



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE
ESTUDIOS DE POSGRADO

ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P

EFFECTIVIDAD DEL CROSS LINKING TIPO DRESDEN EN
QUERATITIS BACTERIANAS Y MICÓTICAS MEDIDO POR
UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. LAURA REBECA NERI RODRÍGUEZ

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. VALERIA SÁNCHEZ HUERTA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Fecha probable de inicio y de terminación del estudio:

julio 2017- marzo 2018

Autores principales.

, Laura Rebeca Neri Rodríguez, Dra. Ethel Beatriz Guinto Arcos: Recopilación y análisis de datos.

Co-investigadores.

QFB. Virginia Vanzzini

Adscrito o Jefe de Servicio Responsable del Protocolo

Dra. Valeria Sánchez Huerta: Coordinación y dirección.

Departamentos participantes

Servicio de Córnea, Asociación para evitar la Ceguera en México

Servicio de Microbiología, Asociación para evitar la Ceguera en México

Instituciones participantes.

Asociación para evitar la Ceguera en México

Índice General	
1. Marco teórico	4
1.1. Síntesis del proyecto.....	4
1.2. Antecedentes.....	4
2. Justificación	6
3. Planteamiento del problema	6
4. Objetivos	6
4.1. General.....	6
4.2. Específico primario.....	6
4.3. Específico secundario	6
5. Hipótesis	7
6. General.....	7
7. Específicas	7
8. Metodología	7
8.1. Criterios de inclusión.....	8
8.2. Criterios de exclusión.....	8
8.3. Variables de estudio.....	8
8.4. Tamaño de la muestra.....	9
8.5. Descripción de la maniobra principal.....	9
9. Método	10
10. Recolección y análisis de datos	11
11. Aspectos éticos	11
12. Consentimiento informado.	12
13. Financiamiento de la investigación	12
14. Declaración de conflicto de intereses de los investigadores	12
15. Resultados	12
16. Discusión	16
17. Conclusiones	18
18. Referencias bibliográficas	18
19. Anexo 1	20
20. Anexo 2	23

Marco teórico

1. Síntesis del proyecto

En el presente estudio donde se pretende investigar la variación entre las unidades formadoras de colonias y visualización microscópica directa del patógeno responsable en queratitis infecciosas de etiología bacteriana y fúngica previo y posterior al tratamiento combinado con antibioticoterapia y cross-linking.

2. Antecedentes

Las queratitis infecciosas son una urgencia oftalmológica que requiere tratamiento empírico inmediato de amplio espectro y por tiempo prolongado, ya que de no abordarse de manera temprana se asocia a secuelas devastadoras con un mal pronóstico visual hasta en el 50% de los casos. De acuerdo con la organización mundial de la salud es una de las principales causas de ceguera de origen corneal en el mundo generando alrededor de 1.2 a 2 millones de casos al año. ¹

Existe un muy amplio espectro de microorganismos que han sido implicados como agentes causales de queratitis infecciosas. Mayoritariamente se han asociado a una etiología bacteriana (70-90%), predominando los gérmenes gram positivos, salvo en estudios enfocados en usuarios de lentes de contacto donde llegan a ser más frecuentes los gram negativos. Los hongos representan un 5-30% de los casos, excepto en poblaciones eminentemente rurales, donde los hongos filamentosos pueden ser el primer agente causal. Un porcentaje menor (1-15%) se debe a parásitos, principalmente *acanthamoeba* spp. Hasta el 2-20% de los casos son polimicrobianos, combinando distintas bacterias, hongos o amebas. Sin embargo, los porcentajes son muy variables dependiendo los factores geográficos y poblacionales. ^{2,17}

Existen aspectos que entorpecen el tratamiento eficaz de las queratitis infecciosas, como los altos costos de la terapia antimicrobiana, la necesidad de utilizarla por períodos extensos de tiempo, además del incremento en la tasa de generación de cepas multiresistentes. ^{3,16}

Otro aspecto que compromete la evolución del cuadro es la presencia de lisis corneal. Ésta se presenta por alteraciones en la regulación de la producción de metaloproteinasas por parte de los queratocitos y células epiteliales secundaria al daño provocado por el agente infeccioso, lo cual provoca un cierre retardado de la úlcera corneal y el desarrollo de secuelas. ⁴

Las queratitis infecciosas representan un reto terapéutico cada vez mayor debido a la creciente presentación de úlceras complicadas de difícil resolución y mal pronóstico, por lo cual se buscan continuamente innovaciones en antimicrobianos y recientemente se han buscado métodos alternativos de tratamiento.

EL cross-linking (CXL) es una técnica que fue introducida en el año 1999 para el tratamiento de queratocono y ectasias postquirúrgicas. ⁵ El advenimiento del Cross-linking corneal como terapia coadyuvante en el tratamiento de queratitis infecciosas ha tomado auge en los últimos años, ya que ha demostrado ser una alternativa que ahorra terapia costosa, disminuye la frecuencia de resistencia antibiótica y el riesgo de lisis corneal con secuelas que empobrecen el pronóstico visual. ^{6,7}

El principio de efectividad del crosslinking en el tratamiento de las queratitis infecciosas se basa en tres aspectos fundamentales:

- 1) La riboflavina tiene una estructura anular capaz de intercalarse entre las bases de los ácidos nucleicos, tras su fotoactivación bajo la acción de la luz UVA genera daño oxidativo del ARN y ADN de los microorganismos, eliminando o suprimiendo su proliferación. La combinación de riboflavina con luz UVA aumenta 10 veces la citotoxicidad cuando se le compara con el efecto por si solo de la exposición a luz UVA.⁸
- 2) La generación de enlaces covalentes adicionales entre grupos amino y fibras de colágeno modifica las propiedades biomecánicas de la córnea con lo cual aumenta su resistencia a la degradación por enzimas microbianas y metaloproteinasas endógenas deteniendo el fenómeno de lisis corneal.^{9, 11}
Spoerl reportó un estudio en el que se sumergieron córneas porcinas en solución con tripsina, pepsina y colagenasas, se observó su disolución en los días 5, 13 y 14 en las córneas tratadas con cross-linking en comparación a la presentada en córneas sin tratar en los días 2 y 6.
- 3) Disminuye el edema corneal al generar un estroma compacto con menos capacidad para la acumulación de fluidos.¹²

En el noveno congreso de Crossi-Inking en Dublín en 2013, se acuñó el término PACK-CXL (photoactivated chromophore for infectious keratitis) para referirse específicamente al uso de éste en queratitis infecciosas.⁵

Existen diversos estudios que han asentado su efectividad reportando un rango de curación de úlceras corneales con terapia combinada de PACK-CXL y antimicrobianos de hasta el 88% para etiología bacteriana y hasta 78% en etiología fúngica, aún no existen reportes específicos respecto a su efectividad en etiología parasitaria.¹⁵

Debido a que las queratitis infecciosas son una causa importante de ceguera corneal alrededor del mundo, y al no existir en la actualidad un método infalible de tratamiento, es relevante explorar medidas alternativas o coadyuvantes que aumenten la efectividad en su manejo con la consecuente disminución de secuelas potencialmente devastadoras.

El PACK-CXL es una técnica relativamente nueva que ha mostrado resultados prometedores como tratamiento adyuvante para ésta patología actuando como microbicida y previniendo la lisis corneal. Actualmente existen diversos reportes con diferentes modalidades de aplicación tanto en dosis y concentración de riboflavina como en duración de aplicación de la luz UVA que han sido exitosos en erradicar o en disminuir los agentes patógenos causales de queratitis infecciosa.^{5,11} Sin embargo, no existe aún un consenso respecto a la modalidad terapéutica específica que debe utilizarse para obtener los mejores resultados. En su mayoría se ha utilizado la modalidad del protocolo de Dresden en el cual se utiliza riboflavina al 0.1 % y luz UVA con una longitud de onda de 370 nm y energía de 3 mW/cm² durante 30 min. Hay escasos reportes del uso de CxL acelerado y CxL más iontoforesis en queratitis infecciosas, por lo que hacen falta estudios para poder determinar su eficacia.

12,13,15

Justificación

El PACK-CXL ha demostrado efectividad microbicida y previniendo la lisis corneal. En éste estudio se pretende documentar de manera objetiva la reducción o eliminación del patógeno en queratitis bacterianas y fúngicas a través del conteo de unidades formadoras de colonias (UFC).

Planteamiento del problema.

- ¿Existen variaciones significativas en el número de unidades formadoras de colonias posterior al tratamiento con cross-linking en pacientes con queratitis infecciosas de etiología bacteriana?
- ¿Cuál será el porcentaje de reducción de UFC?
- ¿El tratamiento coadyuvante con crosslinking promoverá un incremento en la tasa de curación?
- ¿Cuál será la tasa de complicaciones asociada?
- ¿La modificación en el número de UFC posterior a la aplicación de cross-linking está relacionada con otros factores?
- ¿Los casos de fracaso estarán asociados con un menor porcentaje de reducción de UFC?

Objetivos

1. Objetivo General.

Describir los resultados obtenidos con crosslinking en el tratamiento de queratitis bacterianas y fúngicas bajo el parámetro de porcentaje de variación del número de UFC.

2. Objetivos Específicos Primarios.

- Obtener el número de UFC previo y posterior a la aplicación de crosslinking.
- Obtener el porcentaje de reducción posterior a la aplicación de crosslinking en el tratamiento de queratitis infecciosas y de etiología fúngica.

3. Objetivos Específicos Secundarios.

- Determinar la tasa de curación.
- Determinar la tasa de complicaciones.
- Determinar el éxito en la reducción de lisis corneal.
- Determinar si los casos de fracaso en la curación de las queratitis bacterianas y fúngicas están relacionados con un menor porcentaje de reducción de UFC.
- Determinar qué otros factores aparte de la modificación en el número de UFC influyen en la evolución de las queratitis infecciosas.
- Determinar el beneficio del crosslinking como terapia coadyuvante en base a otros factores implicados como tiempo de aplicación, costo y sintomatología para el paciente.

Hipótesis.

1. Hipótesis general

Existirá una disminución en el número de UFC del 90% posterior a la aplicación de crosslinking como tratamiento coadyuvante de queratitis infecciosas de etiología bacteriana y fúngica.

2. Hipótesis específicas.

- Existirá una variación significativa en el porcentaje de reducción de UFC posterior a la aplicación de CxL en queratitis infecciosas de etiología bacteriana y micótica.
- Se presentará reducción en la tasa de lisis corneal posterior a la aplicación de CxL en queratitis infecciosas de etiología bacteriana y micótica.
- Los casos de fracaso en la curación de las queratitis bacterianas y micóticas estarán relacionados con un menor porcentaje de reducción de UFC.
- El principal factor que determinará el porcentaje de reducción de UFC será el tiempo de evolución de la patología previo a la aplicación de CxL.
- El porcentaje de reducción de UFC tras la aplicación de CxL se verá afectado por el tipo de cepa bacteriana.

Diseño del estudio.

- Se realizó un estudio de serie de casos

1. De acuerdo con el momento en que se capta la información.

- **Prospectivo**.- La información se capta en el futuro después del inicio de la investigación

2. De acuerdo al número de veces en que se mide o determina la variable de interés principal.

- **Longitudinal**.- La variable principal de interés se mide más de una vez en el tiempo.

3. De acuerdo con la interferencia del investigador en el fenómeno que se analiza.

- **Experimental**.- Cuando el investigador modifica a voluntad una o algunas de las variables del fenómeno estudiado. Midiendo su estado basal → aplicación de la maniobra o intervención → Midiendo como se modificó el estado basal.

4. De acuerdo con el análisis de la(s) población(es) de estudio.

- **Analítico**

Metodología

Se incluyeron pacientes con diagnóstico clínico de queratitis infecciosa de probable etiología bacteriana o fúngica que se presentaron en el departamento de córnea y cirugía refractiva de la Asociación para evitar la ceguera en México, Luis Sánchez Bulnes; I.A.P en un periodo de tiempo comprendido entre julio 2017 y diciembre 2018. Se seleccionaron todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión, que cursaran con el diagnóstico clínico o microbiológico de queratitis bacteriana o fúngica. Los pacientes fueron

revisados previamente y aquellos que cumplieron con los criterios resultando candidatos a participar en el estudio y aceptaron participar en el mismo, leyeron y firmaron una carta de consentimiento informado.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Pacientes con diagnóstico de queratitis bacteriana o fúngica.
- Presencia de infiltrado y/o defecto epitelial a más de 1.5mm del limbo.
- Córneas con más de 400 um de grosor medido por tomografía de coherencia óptica (OCT Visante, Carl Zeiss Meditec)

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de endoftalmítis.
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia.
- Pacientes con antecedente de queratitis herpética.
- Pacientes con alteraciones neurológicas.

Variables de Estudio

Nombre de la Variable	Dependiente / Independiente	Tipo:Nominal /Ordinal/ Dimensional	Unidad de Medición	Instrumento de Medición	Momento de Medición
Edad	Independiente	Nominal	Años	Interrogatorio	Visita 1
Sexo	Independiente	Nominal	Fem/ Masc	Interrogatorio	Visita 1
Tiempo de evolución	Independiente	Nominal	Días	Interrogatorio	Visita 1
Localización del defecto epitelial	Independiente	Nominal	Central, paracentral, periférico	Biomicroscopía (BMC) en lámpara de hendidura	Visita 1, a las 72 hrs, 48 hrs post Cxl, c/seguimiento
Extensión del defecto epitelial	Independiente	Dimensional	Milímetros	Biomicroscopía (BMC) en lámpara de hendidura	Visita 1, a las 72 hrs, 48 hrs post Cxl, c/seguimiento
Localización del infiltrado	Independiente	Nominal	Central, paracentral, periférico	Biomicroscopía (BMC) en lámpara de hendidura	Visita 1, a las 72 hrs, 48 hrs post Cxl, c/seguimiento
Extensión del infiltrado	Independiente	Dimensional	Milímetros	Biomicroscopía (BMC) en lámpara de hendidura	Visita 1, a las 72 hrs, 48 hrs post Cxl, c/seguimiento
Hipopion	Independiente	Nominal	Presente / Ausente	Biomicroscopía (BMC) en lámpara de hendidura	Visita 1, a las 72 hrs, 48 hrs post Cxl, c/seguimiento

Tamaño del hipopion	Independiente	Dimensional	Milímetros	Biomicroscopía (BMC) en lámpara de hendidura	Visita 1, a las 72 hrs, 48 hrs post CxL, c/seguimiento
Unidades formadoras de colonias previo a tratamiento con antimicrobiano	Independiente	Dimensional	Número de UFC	Visualización directa	Visita 1
Unidades formadoras de colonias posterior a tratamiento con antimicrobiano previo a tratamiento con crosslinking	Independiente	Dimensional	Número de UFC	Visualización directa	Visita a las 48 hrs Post antimicrobiano
Unidades formadoras de colonias posterior a tratamiento con crosslinking	Dependiente Principal	Dimensional	Número de UFC	Visualización Directa	Visita a las 48 hrs post CxL
Sintomatología	Dependiente	Nominal	Presencia/Ausencia	Dolor (escala de EVA 0-10), lagrimeo (escala Munk 0-4).	Visita 1 (ingreso) Visita 2 (72 hrs) Visita 3 (72hrs hrs post CxL) Seguimiento.

Tamaño de la muestra

La variable principal, es decir, la diferencia en el número de unidades formadoras de colonias previo y posterior a tratamiento con CXL se resumió en forma de porcentaje para fines de reporte de resultados. Se estimó una muestra de 20 pacientes para un nivel de confianza del 90%, con un margen de error del 10%. Se consideró significativa una P mayor a 0.01.

Descripción de la maniobra principal

En el Servicio de Córnea de la Asociación para evitar la Ceguera en México IAP se seleccionaron los pacientes que cumplieron con los criterios previamente mencionados.

En cada caso se tomó una muestra corneal para análisis microbiológico previo al tratamiento con CxL y a las 48 hrs de la aplicación del mismo. La toma de la muestra se realizó previa aplicación de 2 gotas de anestesia tópica (tetracaina 5mg/ml), se tomaron tres raspados de la superficie de la lesión con un hisopo de alginato de calcio. Se colocó en frotis sobre laminillas estériles para observación directa al microscopio con tinción PAS, Giemsa, Gram, Kinyoun y azul calcofluor- Evans. El sembrado se realizó en diferentes medios de cultivo; agar sangre (sangre ovina al 5% en infusión cerebro-corazón), agar chocolate (enriquecido con polyvitex al 1%), agar manitol, tioglicolato y triptosa; incubado en CO₂ al 4-5% a 37°C. Agar BiGGY y Sabouraud dextrosa al 2% con cloranfenicol al 0.01% incubado a 27°C.

Todos los casos fueron sometido a CxL con la modalidad Dresden. El epitelio corneal del reborde de la úlcera fue retirado previo a la aplicación de riboflavina isoosmolar al 0.1% (riboflavina-5-fosfato y Dextran 20% T-500 RICROLIN) durante 30 minutos a razón de una gota cada 2 minutos. Posteriormente se irradió con luz UV-A (370 nm) con una energía de 3mW/cm² por 30 minutos (total de 5.4 J/cm²) y se continuó con la instilación de riboflavina cada 3 a 5 minutos.

Posterior a la aplicación del CxL el paciente continuó con el tratamiento antibiótico convencional específico para el microorganismo aislado y en todos los casos se trató con fluorometolona al 0.1% por 3 días.

Se realizó la lectura de los cultivos corneales a las 48 y 72hrs de su toma, midiendo las unidades formadoras de colonias en los casos de etiología bacteriana y fúngica. (Figura 1)

Método

En la primera visita se realizó un interrogatorio inicial que incluyó historia médica detallada con edad, sexo, ocupación, lugar de procedencia, antecedentes personales patológicos, antecedentes personales no patológicos, antecedentes oftalmológicos, antecedente de uso de lentes de contacto y descripción del mismo en caso de respuesta afirmativa, se preguntó de forma dirigida sobre uso de tratamientos tópicos previos a la visita inicial, posología y tiempo de uso. Se realizó una revisión oftalmológica completa con medición de la agudeza visual lejana mejor corregida con cartilla de Snellen, examinación en lámpara de hendidura, medición del grosor corneal central por tomografía de coherencia óptica (OCT Visante Carl Zeiss Meditec) y toma de fotografías clínicas. Los parámetros evaluados en la revisión en lámpara de hendidura fueron: localización y extensión del defecto epitelial en sus diámetros más amplios, localización y extensión del infiltrado en sus diámetros más amplios, presencia y tamaño del hipopion.

Al momento de la primera visita se realizó una toma de muestra corneal para cultivo y análisis microbiológico en laminillas. En base a un reporte preliminar una hora posterior a la toma de muestra, se instauró tratamiento tópico específico para el microorganismo. Dicho tratamiento se mantuvo durante el desarrollo del estudio sin suspenderse en caso de ser candidato a tratamiento con crosslinking. Se revaloró la evolución clínica a las 48 horas tomando como parámetros de mejoría reducción de la cantidad de secreciones, reducción de inyección ciliar, disminución de la densidad o extensión del infiltrado, consolidación y demarcación del infiltrado, limitación del adelgazamiento, limitación de lisis, reepitelización inicial, reducción de reacción inflamatoria en cámara anterior (celularidad, hipopion, fibrina).



Fig. Visualización microscópica y cultivo de *Fusarium solani*.

Se propuso tratamiento con crosslinking a aquellos pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión. Se entregó un formato de consentimiento informado estableciendo potenciales riesgos y beneficios, así como detallando el procedimiento y estableciendo la necesidad de seguimiento estrecho.

En los pacientes que aceptaron formar parte del estudio se realizó el tratamiento con crosslinking de acuerdo al protocolo Dresden. Se realizó la lectura de los cultivos corneales a las 48 y 72hrs de su toma, midiendo las unidades formadoras de colonias en los casos de etiología bacteriana y fúngica. Se realizó una revaloración clínica a las 48 horas del tratamiento con crosslinking y en citas subsecuentes de 48 horas de acuerdo a la evolución del cuadro hasta la resolución del mismo con reepitelización completa y desaparición del infiltrado. En cada cita se realizó nuevamente una revisión en lámpara de hendidura para valorar evolución del cuadro clínico tomando como parámetros de revisión los descritos para la primera visita. (Figura 2)



Fig. Fotografías clínicas de queratitis bacterianas.

Recolección y análisis de datos

Los datos fueron recabados en una hoja de formato de revisión que resume los hallazgos en cada visita desde la primera hasta la última del seguimiento. (Anexo 1)

La variable principal, es decir, la diferencia en el número de unidades formadoras de colonias previo y posterior a tratamiento con crosslinking se resumió en forma de porcentaje para fines de reporte de resultados.

Se llevó a cabo el registro de los valores obtenidos en una hoja de cálculo usando el programa Microsoft Excel. Se realizó una descripción de serie de casos. El análisis estadístico se llevó a cabo con ayuda del programa Statistical Package for Social Sciences version 17.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Se documentó el porcentaje de variación entre la toma de cultivo previa al CxL y la posterior en cada paciente, determinándose el comportamiento de las variables. Se realizaron pruebas de T de Student pareada para la comparación de la extensión del área de infiltrado previo y posterior al tratamiento con CXL y pruebas de Wilcoxon para el análisis de la reducción de UFC previo y posterior al tx con CXL.

Aspectos éticos

El protocolo cumplió con todos los principios éticos para investigación médica en seres humanos promulgados en la declaración de Helsinki. Se presentó al comité de ética y de investigación para su aprobación.

Consentimiento informado.

Todos los pacientes fueron informados sobre los detalles del estudio y lo asentaron firmando una carta de consentimiento informado. Se llevó a cabo la revisión del protocolo por el consejo ético de la Asociación para evitar la ceguera en México. (Anexo 2)

Financiamiento de la Investigación

Se otorgó una donación de 20 riboflavinas al 0.1% RICROLIN® para los pacientes del estudio por parte de la empresa SOOFT italia . Se realizaron 20 tratamientos en 20 ojos de 20 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El costo de la intervención por cada ojo fueron cubiertos en su totalidad por la institución .

Declaración de conflicto de intereses de los investigadores

No existe ningún conflicto de interés de los investigadores en este estudio.

Resultados

Se incluyeron 20 ojos de 20 pacientes con diagnóstico clínico y microbiológico de queratitis infecciosa de etiología bacteriana y micótica. En cuanto a las características demográficas de la población estudiada, se encontró una predominancia del sexo masculino con 12 casos (60%) frente a 8 casos correspondientes al sexo femenino (40%). La edad promedio de presentación fue de 51.55 ± 21.50 años . El tiempo de evolución del inicio de la sintomatología al momento de presentación fue de 6 ± 4.5 días. Se encontró la presencia de un factor de riesgo para el desarrollo de queratitis bacteriana únicamente en un 30% de los casos (n=6). Siendo 4 casos asociados a trauma vegetal , uno asociado a uso de lente de contacto y uno relacionado con exposición a fluido serohemático de origen bovino.

Los síntomas principales consistentes en dolor, lagrimeo y fotofobia fueron evaluados previo y 24 horas posteriores al tratamiento con crosslinking (Tabla 1). El dolor promedio disminuyó de acuerdo a la escala del dolor utilizada (EVA 0-10) de 7/10 a 1/10 posterior al tratamiento con CXL. El lagrimeo inicial promedio fue de 4 (escala de Munk 0-4) y de 1 post CXL. El porcentaje de pacientes que presentaron fotofobia se redujo del 90% al 5% tras CXL.

Tabla 1. Síntomas principales

	Pre CXL	Post CXL
Dolor	7/10 *	1/10*
Lagrimeo	4/4 ^a	1/4 ^a
Fotofobia	90%	5%

*Escala de evaluación del dolor EVA . ^a Escala de evaluación de lagrimeo de Munk

Tabla 2. Presencia de hipopion en cámara anterior

	Pre Antimicrobiano	Pre CXL	Post CXL
Hipopion	1.83 mm	1.50 mm	0.51 mm

Con respecto a los hallazgos clínicos evaluados asociados al cuadro de queratitis, se encontró la presencia de hipopion al momento de ingreso en un 45% (n=9) y éste se midió en milímetros en el momento de ingreso, 72 horas posterior al inicio de tratamiento antimicrobiano específico y 48 hrs posterior al CXL. A partir de los casos que presentaron hipopion en la primera visita, los promedios encontrados en esos tres momentos presentaron un descenso paulatino como se muestra en la tabla 2. Se logró la resolución del hipopion en un 44.4% (n=4). La presencia de lisis corneal se documentó en un 60% (n= 12) al momento de ingreso y se redujo en un 59% posterior al tratamiento con CXL.



Fig. Fotografía clínica de queratitis bacteriana previa y posterior a tratamiento con CXL.

En cuanto a la caracterización de las lesiones corneales se encontraron los siguientes datos. La localización de las lesiones se observó central en un 60% (12 casos) , inferior 15% (3 casos), temporal superior, temporal inferior y nasal superior 5% (1 caso) respectivamente.

El promedio del área de extensión del infiltrado asociado a la úlcera infecciosa encontrado en la primera visita fue de 32.94 mm² (rango intercuartil [IQR], 13 – 45.50 mm²) , a las 72 hrs de inicio de tratamiento con antimicrobiano específico fue de 31.77 mm² (IQR, 14.26 – 37.66 mm²) y de 17.22 mm² (IQR, 1.5 – 25.06 mm²) posterior al tratamiento con PACK CXL como se muestra en la [figura 3](#). El promedio del área de extensión del defecto epitelial asociado a la úlcera infecciosa encontrado en la primera visita fue de 28.86 mm² (IQR, 11.85 – 31.94 mm²), a las 72 hrs de inicio de tratamiento con antimicrobiano específico fue de 27.22 mm² (IRQ, 14.38 – 32.79 mm²) y 18.60 mm² (IQR, 1.68 – 24.55 mm²) posterior al tratamiento con CXL. ([Tabla 3](#)) El valor de P para la reducción del infiltrado posterior a PACK CXL en comparación con la reducción del área del infiltrado posterior al inicio de terapia antimicrobiana fue de 0.009 (estudio de t pareada). El valor de P para la reducción del área de infiltrado posterior al inicio de tratamiento antimicrobiano frente a la basal sin tratamiento fue de 0.7404 (estudio de t pareada).

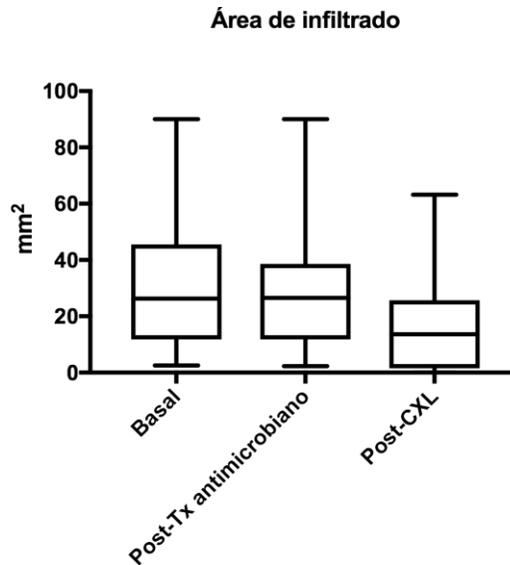


Figura 3. Área de infiltrado y defecto epitelial

	Pre tx	Pre CXL	Post CXL
Infiltrado	32.94	31.77	17.22
IQR	(13- 45.50)	(14.26- 37.66)	(1.5- 25.06)
Defecto Epitelial	28.86	27.22	18.60
IQR	(11.85-14.38)	(14.38 – 32.79)	(0.25 - 0.75)

Tabla 3. Área infiltrado y defecto epitelial en mm²

* IQR - rango intercuartil

Los agentes etiológicos encontrados a partir de las muestras de raspado corneal correspondieron 45% a bacterias gram negativas, 40% a bacterias gram positivas y 15% a hongos (Figura 4). La descripción específica de los microorganismos aislados se detalla en la figura 5. Los tratamientos antimicrobianos específicos indicados de acuerdo al agente causal fueron moxifloxacino en un 45%, netilmicina en un 40% y natamicina en un 15% de los casos.

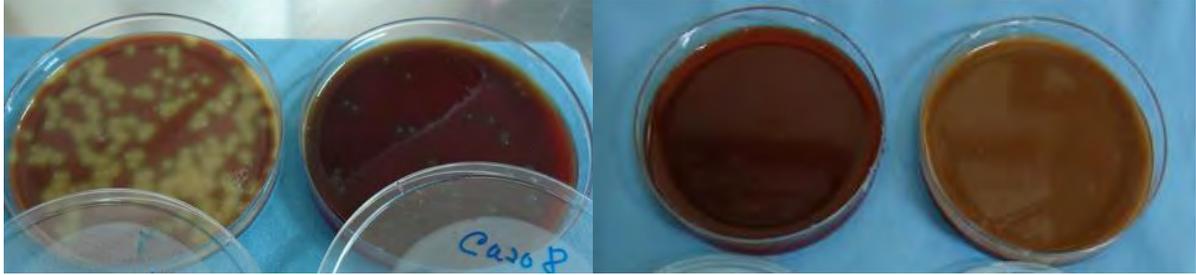


Fig. 1) Cultivos de *Streptococcus pneumoniae* previo y posterior a CxL.

Figura 4. Distribución de agentes causales

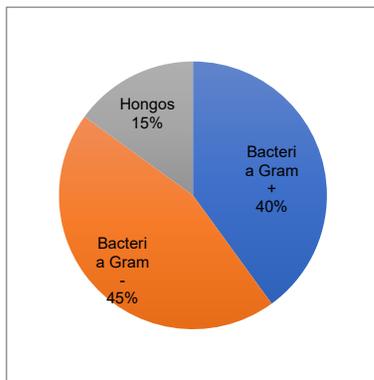
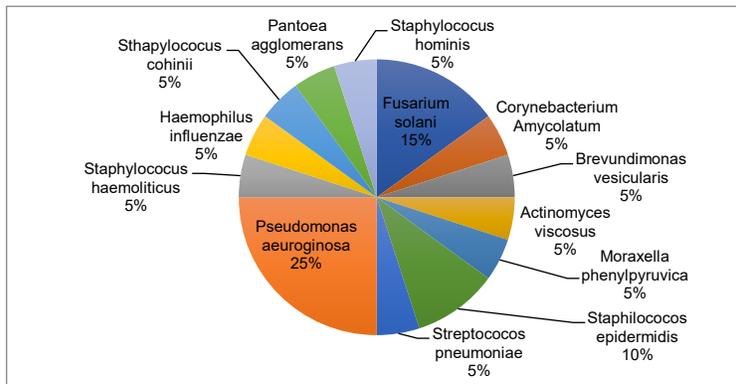


Figura 5. Distribución de microorganismo por especie



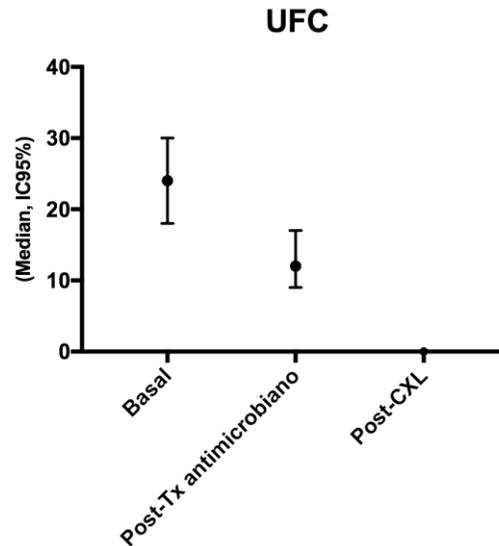
En cuanto al conteo de unidades formadoras de colonias se observó una tendencia progresiva a la disminución de las mismas posterior al inicio de tratamiento que fue parcial en el 100% (n=20) de los casos a las 72 hrs de inicio del tratamiento antimicrobiano específico y total en el 80% (n=16) de los ojos a las 48 hrs posteriores al tratamiento con CXL (Figura 6). La tasa de reducción promedio de UFC posterior al tratamiento con CXL fue de 96.22%. El valor de P para la tasa de reducción de UFC posterior a CXL en comparación con la reducción posterior al inicio de tratamiento antimicrobiano en monoterapia fue de 0.0001 (prueba de Wilcoxon). No se encontró relación entre el porcentaje de reducción de UFC y el tiempo de evolución de la patología al momento de presentación.

Se encontró persistencia en el crecimiento de UFC en 4 casos (20%). La tasa de reducción de UFC en dichos casos fue del 95%. El 50% de los casos de persistencia de UFC correspondieron a un diagnóstico microbiológico de *Fusarium solani* tratado con natamicina tópica cada hora y el 50% restante correspondieron a infección por estafilococos epidermidis tratado con moxifloxacino tópico horario. En el 100%(n=4) de los casos en que persistió una o más unidades formadoras de colonias se encontró también un factor de riesgo asociado. Dentro de los factores de riesgo, 75%(n=3) correspondieron a un antecedente de trauma vegetal.



Fig. 1) Cultivos de *Fusarium solani*. A) Al ingreso con 193 UFC. B) A las 72hrs posteriores a CxL con 1 UFC.

Figura 6. Unidades formadoras de colonias por caso en relación al momento de tratamiento



El desarrollo de complicaciones se presentó en un 25% (n=5) de la cuales consistieron en perforación corneal en un 60% (n=3), adelgazamiento central mayor al 50% del espesor corneal en un 20% (n=1) y escleritis infecciosa en un 20% (n=1). La tasa de reducción de UFC post CXL en los casos que desarrollaron alguna complicación fue del 99.23%. Los tres casos que presentaron perforación corneal mostraron presencia de lisis previa a tratamiento y persistencia de la misma posterior al PACK CXL. En el 60% de los casos que desarrollaron una complicación la reducción de UFC fue a 0, mientras que en el 40% restante hubo crecimiento de una unidad formadora de colonias. El tiempo promedio a la perforación fue de 5.33 días. El 80% (n=16) de los casos resolvió sin complicaciones en un tiempo promedio de 4 ± 3 semanas.

Discusión

La aplicación del crosslinking corneal en el tratamiento de queratitis infecciosas constituye una herramienta innovadora para el manejo de ésta potencialmente devastadora patología. Frente a la creciente tasa de microorganismos resistentes a antimicrobianos es imperante la implementación de nuevas formas de tratamiento.¹⁸

En estudios previos se ha demostrado la efectividad microbicida del CXL con una tasa de eliminación del patógeno mayor al 90% contra microorganismos específicos como *Pseudomona aeruginosa*, *Estafilococos aureus*, *Streptococos pneumoniae*, *Aspergillus fumigatus* y *Fusarium*.¹⁹ La frecuencia de microorganismo

casuales de queratitis infecciosa en los casos estudiados fue mayor para bacterias gram negativas representando un 45% del total de los casos, lo cual difiere de los grandes grupos estudiados donde la predonminancia es para gram positivo.²⁰

El presente estudio tuvo por objeto documentar de manera objetiva el efecto antimicrobiano del crosslinking corneal en el tratamiento de queratitis infecciosas causadas por bacterias u hongos por medio de la cuantificación de unidades formadoras de colonias donde se demostró una tasa de reducción compatible con dichos hallazgos que fue igual o mayor al 90% en todos los casos.

Se utilizó como tratamiento coadyuvante del antimicrobiano específico en cada caso de acuerdo al microorganismo aislado. Se describen además los cambios encontrados en el área de infiltrado y defecto epitelial en relación al momento antes de recibir tratamiento, posterior al tratamiento con antimicrobianos en monoterapia y posterior al tratamiento coadyuvante con CXL. Se postuló que al inducir la eliminación masiva de colonias , éste tendría un efecto perceptible inmediato en los parámetros clínicos evaluados como extensión de la úlcera corneal , hipopion, dolor , lagrimeo y fotofobia. De ésta manera podría ser utilizado de manera rutinaria como tratamiento adjunto para detener la progresión y acelerar la resolución del cuadro. De acuerdo a los resultados encontrados, se presentó un decenso estadísticamente significativo en la cantidad de UFC posterior al CXL (P 0.0001) que se acompañó de manera simultánea de una reducción del hipopion, área de infiltrado, área de defecto epitelial, dolor , lagrimeo y fotofobia. La reducción del área de infiltrado posterior al PACK CXL también fue estadísticamente significativa (P 0.0009) comparado con la reducción posterior al inicio de antimicrobiano en monoterapia (P 0.7404). Por otro lado una tasa de reducción de UFC a cero se presentó también en los casos que desarrollaron alguna complicación, por lo que no se observó una relación entre el fracaso en la curación y un menor porcentaje de reducción de UFC. El fracaso en la reducción total de UFC se encontró relacionada a la presencia de Fusarium , Estafilococos epifermidis y Estafilococos cohini. El desarrollo de complicaciones , mas allá de la reducción en el número de unidades formadoras de colonias podría estar relacionada a la extensión de la lesión y la profundidad de la misma ó la severidad de la lesión.²¹

En base a estudios previos se estima que el efecto del PACK CXL en detener el proceso de lisis corneal asociado a la infección es cercano al 85% (75%-91) con muy pocas complicaciones asociadas.²² Sin embargo en el presente estudio la tasa de reducción de lisis fue cercana al 60%. Dicho comportamiento puede estar explicado por los hallazgos encontrados por Kalcanci y colaboradores en un modelo animal de queratitis micótica quienes establecieron que el CXL tiene un pobre efecto sobre las metaloproteinasas 9 y 13 resposables de la respuesta inflamatoria corneal.²³ De tal manera en casos donde se presente lisis corneal importante desde el momento de presentación puede considerarse agregar un tratamiento con fármacos con efecto inhibitor de las metaloproteinasas como tetraciclinas. ¹

Un hallazgo prometedor reportado en estudios recientes consiste en la evidencia de la efectividad microbicida del PACK CXL en cepas resistentes a antimicrobianos que no demostró diferencia con las cepas no resistentes incluso como tratamiento de primera línea en monoterapia.^{24,25}

En cuanto a las limitaciones del estudio, es importante extender el tamaño de la muestra y es necesario investigar si los microorganismos encontrados son representativos del total de casos de queratitis bacteriana que se presentan en nuestra población. De esta manera los resultados podrían tener un mayor impacto epidemiológico.

Conclusiones

En base a nuestros resultados el CXL se presenta como una terapia adjunta prometedora que podría cambiar el paradigma actual en el manejo de queratitis infecciosas de etiología bacteriana o micótica. Este estudio demuestra de manera objetiva su efectividad en la reducción de la carga de microorganismos en todos los casos que resultó estadísticamente significativa y superior a la de el tratamiento antimicrobiano específico en monoterapia.

Para establecer de manera detallada las relaciones entre las variables clínicas, el resultado hacia la resolución del cuadro o el fracaso y el desarrollo de complicaciones ; se necesitan realizar estudios donde la gravedad del cuadro de queratitis y la distribución de microorganismos sea homogénea.

Se necesitan estudios realizados con un grupo control aleatorizado para poder evaluar el impacto del PACK CXL como terapia adjunta en la reducción del tiempo a la resolución. Por otro lado existe un área de oportunidad en investigación en la elaboración de ajustes en los parámetros de tratamiento en cuanto a concentración de riboflavina ,tipo de cromóforo, intensidad y tiempo de exposición a luz UV en relación al microorganismo a tratar.²⁶

Referencias Bibliográficas

1. Solanki S, Rathi M, Khanduja S, Dhull CS, Sachdeva S, Phogat J. Recent trends: Medical management of infectious keratitis. *Oman Journal of Ophthalmology*. 2015;8(2):83-85. doi:10.4103/0974-620X.159104.
2. Gupta N, Tandon R. Investigative modalities in infectious keratitis. *Indian J Ophthalmol*. 2008;56:209–13.
3. Gokhale NS. Medical management approach to infectious keratitis. *Indian J Ophthalmol*. 2008;56:215–20.
4. Dalia G. Said, MD, FRCS, Mohamed S. Elalfy, MSc, Zisis Gatziofufas, MD, PhD. Collagen Cross-Linking with Photoactivated Riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of Advanced Infectious Keratitis with Corneal Melting. *Ophthalmology* 2014;:-1e6 a 2014.
5. David Tabibian, Cosimo Mazzotta and Farhad Hafezi. PACK-CXL: Corneal cross-linking in infectious keratitis. *Eye and Vision* (2016) 3:11
6. Elsie Chan, Grant R. Snibson. Treatment of infectious keratitis with riboflavin and ultraviolet-A irradiation. *J Cataract Refract Surg* 2014; 40:1919–1925
7. Tommy C. Y. Chan, Tiffany W. S. Lau, Jacky W. Y. Lee. Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis: an update of clinical studies. *Acta Ophthalmologica* 2015.
8. Tommy C.Y. Chana,b, Tushar Agarwalc. Cross-linking for microbial keratitis. www.co-ophthalmology.com Volume 27 Number 4 July 2016
9. Liang-Zhu Jiang, Shi-Yan Qiu. Therapeutic and inducing effect of corneal crosslinking on infectious keratitis. *J Ophthalmol*, Vol. 9, No. 12, Dec.18,2016.
10. Gustavo Galperin, MD, Mart´ın Berra, MD. Treatment of Fungal Keratitis From Fusarium Infection by Corneal Cross-Linking. *Cornea* Volume 31, Number 2, February 2012
11. David Tabibian, MD; Olivier Richo, MD; Farhad Hafezi, MD. PACK- CXL: Corneal Cross- linking for Treatment of Infectious Keratitis. *Journal of Ophthalmic and Vision Research* 2015; Vol. 10, No. 1
12. Karim Makdoui, MD, Jes Mortensen, MD, and Sven Crafoord, MD, PhD. Infectious Keratitis Treated With Corneal Crosslinking. *Cornea* Volume 29, Number 12, December 2010
13. Ha´kan More´n, MD, Malin Malmstro¨m, MD, PhD, Jes Mortensen, MD, and Arne O¨ hrstro¨m, MD, PhD. Riboflavin and Ultraviolet A Collagen Crosslinking of the Cornea for the Treatment of Keratitis. *Cornea* Volume 29, Number 1, January 2010
14. Hamed Mofeez Anwar, Alaa M El-Danasoury, Ayman Nasr Hashem. Corneal collagen crosslinking in the treatment of infectious keratitis. *Clinical Ophthalmology* 2011;5 1277–1280

15. Lamprini Papaioannou, MD, Michael Miligkos, MD, MSc, Miltiadis Papathanassiou, MD, PhD. Corneal Collagen Cross-Linking for Infectious Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea* Volume 35, Number 1, January 2016.
16. Shetty R, et al. Collagen crosslinking in the management of advanced non-resolving microbial keratitis. *J Ophthalmol* 2014;98:1033–1035.
17. Nicola Federico. Queratitis infecciosa no viral: factores predisponentes, agentes etiológicos y diagnóstico de laboratorio. *Rev. argent. microbiol.* [Internet]. 2005 Dic
18. Papaioannou L, Miligkos M, Papathanassiou M. Corneal Collagen Cross-Linking for Infectious Keratitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2016;35(1):62-71.
19. Richoz O, Kling S, Hoogewoud F, et al. Antibacterial efficacy of accelerated photoactivated chromophore for keratitis-corneal collagen cross-linking (PACK-CXL). *J Refract Surg*. 2014;30(12):850-854
20. Alio JL, Abbouda A, Valle DD, Del Castillo JM, Fernandez JA. Corneal cross linking and infectious keratitis: a systematic review with a meta-analysis of reported cases. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2013;3(1):47.
21. Kasetsuwan N, Reinprayoon U, Satitpitakul V. Photoactivated Chromophore for Moderate to Severe Infectious Keratitis as an Adjunct Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Ophthalmol*. 2016;165:94-99.
22. Muller L, Thiel MA, Kipfer-Kauer AI, Kaufmann C. Corneal cross-linking as supplementary treatment option in melting keratitis: a case series. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012;229(4):411-415.
23. Kalkanci A, Bilgihan K, Ozdemir HB, Yar Saglam AS, Karakurt F, Erdogan M. Corneal Cross-Linking Has No Effect on Matrix Metalloproteinase 9 and 13 Levels During Fungal Keratitis on the Early Stage. *Mycopathologia*. 2017.
24. Mandal P, Khan MA, Shah S. Drugs - Do we need them? Applications of non-pharmaceutical therapy in anterior eye disease: A review. *Cont Lens Anterior Eye*. 2017;40(6):360-366.
25. Makdoui K, Backman A. Photodynamic UVA-riboflavin bacterial elimination in antibiotic-resistant bacteria. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016;44(7):582-586
26. Abbouda A, Abicca I, Alio JL. Current and Future Applications of Photoactivated Chromophore for Keratitis-Corneal Collagen Cross-Linking (PACK-CXL): An Overview of the Different Treatments Proposed. *Semin Ophthalmol*. 2016:0.

ANEXO 1

Formato de evaluación



Fecha: _____

Nombre _____ Edad _____ Expediente: _____

Sexo : Masc Fem Ocupación _____ Lugar de residencia _____

APP : _____

AOft: _____

Usuario de LC : Si No tipo _____

Fecha de inicio de los síntomas : _____ Tiempo de evolución: _____

Uso de tratamiento previo (medicamento, posología, tiempo de uso) : Si No

Ojo Afectado : Derecho Izquierdo
OI _____

AV: OD _____

Paquimetría OCT _____ Fotos clínicas 1ª visita Post Cxl Sub

1ª Visita

Fecha :	Localización	Extensión (Diam más amplios)	Dibujo
Defecto Epitelial			
Infiltrado			
Hipopion	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		
Melting	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		
Reporte preliminar:			
Otros:			

Visita a las 48 hrs posterior a inicio de tratamiento con :

Fecha :	Localización	Extensión (Diam más amplios)	Dibujo
Defecto Epitelial			
Infiltrado			
Hipopion	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		
Melting	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		
Agente Causal			
Tratamiento			
Evolución Clínica			Otros:
UFC			
Visualización Directa			
CXL:	Dresden <input type="checkbox"/>	Acelerado <input type="checkbox"/>	Iontoforesis <input type="checkbox"/>



Visita Posterior a CXL : _____

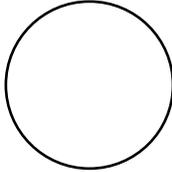
Fecha :	Localización	Extensión (Diam más amplios)	Dibujo
Defecto Epitelial			
Infiltrado			
Hipopion	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		
Melting	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		
Agente Causal			
Tratamiento			
Evolución Clínica			
UFC			Otros:
Visualización Directa			

Visita Subsecuente

Fecha :	Localización	Extensión (Diam más amplios)	Dibujo
Defecto Epitelial			
Infiltrado			
Hipopion	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		
Melting	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		
Agente Causal			
Tratamiento			
Evolución Clínica			

Fecha :	Localización	Extensión (Diam más amplios)	Dibujo
Defecto Epitelial			
Infiltrado			
Hipopion	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		
Melting	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		
Agente Causal			
Tratamiento			
Evolución Clínica			

Fecha :	Localización	Extensión (Diam más amplios)	Dibujo
Defecto Epitelial			
Infiltrado			
Hipopion	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		
Melting	Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>		
Agente Causal			
Tratamiento			

Evolución Clínica		
-------------------	--	---

Escala de EVA

- Circule en la siguiente escala el grado de dolor que siente



Tabla I. Escala de Munk

Grado 0	Ausencia de epífora
Grado 1	Epífora ocasional con necesidad de secado menor de 2 veces al día
Grado 2	Epífora con necesidad de secado entre 2 y 4 veces al día
Grado 3	Epífora con necesidad de secado entre 5-10 veces al día
Grado 4	Epífora con necesidad de secado mayor de 10 veces al día

Carta de Consentimiento Informado

“Efectividad del Cross Linking en queratitis infecciosas medido por unidades formadoras de colonias”

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Valeria Sánchez Huerta

INVESTIGADORES RESPONSABLES: Dra. Ethel Beatriz Guinto Arcos, Dra. Laura Rebeca Neri

DIRECCIÓN: Vicente García Torres 46

TELÉFONO: 10841400

NÚMERO DE CONTACTO LAS 24 HORAS: 5591853241 y 7772187400

Tipo de estudio de investigación: ensayo clínico aleatorizado.

Propósito del consentimiento informado: El objetivo principal es proporcionarle información clara y veraz para que usted pueda tomar la decisión adecuada sobre si desea participar en el protocolo y dar su permiso para participar en el mismo. El documento describe el propósito, procedimientos, beneficios, riesgos, molestias y precauciones del estudio de investigación. Usted sólo puede tomar parte en el estudio si desea hacerlo, puede negarse a participar en el mismo o puede retirarse del estudio en cualquier momento sin incurrir en sanciones o perder los beneficios a los cuales tiene derecho en forma regular. Sírvase leer esta forma de consentimiento informado y hacer todas las preguntas que necesite para poder tomar una decisión informada y libre de participar. No debe firmar este formulario si tiene alguna pregunta que no haya sido respondida a su entera satisfacción. Ninguno de los doctores que participan en el estudio recibirá ningún beneficio económico por realizar este estudio.

Justificación del estudio: El PACK-CXL ha demostrado efectividad microbicida y limitando la lisis corneal. En é este estudio se pretende documentar de manera objetiva la reducción o eliminación del patógeno posterior al tratamiento combinado de antimicrobiano más CXL en queratitis bacterianas y fúngicas a través del conteo de unidades formadoras de colonias (UFC). En este estudio únicamente se incluyen pacientes que no responden apropiadamente al tratamiento farmacológico convencional, proporcionando una alternativa de tratamiento.

Objetivo del estudio: Comparar la efectividad del Cross Linking como tratamiento coadyuvante en queratitis infecciosas ocasionadas por bacterias u hongos que no responden a tratamiento con terapia convencional antimicrobiana.

Duración de la participación: Su participación iniciará al permitir la toma de una muestra de la superficie corneal afectada antes y después de la aplicación del crosslinking, posteriormente se llevarán a cabo las consultas de seguimiento determinadas por su médico tratante. Su participación concluirá tras la resolución de la patología. A su ingreso usted será asignado a un grupo de tratamiento , recibirá tratamiento antimicrobiano específico y será sometido a tratamiento con CXL.

Procedimientos del estudio: Para poder considerarle apto para este estudio, se le realizará una historia clínica y exploración oftalmológica completa. Agudeza visual mejor corregida, presión intraocular, alteraciones de los anexos oculares, tinción de la conjuntiva y córnea con fluoresceína, evaluación del segmento anterior y posterior se le tomará un cultivo corneal previo y posterior al tratamiento con Crosslinking. El Cross-Linking con riboflavina (vit B2) consiste en impregnación de la córnea con riboflavina bajo anestesia tópica, para posteriormente aplicar radiación controlada de una cantidad conocida de luz ultravioleta durante un periodo de tiempo estandarizado (30min, 4min, 9 min) de acuerdo al tipo de riboflavina. El procedimiento tiene una duración de 40 min aproximadamente y no es doloroso. Dicho procedimiento se realizará de forma gratuita. Será citado para su seguimiento en base a criterio médico hasta la resolución del cuadro. Los estudios de gabinete y fotos clínicas requeridas no presentarán para usted un costo adicional.

Los beneficios del tratamiento consisten en mejoría del cuadro clínico por disminución de la carga microbiana, acortamiento del curso de la enfermedad, reducción de lisis corneal por aumento de la rigidez corneal. Después del procedimiento pueden aparecer molestias como fotofobia y lagrimeo que mejoran con el tratameinto. Todo acto médico diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no quirúrgico, lleva implícito una serie de complicaciones mayores o menores, a veces potencialmente serias, que incluyen cierto riesgo y que pueden requerir tratamientos complementarios, médicos o quirúrgicos, que aumenten los costos del tratamiento y que deberán ser cubiertos por el paciente. Entre las complicaciones que pueden surgir en Crosslinking en el tratamiento de queratitis infecciosas se encuentran: perforación corneal, falta de efecto, licuefacción corneal. En caso de que se corrobore que la complicación presentada sea resultado directo de la intervención los costos serán asumidos por el hospital. En caso de incumplimiento con las indicaciones médicas y citas de seguimiento puede ser retirado del estudio.

Participación/retiro voluntario: Su participación en este estudio es totalmente voluntaria, usted puede negarse a participar o puede retirarse del estudio en cualquier momento sin recibir alguna penalización por hacerlo. Antes de retirarse de este estudio, por favor notifique su deseo a la Dra. Ethel Beatriz Guinto Arcos y/o Dra. Laura Rebeca Neri; este aviso permitirá al doctor informarle si existe algún riesgo médico potencial por el retiro. El médico del estudio, de acuerdo a su criterio, puede suspender el estudio en cualquier momento.

Se concederá acceso a los registros médicos originales, a los monitores, los auditores, el comité de ética e investigación y las autoridades sanitarias, para verificar los procedimientos del protocolo clínico y/o los datos recopilados, sin violar la confidencialidad de los participantes, hasta donde lo permitan las leyes y regulaciones aplicables, usted al firmar el consentimiento informado está autorizando dicho acceso.

Se le informará de manera oportuna si se obtiene información que pueda ser relevante o que afecte su voluntad para continuar participando en el protocolo de investigación.

Confidencialidad: Debido a la necesidad de revelar la información para el avance de la medicina, no se puede garantizar una confidencialidad absoluta, sin embargo en ningún momento se dará información personal de ninguno de los pacientes. Los resultados de este estudio serán presentados en diversos foros de oftalmología y publicados en revistas especializadas.

Preguntas: Si tiene alguna pregunta con respecto a su participación en este estudio o si en algún momento siente que ha experimentado algún efecto secundario relacionado a la investigación favor de comunicarse con:

INVESTIGADORES RESPONSABLES: Dra. Laura Rebeca Neri Rodríguez, Dra Ethel Beatriz Guinto Arcos

TELÉFONO: 10841400

NÚMERO TELEFÓNICO DE CONTACTO LAS 24 HORAS: 7772187400 y 5591853241

CARTA DE DERECHOS SOBRE PACIENTES EN EXPERIMENTACIÓN

Cuando se solicita a alguna persona que acepte participar como paciente en un estudio de investigación que involucra un experimento clínico o dé su consentimiento en nombre de un tercero, esta persona tiene derecho a:

1. Ser informada de la naturaleza y el propósito del experimento.
2. Recibir una explicación de los procedimientos que se seguirán en el experimento clínico y de cualquier medicamento o dispositivo que se vaya a utilizar.
3. Recibir una descripción de cualquier posible malestar y riesgo concomitante que razonablemente se pueda esperar del experimento.
4. Obtener una explicación de cualquier beneficio para el paciente que razonablemente se pueda esperar del experimento, si existe alguno.
5. Ser informado de cualquier procedimiento, medicamento o dispositivos alternativos apropiados que puedan ser ventajosos para el sujeto, así como sus riesgos y beneficios relativos.
6. Ser informado acerca de las posibilidades de tratamiento médico disponibles para el sujeto después del experimento, si las hubiesen, en caso de que surja alguna complicación.
7. Tener oportunidad de formular preguntas relacionadas con el experimento o con los procedimientos involucrados.
8. Ser informado que puede retirar su consentimiento para participar en el experimento clínico en cualquier momento y que puede interrumpir su participación en el experimento sin sufrir perjuicios.
9. Obtener una copia firmada y fechada de la Forma de Consentimiento Informado por escrito cuando sea requerida.
10. Tener la oportunidad de decidir si consciente o no en participar en un experimento clínico, sin que medie ningún elemento de fuerza, fraude, engaño, coacción, coerción o influencia indebida en la decisión del sujeto.

FORMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Efectividad del Cross Linking en queratitis infecciosas medido por unidades formadoras de colonias”

He leído o me han leído esta Forma de Consentimiento Informado, he sido alentado (a) a realizar cualquier pregunta relacionada con este estudio o con la Forma de Consentimiento Informado que no he entendido y he recibido en forma satisfactoria las respuestas a mis preguntas. Yo voluntariamente doy mi consentimiento para participar en este estudio.

Al firmar esta Forma de Consentimiento Informado, no pierdo mis derechos, que de otro modo tendría como participante en un estudio de investigación.

Firma del Paciente

Fecha

Nombre del Paciente

Firma del Testigo

Firma del Investigador