

UNIVERSIDAD GALILEO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
MAESTRÍA EN OFTALMOLOGÍA INTEGRAL

INSTITUTO PANAMERICANO  
CONTRA LA CEGUERA



**NOMBRE DE LA INVESTIGACIÓN**

**“MANEJO DE EVENTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS DE  
CROSSLINKING”**

**INVESTIGACIÓN**

**PRESENTADA A LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DE LA UNIVERSIDAD  
GALILEO E INSTITUTO PANAMERICANO CONTRA LA CEGUERA**

**EN EL GRADO ACADÉMICO DE  
MAESTRÍA EN OFTALMOLOGÍA INTEGRAL**

**PRESENTA**

**DR. JUAN CARLOS OVIEDO BLANCO**

**ASESORA**

**DRA. MARIA TERESA CIFUENTES NORIEGA**

**GUATEMALA, DICIEMBRE 2021**

# INDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	3
2. MARCO METODOLÓGICO .....	5
A. JUSTIFICACIÓN .....	5
B. MÉTODOS.....	5
3. MARCO TEÓRICO .....	6
A. ANTECEDENTES .....	6
I. QUERATOCONO .....	6
II. CROSSLINKING .....	7
III. PROTOCOLO DE DRESDEN (ESTÁNDAR) .....	10
IV. CXL ACELERADO .....	12
V. INDICACIONES DE CROSSLINKING .....	13
VI. CONTRAINDICACIONES .....	15
VII. SELECCIÓN DEL PACIENTE .....	16
B. EVENTOS ADVERSOS, COMPLICACIONES Y SU MANEJO MÉDICO .....	17
I. SENSIBILIDAD CORNEAL .....	17
II. DOLOR .....	18
III. HAZE CORNEAL .....	19
IV. DAÑO ENDOTELIAL.....	20
V. INFILTRADOS PERIFÉRICOS ESTÉRILES.....	21
VI. QUERATITIS INFECCIOSAS POSTOPERATORIAS .....	22
VII. REACTIVACIÓN DEL HERPES .....	24
VIII. MELTING CORNEAL .....	25
IX. FRACASO O FALLO AL TRATAMIENTO .....	26
4. CONCLUSIONES .....	27
5. BIBLIOGRAFÍA.....	31

## 1. INTRODUCCIÓN

El queratocono (QC) es la ectasia corneal más común, se trata de un adelgazamiento corneal progresivo de origen no inflamatorio, bilateral y asimétrico, dicho adelgazamiento corneal se acompaña de una disminución en la agudeza visual corregida e irregularidad de la curvatura corneal; lo que no permite en muchos casos, una corrección óptica convencional (la adaptación de gafas y/o lente de contacto).

Existe una alta variabilidad en los valores de incidencia y prevalencia reportados por distintos autores, esto dependerá de la definición de queratocono del autor, método diagnóstico utilizado o región geográfica.

La prevalencia en los estudios puede oscilar entre 0,3 por 100.000 en Rusia (Gorskova EN, 1998) y 2300 por 100.000 en India central (0,0003% -2,3%). (Jonas JB, 2009)

En Estados Unidos, la prevalencia más comúnmente citada es de 54,5 por 100.000 habitantes (0.054%). Las ubicaciones geográficas con mucho sol y clima cálido tienen una mayor prevalencia que las ubicaciones con climas más fríos y menos sol. Esta alta prevalencia en diferentes estudios podría explicarse en parte por la alta exposición a los rayos UV. (Kennedy RH, 1986)

En América latina la investigación sobre queratocono es escasa. En un estudio realizado en México, donde se examinaron 500 pacientes, se diagnosticaron 9 de ellos con queratocono, con una tasa de prevalencia del 1.8%. (Jorge E. Valdez, 2014).

Se han utilizado diversos métodos para el diagnóstico de queratocono. Actualmente, la tomografía Scheimpflug o Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), es la mejor herramienta y la más ampliamente disponible para el diagnóstico temprano de queratocono. Con el advenimiento de esta nueva tecnología, ha sido posible diagnosticar la enfermedad en estadios más tempranos, lo cual permite intervenir de manera oportuna, evitando la progresión de la enfermedad y la pérdida visual.

El tratamiento depende del estadio en el que se diagnostique la enfermedad; existen diversas modalidades de tratamiento quirúrgico, para pacientes en los que el tratamiento médico o no invasivo es insuficiente para alcanzar una agudeza visual corregida

satisfactoria. Entre ellas están, el crosslinking corneal, los segmentos corneales intraestromales, la queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK), y en casos avanzados la queratoplastia penetrante (QPP).

El crosslinking es el tratamiento quirúrgico de elección en pacientes con queratocono temprano o subclínico; su objetivo principal es detener la progresión de la enfermedad y prevenir la pérdida visual. Es el tratamiento quirúrgico menos invasivo y con mejores resultados a largo plazo.

Existen diversos tipos de crosslinking. El CXL Epi-off continúa siendo el tratamiento gold standard y el que nos brinda mejores resultados a pesar de los riesgos y efectos adversos asociados a la desepitelización. El CXL Epi-off acelerado permite disminuir el tiempo del tratamiento, el dolor y los efectos secundarios manteniendo los mismos beneficios y resultados que el tratamiento convencional.

El mecanismo por el cual actúa el CXL es a través del fortalecimiento de las uniones entre fibras de colágeno corneal. Esto se consigue gracias a la activación de la riboflavina con la luz ultravioleta, la riboflavina actúa como fotosensibilizador produciendo reacciones de oxido-reducción en las moléculas de colágeno, aumentando los enlaces covalentes e incrementando la rigidez corneal.

Sin embargo, CXL puede tener diversos eventos adversos y complicaciones; es por eso que, el objetivo de este estudio es describir dichos eventos que pueden presentarse en el postoperatorio y plantear diferentes alternativas de manejo.

## **2. MARCO METODOLÓGICO**

### **A. JUSTIFICACIÓN**

Previo al advenimiento de la nueva tecnología, se detectaba queratocono en estadios más tardíos, donde la única opción terapéutica era la adaptación de lente de contacto o la queratoplastia penetrante. Gracias al uso rutinario de la tomografía de Scheimpflug para el tamizaje de queratocono hemos diagnosticado la enfermedad en estadios más tempranos, cuando aún el paciente preserva una buena agudeza visual.

Siendo el crosslinking la primera opción de tratamiento en pacientes con queratocono temprano, es un procedimiento que se realiza en la actualidad con mayor frecuencia. Al ser un procedimiento con mayor auge, es más probable que se presenten eventos adversos y complicaciones asociadas.

Actualmente existe poca bibliografía sobre los distintos eventos adversos y complicaciones postoperatorias del crosslinking Epi-off, así como sobre su manejo médico. El presente trabajo, describe, a través de múltiples revisiones bibliográficas los distintos eventos adversos y complicaciones que se pueden presentar, su fisiopatología y el manejo propuesto para cada uno de ellos.

### **B. MÉTODOS**

Revisión bibliográfica sistemática y descriptiva de artículos científicos consultando las bases de datos PubMed, MedLine Plus, The Cochrane Library, Corneal Physician, WillsEye Hospital, sin restricción de fecha, en los idiomas español e inglés. No se hicieron restricciones respecto al tipo de estudio. Se revisaron e incluyeron en esta revisión aquellos que incluyeran información sobre la aplicación, indicaciones, complicaciones y resultados del crosslinking.

### 3. MARCO TEÓRICO

#### A. ANTECEDENTES

##### I. QUERATOCONO

El queratocono (QC), deriva de las palabras griegas Kerato (córnea) y Konos (cono). El queratocono es la ectasia primaria más común. Es una degeneración corneal bilateral y asimétrica, caracterizada por un adelgazamiento corneal localizado que conduce a la ectasia (Kennedy RH, 1986). El adelgazamiento de la córnea ocurre normalmente en la córnea inferotemporal y central.

La ectasia de la córnea provoca una alta miopía y un astigmatismo irregular que afecta la calidad visual. Suele hacerse evidente durante la segunda década de la vida, normalmente durante la pubertad y típicamente progresa hasta la cuarta década de la vida, cuando habitualmente se estabiliza. El queratocono afecta a ambos sexos, aunque no está claro si existen diferencias significativas entre hombres y mujeres. Se sabe también que afecta a todas las etnias. (YS, 1998)

Burchard Davis Mauchart fue oftalmólogo y profesor de anatomía y cirugía en la Universidad de Tübingen, Alemania. En 1748 fue el primero en escribir una tesis sobre un caso de queratocono y se convirtió en uno de los primeros en documentar este trastorno corneal en la literatura. Llamó a la afección estafiloma diáfano, que significa "abultamiento de la córnea".

En 1851, Hermann von Helmholtz inventó el oftalmoscopio que revolucionó los métodos de evaluación y examen de pacientes en el campo de la oftalmología. En 1859, este nuevo invento fue utilizado por el cirujano británico William Bowman, donde fue uno de los primeros oftalmólogos en utilizarlo para examinar la córnea y diagnosticar el queratocono. No fue hasta 1869, que el trastorno adquirió su nombre como queratocono que significa "córnea en forma de cuerno", cuando el oftalmólogo suizo Johan Horner realizó una tesis titulada; "Sobre el tratamiento del queratocono". En su comprensión y divulgación de la naturaleza y patología de la enfermedad, el objetivo de Horner era

intentar cambiar la forma física de la córnea y hacerla más normal, gradualmente curvada.

Se desconocen la etiología y patogenia del queratocono. Se han identificado varias asociaciones, que incluyen el uso de lentes de contacto rígidos de gas permeable (RGP), frote ocular crónico, síndrome de Down, enfermedad atópica, amaurosis congénita de Leber, enfermedad del tejido conectivo y herencia. (Krachmer JH, 1984 ). Frecuentemente, el queratocono no está asociado a alguna otra enfermedad ocular o sistémica.

El queratocono se considera que es una enfermedad con un fuerte componente hereditario, siendo el patrón de herencia más común de tipo autosómico dominante. Al menos del 6% al 8% de los casos notificados tienen antecedentes familiares positivos o muestran evidencia de transmisión familiar. (Gordon-Shaag A, 2015).

Si bien se sugiere una predisposición genética al queratocono, no se ha identificado un gen específico. Aunque el queratocono no cumple los criterios de enfermedad inflamatoria, estudios recientes muestran un papel significativo de las enzimas proteolíticas, citocinas y radicales libres (MMP-9, IL-6, TNF- $\alpha$ ) incluso en la enfermedad subclínica. (Lema I, 2009)

A lo largo del tiempo se han desarrollado diversos equipos que estudian la cara anterior de la córnea y clasificándose en estudios cualitativos, cuantitativos, de reflexión y proyección. El queratómetro es un dispositivo que se basa en datos cuantitativos y de reflexión, representando solo 3mm de la cara anterior de la córnea o sea solo se obtienen datos del 6% de toda la córnea. El fotoqueratoscopio es un dispositivo de tipo cualitativo basado en reflexión, y aporta datos del 70% de la cara anterior de la córnea. Posteriormente se desarrolla el videoqueratoscopio que es un estudio basado en reflexión en el que se brinda información de la cara anterior de córnea a través del disco de Plácido.

Actualmente el Gold estándar para el diagnóstico del queratocono según el Consenso Global del Queratocono, es el estudio basado en tomografía corneal o Pentacam; éste tiene la capacidad de brindar imágenes en 3 dimensiones, proporcionando 50 imágenes en 2 segundos, captura 25,000 a 138,000 puntos de elevación, representa datos de la cara anterior y posterior de la córnea, toma en cuenta todo el diámetro corneal de limbo a limbo, a la vez se conocen datos sobre el segmento anterior, como; ángulo de cámara anterior, volumen de la cámara, iris y densidad del cristalino.

El estudio Pentacam nos brinda información sobre los tres tipos de mapas corneales; mapas de curvatura, mapas de elevación y paquimétricos. Recientemente en el estudio Pentacam se incorpora la pantalla mejorada de Belin/Ambrosio, en ésta se representa el mapa de elevación de la cara anterior y posterior de la córnea a través de la esfera de mejor ajuste (Best-Fit-Sphere, BFS), la cual tiene como objetivo representar 8mm corneales y resaltar más la curvatura al tomar en cuenta la periferia más plana. Posteriormente se incorpora el mapa de superficie mejorada (Enhanced Reference Surface-Enhanced), ésta extrae de 3.00 a 4.00 mm corneales a partir del punto más delgado para realzar aún más el área con ectasia o adelgazamiento cornea. Esto resalta el hecho que el Pentam es único estudio que aporta datos sobre la cara posterior de la córnea haciéndolo un estudio aún más sensible para detectar queratocono en estadios tempranos o subclínicos. (Belin, 2009)

La primera clasificación del queratocono fue realizada en 1950 por Marc Amsler, basada en los signos clínicos. Muckenhirn en 1984, incorpora el parámetro de excentricidad cornea como parámetro adicional. Krumeich incluye la miopía inducida, el radio de córnea, el grosor y los hallazgos de la lámpara de hendidura corneal y los clasifica en estadios 0-4 (Krumeich J, 1997)

Posterior a que durante el Consenso Global de Queratocono llevada a cabo en el año 2015, el panel de expertos determinó que no existía un sistema de clasificación que englobara datos que brindan los estudios tomográficos, se decide crear una nueva clasificación en el año 2016 por Belin y Duncan (Belin MW, 2016) quienes



propusieron un sistema de clasificación del queratocono basado en tomografía, en éste se pueden estudiar los datos de forma independiente y se representan los estadios 0 a 4, éste brinda información sobre la curvatura corneal anterior (A), curvatura corneal posterior (B) (éstos dentro de los 3 mm a partir del punto más delgado), la paquimetría corneal más delgada (C) y la agudeza visual mejor corregida a distancia (D). Los primeros tres parámetros se obtienen de forma programada por el software y el último es incorporado manualmente.

La elección de la modalidad de tratamiento depende de varios parámetros, como; edad, agudeza visual mejor corregida a distancia, estadio clínico, topográfico y tomográfico, así como la paquimetría. Partiendo de esto, las opciones de tratamiento para el queratocono que se cuentan hoy en día incluyen las lentes de contacto las cuales pueden ofrecer una visión satisfactoria corrigiendo errores de refracción e irregularidades de la córnea anterior; se cuentan con lentes de tipo blandas, rígidas y permeables a gas o esclerales, y su preferencia dependerá del estadio del queratocono (Katsoulos C, 2009). Los segmentos corneales intraestromales, tienen la ventaja de ser un procedimiento reversible y puede lograr un aplanamiento corneal brindando una mejor calidad visual, ya que el objetivo es mejorar la prolapacidad corneal y por consiguiente una mejora en la agudeza visual. El crosslinking corneal, tiene como propósito fortalecer el estroma y detener la progresión del queratocono con el uso de riboflavina en combinación con irradiación ultravioleta A (UV-A). En casos avanzados de la patología se pueden realizar procedimientos como; la queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK), y la queratoplastia penetrante (QPP). Dentro de las ventajas de DALK sobre la QPP consisten en tasas más bajas de rechazo del injerto, preservación de las células endoteliales, y así se evita un procedimiento a cielo abierto, a la vez que los trasplantes lamelares disminuyen el tiempo de uso de esteroides, lo que conduce a una menor incidencia de cataratas postoperatorias y formación de glaucoma.

## II.      CROSSLINKING

En 1998 se realizó el primer procedimiento quirúrgico de crosslinking para queratocono. Después se publicaron los estudios realizados por Wollensak para evaluar los límites de toxicidad para el endotelio y queratocitos, y así determinar la eficacia y seguridad del procedimiento. El mismo Wollensak y cols. publican el primer estudio clínico en 2003 y el primer dispositivo UV comercial salió al mercado en 2005. (Wollensak G., 2010). En la actualidad ha mejorado el conocimiento de la biomecánica de la córnea previo a procedimientos quirúrgicos, lo que ha permitido observar los resultados o efectos terapéuticos de la estabilización del tejido corneal.

La primera técnica de crosslinking propuesta fue en el protocolo de Dresde, en 2003, siendo la más validada en la actualidad y conocida como convencional o estándar. Esta técnica se ha modificado para dar origen a diferentes tratamientos quirúrgicos: convencional, acelerado, transepitelial (Epi-On), iontoforesis.

El procedimiento conocido como Crosslinking (CXL) crea uniones covalentes entre las fibras de colágeno individuales para aumentar la rigidez del estroma corneal anterior. Se considera una de las más eficaces modalidades de tratamiento para detener o retrasar la progresión del queratocono y ectasia postcirugía refractiva. En este tratamiento hay una reacción fotoquímica entre la riboflavina (vitamina B2) y la luz ultra violeta A (UVA). La riboflavina actúa como un fotosensibilizador para inducir el entrecruzamiento de las fibras de colágeno y como un escudo para proteger las demás estructuras intraoculares de daños por la luz UVA. (Güell JL (ed):, 2015).

## III.     PROTOCOLO DE DRESDEN (ESTÁNDAR)

El protocolo original de Dresde se basó en el comportamiento de difusión de la riboflavina dentro del tejido estromal. Se aplican gotas de riboflavina a la superficie corneal después de la eliminación del epitelio. La aplicación de gotas es importante para una difusión eficiente durante 30 min. Si la cantidad de riboflavina es limitada durante el esquema de goteo, la concentración disminuye en la superficie. Es importante notar que la difusión

de riboflavina es un proceso dependiente del tiempo, y se necesitan varios minutos hasta que la riboflavina se difunda adecuadamente en el estroma corneal.

Un factor limitante de la riboflavina es su escasa capacidad para difundirse a través de las capas del epitelio. Por lo tanto, el protocolo original de Dresde requiere la desepitelización del epitelio corneal para permitir una penetración suficiente de las moléculas de riboflavina (técnica Epi-OFF).

La combinación eficiente de luz ultravioleta y riboflavina en el estroma y la disponibilidad de oxígeno son cruciales para CXL. Sin la combinación de los tres factores, CXL no mostrará ningún efecto sobre la biomecánica corneal. El protocolo original de Dresde utilizó una dosis de energía de  $5,6 \text{ J / cm}^2$  con una intensidad de  $3 \text{ mW / cm}^2$  para un tiempo de exposición de 30 min. (Raiskup-Wolf F, 2008).

Al aplicar gotas de riboflavina a la superficie de la córnea, el  $\text{O}_2$  atmosférico se agota durante la iluminación ultravioleta y reacciona con la riboflavina. El CXL efectivo solo ocurre en ambientes aeróbicos dentro del tejido. La creación de entornos anaeróbicos mediante la reducción de la difusión de oxígeno conducirá a una reducción de la riboflavina y de la eficacia de CXL. (Richo O, 2013)

El protocolo de tratamiento estándar, comúnmente conocido como el "protocolo de Dresde", incluye de manera simplificada los siguientes pasos:

1. Anestesia local con un anestésico tópico
2. Eliminación de los 7-9 mm centrales del epitelio
3. Aplicación de una solución de 5-fosfato de riboflavina al 0,1% y dextrano al 20% a la superficie desepitelizada cada 5 min durante 30 min
4. Exposición a radiación UV-A ( $5.4 \text{ J}$ ,  $3 \text{ mW / cm}^2$ ) durante 30 min con aplicación continua de la solución cada 5 min
5. Aplicación de antibióticos tópicos y una lente de contacto de vendaje blando con buena permeabilidad al oxígeno.

#### IV. CXL ACELERADO

Utilizando microscopía confocal, Touboul et al compararon las alteraciones corneales después de los protocolos estándar y acelerado (30 mW / cm<sup>2</sup>) durante 3 min y Epi-On, y encontraron alteraciones similares en el plexo nervioso subbasal y los queratocitos del estroma anterior entre los protocolos estándar y acelerado, pero sin evidencia de cambios después de los enfoques de Epi-On. (Touboul D, 2012).

A diferencia del protocolo estándar, la línea de demarcación es menos densa, menos uniforme y se puede demostrar que está presente en menos casos después de la mayoría de los demás protocolos CXL, incluidos los tratamientos acelerados.

Ozgurhan et al también informaron menos alteraciones del nervio sub-basal con un protocolo acelerado. Estos hallazgos implican que el tratamiento acelerado puede tener una recuperación corneal general más rápida después de CXL. (Ozgurhan EB, 2014)

Otro estudio comparativo entre el protocolo Dresden estándar CXL y el CXL acelerado (18 mW / cm<sup>2</sup>, luz UVA de 365 nm, 5 minutos) también mostró que el efecto de este último es menor en el aplanamiento de la córnea. (AJ, 2012)

#### CXL acelerado pulsado

Una alternativa utilizada para aumentar la disponibilidad de oxígeno en el estroma corneal es pulsar la luz ultravioleta durante el tratamiento de CXL, para permitir la reoxigenación durante las pausas en la exposición.

Mazzotta et al encontraron que un protocolo modificado de CXL acelerado pulsado ((pl-ACXL) con 8 minutos de tiempo de exposición (1 segundo encendido y 1 segundo apagado) y 30 mW / cm<sup>2</sup>, con una dosis de energía total de 7.2 J / cm<sup>2</sup> obtuvieron mejores resultados que el CXL acelerado por luz continua (cl-ACXL) con el mismo instrumento (ajuste de potencia UVA a 30 mW / cm<sup>2</sup> durante 4 minutos de exposición continua a luz UVA y dosis de energía de 7,2 J / cm<sup>2</sup>). (Mazzotta C T. C., 2014)

## V. INDICACIONES DE CROSSLINKING

### 1. Queratocono progresivo

Según Dresden, se considera progresión si existe una de las siguientes condiciones: un aumento de 1 D de la lectura máxima de queratometría (Kmax), un deterioro de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) reportada por el paciente o la necesidad de cambio de lente de contacto más de una vez en un periodo de 2 años. (Raiskup-Wolf F, 2008)

Vinciguerra consideró que el queratocono progresaba cuando durante un período de 6 meses las lecturas medias de queratometría central (lecturas K) aumentan en  $\geq 1,5$  dioptrías (D) o cuando el grosor corneal disminuye en  $\geq 5\%$  y cuando aumenta la miopía o el astigmatismo en 3 D o más. (Vinciguerra P, 2009).

Hersh sugirió hacer CXL en queratocono cuando el Kmax o el cilindro manifiesto aumente  $\geq 1,00$  D y el equivalente esférico de refracción (EE) manifiesto aumente en  $\geq 0,50$  D dentro de los 24 meses. (Hersh PS, 2011).

Según el Consenso Global de Queratocono y Enfermedades Ectásicas el CXL está indicado en pacientes con queratocono progresivo o con alto riesgo de progresión.

La "progresión" se define por un cambio constante en al menos 2 de los siguientes parámetros:

- Encurvamiento de la superficie corneal anterior
- Encurvamiento de la superficie corneal posterior
- Adelgazamiento y / o aumento en la tasa de cambio del grosor de la córnea desde la periferia hasta el punto más delgado ". (Gomes JA, 2015)

2. Ectasias postquirúrgicas (Hafezi F., 2007)
3. Degeneración marginal pelúcida
4. Queratitis infecciosa (Tabibian D., 2015)
5. Edema corneal estromal (Wollensak G., 2010)
6. Patología escleral: El crosslinking puede incrementar la rigidez escleral, pero las complicaciones en retina, ángulo camerular y otras estructuras oculares son desconocidas. (Iseli H.P., 2105)
7. En combinación con otros procedimientos como:
  - Queratectomía transepitelial foto-terapéutica (Protocolo de Atenas)
  - Anillos intraestromales
  - Lentes fáquicos intraoculares (Arthur B. Cummings, 2017)

El nuevo sistema de clasificación denominado ABCD examina el radio de curvatura anterior (A), el radio de curvatura posterior (B para la superficie posterior), la paquimetría corneal en el punto más delgado (C), la visión con mejor corrección de distancia (D) y agrega un modificador (-) en caso de ausencia de cicatrices, (+) para cicatrices que no obscurecen los detalles del iris y (++) para cicatrices que obscurecen los detalles del iris

Las ventajas de la clasificación ABCD son que describe cada capa corneal de forma independiente, con su medición centrada en el punto más delgado, que típicamente corresponde al vértice del cono, y utiliza la paquimetría más delgada en lugar de una lectura apical central.

Se pueden mostrar hasta 8 exámenes y examinarlos en busca de cambios progresivos a lo largo del tiempo. Cada parámetro ABCD se muestra individualmente y los intervalos de confianza (80% y 95%) se muestran tanto en una población normal como en una queratocónica. La progresión se define como al menos 2 de los parámetros ABC por encima del intervalo de confianza del 80% o uno de los parámetros ABC por encima del intervalo de confianza del 95%. (Belin MW D. J., 2015)

La pantalla de progresión ABCD le permite al médico un método para monitorear la enfermedad y la capacidad de diagnosticar la enfermedad progresiva en un período de tiempo mucho más temprano de lo que era posible anteriormente con los sistemas anteriores limitados a la superficie corneal anterior, con la esperanza de que una intervención temprana pueda prevenir la pérdida visual.

## VI. CONTRAINDICACIONES

- Paquimetría por debajo de 400 micras: El espesor de la córnea por debajo de 400 micrones se consideró una contraindicación para CXL. Sin embargo, existen algunas alternativas para realizar CXL en esas córneas de manera segura. Por tanto, una paquimetría inferior a 400 micras no es ahora una contraindicación absoluta sino relativa. (Kymionis G, 2012).
- Antecedente de queratitis herpética: En una serie de casos de queratitis infecciosa publicada por Price et al, un paciente que tenía una queratitis aparentemente microbiana resultó tener herpes simple y desarrolló lesiones dendríticas graves después de recibir CXL. (Price M, 2012).

Al-Qarni et al comunicaron dos casos de adultos jóvenes que tampoco tenían antecedentes de queratitis herpética y presentaban úlceras dendríticas en el postoperatorio temprano. (Al-Qarni A, 2015). La queratitis herpética puede desarrollarse en un paciente sin antecedentes de enfermedad herpética.

- Otras contraindicaciones incluyen: Hipersensibilidad a los ingredientes de la solución de riboflavina, infección ocular activa, la cicatrización grave u opacificación de la córnea, la queratopatía neurotrófica, los antecedentes de cicatrización deficiente, el ojo seco severo, los trastornos autoinmunitarios, el embarazo y la lactancia se consideran actualmente contraindicaciones para el CXL en las enfermedades ectásicas de la córnea.

## VII. SELECCIÓN DEL PACIENTE

- Edad

Según el Consenso Global de Queratocono y Enfermedades Ectásicas desarrollado en el 2015, se llega a la conclusión de que no hay edad por encima o por debajo de la cual se deba contraindicar CXL. Si existen factores de riesgo sugestivos de progresión, CXL está indicado sin límite de edad. (Gomes JA, 2015). Sin embargo, según algunos informes, el CXL en niños podría no ser tan exitoso como en los adultos y, por lo tanto, los primeros necesitan un seguimiento postoperatorio más cercano, ya que el riesgo de progresión es real y puede estar justificado un CXL adicional. (Hamada S, 2017).

- Grosor Corneal

Teniendo en cuenta que el QC provoca un adelgazamiento estromal, en los casos avanzados, las córneas suelen tener menos de 400 micras de grosor. Los parámetros utilizados actualmente suelen afectar el estroma corneal anterior (250-350 micras), por lo tanto, se estableció un grosor estromal mínimo de 400 micras como margen de seguridad para proteger las células endoteliales corneales. (Wollensak G, 2003)



## **B. EVENTOS ADVERSOS, COMPLICACIONES Y SU MANEJO MÉDICO**

Cuando se introdujo por primera vez el crosslinking (CXL), se dedicó mucha atención a las posibles complicaciones de su citotoxicidad y la posibilidad de edema corneal debido al daño de las células endoteliales. Los cálculos iniciales llevaron a la conclusión de que el edema corneal podría resultar de una disfunción de las células endoteliales si el CXL se realizara utilizando el protocolo clásico “Dresden” en córneas de menos de 400µm de grosor.

Se han estudiado y documentado varias complicaciones a largo y corto plazo del CXL que pueden ser directas o primarias debido a la aplicación incorrecta de la técnica o la inclusión incorrecta del paciente o complicaciones indirectas o secundarias relacionadas con las lentes de contacto blandas terapéuticas, la mala higiene del paciente y enfermedades concomitantes de la superficie ocular no diagnosticadas (ojo seco, blefaritis, etc.).

### **I. SENSIBILIDAD CORNEAL**

Además de la importante función sensorial, los nervios corneales ayudan a mantener la integridad funcional de la superficie ocular mediante la liberación de sustancias tróficas, promotores de la homeostasis epitelial y la activación de mecanismos de retroalimentación, que estimulan la producción de lágrimas reflejas y el parpadeo.

El daño de los nervios corneales causado por cirugías, en el caso de CXL, traumatismos o enfermedades induce una reducción de la sensibilidad corneal y altera la integridad funcional de la superficie ocular. El daño iatrogénico de la inervación causado por las cirugías corneales es el principal motivo de la reducción de la sensibilidad corneal, que puede conducir a queratopatía neurotrófica y daño de la superficie corneal.

Mediante microscopía confocal, Mazzotta et al. demostraron por primera vez la desaparición de las fibras nerviosas subepiteliales y estromales en el área central irradiada después del tratamiento. (Mazzotta C T. C., 2008).

Seis meses después de la operación, el estroma subepitelial anterior fue recolonizado por fibras nerviosas con restauración de la sensibilidad corneal. La regeneración de las fibras nerviosas fue casi completa a los 6 meses del procedimiento; sin embargo, la estructura del plexo nervioso no estaba bien definida hasta 1 año después del CXL. (Daniel Wasilewski, 2013).

## II. DOLOR

La córnea es uno de los tejidos más sensibles del cuerpo. Está densamente innervado por una red bien organizada de terminaciones nerviosas que se encuentran principalmente en la capa epitelial y son innervadas por los nervios ciliares largos, derivados de la división oftálmica del nervio trigémino (par craneal V). Las fibras nerviosas penetran en la córnea en el estroma periférico profundo radialmente y luego se dirigen anteriormente, formando un plexo subepitelial terminal. El dolor postoperatorio se debe a la exposición de los nervios corneales y la liberación de mediadores inflamatorios, especialmente prostaglandinas y neuropéptidos. Por lo tanto, los síntomas asociados, como lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, ardor y fotofobia son comunes hasta que ocurre la reepitelización completa, generalmente alrededor de los 4 días.

Ghanem et al. encontraron la correlación inversa entre el dolor total medio y la edad. Cuanto más jóvenes son los pacientes, mayor es el dolor general medio. Esto sugiere que la sensibilidad al dolor postoperatorio asociada a CXL disminuye con la edad. (Ghanem, 2013).

El dolor puede ser medido de manera subjetiva por parte del paciente o mediante la escala analógica visual (EVA) para evaluar la gravedad del dolor, pero esto depende mucho del umbral del dolor de cada paciente.

Los medicamentos postoperatorios estándares van desde paracetamol (acetaminofén) 500 mg cada 8 horas durante 5 días, antiinflamatorios no esteroideos como Diclofenaco o Ketorolaco cada 8 a 12 horas por 3 a 5 días y van escalando según la intensidad del dolor hasta analgésicos más potentes como los opioides e

inclusive gotas tópicas de tetracaína en caso de dolor severo incapacitante. (Espen F. Bakke, 2009).

### III. HAZE CORNEAL

El haze secundario a crosslinking se caracteriza por ser difuso, no tan denso y usualmente desaparece con esteroide tópico. En algunos pacientes persiste aun varios meses después de cirugía. Se limita al área tratada y no interfiere con la agudeza visual. Se ha propuesto una escala para graduar el haze corneal:

0. Claro sin opacidad vista por ningún método o examen microscópico con lámpara de hendidura.
- I. Leve: Haze de densidad mínima observada con dificultad con examen directo o difuso.
- II. Moderado: Haze fácilmente visible con examen focal directo con lámpara de hendidura
- III. Severo: Opacidad que oscurece parcialmente los detalles del iris
- IV. Marcada: Opacidad que oscurece por completo los detalles de las estructuras intraoculares

Un queratocono avanzado, grado III o IV, (según la clasificación de Krumeich) y un patrón reticular preoperatorio de microestrías estromales observados preoperatoriamente por microscopía confocal in vivo se consideran factores de riesgo de haze corneal posterior al CXL. (C. Mazzotta, 2007)

Se debe considerar que el queratocono avanzado tiene un mayor riesgo de desarrollo de haze después de CXL debido al bajo grosor de la córnea y la alta curvatura de la córnea. (F. Raiskup, 2009). Ha habido un debate sobre si el haze estromal es un hallazgo normal después de CXL debido a su frecuencia.

El haze después de CXL difiere del haze después de PRK en la profundidad del estroma. Mientras que el haze después de PRK es estrictamente subepitelial, el haze después de CXL se extiende hacia el estroma anterior hasta aproximadamente un 60% de

profundidad, que es en promedio igual a una profundidad absoluta de 300µm. El haze puede estar asociada con la profundidad de CXL en el estroma, así como con la cantidad de pérdida de queratocitos. (Frederik Raiskup, 2009)

Greenstein y col. estudiaron el curso natural después de CXL y encontraron un aumento postoperatorio significativo en el haze medido tanto por la densitometría de Scheimpflug como por la evaluación con lámpara de hendidura. El aumento alcanzó su punto máximo en 1 mes y se estabilizó entre 1 mes y 3 meses. Entre los 3 y los 6 meses, la córnea comenzó a aclararse y hubo una disminución significativa del haze corneal asociada a CXL que generalmente no requiere tratamiento, excepto por algunos medicamentos esteroides en dosis bajas en algunos casos. Desde los 6 meses hasta el año después de la operación, siguió habiendo una disminución en las mediciones de haze. (S. A Greenstein, 2010).

La formación del haze después de CXL puede ser el resultado de la luz reflejada y retrodispersada, lo que disminuye la transparencia de la córnea. Otros factores que pueden contribuir al haze corneal asociado a CXL incluyen cambios en la presión e inflamación del estroma, interacciones proteoglicano-colágeno e hidratación con glucosaminoglicanos. Al considerarse como un efecto adverso transitorio a veces no es necesario dar tratamiento alguno. El tratamiento con corticosteroides tópicos ayuda a reducir el haze corneal. (Shikha Dhawan, 2011)

#### IV. DAÑO ENDOTELIAL

Se ha demostrado que una película de riboflavina intacta juega un papel fundamental en la reticulación corneal. La riboflavina dentro del estroma tiene un papel doble de mejorar la absorción de UV-A como fotosensibilizador, lo que lleva a la reticulación del colágeno y actúa como una sustancia protectora al proteger las estructuras oculares más profundas (endotelio, cristalino y retina) de los rayos UVA que son demasiado altos. También previene la deshidratación, que puede adelgazar significativamente la córnea. (Habib-Castillo-Jamyl, 2019)

El umbral de citotoxicidad endotelial que se ha documentado es de 0.35 mW/cm<sup>2</sup> y la irradiación no tóxica aproximada que llega al endotelio corneal con el protocolo estándar de Dresde (30 minutos/3mW/cm<sup>2</sup>) y en córneas mayores a 400 micras es de 0.18mW/cm<sup>2</sup>, casi la mitad de la irradiación tóxica para el endotelio. Se recomienda un mínimo de espesor corneal sin epitelio de 400 micras para evitar daño al endotelio. (Wollensak G., 2010)

Se han propuesto varios mecanismos que pueden predisponer a edema corneal. Estos incluyen una inadecuada medición de la paquimetría preoperatoria y transoperatoria, irradiación de energía inadecuada, deshidratación corneal, mal enfoque de la fuente de luz en la córnea, enfermedades endoteliales no diagnosticadas como distrofia de Fuchs.

En un estudio retrospectivo por Sharma et al., se evaluó el riesgo de edema corneal posterior a crosslinking en 350 pacientes. Se reportó que 3% presentaron edema corneal de los cuales la mitad se resolvieron en 3 meses con soluciones hipertónicas, como cloruro de sodio al 10% cuatro veces al día y esteroide tópico de alta potencia, dependiendo del grado de edema, mientras que la otra mitad fue refractario a tratamiento farmacológico y requirió queratoplastia penetrante. (Sharma A, 2012).

## V. INFILTRADOS PERIFÉRICOS ESTÉRILES

Los infiltrados son comunes en la periferia, en el borde de la zona de tratamiento. Su etiopatogenia es incierta, pero existen varias hipótesis que hacen suponer que hay pacientes con córneas más susceptibles a padecer estos infiltrados, como córneas muy curvas (>60D) o córneas muy delgadas (<425 micras). (Jamy, 2019).

Se cree se producen como resultado de una mayor inmunidad mediada por células a los antígenos estafilocócicos depositados en altas concentraciones en áreas de acumulación de lágrimas estática. Puede estar relacionada con la deposición de antígeno estafilocócico en áreas de acumulación de lágrimas estáticas debajo de la lente de contacto del vendaje que se coloca de manera postoperatoria. (R. I. Angunawela, 2009).

Se estima una incidencia de 7.6% en un estudio prospectivo de 117 pacientes. (Koller T. M. M., 2009). El diagnóstico se basa en descartar un proceso infeccioso e iniciar tratamiento con corticoesteroides tópicos. La respuesta a los corticoesteroides es buena y es raro ver complicaciones por estos infiltrados estériles.

#### **INFILTRADOS ESTÉRILES VS. INFILTRADOS INFECCIOSOS (Stein, 1988)**

<b>ESTÉRIL</b>	<b>INFECCIOSO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesión más pequeña (&lt;1mm)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lesión más grande (&gt;1mm)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más periférica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más central</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daño epitelial mínimo (tamaño del defecto en comparación con el infiltrado subyacente)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defecto epitelial significativo (el tamaño del defecto de tinción refleja de cerca el tamaño de la lesión estromal subyacente)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin descarga mucosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Descarga mucopurulenta</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos dolor y fotofobia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor y fotofobia</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poca o ninguna reacción en cámara anterior</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción en cámara anterior</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin compromiso palpebral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema palpebral, restos de película lagrimal, hipopión.</li> </ul>

#### **VI. QUERATITIS INFECCIOSAS POSTOPERATORIAS**

Los factores de riesgo para queratitis infecciosa son la desepitelización transoperatoria, el uso de lente de contacto terapéutico y el tratamiento con corticoesteroides tópicos. Las principales razones de la infección corneal después de CXL se pueden identificar en el período postoperatorio. El tiempo de epitelización corneal es crucial. El uso de lentes de contacto de vendaje puede acortar el tiempo de curación, pero aumenta el riesgo de infección asociada con la manipulación de los lentes de contacto.

Los factores de riesgo implicados en estas infecciones son: el uso de lentes de contacto (*S. Aureus*, *E. Coli*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus oralis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomona aeruginosa*), enjuague de lentes de contacto con agua de la llave (*Acanthamoeba*); y uso de corticoesteroides tópicos (hongos, *Pseudomona Aeruginosa*, *Acanthamoeba*). (Jamyl, 2019).

Abbouda et al. Realizaron una revisión sistemática de artículos seleccionados donde describen las complicaciones infecciosas y el grupo de patógenos implicados en la infección tras el CXL corneal, el resultado visual, así como el tratamiento propuesto. En la serie de 10 artículos con un total de 10 ojos tratados con CXL (protocolo de Dresde) y posterior queratitis infecciosa, los factores de riesgo en todos los casos fue el uso de corticoesteroides. El tamaño promedio de debridación epitelial fue de  $7.66\text{mm} \pm 0.87\text{mm}$ . El tratamiento postoperatorio más común utilizado fueron las fluoroquinolonas (6 casos) y aminoglucósidos (4 casos). Los agentes microbiológicos se identificaron mediante el cultivo del estuche de lente de contacto y raspado corneal.

La queratitis infecciosa se asoció con bacterias en cinco ojos (50%): bacterias grampositivas en tres casos (30%) y bacterias gramnegativas en dos ojos (20%); virus del herpes en dos casos (20%), hongos en dos (20%) y *Acanthamoeba* en un ojo (10%). Tras los resultados de la muestra microbiológica, el tratamiento postoperatorio se modificó en seis pacientes para el manejo dirigido. En el caso de *Acanthamoeba*, al tratamiento anterior se le añadió hexamidina tópica y polimetilen biguanida (PHMD). En los dos casos positivos para el virus del herpes simple (VHS), se suspendieron los corticosteroides tópicos e iniciaron tratamiento antiviral. La identificación de esporas de microsporidios indujo a iniciar tratamiento antihelmíntico (albendazol oral), mientras que la identificación de hifas fúngicas de *Fusarium Solani* indujo a prescribir gotas tópicas de anfotericina B. Un paciente inició con tobramicina tópica y cefazolina tras la identificación de infección por *Escherichia coli*, y tres pacientes no modificaron el tratamiento postoperatorio porque los patógenos identificados eran sensibles al tratamiento antibiótico prescrito en un inicio.

El tiempo medio de presentación de la infección después de CXL fue de  $6,50 \pm 8,34$  días. El tiempo más largo se encontró en pacientes infectados con *Fusarium Solani* (30 días) y el más corto en *S. epidermidis* (2 días). (A. Abbouda, 2014).

Dependiendo del agente etiológico la presentación de la queratitis infecciosa será variable. Para prevenir la aparición de esta complicación lo que se sugiere es asegurar siempre una condición estéril intraoperatoria, profilaxis antiviral sistémica en caso de antecedente de herpes viral, educación y disciplina del paciente para su correcto uso de tratamiento postoperatorio, así como evaluar la posibilidad de tratamiento CXL Epi-On por su ventaja de preservar el epitelio y así reducir el riesgo de queratitis infecciosa tras CXL en su método Epi-Off. En el caso de que se presentase, una correcta detección temprana mediante la observación de las características de la queratitis, así como cultivo y aislamiento del microorganismo para un tratamiento dirigido y así evitar secuelas.

## VII. REACTIVACIÓN DEL HERPES

En la mayoría de los artículos disponibles, los pacientes no tienen antecedentes médicos positivos de infección por VHS. Esto puede deberse al hecho de que la infección primaria por VHS suele ser asintomática o apenas sintomática y puede pasarse por alto.

Se ha informado de la reactivación del VHS después de estrés emocional, trauma, fiebre y cirugía con láser. Parece que la luz UVA podría ser un potente estímulo para desencadenar / inducir la reactivación de infecciones latentes por VHS incluso en pacientes sin antecedentes de infecciones oculares clínicas por virus del herpes. (Al-Qarni & AlHarbi, 2015).

El Herpetic Eye Study Group estudió muchos factores desencadenantes, incluido el estrés psicológico, la infección sistémica, la exposición a la luz solar, el ciclo menstrual y el uso de lentes de contacto y ninguno de estos factores se asoció significativamente con la recurrencia de la queratitis herpética. (Group, 2000)



El diagnóstico puede llevarse a cabo mediante análisis de la lágrima con PCR. El uso de corticosteroides tópicos y el trauma mecánico causado por el desbridamiento epitelial pueden ser factores de riesgo adicionales.

El tratamiento antiviral sistémico profiláctico preoperatorio en pacientes con antecedentes de enfermedad herpética después del CXL con UVA podría disminuir la posibilidad de recurrencia. (Ewa Wróblewska-Czajka, 2021)

### VIII. MELTING CORNEAL

Los estudios histológicos de las córneas después de CXL han documentado 3 tipos de cambios: cambios en las propiedades del colágeno, alteraciones en la población de queratocitos y pérdida epitelial seguida de reparación.

Se ha informado que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos tópicos, incluido el diclofenaco sódico, causan melting y perforación de la córnea en el postoperatorio, especialmente en presencia de degradación epitelial. El deterioro de la cicatrización de heridas, el efecto neurotrófico resultante de la propiedad analgésica de estos fármacos y la regulación positiva de las metaloproteinasas de la matriz que tienen actividad proteolítica y colagenolítica y destruyen la matriz extracelular de la córnea.

El abuso de anestésicos tópicos se ha asociado con defectos epiteliales, infiltrados en anillo, melting del estroma y perforación. Esto puede ser el resultado de un retraso en la cicatrización de las heridas y el efecto tóxico sobre los queratocitos estromales. (Rosenwasser GO, 1990).

Nikhil et al. publicaron un reporte de un caso de melting corneal agudo tras tratamiento de CXL por QC donde emplearon además diclofenaco sódico y proparacaína postoperatorio. Detallaron que el uso de gotas antiinflamatorias no esteroideas y anestésicos tópicos deben evitarse estrictamente en el período postoperatorio temprano y los pacientes deben ser observados de cerca hasta que el epitelio corneal cicatrice por completo. (Nikhil S. Gokhale, 2010).

## IX. FRACASO O FALLO AL TRATAMIENTO

El fracaso de CXL se define en gran medida como la progresión del queratocono después del tratamiento.

En un estudio de 117 ojos de 99 pacientes tratados con crosslinking convencional, se documentó una tasa de fallo de tratamiento del 7.6% en un año de seguimiento. Los factores de riesgo que se identificaron para un fracaso al tratamiento fueron la edad mayor de 35 años, el grosor de la córnea  $<400 \mu\text{m}$  y una MAVC preoperatoria mejor que 20/25 así como una lectura queratométrica superior a 58.00 D y una base del cono excéntrica. Una variable común en la definición de progresión posterior a crosslinking es un incremento en la queratometría máxima de 0.5 a 1 D. (Koller T. M., 2009)

#### 4. CONCLUSIONES

Antes de la introducción del crosslinking (CXL), no existía una forma eficaz de detener la progresión de las ectasias corneales, lo que condujo a un número importante de trasplantes de córnea. Desde su introducción a fines de la década de 1990, el CXL se ha establecido como el tratamiento de primera opción para los casos en que se documente progresión.

La adecuada selección, preparación y conocimiento de los antecedentes médicos del paciente que se somete a CXL, previene la aparición temprana o tardía de eventos adversos. Es clave un buen plan educacional, por lo que se debe brindar una explicación detallada sobre los posibles eventos adversos que el procedimiento conlleva.

Posterior a la realización de un CXL se deben brindar todas las medidas necesarias que conlleven a una adecuada y pronta restauración de la capa epitelial de la córnea. Al asegurar una adecuada reepitelización, se disminuye la sintomatología postoperatoria, y se reduce el riesgo de infecciones agregadas. En caso de presentarse cualquiera de los eventos adversos descritos anteriormente, es importante identificarlos de manera temprana y dar un tratamiento oportuno y dirigido para evitar complicaciones.

El dolor postoperatorio es algo esperado dentro de las primeras 24 horas hasta la completa epitelización corneal, por lo cual se sugiere un manejo con analgésicos y antiinflamatorios administrados por vía oral, como; Ketorolaco tabletas 20mg c/8hrs por 3 a 5 días. Se ha descrito que los usos de antiinflamatorios no esteroideos administrados por vía tópica no se recomiendan debido a que aumentan el riesgo de melting corneal. El uso de lente de contacto de vendaje se coloca por aproximadamente 7 días lo que nos favorecerá la epitelización, aislando el epitelio nuevo fuera de estímulos o agentes irritantes del ambiente, y ayudando de esta manera a manejar el dolor de manera secundaria.

El haze corneal es común hasta en un 9% de los casos en que se realiza CXL producto de una reducción en los queratocitos inducida por la luz UVA con activación y repoblación de células a partir del segundo mes, finalizando este proceso a los 6 meses del tratamiento. Se presume que la activación de queratocitos es la causa del haze; a diferencia del haze post PRK que es subepitelial, el haze por CXL es a un nivel más profundo, y se ha descrito hasta en un 60% de profundidad del estroma corneal. El haze corneal postoperatorio es una reacción esperada como resultado de la cantidad de pérdida de queratocitos, así como de la profundidad en la que actúa el tratamiento en el estroma corneal. Se extiende hacia el estroma anterior hasta aproximadamente 300 micras de profundidad.

El haze secundario a CXL corneal puede presentarse tan temprano como en el postoperatorio inmediato e ir desvaneciéndose hasta un año después de la cirugía. Se ha descrito que la mayor parte de haze post CXL se encuentran en estadios leves que tienen la tendencia a resolver ya que en su mayoría es autolimitado. Es por ello que el tratamiento irá dirigido según el grado de haze corneal, sin embargo, por lo general se indica observación mediante controles frecuentes, uso de corticoesteroides tópicos, y aplicación de mitomicina para casos refractarios a esteroides.

Otra complicación que podemos prevenir es la aparición de edema corneal como complicación postoperatoria seleccionando de manera adecuada al paciente. Corneas en riesgo son aquellas con grosores <400 micras, el uso de altos poderes de energía con la luz empleada o presencia de enfermedades a nivel del endotelio corneal, pueden causar edema corneal importante. Se sugiere solicitar estudios como OCT corneal para documentar la paquimetría y una microscopía especular de córnea, para conocer si la córnea cumple con los requisitos básicos para prevenir daños agregados. El tratamiento dependerá de la causa específica y de los síntomas referidos por el paciente.

El edema leve se puede tratar con gotas hipertónicas como la solución salina cada 6 u 8 horas y ungüento de solución salina por las noches. La solución salina reduce el edema corneal debido a la producción de un gradiente osmótico aumentando la tonicidad de la

película lagrimal y extrayendo agua de la córnea hacia la lágrima. Este tratamiento es más eficaz para el edema epitelial, ya que el edema estromal suele ser causado por disfunción endotelial. El edema corneal estromal post CXL se considera por un daño directo a las células endoteliales y posterior inflamación. El uso de corticoesteroides tópicos es eficaz y útil para reducir la inflamación, entre ellos, el más utilizado es el acetato de prednisolona al 1% que tiene la mejor penetración a cámara anterior y, en consecuencia, disminuye de mejor manera el edema estromal. En aquellos pacientes respondedores a esteroides, el loteprednol ofrece una potente eficacia antiinflamatoria, pero con un impacto reducido sobre la presión intraocular. Se sugiere evitar el uso de dexametasona por el riesgo de hipertensión ocular. Se utiliza y se recomienda el uso de lente de contacto de vendaje para aliviar la sintomatología, a veces dolorosa, de la queratopatía bullosa en casos de edema corneal severo y se utiliza en situaciones de pobre pronóstico visual o cuando el paciente ya no es candidato a cirugía. El lente de contacto debe tener una alta permeabilidad al oxígeno.

El médico que evalúa al paciente en el postoperatorio debe ser acucioso en la evaluación para detectar de manera oportuna lesiones que puedan ser sugestivas de infiltrados y tener el conocimiento necesario para saber diferenciar los infiltrados inflamatorios de los infecciosos, ya que, a pesar de apegarse a las medidas de prevención necesarias, son eventos que se pueden presentar. Una detección oportuna es indispensable para un adecuado manejo y prevención de secuelas. Evitar intervenir al paciente quirúrgicamente con problema inflamatorio o infeccioso activo sugiriendo valorar el uso de esteroides de acción corta y liberación prolongada especialmente en pacientes jóvenes y pacientes atópicos.

Se debe advertir a los pacientes que busquen atención médica inmediata si experimentan dolor, ojo rojo o fotofobia. En pacientes con antecedentes de queratitis herpética se puede presentar una reactivación del virus antes de la reepitelización corneal. Si la activación del virus ocurre antes de la reepitelización, es posible que no tengamos un cuadro típico de queratitis dendrítica. Debido al uso de esteroide tópico después del procedimiento, la queratitis puede tomar la forma de úlcera geográfica. Los pacientes deben ser cuidadosamente observados en el período postoperatorio

temprano. La queratitis herpética podría reactivarse incluso en personas sin antecedentes de enfermedad herpética. Se sugiere tratamiento con aciclovir 400 mg por vía oral cinco veces al día durante 3 días antes del procedimiento como medida profiláctica.

La aparición del melting corneal post CXL es una complicación poco frecuente, pero puede verse favorecida en situaciones donde exista un uso inadecuado o indiscriminado de ciertos medicamentos tópicos en los que destacan principalmente los antiinflamatorios no esteroideos, siendo el Diclofenaco tópico el medicamento más asociado. Otros medicamentos como las fluoroquinolonas (ciprofloxacino), antiinflamatorios esteroideos (dexametasona) y anestésicos tópicos se han asociado de igual manera. En caso de que surja la necesidad de emplear un antibiótico asociado con un antiinflamatorio a una cornea con melting y riesgo de perforación, recomendamos el uso de fluoroquinolonas de 4ta generación como moxifloxacino o gatifloxacino en combinación con acetato de prednisolona 1%. El melting corneal se considera como el preludeo para la perforación corneal; la detección y rápida intervención son claves para evitar la perforación.

## 5. BIBLIOGRAFÍA

1. A. Abbouda, I. A. (2014). Infectious Keratitis Following Corneal Crosslinking: A Systematic Review of Reported Cases: Management, Visual Outcome, and Treatment Proposed. *Seminars in Ophthalmology*, 1–7.
2. AJ, K. (2012). Long term results of a prospective randomized bilateral eye comparison trial of higher fluence, shorter duration ultraviolet A radiation, and riboflavin collagen cross linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol.*, 6:97–101.
3. Al-Qarni A, A. M. (2015). Herpetic keratitis after corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A for keratoconus. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 22(3):389–392.
4. Al-Qarni, A., & AlHarbi, M. ( 2015). Herpetic Keratitis after Corneal Collagen Cross-Linking with Riboflavin and Ultraviolet-A for Keratoconus. *Middle East Afr. J. Ophthalmol.*, 22, 389–392.
5. Arthur B. Cummings, M. M. (2017). CORNEAL COLLAGEN CROSSLINKING: Combined corneal cross linking and other procedures: indications and application models. 4:87-164.
6. Belin MW, D. J. (2015). A New Tomographic Method of Staging/ Classifying Keratoconus: The ABCD Grading System. *Int J Kerat Ect Cor Dis*, 4(3):85-93.
7. Belin MW, D. J. (2016). Keratoconus: the ABCD grading system. *Klin Monbl Augenheilkd*, 233:701–7.
8. Belin, M. W. (2009). An introduction to understanding elevation-based topography: how elevation data are displayed - a review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*., 37(1), 14–29.
9. C. Mazzotta, A. B. (2007). Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: in vivo confocal microscopic evaluation. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 580–582.
10. Cavas-Martínez F, D. I.-P. (2016). Corneal topography in keratoconus: state of the art. *Eye Vis (Lond)*., 3:5.
11. Daniel Wasilewski, M. P. (2013). Impact of Collagen Crosslinking on Corneal Sensitivity in Keratoconus Patients. 32:899–902.
12. Espen F. Bakke, M. A. (2009). Penetration of riboflavin and postoperative pain in corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg*, 35:1363–1366.

13. Ewa Wróblewska-Czajka, A. N. (2021). A Retrospective Study of Herpetic Keratitis in Patients with Keratoconus after Crosslinking Surgery. *J. Clin. Med*, 10, 2684.
14. F. Raiskup, A. H. (2009). Permanent corneal haze after riboflavin-UVA-induced cross-linking in keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, vol. 25, no. 9, pp. S824–S828.
15. Frederik Raiskup, M. A. (2009). Permanent Corneal Haze After Riboflavin-UVA-induced Crosslinking in Keratoconus. *Journal of Refractive Surgery*, Volume 25.
16. G., W. (2010). Corneal collagen crosslinking: new horizons. *Expert Rev Ophthalmol*, 5:201–215.
17. Ghanem, V. C. (2013). Postoperative Pain After Corneal Collagen Cross-Linking. *Cornea*, 32(1), 20–24.
18. Gomes JA, T. D. (2015). Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. 34: 359–369.
19. Gordon-Shaag A, M. M. (2015). The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*, 715-738.
20. Gorskova EN, S. E. (1998). Epidemiology of keratoconus in the Urals. *Vestn Oftalmol*, 114:38 40.
21. Group, H. E. (2000). Psychological stress and other potential triggers for recurrences of herpes simplex virus eye infections. *Arch Ophthalmol*, 118:1617-25.
22. Güell JL (ed);, . (2015). *Cornea*. ESASO Course Series. . vol 6, pp 54-65 .
23. Habib-Castillo-Jamyl. (2019). *El universo del Crosslinking: Bases y tratamientos de vanguardia. Complicaciones del crosslinking en córnea*. Ciudad de México: Grupo Percano de Editores Asociados.
24. Hafezi F., K. J. (2007). Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A to treat induced Keratectasia after laser in situ kerato-mileusis. *J Cataract Refract Surg*, 2035-2040.
25. Hamada S, B. A. (2017). *Corneal cross-linking in children*. Cham, Switzerland: Springer, 229–268.
26. Hersh PS, G. S. (2011). Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. *J Cataract Refract Surg*, 37:149–160.
27. Iseli H.P., K. N. (2105). Damage threshold in adult rabbit eyes after scleral crosslinking by riboflavin/blue light application. *Exp Eye Res*, núm. 139, pp. 37-47.



28. Jaml, H.-C. D. (2019). El universo del Crosslinking: Bases y tratamientos de vanguardia. Complicaciones del crosslinking en córnea. Ciudad de México: Grupo Percano de Editoras Asociadas.
29. Jonas JB, N. V. (2009). Prevalence and associations of keratoconus in rural Maharashtra in central India: The central India Eye Medical Study. *Am J Ophthalmol*, 148:760-5.
30. Jorge E. Valdez, R. S. (2014). Prevalence of keratoconus in an adolescent population. *Rev Mex Oftalmol*, 88(3): 95-98.
31. Kanellopoulos AJ, A. G. (2013). Fruste Keratoconus Imaging and Validation via Novel Multi-Spot Reflection Topography. *Case Rep Ophthalmology*, 199-209.
32. Katsoulos C, K. L. (2009). Customized hydrogel contact lenses for keratoconus incorporating correction for vertical coma aberration. *Ophthalmic Physiol Opt*, 29:321-9.
33. Kennedy RH, B. W. (1986). A 48 year clinical and epidemiological study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 101:267-73.
34. Koller T., M. M. (2009). Complication and failure rates after corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg*, núm. 35(8), pp. 1358-1362.
35. Koller T., M. M. (2009). Complication and failure rates after corneal crosslinking. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 35, núm. 8, pp. 1358-1362. .
36. Krachmer JH, F. R. (1984). Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv Ophthalmol.*, 28(4):293-322.
37. Krumeich J, D. J. (1997). Lebend-Epikeratophakie und Tiefe Lamelläre Keratoplastik zur Stadiengerechten chirurgischen Behandlung des Keratokonus (KK) I-III. *Klin Monbl Augenheilkd*, 211:94-100.
38. Kymionis G, P. D. (2012). Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A irradiation in patients with thin corneas. *Am J Ophthalmol.*, 153(1):24-28.
39. Lema I, S. T.-F. (2009). Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *J Ophthalmol.*, 93(6):820-4.
40. Li Y, T. O. (2012). Corneal epithelial thickness mapping by Fourier-domain optical coherence tomography in normal and keratoconic eyes. *J. Ophthalmology*, 119: 2425-2433.
41. Lopes BT, R. I. (2016). Detection of ectatic corneal diseases based on pentacam. *Z Med Phys*, 26(2):136-42.

42. Mazzotta C, T. C. (2008). Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol*, 146:527–533.
43. Mazzotta C, T. C. (2014). Pulsed light accelerated crosslinking versus continuous light accelerated crosslinking: one-year results. *J Ophthalmol.* , 604-731.
44. Nikhil S. Gokhale, M. (2010). Diclofenac-induced Acute Corneal Melt After Collagen Crosslinking for Keratoconus. 29:117–119.
45. Ozgurhan EB, C. U. (2014). Evaluation of subbasal nerve morphology and corneal sensation after accelerated corneal collagen cross-linking treatment on keratoconus. *Curr Eye Res*, 1–6.
46. Price M, T. L. (2012). Photoactivated riboflavin treatment of infectious keratitis using collagen cross-linking technology. *J Refract Surg*, 28(10):706–713.
47. R. I. Angunawela, F. A.-M. (2009). Peripheral sterile corneal infiltrates and melting after collagen crosslinking for keratoconus. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 35, no. 3, pp. 606–607.
48. Raiskup-Wolf F, H. A. (2008). Collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg*, 34: 796–801.
49. Richoz O, H. A. (2013). The biomechanical effect of corneal collagen cross-linking (CXL) with riboflavin and UV-A is oxygen dependent. *Transl Vis Sci Technol.*, 2(7):6.
50. Rosenwasser GO, H. S. (1990). Topical anesthetic abuse. *Ophthalmology Survey*, 97:967–972.
51. S. A Greenstein, K. L. (2010). Natural history of corneal haze after collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: Scheimpflug and biomicroscopic analysis. *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 36, no. 12 2105-2114.
52. Sharma A, N. J. (2012). Persistent corneal edema after collagen cross-linking for keratoconus. *Am J Ophthalmol*, 154:922–926.
53. Shikha Dhawan, K. R. (2011). Review Article: Complications of Corneal Collagen Cross-Linking. Hindawi Publishing Corporation *Journal of Ophthalmology*.
54. Stein, R. M. (1988). Infected vs Sterile Corneal Infiltrates in Contact Lens Wearers. *American Journal of Ophthalmology*, 105(6), 632–636.
55. Tabibian D., R. O. (2015). PACK-CXL: Corneal crosslinking for treatment of infectious keratitis. *J Ophthalmic Vis Res*, 77-80.

56. Touboul D, E. N. (2012). Corneal confocal microscopy following conventional, transepithelial, and accelerated corneal collagen cross-linking procedures for keratoconus. *J Refract Surg.*, 28:769–76.
57. Vieyra, L. G. (2019). El universo del Crosslinking: Bases y tratamientos de vanguardia. En L. G. Vieyra, *El universo del Crosslinking: Bases y tratamientos de vanguardia*. (págs. 5: 57-60). Ciudad de México: Grupo Percano de Editoras Aosicadas.
58. Vinciguerra P, A. E. (2009). Refractive, Topographic, Tomographic, and Aberrometric Analysis of Keratoconic Eyes Undergoing Corneal Cross-Linking. *Ophthalmology*, 116(3):36978.
59. Wollensak G, S. E. (2003). Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.*, 135(5):620–627.
60. Wollensak G., A. H. (2010). Significance of riboflavin film corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.*, 114-120.
61. YS, R. (1998). Keratoconus. *Surv Ophthalmol*, 42:297–319.