

Universidad Galileo de Guatemala
Instituto Panamericano Contra la Ceguera
Facultad de Ciencias de la Salud

**REPORTE DE AGUDEZA VISUAL EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE QUERATOCONO TRATADOS CON
CROSSLINKING EPI ON Y CROSSLINKING EPI OFF A LOS 6
MESES**

Autor: Dra. Carmen María Solares García

Revisor: Dr. Mario Augusto Gutiérrez

Asesor: Dra. María Teresa Cifuentes Noriega

Ciudad de Guatemala

Índice

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	5
CÓRNEA	5
Estructura.....	5
Dimensiones y propiedades ópticas	5
Epitelio corneal.....	6
Fisiología del Epitelio Corneal	8
QUERATOCONO	10
Prevalencia, distribución y curso	10
Enfermedades asociadas	11
Etiología	12
Bioquímica	12
Herencia.....	12
Patología	13
Diagnóstico.....	14
Tipos de tratamiento	16
Croslinking	16
Riboflavina.....	16
Radiación Ultravioleta UVA.....	17
Mecanismo de acción	17
Técnica quirúrgica	17
Complicaciones	18
Ventajas y Desventajas.....	19
OBJETIVOS	20
MATERIALES Y MÉTODOS	21
RESULTADOS	23
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
CONCLUSIONES	34
RECOMENDACIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36

RESUMEN

El queratocono es una enfermedad degenerativa no inflamatoria de la córnea, que es progresiva en el 20% de los casos y se caracteriza clínicamente por adelgazamiento corneal de predominio central o paracentral inferior, aumento progresivo de la curvatura corneal, miopía, astigmatismo irregular y protrusión apical cónica. Una de las terapias efectivas para detener la progresión del queratocono es el tratamiento con crosslinking corneal. A pesar de ser una opción de tratamiento conocida, es esencial recopilar datos sobre su influencia en la agudeza visual.

Este estudio se centra en la evaluación de pacientes tratados con crosslinking corneal para el queratocono. Se realiza un análisis transversal de los resultados inmediatos en pacientes sometidos a este procedimiento en el Instituto Panamericano contra la Ceguera. Los datos necesarios se recopilan a partir de los registros clínicos de los pacientes tratados con crosslinking.

A pesar de que la información recopilada no abarca a todos los pacientes, se ha obtenido una cantidad significativa de datos de pacientes sometidos a este tratamiento. Los resultados preliminares sugieren que el crosslinking encontramos una preservación de la agudeza visual. Los pacientes tratados con este procedimiento muestran una mejoría en su condición sin experimentar complicaciones significativas.

Este estudio respalda la preservación de la agudeza visual del crosslinking corneal como tratamiento, sin ningún otro tratamiento asociado con fines refractivos, para evitar la progresión del queratocono, aunque se requiere una investigación más amplia para confirmar estos resultados de manera concluyente.

INTRODUCCIÓN

El queratocono es una enfermedad corneal progresiva caracterizada por un adelgazamiento y deformación de la córnea que resulta una mala visión significativa. Este trastorno representa un desafío clínico importante en la oftalmología y puede tener un impacto significativo en la agudeza visual y la calidad de vida del paciente. La gestión adecuada del queratocono es esencial para prevenir una progresión desfavorable y mantener la función visual óptima.

Una de las modalidades terapéuticas clave en el tratamiento del queratocono, particularmente en sus etapas tempranas o moderadas, es el procedimiento de crosslinking corneal. El crosslinking implica la aplicación de riboflavina (vitamina B2) y radiación ultravioleta para fortalecer las fibras de colágeno en la córnea y ralentizar su adelgazamiento progresivo. Aunque el crosslinking ha demostrado ser una opción efectiva en la estabilización del queratocono, es esencial profundizar en su efectividad en el contexto guatemalteco y evaluar su impacto en la agudeza visual y los resultados inmediatos.

Este estudio de naturaleza transversal y descriptiva tiene como objetivo analizar los resultados de pacientes con queratocono sometidos a procedimientos de crosslinking corneal en el Instituto Panamericano contra la Ceguera. Se busca proporcionar una perspectiva científica y clínica más sólida sobre la eficacia de este procedimiento, sus efectos en la agudeza visual y las posibles complicaciones asociadas. Al llenar este vacío de información, se contribuirá al conocimiento médico y oftalmológico en Guatemala, proporcionando una base de datos valiosa que podría beneficiar tanto a profesionales de la salud como a pacientes que padecen esta patología oftalmológica.

MARCO TEÓRICO

CÓRNEA

Estructura

La porción más externa de la córnea y la conjuntiva es un epitelio que mira directamente al medio ambiente. La superficie anterior de la córnea está cubierta por líquido lagrimal, que protege la córnea de la deshidratación y ayuda a mantener una superficie epitelial lisa. El líquido lagrimal contiene muchos iones y moléculas biológicamente importantes, incluidos electrolitos, glucosa, inmunoglobulinas, lactoferrina, lisozima, albúmina y oxígeno, más una amplia gama de sustancias biológicamente activas como histamina, prostaglandinas, factores de crecimiento y citocinas. Esta sirve como lubricante y fuente de oxígeno y nutrientes para el epitelio corneal, como fuente de factores reguladores necesarios para el mantenimiento y la reparación del epitelio. La superficie posterior de la córnea está en contacto directamente por el humor acuoso. El limbo altamente vascularizado, que se cree que contiene un reservorio de células madre pluripotentes, constituye la zona de transición entre la córnea y la esclerótica o conjuntiva.

La estructura y función del epitelio y el endotelio corneales están, por lo tanto, reguladas por factores biológicamente activos presentes en el fluido lagrimal y el humor acuoso, respectivamente.

Dimensiones y propiedades ópticas

La superficie anterior de la córnea es convexa y esférica, y es transversalmente ovalada como resultado de la esclerización superior e inferior.

- Mide de 11 a 12 mm en horizontal y de 9 a 11 mm en vertical.
- Grosor: 0,5 mm en el centro, y aumenta gradualmente hacia la periferia: 0,7 mm.
- La curvatura de la superficie corneal no es constante, siendo mayor en el centro y menor en la periferia.
- El radio de curvatura está entre 7,5 y 8,0 mm en la zona óptica central de 3 mm de la córnea, donde la superficie es casi esférica.
- Poder de refracción: 40 a 44 dioptrías, 2/3 del poder de refracción total del ojo.

Las propiedades ópticas de la córnea están determinadas por su transparencia, suavidad superficial, contorno e índice de refracción del tejido. Si el diámetro o la distancia entre las fibrillas de colágeno en el estroma corneal se vuelve heterogéneo (como ocurre en la fibrosis o el edema), los rayos de luz incidentes se dispersan al azar y la córnea pierde su transparencia.

Dado que la superficie esfero cilíndrica de la córnea tiene ejes menores y mayores, los cambios en el contorno de la córnea causados por condiciones patológicas como cicatrización, adelgazamiento o queratocono o por cirugía refractiva hacen que la superficie sea regular o irregularmente astigmática.

- El índice de refracción total de la córnea está determinado por la suma de la refracción en las interfaces anterior y posterior, así como por las propiedades de transmisión del tejido.
- Índices refractivos:
 - Aire: 1,000,
 - Líquido lagrimal: 1,336
 - Tejido corneal: 1,376
 - Humor acuoso: 1,336

El poder de refracción de una superficie curva está determinado por el índice de refracción y el radio de curvatura. El poder de refracción en la córnea central es de aproximadamente +43 dioptrías, siendo la suma del aire-líquido lagrimal (+44 dioptrías), líquido lagrimal-córnea (+5 dioptrías) y córnea-humor acuoso (-6 dioptrías) interfaces. La mayoría de las mediciones de queratometría y topografía suponen un índice de refracción estándar de 1,3375.

Epitelio corneal

Los epitelios corneales están compuestos por células epiteliales escamosas, estratificadas y no queratinizadas. El espesor del epitelio corneal es de aprox. 50 μm , que es aproximadamente el 10% del espesor total de la córnea, y es constante en toda la superficie corneal. El epitelio corneal consta de 5 o 6 capas de tres tipos diferentes de células epiteliales:

- Células superficiales
- Células del ala
- Células basales cilíndricas, las últimas de las cuales se adhieren a la membrana basal adyacente a la capa de Bowman.

La presencia de complejos de unión entre células epiteliales corneales adyacentes impide el paso de agentes externos a las capas más profundas de la córnea, proporcionar el sistema de biodefensa de la superficie anterior del ojo. Tanto las interacciones célula-célula como célula-matriz son importantes para el mantenimiento de la estructura estratificada normal y las funciones fisiológicas del epitelio corneal.

Las uniones estrechas (*zonula occludens*) están presentes principalmente entre las células de las capas celulares superficiales y proporcionan una barrera muy eficaz para evitar la penetración del líquido lagrimal y sus componentes químicos.

Los desmosomas y las uniones adherentes están presentes en todas las capas del epitelio corneal, mientras que las uniones gap, que permiten el paso de pequeñas moléculas entre las células, están presentes en las células de las alas y las células basales; y los hemidesmosomas se localizan en las células basales.

Después del daño al epitelio corneal, las células epiteliales que migran activamente ya no manifiestan complejos de unión en la región lesionada que carece de una membrana basal. En las células epiteliales de la córnea, los filamentos intermedios del cito esqueleto están formados por tipos específicos de moléculas de queratina ácidas (tipo I) y básicas (tipo II).

Las células basales del epitelio corneal expresan queratina 5/14, como las células epidérmicas basales de la piel. Sin embargo, la queratina 3/12 (queratina de 64 kDa) se expresa específicamente en el epitelio de la córnea, no encontrándose en el de la conjuntiva ni en la epidermis.

El reemplazo de la mayoría de los órganos o tejidos por trasplante de un individuo genéticamente no idéntico se asocia con una respuesta inmunitaria que puede conducir al rechazo. En contraste, la córnea es "inmune privilegiada", una característica que es fundamental para el éxito del trasplante de córnea. Las células dendríticas de Langerhans, macrófagos especializados derivados de la médula ósea que están implicados en el procesamiento de antígenos, abundan en la periferia del epitelio corneal pero no están presentes en la región central de la córnea normal. Estas células expresan moléculas de antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II y se cree que funcionan en el brazo aferente de la respuesta inmunitaria ocular al presentar antígenos a los linfocitos T. La lesión de la córnea central da como resultado la rápida migración de células de Langerhans periféricas al área dañada.

Las células epiteliales de la córnea se renuevan continuamente para mantener la estructura normal en capas del epitelio en un proceso caracterizado por el equilibrio dinámico. Sólo proliferan las células basales del epitelio corneal, y las células hijas se diferencian en cambio en células del ala y posteriormente en células superficiales y emergen gradualmente en la superficie corneal. El proceso de diferenciación requiere alrededor de 7 a 14 días, después de lo cual las células superficiales sufren descamación en la película lagrimal.

La apoptosis (muerte celular programada) y la descamación de las células epiteliales de la córnea son inducidas por:

- La fricción mecánica asociada con el parpadeo
- La radiación ultravioleta
- La hipoxia

Existe un equilibrio dinámico de las células epiteliales en la córnea. Dada la descamación continua de las células epiteliales de la superficie, es esencial que las nuevas células epiteliales se suministren no solo por mitosis de las células basales sino también por la emergencia de células epiteliales de la periferia. La función de las células madre es reponer las células perdidas en el tejido normal o dañado. La división asimétrica de cada célula madre genera una nueva célula madre y una célula amplificadora de tránsito que inicialmente prolifera y luego da lugar a células diferenciadas terminalmente. Se ha postulado la existencia de células madre para mantener la homeostasis del epitelio corneal.

Las células basales en el limbo tenían un potencial mitótico más alto que las de la córnea central in vitro. El movimiento centripeto de las células epiteliales de la córnea sugirieron que las células madre para las células epiteliales de la córnea residen en el limbo, la zona de transición entre la córnea y la conjuntiva. Las células madre constituyen menos del 1% de las células en la capa basal del limbo.

Las empalizadas de Vogt, papilas ricamente vascularizadas en la zona de transición entre la córnea y la conjuntiva, se han identificado como la ubicación probable de las células madre del limbo para las células epiteliales de la córnea. Estas estructuras pueden proporcionar un entorno protector para las células madre, así como proporcionarles factores de crecimiento, matriz extracelular (ECM) y señales neuronales para mantener su naturaleza como células madre.

Las criptas epiteliales limbales, estructuras anatómicas que se extienden desde las empalizadas de Vogt, son el sitio real del nicho de células madre. Las supuestas células madre en la capa basal del limbo tienen características únicas en el sentido de que ciclan lentamente y, por lo tanto, retienen etiquetas de ADN como [3H] timidina, están pobremente diferenciadas con citoplasma primitivo, tienen un alto potencial proliferativo sin experimentar maduración, son pequeños con una proporción alta de núcleo a citoplasma, son capaces de generar una gran cantidad de progenie diferenciada y residen en estrecho contacto con un subconjunto de células de nicho mesenquimales.

o **Células superficiales**

La superficie del epitelio corneal contiene de 2 a 4 capas de células superficiales diferenciadas terminalmente. El epitelio corneal normalmente no está queratinizado. Estas células son planas y poligonales con un diámetro de 40–60 μm y un espesor de 2–6 μm . Su superficie está cubierta de microvellosidades. Dado que las células superficiales están bien diferenciadas, no proliferan. Numerosas moléculas de glicoproteínas (mucina) y glicolípidos están incrustadas en la membrana celular de las células epiteliales. Las mucinas incluyen moléculas unidas a la membrana y secretadas, y las primeras en humanos incluyen:

- MUC1
- MUC4
- MUC16

o **Células del ala**

Debajo de las células superficiales se encuentran dos o tres capas de células de las alas, llamadas así por su característica forma de alas. Se encuentran en un estado intermedio de diferenciación entre las células basales y las superficiales y son ricas en tonofilamentos intracelulares compuestos por queratina. Las membranas celulares de las células de las alas adyacentes están interdigitadas. Numerosos desmosomas, uniones adherentes y uniones gap están presentes entre las células de las alas.

o **Células basales**

La capa única de células basales columnares del epitelio corneal descansa sobre la membrana basal. Las células basales, a diferencia de las células superficiales y de las alas, poseen actividad mitótica y se diferencian consecutivamente en células de las alas y superficiales. Las células basales vecinas se interdigitan lateralmente y se unen mediante desmosomas, uniones comunicantes y uniones adherentes. La superficie posterior de las células basales es plana y colinda con la membrana basal.

Las células basales se adhieren a la membrana basal a través de hemidesmosomas que están unidos a fibrillas de anclaje de colágeno tipo VII. Las fibrillas de anclaje penetran la membrana

basal y discurren hacia el estroma, donde forman placas de anclaje junto con el colágeno tipo I, un componente importante del estroma.

Las uniones adherentes están presentes en la superficie lateral de las células basales del epitelio corneal y se piensa que median en la interacción célula-célula. Los miembros de la familia de integrinas de los receptores de la superficie celular para las proteínas de la MEC existen como heterodímeros de las subunidades α y β . El heterodímero integrina $\alpha 5 \beta 1$, que es el principal receptor de la fibronectina, está presente en la superficie de las células basales en el epitelio corneal normal. Todas las células epiteliales que experimentan una migración activa después del desbridamiento del epitelio corneal expresan integrina $\alpha 5 \beta 1$.

o **Membrana basal**

Como en los epitelios de otras partes del cuerpo, las células basales del epitelio corneal están ancladas a una membrana basal. La presencia de la membrana basal entre el epitelio basal y el estroma subyacente fija la polaridad de las células epiteliales. Ultra estructuralmente, la membrana basal, que tiene un grosor de 40 a 60 nm, se compone de una capa pálida (la lámina lúcida) inmediatamente posterior a la membrana celular de las células epiteliales basales, así como de una capa densa en electrones (la lámina densa). El colágeno tipo IV y la laminina son componentes principales de la membrana basal. Las diferentes cadenas de colágeno tipo IV: colágeno $\alpha 5$ (IV) está presente en la membrana basal corneal, colágeno $\alpha 2$ (IV) está presente en la membrana basal conjuntival (así como en la membrana amniótica).

Fisiología del Epitelio Corneal

El mantenimiento de la estructura de la córnea es crucial para las funciones fisiológicas de este tejido en la refracción y la biodefensa. Un epitelio suave, un estroma transparente y un endotelio en funcionamiento son esenciales para una visión clara. La córnea es vulnerable a diversos agentes químicos o biológicos, así como a eventos físicos del mundo exterior. Por lo tanto, está equipado con un sistema de mantenimiento activo responsable de la renovación del epitelio corneal y la cicatrización de heridas.

La aplicación generalizada de la cirugía corneal, incluida la queratoplastia y la cirugía refractiva, ha requerido una comprensión más detallada de la biología celular y molecular de la cicatrización de heridas corneales. En la mayor parte del cuerpo, la cicatrización de heridas se inicia por la extravasación de componentes de la sangre que acompaña a la rotura de los vasos sanguíneos. La córnea, sin embargo, es un tejido avascular. El mecanismo de cicatrización de heridas en la córnea difiere, por lo tanto, del resto del cuerpo.

• **Movimiento Epitelial**

La lesión de la superficie corneal no es infrecuente y da como resultado un defecto epitelial, cuya rápida renovación superficial es necesaria para restaurar la continuidad del epitelio corneal. La reparación de los defectos epiteliales se produce en tres fases distintas caracterizadas por: Migración → Proliferación → Diferenciación de las células epiteliales = Restauración de la estructura estratificada del epitelio.

La migración epitelial es, por lo tanto, el paso inicial en la renovación de los defectos epiteliales. El trauma en el epitelio corneal induce el deslizamiento y la migración de las células epiteliales restantes adyacentes al sitio de la lesión hacia el área defectuosa. Los cambios dinámicos en las interacciones célula-célula y célula-matriz (sistema de fibronectina-integrina), la regulación al alza del hialuronano (ácido hialurónico) y la modulación de la ECM por enzimas proteolíticas expresadas recientemente juegan un papel importante en estos dos tipos de movimiento de células epiteliales en respuesta a la lesión. Dichos cambios están bajo el control general de los factores de crecimiento y las citocinas.

• **Sistema Fibronectina-Integrina**

El sistema fibronectina-integrina juega un papel central en la cicatrización de heridas del epitelio corneal. La fibronectina proporciona una matriz provisional durante la primera fase de cicatrización de heridas epiteliales. Aparece en la superficie corneal recién expuesta poco

después de la lesión epitelial o del estroma, y las células epiteliales luego se adhieren y se extienden sobre la matriz de fibronectina de una manera dependiente de la integrina.

Se ha demostrado que la familia de integrinas incluye 24 subunidades α diferentes y 9 subunidades β diferentes, y la combinación selectiva de estas subunidades α y β determina la especificidad de la unión a las proteínas de la MEC. Las subunidades de integrina α 2, α 3, α 5, α 6, α v, β 1, β 4 y β 5 se han detectado en la córnea humana. La unión de las integrinas α 5 β 1, α v β 1 y α II β 3 a la fibronectina está mediada por la secuencia RGD.

La aparición y desaparición de la cadena de integrina β 1 y la fibronectina durante la cicatrización de heridas del epitelio corneal están bien coordinadas. El heterodímero de integrina α 6 β 4 es un componente de los hemidesmosomas y no está relacionado con la adhesión y migración celular mediada por fibronectina. En respuesta a la herida del epitelio corneal, los hemidesmosomas en la capa de células basales se desmontan. Eventualmente reaparecen después de que la migración del epitelio remanente ha resultado en una recuperación del área denudada.

- **Hialuronano**

El hialuronano también se reconoce como una molécula de señalización biológica y, al igual que la fibronectina, desempeña un papel importante en la inflamación y la cicatrización de heridas. A diferencia de otros glicosaminoglicanos, aún no se ha identificado una proteína central para la unión del hialuronano. El hialuronano no está presente en la córnea normal, pero se expresa transitoriamente en la córnea durante la cicatrización de heridas. Estas observaciones sugieren que el hialuronano podría desempeñar un papel en las últimas etapas de la cicatrización de heridas en la córnea. El hialuronano exógeno también aumenta la tasa de cicatrización de heridas del epitelio corneal. La administración de colirio de hialuronano favorece así el cierre de la herida del epitelio corneal tras desbridamiento epitelial en conejos y en ratas diabéticas.

- **Enzimas proteolíticas**

Juegan un papel importante en la cicatrización de heridas. Por lo tanto, la motilidad celular depende no solo de la interacción de las células con la MEC subyacente, sino también de la terminación de tal interacción por degradación de las proteínas de la matriz. Se han detectado proteasas, incluido el activador del plasminógeno, en el líquido lagrimal. Las heridas mecánicas inducen una regulación positiva del activador del plasminógeno de tipo urocinasa tanto a nivel de proteína como de ARNm en las células epiteliales de la córnea, lo que sugiere que esta proteasa puede contribuir a la migración de las células epiteliales al degradar la fibronectina durante la cicatrización de heridas del epitelio corneal. Las metaloproteinasas de matriz (MMP) también están reguladas al alza en el epitelio corneal migratorio.

- **Citocinas y factores de crecimiento**

Funciones de diversas citocinas y factores de crecimiento en la regulación de la migración del epitelio corneal. En general, estas moléculas modulan la cicatrización de heridas del epitelio corneal al regular los diversos sistemas relacionados con la cicatrización descritos anteriormente.

Factor de crecimiento epidérmico (EGF); Este polipéptido de 53 aminoácidos es un potente estimulador de la proliferación en una variedad de tipos de células, incluidas las células epiteliales de la córnea. El EGF se sintetiza en las glándulas lagrimales y está presente en el líquido lagrimal. Influye en la fisiología del epitelio corneal y promueve el cierre de heridas del epitelio corneal en animales. La exposición continua del epitelio corneal al EGF presente en el líquido lagrimal sugiere que el efecto estimulador de este factor de crecimiento sobre la proliferación de células epiteliales debe contrarrestarse si se quiere mantener el grosor y la función normales del epitelio. Además de su efecto estimulador sobre la proliferación celular, EGF ejerce una variedad de otras acciones en las células epiteliales de la córnea, incluida la promoción de la adhesión celular a una matriz de fibronectina.

Factor de crecimiento transformante (TGF) – β ; Son expresados por las células epiteliales de la córnea. El TGF- β endógeno también promueve la migración de las células epiteliales de la córnea. Los efectos estimulantes del EGF sobre la proliferación de células epiteliales de la córnea, la unión a la fibronectina y la migración están modulados por el TGF - β . Aunque el TGF

- β solo inhibe la proliferación de células epiteliales de la córnea, no tiene efecto sobre la unión celular a una matriz de fibronectina en ausencia de EGF.

Factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) es otro factor de crecimiento polipeptídico que estimula la proliferación de varios tipos de células de origen mesodérmico o neuroectodérmico. FGF se une al sulfato de heparán y, por lo tanto, está presente en la membrana basal del epitelio corneal. Se demostró que la aplicación de bFGF humano recombinante acelera el cierre de heridas del epitelio corneal en conejos. Dado que los receptores de FGF se expresan en las células del estroma corneal, pero no en las células epiteliales de la córnea, este último efecto podría estar mediado indirectamente. FGF es también un fuerte factor angiogénico en la córnea.

Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) se ha detectado en el líquido lagrimal. Las células epiteliales de la córnea de conejo expresan los tipos de receptores β y α para PDGF.

Por otro lado, las interleucinas son citocinas que regulan la función del sistema inmunitario, la inflamación y otras reacciones de los tejidos ante estímulos externos. Modulan las actividades de las células inmunitarias o inflamatorias tanto localmente en los tejidos como sistémicamente en la circulación y en la médula ósea. Se han identificado 35 miembros de la familia de las interleucinas (**IL-1 a IL-35**), aún queda por investigar el papel de muchas de estas proteínas en la cicatrización de heridas de la córnea. Por ejemplo, el epitelio de la córnea expresa IL-1 y la IL-1 exógena promueve la cicatrización de las heridas del epitelio de la córnea. Las células epiteliales de la córnea también expresan IL-6. La exposición de células epiteliales de córnea de conejo en cultivo a IL-6 resultó en un marcado aumento en el número de células que se unieron a una matriz de fibronectina. IL-6 estimula la expresión de integrina $\alpha 5 \beta 1$ en las células epiteliales de la córnea, lo que sugiere que esta citocina puede regular la migración del epitelio corneal mediante la modulación del sistema fibronectina-integrina, así como mediante el aumento de la proliferación celular.

Todas las cuales se han detectado en las células epiteliales superficiales de la córnea y la conjuntiva. Estas glicoproteínas y glicolípidos forman partículas flotantes en la membrana celular que se denominan colectivamente glicocálix y que confieren propiedades hidrofílicas a la superficie anterior de las células epiteliales superficiales. El glicocálix interactúa con la capa mucinosa de la película lagrimal y ayuda a mantener la estructura en capas de esta última. La pérdida del glicocálix de las células epiteliales de la córnea o de las células caliciformes en el epitelio conjuntival produce inestabilidad de la película lagrimal y la forma de ojo seco por deficiencia de mucina. Las células superficiales del epitelio corneal están unidas por desmosomas, uniones adherentes y uniones estrechas, que impiden el paso de sustancias a través del espacio intercelular. El examen de la penetración de la fluoresceína en el estroma corneal con un fluorofotómetro proporciona una medida de la función de barrera del epitelio corneal.

QUERATOCONO

Es un término clínico que se utiliza para describir una afección en la que la córnea adquiere una forma cónica debido al adelgazamiento y la protrusión. El proceso no es inflamatorio. No produce infiltración celular ni vascularización. Suele ser bilateral, aunque puede presentarse con marcada asimetría. La enfermedad suele afectar a los 2/3 centrales de la córnea con el vértice del cono normalmente centrado justo debajo del eje visual. Este proceso patológico da como resultado un deterioro leve ha marcado de la función visual.

Prevalencia, distribución y curso

El queratocono ocurre de forma bilateral. Si bien ocurren casos unilaterales, se ha demostrado que cuando los criterios de diagnóstico y las imágenes de diagnóstico permiten la detección de queratocono muy temprano y subclínico en el otro ojo, la incidencia de afectación unilateral probablemente esté en el rango de 2-4%.

El inicio del queratocono (QC) ocurre aproximadamente a la edad de la pubertad. La córnea comienza a adelgazarse y a sobresalir, lo que da como resultado un astigmatismo irregular con lo que suele ser una curvatura pronunciada. Por lo general, durante un período de 10 a 20 años, el proceso continúa hasta que la progresión se detiene gradualmente. Si hay un anillo de hierro ancho y tenue, se convierte en un anillo más delgado y discreto. La tasa de progresión es variable. La gravedad en el momento en que se detiene la progresión puede variar desde un astigmatismo irregular muy leve hasta un adelgazamiento severo, protuberancias y cicatrices que requieren queratoplastia.

Enfermedades asociadas

Se ha escrito mucho la relación el QC con la enfermedad atópica. Un estudio escocés encontró una relación de asma del 23 %, eczema del 14 % y fiebre del heno del 30 % en 200 pacientes. El estudio Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) de más de 1200 pacientes encontró que la incidencia de enfermedad atópica era del 53%.

La evaluación minuciosa del paciente con QC debe incluir un historial completo de enfermedad atópica. Se pueden hacer derivaciones apropiadas si se revela recientemente una enfermedad atópica significativa. La enfermedad alérgica del párpado y la conjuntiva afecta negativamente la tolerancia a las lentes de contacto. Como resultado, la intervención quirúrgica puede ser necesaria antes en el curso de la enfermedad. La catarata, ya sea relacionada con la atopia o con el uso de medicamentos con esteroides, puede complicar el manejo del paciente con QC atópico.

Se informa una asociación entre el síndrome de Down y el QC con una incidencia entre el 5,5 y el 15%. El QC también ocurre con mayor frecuencia entre las personas con retraso del desarrollo sin síndrome de Down, y la incidencia de enfermedad unilateral puede ser mayor en este grupo. Dos explicaciones para esta asociación con el QC son que las anomalías genéticas subyacen a los cambios estructurales o bioquímicos que dan como resultado el fenotipo bien reconocido o que el frotamiento de los ojos por sí solo causa la afección. La hidropesía corneal ocurre con mayor frecuencia en pacientes con síndrome de Down u otras formas de deterioro intelectual y esto puede deberse a la estimulación oculodigital habitual.

Se sabe que el QC ocurre en pacientes con trastornos no inflamatorios del tejido conectivo. Los más notables entre estos son el síndrome de Ehlers-Danlos y la osteogénesis imperfecta. Se ha confirmado la hiperlaxitud articular en el QC, especialmente en las articulaciones metacarpo falángicas y de la muñeca.

Se ha encontrado una mayor prevalencia (38% a 58%) de prolapso de la válvula mitral en pacientes con QC. La prevalencia parece aumentar con la gravedad de la enfermedad corneal. Una mayor proporción de pacientes con QC padecen apnea del sueño o tienen un alto riesgo. En un estudio que comparó el QC, la prevalencia de diabetes en pacientes con QC fue significativamente menor. El análisis demostró un fuerte efecto protector de la diabetes. Este efecto solo se observó en la diabetes tipo 2.

Los pacientes con queratocono exhiben rasgos de personalidad característicos, se han detectado ciertas tendencias los pacientes con QC y otras enfermedades oculares crónicas son menos conformistas y más pasivo-agresivos, paranoicos e hipomaníacos que los individuos de control normales.

El QC puede aparecer en presencia de patología ocular aislada. Un ejemplo clásico es la retinitis pigmentosa. La degeneración tapetoretiniana infantil (amaurosis congénita de Leber) a menudo se complica con QC y cataratas. Se estudió un gran grupo de pacientes con QC y se encontraron un 2,6 % (6/233) con anomalías en el electroretinograma y un 3,9 % (9/233) con una respuesta evocada visual anómala, lo que confirma la presencia de degeneración tapetoretinal difusa o central.

La córnea cónica también se ha informado con ROP, distrofia progresiva de los conos, aniridia, iridosquisis y atrofia esencial del iris. Además, se han descrito asociaciones entre

QC y distrofia de Fuchs, distrofia polimorfa posterior y distrofias granulares y reticulares. Finalmente, la relación entre la conjuntivitis primaveral y el QC ha sido reportada.

Etiología

Las diversas asociaciones con enfermedades sistémicas y oculares han llevado al desarrollo de muchas teorías sobre la etiología del QC. Sin embargo, la causa de este trastorno corneal sigue siendo un enigma. El QC puede representar un fenotipo general, cuya causa puede variar según el entorno clínico, por ejemplo, uso prolongado de lentes de contacto, atopia o gemelos idénticos con córnea cónica. Varios informes han implicado que el frotarse los ojos es un factor etiológico importante en el desarrollo.

El microtrauma asociado con el frotamiento de los ojos puede ser el vínculo etiológico entre la córnea cónica y las enfermedades sistémicas y oculares asociadas. La picazón, la irritación ocular y el frotamiento de los ojos son características comunes de la queratoconjuntivitis primaveral y la enfermedad atópica. El frotamiento vigoroso de los ojos se ha observado con frecuencia en pacientes con síndrome de Down y puede explicar la alta incidencia de hidropesía corneal asociada. Finalmente, el frotamiento de los ojos se ve comúnmente en pacientes con problemas de visión con degeneración tapetoretiniana de Leber y ROP.

El uso de lentes de contacto es otra forma de microtraumatismo corneal que parece estar asociado. Los estudios retrospectivos han encontrado antecedentes de uso de lentes de contacto antes del diagnóstico de queratocono en el 17,5% al 26,5% de los casos. Los usuarios de lentes de contacto a largo plazo son mayores y tienden a tener conos centrales y una curvatura corneal más plana que los pacientes con QC sin antecedentes de uso de lentes de contacto antes del diagnóstico.

Bioquímica

La cantidad total de proteína disminuye en el QC. Teóricamente, una regulación positiva de las enzimas degradativas y la regulación negativa de los inhibidores de proteínasa podrían resultar en una degradación de la matriz extracelular del estroma. Se ha demostrado que el nivel de enzimas lisosomales degradantes, como la esterasa ácida y la fosfatasa ácida, las catepsinas B y G y algunas metaloproteinasas de la matriz, está elevado en las córneas QC. Estos hallazgos están predominantemente presentes en el epitelio corneal del QC.

Si un desequilibrio enzimático dentro del epitelio solo causara QC, se podría esperar una tasa de recurrencia significativa después de un injerto de córnea después de reemplazarlo con epitelio huésped. De hecho, la tasa de recurrencia después de la queratoplastia penetrante es baja. Se debe suponer que la patogenia del QC es más compleja de lo que sugiere la teoría anterior.

Se ha descubierto que los queratocitos de las córneas con QC tienen cuatro veces los sitios de unión de la interleucina-1, en comparación con las córneas sin QC. Esto puede resultar en un aumento de la sensibilidad de los queratocitos en pacientes con QC a los efectos de la interleucina-1. Se ha demostrado que la interleucina-1 induce la apoptosis o la muerte celular controlada de los queratocitos del estroma *in vitro*. Se ha encontrado apoptosis en los queratocitos estromales de las córneas QC, pero no en controles normales.

Herencia

La evidencia más convincente de un origen genético en algunas formas de QC es el grado de concordancia entre gemelos monocigóticos. Una hipótesis de "dos golpes", es decir, predisposición genética más agresión ambiental, como frotarse los ojos, es una de las principales teorías sobre el desarrollo del queratocono. Se ha estimado que la frecuencia de herencia es del 6%. La topografía corneal se ha utilizado para examinar a los familiares de pacientes con QC. Se descubrieron anomalías del contorno de la córnea en algunos parientes clínicamente no afectados. Se desconoce si estos pacientes progresarían a una enfermedad clínicamente significativa. Esta evidencia ha apoyado un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta.

Se están utilizando técnicas de genética molecular para estudiar genes candidatos para proteínas que pueden estar implicadas en el desarrollo del QC. Por ejemplo, cambios genéticos en la vía del colágeno, el sistema de interleucina-1, proteasas e inhibidores de proteasa. Recientemente, se ha utilizado el análisis de ligamiento para mapear loci genéticos susceptibles. Hasta la fecha, se han asignado a la enfermedad 17 loci genómicos distintos, lo que indica un alto grado de heterogeneidad genética. La mayoría de estos loci se aislaron en grandes árboles genealógicos de QC.

Estudios han evaluado la asociación de variantes en VSX1 y QC. Aunque VSX1 sigue siendo el gen más estudiado, los datos sugieren que las variaciones en VSX1 representan solo el 2-3% del QC. También se han empleado estudios de asociación del genoma completo (GWAS) para aislar varios genes en el QC.

El QC se ha encontrado en asociación con anomalías cromosómicas distintas del síndrome de Down. Se ha asociado con una translocación del cromosoma 7,11 y con una anomalía del anillo del cromosoma 13. Utilizando la evaluación clínica y tres índices queratográficos, se encontraron que la prevalencia de QC en familiares de primer grado es del 3,34%, que es hasta 68 veces mayor que la encontrada en la población general. Parece razonable decirles a los padres que la posibilidad de que un pariente de primer grado tenga síntomas de la enfermedad, aunque es significativamente mayor que la población general, sigue siendo inferior a 1 en 20.

La apariencia fenotípica reconocida como QC puede ser el resultado de múltiples genotipos. Las poblaciones de estudio de QC que tienen enfermedades oculares o sistémicas asociadas en común o características topográficas en común pueden tener más probabilidades de compartir un genotipo común. Si bien puede ser que el desarrollo de algunas formas de queratocono esté bajo control genético directo, también es posible que la influencia genética sea más sutil y requiera los efectos de los estímulos ambientales para producir el fenotipo característico del QC.

Patología

Cada capa y tejido de la córnea puede estar involucrado en el proceso patológico. Se ha encontrado adelgazamiento del epitelio central con frecuencia variable. La microscopía especular del epitelio corneal ha revelado agrandamiento de las células superficiales y prominencia de células alargadas, específicamente sobre el vértice del cono. La degeneración temprana de las células epiteliales basales puede ser seguida por la ruptura de la membrana basal epitelial. Las roturas en la capa epitelial pueden estar asociadas con el crecimiento posterior del epitelio en la capa de Bowman y el crecimiento anterior del colágeno en el epitelio, formando interrupciones en forma de Z al nivel de la capa de Bowman. Estas áreas en forma de Z son típicas del QC. La fragmentación de la capa de Bowman vista con microscopía electrónica de barrido se ha descrito como específica del QC y posiblemente como un cambio temprano que conduce a la enfermedad.

Un sello distintivo del QC es el anillo de Fleischer que se encuentra en la base del cono. El anillo de hierro marrón puede verse histopatológicamente. La microscopía óptica y electrónica revela que las partículas de ferritina se acumulan dentro y entre las células epiteliales, particularmente en el epitelio basal.

Se correlaciona los espacios claros anteriores detectados clínicamente dentro del estroma adelgazado del cono con interrupciones de la capa de Bowman. Se postula que estas roturas en la capa de Bowman pueden llenarse de tejido cicatricial. La consolidación de estas finas cicatrices puede dar lugar a opacidades reticulares ramificadas que se observan en este nivel. Se encontró que las roturas en la capa de Bowman ocurren con mayor frecuencia en los conos ovalados y caídos en comparación con los conos redondos.

La cicatrización de la capa de Bowman y el estroma anterior es común y se correlaciona histopatológicamente con fragmentación de colágeno, fibrilación y actividad fibroblástica. Se ha sugerido que las laminillas de colágeno se liberan de sus uniones interlaminares o de sus uniones a la capa de Bowman y quedan libres para deslizarse. Esto da como resultado un adelgazamiento sin colagenólisis. El perfil de resistencia interlaminar en la córnea normal es significativamente más débil en la parte inferior y central. La alteración significativa de la

disposición ortogonal normal de las fibrillas de colágeno que se encuentran en el QC puede estar relacionada con esta inestabilidad biomecánica del tejido estromal. La ubicación más común del vértice del cono, en la córnea central o inferior, puede estar relacionada con esta debilidad corneal inherente. Esto también puede explicar la asociación de frotarse los ojos con el QC.

El pleomorfismo de células endoteliales y el polimegatismo ocurren en el QC. El grado de polimegatismo no difiere significativamente de los controles normales con un historial similar de lentes de contacto, lo que sugiere que estos cambios pueden estar relacionados con el uso de lentes de contacto a largo plazo más que con el QC. Los patrones de daño endotelial varían desde la membranólisis de células aisladas hasta el desnudez de la membrana de Descemet. Se produce más daño en la base del cono que en el vértice y se correlaciona con la gravedad y duración de la enfermedad.

Diagnóstico

Depende primero de la sospecha de la afección y luego de una evaluación cuidadosa empleando diversas herramientas de diagnóstico e imágenes disponibles, que incluyen biomicroscopía, queratometría, queratoscopía, topografía corneal y OCT del segmento anterior con análisis de elevación y espesor.

Por lo general, un paciente afectado en su adolescencia o veinte años busca una consulta por síntomas de visión borrosa y/o distorsión progresiva. La fotofobia, el deslumbramiento, la diplopía monocular y la irritación ocular también son síntomas de presentación. Al principio del curso de la enfermedad, la agudeza visual (AV) puede ser normal incluso en pacientes sintomáticos. Sin embargo, la medición de la sensibilidad al contraste puede descubrir la disfunción visual antes de que se pueda medir la pérdida de AV de Snellen. El astigmatismo miópico irregular alto con un reflejo de tijera en la retinoscopía es común en el QC establecido. En el QC avanzado, la protrusión de la córnea provoca la angulación del párpado inferior al mirar hacia abajo. Este hallazgo inespecífico se ha denominado signo de Munson. Por lo general, el diagnóstico de la enfermedad se realiza mucho antes de que se manifieste el signo de Munson.

El examen con Lámpara de hendidura revela hallazgos característicos. Se observa una protuberancia ectásica de la córnea ubicada excéntricamente. Si bien el vértice suele ser inferior a una línea horizontal imaginaria trazada a través del eje pupilar, puede ubicarse en la córnea central. También puede ocurrir QC superior. Los mapas de poder de la superficie anterior demuestran que la inclinación inferior en el QC se asocia con un aplastamiento superior.

Se observa adelgazamiento de la córnea de la mitad a la quinta parte del grosor normal en el vértice de la protuberancia. Se han descrito dos tipos de conos. El cono redondo o con forma de pezón tiene un diámetro más pequeño, mientras que el cono ovalado o hundido más grande puede extenderse hasta el limbo y es más probable que esté asociado con problemas de ajuste de lentes de contacto. El mapeo de la córnea ha caracterizado aún más a estos dos grupos.

El QC se encuentra en el diagnóstico diferencial de los nervios corneales prominentes y, cuando se observa, suele ser leve y localizado. Las estrías de Vogt aparecen en el estroma posterior justo por delante de la membrana de Descemet. Cuando la presión intraocular se eleva transitoriamente, al aplicar presión externa al globo, los pliegues desaparecen. Estas finas estrías paralelas descritas deben distinguirse de las cicatrices lineales superficiales que se observan en el vértice de la córnea. Estos resultan de rupturas en la capa de Bowman. Se han identificado sutiles espacios claros anteriores en la LH en el 38% de casos de QC consecutivos.

El estudio CLEK ha descubierto que la cicatrización corneal en el QC se asocia con una reducción de la AV de alto y bajo contraste y un aumento de los síntomas de deslumbramiento. Los factores que predicen la cicatrización corneal incluyen una curvatura corneal $>52D$, uso de lentes de contacto, tinción corneal y edad <20 años. Las cicatrices tenían más de tres veces más probabilidades de aparecer en asociación con lentes de contacto de ajuste plano. Hasta la fecha, no existen estudios controlados sobre el efecto del aclaramiento apical versus lentes de ajuste más plano sobre la cicatrización corneal. Ajustar el ajuste de las lentes de contacto puede reducir la incidencia de cicatrices en la córnea. Sin embargo, las

córneas más empinadas tienen más probabilidades de cicatrizar incluso sin el uso de lentes de contacto.

En casos más avanzados, se pueden ver opacidades más profundas en el vértice del cono como resultado de rupturas en la membrana de Descemet. El QC agudo o hidropesía corneal se debe a la imbibición estromal del humor acuoso a través de estas roturas. El edema puede persistir durante semanas o meses, disminuyendo gradualmente. Finalmente, es reemplazado por tejido cicatricial, que en algunos casos, puede resultar en un aplanamiento del contorno cónico.

Se han descrito pseudoquistes corneales o hendiduras intraestromales en asociación con hidropesía en el queratocono. Pueden ocurrir hendiduras únicas o múltiples, y es posible la afectación bilateral. Las hendiduras generalmente se cierran dentro de los 6 meses, pero la neovascularización del estroma es común y puede afectar la supervivencia futura del injerto. La presencia de grandes hendiduras intraestromales puede explicar cómo puede ocurrir una perforación corneal después de un traumatismo menor en casos de QC con hidropesía.

El anillo de Fleischer es una línea anular parcial o completa que se ve comúnmente en la base del cono. Cuando se identifica, proporciona un punto de referencia para el borde periférico del cono. A medida que avanza la ectasia, el anillo tiende a volverse más densamente pigmentado y más estrecho, y puede rodear completamente el cono en su base. La iluminación azul cobalto en el haz de hendidura más amplio posible se puede utilizar en los primeros casos para mejorar la visibilidad de un anillo de hierro sutil.

El queratómetro es una herramienta invaluable y ampliamente disponible para medir la curvatura corneal. La incapacidad para superponer los anillos queratométricos centrales sugiere astigmatismo corneal irregular, un sello distintivo del QC. No existe un valor queratométrico más allá del cual el diagnóstico de QC sea definitivo. Hay pacientes con córneas empinadas y errores astigmáticos elevados que no tienen queratocono y, a la inversa, pacientes con QC que tienen un contorno corneal central normal o relativamente plano. El empinamiento corneal inferior también es un signo temprano de QC. Al realizar una queratometría central, seguida de una queratometría con el paciente mirando hacia arriba, se puede identificar y documentar la inclinación de la córnea inferior.

La queratoscopía o la videoqueratografía, basadas en el disco de Plácido, pueden proporcionar información cualitativa sobre el contorno de la superficie anterior. En el QC temprano, un área focal de curvatura corneal aumentada aparece como un área aislada de distorsión y espaciado de anillos más pequeños. A medida que avanza la afección, el espaciado de los anillos disminuye en general y se vuelve cada vez más irregular.

El queratocono es una enfermedad degenerativa de la córnea que se caracteriza por un adelgazamiento y deformación progresiva de la misma. Se produce debido a una alteración en la composición y organización del colágeno corneal, lo que resulta en una debilidad y adelgazamiento de la córnea. Se ha descrito como una anomalía ectásica de la córnea en la que la forma normal es reemplazada por una córnea cónica o abombada.

Los síntomas del queratocono incluyen visión borrosa, distorsión de la imagen, astigmatismo irregular y fotofobia. El diagnóstico se realiza mediante examen clínico y pruebas objetivas de la córnea, como la topografía corneal y la tomografía de coherencia óptica (OCT). El tratamiento del queratocono depende de la gravedad de la enfermedad y puede incluir lentes de contacto, terapias médicas y quirúrgicas.

En casos leves a moderados, los lentes de contacto rígidos pueden proporcionar una mejor agudeza visual y ayudar a estabilizar la córnea. Las terapias médicas incluyen el uso de colirios como la riboflavina y la vitamina B2, que se utilizan en el procedimiento de Crosslinking corneal. Este procedimiento fortalece la córnea y puede detener la progresión del queratocono.

En casos avanzados, la cirugía de trasplante de córnea puede ser necesaria para restaurar la agudeza visual y corregir la deformidad corneal. Es importante destacar que el tratamiento temprano del queratocono es fundamental para prevenir su progresión y evitar la necesidad de cirugía.

Tipos de tratamiento

El tratamiento del queratocono depende de la gravedad de la enfermedad y puede incluir lentes de contacto, terapias médicas y quirúrgicas. En casos leves a moderados, los lentes de contacto rígidos pueden proporcionar una mejor agudeza visual y ayudar a estabilizar la córnea. Los lentes de contacto blandos y las lentes esclerales también se pueden utilizar en algunos casos.

Las terapias médicas incluyen el uso de colirios como la riboflavina y la vitamina B2, que se utilizan en el procedimiento de Crosslinking corneal. Este procedimiento fortalece la córnea y puede detener la progresión del queratocono. El crosslinking se realiza mediante la aplicación de riboflavina en la córnea y la exposición a luz ultravioleta para inducir la formación de enlaces covalentes entre las fibras de colágeno corneal.

En casos avanzados, la cirugía de trasplante de córnea puede ser necesaria para restaurar la agudeza visual y corregir la deformidad corneal. La queratoplastia penetrante y la queratoplastia lamelar anterior son técnicas quirúrgicas que se utilizan para reemplazar la córnea afectada por una córnea donante. Es importante destacar que el tratamiento temprano del queratocono es fundamental para prevenir su progresión y evitar la necesidad de cirugía.

Crosslinking

El crosslinking corneal es un procedimiento utilizado en el tratamiento del queratocono y otras patologías corneales. Consiste en la aplicación de riboflavina y la exposición a luz ultravioleta para inducir la formación de enlaces covalentes entre las fibras de colágeno corneal, lo que fortalece y estabiliza la córnea.

En la última década, uno de los procedimientos propuestos más novedosos para detener el debilitamiento de la córnea en el queratocono ha sido el entrecruzamiento y el fortalecimiento de las fibras de colágeno corneano o crosslinking con riboflavina y luz ultravioleta (CXL), método por el cual se logra el reforzamiento estructural de la córnea mediante estimulación y aumento de las fibras de colágeno estromal. El crosslinking fue propuesto como opción terapéutica desde hace diez años por el Dr. Theo Seiler en la Universidad de Desdren, Alemania, en donde con el tratamiento se aprovechan las características biomecánicas y bioelásticas de la córnea en usos terapéuticos como en la detención del queratocono, la ectasia iatrogénica post lasik y la degeneración marginal pelúcida. Asimismo, el crosslinking es aplicado en la recuperación terapéutica de la queratopatía bullosa sintomática, la disminución del edema corneano por falla endotelial y recientemente ha sido estudiado su eficacia in vitro como antimicótico al ser combinado con amfotericina B.

Los principales efectos de la reticulación se localizan en los 300µm anteriores del estroma. Se ha demostrado que el efecto biomecánico en las córneas humanas es un aumento del 328,9% en la rigidez corneal. Morfológicamente, la formación de enlaces cruzados aumenta el espaciado intermolecular a medida que se separan las cadenas polipeptídicas de colágeno. La mejora en la AV después de CXL es el resultado de la disminución tanto de la curvatura corneal como del astigmatismo. Los cambios topográficos inducidos tienen el potencial de mejorar el ajuste de las lentes de contacto. El CXL parece ser más beneficioso para los pacientes con QC progresivo leve. Es menos eficaz en pacientes con QC avanzado y puede ser menos eficaz en pacientes con ectasia después de la cirugía LASIK.

Riboflavina

Dentro de los medicamentos que se utilizan durante el procedimiento se encuentra la riboflavina (C₁₇H₂₀N₄O₆) como sustancia foto activadora, la cual se caracteriza por ser una vitamina hidrosoluble e hidrofílica de coloración naranja amarillenta, fluorescente con la luz azul cobalto y foto reactiva con iluminación de luz tipo LED (Light-Emitting Diode) a un pico de absorción máximo

de 370 nm, por lo que le permite liberar radicales libres al ser foto estimulada con UVA (365 a 370 nm) y fomentar la formación de nuevas uniones de las fibras de colágeno estromal. A nivel biológico, en el crosslinking la riboflavina es un foto activador eficiente con una sensibilidad característica a la radiación UV, ya que al absorber la luz alcanza un estado de excitación triple que le permite interactuar con el oxígeno molecular, generando oxígeno atómico (mecanismo de tipo II) o interactuar directamente sobre un sustrato formado y la fotooxidación de este, con la consiguiente generación de radicales intermedios (mecanismo de tipo I), formando especies reactivas del oxígeno como el anión superóxido, el hidroxilo radical y el peróxido de hidrógeno. Para el crosslinking la riboflavina al 0,1% está preparada junto con el dextrán al 20% (H (C₆H₁₀O₅) x OH), el cual se caracteriza por ser un polisacárido ramificado, constituido por muchas cadenas de glucosa unidas en cadenas de longitud variable, y es usado en medicina como antiplaquetario, reductor de la viscosidad de la sangre y en la realización de estudios o pruebas bioquímicos de los laboratorios por ser considerado un potente agente osmótico. En el crosslinking su función principal es la estabilización osmolar y el mantenimiento del espesor de la córnea durante el procedimiento, puesto que evita la hidratación estromal que es verificada con la paquimetría corneana con una medida no menor a 400 µm, pero si es mayor a este valor el dextrán no se debe usar y solo participa la aplicación de la riboflavina para rehidratar la córnea y aumentar el espesor hasta lograr el valor mínimo de 400 µm.

Radiación Ultravioleta UVA

La activación de la riboflavina al 0,1% + dextrán al 20% se da por exposición a radiación UVA (3 mW/cm² o 5,4 mJ/cm²), en la cual se ha estudiado el efecto de esta última sobre el ojo, por lo que in vitro se ha demostrado que este tipo de luz se absorbe en las córneas intactas aproximadamente en un 30% y en el cristalino en un 50% (Spoerl, Huhle y Seiler, 1998), lo que significaría que en córneas que han sido preparadas para crosslinking con riboflavina, la UVA se absorbe en un 95% al exponerse a un nivel de radiación de 3mW/cm², que sería exponer veinte veces menos a la radiación el endotelio, con un remanente de exposición de 0,15 mW/cm², que es una medida por debajo del umbral de citotoxicidad calculado en 0,36 mW/cm² para esta capa.

Mecanismo de acción

El principio básico del crosslinking es el uso de la combinación de una sustancia fotosensitiva (riboflavina al 0,1% con o sin dextrán al 20%) y su estimulación por rayos de luz ultravioleta tipo A (UVA), lo que produce una fotopolimerización del estroma corneano, gracias a la fotooxidación y liberación de O₂ y radicales libres, que generan la formación de nuevos enlaces covalentes dentro de las fibras de colágeno, permitiendo el efecto de entrecruzamiento o crosslinking corneal. Se maneja la hipótesis de la lisina como responsable del efecto, pero aún no se determinan los pasos precisos, debido a que no ha sido posible regresar al estado previo de formación de los nuevos enlaces del colágeno; sin embargo, se ha comprobado que el crosslinking genera varios efectos a nivel corneano, como el incremento en la rigidez del estroma, la histéresis y el factor de rigidez corneal. También se han observado cambios en la conducta biomecánica y bioelástica del tejido, como el engrosamiento de las fibras de colágeno del estroma corneano, la estabilidad del queratocono y diferentes cambios visuales, refractivos, topográficos y aberro métricos en el paciente.

Técnica quirúrgica

EPI OFF

Para realizar este procedimiento, existe una técnica estándar o convencional que se ejecuta en sala de cirugía y consta de varios pasos: inicialmente previa limpieza y asepsia del área ocular y periocular del ojo a tratar, se coloca un blefarostato y se procede a la aplicación de dos o tres gotas de anestesia local tópica (clorhidrato de tetracaína al 0.5%). Luego de esto, se procede a desepitelizar la córnea químicamente, se aplica alcohol al 35% durante 20 segundos en la córnea utilizando un anillo, y luego mecánicamente con la espátula de kimura, en un diámetro de 9mm y a 50 o 60 micras de profundidad, con el objetivo de permitir el paso y la penetración estromal de la combinación de riboflavina al 0,1% con salino y HPMC* (Vibex Rapid) como medicamento foto activador. Esta combinación se aplica con una frecuencia de dos gotas cada minuto por diez

minutos. Seguidamente se coloca la lámpara especial LED a la distancia estipulada según el equipo a usar, para empezar a irradiar con UVA (30 mW/cm²) el estroma corneano en un área de tratamiento de 8 mm, con una duración de 4 minutos de luz continua. La energía total utilizada es de 7.2 J/cm². Posteriormente, se retira la lámpara y se aplica un abundante lavado con solución salina balanceada, instilando luego un antibiótico (ciprofloxacina al 0,3%). Por último, se finaliza colocando un lente de contacto blando con un fin terapéutico y protector del área desepitelizada, el cual es removido entre seis a ocho días después, logrando una reepitelización entre uno a tres días.

EPI ON

Para realizar este procedimiento, existe una técnica que se utiliza en córneas más delgadas de 350 micras, en donde se respetan las 50 micras del epitelio anterior de la córnea. Esta técnica se ejecuta en sala de cirugía y consta de varios pasos: inicialmente previa limpieza y asepsia del área ocular y periocular del ojo a tratar, se coloca un blefaróstat y se procede a la aplicación de dos o tres gotas de anestesia local tópica (clorhidrato de tetracaína al 0.5%). Es importante destacar que se preserva el epitelio anterior y no se quita. Seguidamente, se procede inmediatamente a colocar riboflavina al 0.25% con HPMC, BAC, Tris (ParaCel Part One) por 4 minutos y luego con Riboflavina 0.22% con salino isotónico (ParaCel Part Two) por 6 minutos. Luego, se coloca la lámpara especial LED a la distancia estipulada según el equipo a usar, para empezar a irradiar con UVA (45 mW/cm²) el estroma corneano en un área de tratamiento de 8 mm, con una duración de 5 minutos y 20 segundos de luz pulsada. La energía total utilizada es de 7.2 J/cm². Posteriormente, se retira la lámpara y se aplica un abundante lavado con solución salina balanceada, instilando luego un antibiótico (ciprofloxacina al 0,3%). Se finaliza colocando un lente de contacto blando con un fin terapéutico y protector del área desepitelizada, el cual es removido entre seis a ocho días después lográndose una reepitelización entre uno a tres días.

Complicaciones

El crosslinking es un procedimiento seguro, pero pueden ocurrir complicaciones, como dolor, enrojecimiento, visión borrosa y sensación de cuerpo extraño. Estas complicaciones suelen ser temporales y desaparecen en unos pocos días.

En casos raros, pueden ocurrir complicaciones graves, como infección y ulceración corneal. Es importante seguir las instrucciones postoperatorias cuidadosamente y comunicarse con el médico si se experimenta dolor o cambios en la visión después del procedimiento.

A pesar de que el crosslinking se considera un tratamiento seguro, se han reportado varias complicaciones asociadas con este procedimiento. Un estudio con un año de seguimiento encontró que aproximadamente el 2,9% de los ojos tratados perdió dos o más líneas de visión, el 7,6% continuó experimentando la progresión de la ectasia corneal a pesar del tratamiento, el 7,6% presentó infiltrados estériles en la córnea, y el 2,8% desarrolló cicatrices centrales estromales. Además, se ha observado una disminución de células calciformes en la conjuntiva superior de los ojos tratados.

En estudios in vitro, se ha demostrado que las irradiaciones de 0,5 mW/cm² pueden afectar las córneas humanas hasta una profundidad de trescientas micras, lo que se relaciona con una falta de homogeneidad en la radiación. Esto podría resultar en daño al endotelio corneal. Además, se ha informado de apoptosis de los núcleos de los queratocitos en el estroma corneal anterior y medio, así como alteraciones del colágeno en los meses posteriores al tratamiento con crosslinking.

El haze corneano, una opacidad en el estroma superficial de la córnea, se ha asociado con la apoptosis de los queratocitos y la falta de reparación del colágeno. Este efecto puede disminuir con el tiempo, pero se ha relacionado con factores de riesgo en la selección del paciente, como la curvatura y el grosor corneal. En pacientes con queratocono avanzado, existe un mayor riesgo de complicaciones si el espesor corneal es bajo y la curvatura corneal es alta. Se han reportado casos de queratitis herpética, queratitis lamelar difusa, infiltrados corneales estériles difusos y queratitis polimicrobial posterior al crosslinking.

Es importante considerar que las complicaciones infecciosas pueden relacionarse con la exposición del estroma durante el período de reepitelización, que se produce después de la eliminación del epitelio. El dolor y las molestias en las primeras 24 a 72 horas son significativos para el paciente.

Para mejorar la eficacia y la seguridad del crosslinking, se han propuesto enfoques alternativos, como el uso de modificaciones farmacológicas para permitir el paso de la riboflavina a través del epitelio corneal, lo que podría reducir el riesgo y las molestias asociadas al procedimiento.

En resumen, el crosslinking es un tratamiento efectivo pero no está exento de complicaciones, y se están investigando enfoques para minimizar los riesgos y mejorar la experiencia del paciente.

Ventajas y Desventajas

Dentro de las ventajas del crosslinking, podemos encontrar que es una técnica efectiva para detener la progresión del queratocono y otras patologías corneales. Es una técnica no invasiva y se realiza en un entorno ambulatorio, lo que reduce el riesgo de complicaciones y acelera la recuperación. El crosslinking también evita la necesidad de cirugía de trasplante de córnea en muchos casos, lo que puede ser costoso y prolongar el tiempo de recuperación.

Por otro lado, una de las grandes desventajas es que el crosslinking no corrige la deformidad corneal causada por el queratocono, por lo que puede ser necesario utilizar lentes de contacto u otros tratamientos para mejorar la agudeza visual. El procedimiento también puede ser doloroso y puede requerir analgésicos para el control del dolor.

En resumen, el crosslinking corneal es una técnica efectiva y segura para el tratamiento del queratocono y otras patologías corneales. Es una técnica no invasiva que puede detener la progresión de la enfermedad y evitar la necesidad de cirugía de trasplante de córnea. Sin embargo, como con cualquier procedimiento médico, existen complicaciones potenciales que deben ser consideradas antes de realizar el procedimiento.

OBJETIVOS

General:

- Evaluar el impacto del procedimiento de crosslinking corneal en la agudeza visual de pacientes con queratocono.

Específicos:

1. Evaluar el perfil de seguridad y eficacia de crosslinking epi-on y epi-off.
2. Evaluar el cambio de agudeza visual a 6 meses post crosslinking epi-off y epi-on.
3. Caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes con diagnóstico de queratocono sometidos al procedimiento de crosslinking.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio

Estudio retrospectivo.

2. Población

Pacientes con queratocono sin ninguna otra anomalía ocular, tratados con crosslinking epi off o epi on, en el Instituto Panamericano Contra la Ceguera.

3. Muestra

Pacientes que fueron tratados con crosslinking epi off o epi on, con queratocono, tratados del 1 de Octubre de 2021 al 1 de Octubre de 2022.

4. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión:

CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA CROSSLINKING:

- Diagnóstico de queratocono progresivo o con alto riesgo de progresión diagnosticado por anamnesis y hallazgos en el examen clínico (optométrico, oftalmológico y topográfico).
 - Crosslinking epi off
 - Córneas con grosores mayores que 450 micras
 - Crosslinking epi on
 - Córneas con grosores inferiores a 450 micras

Exclusión

- Paciente sin cirugía ocular o corneal previa.
- Cicatriz u opacidad corneal.
- Enfermedad inmunológica o metabólica sistémica.

5. Recolección de datos

Para poder realizar este estudio la información necesaria se tomó directamente de los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de queratocono, tratados con crosslinking epi off o epi on. La boleta de recolección de datos que se utilizará en este estudio se encuentra en anexos.

6. Variables Estudiadas

En el presente estudio las variables a estudiar son: sexo, edad, agudeza visual inicial, agudeza visual después de tratamiento, agudeza visual a los 6 meses posterior a tratamiento. Adicionalmente, se incluyeron variables tales como K1 (como la representación de la curvatura menos empinada de la córnea en dioptrías), K2 (como la representación la curvatura más empinada de la córnea en dioptrías), paquimetría (espesor más delgado en micrómetros), ACR (radio de curvatura anterior en la zona de 3 mm. Curvatura promedio en la zona de 3.00 mm centrada en la ubicación más delgada de la córnea), PRC (radio de curvatura posterior en la zona de 3.0 mm. Curvatura promedio en la zona de 3.00 mm centrada en la ubicación más delgada de la córnea) y agudeza visual mejor corregida (Av. MC).

7. Alcances y Limitaciones

- Alcances

En Guatemala no existen datos que demuestren los análisis resultados de agudeza visual del paciente, después del tratamiento de Crosslinking EPI On o EPI Off, a pesar de ser de los principales tratamientos de Queratocono. De esta manera, este estudio permite conocer cómo se comporta la agudeza visual del paciente, ya que esto es uno de los principales objetivos del tratamiento, preservar la visión. También se caracterizó clínica y epidemiológicamente a los pacientes estudiados.

- Limitaciones

La investigación presenta varias limitaciones, la población bastante específica en las que se realizó no permite que se pueda generalizar los datos a toda la población guatemalteca o con un alcance mayor. Otra limitación importante es que la información fue recolectada de los expedientes, pero muchas de estas no cuentan con los requerimientos para llenar toda la información del instrumento.

8. Aspectos Éticos de la Investigación

Como la investigación se realizó mediante los expedientes de las personas a las que se le realizó el tratamiento, se respetará la confidencialidad de los datos obtenidos.

RESULTADOS

Estudio retrospectivo de revisión de casos: Se analizaron en total 24 pacientes, de los cuales 18 pertenecieron al grupo epi-off y 6 al grupo epi-on. La edad de los sujetos está entre 10 y 30 años, con una media de 19.58 años. En cuanto al género, la población estudiada se distribuyó en 18 mujeres y 6 hombres. La mayoría de los casos presentaban queratoconos subclínicos y fueron sometidos a tratamiento. Se examinaron los resultados iniciales obtenidos mediante topografía Scheimpflug para realizar esta clasificación y, posteriormente, se evaluaron posibles cambios a los 3 y 6 meses desde el inicio del estudio. Con el objetivo de determinar la progresión, se realizaron observaciones específicas sobre las mediciones de K1, K2 y el grosor corneal. Los estudios tomados como referencia son el de diagnóstico o cuando se detecta la progresión del paciente, el de los 3 meses postoperatorio y el de los 6 meses postoperatorio.

Tabla No. 1 – Caracterización de los pacientes

	Criterio	EPI ON		EPI OFF	
		No. de Pacientes	%	No. de Pacientes	%
EDAD Media: 19.58 Desv. Estándar: 4.88	10 - 15	1	4%	5	21%
	16 - 20	1	4%	5	21%
	21 - 25	3	13%	7	29%
	26 - 30	1	4%	1	4%
SEXO	Masculino	1	4%	5	21%
	Femenino	5	21%	13	54%
	Criterio	EPI ON		EPI OFF	
		No. de Pacientes	%	No. de Pacientes	%
Clasificación de Queratocono	Probable	2	4%	2	4%
	Subclínico	4	8%	32	67%
	Grado 1	2	4%	1	2%
	Grado 1 a 2	2	4%	1	2%
	Grado 2	1	2%	0	0%
	Grado 2 a 3	1	2%	0	0%
	Grado 3	0	0%	0	0%
	Grado 4	0	0%	0	0%
	Criterio	Media EPI ON		Media EPI OFF	
		OD	OS	OD	OS
Refracción	Esfera	- 1.3279	- 1.6171	- 1.8877	-0.8611
	Cilindro	- 5.7662	- 6.5625	- 2.7662	-4.5625

Tabla No. 2 – Datos de tomografía Scheimpflug encontrados en ojo derecho y ojo izquierdo en pacientes tratados con crosslinking EPI ON

Criterio	TOMOGRAFÍA SCHEIMPFLUG EN OJOS TRATADOS CON CLX EPI ON											
	ESTUDIO BASAL		3 MESES		6 MESES		ESTUDIO BASAL		3 MESES		6 MESES	
	OD	DE	OD	DE	OD	DE	OS	DE	OS	DE	OS	DE
K1	44.43	1.09	43.82	0.41	43.93	0.29	44.50	0.99	44.06	0.70	44.07	0.93
K2	47.16	2.80	46.40	2.67	46.77	4.02	48.37	5.18	48	6.33	49.47	8.60
Paquimetría	471.83	43.87	474.20	35.34	475.00	42.15	472.00	46.39	474.6	39.55	474.00	50.92
ACR	7.58	0.29	7.58	0.27	7.52	0.27	7.48	0.30	7.49	0.29	7.42	0.36
PRC	6.03	0.28	6.05	0.29	5.78	0.30	5.97	0.34	5.99	0.36	5.94	0.39
Av.MC	0.24		0.85		0.23		0.19		0.24		0.1106	

En donde:

- **K1:** Representa la curvatura menos empinada de la córnea en dioptrías.
- **K2:** Representa la curvatura más empinada de la córnea en dioptrías.
- **Paquimetría:** Espesor más delgado en μm (μm =micrómetros)
- **ACR:** Radio de curvatura anterior en la zona de 3 mm. Curvatura promedio en la zona de 3.00 mm centrada en la ubicación más delgada de la córnea.
- **PRC:** Radio de curvatura posterior en la zona de 3.0 mm. Curvatura promedio en la zona de 3.00 mm centrada en la ubicación más delgada de la córnea.
- **Av. MC:** Agudeza visual mejor corregida.

Tabla No. 3 – Datos de tomografía Scheimpflug encontrados en ojo derecho y ojo izquierdo en pacientes tratados con crosslinking EPI-OFF

Criterio	TOMOGRAFÍA SCHEIMPFLUG EN OJOS TRATADOS CON CLX EPI OFF											
	ESTUDIO BASAL		3 MESES		6 MESES		ESTUDIO BASAL		3 MESE		6 MESES	
	OD	DE	OD	DE	OD	DE	OS	DE	OS	DE	OS	DE
K1	42.97	1.68	42.74	1.79	42.91	1.74	42.63	2.02	42.41	2.08	44.07	0.93
K2	46.20	1.78	46.16	1.94	46.63	1.89	46.80	1.76	46.91	1.94	49.47	8.60
Paquimetría Corneal más fina	531.00	25.76	520.50	27.42	525.09	18.69	530.44	28.81	511.33	42.61	474.00	50.92
ACR	7.40	0.30	7.47	0.29	7.48	0.39	7.04	0.61	7.39	0.59	7.42	0.36
PRC	5.85	0.33	5.88	0.28	5.787	0.2925	5.82	0.45	5.59	0.434	5.94	0.385
Agudeza Visual con C.	0.13		0.19		0.082		0.2		0.23		0.1106	

En donde:

- **K1:** Representa la curvatura menos empinada de la córnea en dioptrías.
- **K2:** Representa la curvatura más empinada de la córnea en dioptrías.
- **Paquimetría:** Espesor más delgado en μm (μm =micrómetros)
- **ACR:** Radio de curvatura anterior en la zona de 3 mm. Curvatura promedio en la zona de 3.00 mm centrada en la ubicación más delgada de la córnea.
- **PRC:** Radio de curvatura posterior en la zona de 3.0 mm. Curvatura promedio en la zona de 3.00 mm centrada en la ubicación más delgada de la córnea.
- **Av. MC:** Agudeza visual mejor corregida.

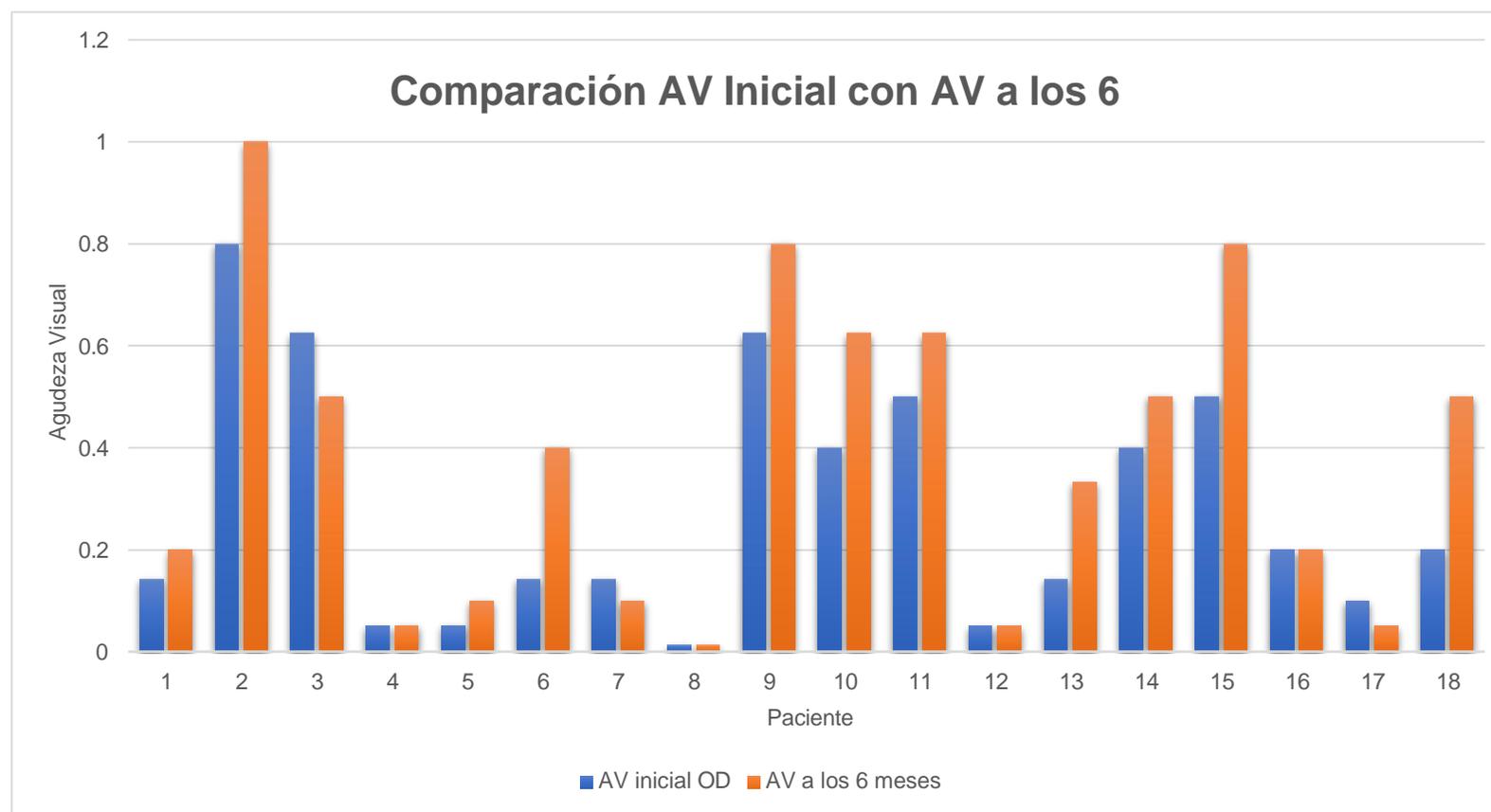
Tabla No. 4 – Comparación de criterios en complicaciones inmediatas y tardías en pacientes tratados con crosslinking EPI-ON y EPI-OFF

En el estudio retrospectivo, se examinaron detenidamente las complicaciones, dividiéndolas en dos categorías: las inmediatas, definidas como aquellas que surgieron en las primeras 24 horas tras el tratamiento; y las tardías, abarcando todas las que el paciente experimentó desde las 24 horas posteriores al tratamiento hasta el periodo de 6 meses, que marcó el límite temporal.

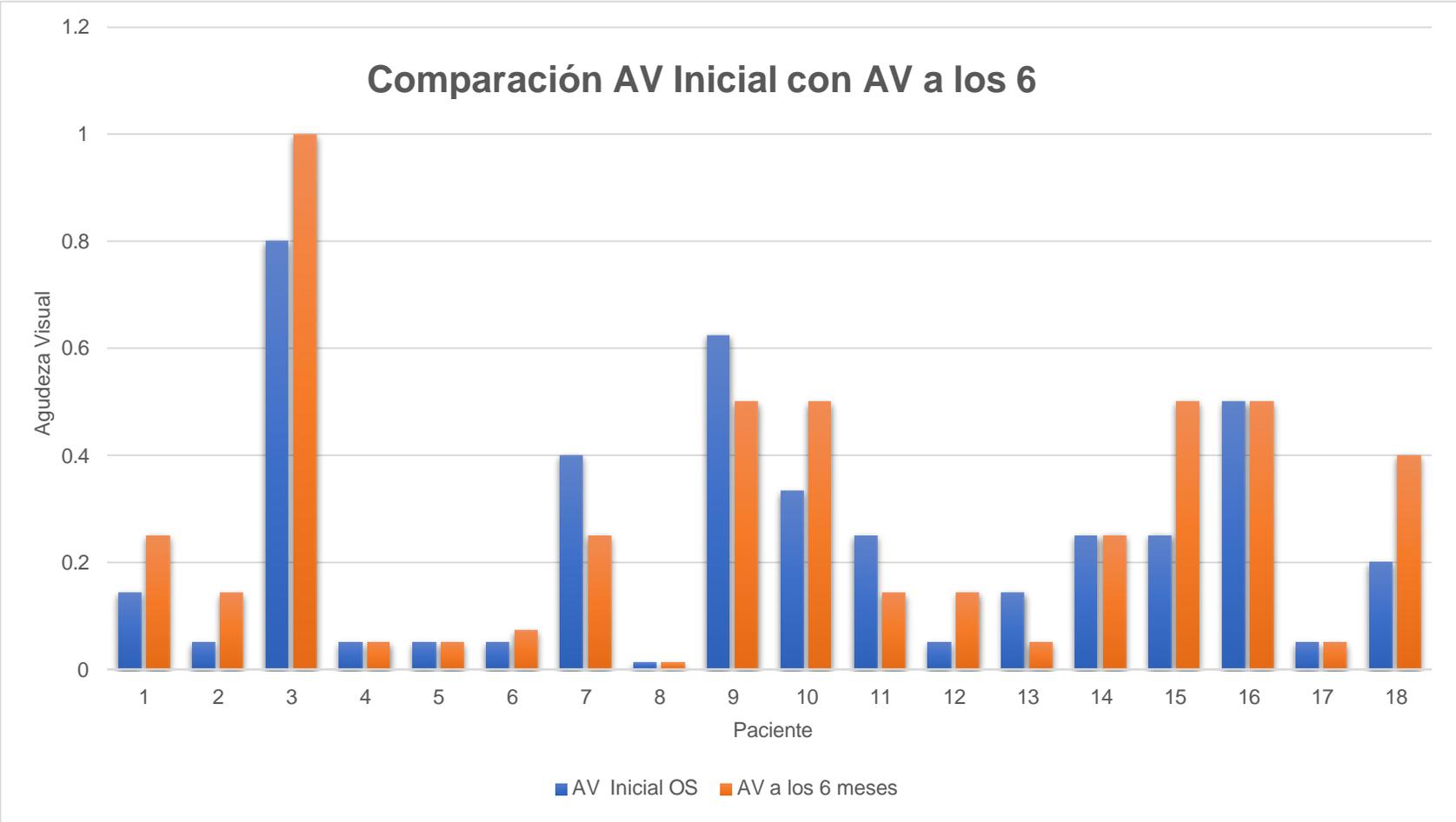
	Criterio	EPI ON		EPI OFF	
		No. de Pacientes	%	No. de Pacientes	%
COMPLICACIONES INMEDIATAS < 24 horas post operatorio	Haze G1	0	0%	3	13%
	Edema Palpebral	1	4%	1	4%
	Hiperemia Conjuntival	4	17%	5	21%
	Desepitelización	0	0%	1	4%
	Queratitis	0	0%	1	4%
	Ninguna	1	4%	7	29%
COMPLICACIONES TARDIAS > 24 Horas post operatorio	Haze G1	1	4%	2	8%
	Haze G2	0	0%	3	13%
	Infiltrados Estériles	0	0%	1	4%
	Ninguna	5	21%	12	50%

En los gráficos siguientes, se aprecia la variación en la visión del paciente tras someterse al tratamiento con crosslinking, ya sea en el grupo EPI-Off o EPI-On. Se utilizaron datos recopilados el día en que se indicó el tratamiento, la visión a los 3 meses y la visión a los 6 meses post tratamiento.

Gráfica No. 1 – Comparación de la agudeza visual inicial con visión 6 meses post operatoria de los pacientes tratados con crosslinking ojo derecho



Gráfica No. 2 – Comparación de la agudeza visual inicial con visión 6 meses post operatoria de los pacientes tratados con crosslinking ojo izquierdo



ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El objetivo del estudio contemplaba describir los resultados de los pacientes tratados con crosslinking, para evaluar el comportamiento de la agudeza visual en estos. Este estudio se realizó en el Instituto Panamericano contra la Ceguera (IPC) en Guatemala, de octubre 2021 a octubre 2022. El total de pacientes con queratocono tratados con crosslinking fue de 24 pacientes (48 ojos).

El inicio del queratocono ocurre aproximadamente durante la pubertad. La córnea comienza a adelgazarse y a sobresalir, lo que da como resultado un astigmatismo irregular y, por lo general, una curvatura pronunciada. Por lo general, durante un período de 10 a 20 años, el proceso continúa hasta que la progresión se detiene gradualmente. Sin embargo, existen circunstancias en nuestro país que permiten que varios pacientes lleguen a la edad adulta sin recibir tratamiento. En la investigación, se estudiaron todos los sujetos tratados únicamente con crosslinking, sin necesidad de otro tipo de procedimiento. En total en un año en nuestra institución, se trataron 78 pacientes. De estos, solo 24 (30%) recibieron tratamiento exclusivamente con crosslinking para prevenir la progresión en etapas tempranas. Los demás estaban asociados a algún otro tipo de intervención, ya que estaban en etapas más avanzadas. En cuanto al rango de edad de estos pacientes, oscilaba entre los 10 y los 30 años, con una media de 19 años. La mitad de ellos eran población pediátrica, es decir, menores de 21 años.

En este estudio, el sexo femenino es el más afectado en una proporción de 3:1, lo que indica que por cada 3 individuos de sexo femenino, hay 1 individuo de sexo masculino. Sin embargo, esto no concuerda con otras poblaciones en las que se ha encontrado una mayor prevalencia en hombres. Esto también puede deberse al hecho de que, por lo general, las pacientes femeninas consultan en etapas menos avanzadas de la enfermedad que los hombres, cuando ya presentan síntomas o su visión está comprometida.

Aunque hay varios factores que influyen en la decisión de realizar un crosslinking "Epi Off" o "Epi On", los principales son la edad y el grosor corneal. En este estudio, observamos que el 75% de los procedimientos se realizó "Epi On", lo que sugiere córneas más gruesas y poblaciones no tan jóvenes.

La refracción promedio en la esfera de los pacientes es de -1.4234, lo que sugiere que la mayoría presenta un defecto de miopía. En cuanto al cilindro, el promedio para toda la población es de -4.914. Resulta notable que el promedio para el crosslinking Epi-On sea de -6.56, mientras que para Epi-Off es de -

4.5625. Esto apunta a una relación entre córneas más delgadas y astigmatismos más pronunciados, indicativos de un queratocono más avanzado.

Al analizar los datos obtenidos mediante Pentacam®, se destaca que los pacientes sometidos a Crosslinking Epi-On exhibieron una K1 más elevada (44.5) y una K2 superior (48.3). En contraste, aquellos que se sometieron a Crosslinking Epi-Off presentaron una media de K1 de 42.9, con apenas una dioptría de diferencia. No obstante, la K2 en el grupo Epi-On fue de 46.8, con una diferencia de 2 dioptrías. Esta variación podría explicarse por el hecho de que la mayoría de los pacientes estudiados, reciben tratamiento en una fase de queratocono subclínico, donde los cambios son más notorios en la cara posterior y menos evidentes en la cámara anterior.

Considerando que se ha optado por realizar el Crosslinking Epi-On en córneas de menor espesor, se ha observado un promedio de grosor de 471 micras en este grupo. La desviación media en este conjunto es de 46.38, indicando una diferencia promedio de 46 micras entre las mediciones de espesor corneal. Por otro lado, en aquellos pacientes sometidos al procedimiento Epi-Off, el promedio se eleva a 531 micras, con una desviación estándar de 28.81. Esto sugiere que estas córneas son más homogéneas en términos de grosor.

El 75% de los queratoconos tratados resultaron ser subclínicos. Este hecho se atribuye al diagnóstico temprano de queratocono mediante Pentacam®, lo que permite una rápida detección de la progresión o riesgo de la misma. Posteriormente, los queratoconos en estadios 1 o 1-2 son los segundos más tratados. Dado que este tratamiento busca prevenir la progresión, es recomendable llevarlo a cabo antes de considerar intervenciones más agresivas para el tratamiento del queratocono. Se registró un único caso de queratocono en estadio 2-3, tratado exclusivamente con crosslinking sin intervenciones adicionales, y se utilizó la técnica Epi-On. Esto sugiere que el crosslinking Epi-On se emplea en estadios más avanzados de la enfermedad.

Estos pacientes pueden presentar diferentes complicaciones secundarias al tratamiento con crosslinking en queratocono. Las complicaciones más frecuentes e inmediatas incluyen el "haze" corneal de grado 1 y la hiperemia conjuntival, ambas con una frecuencia del 16.67%. Le siguen la inyección conjuntival con un 12.5%, y finalmente, el edema palpebral, desepitelización y queratitis. Esto significa que el 59% experimentó algún tipo de complicación. Es importante destacar que estas complicaciones no requirieron tratamientos quirúrgicos, y en la mayoría de los casos solo se necesitó observación. Por lo tanto, a pesar de que solo el 41.6% no experimentó complicaciones, estas se resolvieron fácilmente en los primeros 6 meses posteriores a la operación.

En cuanto a las complicaciones tardías, se presentaron en el 29.17%, lo que sugiere que es mucho menos probable que ocurran complicaciones después de 6 meses de realizado el tratamiento. La más común fue el "haze", tanto en grado 1 como en grado 2, representando el 25% de estas. Además, se encontraron infiltrados estériles en solo el 4.7%. Es importante destacar que, al igual que en el caso de las complicaciones inmediatas, estas complicaciones no requirieron tratamientos quirúrgicos. En la mayoría de los casos, solo se necesitó observación y tratamiento antiinflamatorio.

En relación con el Crosslinking Epi-On, se registraron más complicaciones inmediatas el 80% de estos presento hiperemia conjuntival, sin embargo, en cuanto a las complicaciones tardías, solo se identificó un paciente con haze de grado 1. Esta incidencia podría atribuirse a la respuesta inflamatoria inmediata del epitelio, y dado que este no se retira con el tiempo, no se presentan complicaciones asociadas con la cicatrización.

Los datos sugieren que la mayoría de los pacientes experimentaron una mejora en la agudeza visual después de la operación, lo que representa el 62.5% de los casos. Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes también experimentó un empeoramiento (22.92%) o mantuvo su agudeza visual (14.58%). Es fundamental tener en cuenta que estos resultados pueden depender de varios factores, tales como la condición ocular inicial de los pacientes.

En resumen, estos datos indican que una proporción significativa de pacientes experimentó una mejora en la agudeza visual con corrección a los 6 meses después de la operación, con un 39.58% de los casos. También es relevante notar que un porcentaje menor de pacientes experimentó un empeoramiento (10.42%), mientras que la mitad de los pacientes pudo mantener su agudeza visual con corrección (50%). Estos resultados subrayan la importancia de la corrección en la recuperación de la agudeza visual en pacientes sometidos a la operación, y destacan la variabilidad de los resultados individuales. Es esencial que un oftalmólogo o profesional de la salud ocular evalúe estos datos en un contexto clínico más amplio para comprender completamente su significado.

Lo que podemos observar es que la mayoría de los pacientes experimenta una mejora inmediata después del procedimiento, a pesar de la sintomatología y complicaciones. Sin embargo, una vez que la córnea se estabiliza, ese porcentaje de mejora disminuye considerablemente y la mayoría (50%), regresa a su agudeza visual inicial. Es importante tener en cuenta que el objetivo principal del crosslinking no es corregir la refracción, sino preservar la agudeza visual y evitar la progresión del queratocono. Este procedimiento cumple con ese propósito tanto con la técnica Epi Off como Epi On. Además, no se observa un mayor riesgo en pacientes relacionado con su edad. Tanto los pacientes adultos

jóvenes como los de población infantil no presentan diferencias que los hagan más propensos a perder agudeza visual.

A pesar de que en el crosslinking Epi Off tenemos un mayor compromiso corneal debido a la desepitelización, no encontramos que esto afectara significativamente la agudeza visual. Los resultados de ambas técnicas fueron similares, donde la mayoría de los pacientes se mantuvo estable (66.67%), un 19.44% experimentó un empeoramiento y una minoría presentó mejoría (13.89%).

Estos hallazgos respaldan la seguridad y eficacia del procedimiento de Crosslinking en la preservación y mejora de la agudeza visual en pacientes con queratocono, sin diferencias significativas basadas en el género. Las complicaciones, tanto inmediatas como tardías, fueron en su mayoría leves, lo que subraya la utilidad de esta técnica en la práctica médica.

Al comparar las mediciones de la curvatura de la superficie anterior (K1) entre los grupos epi-on y epi-off, no se observó una diferencia significativa. Esto indica que, dado que el tratamiento tiene una mejor penetración en las primeras 220 micras de la córnea. Se puede asumir que, ya sea retirando el epitelio (epi-off) o manteniéndolo abierto para permitir la adecuada penetración de la riboflavina (epi-on), en la mayoría de los casos las mediciones de K1 se mantuvieron estables o experimentaron una leve disminución en la curvatura. Lo que significa que en los dos casos tuvo un efecto igualmente positivo.

En cuanto a las mediciones de la curvatura posterior (K2) entre los dos grupos, la mayoría experimentó cambios en los primeros 3 meses después del tratamiento. Sin embargo, después de este período, la mayoría no mostró aumentos ni disminuciones a los 6 meses del tratamiento. A pesar de esto, la desviación estándar aumentó, lo cual indica una mayor variabilidad de resultados en el grupo de epi-off que en el de epi-on. Esto se debe a dos razones: primero, hay un retroceso significativo en las queratometrías después de 6 meses de tratamiento en comparación con las mediciones iniciales; y segundo, se observa una mayor incidencia de casos de progresión en epi-off en comparación con epi-on, aunque esto también se debe a que se analizó una población más amplia.

En relación con la paquimetría de las córneas, se observa un patrón distintivo entre los grupos epi-on y epi-off. En el grupo epi-on, la mayoría de las córneas experimentaron un aumento progresivo en grosor, alcanzando su máxima magnitud a los 6 meses después del tratamiento, a partir de mediciones realizadas a los 3 meses. Por otro lado, en el grupo epi-off, se evidenció una disminución significativa del grosor a los 3 meses, seguida de una recuperación parcial a los 6 meses; no obstante, el grosor final se mantuvo por debajo de los valores iniciales.

El Espesor Relacional Máximo de Ambrosio (ART max) representa la paquimetría más delgada, dividida por el máximo índice de progresión de paquimetría. Los valores normales se sitúan por encima de 400, los sospechosos oscilan entre 300 y 400, y el diagnóstico se establece por debajo de 300. En nuestro estudio, la media de este parámetro para el epitelio en el momento del diagnóstico es de 530.72, mientras que para el epitelio después del tratamiento es de 362.86; en contraste, para el epitelio ondulado, es de 257.66. No se hace mención de que se estén tratando conos más avanzados con esta técnica. Después del tratamiento, se observa una disminución que podría ser atribuible al cambio en la biomecánica corneal posterior al procedimiento.

La curvatura del radio anterior después del tratamiento generalmente se mantuvo constante o experimentó una ligera disminución de su valor, indicando así un retroceso o estabilización leve en el período posterior al tratamiento. Este retroceso fue más pronunciado en el caso del tratamiento epi-on, posiblemente debido a la preservación del epitelio. En contraste, en el tratamiento epi-off, se observó predominantemente una estabilización, con un aumento poco significativo en la mayoría de los casos. Este aumento podría estar asociado con la pérdida del epitelio anterior, afectando la regularidad y dando lugar a un aumento del valor.

En cuanto a la curvatura del radio posterior, tanto en epi-off como en epi-on, se evidenció una reducción o estabilización de su valor. Este hallazgo sugiere que, a pesar de no retirar el epitelio, ambos métodos lograron penetrar eficazmente en el estroma anterior, que es el punto focal del tratamiento.

En resumen, tanto epi-off como epi-on demostraron ser tratamientos efectivos para el queratocono, sin complicaciones que afectaran la visión. En un período de seis meses, se observó que el queratocono se estabilizó y, en algunos casos, incluso disminuyó.

CONCLUSIONES

General:

- La evaluación del impacto del crosslinking corneal en la agudeza visual de pacientes con queratocono, se encontró que permanece igual o puede mejorar hasta una línea de visión, lo que proporciona una comprensión más profunda de los resultados de este procedimiento en la mejora visual de los individuos afectados por esta condición.

Específicos:

1. El crosslinking es un procedimiento seguro y efectivo, ya que los efectos adversos que puede tener son mínimos, y no comprometieron la visión de ninguno de los pacientes. Adicional a esto cumplieron el objetivo que lograr que el queratocono no progrese.
2. La agudeza visual seis meses después de la aplicación de crosslinking tanto en la modalidad epi-off como epi-on, han demostrado que preservan la mejor visión corregida, además que en algunos casos al mejorar el estado del queratocono, puede aumentar su mejor visión corregida una línea. Estos resultados permiten entender la evolución a medio plazo de la visión de los pacientes sometidos a ambos procedimientos.
3. En la caracterización clínica y epidemiológica detallada de los pacientes diagnosticados con queratocono y sometidos al procedimiento de crosslinking, este análisis proporciona una comprensión completa del perfil de los pacientes, lo que es esencial para personalizar el enfoque terapéutico y entender mejor la respuesta de diferentes grupos de población a este tratamiento.

RECOMENDACIONES

General:

Con base en la evaluación del perfil de seguridad y eficacia de crosslinking epi-on y epi-off, se recomienda una cuidadosa consideración de las características individuales de cada paciente al elegir la modalidad de crosslinking. La toma de decisiones debería basarse en factores como la progresión de la enfermedad, las condiciones clínicas específicas y las preferencias del paciente.

Específicos:

1. Dado que la evaluación del cambio en la agudeza visual se realizó a seis meses post crosslinking, se recomienda un seguimiento continuo a mediano y largo plazo para obtener una comprensión más completa de la evolución visual y la estabilidad de los resultados. Esto permitirá ajustes terapéuticos según sea necesario.
2. La caracterización clínica y epidemiológica detallada de los pacientes con queratocono ofrece una base sólida para la personalización del tratamiento. Se recomienda considerar factores como la edad, el estadio de la enfermedad, y otras condiciones clínicas con el objetivo de adaptar el enfoque terapéutico de manera más efectiva a las necesidades individuales de cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Belin, M. W., Khachikian, S. S., & Ambrósio Jr, R. (2018). Randleman JB. Keratoconus detection using corneal topography. *Journal of refractive surgery*, 34(11), 744-747. doi: 10.3928/1081597X-20180919-01
- Godefrooij, D. A., Gans, R., Imhof, S. M., & Wisse, R. P. (2017). Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. *Acta Ophthalmologica*, 95(2), e147-e151. doi: 10.1111/aos.13126
- Gomes, J. A., Tan, D., & Rapuano, C. J. (2015). Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*, 34(4), 359-369. doi: 10.1097/ICO.0000000000000408
- Hersh, P. S., Stulting, R. D., Muller, D., Durrie, D. S., Rajpal, R. K., & Group, U. S. X. S. (2017). United States multicenter clinical trial of corneal collagen crosslinking for keratoconus treatment. *Ophthalmology*, 124(9), 1259-1270. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.059
- Kanellopoulos, A. J., & Asimellis, G. (2014). Introduction of quantitative and qualitative cornea optical coherence tomography findings induced by collagen cross-linking for keratoconus: a novel effect measurement benchmark. *Clinical Ophthalmology*, 8, 1-9. doi: 10.2147/OPHTH.S74965
- Krachmer, J. H., Feder, R. S., & Belin, M. W. (2017). Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Survey of Ophthalmology*, 62(3), 299-319. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.11.003
- Kymionis, G. D., Kontadakis, G. A., & Hashemi, K. K. (2017). Accelerated versus conventional corneal crosslinking for refractory keratoconus: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of refractive surgery*, 33(11), 732-740. doi: 10.3928/1081597X-20170831-02
- McMonnies, C. W. (2017). Mechanisms of rubbing-related corneal trauma in keratoconus. *Cornea*, 36(3), 265-270. doi: 10.1097/ICO.0000000000001086
- Rabinowitz, Y. S. (2017). Keratoconus. *Survey of Ophthalmology*, 42(4), 297-319. doi: 10.1016/S0039-6257(97)00019-7
- Randleman, J. B., Trattler, W. B., & Stulting, R. D. (2015). Validation of the ectasia risk score system for preoperative laser in situ keratomileusis screening. *American Journal of Ophthalmology*, 159(2), 293-300. doi: 10.1016/j.ajo.2014.10.014
- Romero-Jiménez, M., Santodomingo-Rubido, J., & Wolffsohn, J. S. (2018). Keratoconus: a review. *Contact Lens and Anterior Eye*, 41(3), 253-262. doi: 10.1016/j.clae.2017.12.010
- Shetty, R., Nagaraja, H., Jayadev, C., & Shivanna, Y. (2019). Accelerated corneal collagen cross-linking in keratoconus: a prospective randomized controlled study. *American Journal of Ophthalmology*, 200, 1-9. doi: 10.1016/j.ajo.2019.01.026
- Vinciguerra, R., Ambrosio Jr., R., & Roberts, C. J. (2018). Deep trans epithelial crosslinking vs. standard epithelial-off crosslinking: 1-year retrospective case series. *Journal of refractive surgery*, 34(11), 760-766. doi: 10.3928/1081597X-20180820-01

ANEXOS

Categoría	Variable	Definición conceptual	Definición Operativa	Tipos de Variables	Escala
Agudeza Visual	Agudeza visual	Es la capacidad del ojo para percibir los detalles finos y la nitidez de los Objetos	Lo observado en el expediente médico	Cuantitativa	Fracción de donde el número superior representa la distancia desde la que se realiza la prueba (20 pies) y el número inferior representa la distancia más pequeña que la persona puede ver detalles finos en la tabla.
Sociodemográfica	Sexo	Género al que pertenece el sujeto a estudio	Lo observado en el expediente médico	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
	Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta la fecha actual.	Lo observado en el expediente médico	Cuantitativa	Años cumplidos
Crosslinking corneal	Epi On	Técnica de crosslinking en la cual se aplica la solución de riboflavina directamente sobre la superficie de la córnea con el epitelio intacto	Lo observado en el expediente médico	Cualitativo nominal	Tratamiento dado
	Epi Off	Técnica de crosslinking en la cual implica la eliminación del epitelio corneal antes de la aplicación de la solución de Riboflavina.	Lo observado en el expediente médico	Cualitativo nominal	Tratamiento dado
Complicaciones	Complicaciones inmediatas	Cualquier alteración respecto al curso previsto en la	Lo observado en el	Cualitativo nominal	Dolor e incomodidad Inflamación Infección

		respuesta local y sistémica del paciente. En las primeras 24 horas.	expediente médico		Irritación ocular
	Complicaciones tardías	Cualquier alteración respecto al curso previsto en la respuesta local y sistémica del paciente. Después de las primeras 24 horas.	Lo observado en el expediente médico	Cualitativo Nominal	Infección Cicatrización corneal Cambios en la forma corneal Edema Corneal Ectasia progresiva