que resuelven con manejo médico adecuado.

* Trabajo de Grado

**Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Fundación Oftalmológica de Santander, Departamento de Oftalmología. Director: Alejandro Tello Hernández

ABSTRACT

TITLE: EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CORNEAL COLLAGEN CROSSLINKING UN PATIENTS WITH KERATOCONUS: MEDIUM-TERM FOLLOW-UP*

AUTHOR: ANGELA JULIANA HIGUERA MARTÍNEZ**

KEYWORDS: progressive keratoconus, collagen, crosslinking, cornea, riboflavin, corneal biomechanics

DESCRIPTION

Purpose: To determine whether Corneal Collagen Crosslinking (CXL) with Riboflavin and UV-A light is an effective method to stop the progression of keratoconus and has no side effects on other ocular tissues; determinate if it is recommended for this disease.

Study design: Observational, retrospective cohort, from data of patients with clinical and topographic keratoconus undergoing CXL from November 2006 to May 2011.

Methods: To review outcomes of CXL in patients with clinical and topographic keratoconus. Age, sex, corrected visual acuity, LogMAR, sphere, keratometric cylinder, keratometries, corneal thickness, endothelial cell count, Corneal Hysteresis, Corneal Resistance Factor and complications were analyzed at baseline and follow-up at 1, 3, 6, 12 and 24 months.

Results: The study comprises 320 eyes (192 patients) that underwent CXL for keratoconus. 108 (56.25%) were men and 84 (43.75%) were women. The mean age was 26.82 ± 8.99 years. Corrected visual acuity improved 0.5 vision lines and corneal thickness remained stable at the end of follow-up. ($P=0.015$ and $P=0.001$ respectively) The changes in sphere, keratometric cylinder, keratometries, endothelial cell count, Corneal Hysteresis, Corneal Resistance Factor were not statistically significant, but showed stabilization of their values, suggesting that progression of the keratoconus was stopped. There was just one complication that resolved with medical treatment.

Conclusion: CXL is an effective option to stabilize progressive keratoconus specially 12 months after surgery, improving the quality of life for these patients. It is also a safe procedure and there are no many complications.

*Work degree

**Health Faculty. Specialization in Ophthalmology. Fundación Oftalmológica de Santander. Director: Alejandro Tello Hernández

EVALUACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ENTRECRUZAMIENTO DEL COLÁGENO CORNEAL (CROSSLINKING) EN PACIENTES CON QUERATOCONO: SEGUIMIENTO A MEDIANO PLAZO

1. INTRODUCCION

El queratocono (QTC) es una patología relativamente frecuente, afectando aproximadamente a 1 por 2000 en la población general, principalmente individuos jóvenes. Dentro de las opciones de manejo, se encuentran las gafas, lentes de contacto y en casos avanzados el implante de anillos intraestromales, procedimientos que solo brindan, algunas veces de forma parcial, la corrección refractiva, sin detener con ello la progresión de la enfermedad, permitiendo que casi el 5 al 21% de los pacientes requieran un trasplante corneal en estados avanzados.⁽¹⁾ Esto ha llevado al desarrollo de nuevas tecnologías como el Entrecruzamiento del Colágeno Corneal (Conocido como *Crosslinking* por su término en inglés), que usando Riboflavina como sustancia fotosensibilizadora y su posterior exposición a luz ultravioleta A (UV-A), modifican las propiedades biomecánicas del tejido corneal, impidiendo que la ectasia propia del queratocono siga progresando. El objetivo del presente estudio es reportar los cambios que se producen en la córnea con la realización del Entrecruzamiento del Colágeno Corneal y demostrar que la implementación de este procedimiento, es una forma eficaz, confiable y segura de detener la progresión del queratocono, brindando a los pacientes que lo padecen una mejoría en su calidad de vida y evitar que lleguen a estados avanzados e irreversibles de daño tisular y funcional.

2. MARCO TEORICO

2.1 EL QUERATOCONO COMO ENFERMEDAD

La palabra queratocono deriva del griego κέρατο- "cuerno, córnea" y κώνος "cono" y hace referencia a una condición patológica, clasificada dentro del grupo de las ectasias corneales; es de tipo progresivo, bilateral y generalmente asimétrica, en donde la resistencia reducida de la cornea es la característica principal,² la mayoría de las veces es de causa idiopática y resulta de un adelgazamiento no inflamatorio del estroma corneal.³ Esta patología es responsable del deterioro progresivo de la visión secundario a cambios que alteran su forma, adelgazamiento y debilitamiento biomecánico;⁴ Normalmente en el queratocono este adelgazamiento suele ser central o paracentral inferior, con protrusión cónica de la cornea, que produce aumento de forma progresiva de la curvatura, cursando con miopía y astigmatismo irregular,⁵ principalmente en adolescentes y empeoramiento de los síntomas durante la progresión de la enfermedad.

Esta patología fue descrita por primera vez en 1748 por Bucrhard Mauchart, oftalmólogo alemán, quien realizó una descripción temprana de un caso de queratocono al que denominó *staphyloma diaphanum* (por considerarlo una prominencia anormal del tejido ocular transparente). En 1854 John Nottingham,⁶ médico británico, describió con claridad esta patología y la diferenció de otro tipo de ectasias corneales y la reportó como un tipo de "corneas cónicas" señalando sus características clásicas, entre las que incluye debilidad corneal y mala adaptación a lentes de contacto para corregir la ametropía. En 1859 el cirujano británico William Bowman usó el oftalmoscopio para diagnosticar el queratocono y describió como graduar el ángulo en el espejo del instrumento para ver de la mejor manera la forma cónica de la cornea.⁷ Han pasado más de 150 años desde su primera descripción y sin embargo su entendimiento y manejo siguen teniendo constantes cambios.

2.1.1 Epidemiología del Queratocono

El queratocono afecta en mayor proporción a la población de adultos jóvenes, con una incidencia aproximada de 1 en 2000; ⁵ muestra una evolución de características variables que puede resultar en astigmatismo irregular, miopía progresiva o dificultad visual secundaria a cicatrización estromal en casos avanzados.⁹ La distorsión progresiva de la cornea propia de la enfermedad, conlleva a aberraciones ópticas haciendo que la corrección con gafas en estos pacientes frecuentemente no les brinde una calidad de visión aceptable, requiriendo así, la adaptación de lentes de contacto rígidos o con curvaturas complejas para conseguir un mejor patrón visual.¹ El queratocono tiende a progresar sobre la segunda y tercera década de la vida, ⁸ puede llegar a estados de intolerancia a los lentes de contacto y en estados avanzados, puede incluso requerir de un queratoplastia penetrante (10-20%),⁹ haciendo de esta patología la causa más frecuente de trasplante de cornea en el mundo desarrollado.^{10,11}

Los reportes de incidencia y prevalencia varían significativamente y revisando la literatura se encuentran estudios publicados en otros países, donde la prevalencia de la enfermedad oscila en rangos de 50 a 230 por cada 100.000 individuos, ^{10, 11} Otros relatan una incidencia aproximada de 1 en 2000 de la población general y se puede detectar de manera incidental en casi el 5% de los miopes que acuden a consulta interesados en cirugía refractiva.

Respecto a las estimaciones de prevalencia por sexos, hay quienes sostienen que afecta a ambos sexos por igual⁴, mientras que un estudio muestra que el riesgo relativo de padecer QTC sería de 2.34 veces superior en hombres que en mujeres.

2.1.2 Fisiopatología del queratocono

Esta patología típicamente comienza en la pubertad y progresa con lentitud a lo largo de muchos años hasta aproximadamente la tercera década de la vida, momento en el que su progresión disminuye o se detiene. Puede afectar un ojo inicialmente, pero con frecuencia los compromete a ambos de forma asimétrica, estando afectado con mayor severidad uno con respecto al otro. La pérdida visual ocurre primariamente por astigmatismo irregular, y de forma secundaria por cicatrices corneales.^{12,3} Cerca del 12-20% de los individuos afectados pueden requerir transplante corneal^{5,13} a una edad relativamente temprana.¹⁴

Los hallazgos histopatológicos clásicos de las corneas humanas con queratocono, incluyen adelgazamiento estromal, depósitos de hierro en la membrana basal del epitelio y rupturas en la membrana de Bowman; estos hallazgos se ven reflejados en el examen oftalmológico con lámpara de hendidura como los signos clínicos sugestivos de la enfermedad: estrías de Vogt, Anillo de Fleischer e Hidrops corneal.

Los principales hallazgos reportados en córneas con queratocono hacen referencia a:

Alteraciones en la Membrana de Bowman,^{2,15} la cual presenta rupturas en sitios donde esta es atravesada por terminales nerviosas, invadida por queratocitos provenientes del estroma anterior y por células epiteliales.¹⁶ Estos queratocitos se activan por interleuquinas derivadas del epitelio y entran en un proceso de muerte celular llamado apoptosis, donde hay liberación de enzimas colagenolíticas; esto se convierte en un proceso crónico que va a dar origen a una pérdida más acentuada en el estroma anterior, derivando en un adelgazamiento localizado y progresivo tejido corneal.¹⁷

Al evaluar estas corneas patológicas con microscopía confocal in vivo, sobresale una disminución en la densidad de los queratocitos en el estroma anterior y un espesor estromal total adelgazado, en comparación con córneas normales.¹⁸ Estos cambios estructurales alteran la capacidad de respuesta de las corneas queratocónicas, generando una debilidad arquitectónica haciendo que la cornea como estructura integral, ceda ante factores tales como la presión intraocular.¹⁸

El queratocono es comúnmente un desorden aislado, sin embargo, se ha descrito que puede existir una asociación con algunas patologías como atopia (aumentado por el frote ocular que genera trauma constante), Síndrome de Down, amaurosis congénita de Leber y prolapso de la válvula mitral. El diagnóstico diferencial de este tipo de ectasia debe hacerse con queratoglobos, degeneración marginal pelúcida y degeneración marginal de Terrien.

A pesar de las múltiples investigaciones clínicas y de laboratorio, sigue sin esclarecerse la etiología de la enfermedad. Algunos estudios clínicos sugieren un gran papel de la genética en su etiología, aunque existen autores que se declaran en desacuerdo con tal hipótesis.

Los cambios estructurales de las corneas con queratocono, su capacidad alterada en respuesta a los daños oxidativos,¹⁹ y el disminuido entrecruzamiento de las fibras de colágeno generan una debilidad arquitectónica, lo que sumado a las rupturas que se producen en la membrana de Bowman, favorecen la debilidad estructural de forma progresiva e irreversible.⁵ a partir de la cual su estructura cede ante factores intrínsecos y extrínsecos, llevando a valores de histéresis menores si se comparan con córneas sanas.

Todo esto ha llevado a la implementación de nuevos tratamientos para pacientes con queratocono, entre los que se incluyen implante de segmentos de anillos

intraestromales corneales, queratoplastia conductiva¹⁹ y crosslinking del colágeno corneal, este último, tema del presente estudio.

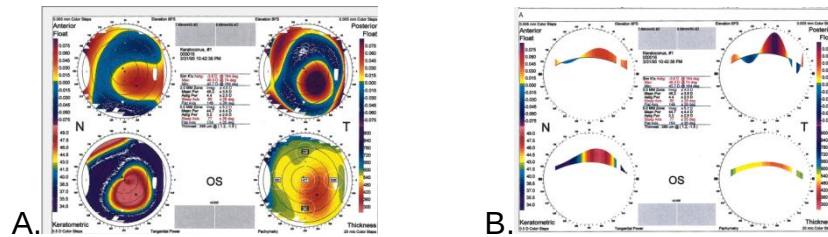
2.1.3 Diagnóstico del queratocono

El diagnóstico se basa en la historia y la presencia de signos clínicos de la enfermedad que han sido descritos ampliamente, confirmándose actualmente con ayudas diagnósticas como la topografía corneal; Con el desarrollo de este examen, se ha avanzado en la identificación de las formas incipientes de queratocono, debido al fácil y completo estudio que esta realiza a la superficie de la córnea.^{20, 21} El grado de deformidad del tejido corneal puede variar significativamente, desde estadios en los que la cornea adquiere la típica forma del cono, hasta casos sutiles en los que muchas veces la valoración clínica y algunas de las ayudas diagnosticas con que se cuenta, no son capaces de detectar o lo incluyen en un rango denominado “queratocono frustrado, subclínico” y las formas tempranas donde el cono puede pasar desapercibido, requiriendo la implementación de otras ayudas diagnósticas como el ORA (*Ocular Response Analyzer*, por sus siglas en inglés) que sumados a la topografía corneal hacen que la patología salga al descubierto.

El queratocono puede clasificarse topográficamente de acuerdo a:

La severidad del poder en:	Leve, moderado y severo.
La localización del cono:	Superior, central o inferior.
La forma del cono:	Oval, globoso, “pezón” (Figura 1)

Figura 1. A. Patrón de Queratocono Oval, inferior. B. Mapa de sección transversal a través del meridiano de 180° demostrando máxima protrusión en la córnea central con adelgazamiento en esa misma área. (Orbscan, ORBTEK, Inc., Salt Lake City, Utah.)



El adelgazamiento corneal ocurre comúnmente en el sector central inferior y la protrusión, que hace referencia al ápex del cono, ocurre también en esta región.

La pendiente más pronunciada de la cornea se encuentra justo hacia la periferia del ápex (usualmente inferior en conos centrales)

La región con menor radio de curvatura (por lo tanto la de mayor poder corneal) se encuentra entre el ápex del cono y su pendiente es más pronunciada.

Los discos de Plácido muestran esta distorsión corneal produciendo miras típicamente ovaladas. La distancia entre los anillos es menor en la cornea con más pendiente y más alejada superiormente de donde la cornea es mas plana.

Los mapas de curvatura tangencial basados en sistemas de proyección, proveen información adicional. En estos mapas, la pendiente más pronunciada se localiza fácilmente inferior al ápex, produciendo una imagen de corbatín asimétrico. (Figura 2.) Esto corresponde a la exagerada forma prolata del ojo queratocónico.

Los sistemas basados en proyección se pueden usar para localizar el ápex del cono en los mapas de elevación como el punto más alto. El ápex está rodeado por zonas concéntricas de elevación decreciente. Una comparación de los mapas de elevación anterior y posterior revela un gran cambio en altura desde la periferia al centro de la cornea tanto anterior como posteriormente. (Figura 3) Valores topográficos de queratometría central (K), usados de forma aislada, son considerados anormales y sugestivos de queratocono si se encuentran en cifras mayores a 47.2D (poder corneal central), oblicuidad de eje del astigmatismo >21 grados, valor inferior/superior (I/S) >3.00D, diferencias en el poder central de ambos ojos >1D (índices de Rabinowitz)

Figura 2. Topografía corneal. Mapa queratométrico mostrando un patrón de corbatín asimétrico. (Gráfica izquierda inferior)

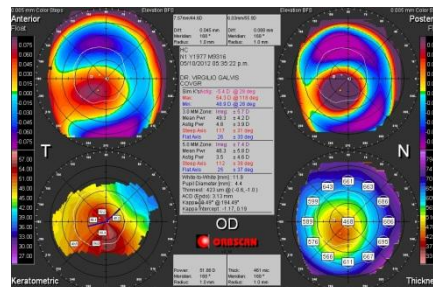
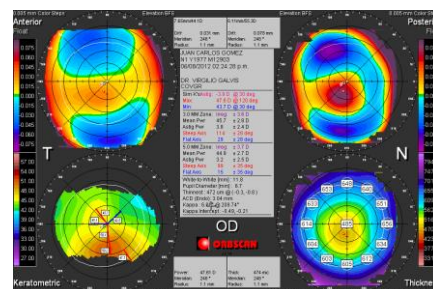


Figura 3. Topografía de un Queratocono clásico, con Queratometría (K) de 47.6D, y diferencial entre la cara anterior y posterior de 0.078 (gráfica derecha superior)



2.2 BIOMECÁNICA CORNEAL

La biomecánica de la córnea es una ciencia que trata del equilibrio y la deformación de un tejido sometido a cualquier fuerza. ²² Explora la función y estructura de la córnea e intenta establecer bases para predecir su respuesta dinámica ante situaciones fisiológicas y patológicas. La rigidez (histéresis) es un indicador de las propiedades viscoelásticas de la córnea y hace referencia al grado de hidratación de esta, en tanto, el Factor de Resistencia Corneal habla de su resistencia total (Viscoelástica-Mecánica)

Existen diferentes factores que determinan la estabilidad de la cornea y afectan su biomecánica; estos se pueden clasificar en intra y extracorneales e incluyen: ²³

- Factores Intracorneales:

- Espesor de la cornea
- Densidad y entrecruzamiento de las fibras de colágeno

- Factores Extracorneales:

- Presión intraocular
- Presión atmosférica
- Tensión ejercida por el músculo ciliar
- Tensión ejercida por los músculos extra-oculares
- Tensión ejercida por los párpados

Los Factores intracorneales son los relacionados con la estructura corneal, la cual posee la elasticidad y características necesarias para soportar las presiones ejercidas por los factores extracorneales, manteniendo de este modo su curvatura estable y sus cualidades ópticas.²⁴ Esto se debe en gran parte al espesor corneal, pero sobre todo a la especial disposición, densidad y entrecruzamientos de las fibras de colágeno del estroma.²⁵ El estroma representa el 90% del espesor

corneal y está compuesto por agua, glicosaminoglicanos y fibrillas de colágeno dispuestas en láminas, extendidas de limbo a limbo formando una intrincada malla.²⁶ Cuando la cornea se somete a compresión o estiramiento, reorganiza sus láminas e incrementa su elasticidad hasta llegar a un nuevo estado de equilibrio.^{27, 28}

De los factores extracorneales quizás el más importante es la Presión Intraocular (PIO), la cual ejerce su fuerza sobre la cara interna de la córnea; mientras que la presión atmosférica hace lo propio por su cara externa, pero según estudios realizados, carece de relevancia. Otros de estos factores son los parpados, los músculos extraoculares, (indirectamente a través de sus inserciones esclerales) y el músculo ciliar que durante la acomodación produce un acortamiento del diámetro corneal e induce un cambio de curvatura equivalente a 0,60-0,72 dioptrías.²⁹

Para entender con mayor facilidad el tema de biomecánica, hay que tener claros los siguientes conceptos básicos:

Elasticidad: Propiedad de la materia de cambiar de forma en respuesta directa a una fuerza recuperando posteriormente su forma. La deformación es proporcional a la fuerza aplicada independientemente del tiempo y la velocidad a la que se aplique.

Viscosidad: Resistencia de un fluido a fluir. Depende de la velocidad a la que es aplicada la fuerza.

Disipación de energía o amortiguación: proceso en el que la energía aplicada al cuerpo es absorbida parcialmente por algún material, de modo que el movimiento inducido por la fuerza aplicada se disminuye.

Algunos elementos contienen características tanto elásticas, como viscosas, es decir, tienen características visco-elásticas, como es el caso de la cornea.

2.2.1 Histéresis corneal

La histéresis, descrita inicialmente por el ingeniero escocés Sir James Ewing en 1890, es la tendencia de un material a conservar una de sus propiedades, en ausencia del estímulo que la ha generado. Esto quiere decir que la histéresis corneal es una medida de la distensibilidad corneal, es decir, la capacidad del tejido de absorber y disipar la energía, (indicador de amortiguamiento) resultado de las propiedades viscoelásticas de la cornea. Se mide como la diferencia entre los valores de la fuerza aplicada (presión) en el momento del aplanamiento de la cornea (entrada) hacia la forma cóncava y el paso de la cornea por un aplanamiento durante el regreso a su forma original (salida). Esta diferencia se debe a la amortiguación viscosa de la cornea. Es una característica biológica que permanece constante en los ojos de un mismo individuo, pero difiere significativamente de una a otra persona. Está relacionada con el estado de las fibras de colágeno corneales y su relación con los proteoglicanos, e indirectamente con el espesor central corneal.

Una cornea con mayor histéresis tiene mayor capacidad de disipar energía y por ello presenta mayor resistencia al cambio de forma. Las diferencias en histéresis entre las corneas normales y las que se encuentran comprometidas son evidentes, y conducen a pensar que ojos normales con histéresis significativamente más baja que la media, pueden tener riesgo de desarrollar en el futuro alteraciones corneales, hecho demostrado en el queratocono y otros tipos de ectasias corneales.

2.2.2 Factor de Resistencia Corneal

Conocido también como CRF, por sus siglas en ingles, es otro indicador calculado a partir de los valores de los picos de presión de aplanación y constituye un indicador de la respuesta corneal total, incluyendo tanto la resistencia elástica como la capacidad viscosa de disipar energía.

Con el advenimiento del ORA y la capacidad de este para evaluar de una manera objetiva la biomecánica corneal, se encontraron diferencias entre los valores de Histéresis corneal (CH) y el Factor de Resistencia Corneal (CRF) entre las corneas normales y aquellas con queratocono. Múltiples estudios han demostrado esta apreciación, y todos coinciden al decir que en muchos casos hay superposición con los ojos normales, evitando que alcancen diferencia significativa.

Reportes de la literatura, hablan de un estudio realizado por Foster y Yamamoto en 1978, en el que cuestionan si la rigidez de la cornea se encuentra disminuida en los casos de queratocono.³⁰ Posteriormente, en 1980, un trabajo publicado compara las propiedades biomecánicas de la cornea normal con las vistas en el queratocono, concluyendo que una resistencia mecánica disminuida permite la protrusión del tejido.²

2.2.3 Analizador de Respuesta Ocular

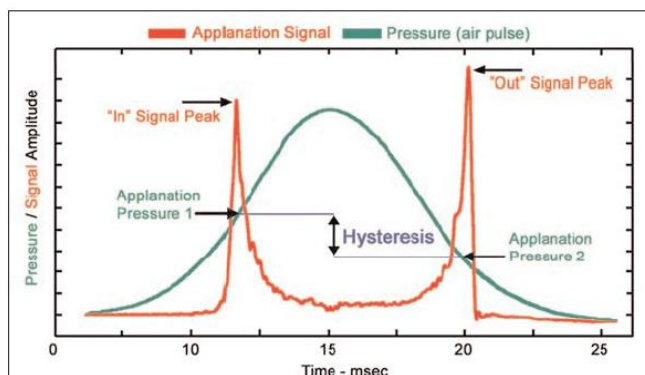
El Analizador de Respuesta Ocular (ORA, por sus siglas en inglés: *Ocular Rosponse Analyzer*, de la casa comercial Reichert® Ophthalmic Instruments), tiene su utilidad evaluando las propiedades biomecánicas de la córnea, ya que está basado en un proceso de aplanación dinámico bidireccional ³¹ y es a su vez, un instrumento capaz de medir las propiedades viscoelásticas de la córnea en los valores de Histéresis Corneal y Factor de Resistencia Corneal; ^{31, 32} para ello usa

un impulso rápido de aire, y con un avanzado sistema electro-óptico registra dos mediciones de presión por aplanación:³¹ una cuando la córnea se mueve hacia el interior, y la otra cuando retorna a su estado inicial.(Figura 4) Debido a sus propiedades biomecánicas, la córnea resiste el soplo de aire provocando un retraso en su movimiento de aplanación hacia dentro y hacia fuera, resultando dos valores diferentes. De la proporción entre esos dos valores se obtiene una medida repetible y correlacionada con la obtenida con el tonómetro de Goldman; como se mencionó previamente, la diferencia entre los valores de presión es la Histéresis Corneal (CH).

El aplanamiento dinámico bidireccional es la única forma capaz de medir directamente las propiedades biomecánicas de la córnea. Elimina la variable “operador” al utilizar tecnología controlada por microprocesador y criterios objetivos de medida controlada.

El ORA es usado para valorar in vivo las propiedades biomecánicas corneales, provee además medidas de Presión intraocular (IOP por sus siglas en inglés o PIO en español) sin contacto a través de parámetros de PIO correlacionada con Goldmann (IOPg) y PIO compensada corneal (IOPcc), pero estos no son tema del presente trabajo.

Figura 4. Medición de señal del Analizador de Respuesta Ocular (ORA) (IROC, Zurich, Suiza)



Medición de señal del Analizador de Respuesta Ocular

CH (Corneal Hysteresis) - Medida de la depresión elástica de la córnea
 CRF (Corneal Resistance Factor) - Medida de la rigidez total de la córnea.

2.3 TRATAMIENTO DEL QUERATOCONO

El principal objetivo del tratamiento del queratocono ha cambiado en los últimos años, partiendo del enfoque hacia el mejoramiento de la agudeza visual, hasta llegar a nuevas modalidades encaminadas a detener la progresión de la enfermedad.

El manejo del queratocono dependerá de la severidad del caso. En los estadios incipientes, el paciente puede mejorar su patrón visual utilizando gafas o lentes de contacto. Si se trata de un astigmatismo irregular, en donde la adaptación de lentes de contacto blandos no es una opción por la forma de la cornea, estarían indicados los lentes de contacto rígidos gas permeable (LCRGP). Pero en los casos avanzados en los que se presenta intolerancia incluso a los lentes de contacto o estos ya no se pueden adaptar a la forma cambiante de la cornea, se opta por realizar tratamientos quirúrgicos como el implante de anillos intraestomales y el crosslinking o entrecruzamiento del colágeno corneal como medidas para tratar de estabilizar y detener la progresión de la enfermedad, de lo

contrario, dados los cambios severos involucrados en la progresión de la ectasia y el deterioro visual que acompañan los casos de queratocono severo, entrará entre el 10 al 20% de los casos en que el trasplante de cornea es el tratamiento de elección y salvamento.³³

2.4 ENTRECruzAMIENTO DEL COLÁGENO CORNEAL

El entrecruzamiento del colágeno corneal (en inglés *Collagen Corneal Crosslinking*), es una opción de tratamiento relativamente nueva para el queratocono. En los últimos años, varios estudios han mostrado que este procedimiento puede ofrecer algunas soluciones en la detención de la progresión de la enfermedad.^{34, 35}

2.4.1 Principio Básico

El entrecruzamiento es un método ampliamente usado en la polimerización industrial para endurecer materiales y en bioingeniería para estabilizar tejidos. El entrecruzamiento químico para el glutaraldehído es usado en la preparación de válvulas cardíacas protésicas y el entrecruzamiento físico con luz ultravioleta-UVA, es usado con frecuencia en odontología para endurecer materiales de relleno.³⁶

La Riboflavina, también conocida como Vitamina B2, es un fotosensibilizador natural. Es el precursor del flavin mononucleótido (FMN) y flavin adenin dinucleótido (FAD), dos coenzimas que son cruciales para el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas en energía. La riboflavina es un constituyente esencial de las células. Es soluble en agua y una mínima cantidad se encuentra en el cuerpo humano. La riboflavina no es tóxica y se utiliza como un agente colorante en la comida y en la farmacéutica. No se han relacionado efectos adversos con la ingesta de riboflavina proveniente de alimentos o suplementos.

Al emplear luz UV-A a 370 nm (porque a esta longitud de onda se presenta el pico de absorción de la Riboflavina) y la Riboflavina (vitamina B2) como fotosensibilizador, esta última es excitada generando moléculas radicales libres de oxígeno, siendo principalmente el oxígeno puro y en grado mucho menor aniones superóxido. Estas moléculas de oxígeno reaccionan con varias moléculas induciendo enlaces químicos covalentes creando puentes entre los grupos aminos de las fibras de colágeno corneal,³⁷ lo cual conduce a aumentar la rigidez de las fibras de colágeno y su resistencia.

El potencial efecto tóxico de la luz UV-A y la riboflavina en los queratocitos y el endotelio corneal se ha evaluado en una serie de estudios experimentales in vitro, con cultivos de células porcinas que se expusieron a riboflavina sola, a luz UV-A y a riboflavina combinada con irradiación de luz UV-A. Se concluyó que la riboflavina por si sola no es tóxica, la luz UV-A por si sola presenta un efecto citotóxico y la luz UV-A combinada con riboflavina demostraron tener un efecto citotóxico 10 veces menor que la luz UV-A empleada sola. Se piensa que el daño a las células endoteliales y la toxicidad de los queratocitos se debe a al daño oxidativo causado por los radicales libres de oxígeno, (anión superóxido, peróxido de hidrógeno) que son generados cuando la riboflavina es irradiada por la luz ultravioleta.

Al no ser posible aumentar la densidad de las fibras de colágeno, se requiere aumentar su entrecruzamiento, lo que mejora las propiedades biomecánicas del tejido. Estudios experimentales han demostrado que al exponer el tejido a la Riboflavina como sustancia fotosensibilizante y al interactuar esta con la luz UV-A se aumenta el entrecruzamiento de las fibras de colágeno dando mejor estabilidad estructural de la córnea con queratocono, sin causar morbilidad o toxicidad al resto de estructuras oculares, haciendo además que no ceda ante los factores biomecánicos intrínsecos, evitando la ectasia.

2.4.2 Estudios experimentales

El Entrecruzamiento del Colágeno Corneal usando luz UV-A y Riboflavina se ha propuesto recientemente como tratamiento prometedor para detener la progresión del queratocono.

Estudios previos in vitro y en animales han mostrado aumento de la rigidez de las fibras de colágeno^{38, 39, 40} y aumento de la resistencia a la degradación enzimática post entrecruzamiento del colágeno corneal.

2.4.3 Estudios clínicos

El primer estudio clínico, y quizás el pionero e inspirador de los trabajos subsecuentes, incluido este, sobre tratamiento del queratocono con Entrecruzamiento del Colágeno Corneal, fue realizado por Wollensak y colaboradores,³⁷ en 2006 donde 22 pacientes con queratocono progresivo fueron tratados y seguidos por un periodo de 3 años. En el 70% de los ojos tratados, la progresión del queratocono fue detenida, con un ligero aplanamiento o regresión del cono de hasta 2 dioptrías. Hay unos pocos ensayos en los años siguientes que confirman la utilidad del procedimiento de Entrecruzamiento del Colágeno Corneal en casos de queratocono progresivo. (Tabla 1)

Recientemente la FDA (*Food and Drug Administration* de EEUU) ha aprobado el reclutamiento de pacientes para estudios alrededor del mundo relacionados con este procedimiento.

2.4.4 Indicaciones

Se ha estudiado y llegado a la conclusión la utilidad del Entrecruzamiento del Colágeno Corneal en el intento por detener la progresión del adelgazamiento

corneal en pacientes con queratocono, degeneración marginal pelúcida y ectasia post- LASIK (Laser in situ Keratomileusis).^{41, 34, 42}

Otras aplicaciones potenciales y que cada día toman fuerza incluyen:

- Tratamiento de úlceras corneales infecciosas
- Edema corneal en queratopatía bulosa
- Aumentar el aplanamiento corneal pre o post inserción quirúrgica de anillos intraestromales
- Fortalecer la cornea previo a procedimientos de PRK en la forma leve o frustra de pacientes con queratocono^{43, 44}
- Modificación del tejido receptor previo a Queratoplastia penetrante (KP)⁴⁵

Tabla 1. Estudios clínicos publicados de Entrecruzamiento del Colágeno Corneal en el tratamiento del queratocono.

Autores	Año	País	Diseño del Estudio	(n) ojos	Seguimiento (meses)
Wallensak et al	2003	Alemania	Serie de casos	23	36
Caporros et al	2006	Italia	Serie de casos	10	3
Hoyer et al	2008	Alemania	Retrospectivo	153	12
Wittig-Silva et al	2008	Australia	Prospectivo Aleatorizado	24/23	36
Raiskup-Wolf et al	2008	Alemania	Retrospectivo, serie casos	241	72
Jankov et al	2008	Serbia	Serie de casos	25	6
Vinciguerra et al	2009	Italia	Prospectivo no aleatorizado	28/28	12
Agrawal	2009	India	Retrospectivo	37	12
Grewal et al	2009	India	Prospectivo no aleatorizado	102	12
Fournier et al	2009	Francia	Prospectivo no controlado	20	18
Koller et al	2009	Suiza	Controlado no aleatorizado	21/21	12
Coskunseven et al	2009	Turquía	Controlado no aleatorizado	19/19	12

2.4.5 Complicaciones

Como se ha mencionado previamente, el Entrecruzamiento del Colágeno Corneal con Riboflavina y UV-A es una nueva modalidad de tratamiento ⁴⁶ aplicada para fortalecer la cornea en ojos con queratocono progresivo, en las cuales el espesor corneal es al menos de 400 micras. En corneas con espesores por debajo de esta cifra, el daño en el endotelio corneal es más probable y la técnica de entrecruzamiento corneal estándar no es recomendada. ^{47, 48, 49}

Este procedimiento como nueva alternativa de tratamiento ha venido ganando popularidad por tratarse de un método seguro, ⁴⁹ mínimamente invasivo y lo más importante, sin reportes de daño en otras estructuras oculares como el endotelio corneal, cristalino o retina.

Por tratarse de un tratamiento en la superficie ocular, la pérdida de queratocitos ⁴⁹ se produce en las 300 micras anteriores del estroma en el tiempo inmediatamente posterior al procedimiento y la repoblación celular usualmente ocurre en los siguientes 6 meses, aproximadamente.

En el postoperatorio temprano, posterior a la re-epitelización corneal, suele observarse un Haze estromal⁵⁰ que usualmente resuelve con el tiempo y con el uso de esteroides en tópicos. Otros efectos indeseables pero afortunadamente transitorios son fotofobia, sensación de cuerpo extraño, ojo rojo, lagrimeo, disminución o fluctuación marcada de la agudeza visual, defectos epiteliales persistentes, infiltrados estériles periféricos corneales, que resuelven de forma satisfactoria con el paso de los días.⁵¹

En ensayos experimentales realizados con animales, y corneas con 400 micras de espesor corneal promedio, se ha tratado de evaluar el efecto citotóxico sobre el endotelio corneal del procedimiento al combinar Riboflavina con luz UV-A;⁴⁷ se

ha visto que el uso de energía a dosis altas ($4\text{mW}/\text{cm}^2$ irradiación a nivel epitelial y $0.50\text{mW}/\text{cm}^2$ a nivel endotelial) causa necrosis significativa de las células endoteliales y pérdida completa de células endoteliales; sin embargo, hay reportados pocos casos de daño de endotelio post Entrecruzamiento del Colágeno Corneal en casos de queratocono. No se sabe con certeza el mecanismo de daño tisular, pero se especula que en corneas de 400 micras de espesor saturadas con Riboflavina, el nivel de irradiación del endotelio es $0.18\text{ mW}/\text{cm}^2$, que es la mitad de la dosis citotóxica.

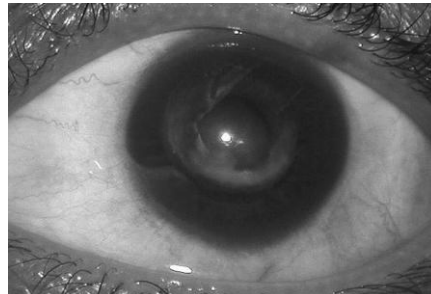
Es por esto que la mala calibración o enfoque inapropiado del equipo de luz UV produce una entrega de dosis de energía mayor que los estándares prescritos de irradiación de superficie de $3.0\text{mW}/\text{cm}^2$. Esto entrega cantidades de energía más altas que el umbral citotóxico al endotelio corneal, causando daño tisular significativo e irreversible.

Una película intacta de Riboflavina ha mostrado jugar un papel fundamental en el Entrecruzamiento del Colágeno Corneal.⁵² La Riboflavina en el estroma tiene un doble papel en la mejoría de la absorción de la luz UV-A como fotosensibilizador, permitiendo el entrecruzamiento del colágeno y actuando como sustancia protectora dando una especie de blindaje a las estructuras oculares profundas (endotelio, cristalino y retina) contra la irradiación de luz UV-A;⁴⁸; de forma adicional, previene la deshidratación⁴⁶ que significativamente adelgaza la cornea⁵³ (10.2% durante 5 minutos) y provee una fuente continua de Riboflavina en el estroma corneal.⁴⁸ La película estándar de Riboflavina y Dextran, mas comúnmente usada, ha mostrado que causa adelgazamiento cerca a 9.08%.⁵² La instilación infrecuente de Riboflavina antes y durante la irradiación de UV puede resultar en entrega de grandes cantidades de energía al endotelio corneal permitiendo el daño endotelial.

Deben considerarse otras posibles causas de edema súbito: Hidorps agudo, edema herpético disciforme y otras causas de edema corneal previo al procedimiento que alteren la absorción y distribución de la Riboflavina y la luz UV-A.

Llama la atención un caso reportado, con queratocono grado II y cifras de paquimetría ultrasónica mínima de 472/448 micras, quien en el post-operatorio presentó marcado edema corneal y haze, con resolución tardía. Este caso mostró disminución del 40% en la densidad celular en el ojo tratado, comparado con el ojo contralateral. (Figura 5.)

Figura 5. Fotografía de cicatriz residual en forma de anillo a los 6 meses posteriores al procedimiento.⁶⁰



3. OBJETIVOS

Evaluar el comportamiento de las córneas con queratocono antes y después de la realización del Entrecruzamiento del Colágeno Corneal.

Determinar si el Entrecruzamiento del Colágeno Corneal con Riboflavina y UV-A es un método efectivo para estabilizar el queratocono y detener su progresión.

Definir si este procedimiento presenta o no complicaciones y/o efectos secundarios sobre los demás tejidos oculares y definirlo como tratamiento de elección para esta enfermedad progresiva.

Todo esto se logra al evaluar los cambios en las propiedades biomecánicas de la córnea (Histeresis corneal y Factor de Resistencia Corneal, medidos con el *Ocular Response Analyzer* - ORA), así como los cambios en la mejor agudeza visual corregida, descartar la afectación del endotelio corneal, evaluados antes y después de la realización del procedimiento en mención.

Comparar los resultados obtenidos y de esta forma el comportamiento de nuestra población con los reportados en la literatura mundial (mayormente europea) para definir con mayor claridad la presentación y evolución de la enfermedad, así como su respuesta a esta nueva propuesta de tratamiento.

4. MATERIALES Y METODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional tipo cohorte retrospectivo, de los datos de pacientes con diagnóstico clínico y topográfico de queratocono sometidos a entrecruzamiento del colágeno corneal (*crosslinking*) desde Noviembre de 2006 hasta Mayo de 2011.

4.2 POBLACIÓN

Se trata de los pacientes que acudieron al *Centro Oftalmológico Virgilio Galvis* a consulta de Oftalmología por diferentes motivos, desde un chequeo de rutina hasta interesados en cirugía refractiva, a los cuales se les realizó consulta optométrica y examen oftalmológico completo.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes sometidos a crosslinking corneal y solo se incluyeron para este estudio, aquellos que cumplieran con los siguientes criterios:

- Presencia de Queratocono documentado por:
 - Optometría: sombras en tijera, astigmatismos irregulares, no mejoría de la agudeza visual con corrección (AVcc): AVcc menor de 20/20
 - Signos Clínicos: Estrías de Vogt, Anillo de Freischer, adelgazamiento corneal, signo de Munson, Signo de Rizzuti.
 - Evidencia topográfica: Poder central corneal (K) superior a 47.00 dioptrías (D), Valor inferior – superior (I/S) mayor a 3.00D, Diferencia en el poder central de ambos ojos mayor a 1 D, Oblicuidad del eje del astigmatismo mayor a 21 grados, índice diferencial cara anterior y posterior mayor de 0.040.

- Espesor corneal >400 micras en el punto mas delgado
- Queratocono progresivo diagnosticado por anamnesis y hallazgos en el examen clínico (optométrico y oftalmológico)
- Haber suspendido el uso de lentes de contacto por 1 mes antes de evaluación inicial y tratamiento.

4.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con enfermedades corneales diferentes a queratocono tales como: degeneraciones, otras ectasias, úlceras corneales.
- Antecedente de Cirugía corneal: refractiva tipo queratotomías, excimer laser (LASIK, LASEK), anillos intra-estromales, cirugía de catarata o facorefractiva con implante de lente intraocular
- Pacientes a los que fue imposible obtener un dato de la refracción o los demás exámenes paraclínicos por marcada distorsión del reflejo, careciendo de dato de base (en el pre-quirúrgico) para su futura comparación
- Pacientes con paquimetría en el punto más delgado menores de 400 micras aun post edematización.
- Se excluyeron las historias clínicas que se encontraran incompletas en cualquiera de los datos a evaluar, como los datos prequirúrgicos y postquirúrgicos, (no practicable el examen por la severidad del caso, no realización de exámenes paraclínicos por diferentes razones)

4.5 PROCEDIMIENTO

Examen de optometría de Agudeza visual sin y con corrección, describiendo si había sombras en tijera u otro hallazgo anormal.

Examen oftalmológico completo con lámpara de hendidura, toma de la Presión Intraocular (PIO) con tonómetro neumático y aplanático de Goldmann y oftalmoscopía indirecta bajo dilatación pupilar.

Las variables a evaluar fueron las siguientes:

- Los cambios refractivos sufridos por estas corneas, basados en los datos de retinoscopía (realizada por optómetras calificados), evaluando la esfera, el cilindro, la mejor agudeza visual con corrección y su conversión a Logaritmo del mínimo ángulo de resolución (LogMAR).
- Se analizaron los valores de queratometría máxima (K max) mínima (K min) y Queratometría promedio, obtenidos de la Topografía corneal por elevación y de reflexión, Orbscan II (Bausch & Lomb Surgical, Salt Lake city, Utah).
- Paquimetría (espesor corneal) en la zona más delgada, dato obtenido de la topografía con Orbscan II.
- Las propiedades biomecánicas de la córnea con sus variables de Histéresis Corneal (CH) y el Factor de Resistencia Corneal (CRF) fueron evaluados con el equipo ORA(Ocular Response Analyzer, Reichert Corporation, Buffalo, NY)
- Se evaluó el recuento endotelial microscopio especular SP3000 (Topcon Corporation, Tokio, Japón), para determinar si al igual de lo reportado en la literatura, no se presenta compromiso de esta estructura si se cumplen las recomendaciones básicas en cuanto a la aplicación en la superficie ocular de Riboflavina y luz UV-A.

4.5.1 Recolección de datos

Una vez se definió que el paciente cumplía con los criterios diagnósticos de Queratocono y era candidato para la realización de Entrecruzamiento del Colágeno Corneal, se incluía en el grupo de protocolo del procedimiento y se registraban los datos de la historia clínica y paraclínicos en una base de datos de Excel (Microsoft Corp, Redmond, WA) diseñada para el análisis posterior.

Se realizó el mismo examen previamente descrito en el preoperatorio y en el seguimiento post-tratamiento en los meses 1, 3, 6, 12, 24 y posteriormente de forma anual.

A todos los pacientes se les explicó claramente la patogenia del queratocono y su posible evolución, el procedimiento que se iba a realizar con sus posibles riesgos y complicaciones; una vez entendían y aceptaba lo explicado, firmaban consentimiento informado autorizando la realización del procedimiento.

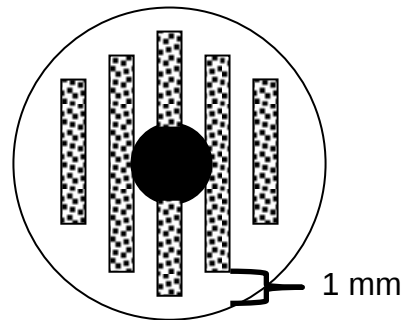
4.6 TÉCNICA QUIRÚRGICA DEL ENTRECRUZAMIENTO DEL COLÁGENO CORNEAL

En salas de cirugía, bajo estrictas medidas de asepsia y antisepsia, se colocaron campos quirúrgicos y se realizó el procedimiento de Entrecruzamiento del Colágeno Corneal, siguiendo la metodología descrita inicialmente por Wollensak et al, con una modificación en cuanto a la desepitelización de la parte central de la cornea, respetando así el eje visual, con el fin de minimizar un deterioro en la agudeza visual post-tratamiento por la presencia de haze, como se ha reportado ampliamente en la literatura.

Se realizó Entrecruzamiento del Colágeno Corneal con el equipo UV-XTM system (IROC, Zurich, Suiza), con la siguiente técnica quirúrgica:

- Aplicación de anestésico tópico en gotas (proximetacaína clorhidrato 5mg, cloruro de benzalconio 0,1mg, glicerina 24,5mg: Alcaine®)
- Comprobación de espesor corneal central tomado con paquímetro ultrasónico, verificando que fuese mayor a 400 micras (con epitelio).
- Si las paquimetrías eran menores a 400 micras, se realizaba hidratación de la córnea con solución salina hipotónica (agua destilada 50% mas Solución salina normal 50%) por 3 minutos.
- Se verificaba si la paquimetría era mayor a 400 micras post-hidratación. Si se alcanzaban estos valores se continuaba con el procedimiento, de lo contrario, se cancelaba.
- Desepitelización (remoción mecánica del epitelio) corneal en patrón de “cebra” respetando el eje visual. En total se desepiteliza al menos un 50 % de la córnea, respetando un margen de 1 mm con respecto al limbo esclero-corneal. (Figura 6.)
- Aplicación tópica de Riboflavina 0.1% + Dextran 20%, 1 gota cada 5 minutos, durante 30 minutos (6 gotas). Durante la aplicación se mantiene un anillo de LASEK al menos por 2 minutos luego de aplicar la gota en su interior, para maximizar la absorción de la Riboflavina y brindar una película estable y uniforme de la sustancia.
- En caso de que haya sido necesario edematizar la córnea, verificar nuevamente que la paquimetría sea mayor de 400 micras antes de aplicar la luz UV-A. Si es menor, edematizar nuevamente.
- Exposición a luz UV-A, 370 nm, a una distancia de 5 cm, medida desde el ápice de la córnea, durante treinta minutos más (12 gotas), manteniendo la aplicación de Riboflavina cada 5 minutos. Se verificaba además que el diámetro de la luz UV-A debía estar al menos 1 mm dentro del limbo para evitar afectarlo, teniendo siempre centrado este haz de luz sobre la córnea.
- Tanto en cirujano como la instrumentadora que realizaban el procedimiento, debían usar gafas de protección UV.

Figura 6. Patrón de despitelización corneal, siguiendo un patrón en “cebra”, respetando el eje visual y margen de 1mm con respecto al limbo esclero-corneal



4.6.1 Manejo Postoperatorio

Una vez terminado el procedimiento, se aplicaba 1 gota de Ciclopentolato, colocación de parche compresivo con antibiótico en ungüento por 24 horas. Se indicaba colocación de hielo local por 10 minutos sobre el parche y cada hora durante las primeras 24 a 48 horas, analgésicos vía oral, antiinflamatorios intramusculares, antibiótico tipo quinolona de cuarta generación, lubricante ocular y se recomendó protección solar por al menos 3 semanas.

4.6.2 Seguimiento post-operatorio

Se realizó un primer control al siguiente día del procedimiento y si era necesario, controles interdiarios hasta lograr la re-epitelización completa de la córnea; Al cuarto día post-quirúrgico, una vez se completara la re-epitelización corneal, se iniciaba AINE tópico y se mantenía por 1 mes, Esteroides de baja potencia tipo fluorometalona por 3 semanas y se suspendía. Posteriormente los controles se realizaron a los 1, 3, 6, 12, 24 meses y anualmente posteriores a la realización del entrecruzamiento del colágeno corneal.

4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico descriptivo, para las variables continuas, se estimaron las medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de frecuencias. La distribución de frecuencia de las variables se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Además, se realizó un análisis comparativo del patrón visual, daño celular y la biomecánica corneal entre el prequirúrgico y a los 12 meses de seguimiento y el último control mayor 12 meses, determinando las diferencias empleando las pruebas t de student y Mann-Whitney según la distribución de frecuencia de las variables. Para las variables cualitativas nominales se calcularon proporciones y se establecieron diferencias por medio de la prueba de χ^2 . Los análisis se evaluaron en el programa STATA VE 11.2 con un nivel de significancia del 5%.

5. RESULTADOS

5.1 ANÁLISIS DE LAS VARIABLES

Se tomó la población total a la cual se le realizó entrecruzamiento del colágeno corneal, con un total de 598 ojos de 519 pacientes, de los cuales se excluyeron aquellos a quienes igualmente se les realizó el procedimiento pero por presentar patologías diferentes al queratocono tales como: ectasias post LASIK (Laser in situ keratomileusis), degeneraciones y úlceras corneales, preparación de posible cirugía refractiva o para fortalecimiento del lecho corneal previo a queratoplastia penetrante, dejando la muestra objeto del presente estudio inicialmente comprendida por 455 ojos con diagnóstico de queratocono. De este grupo se excluyeron del análisis 135 ojos de los pacientes que no tienen registros del control del primer mes. Finalmente el grupo de estudio quedó conformado por 320 ojos de 192 pacientes.

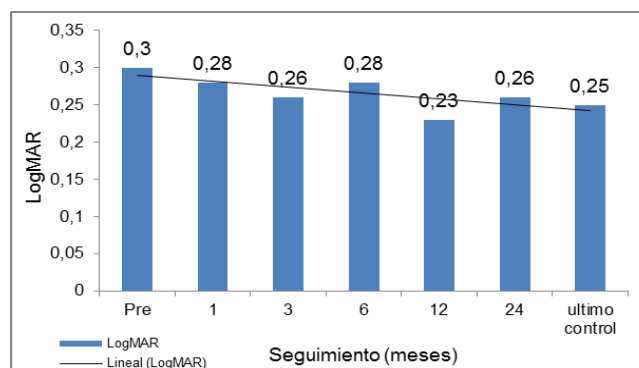
Del total de pacientes incluidos en el estudio, 56.25% (108) eran hombres y 43.75% (84) mujeres.

Las edades al momento de la realización del entrecruzamiento del colágeno corneal estaban en un rango de 11 a 60 años con un promedio de 26.82 años $\pm$ 8.99. Es de resaltar que en nuestra muestra se encuentran pacientes menores de 18 años, lo cual sale de los estándares de historia natural de la enfermedad, motivo que nos lleva a plantear la realización futura de un nuevo trabajo de investigación en esta población “pediátrica”, para conocer su comportamiento y respuesta al tratamiento.

El tiempo de seguimiento estuvo entre 1 y 61.08 meses, con un promedio de 31.04 $\pm$ 13.86 meses. El 33.12% de los ojos cumplieron seguimiento mayor a 12 meses.

Se encontró que la Agudeza Visual con la mejor corrección (AVcc) que se lograba previa al procedimiento se encontraba en rangos de 20/20 a 20/2000 (notación LogMAR rango 0 – 2) y promedio LogMAR 0.30 ± 0.28 (equivalente a 20/40). Estos datos del patrón visual permanecieron estables a lo largo de todo el seguimiento sin mostrar empeoramiento, llegando al final del seguimiento a LogMAR 0.25 ± 0.20 (AVcc 20/36, $P=0.015$), que es estadísticamente significativa pero clínicamente no alcanza nivel de significancia. (Figura 7.)

Figura 7. Valores promedio y Tendencia del LogMAR pre y post- tratamiento.



En la Tabla 2 se resumen todas las variables analizadas pre y post tratamiento del Entrecruzamiento del Colágeno Corneal

Tabla 2. Valores Preoperatorios (de base) de las variables evaluadas

	Promedio	± DS	Rango
Esfera (D)	-2,26	± 3.19	-14 a – 5
Cilindro (D)	-3,11	± 2.1	-10 a – 0
AVcc	20/40	-	20/20 a 20/2000
LogMAR	0.30	± 0.28	0 a 2
K máxima (D)	49.68	± 5.07	39 a 78.5
K mínima (D)	45.14	± 3.58	37.87 a 59
Paquimetría (micras)	467.78	± 41.88	400 a 572
Recuento Endotelial (cél/mm ²)	2614	± 413	1092 a 4090
HC (mmHg)	8.92	± 1.51	5.3 a 13.9
FRC (mmHg)	7.92	± 1.69	3.8 a 13.9

En cuanto a la refracción, al analizar la formula esfero-cilíndrica, se encontró que la esfera es predominantemente miope en el inicio: $-2.26 \text{ D} \pm 3.19$, posteriormente se presenta un incremento a los seis meses (-3.01D) y en el último control vuelve a disminuir llegando a $-2.94\text{D} \pm 3.66$; lo que muestra un incremento miópico de 0.69 D ($P=0.054$, no estadísticamente significativa) con respecto al valor de base. El cilindro por su parte presentó un promedio inicial de $-3.11\text{D} \pm 2.01$ en el preoperatorio, con tendencia a aumentar durante los siguientes 6 meses, pero llama la atención que pasados 12 meses de haberse realizado el Entrecruzamiento del Colágeno Corneal, este disminuye y se estabiliza para llegar a valores de $-2.92 \text{ D} \pm 1.79$ (disminuye 0.19D) al final del seguimiento, con una $P=0.339$ que no es estadísticamente significativa.

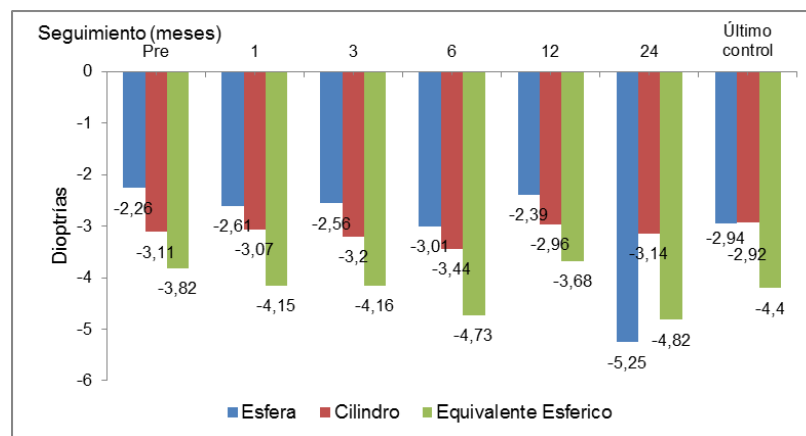
Analizando el Equivalente esférico, que sale de la formula: $\text{EE} = \text{Esfera} + (\text{Cilindro}/2)$, este presenta, como corresponde, un comportamiento similar al descrito previamente, aumenta en los primeros 6 meses de $-3.82 \text{ D} \pm 3.37$ a $-4.73 \text{ D} \pm 3.66$, pero pasados 12 meses post-tratamiento se estabiliza quedando

en un valor discretamente mayor al de base: -4-40 D +/-3.87 (aumentó 0.58D) con una P=0.196 que no es estadísticamente significativa. (Figura 8) y (Tabla 3)

Tabla 3. Valores promedio de Esfera, cilindro, EE, AVcc y LogMAR pre y post-tratamiento

	Pre	1mes	3mes	6mes	12mes	24mes	Último control
Esfera (D)	-2,26	-2,61	-2,56	-3,01	-2,39	-5,25	-2,94
Cilindro (D)	-3,11	-3,07	-3,2	-3,44	-2,96	-3,14	-2,92
Equivalente Esférico	-3,82	-4,15	-4,16	-4,73	-3,68	-4,82	-4,4
LogMAR	0,3	0,28	0,26	0,28	0,23	0,26	0,25
AVcc	20/40	20/38	20/36	20/38	20/34	20/36	20/36
n=	320	319	170	117	87	51	106

Figura 8. Comportamiento de Esfera, Cilindro y Equivalente Esferico pre y post-tratamiento. (Valores promedio)



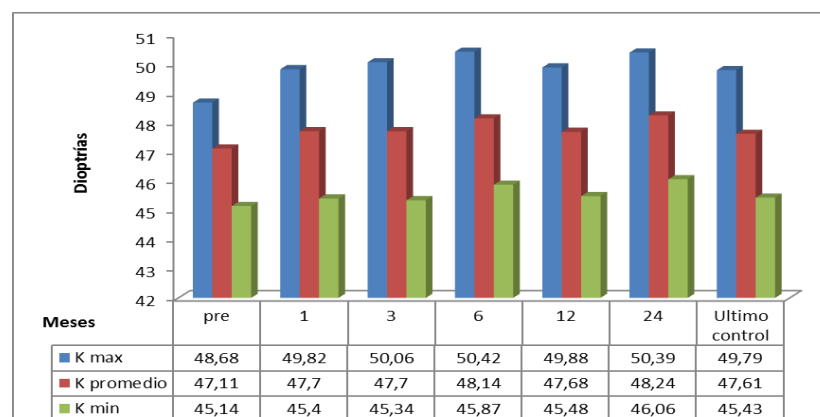
Al analizar la topografía corneal, se encontró en las Queratometrías (*simK*) lo siguiente: la K mayor (*Kmax*) inició en valores altos clásicos del queratocono reportados en la literatura, con $49.68D \pm 5.07$, teniendo un pico máximo de $50.42D \pm 4.94$ en el sexto mes postoperatorio, para llegar al final del seguimiento a valores

de $49.79D \pm 5.07$, muy similar al valor inicial ($P=0.70$ no estadísticamente significativa).

La K menor (*Kmin*) presentó valores iniciales de $45,14D \pm 3.59$, a los 6 meses se encontraba elevada con respecto al valor base en 45.87 ± 3.91 y posteriormente mostró una tendencia a la reducción para llegar a las $45.43D \pm 3.80$ en el último control.

La K promedio (*Kmean*) inició en $47.11D \pm 5.58$ y a los 6 meses muestra una tendencia a empeorar revelando una no deseada progresión inicial pero con clara tendencia a regresar pasado 1 año de realizado el procedimiento y mucha mayor estabilización con el paso de los meses, llegando a valores finales de $47.61D \pm 4.24$ con una $P=0.80$ no estadísticamente significativa. (Figura 9)

Figura 9. Valores promedio de Queratometrías pre y post-tratamiento.



La paquimetría o espesor corneal, tomado en su punto mas delgado permaneció similar a lo largo de todo el seguimiento, iniciando en valores promedio de $467 \text{ micras} \pm 41$, $542 \pm 47 \text{ micras}$ a los 12 meses, siendo este el valor mas bajo obtenido en el transcurso del seguimiento, y 455 ± 41 ($P=0.001$ que es estadísticamente significativa) micras en el último control. (Tabla 4)

Tabla 4. Valores de Espesor corneal (Paquimetría: micras) en el punto mas delgado pre y post-tratamiento

		Preoperatorio						
		Pre	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses	Último control
Prom	±	467	458 ±	467 ±	462 ±	452	466 ±	455 ±
DS		±41	50	45	51	±47	56	49

Para determinar la seguridad del Entrecruzamiento del Colágeno Corneal con las demás estructuras intraoculares, se valoró el Recuento Endotelial; se partió con valor base de $2614 \text{ cél/mm}^2 \pm 403$, y se evidenciaron valores similares a lo largo de todo el seguimiento, con un resultado en el último control de $2651 \text{ cél/mm}^2 \pm 414$, ($P=0.74$ no estadísticamente significativa). (Tabla 5)

Tabla 5. Valores promedio de Recuento Endotelial (cél/mm²) promedio pre y postoperatorio

		Preoperatorio					
	Pre	1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses	Último control
Promedio	2614	2517	2601	2629	2594	2834	2651
±DS	± 403	± 392	± 425	±416	±397	± 400	± 414

Con respecto a la evaluación de la biomecánica corneal, y en particular a sus dos variables principales, Histéresis Corneal (CH) y Factor de Resistencia Corneal (CRF), encontramos una Histéresis Corneal con valor promedio inicial de 8.92 ± 1.51 , presentando un comportamiento estable a lo largo de todo el seguimiento y que se mantiene hasta el final del mismo en 8.89 ± 1.48 ($P=0.67$ no estadísticamente significativa). El Factor de Resistencia Corneal por su parte

inició con un valor de 7.92 ± 1.69 ($p= 90.111$ no estadísticamente significativa) y al final del seguimiento su valor promedio fue de 7.55 ± 1.5 ; este al igual que la HC son cifras francamente disminuidas propias de corneas con ectasia, en este caso, queratocono. (Tabla 6)

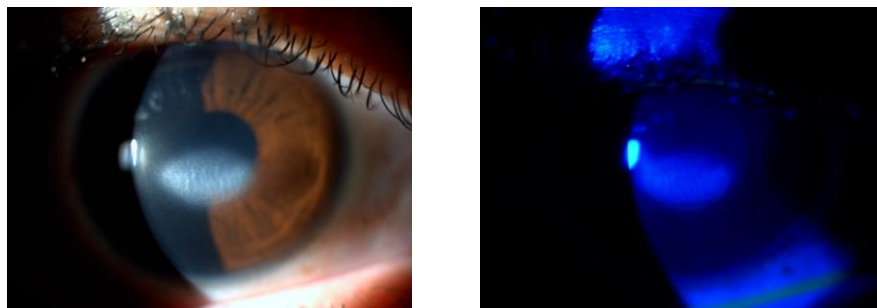
Tabla 6. Valores promedio de Histéresis Corneal (CH) y Factor de Resistencia Corneal (CRF) pre y postoperatorio

	Pre	Preoperatorio					
		1 mes	3 meses	6 meses	12 meses	24 meses	Último control
CH	8,92 $\pm 1,51$	8,91 $\pm 1,56$	8,82 $\pm 1,52$	8,77 $\pm 1,27$	8,79 $\pm 1,47$	8,98 $\pm 1,24$	8,89 $\pm 1,48$
CRF	7,92 $\pm 1,69$	7,92 $\pm 1,81$	7,68 $\pm 1,71$	7,56 $\pm 1,66$	7,26 $\pm 1,48$	7,83 $\pm 1,4$	7,55 $\pm 1,5$

5.2 REPORTE DE COMPLICACIONES

Con respecto a las complicaciones presentadas en nuestros casos, 18 ojos presentaron haze que desapareció dentro de los primeros 3 meses posteriores. Solo tenemos un caso de una paciente de 19 años, que cumplía completamente con los criterios de inclusión, quien durante el periodo postoperatorio temprano presentó edema corneal (Figura 10) y haze marcado que lentamente cedió con el manejo médico tópico pasados 6 meses posteriores al procedimiento, sin dejar grandes secuelas tisulares ni en su patrón visual.

Figura 10. Fotografía en lámpara de hendidura de Haze corneal marcado en paciente de 19 años, en el primer mes posterior al procedimiento; Esta fue la única complicación de importancia en nuestra serie.



6. DISCUSION

El Entrecruzamiento del Colágeno Corneal ha surgido como una alternativa novedosa para el tratamiento del queratocono buscando la estabilización de su progresión, al lograr que las fibras de colágeno se entrecrucen y de esta forma fortalezca el estroma ayudando a mejorar la resistencia corneal. En algunos casos, este procedimiento mejora el patrón visual del paciente, junto con unos mejores resultados topográficos, refractivos y biomecánicos corneales, con mínimas complicaciones reportadas.

En el presente estudio analizamos el comportamiento de variables como agudeza visual, refracción, comportamiento topográfico, espesor corneal, recuento endotelial y biomecánica corneal de los pacientes con queratocono sometidos a Entrecruzamiento del Colágeno Corneal. Existen diversos estudios en la literatura mundial similares al nuestro, con la diferencia que varios de ellos tratan cada parámetro de forma individual, pero nosotros le dimos un enfoque global, analizando todos los parámetros mencionados para tener una mejor visión en cuanto a la eficacia y seguridad del procedimiento.

Se cuenta con pocos reportes in vivo relacionados con este método terapéutico y estos cuentan con pequeñas cantidades de pacientes dentro de su muestra, dificultando en parte la valoración completa de este procedimiento como de elección en el manejo del queratocono progresivo. Sin embargo, estos trabajos muestran resultados alentadores en el propósito de detener la progresión de la enfermedad, creando a su vez la necesidad de seguir en la búsqueda de fundamentos para establecerlo como el tratamiento de elección en la mencionada patología.

De los 192 pacientes que ingresaron al estudio, 56.25% (108) eran hombres y 43.75% (84) mujeres, lo que demuestra que la distribución por género del

queratocono es similar en ambos sexos, dato igualmente encontrado en la literatura.

La muestra de este estudio estaba representada por 320 ojos con queratocono sometidos a Entrecruzamiento del Colágeno Corneal, convirtiéndose así en una de las muestras mas grandes reportadas hasta el momento, lo cual se constituye en una gran fortaleza del estudio.

Se realizó un promedio de seguimiento 31.04% 13.86 meses. Del total de 320 ojos incluidos en el estudio, solo el 33.12% llegó a tener seguimiento mayor a 12 meses. Esta pérdida de casos secundaria en mayor parte a inasistencia a los controles, se explica por tratarse de una institución de referencia, que atrae a pacientes de diferentes lugares de procedencia, y condiciones económicas, quienes pueden tener dificultades para desplazarse a cumplir sus citas a esta ciudad.

En nuestro estudio, la agudeza visual con corrección permaneció estables a lo largo de todo el seguimiento sin mostrar empeoramiento del patrón miópico, llegando a estar en el último control en 20/36 (LogMAR 0.25 ± 0.20 , $P=0.105$), mostrando una leve mejoría con respecto a la inicial (20/40, LogMAR 0.30) que es estadísticamente significativa pero clínicamente no alcanza nivel de significancia. Este resultado se relaciona con lo reportado en la literatura, por tratarse de pacientes que presentan deterioro en su función visual aun con la mejor corrección que se puede obtener con gafas o lentes de contacto rígidos, por tratarse clásicamente de defectos con astigmatismos irregulares.

Estudios previos reportan cambios en el equivalente esférico de 0.40 D,⁵⁴ 1.43 D⁵⁵ y 2.20 D.⁵⁶ En nuestros resultados, el Equivalente Esférico (EE) mostró una mejoría a los 12 meses de 0.14 D, sin embargo, este no es un cambio estadísticamente significativo. Los cambios que sufrió la refracción (formula

esfero-cilíndrica) se representan por un aumento en la esfera al cabo de los 6 meses (-3.01 D) pero con la posterior disminución a los 12 meses, y con un valor al final del seguimiento de la esfera mas negativo que el de base, de $-2.94 \text{ D} \pm 3.66$, que aunque no alcanza a ser una diferencia estadísticamente significativa, si podría llegar a tener significancia clínica. Se debe tener en cuenta que la refracción en estos pacientes es difícil, y esta variación de 0.69 D podría estar relacionada, al menos parcialmente, con un mayor margen de error de la refracción subjetiva dado por las sombras en tijera propias de la enfermedad. El cilindro por su parte presentó igualmente aumento de sus cifras en el periodo de los 6 meses iniciales, con una clara tendencia a la estabilización pasados 12 meses de realizado el procedimiento, obteniéndose valores de $-2.92 \text{ D} \pm 1.79$ (disminuye 0.19D) al final del seguimiento. Algo importante en cuanto al comportamiento del astigmatismo, es que no presentó empeoramiento como se podría esperar que sucediera en el curso natural de la enfermedad, lo cual es un dato alentador para estos pacientes, que podrán beneficiarse de una mejor y más cómoda adaptación de lentes de contactos que le brinden mejor patrón visual y mejor calidad de vida.

El valor de la K mayor (K_{max}) es un indicador clave de éxito de Entrecruzamiento del Colágeno Corneal, porque mide, en cierta parte, la magnitud del cono. Estudios previos reportaron una disminución en el valor de la K mayor de 2.01 D,⁴⁶ 1.46 D⁴¹ y 1.42 D⁵⁵ en pacientes con queratocono, con seguimiento promedio de 20.25 meses. (Tabla 1) Nuestro estudio por su parte, difiere levemente de estos hallazgos; encontramos un valor de K mayor inicial de $49.68 \text{ D} \pm 5.07$, teniendo un pico máximo en el sexto mes de seguimiento ($50.42 \text{ D} \pm 4.94$) y finalmente valores de $49.79 \text{ D} \pm 5.07$, siendo muy similar al valor de base, lo cual, a pesar de no ser una disminución, habla de estabilidad queratométrica sin presentar progresión en sus valores. Igual comportamiento presentaron la K mínima y la K promedio con valores al final del seguimiento de $45.43 \text{ D} \pm 3.80$ y $47.61 \text{ D} \pm 4.24$ respectivamente. Los resultados obtenidos no presentan progresión del defecto,

con marcada tendencia a estabilizarse y lo más importante a no progresar pasados el primer año. Se requiere un seguimiento mayor para determinar si el valor de la K mayor continúa disminuyendo después de los 12 meses en estos queratoconos.

La paquimetría permaneció similar a lo largo de todo el seguimiento, dentro de valores promedio de 459 micras con un valor en el último control de 455 ± 41 micras. En un estudio similar, S.A Greenstein⁵⁷ comparó paquimetrías post Entrecruzamiento del Colágeno Corneal en ectasia y Queratoconos y encontró que el espesor corneal continuaba adelgazándose hasta un año luego del procedimiento, comparado con el de base en las corneas con queratocono, resultados que difieren de los nuestros, donde encontramos estabilidad en la paquimetría.

Como queríamos determinar la seguridad del Entrecruzamiento del Colágeno Corneal con las demás estructuras intraoculares nos basamos en los valores obtenidos en el Recuento Endotelial para tal fin; iniciamos con valores de $2614 \text{ cél/mm}^2 \pm 403$, cifras que permanecieron constantes en todo el seguimiento y un resultado en el último control de $2651 \text{ cél/mm}^2 \pm 414$. Este aumento de 1.4% en los valores de recuento celular no quiere decir que se presenta replicación de las células endoteliales corneales posterior al procedimiento; la lectura que se hace es que esta cifra se considera dentro del rango de error propio de la técnica ante la imposibilidad de medir exactamente la misma zona de cornea para el conteo endotelial. No se presentaron pérdidas de células endoteliales, lo cual indica que el Entrecruzamiento del Colágeno Corneal es un procedimiento seguro si se realiza cumpliendo los criterios de seguridad reportados por Wollensak desde sus inicios, como son: espesor corneal al menos 400 micras, irradiación con 3mW/cm^2 de luz UV-A (370nm) y mantener constantemente la cornea cubierta con solución de Riboflavina antes y durante la irradiación ultravioleta para proporcionar un efecto de blindaje; de esta forma no causa daño en esta población celular y por

consiguiente no representa una amenaza para la integridad de estructuras intraoculares como cristalino y retina.

La biomecánica corneal en nuestros días ha tomado gran importancia debido a su influencia en los procedimientos refractivos en la córnea y en la fisiopatología de las ectasias corneales. Actualmente disponemos de equipos como el ORA que proporciona 2 variables bien identificadas que son la Histéresis Corneal (CH) y el Factor de Resistencia Corneal (CRF). Se sabe que las propiedades biomecánicas de la córnea están disminuidas en pacientes con queratocono lo que explica al menos en parte la protrusión del tejido. Al revisar los datos de estudios donde se comparó la biomecánica corneal entre los ojos con corneas normales y aquellos con queratocono, se encontraron valores que al ser promediados darían un valor que puede tomarse como de referencia así: HC=10.3 y FRC=10.44 para ojos normales y una HC= 8.35 y FCR= 7.14, valores estos claramente disminuidos para el grupo de queratoconos. (Tabla 7) En nuestro estudio partimos de unos valores promedio disminuidos de CH 8.92 ± 1.51 y CRF 7.92 ± 1.69 , con clara tendencia de estabilidad a lo largo del seguimiento sin disminuciones importantes mas allá de estos valores de base y con medidas al final del seguimiento de 8.89 ± 1.48 y CRF 7.55 ± 1.5 ; podemos concluir con esto que, contrario a lo que podría pasar en el curso normal de la enfermedad, no hay progresión en el empeoramiento de los valores relacionados con la biomecánica corneal, haciendo que este tejido permanezca estable y no ceda ante factores intra y extracorneales capaces de empeorar la ectasia. Los valores encontrados en el presente estudio son equiparables a los mencionados en la literatura, lo que nos hace similares a la población general estudiada con el mismo padecimiento y sometida al mismo procedimiento terapéutico. Sin embargo se debe anotar que tampoco se encontró un incremento de los valores de CH o CRF, lo que concuerda con los hallazgos de otro estudio realizado por Sedaghat y colaboradores.⁵⁹ Por esto se ha sugerido que estos indicadores en realidad miden las propiedades viscoelásticas de los otros componentes del estroma corneal (glicosaminoglicanos) y no del colágeno, y

por ello no reflejan los cambios que se pueden llegar a producir en el comportamiento biomecánico de este con el entrecruzamiento.

Tabla 7: Estudios clínicos, (incluyendo el nuestro) que muestran resultados de Histéresis Corneal (CH) y Factor de Resistencia Corneal (CRF) en ojos normales y Queratoconos.

	Ojos normales			Queratoconos		
	n=	CH*	CRF*	n=	CH*	CRF*
Luce et al	339	9.6	NA	60	8.1	NA
Shah et al	207	10.7 +/- 2.0	NA	93	9.6 +/- 2.2	NA
Ortiz et al	165	10.8 +/- 1.5	11.0 +/- 1.6	21	7.5 +/- 1.2	6.2 +/- 1.9
Mollan et al	118	10.6 +/- 2.2	10.0 +/- 2.5	76	8.7 +/- 2.2	6.9 +/- 2.4
Toubout et al	122	10.3	11.0	88	8.3	7.6
Saad et al	252	10.6 +/- 1.4	10.6 +/- 1.6	172	8.1 +/- 1.4	7.1 +/- 1.6
Mejía et al	173	9.82 +/- 1.6	9.6 +/- 1.7	14	8.2 +/- 1.3	7.9 +/- 1.7
promedios		10.3	10.44		8.35	7.14
VGR, ATH, AJHM**	-	-	-	320	8.92	7.92

*CH y CFR [mmHg]. n= Número de ojos. **Nuestros resultados en queratoconos

A pesar de encontrarse en la literatura artículos que hablan de la seguridad del Entrecruzamiento del Colágeno Corneal para queratocono, se encuentran, aunque muy pocos, reportes de efectos adversos severos del procedimiento como tal; nos llama la atención un caso,⁵⁸ en el cual presentó severa colagenólisis con perforación corneal que finalmente requirió queratoplastia. (Figura 11) La mayoría de los problemas encontrados ocurren durante el periodo postoperatorio temprano y están relacionados con la presencia de desepitelización y el uso de lentes de contacto terapéuticos (queratitis infecciosas) y la ocurrencia de haze, que se espera sea transitorio durante los primeros meses. Hay reporte de tres casos de complicaciones y fallas con el Entrecruzamiento del Colágeno Corneal, con

presencia de haze severo que progresivamente disminuyen con tratamiento médico intenso.⁵⁹ (Figura 12)

Figura 11. Imagen biomicroscópica con lámpara de hendidura mostrando haze corneal severo y precipitados endoteliales secundarios a respuesta inflamatoria aguda.

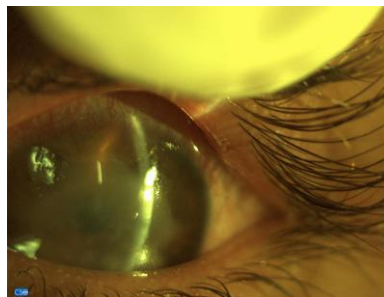
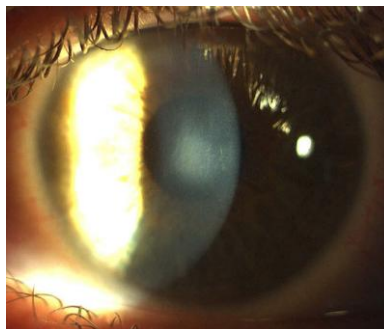


Figura 12. Cicatriz estromal 2 meses posteriores a Entrecruzamiento del Colágeno Corneal. La cicatriz se extiende hasta aproximadamente 50% de profundidad del estroma anterior con importante aplanamiento de la cornea



En nuestro grupo de estudio del total de los 320 ojos, solo 1 presentó edema corneal y haze severo, (Figura 10) sin embargo, disminuyó progresivamente en el curso de 6 meses con manejo médico adecuado sin dejar secuelas. No se sabe con seguridad que fue lo que indujo tal evento, pues se cumplieron a cabalidad los parámetros de selección para realizar el procedimiento.

Es por esta razón que siempre es importante pensar en las condiciones basales del tejido a tratar, ser muy estrictos en la selección del paciente, conocer la técnica con precisión, sabiendo que existen estándares para su realización, pues el uso inadvertido de altas dosis de energía por inapropiado enfoque y calibración del equipo, o la instilación infrecuente de Riboflavina pueden ser factores significativos que lleven a un mal desenlace de la situación.

La realización del Entrecruzamiento del Colágeno Corneal es segura solo si se siguen todas las guías apropiadas, se toman precauciones y es realizado por cirujanos entrenados.

Debido a lo novedoso de este procedimiento aun es materia de estudio el comportamiento de la biomecánica corneal a mediano y largo plazo en pacientes sometidos a él. Actualmente, el entrecruzamiento del colágeno corneal se ha usado en muchas partes del mundo para el manejo del queratocono progresivo. Aunque este ofrece un abordaje menos invasivo para detener la progresión del cono, resultados a largo plazo y su seguridad no han sido evaluados aun. Esto hace que se requieran aun mas ensayos prospectivos aleatorizados controlados en el futuro, para proporcionar a los cirujanos de cornea una guía optimizada de manejo objetivo para el uso eficaz de esta novedosa terapia. Adicionalmente, se necesita más tiempo de seguimiento de los pacientes y estudios complementarios para determinar la significancia clínica de este hallazgo, en el largo plazo.

7. CONCLUSIONES

El queratocono como patología crónica, progresiva y con deterioro de la función visual, sigue hoy por hoy siendo un reto en su manejo para el oftalmólogo, no cuenta con opciones médicas que controlen su progresión, lo que ha llevado a la implementación de nuevas opciones terapéuticas como el Entrecruzamiento del Colágeno Corneal. Este se constituye actualmente en una nueva modalidad de tratamiento para detener la progresión del queratocono, demostrando que es posible lograr la estabilización del defecto a largo plazo.

Se trata de un procedimiento de superficie fácil de realizar, seguro, con mínimos efectos secundarios, la mayoría de ellos transitorios y mínima posibilidad de dejar secuelas; sin embargo hay que cumplir con ciertos cánones de seguridad para evitar presenciar complicaciones tan serias como la colagenolisis que puede desencadenar en perforación corneal y requerir una queratoplastia penetrante de manera urgente.

A diferencia de otros estudios, encontramos que la esfera se miopizó relacionado con la refracción, el cilindro se estabilizó y disminuyó levemente, lo cual apunta a favor de que el Entrecruzamiento del Colágeno Corneal estabiliza el cono.

En la queratometría no encontramos que presentara disminución a lo largo del seguimiento, pero si con tendencia a permanecer estable tardíamente.

Este procedimiento esta indicado definitivamente en el manejo del queratocono progresivo, a pesar de las posibles complicaciones que se puedan presentar. Se ha reportado casos de complicaciones graves, motivo que lleva a ser muy estricto en documentar la progresión del cono y en la selección de los pacientes para su realización.

El Entrecruzamiento del Colágeno corneal al mejorar las condiciones biomecánicas de la cornea y detener la progresión del queratocono, se constituye en un paso previo y quizás definitivo, para estos pacientes, al conseguir una mejor de corrección óptica, hacer mas fácil y tolerable adaptación de lentes de contacto, brindándoles una mejor calidad de vida y puede retrasar o prevenir la necesidad de una cirugía mayor como es el trasplante corneal.

Es necesario continuar con el estudio del comportamiento de los tejidos corneales sometidos a este procedimiento, así como nuevos parámetros capaces de medir y predecir con mayor precisión la respuesta terapéutica. Se necesita seguimiento a más largo plazo para obtener respuestas definitivas de estabilización completa del queratocono, pues el Entrecruzamiento del Colágeno Corneal no es la cura para esta patología, pero si ayuda a reforzar el estroma corneal deteniendo la progresión de la enfermedad.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Tuft SJ, Moodaley LC, Gregory WM, Davison CR, Buckley RJ: Prognostic factors for the progression of keratoconus. *Ophthalmology* 1994, 101:439-447.
2. Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res* 1980; 31:435–441
3. Krachmer JH, Feder RS, Belin MW. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.* 1984;28: 293–322.
4. Seiler T, Koufala K, Richter G. Iatrogenic keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Refract Surg* 1998; 14:312–317
5. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42:297–319.
6. Arffa R (1997). *Grayson's Diseases of the Cornea*. Chap. 17. Mosby
7. Brown D. Research Overview National Keratoconus Foundation. Consultado el 07-07-2006.
8. Lembach RG. Use of contact lenses for management of keratoconus. *Ophthalmol Clin N Am* 2003; 16(3):383–394.
9. Ali_o JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg* 2006; 22: 539–545
10. Kanski JJ. *Clinical Ophthalmology: A systemic approach*, 3rd edition. Butterworth-Heinemann, (1994) Oxford.

11. Kabat A and Sowka J. How to deal with dystrophies and degenerations. Review of Optometry 1999; 136 (11): 60-71.
12. Ophthalmology, Vol. VIII. Part2. Diseases of the Outer Eye, Cornea and Sclera. London: Henry Kimpton, 1965:964–74.
13. Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) study: methods and findings to date. Cont Lens Anterior Eye 2007;30:223–32.
14. Pramanik S, Musch DC, Sutphin JE, et al. Extended long-term outcomes of penetrating keratoplasty for keratoconus. Ophthalmology 2006;113:1633–8.
15. Sherwin T, Brookes NH, Loh IP, Poole CA, Clover GM. Cellular incursion into Bowman's membrane in the peripheral cone of the keratoconic cornea. Exp Eye Res 2002; 74: 473-482.
16. Brookes NH, Loh IP, Clover GM, Poole CA, Sherwin T. Involvement of corneal nerves in the progression of keratoconus. Exp Eye Res 2003; 515-524.
17. Kim WJ, Rabinowitz YS, Meisler DM, Wilson SE. Keratocyte apoptosis associated with keratoconus. Exp Eye Res 1999; 69: 475-581.
18. Erie JC, Patel SV, McLaren JW, Nau CB, Hodge DO, Bourne WM. Keratocyte density in keratoconus. A confocal microscopy study(a). Am J Ophthalmol 2002; 134: 689-695.
19. Ali_o JL, Claramonte PJ, C_aliz A, Ramzy MI. Corneal modeling of keratoconus by conductive keratoplasty. J Cataract Refract Surg 2005; 31:190–197.

20. Maguire LJ, Bourne WM. Corneal topography of early keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1989; 108: 107-112.
21. Wilson SE, Klyce SD. Screening for corneal topographic abnormalities before refractive surgery. *Ophthalmology* 1994; 101: 147-152.
22. Fung YC. *Biomechanics: The mechanical properties of living tissues*. New York: Springer-Verlag; 1981; 221.
23. Torres Rm, Merayo-Llodes J, Jaramillo M, Galvis V. Corneal Biomechanics. *Arch Soc Esp Oftalmol* v.80 n.4 Madrid abr. 2005
24. Maurice DM. The structure and transparency of the cornea. *J Physiol* 1957; 136: 263-286.
25. Meek KM, Blamires T, Elliott GF, Gyi TJ, Nave C. The organisation of collagen fibrils in the human corneal stroma: a synchrotron X-ray diffraction study. *Curr Eye Res* 1987; 6: 841-846.
26. Pepose JS, Ubel J. La Cornea. In: Hart WM. *Adler Fisiología del Ojo*. IX ed. Madrid: Mosby/Doyma Libros; 1994; 35-40.
27. Shin TJ, Vito RP, Johnson LW, McCarey BE. The distribution of strain in the human cornea. *J Biomech* 1997; 30: 497-503.
28. Jayasuriya AC, Ghosh S, Schneinbeim JI, Lubkin V, Bennett G, Kramer P. Study of piezoelectric and mechanical anisotropies of the human cornea. *Biosens Bioelectron* 2003; 18: 381-387.

29. Yasuda A, Yamaguchi T, Ohkoshi K. Changes in corneal curvature in accommodation. *J Cataract Refract Surg* 2003; 29: 1297-1301.
30. Foster CS, Yamamoto GK. Ocular rigidity in keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1978; 86: 802-806.
31. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 156- 162
32. Chen M, Lee N, Bourla N, Hamilton R. Corneal biomechanical measurements before and after laser in situ Keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:1866-1891
33. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, Shin JA, Sterling JL, Wagner H and Gordon MO. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1998;39 (13): 2537-2546.
34. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, et al. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 2008;24:S720–5.
35. Ozkurt YB, Sengor T, Kurna S, et al. Rose K contact lens fitting for keratoconus. *Int Ophthalmol* 2008;28:395–8.
36. Wollensak G, Sporn E, Seiler T. Treatment of keratoconus by collagen crosslinking. *Ophthalmologie* 2003; 100:44–49
37. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Aug;17(4):356-60.

38. Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T, et al. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32:279–283.
39. 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;29:1780–1785.
40. Dupps WJ Jr, Netto MV, Herekar S, et al. Surface wave elastometry of the cornea in porcine and human donor eyes. *J Refract Surg*. 2007;23: 66–75.
41. Raiskup- Wolf et al: Collagen cross-linking with riboflavin and Ultraviolet-A light in keratoconus: long term results. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*. 2008. May 34: 796-801.
42. Hafezi F et al: Corneal collagen cross-linking Riboflavin and Ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg*. 2007:Dec 33:2035-2040.
43. El-Raggal TM. Sequential versus concurrent KERARINGS insertion and corneal collagen cross-linking for keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2010 Jun 28.
44. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2007 Aug;26(7):891-5.
45. Grant R Snibson. Collagen cross-linking: a new treatment paradigm in corneal disease – a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2010; 38: 141–153.

46. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:620–627.
47. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, et al. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg.* 2003;29:1786–1790.
48. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, et al. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res.* 2003;35:324–328.
49. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, et al. Safety of UVA-riboflavin crosslinking of the cornea. *Cornea.* 2007;26:385–389.
50. Mazzotta C, Balestrazzi A, Baiocchi S, et al. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35: 580–582.
51. Kymionis GD, Bouzoukis DI, Diakonis VF, Portaliou DM, Pallikaris AI, Yoo SH. Diffuse lamellar keratitis after corneal crosslinking in a patient with post-laser in situ keratomileusis corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Dec;33(12):2135-7.
52. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, et al. Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36: 114–120.
53. Aurich H, Wirbelauer C, Jaroszewski J, et al. Continuous measurement of corneal dehydration with online optical coherence pachymetry. *Cornea.* 2006;25:182–184.

54. Vinciguerra P, Alb_e 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
55. Grewal DS, Brar GS, Jain R, Sood V, Singla M, Grewal SPS. 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
56. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen; preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:837–845
57. Greenstein S.A, Shah V, Kristen L. Fry, Hersh P. Corneal thickness changes after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37:691–700
58. Sedaghat M, Naderi M, Zarei-Ghanavati M. Biomechanical parameters of the cornea after collagen crosslinking measured by waveform analysis. *J Cataract Refract Surg* 2010; 36:1728–1731
59. Labiris et al.: Corneal melting after collagen crosslinking for keratoconus: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2011 5:152.
60. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1358–1362

61. Gokhale N. Corneal Endothelial Damage After Collagen Cross-Linking Treatment. Case report. *Cornea* 2011;30:1495–1498