

**RESULTADOS CLINICOS DE *CROSSLINKING* O
ENTRECRUZAMIENTO DEL COLAGENO CORNEAL EN EL CENTRO
OFTALMOLOGICO VIRGILIO GALVIS**

NESTOR IVAN CARREÑO JAIMES

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD, ESCUELA DE MEDICINA
FUNDACION OFTALMOLOGICA DE SANTANDER
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGIA
BUCARAMANGA
ABRIL DE 2009**

**RESULTADOS CLINICOS DE *CROSSLINKING* O
ENTRECRUZAMIENTO DEL COLAGENO CORNEAL EN EL CENTRO
OFTALMOLOGICO VIRGILIO GALVIS**

Trabajo de investigación presentado para optar al título de:

OFTALMOLOGO

NESTOR IVAN CARREÑO JAIMES

MD Residente Oftalmología
UIS - FOSCAL

Directores de Tesis

VIRGILIO GALVIS RAMIREZ

ALEJANDRO TELLO

MD Oftalmólogo, Subespecialista en Cirugía Refractiva y Segmento
Anterior

Epidemiología

Dra. Laura Andrea Rodríguez Villamizar

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD, ESCUELA DE MEDICINA
FUNDACIÓN OFTALMOLÓGICA DE SANTANDER
DEPARTAMENTO DE OFTALMOLOGÍA
BUCARAMANGA, ABRIL DE 2009**

AGRADECIMIENTOS

Primero, como mis padres me enseñaron, a Dios, por absolutamente todo.

A mis padres, porque simplemente no existen las palabras y este espacio es muy breve para agradecerles por cada uno de mis días, y a quienes les debo todo el respeto y admiración por el gran ejemplo que dejan cada día sobre mí.

A mi familia, porque simplemente sin ellos no sería quien soy hoy.

A Sandrita, el dinamito de mis días, el amor de mi vida.

A Sarita, la caja de sueños de toda mi vida.

A todos mis maestros, porque me enseñaron el afán por aprender y ser curioso, del que nunca me quiero desprender.

A mis pacientes, porque son la razón del ser del médico, y porque son ellos también quienes más me enseñan.

A los Drs. Virgilio Galvis Ramírez y Alejandro Tello, por ser mis mentores y los directores de este trabajo, por ser un ejemplo a imitar día a día, y por sus grandes enseñanzas.

A todo el grupo de oftalmólogos, residentes y amigos de la FOS, quienes fueron mi guía para ser un buen oftalmólogo.

A todo el personal de la FOSCAL, con un afecto muy especial, porque durante estos años de residencia fueron de verdad mi segunda familia y supieron acogerme como de la suya.

A mis amigos, quienes me han acompañado en el camino de la vida. Y a los que hoy ya no están, porque han dejado su huella indeleble en mí.

A Tina y Hardy, porque son hermanos de verdad. A Blacko, y a Keeper por la fidelidad eterna. Y por supuesto a SM, porque simplemente es mi esencia.

Néstor Iván Carreño Jaimes

CONTENIDO

	Pag.
1. Resumen	10
2. Abstract	11
3. Planteamiento del Problema	12
4. Marco Teórico	14
a. Principio básico	14
b. Estudios de laboratorio	15
c. Estudios clínicos	18
d. Indicaciones	19
e. Complicaciones	20
5. Justificación	23
6. Objetivos	24
7. Metodología	25
a. Tipo de estudio y población	25
b. Criterios de inclusión	25
c. Criterios de exclusión	25
d. Tamaño de muestra	26
e. Variables	26
f. Estadística	26
g. Técnica quirúrgica	26
h. Aspectos éticos	28
8. Resultados	29
9. Discusión	35
10. Conclusiones	37
11. Bibliografía	38

INDICE DE TABLAS

	Pag.
Tabla 1. Valores promedios de medidas basales y de seguimiento Agudeza Visual, Cilindro y Esfera en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis	29
Tabla 2. Diferencias de promedios de medidas de seguimiento con medidas basales Agudeza Visual, Cilindro y Esfera en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis	29
Tabla 3. Valores promedios de medidas basales y de seguimiento Queratometría Mayor (KMAX) y Queratometría Menor (KMIN) en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis	30
Tabla 4. Diferencias de promedios de medidas de seguimiento con medidas basales. Queratometría Mayor (KMAX) y Queratometría Menor (KMIN) en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis.....	30
Tabla 5. Valores promedios de medidas basales y de seguimiento Recuento Endotelial en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis	30
Tabla 6. Diferencias de promedios de medidas de seguimiento con medidas Recuento Endotelial en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis	31
Tabla 7. Valores promedios de medidas basales y de seguimiento Factor de Resistencia Corneal (CRF) e Histéresis Corneal (CH) en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis	31
Tabla 8. Diferencias de promedios de medidas de seguimiento con medidas basales Factor de Resistencia Corneal (CRF) e Histéresis Corneal (CH) en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis	31

INDICE DE FIGURAS

	Pag.
Figura 1. El principio del <i>crosslinking</i> o entrecruzamiento corneal fotodinámico por riboflavina y luz ultravioleta A	14
Figura 2. Condiciones asépticas y equipo de luz UVA para el <i>crosslinking</i> sobre el ojo del paciente	27
Figura 3. Medición de los 5 cm entre la apertura de la fuente de luz UVA y el ápice corneal, e irradiación de luz UVA sobre la córnea previamente impregnada con riboflavina	27
Figura 4. Agudeza Visual (AV) en LogMar de la población a la que se le realizó <i>crosslinking</i> . Seguimiento 1 año	32
Figura 5. Esfera y Cilindro Población Total sometida a <i>crosslinking</i> . Seguimiento 1 año	32
Figura 6. Queratometría mayor (K Mayor) y menor (K menor) en la población a la que se le realizó <i>crosslinking</i> y seguida 1 año	33
Figura 7. Recuento Endotelial en la población a la que se le realizó <i>crosslinking</i> . Seguimiento 1 año	33
Figura 8. Factor de resistencia corneal (CRF) e Histéresis corneal (CH) en la población seguida durante 1 año	34
Figura 9. <i>Haze</i> corneal central a los 5 días en un paciente a quien se le realizó <i>crosslinking</i>	34

1. RESUMEN

TITULO

RESULTADOS CLINICOS DE *CROSSLINKING* O ENTRECruzAMIENTO DEL COLAGENO CORNEAL EN EL CENTRO OFTALMOLOGICO VIRGILIO GALVIS*

AUTOR

Néstor Iván Carreño Jaimes, MD**

Palabras clave: Crosslinking, biomecánica corneal, queratocono.

Objetivo: Reportar los resultados obtenidos con la cirugía de Crosslinking (CXL) en pacientes con queratocono progresivo, la estabilización del queratocono en el postoperatorio, la seguridad del procedimiento y determinar si es recomendable para su tratamiento.

Diseño del estudio: Revisión descriptiva longitudinal, de pacientes con diagnóstico de queratocono progresivo a quienes se les realizó cirugía de CXL entre noviembre de 2006 y febrero de 2009.

Métodos: Se obtuvieron los datos prequirúrgicos, al mes, 3, 6 y 12 meses postquirúrgicos de pacientes con diagnóstico de queratocono progresivo. Las variables estudiadas fueron edad, sexo, mejor Agudeza Visual (AV) corregida, esfera en refracción, cilindro queratométrico, queratometrías mayor y menor, histéresis corneal, factor de resistencia corneal, recuento endotelial y complicaciones.

Resultados: Se identificaron 284 ojos de 164 pacientes, 67 (41%) hombres y 97 (59%) mujeres. La edad promedio fue de 28.02 años. La AV al año mejoró en 0.5 líneas de visión. No hubo diferencias estadísticamente significativas después de los 6 meses en la refracción, cilindro, queratometrías, histéresis y factor de resistencia corneal, ni en el recuento endotelial. Sólo se presentó una complicación transitoria.

Conclusiones:

El CXL es efectivo para lograr detener el avance del queratocono especialmente después de los 6 meses de la cirugía. Es un procedimiento fácil y seguro, con muy pocas complicaciones.

* Proyecto de Grado

** Facultad de Salud, Especialización en Oftalmología. Virgilio Galvis y Alejandro Tello, MD

2. ABSTRACT

TITLE

CLINICAL RESULTS OF CORNEAL COLLAGEN CROSSLINKING IN VIRGILIO GALVIS OPHTHALMOLOGICAL CENTER*

AUTHOR

Néstor Iván Carreño Jaimes, MD**

Key words: Crosslinking, Corneal Biomechanics, Keratoconus.

Purpose: Report outcomes of the long-term corneal collagen Crosslinking (CXL) in patients with progressive keratoconus, dampening effect of CXL, safety and determinate if it is recommended for this disease.

Study design: Descriptive and longitudinal case review of patients with progressive keratoconus who received CXL between November 2006 and February 2009.

Methods: To review outcomes of CXL in patients with clinical and topographic progressive keratoconus. Age, sex, best corrected visual acuity, sphere, keratometrical cylinder, keratometries, corneal hysteresis, corneal resistance factor, endothelial cell count , and complications were measured presurgically, and 1, 3, 6 and 12 months post CXL.

Results: A total of 284 eyes in 164 patients were identified, 67 (41%) were male and 97 (59%) were women. Average age was 28.02 years. Visual acuity at the end of the 1 year improved 0.5 lines. There is not statistical difference after 6 months on refraction, cylinder, keratometry, corneal hysteresis, corneal resistance factor or endothelial cell count after CXL. There was just one transitory complication after CXL.

Conclusion:

CXL is effective, and it is the only therapeutical option to stabilize progressive keratoconus, especially 6 months after surgery. It is safe, and there are no many complications in this surgery.

* Project of Degree

** Health Faculty. Specialization in Ophthalmology. Virgilio Galvis and Alejandro Tello, MD.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El queratocono es una enfermedad degenerativa, no inflamatoria de la córnea y de causa desconocida, donde se produce adelgazamiento y un fenómeno ectásico o de protrusión cónica de la misma, siendo usualmente bilateral y progresiva a través del tiempo^{1,2,3}. La incidencia en la población mundial es de aproximadamente 1 por cada 2000 habitantes^{1,4}. Generalmente empieza en la segunda década de la vida generando un efecto negativo en la calidad de vida durante muchos años dada la juventud de los pacientes³, y hasta un 20% de los casos terminan en queratoplastia debido a una progresión severa^{1,4}.

Hasta hace sólo unos años, la única alternativa terapéutica para el queratocono no avanzado consistía en la adaptación de lentes de contacto, generalmente rígidos, pero sólo cumplían un efecto transitorio ya que permitían al paciente mejorar la calidad de la visión al lograr homogenizar la curvatura corneal y mejorar la agudeza visual al corregir ametropías, pero no se lograba un efecto definitivo, ya que la progresión del queratocono en muchos casos era evidente³.

Para los casos avanzados, existe la posibilidad de una queratoplastia penetrante, pero la alta morbilidad y el gran riesgo de infecciones postoperatorias, aunado a la dificultad del manejo del astigmatismo inducido por la cirugía, hacen de esta alternativa, la última opción a considerar en el tratamiento del queratocono.

Durante algunos años surgieron otras alternativas, como la epikeratoplastia, la queratectomía fotorrefractiva y últimamente los anillos intraestromales, sin embargo, todos ellos trataban de corregir lo mismo que los lentes de contacto rígidos, pero ninguna de estas técnicas lograba detener la progresión del queratocono, e incluso algunas pueden acelerarlo².

En 1998, un grupo de científicos encabezado por los Drs. Theo Seiler, Eberhard Spoerl y Gregor Wollensak, describieron la fotosensibilización de las fibras de colágeno por medio de luz Ultravioleta A (UVA) y un compuesto fotosensible (riboflavina) en córneas de conejos y cerdos. Esta técnica fue denominada *Crosslinking* o entrecruzamiento de las fibras del colágeno corneal, cuya sigla internacionalmente aceptada es CXL⁵, y mediante ésta, se logró incrementar la rigidez corneal humana hasta en un 328% cuando se comparaban con las córneas no tratadas¹,

creando así una nueva y esperanzadora manera de tratar el queratocono⁴.

Este nuevo tratamiento, por primera vez involucraba el mejoramiento de las propiedades biomecánicas de la córnea, muchas de ellas debilitadas en el queratocono. En el CXL hay un incremento en la rigidez del colágeno también descrito en diabetes mellitus y por envejecimiento, donde el queratocono rara vez ocurre^{6,7,8}.

En diabetes, la formación de entrecruzamiento entre las fibras del colágeno se debe a la creación de derivados avanzados de glucosilación no enzimática también denominada reacción de Millard o glicación, responsable de muchos de los cambios que también se ven en el envejecimiento, como por ejemplo la formación de catarata.

4. MARCO TEORICO

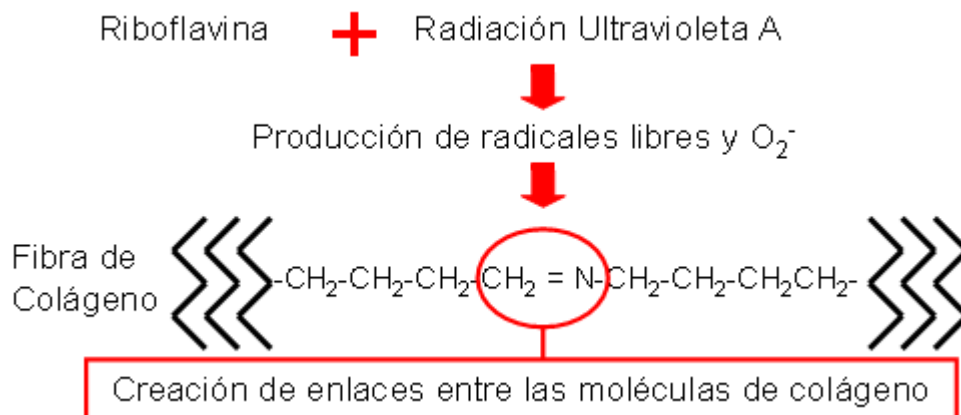
a. Principio básico

El *crosslinking* o entrecruzamiento es un método de polimerización industrial empleado para endurecer o estabilizar diferentes compuestos. Es utilizado, por ejemplo, en la fabricación de válvulas protésicas para el corazón al aplicar glutaraldehído a las prótesis prefabricadas. También es utilizado en odontología al emplear UVA para endurecer diferentes materiales de relleno dental, y en patología se observa en la preservación de diferentes tejidos cuando se les aplica formaldehído o glutaraldehído.

Cuando se emplea UVA a 370 nm, una sustancia fotosensible (riboflavina) es excitada para generar moléculas de oxígeno reactivas, principalmente oxígeno puro y en menor cantidad aniones de radicales de superóxido.

Estas moléculas de oxígeno a su vez pueden reaccionar con diferentes moléculas induciendo enlaces químicos covalentes, y en la córnea, creando puentes entre los grupos amino de las fibras del colágeno intra e interfibrilares⁹ (Figura 1), lo que conlleva a la fotopolimerización de las fibras incrementando la rigidez del colágeno corneal y la resistencia a la ectasia¹⁰.

Figura 1. El principio del *crosslinking* o entrecruzamiento corneal fotodinámico por riboflavina y luz ultravioleta A.



La longitud de onda de 370 nm se debe a que a esta longitud, se logra el pico de máxima absorción de la riboflavina. Este mismo fenómeno está presente en el cristalino humano, factor que protege a la retina de la luz UVA, pero cuando ocurre el fenómeno de *crosslinking* en las proteínas cristalinas suficiente para dañarlas, este proceso conlleva a la formación de la catarata³.

Otras modalidades de *crosslinking* se han ido describiendo en la literatura mundial. Algunos estudios demuestran el aumento eficiente de la rigidez de la esclera de ratones al inyectarlas con gliceraldehído y sin efectos secundarios, planteando la posibilidad de fortalecer las córneas para prevenir la progresión de la miopía¹¹. También se ha realizado con éxito el *crosslinking* escleral en ojos de conejos empleando riboflavina y luz azul (450 nm), y sin efectos deletéreos sobre la retina. Esto podría ser útil en los casos de escleritis ulcerativa o daño escleral por infecciones o cirugías previas¹².

Otro avance importante en CXL, ha sido la publicación de nuevos compuestos fotosensibles^{13,14} que interactúan más rápidamente con la córnea, logrando el mismo efecto del CXL tradicional (riboflavina con luz UVA), pero con la diferencia sustancial del tiempo, ya que algunos de estos nuevos compuestos sólo requieren 30 seg. a la exposición de la luz UVA, mientras que el CXL tradicional requiere hasta 30 min¹³. Esta nueva técnica ha sido denominada *Flash-linking*.

b. Estudios de laboratorio

Efectos mecánicos

Después del CXL, y utilizando micro componentes electrónicos que miden el estrés de biomateriales, se ha logrado demostrar un incremento en la rigidez de córneas de cerdos hasta de un 71.9% y en córneas humanas hasta de un 328.9%¹⁵.

El efecto máximo del CXL se logra en las 300 μm anteriores de la córnea, efecto que explica porque se logra mayor rigidez en las córneas humanas que son de aproximadamente 550 μm , mientras que las de los cerdos son de aproximadamente 850 μm ¹⁵.

También se ha logrado demostrar aumento en las propiedades biomecánicas (rigidez) de córneas de conejos después de CXL, siendo estables en el tiempo¹⁶.

Efectos termomecánicos

También se ha demostrado que las córneas de cerdos que no son tratadas con CXL pueden ser desnaturalizadas en agua a 70 °C, mientras que las tratadas con CXL (UVA mas riboflavina) se dañan a 75 °C, y con glutaraldehído a 90 °C. Esto muestra que el CXL induce un efecto de protección adicional contra la temperatura, y es directamente proporcional al grado de CXL.

Adicionalmente, durante el procedimiento de CXL no se eleva la temperatura de la córnea por efecto de la luz UVA o la riboflavina cuando son medidas con cámara infrarroja, evitándose un daño térmico sobre la superficie corneal¹⁷.

Efectos morfológicos

En el estroma anterior de la córneas de conejos tratadas con UVA mas riboflavina, las fibras de colágeno se incrementan un 12.2%, mientras que las del estroma posterior en un 4.6%¹⁸. Estos cambios también se han visto en pacientes con diabetes, y son explicados porque al crearse nuevos enlaces covalentes las fibras permanecen mas juntas y se engruesan.

Efectos en resistencia a colagenasas

Se realizó un estudio con 60 córneas de cerdos a las que se les realizó CXL con UVA más riboflavina, y que posteriormente fueron expuestas a soluciones con enzimas digestivas. Los resultados fueron comparados con córneas sin CXL y se demostró que las que habían sido tratadas con CXL, presentaban una preservación mas prolongada (hasta de 15 días contra 6 de los controles) y una mayor resistencia especialmente en el segmento anterior del tejido corneal. Esto conllevó a que se formulara la hipótesis de que el CXL también podría servir para casos de úlceras corneales¹⁹.

Efectos en queratocitos

En córneas de conejos que se trataron con riboflavina y UVA, se hicieron estudios con diferentes rangos de irradiancias que oscilaban entre 0.75 y 4 mW/cm², logrando determinar que con una irradiancia de 3 mW/cm² no se presentaba apoptosis de los queratocitos por debajo de 300 µm. También se pudo demostrar que una irradiancia de 0.5

mW/cm², tenía un efecto citotóxico sobre los queratocitos, dato que fue corroborado por cultivos celulares de queratocitos de córneas de cerdos⁹. Además, también se pudo corroborar que la irradiancia de 0.5 mW/cm², era 10 veces menor que la necesitada para producir apoptosis de queratocitos con sólo UVA. Así, la riboflavina cumple una doble función en el CXL; porque de una parte es la responsable de la liberación de moléculas de oxígeno necesarias para el CXL, pero por otra, también sirve de protección a las estructuras intraoculares ya que absorbe la luz UVA²⁰. Es por esto que se empezaron a usar irradiancias de 3 mW/cm² en los estudios posteriores, protegiendo de esta manera el endotelio corneal.

También se ha descrito la apoptosis de los queratocitos y el edema corneal central en las primeras 350 µm corneales por microscopia confocal inmediatamente después del procedimiento en humanos, pero con este mismo método, también se ha descrito la repoblación del área central de la córnea tratada y la desaparición del edema a los 3 meses del procedimiento². La repoblación completa de los queratocitos y los nervios periféricos se da alrededor de los 6 meses, acompañada de un incremento en la densidad de las fibras del estroma corneal y sin ningún daño endotelial, demostrando ser un procedimiento seguro^{2,10}.

Recientemente, se ha descrito la posibilidad de realizar CXL en córneas con menos de 400 µm posterior a retirar el epitelio. Estas córneas generalmente evidencian un grado avanzado de queratocono o de ectasia corneal. En estos pacientes, las córneas son sometidas a un engrosamiento estromal usando una solución de riboflavina hipoosmolar que las edematiza, logrando aumentos en los valores de paquimetrías entre 36 y 105 µm y superando así, el límite de las 400 µm antes del CXL, y sin producir nuevos efectos secundarios sobre la córnea²¹.

Localización del efecto principal

Otros estudios han demostrado también que los principales efectos del CXL se observan en la mitad anterior del estroma corneal mas que en la mitad posterior^{4,22}. Esto se ha evidenciado en córneas sometidas a CXL, luego cortadas con microquerátomo, y posteriormente estudiadas bioquímicamente. Esto es de gran importancia porque se evita también el daño citotóxico sobre el endotelio⁴. También la microscopía confocal fluorescente ha demostrado que el CXL es mas efectivo en la parte anterior de la córnea, y que el CXL sin desepitelización no produce

ningún efecto sobre la córnea, por lo que estos estudios recomiendan el desbridamiento epitelial central en todos los casos^{23,24,25}.

Riesgos y efectos secundarios

Es bien conocida la relación directa entre la luz UV y el potencial daño sobre el ojo humano. Se conoce de la queratitis o quemadura solar por exposición a UVB, así como del potencial riesgo mutagénico por la luz UVB. Sin embargo en CXL se usa la luz UVA, que tiene una longitud de onda de 370 nm a diferencia de la luz UVB que está entre 290 y 320 nm. Afortunadamente, la absorción de UVA en la córnea durante el CXL se aumenta significativamente con la aplicación de riboflavina, resultando en la transmisión de sólo el 5-7% a través de la córnea^{4,26}.

En el ojo normal, la luz UVA es absorbida principalmente por el cristalino, el cual contiene riboflavina y otras sustancias fotosensibles endógenas, produciendo un entrecruzamiento de las cristalininas (proteínas del cristalino), protegiendo así la retina. Es por esto que hoy los lentes intraoculares llevan un bloqueador de UV.

Con los parámetros de 3 mW/cm², el cristalino sólo recibe 0.65 J/cm² lo cual está muy lejos de los niveles catarogénicos cercanos a 70 J/cm², como también de los niveles de 81 J/cm² necesarios para causar daño en la retina³. Algunos autores también han planteado el uso de isotocarpina durante el procedimiento del CXL para ofrecer una mayor protección al cristalino y la retina²⁰.

Para evitar el daño a nivel endotelial, siempre se recomienda la paquimetría central de la córnea, excluyendo córneas que al momento del CXL no sobrepasen las 400 µm²⁷, con o sin hidratación con soluciones hipoosmolares²¹.

c. Estudios clínicos

Los primeros estudios en humanos empezaron en 1998 en la ciudad de Dresden (Alemania) y se publicaron en el 2003¹. En este estudio, todos los pacientes (22) lograron frenar el avance del queratocono, e incluso algunos (16) tuvieron alguna regresión en los parámetros queratométricos hasta de 2 dioptrías y hubo mejoría en la mejor Agudeza Visual (AV) corregida. En los seguimientos^{3,4}, todos los pacientes mostraron estabilización de su queratocono. A partir de estos

hallazgos, la técnica logró gran aceptación y rápidamente se distribuyó por todo el mundo²⁸.

Otro estudio realizado en Australia y publicado en el 2008²⁹, muestra resultados preliminares de 66 ojos de 49 pacientes en quienes se logra estabilización en la progresión del queratocono de todos los ojos sometidos a CXL, en diferentes seguimientos a los 3, 6 y 12 meses.

Así mismo, en un estudio en la India y publicado en el 2009, muestra la estabilidad de la mejor AV corregida, el equivalente esférico, las curvaturas corneales anteriores y posteriores y en la elevación corneal de 102 pacientes sometidos a CXL y evaluados durante 1 año³⁰.

Adicionalmente, han venido apareciendo diferentes reportes donde también se corrobora la estabilización del queratocono y la seguridad del procedimiento, aunque siguen siendo reportes aislados con grupos poblacionales pequeños³¹.

En Colombia, no existe a la fecha ningún reporte de la realización de CXL.

d. Indicaciones

Como inicialmente se describió para el queratocono, el aumento en la rigidez de la córnea, y la estabilización de la biomecánica corneal, hicieron del CXL una alternativa para los casos en donde también había ectasia corneal debida a otras causas.

Es por esto, que hoy dentro de las indicaciones para el CXL se incluyen todas las entidades que ocasionan ectasia progresiva en la córnea, como el queratoglobo, la degeneración marginal pelúcida, el queratocono, y las ectasias post quirúrgicas.

Así, una indicación actual es por ectasias post LASIK, donde hay un franco deterioro en la estabilidad corneal con detrimento en la calidad de la visión³². Los primeros estudios de CXL y ectasia post LASIK fueron publicados en el 2007³³, donde se evidencia una estabilización de la ectasia y en algunos casos una leve regresión de la misma, manteniendo siempre un alto grado de seguridad.

Recientemente también se ha demostrado su uso seguro en córneas con queratopatía bullosa fática o pseudofática³⁴. En este reporte, se

les realizó el CXL a 10 córneas con edema avanzado de un banco de ojos, y a un paciente con queratopatía bullosa, en donde se les realizó un bolsillo corneal con femtosegundo para la aplicación de la riboflavina. Los resultados del estudio muestran una mejoría en la claridad de las córneas tratadas así como la disminución significativa de la paquimetría corneal, mientras que en los controles, esto no se presentó. Se menciona entonces, la posibilidad de usar el CXL para la queratopatía bullosa de diferente etiología^{35,36}.

Algunos reportes en la literatura internacional también han empezado a mencionar algunos tratamientos adicionales en pacientes con queratocono o ectasias post LASIK sometidos a CXL previamente. Se han reportado el implante de anillos intraestromales³⁷ y el implante de lentes intraoculares fáquicos, todos en pacientes en quienes el CXL logró una estabilización corneal, dilucidando así, nuevas alternativas de tratamiento para estos pacientes.

e. Complicaciones

Por ser un procedimiento sencillo, la tasa de complicaciones descritas ha sido siempre muy baja. Sin embargo, la desepitelización corneal y la irradiación con UVA alteran la homeóstasis y la protección normal ocular produciendo inflamación y exponiendo a la córnea a infección.

Se pueden presentar infecciones bacterianas, micóticas, virales o parasitarias.

Sólo hasta el 2008 se reportó el primer caso de un paciente con queratitis bacteriana a los 3 días de habersele realizado la cirugía de CXL y a quien se le había indicado el uso de lente de contacto en el postoperatorio inmediato. Esta complicación, temida por todos, puede conllevar a vascularización corneal, cicatrización corneal, y disminución permanente de la AV, por lo que se recomienda una acertada profilaxis antibiótica en todos los casos, así como evaluar el riesgo del uso de lentes de contacto en el postquirúrgico³⁸.

Dentro de las infecciones virales, la más frecuente es la producida por el Virus del *Herpes simplex* (VHS), virus que se encuentra en altísima prevalencia en la población mundial y que puede transmitirse por contacto directo o por un beso. La reactivación del VHS ha sido reportada después de estrés emocional, trauma, fiebre, cirugía láser, y por exposición a luz UV especialmente en casos de herpes oral y

genital. En CXL pocos casos se han descrito de reactivación del VHS, asociada o no con iritis, y se cree que esta reactivación se debe a que la luz UVA actuaría como activador del virus incluso en pacientes sin antecedentes de infecciones por VHS. Así mismo, también se cree que un daño importante del epitelio, estroma o los nervios corneales periféricos puede ser el mecanismo de reactivación, y el uso de esteroides y el trauma mecánico pueden ser factores de riesgo asociado. Se recomienda la profilaxis sistémica con antivirales como el aciclovir en pacientes con historia clínica de enfermedad herpética y quienes van a ser sometidos a cirugía de CXL³⁹.

Hasta ahora sólo existe un reporte de infección por amebas de vida libre (*Acanthamoeba*) en un paciente sometido a CXL, quien a los 3 días del procedimiento desarrolló una úlcera corneal que terminó perforándose y requiriendo una queratoplastia penetrante. En este paciente se empleó un lente de contacto posterior al CXL, emergiendo como la causa aparente de la infección⁴⁰.

La inflamación corneal, debida principalmente a la desepitelización y al trauma mecánico sobre el estroma corneal, generalmente es transitoria y a los 3 meses posteriores al CXL ya está resuelta. Sin embargo, se ha descrito un paciente post LASIK con ectasia secundaria y a quien se le realizó CXL⁴¹, desarrollando posteriormente DLK (del inglés, *Diffuse Lamellar Keratitis*, o Keratitis Lamelar Difusa). El DLK en pacientes post LASIK es infrecuente y la severidad es variable según la causa, sin embargo, este paciente pudo desarrollarlo por la remoción del epitelio o la misma luz UVA.

La desepitelización corneal ha sido relacionada con liberación de citoquinas como interleuquina-1, que estimula los queratocitos a producir quimoquinas liberando una cascada inflamatoria. Afortunadamente este paciente evolucionó satisfactoriamente con la aplicación de esteroides tópicos, tratamiento de elección en los casos de DLK. Se concluye entonces, que el CXL en pacientes post LASIK puede inducir DLK, pero un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado pueden disminuir las complicaciones y posibles secuelas. Se recomienda la profilaxis con esteroides en estos pacientes⁴¹.

También se puede presentar *haze* corneal, cuya definición es la pérdida de la transparencia corneal. El *haze* generalmente es transitorio, aunque algunos autores reportan que se resuelve con la aplicación de esteroides de baja potencia entre los 6 y 12 meses posteriores al procedimiento²⁹, y tiene poco impacto sobre calidad la agudeza visual.

El CXL tiene el potencial para ocasionar daño en el endotelio corneal, en el cristalino o la retina, especialmente si se excede en la dosificación de la irradiancia de la luz UVA, o si la paquimetría corneal no es superior a 400 μm . Sin embargo, no hay reportes o estudios que demuestren un daño en la retina, el cristalino o en el endotelio posterior al procedimiento, y en los diferentes seguimientos de varios meses en estos pacientes, tampoco se han presentado disminuciones significativas en la población endotelial²⁹.

Otras complicaciones descritas posterior al procedimiento incluyen la sensación de cuerpo extraño, fotofobia, disminución transitoria de la AV, la aparición de infiltrados estériles corneales periféricos, defectos epiteliales persistentes e inflamaciones en el segmento anterior, todas sin dejar secuelas definitivas⁴².

Hasta hoy, sólo se ha reportado el caso de una mujer a quien se le ha documentado una ectasia corneal posterior al CXL. Esta paciente tenía un antecedente de LASIK previo, y su único antecedente importante en el momento de la ectasia, era el hecho de que estaba embarazada⁴³.

5. JUSTIFICACION

El queratocono es una patología que genera una gran cantidad de aberraciones ópticas sobre la córnea lo que conlleva a una disminución progresiva de la agudeza visual de los pacientes, y si ésta es muy severa, puede llegar a comprometer la calidad de vida.

Hasta el momento, el CXL parece ser la única alternativa terapéutica que logra estabilizar el queratocono y así, evitar su progresión. Los diferentes estudios a nivel mundial avalan este concepto, pero hasta la fecha, no existe ningún reporte en la literatura que muestre los resultados de la realización de la cirugía de CXL en una población colombiana.

Se desconoce entonces, los resultados de la realización de CXL en pacientes con diagnóstico de queratocono que han sido atendidos en una institución oftalmológica de referencia nacional como lo es el Centro Oftalmológico Virgilio Galvis. Se desconoce, si se ha logrado o no la estabilización del queratocono, si se han presentado complicaciones a corto y largo plazo con la realización de este procedimiento, si se mejora o no la AV, si hay otros parámetros corneales que se modifiquen, y si estos resultados confirman o contradicen los diferentes estudios publicados en la literatura internacional.

Por lo tanto, se quiso realizar un estudio que mostrara todas estas variables en la realización de la cirugía de CXL en una población local, y así mismo, poder recomendar la realización de este procedimiento en pacientes con diagnóstico de queratocono progresivo.

6. OBJETIVOS

El principal objetivo de este trabajo es reportar los resultados obtenidos con la realización de la cirugía de CXL en una población colombiana, pacientes del Centro Oftalmológico Virgilio Galvis en la ciudad de Floridablanca, y con diagnóstico de queratocono progresivo.

Se quiere además, confirmar o no la estabilización del queratocono a largo plazo, verificar la presencia o no de complicaciones relacionadas con el procedimiento y si es un procedimiento recomendable para el tratamiento del queratocono.

Además, se quieren revisar otros parámetros como la edad de los pacientes y su distribución en relación al sexo, y otros aspectos relacionados con estabilidad del queratocono que incluyen la mejor AV corregida, la esfera en la refracción, el cilindro queratométrico, las queratometrías (mayor y menor), la histéresis corneal, y el factor de resistencia corneal.

Por último, se quiere comparar los resultados obtenidos con los publicados hasta la fecha en las principales revistas de oftalmología a nivel mundial.

7. METODOLOGIA

a. Tipo de estudio y población

Se trata de un estudio descriptivo longitudinal, de todos los pacientes del Centro Oftalmológico Virgilio Galvis con diagnóstico de queratocono progresivo y a quienes se les realizó la cirugía de CXL, en un periodo de tiempo comprendido entre noviembre de 2006 y febrero de 2009.

b. Criterios de inclusión

Se incluyeron todas las historias clínicas de los pacientes sin distinción de edad o sexo, a quienes se les realizó CXL con previo diagnóstico topográfico y clínico de queratocono, incluyendo el adelgazamiento corneal, la aparición de estrías de Vogt, el anillo de Fleischer o los signos de Munson y Rizzutti. Además, se documentó la progresión del queratocono por la historia clínica.

La historia clínica incluyó todos los datos inherentes al procedimiento quirúrgico, sus controles, todos los datos de refracción, y todos los exámenes paraclínicos que se solicitaban y que formaban parte de un protocolo establecido para este estudio.

Así mismo, se recopilaron todos los datos prequirúrgicos, al mes postoperatorio y a los 3, 6 y 12 meses postquirúrgicos.

Por tratarse de un estudio descriptivo longitudinal, el seguimiento en el tiempo está directamente relacionado con la fecha de la cirugía, por eso, no todos los pacientes a quienes se les realizó el procedimiento tienen la totalidad del seguimiento a 1 año, ni a los 6, ni a los 3 meses.

c. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio todos los pacientes a quienes se les realizó cirugía de CXL por otros motivos diferentes al queratocono, como la degeneración marginal pelúcida, la ectasia post LASIK, las úlceras corneales, entre otras.

d. Tamaño de muestra

Se encontraron 284 ojos de 164 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión.

e. Variables

Se analizaron la edad, el sexo, las complicaciones asociadas al procedimiento, la mejor AV corregida medida por optometría del centro oftalmológico y convertida a su versión logarítmica (LogMar) para análisis estadístico, la esfera en la refracción, el cilindro queratométrico, las queratometrías mayor y menor tomadas con el Orbscan II (Bausch & Lomb Surgical, Salt Lake City, Utah), la histéresis corneal, el factor de resistencia corneal tomados con el ORA (del inglés, *Ocular Response Analyzer*, Reichert Corporation, Buffalo, Nueva York) y el recuento endotelial medido con el microscopio especular SP 3000 (Topcon Corporation, Tokio, Japón).

f. Estadística

Todos los datos fueron tabulados y el análisis se realizó con el programa de análisis estadístico STATA/IC v 10.0.

g. Técnica quirúrgica

Se les realizó el procedimiento quirúrgico de CXL a todos los pacientes en área quirúrgica, y bajo condiciones de estricta asepsia y antisepsia (figura 2). La anestesia fue local en todos los casos y el medicamento empleado fue el clorhidrato de proparacaína al 0.5% (Alcaine®, Laboratorios Alcon, Estados Unidos).

Se les colocó un blefarostato y se realizó la verificación de la paquimetría central de la córnea que fuera mayor de 400 μm . Luego, se realizó la desepitelización central de la córnea^{10,12}, respetando aproximadamente 1 mm del epitelio paralimbar.

Posteriormente se empleó como compuesto fotosensible corneal, la solución de riboflavina al 0.1% (10 mg de riboflavina-5-fosfato en 10 ml de solución de dextran al 20%). Se aplicó una gota de riboflavina cada 5 min durante 1 h, y en los últimos 30 min de la aplicación de la riboflavina se realizó la irradiación de UVA, permitiendo que la córnea fuera impregnada por la sustancia fotosensible en los primeros 30 min, lo que permite la penetración de la riboflavina en el estroma corneal^{26,44}.



Figura 2. Condiciones asépticas y equipo de luz UVA para el *crosslinking* sobre el ojo del paciente.

La irradiación con luz UVA se realizó con el equipo UVX™ (IROC, Suiza), equipo especialmente diseñado para la cirugía de CXL, y a 5 cm de la córnea (figura 3). Antes de cada irradiación con luz UVA, se le realizó una prueba técnica al equipo para constatar que la irradiancia era de 3 mW/cm^2 (5.4 J/cm^2). La irradiación se realizó con diodo de 370 nm, y no se podían modificar los parámetros durante el procedimiento.



Figura 3. Medición de los 5 cm entre la apertura de la fuente de luz UVA y el ápice corneal, e irradiación de luz UVA sobre la córnea previamente impregnada con riboflavina.

Todos los pacientes en su postoperatorio inmediato fueron medicados con parche compresivo con antibiótico en ungüento por 24 h, cicloplégicos por un día, analgésicos inyectados el primer día, analgésicos tomados por 5 días, antibióticos tópicos por 1 semana y lubricantes tópicos oculares por 1 mes.

Se les recomendaba a los pacientes la aplicación de hielo local en las primeras horas posteriores al procedimiento en caso de mucho dolor. No se colocaron lentes de contacto en el postoperatorio inmediato.

Se les realizó examen oftalmológico completo en los primeros días posteriores al procedimiento y se citaron al primer mes postquirúrgico una vez se encontraba epitelización del 100% de la superficie corneal.

h. Aspectos éticos

Este estudio se realizó de acuerdo a las recomendaciones para la investigación biomédica en humanos, adoptada por la Asamblea Médica Mundial en Helsinki (Finlandia) renovados en el año 2000, y la resolución 8430 de 1993 del ahora Ministerio de Protección Social en nuestro país.

No se publican los nombres de los pacientes, y se guardará estricta confidencialidad con la información de cada uno de ellos. La autorización para la revisión, análisis y estudio de las historias clínicas, y la posterior difusión de los resultados, fue dada por el Centro Oftalmológico Virgilio Galvis. Este estudio no representó alguna violación de los derechos de los pacientes.

Ni el autor o los directores de esta investigación han recibido ayuda financiera por parte de algún laboratorio o institución para el desarrollo de la misma.

8. RESULTADOS

Se identificaron 284 ojos de 164 pacientes, 142 correspondientes al Ojo Derecho (OD) y 142 al Ojo Izquierdo (OI).

De los 164 pacientes, 67 (41%) fueron hombres, mientras que 97 (59%) eran mujeres. La edad promedio fue 28.02 años con una Desviación Estándar (DE) de $\pm 9,91$ años, y un rango entre 13 y 47 años.

En la tabla 1 se muestran los valores promedios de las medidas basales y de seguimiento de la AV, del cilindro y de la esfera, y en la tabla 2, se muestran las diferencias entre los valores promedios de las medidas de seguimiento con las medidas basales. La p fue calculada con t de *student* para diferencia de promedios. Se resaltan los valores de p estadísticamente significativos ($p \leq 0.005$), en todas las tablas.

Tabla 1. Valores promedios de medidas basales y de seguimiento Agudeza Visual, Cilindro y Esfera en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis				
Tiempo	N	AV	CILINDRO	ESFERA
Basal	272	$0,32 \pm 0,26$	$(-3,25 \pm 1,95)$	$(-2,70 \pm 3,61)$
1 mes	206	$0,33 \pm 0,26$	$(-3,22 \pm 1,89)$	$(-3,22 \pm 3,94)$
3 mes	106	$0,34 \pm 0,27$	$(-3,18 \pm 1,83)$	$(-3,57 \pm 4,20)$
6 mes	80	$0,33 \pm 0,24$	$(-3,69 \pm 1,83)$	$(-3,04 \pm 3,70)$
12 mes	30	$0,26 \pm 0,20$	$(-3,29 \pm 1,92)$	$(-2,52 \pm 3,86)$

Tabla 2. Diferencias de promedios de medidas de seguimiento con medidas basales Agudeza Visual, Cilindro y Esfera en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis							
Tiempo	N	AV	p	CILINDRO	p	ESFERA	p
1 mes	206	$0,01 \pm 0,21$	0.8	$0,022 \pm 1,15$	0.78	$(-0,362 \pm 1,74)$	0.03
3 mes	106	$0,01 \pm 0,28$	0.5	$(-0,138 \pm 1,34)$	0.3	$(-0,448 \pm 2,37)$	0.061
6 mes	80	$0,01 \pm 0,17$	0.85	$0,181 \pm 1,48$	0.27	$(-0,221 \pm 2,15)$	0.36
12 mes	30	$(-0,04 \pm 0,19)$	0.19	$0,408 \pm 1,71$	0.2	$0,233 \pm 1,9$	0.52

En la tabla 3 se muestran los valores promedios de las medidas basales y de seguimiento de la Queratometría mayor (KMAX) y la Queratometría menor (KMIN), y en la tabla 4, las diferencias de promedios de las medidas de seguimiento de éstas con las medidas

basales. Se observa una diferencia estadísticamente significativa en la KMAX y la KMIN en el primer mes postoperatorio.

Tabla 3. Valores promedios de medidas basales y de seguimiento Queratometria Mayor (KMAX) y Queratometria Menor (KMIN) en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis			
Tiempo	N	KMAX	KMIN
Basal	273	50,87 ± 6,6	46,06 ± 5,01
1 mes	181	51,18 ± 6,01	46,23 ± 4,73
3 mes	83	52,22 ± 5,87	47,08 ± 4,24
6 mes	62	51,62 ± 5,54	46,52 ± 4,36
12 mes	23	50,16 ± 5,18	45,63 ± 4,37

Tabla 4. Diferencias de promedios de medidas de seguimiento con medidas basales Queratometria Mayor (KMAX) y Queratometria Menor (KMIN) en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis					
Tiempo	N	KMAX	p	KMIN	p
1 mes	181	0,480 ± 1,49	0.000	0,353 ± 1,5	0.002
3 mes	83	0,068 ± 1,45	0.67	(-0,060 ± 1,63)	0.73
6 mes	62	0,142 ± 1,68	0.5	(-0,074 ± 0,79)	0.46
12 mes	23	0,010 ± 1,05	0.96	0,174 ± 1,12	0.46

En la tabla 5 se muestran los valores promedios de las medidas basales y de seguimiento del recuento endotelial, y en la tabla 6 la diferencia de promedios de medidas de seguimiento con medidas basales.

Tabla 5. Valores promedios de medidas basales y de seguimiento Recuento Endotelial en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis		
Tiempo	N	KMAX
Basal	271	2521,06 ± 401,06
1 mes	185	2474,70 ± 395,84
3 mes	86	2514,22 ± 433,93
6 mes	65	2547,80 ± 404,11
12 mes	23	2541,39 ± 295,73

Tabla 6. Diferencias de promedios de medidas de seguimiento con medidas basales Recuento Endotelial en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis			
Tiempo	N	RENDOT	p
1 mes	185	11,67 ± 366,99	0.670
3 mes	86	11,23 ± 405,63	0.8
6 mes	65	13,25 ± 412,08	0.012
12 mes	23	(-10,77 ± 385,09)	0.9

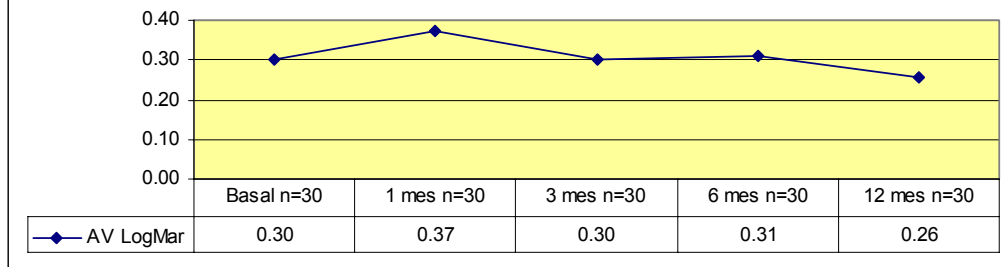
Y en las tabla 7 se muestran los valores promedios de las medidas basales y de seguimiento de la Histéresis Corneal (CH) y el Factor de Resistencia Corneal (CRF), y en la tabla 8 la diferencia de promedios de medidas de seguimiento con medidas basales

Tabla 7. Valores promedios de medidas basales y de seguimiento Factor de Resistencia Corneal (CRF) e Histéresis Corneal (CH) en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis			
Tiempo	N	CRF	CH
Basal	270	7,44 ± 1,7	8,6 ± 1,48
1 mes	186	7,65 ± 1,75	8,74 ± 1,36
3 mes	93	7,46 ± 1,68	8,54 ± 1,30
6 mes	71	7,20 ± 1,76	8,47 ± 1,26
12 mes	38	7,14 ± 1,63	8,65 ± 1,10

Tabla 8. Diferencias de promedios de medidas de seguimiento con medidas basales Factor de Resistencia Corneal (CRF) e Histéresis Corneal (CH) en pacientes sometidos a crosslinking, Centro Oftalmológico Virgilio Galvis					
Tiempo	N	CRF	p	CH	p
1 mes	186	0,116 ± 1,19	0.22	0,061 ± 1,22	0.53
3 mes	93	0,037 ± 0,99	0.73	0,124 ± 0,88	0.23
6 mes	71	0,092 ± 1,27	0.6	0,136 ± 1,09	0.37
12 mes	38	0,217 ± 1,18	0.45	0,452 ± 0,93	0.06

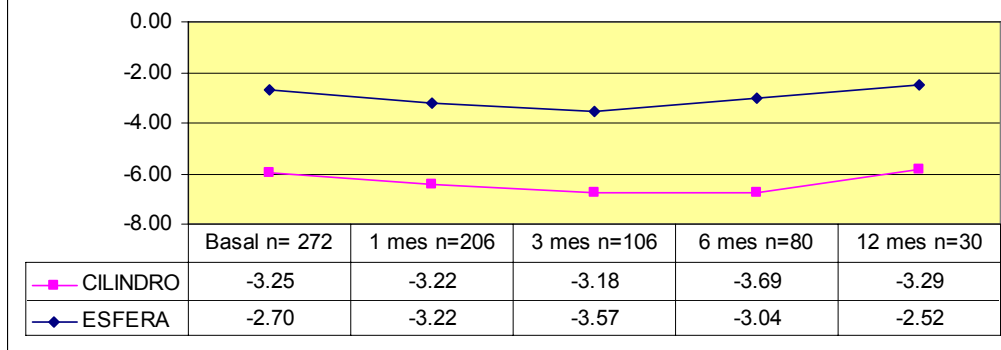
En la figura 4, se muestra la AV en LogMar de toda la población la cual es seguida durante 1 año, mostrando una mejoría de 0.5 líneas en la AV.

Figura 4. Agudeza Visual (AV) en LogMar de la población a la que se le realizó crosslinking. Seguimiento 1 año.



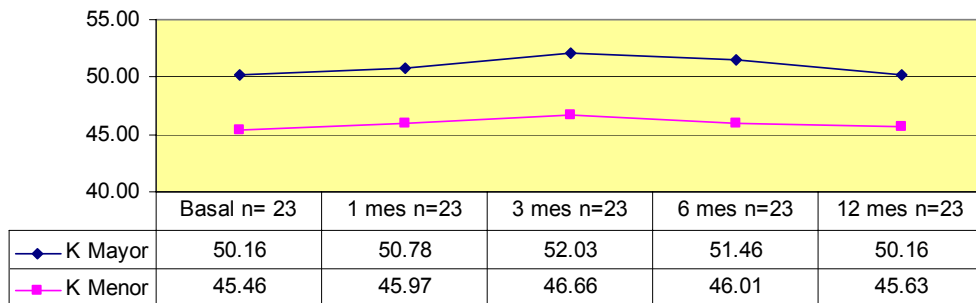
En la figura 5, se muestra la esfera y el cilindro en toda la población seguida durante 1 año, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Figura 5. Esfera y Cilindro Población Total sometida a crosslinking. Seguimiento a 1 año.



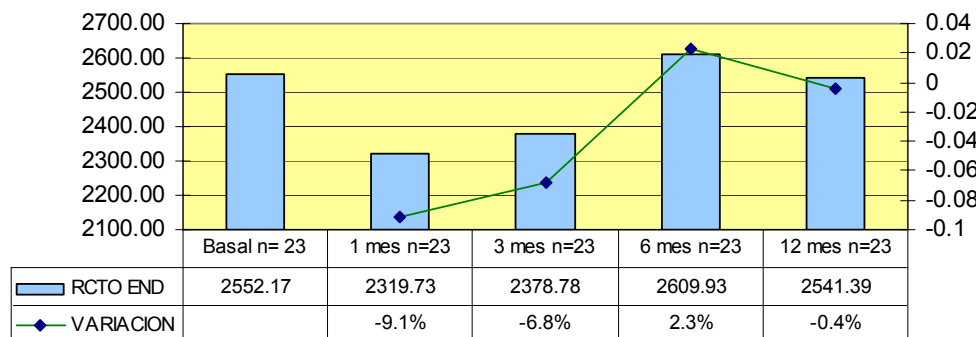
En la figura 6, se muestra la KMAX y la KMIN en la población seguida durante 1 año. Se observa un aumento en los valores hasta el tercer mes (estadísticamente significativo sólo el primer mes), pero con posterior estabilización en las cifras, incluso con cifras muy similares al final del primer año.

Figura 6. Queratometría mayor (K Mayor) y menor (K menor) en la población a la que se le realizó crosslinking y seguida 1 año

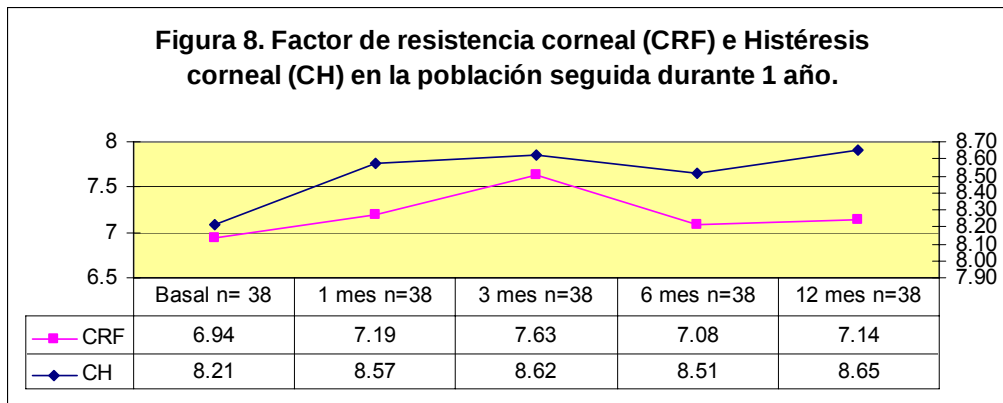


En la figura 7, se muestran los valores del recuento endotelial en la población seguida durante 1 año, y su variación. Llama la atención el aumento en el recuento endotelial al 6º mes de seguimiento.

Figura 7. Recuento Endotelial en la población a la que se le realizó crosslinking. Seguimiento 1 año.



En la figura 8, se muestran los valores del ORA, el CH y el CRF de la población seguida durante 1 año.



En cuanto a las complicaciones, algunos pacientes presentaron sensación de cuerpo extraño, dolor, lagrimeo y fotofobia durante los siguientes días al procedimiento, pero todos ellos fueron transitorios. Sólo se presentó un caso de *haze* en los primeros días posteriores al CXL, pero mejoró con el tratamiento instaurado y no generó secuelas definitivas (figura 9).

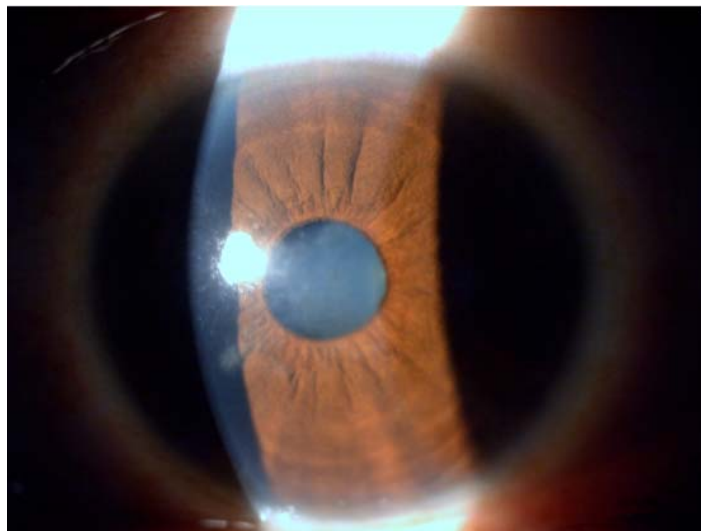


Figura 9. *Haze* corneal central a los 5 días en un paciente a quien se le realizó crosslinking.

9. DISCUSION

Los resultados epidemiológicos muestran un promedio de queratocono progresivo aún en la tercera década de la vida, aunque la mayoría de reportes muestra inicio en la segunda década de la vida, lo que implica que si bien el queratocono aparece alrededor de la adolescencia, puede seguir progresando durante las siguientes 2 décadas de la vida.

Este estudio muestra y se suma a otros donde se expone la efectividad del CXL para lograr detener el avance del queratocono^{1,29,30}, especialmente después de los 6 primeros meses del acto quirúrgico, logrando estabilizar y en algunos casos aplanar la curvatura central de la córnea, aunque lo último no fue estadísticamente significativo.

Los resultados de este estudio, muestran que al primer mes del postoperatorio aún se presenta avance o progresión del queratocono estadísticamente significativo, pero después de los 6 meses se observa como las queratometrías (mayor y menor), el cilindro y la AV se estabilizan e incluso tienden a la mejoría parcial. Este hallazgo supone la estabilización del queratocono, y aunque puede presentarse una disminución en las queratometrías, ésta no significa una curación definitiva del queratocono.

Además de los efectos clínicos evidentes, también existen ventajas económicas y beneficios sociales, ya que se trata de un procedimiento de bajo costo, que evita pérdida en años de vida productivos, y evita detrimento en la calidad de vida de los pacientes. En contraste, la queratoplastia es un procedimiento de difícil realización, de grandes dificultades técnicas, costosa, que involucra un gran consumo de tiempo especialmente en el control postoperatorio, de grandes riesgos, y con limitaciones para el paciente y el oftalmólogo tratante.

Puede también disminuirse la necesidad de queratoplastia penetrante en queratocono que actualmente es el 16% del total de queratoplastias^{1,18}.

Tampoco fue estadísticamente significativa la mejoría de la AV ni del cilindro o la esfera, y aunque el CXL se realiza para tratar de detener el avance del queratocono y no para mejorar la AV, el resultado del estudio es que mejora 0.5 líneas de visión, que si bien no son

significativas, lo que en realidad reflejan, es la no disminución de la AV que tradicionalmente se observa en la progresión del queratocono.

Además, se corrobora el hecho de que es un procedimiento seguro por no ser invasivo y con mínimos efectos secundarios, en nuestro estudio, todos transitorios. No se presentaron disminuciones significativas del recuento endotelial, y por el contrario, al sexto mes postoperatorio se encuentra un aumento estadísticamente significativo del recuento endotelial, que puede deberse a una mejor lectura por parte del microscopio especular, ya que alrededor del sexto mes desaparece cualquier disminución de la transparencia corneal, que puede interferir en la lectura temprana del recuento endotelial.

En cuanto a los parámetros del ORA, la histéresis corneal y el factor de resistencia corneal, no se encontró ninguna evidencia estadísticamente significativa en cuanto a la mejoría, de hecho, estuvieron muy similares durante el seguimiento. Por un lado, nos muestra que no hay disminución progresiva en estos parámetros cuando lo normal en queratocono es que sigan empeorando, pero también llama la atención el hecho de que no hayan mejorado a pesar del tiempo de seguimiento. Se considera que puede ser resultado del estudio de una población pequeña, aunque tampoco se descarta que simplemente estos parámetros no mejoren con el CXL. No existen reportes en la literatura que mencionen al ORA en estudios de CXL con los que se puedan comparar los resultados.

Se necesitan estudios mejor diseñados, especialmente multicéntricos, controlados y aleatorizados que puedan proveer mayor evidencia sobre estos hallazgos²⁹.

10. CONCLUSION

El CXL es una nueva modalidad terapéutica para el tratamiento del queratocono y es la única que ha demostrado lograr la estabilización del defecto a largo plazo.

El CXL puede llegar a ser la primera opción terapéutica en los casos donde se diagnostique queratocono progresivo.

Es un procedimiento fácil, seguro, con mínimos efectos secundarios, la mayoría transitorios y con muy poca posibilidad de dejar secuelas definitivas como la pérdida de la transparencia corneal o daño endotelial.

En este momento, el queratocono se considera no curable, pero el CXL puede detener su progresión. Así, es importante realizar el procedimiento en quienes se detecte un queratocono progresivo, y una vez estable, se podrán plantear otras alternativas para la recuperación visual en estos pacientes³.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003 May;135(5):620-7.
2. Mazzotta C, Balestrazzi A, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi T, Tommasi C, Caporossi A. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea*. 2007 May;26(4):390-7.
3. 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 May;34(5):796-801.
4. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Aug;17(4):356-60.
5. Krueger RR, Mrochen M. Introduction to the proceedings of the Third International Congress of Corneal Cross-Linking. *J Refract Surg*. 2008 Sep;24(7):S713-4.
6. Cannon DJ, Foster CS. Collagen crosslinking in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1978 Jan;17(1):63-5.
7. Sady C, Khosrot S, Nagaraj R. Advanced Maillard reaction and crosslinking of corneal collagen in diabetes. *Biochem Biophys Res Com*. 1995;214:793–797.
8. Bailey AJ, Paul RG, Knott L. Mechanisms of maturation and ageing of collagen. *Mech Ageing Dev*. 1998;106:1–56.
9. Wollensak G, Spoerl E, Reber F, Seiler T. Keratocyte cytotoxicity of riboflavin/UVA-treatment in vitro. *Eye (Lond)*. 2004 Jul;18(7):718-22.
10. Kymionis G, Portaliou D. Corneal crosslinking with riboflavin and UVA for the treatment of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2007 Jul;33(7):1143-4; author reply 1144.

- 11: Wollensak G, Iomdina E. Crosslinking of scleral collagen in the rabbit using glycerinaldehyde. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Apr;34(4):651-6.
12. Iseli HP, Spoerl E, Wiedemann P, Krueger RR, Seiler T. Efficacy and safety of blue-light scleral cross-linking. *J Refract Surg.* 2008 Sep;24(7):S752-5.
13. Rocha KM, Ramos-Esteban JC, Qian Y, Herekar S, Krueger RR. Comparative study of riboflavin-UVA cross-linking and "flash-linking" using surface wave elastometry. *J Refract Surg.* 2008 Sep;24(7):S748-51.
14. Ahearne M, Yang Y, Then KY, Liu KK. Non-destructive mechanical characterisation of UVA/riboflavin crosslinked collagen hydrogels. *Br J Ophthalmol.* 2008 Feb;92(2):268-71. Epub 2007 Nov 30.
15. 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.
16. Wollensak G, Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. *Acta Ophthalmol.* 2009 Feb;87(1):48-51. Epub 2008 Jun 11.
17. Mencucci R, Mazzotta C, Rossi F, Ponchietti C, Pini R, Baiocchi S, Caporossi A, Menchini U. Riboflavin and ultraviolet A collagen crosslinking: in vivo thermographic analysis of the corneal surface. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Jun;33(6):1005-8.
18. Wollensak G, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea.* 2004 Jul;23(5):503-7.
19. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr Eye Res.* 2004 Jul;29(1):35-40.
20. Kymionis GD, Portaliou DM. Use of isoptocarpine in corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Dec;34(12):2008-9; author reply 2009.

21. Hafezi F, Mrochen M, Iseli HP, Seiler T. Collagen crosslinking with ultraviolet-A and hypoosmolar riboflavin solution in thin corneas. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Apr;35(4):621-4.
22. Wollensak G, Aurich H, Pham DT, Wirbelauer C. Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Mar;33(3):516-21.
23. Bottós KM, Dreyfuss JL, Regatieri CV, Lima-Filho AA, Schor P, Nader HB, Chamon W. Immunofluorescence confocal microscopy of porcine corneas following collagen cross-linking treatment with riboflavin and ultraviolet A. *J Refract Surg.* 2008 Sep;24(7):S715-9.
24. Wollensak G, Iomdina E. Biomechanical and histological changes after corneal crosslinking with and without epithelial debridement. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Mar;35(3):540-6.
25. Yuen L, Chan C, Boxer Wachler BS. Effect of epithelial debridement in corneal collagen crosslinking therapy in porcine and human eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Nov;34(11):1815-6; author reply 1816.
26. Hayes S, O'Brart DP, Lamdin LS, Douth J, Samaras K, Marshall J, Meek KM. Effect of complete epithelial debridement before riboflavin-ultraviolet-A corneal collagen crosslinking therapy. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Apr;34(4):657-61.
27. Paik DC, Wen Q, Braunstein RE, Trokel SL. Short chain aliphatic beta-nitro alcohols for corneoscleral cross-linking: corneal endothelial toxicity studies. *J Refract Surg.* 2008 Sep;24(7):S741-7.
28. Kohlhaas M. [Collagen crosslinking with riboflavin and UVA-light in keratoconus]. *Ophthalmologe.* 2008 Aug;105(8):785-93; quiz 794.
29. 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 Refract Surg.* 2008 Sep;24(7):S720-5.
30. Grewal DS, Brar GS, Jain R, Sood V, Singla M, Grewal SP. Corneal collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: one-year analysis using Scheimpflug imaging. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Mar;35(3):425-32.

31. Iovieno A, Oechsler RA, Yoo SH. Long-term results of collagen crosslinking with riboflavin and UVA in keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Oct;34(10):1616-7; author reply 1617.
32. Woodward MA, Randleman JB, Russell B, Lynn MJ, Ward MA, Stulting RD. Visual rehabilitation and outcomes for ectasia after corneal refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Mar;34(3):383-8.
33. Hafezi F, Kanellopoulos J, Wiltfang R, Seiler T. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced keratectasia after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Dec;33(12):2035-40.
34. Krueger RR, Ramos-Esteban JC, Kanellopoulos AJ. Staged intrastromal delivery of riboflavin with UVA cross-linking in advanced bullous keratopathy: Laboratory investigation and first clinical case. *J Refract Surg.* 2008 Sep;24(7):S730-6.
35. Mackool RJ. Crosslinking for iatrogenic keratectasia after LASIK and for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jun;34(6):879; author reply 879.
36. Bellini LP. New uses for collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jun;34(6):879-80.
37. Kamburoglu G, Ertan A. Intacs implantation with sequential collagen cross-linking treatment in postoperative LASIK ectasia. *J Refract Surg.* 2008 Sep;24(7):S726-9.
38. Pollhammer M, Cursiefen C. Bacterial keratitis early after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Mar;35(3):588-9.
39. Kymionis GD, Portaliou DM, Bouzoukis DI, Suh LH, Pallikaris AI, Markomanolakis M, Yoo SH. Herpetic keratitis with iritis after corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2007 Nov;33(11):1982-4.
40. Rama P, Di Matteo F, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A. Acanthamoeba keratitis with perforation after corneal crosslinking and bandage contact lens use. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Apr;35(4):788-91.

41. 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.
42. Angunawela RI, Arnalich-Montiel F, Allan BD. Peripheral sterile corneal infiltrates and melting after collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg.* 2009 Mar;35(3):606-7.
43. Hafezi F, Iseli HP. Pregnancy-related exacerbation of iatrogenic keratectasia despite corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Jul;34(7):1219-21.
44. Kohnen T. Riboflavin-UVA corneal collagen crosslinking as an evolving surgical procedure for progressive ophthalmic tissue diseases. *J Cataract Refract Surg.* 2008 Apr;34(4):527.