



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN HOSPITAL NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ, I.A.P.

## CARACTERÍSTICAS TOPOGRÁFICAS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS SOMETIDOS A CROSS LINKING AL AÑO DE SEGUIMIENTO

### TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**CIRUJANO OFTALMÓLOGO**

**PRESENTA:**

DR. MIGUEL YRVIN LÓPEZ DIMAS

**ASESOR DE TESIS**

DRA. REGINA VELASCO RAMOS



CIUDAD DE MÉXICO, 2021.



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.

## AGRADECIMIENTOS

*A mi madre, Sara Elvia, por el apoyo incondicional de siempre, por su cariño, por sus consejos en los momentos de debilidad. Por forjarme como la persona que soy, por confiar en mí y por todo el amor que me da. Sin ella no estaría donde estoy. Siempre le estaré agradecido*

*A mi hermano Calais y mis hermanas Nataly y Margarita, por alentarme a seguir y puedo decir que el pasar mi vida junto a ustedes es una bendición*

*A mis amigos de la universidad, compañeros del alma a quienes considero hermanos, por todos los consejos y diversión que pude pasar con ellos, por hacerme olvidar las dificultades y seguir adelante.*

*A mis compañeros, ya que permitieron que estos tres años se volvieran una experiencia increíble, de mucho aprendizaje, risas y aventuras. Con quienes compartí buenos y malos momentos, quienes me entendían por los eventos sucedidos del día a día y siempre tuvieron oídos para mí.*

*A mi asesora la Dra Regina que siempre fue paciente conmigo y me dio su confianza, así como por compartir sus ideas, darme sugerencias, pulir mi trabajo, por sus consejos, correcciones y apoyo.*

# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	2
<b>ABREVIATURAS</b> .....	5
<b>PRESENTACIÓN</b> .....	6
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	7
Incidencia y prevalencia .....	7
Fisiopatología .....	8
Cambios Histológicos:.....	8
Signos y síntomas .....	9
Diagnóstico: .....	9
Factores de riesgo:.....	10
Enfermedades asociadas a queratocono: .....	10
Tratamiento:.....	11
Técnica de cross linking: .....	12
Indicaciones de cross linking: .....	14
Contraindicaciones de cross linking: .....	14
<b>PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN</b> .....	16
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	16
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	16
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	17
<b>HIPÓTESIS</b> .....	17
<b>OBJETIVOS</b> .....	17
<b>Objetivo principal</b> .....	17
<b>Objetivos secundarios:</b> .....	17
<b>METODOLOGÍA</b> .....	18
<b>Diseño</b> .....	18
<b>Población de estudio</b> .....	18
<b>Muestra</b> .....	18
<b>Criterios de selección</b> .....	18
<b>Criterios de inclusión</b> .....	18
<b>Criterios de exclusión</b> .....	18
<b>Criterios de eliminación</b> .....	19
Definición de progresión: .....	19
Grupos: .....	19
<b>Procedimientos</b> .....	19

<b>Análisis Estadístico</b> .....	20
<b>Definición de Variables</b> .....	21
<b>RESULTADOS</b> .....	22
<b>Agudeza y capacidad visual:</b> .....	23
<b>Queratometrías:</b> .....	24
<b>Paquimetrías:</b> .....	25
<b>Elevación posterior:</b> .....	26
<b>Progresión:</b> .....	26
<b>Complicaciones:</b> .....	26
<b>DISCUSIÓN</b> .....	29
<b>CONCLUSIONES</b> .....	32
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	33
<b>ANEXOS</b> .....	37
<b>ASPECTOS ÉTICOS:</b> .....	37
<b>ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD:</b> .....	37
<b>RECURSOS FINANCIEROS</b> .....	37
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b> .....	38
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b> .....	39

## ABREVIATURAS

MMP: Metaloproteinasas De Matriz

IL: Interleucina 6

TNF $\alpha$ : Factor De Necrosis Tumoral Alfa

OR: Odd Ratio

SOD: Superóxido Dismutasa

TGF $\beta$ 1: Factor De Crecimiento Transformante Beta 1

ARN: Ácido Ribonucleico

DALK: Queratoplastía Lamelar Anterior Profunda

QPP: Queratoplastía Penetrante

CXL: Cross Linking

FDA: Food and Drug Administration

DM: Diabetes Mellitus

UV: Ultra Violeta

UVA: Ultra Violeta A

mW: mili Watts

J: Joules

cm: Centímetro

EDTA: Ácido Etilendiaminotetraacético

D: Dioptrías

## PRESENTACIÓN

**Título.** Características topográficas de pacientes pediátricos sometidos a cross linking al año de seguimiento.

### **Investigador:**

**Investigador Responsable:** Dr. Miguel Yrvin López Dimas

### **Asesor de Tesis:**

Dra. Regina Velasco Ramos

*Médico Cirujano Oftalmólogo, Adscrito al Departamento de Alta Especialidad de Córnea y cirugía refractiva. Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz. I.A.P.*

### **Fecha de inicio y finalización de Investigación.**

**Inicio:** Marzo del 2018

**Finalización:** Noviembre del 2020

### **Correspondencia.**

Dra. Miguel Yrvin López Dimas

Email: miguel.lopez.dimas@hotmail.com

Teléfono: 444 238 1220

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

Ezequiel Montes 135 Colonia Tabacalera, Cuauhtémoc, Ciudad de México.

## INTRODUCCIÓN

La córnea es la porción avascular y transparente más externa del ojo conformada por 5 capas; epitelio, capa de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio. En el 2013 se realizó el descubrimiento de una sexta capa, la capa de Dua que se encuentra entre el estroma y la membrana de Descemet. Cada capa tiene una función y su falla genera alteración de toda la estructura. La córnea tiene aproximadamente 11 variedades de colágeno y dentro de la matriz extracelular estos tienen interacción con dos principales proteoglucanos que son el queratán sulfato (que representa el 60% de los proteoglucanos corneales) y condroitin/dermatán sulfato. La transparencia de la córnea requiere una adecuada orientación de las fibras de colágeno en relación con una expresión adecuada de proteoglucanos para obtener una estructura organizada <sup>(1)</sup>

La palabra queratocono viene del griego keras (córnea) y konos (cono) y fue descrito por primera vez en 1854, es el trastorno ectásico más común con presentación bilateral asimétrico y progresivo, presentando protrusión en forma de cono debido a el adelgazamiento del estroma corneal, lo que trae como consecuencia la aparición de errores refractivos como son astigmatismo irregular y miopía. De manera clásica se ha descrito como de origen no inflamatorio, aunque recientemente esta parte toma gran peso en la fisiopatología. Generalmente el inicio es en la pubertad y tiende a autolimitarse entre la tercera y cuarta década de la vida aunque el paciente más joven reportado es de 4 años de edad por lo que se puede decir que su inicio puede ocurrir en cualquier momento, los estudios actuales reportan que hay una relación inversa entre edad y severidad <sup>(1,2,3)</sup>

### Incidencia y prevalencia

La prevalencia del queratocono es muy variada, hay reportes de 0.3/100,000 en Rusia, Irán con 0.249% y de hasta 2.3% en el centro de la India, Estados Unidos reporta aproximadamente 600/100,000. Otros autores han reportado 50-230/100,000 sin predominio de género, en el caso de Japón se ha reportado incidencia y prevalencia de 9/100,000, Líbano reporta en un estudio con pacientes

de 14 años una incidencia de 0.53%. La Fundación Global de queratocono reporta una incidencia de manera general entre 1-430/2000, aunque cambia según la región geográfica.<sup>(1,4,3,5,6,7)</sup>

## Fisiopatología

Aunque no se comprende en su totalidad que es lo que causa el queratocono recientemente el factor inflamación está tomando un rol importante en la fisiopatología del queratocono. Se ha visto que hay presencia de enzimas lisosomales sobre expresadas como son fosfatasa ácida, esterasa ácida y lipasas en el epitelio en estroma y endotelio de estos pacientes, proteasas como catepsina B y G se encuentran elevadas en los queratocitos y en el caso de la catepsina B se ha encontrado en altos niveles en la lagrима, por eso se cree que desempeña un papel en la apoptosis de queratocitos. Las metaloproteinasas de matriz (MMP) son otro factor que se encuentra sobre expresado, en su función normal se encargan del remodelamiento y degradación de matriz extracelular de forma controlada, la que más se ha visto sobre expresada es la variedad MMP-9 en conjunto con IL-6 y TNF- $\alpha$ . Se ha estudiado la película lagrimal de pacientes con queratocono y se han encontrado niveles elevados de MMP 1, 3, 7, 13 así como IL-4 , 5 , 6 , 8, TNF- $\alpha$  y TNF-  $\beta$  y en el caso del epitelio y estroma se ha logrado encontrar reclutamiento de células como macrófagos, leucocitos y células presentadoras de antígeno, por lo tanto teniendo en consideración lo previamente mencionado es la razón por la cual el proceso inflamatorio crónico se considera involucrado en la patogénesis del queratocono. Aunado a lo ya mencionado se ha visto que los pacientes presentan disminución en superóxido dismutasa y en la enzima aldehído deshidrogenasa clase 3 que permiten la eliminación de especies reactivas de oxígeno.<sup>(1,3,8)</sup>

## Cambios Histológicos:

Se pueden dividir los cambios en la córnea de un paciente con queratocono en dos patrones, típico y atípico, en el caso del típico que representa el 80% de las corneas, se presenta con adelgazamiento estromal y epitelial central además de múltiples rupturas de la capa de Bowman, en el atípico siendo el 20% restante,

carece de rupturas de la Bowman y presenta menos adelgazamiento del epitelio. Respecto a las capas que generalmente no se ven afectadas son el endotelio corneal y la membrana de Descemet a menos que de esta última presente alguna ruptura y se manifieste como hidrops corneal.<sup>(1,4,8)</sup>

## Signos y síntomas

La clínica es muy variada en estos pacientes, donde los síntomas iniciales pueden ser baja visual secundaria a presencia de errores refractivos como miopía y astigmatismo irregular generalmente en el ojo derecho a los 70 grados aproximadamente y en el ojo izquierdo a los 110 grados, fotofobia, diplopía monocular y glare. Cuando el proceso ectásico es más avanzado aparecen, ojo seco y disminución en la sensibilidad corneal y signos que son visibles en lámpara de hendidura como son anillo de Fleischer que es una línea de hierro en la base del cono que se acumula a nivel de la membrana basal del epitelio, estrías de Vogt que son líneas verticales a nivel de membrana de Descemet y estroma profundo, adelgazamiento estromal, signo de Munson que se manifiesta con la mirada hacia abajo presentando un pandeo del párpado inferior hacia adelante por el desplazamiento generado por el cono, nervios corneales prominentes, signo de Rizzuti que es el estrechamiento de un haz de luz en el lado nasal cuando se proyecta lateralmente desde sector temporal, ocasionalmente es posible encontrar ruptura de la membrana de Descemet presentándose como edema corneal, baja visual y dolor denominado hidrops, es posible encontrar al momento de la realización de la retinoscopía sombras en tijera, distorsión de imágenes queratométricos y disminución en los valores paquimétricos.<sup>(1,3,4)</sup>

## Diagnóstico:

Se debe sospechar en pacientes que presentan cambios constantes de refracción con presencia de astigmatismo irregular, así como a la exploración datos sugestivos de queratocono. El método más sensible que apoya el diagnóstico es la topografía corneal usando los criterios de sospecha de Rabinowitz-McDonell modificados o el uso del índice de predicción de queratocono y el índice KISA%.

En conclusión, el diagnóstico está basado en la suma de hallazgos clínicos y topográficos <sup>(3,5)</sup>

### Factores de riesgo:

Aun no se tiene por completo identificada la causa del queratocono, lo que sabemos es que es de origen multifactorial. La mayoría son de origen esporádico, aunque algunas bibliografías mencionan entre un 6-23.5% de los pacientes tienen historia familiar. Un familiar de primer grado incrementa el riesgo de padecer queratocono entre 15-67 veces más que la población general, algunas series reportan un OR de 7.09 ( $p < 0.001$ ). Se han encontrado ambos modelos de transmisión genética recesivo y dominante en los pacientes que padecen queratocono y hasta 19 loci candidatos. En el análisis de vinculación los genes que son candidatos a presentar posiblemente una explicación son VSX1 en el cromosoma 20p11-q11 y participa en el desarrollo ocular y craneofacial, superóxido dismutasa 1 en cromosoma 20p11.2 (SOD 1) que en condiciones normales codifica enzimas antioxidantes que metabolizan radicales libres y evitan toxicidad, TGF $\beta$ 1 que participa en la regulación de la formación de la matriz extracelular durante el daño y reparación de la misma, micro ARN 184 formando parte de del sistema de reparación corneal después de una lesión, existen algunos otros que se está buscando alguna posible relación con los pacientes de queratocono. <sup>(1,3,4,8-10)</sup>

Otros factores de riesgo además del genético se encuentran el frotamiento ocular (OR 3.98) que se ha visto que puede generar aceleración en la progresión ya que el microtrauma causado al epitelio eleva MMP1 y MMP13 que son secretados al estroma en conjunto con IL-6 y TNF- $\alpha$  que forman parte de la fisiopatología de la enfermedad, otros son el uso de lente de contacto, luz ultravioleta, fuente de especies reactivas de oxígeno, ojo seco, dermatitis atópica, conjuntivitis alérgica y cualquier otro factor que incremente el estrés oxidativo en la córnea. <sup>(1,3,9)</sup>

### Enfermedades asociadas a queratocono:

En muchas fuentes se encuentra descrita la asociación con algunas enfermedades como son retinosis pigmentaria, deficiencia de magnesio, síndrome

de Turner, síndrome de Down, amaurosis congénita de Leber hasta en un 30% de estos pacientes y se cree que es por el constante frotamiento ocular, enfermedades de tejido conectivo como Ehlers-Danlos, osteogénesis imperfecta y síndrome de Marfan, entre otras. Hay una asociación negativa con Diabetes Mellitus (DM) y esto debido a los altos niveles de glucemia que genera cross-linking en las fibras de colágeno del estroma corneal y teóricamente reduce el riesgo de ectasia. <sup>(1,4)</sup>

### Tratamiento:

Es muy importante el manejo de todos los factores de riesgo asociados como son el frotamiento ocular e insistir en su eliminación, manejar la conjuntivitis alérgica, así como dermatitis atópica si estuviese presente, protección solar, etc. En etapas tempranas es posible corregir la presencia de errores refractivos con lentes aéreas, lentes de contacto rígidos gas permeable y lentes esclerales. El uso de segmentos intraestromales se reserva a pacientes con una mala adaptación de lente de contacto y que no cuente con datos de progresión. En presencia de cicatrices corneales es posible realizar queratoplastia lamelar anterior profunda (DALK) o queratoplastia penetrante (QPP) para reestablecer una adecuada visión. Hoy en día el queratocono es la principal indicación para realizar un trasplante corneal llegándose a realizar hasta en el 20% de los pacientes según algunos reportes. <sup>(4,5,11,12)</sup>

Desafortunadamente ninguno de los tratamientos previos logra detener la historia natural de la enfermedad, no es sino hasta la aparición del cross linking (CXL). En el siglo XX se usaba previamente para la fijación de tejidos y darle rigidez a las prótesis valvulares. A nivel corneal se empezó a implementar en 1998 en Alemania inicialmente en ojos de cerdo, en 2003 es el año que se implementa como estudio piloto en humanos y no es hasta el 2016 que es aprobado como tratamiento para queratocono por la FDA. Poca información se tiene sobre queratocono en niños lo que si se ha logrado encontrar es que los resultados morfológicos y funcionales en estos pacientes posterior a cross linking son menores en comparación con los adultos. <sup>(6,11,13)</sup>

El proceso de cross linking ocurre normalmente en el humano con el envejecimiento. Este proceso ocurre por tres vías distintas: <sup>(11)</sup>

- Enzimática: conforma parte de la maduración de fibras de colágeno. Las terminaciones de las fibras de colágeno no tienen forma de hélice y contienen lisina e hidroxilisina que por medio de la enzima lisil oxidasa permite la formación de enlaces trivalentes
- Glucosilación: es un mecanismo no enzimático mediante el cual un azúcar se une a una proteína, de aquí se deriva la pentosidina que es capaz de formar enlaces covalentes entre arginina y lisina. Se ve más frecuente es te proceso en DM y en el envejecimiento
- Oxidación: la exposición a luz UV genera la producción de especies reactivas de oxígeno que permiten la conversión de monómeros en polímeros, para que pueda ocurrir esta reacción es necesario que el oxígeno esté presente. Este mecanismo es en el que se basa principalmente el tratamiento de queratocono.

#### Técnica de cross linking:

El principal objetivo es conseguir una mayor rigidez del tejido corneal formando nuevos enlaces covalentes que sean resistentes a la degradación y por consiguiente lograr detener la progresión. Para lograrlo es necesario un fotosensibilizador que es la riboflavina (vitamina B2) y un excitador que es la luz ultravioleta a una longitud de onda de 370 nm, la combinación de ambos producirá radicales libres que generan la creación de esos nuevos enlaces entre las fibrillas de colágeno a partir de la oxidación y de activación de lisil oxidasa. Además de su función de fotosensibilizador por parte de la vitamina B2, es útil también para absorber la luz UV evitando así el daño a cristalino, retina y endotelio. <sup>(2,4)</sup>

El protocolo de Dresden es el denominado estándar, fue el primero en ser desarrollado en la universidad de Dresden, Alemania por Wollensak y colaboradores en el 2003. Consiste en la remoción de 7-9 mm de epitelio central , posteriormente aplicación de riboflavina al 0.1% y solución dextrans al 20% cada 5 minutos por 30 minutos , seguido de exposición de luz UV (370 nm, 3 mW/cm<sup>2</sup>) por 30 minutos, con aplicación de riboflavina cada 2-5 minutos durante la

exposición, posteriormente antibiótico y lente de contacto terapéutico. Los estudios experimentales demuestran que solo usar luz UVA tiene altas tasas de daño citotóxico principalmente en el endotelio y su nivel citotóxico esta descrito con UVA de  $0,35 \text{ mW} / \text{cm}^2$ , que es el doble del alcanzado en el protocolo estándar ( $0,18 \text{ mW} / \text{cm}^2$ ). Uno de los aspectos evaluados posterior a la realización del cross linking es la línea de demarcación que se cree que es el sitio de profundidad de la técnica y nos da idea del probable impacto biomecánico (separa la córnea tratada de la no tratada).<sup>(2,14)</sup>

En la actualidad existen variantes de cross linking como son:<sup>(2,4-6,14-16)</sup>

- Cross linking epi off:
  - Acelerado: en el caso del protocolo estándar se entregan aproximadamente  $5.4 \text{ J/cm}^2$  de energía y siguiendo la ley de reciprocidad de Bunsen Roscoe la misma dosis de UVA puede ser entregada si aumentas la intensidad y disminuyes el tiempo de exposición, así que en esta condición se realiza desepitelización generalmente de 8-9 mm con alcohol al 20% durante 40-45 segundos, posteriormente se realiza impregnación con riboflavina y a continuación la exposición durante 4 minutos de  $30 \text{ mW/cm}^2$  (entrega de energía de  $7.2 \text{ J/cm}^2$ ), con lo que se logra mantener eficacia, seguridad y se reduce el tiempo, existen otros protocolos en los que se modifica ya sea la intensidad o el tiempo y siguen formando parte de la variante acelerada.
  - Acelerado pulsado: en el modo continuo se ha visto que se consume el oxígeno estromal lo que teóricamente limitaría la formación de enlaces covalentes. Por eso en esta modalidad se generan pulsos de exposición de 1 segundo con intervalos de 1 segundo, para poder generar una mayor entrega de oxígeno lo que puede permitir mayor formación de enlaces, pero presenta prolongación el tiempo del procedimiento a 8 minutos con  $30 \text{ mW/cm}^2$  (energía entregada de  $7.2 \text{ J/cm}^2$ )
- Cross linking epi on:
  - Acelerado: la diferencia con el protocolo epi off es que en este caso no se genera una desepitelización. Se genera la misma entrega de energía y además es usada una riboflavina que

permite una mejor penetración de la misma, en algunas ocasiones es posible usar EDTA, trisaminometano, trometamol o cloruro de benzalconio para aumentar la penetración sin eliminar el epitelio.

- Iontoforesis: mediante la aplicación de un campo eléctrico de baja intensidad generado por dos electrodos que son aplicados sobre la córnea se potencia la penetración de riboflavina a través del epitelio corneal encontrando así una mejor saturación de riboflavina que el abordaje transepitelial acelerado.

#### Indicaciones de cross linking:

Cuando el paciente no presenta datos de progresión no existe indicación para realizar cross linking, por lo tanto, los mejores candidatos a someterse a este tratamiento son aquellos pacientes que cuentan con datos de progresión como son: incremento de 1 Dioptrías (D) o más en la queratometría más curva, reporte del paciente de deterioro de agudeza visual, incremento de 0.5D en equivalente esférico, disminución del grosor corneal en la porción más delgada de  $\geq 5\%$ . Está indicado a cualquier edad y se debe contar con un grosor mínimo de  $400\mu$  para evitar daño endotelial. <sup>(2,11)</sup>

#### Contraindicaciones de cross linking:

Paquimetría corneal menor a  $400\mu$ , embarazo y lactancia, antecedente de queratitis herpética, infección actual, cicatrices corneales, queratitis neurotrófica, ojo seco severo, enfermedades autoinmunes. <sup>(2,11)</sup>

#### Complicaciones: <sup>(2,5,11,14,17-19)</sup>

- Haze corneal: es de las complicaciones más frecuentemente reportadas del cross linking, con efectos visuales, su localización en estroma profundo y tiene un aspecto como polvo. Se cree que se genera a partir de la repoblación de queratocitos activados posterior a la pérdida después del crosslinking. Aparece aproximadamente dentro del primer mes (4-6 semanas) y su desaparición inicia a los tres meses (pudiendo

ocurrir su desaparición entre 9-12 meses). Algunos estudios reportan la presentación de hasta en un 8.6% de los pacientes tratados, otras series 3.57% y 14.28%. Chang et al reportan con el uso de cámara Scheimpflug la presencia de algún grado de haze en más del 90% de su población estudiada.

- Daño endotelial y edema corneal: en corneas delgadas hay un riesgo incrementado de daño al endotelio después de cross linking por eso no se recomienda el tratamiento en pacientes con grosores menores de 400 $\mu$ . El riesgo de edema se ha reportado en 2.9% de los pacientes tratados.
- Infección post procedimiento: queratitis infecciosa y úlceras corneales se pueden presentar debido al desbridamiento del epitelio, lo que genera un defecto epitelial que posteriormente es cubierto con un lente de contacto terapéutico y su manipulación inadecuada puede ser un factor agregado para complicación. En el caso de queratitis por herpes simple la exposición a luz ultra violeta puede permitir la reactivación de herpes latente, así como también el trauma generado y el uso de esteroides posterior a tratamiento, se ha reportado en cifras de 0.0017%.
- Melting corneal: esta es una rara complicación, existen reportes de caso donde puede ser tan grave como llegar a la perforación.
- Aplanamiento corneal excesivo: Al ser complicaciones muy raras solo se han presentado reportes de caso.
- Infiltrados estériles: pueden aparecer en el post quirúrgico, tienden a resolver a las pocas semanas con el uso de esteroides, algunos autores reportan presencia de 7.8% de los pacientes tratados, pueden casuar afección de agudeza visual.

Algunos estudios demuestran que el estadio de presentación tiende a ser más avanzado en niños que en adultos (27.8% y 7.8% respectivamente), así que el impacto de queratocono sobre la visión y sobre la calidad de vida es mayor, lo que puede llevar a un mal desarrollo intelectual. Respecto a los resultados en niños usando cross linking demuestran ser seguro y eficaz en disminuir la progresión de queratocono además de mejorar agudeza visual no corregida y

corregida. Por otra parte, se ha logrado conservar estabilidad en periodos de 3 años de seguimiento. Chatzis y Hafezi mostraron en su estudio de 59 ojos con queratocono y edades entre 9-19 años que el 88% presentaba progresión, razón por la cual se sugiere que se les realice a todos los pacientes pediátricos CXL lo más pronto posible, existe también la otra vertiente en la cual varios autores consideran que es necesario siempre demostrar progresión para aplicación de tratamiento. (4,20,21)

## **PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

### **JUSTIFICACIÓN**

El estudio está dirigido a comparar las características topográficas de pacientes sometidos a cross linking epi on y epi off a un año de seguimiento con los valores basales. Lo que será de utilidad para determinar si existe o no progresión de la enfermedad impactando así en la toma de decisiones de tratamiento temprano en pacientes con queratocono, lo que implica un menor costo en la rehabilitación visual a largo plazo.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El queratocono es un trastorno ectásico corneal progresivo que lleva consigo la disminución de la agudeza visual, en la población pediátrica tiene tendencia a la rápida progresión, lo que impacta en calidad de vida. Las técnicas actuales de cross linking van dirigidas a detener la evolución natural del queratocono. Teniendo en cuenta lo anterior es importante evidenciar topográficamente las características de los pacientes sometidos a cross linking y poder identificar aquellos que realmente presentan detención de la progresión en la valoración de 1 año de seguimiento.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuáles son las características topografías de pacientes con queratocono que fueron sometidos a cross linking epi on y epi off presentan al año de seguimiento?
- ¿Los pacientes con queratocono que fueron sometidos a cross linking epi on y epi off presentan al año de seguimiento características topográficas compatibles con estabilidad corneal?

## HIPÓTESIS

Las características topográficas de los pacientes sometidos a cross linking epi on y epi off a un año de seguimiento reflejan estabilidad corneal.

## OBJETIVOS

### Objetivo principal

Determinar las características topográficas en pacientes pediátricos sometidos a cross linking al año de seguimiento.

### Objetivos secundarios:

- Comparar las características topográficas pre y 1 año post tratamiento.
- Valorar progresión de queratocono posterior a un año

# METODOLOGÍA

## Diseño

Se trata de un estudio observacional, ambispectivo, descriptivo.

## Población de estudio

Pacientes pediátricos sometidos a cross linking epi off o epi on por diagnóstico de queratocono 1 año posterior a la realización de procedimiento.

## Muestra

La muestra se seleccionó a través de muestreo no probabilístico por conveniencia de expedientes de pacientes pediátricos de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, IAP sometidos a cross linking epi on y epi off por queratocono entre enero del 2016 y Noviembre del 2019.

## Criterios de selección

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes  $\leq 18$  años sometidos a cross linking por diagnóstico de queratocono
- Ausencia de otra patología ocular

### **Criterios de exclusión**

- Antecedente de hidrops corneal
- Antecedente de queratitis bacteriana, fúngica o viral previo a cirugía
- Cirugía ocular previa

- Indicación de cross linking diferente a queratocono

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes con expedientes incompletos

### Definición de progresión:

- Incremento de  $\geq 1$  D en queratometría máxima más adelgazamiento de  $\geq 5\%$  en paquimetría más delgada

### Grupos:

Se realizó la formación de 2 grupos como se menciona a continuación:

- Grupo a) formado por los pacientes a los cuales se les realizó cross linking epi on
  - Grupo b) conformado por los pacientes que fueron sometidos a cross linking epi off
- La agudeza visual y la capacidad visual se tomó con cartilla de Snellen y posteriormente se realizó conversión a logMAR.

### Procedimientos

CXL epi on acelerado: pacientes con paquimetrías en la zona más delgada entre 400-449 micras. Colocación de anestésico tópico, posteriormente impregnación corneal durante 4.5 minutos con riboflavina ParaCel®, seguido de segunda etapa con impregnación con riboflavina VibeX Xtra® durante 6 minutos. Aplicación de radiación UV-A ( $7.2 \text{ J/cm}^2$ )  $45 \text{ mW/cm}^2$  durante 3 minutos, al término lavado con solución salina balanceada, aplicación de esteroide y antibiótico.

CXL epi off acelerado: pacientes con paquimetría en la zona más delgada de 450 micras o más. Se realiza desepitelización corneal (anillo de 9 mm aplicando alcohol al 20% durante 40 segundos, retiro de alcohol con micro esponja y posteriormente retiro de epitelio con escarificador), impregnación corneal con riboflavina VibeX Rapid® cada 2 minutos por 10 minutos. Aplicación de radiación UV-A ( $30 \text{ mW/cm}^2 - 7.2\text{J/cm}^2$ ) durante 3 minutos, al termino lavado con solución salina balanceada, aplicación de esteroide, antibiótico y lente de contacto terapéutico.

### Análisis Estadístico

Los datos se organizaron en una base de datos en Excel y posteriormente analizados con GraphPad PRISM®5.00. Aplicamos las pruebas de normalidad Kolmogorov Smirnov, D'Agostino y Pearson, Shapiro Wilk, y posteriormente pruebas de t pareada y prueba de Wilcoxon.

Definiendo como diferencia estadística significativa un valor de **p<0.05**:

- \* <0.05%
- \*\* <0.01%
- \*\*\* <0.001%

## Definición de Variables

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>
Agudeza visual	Capacidad del ojo de percibir dos estímulos separados por un ángulo determinado	Dependiente
		Cuantitativa
		Continua
Capacidad visual	Agudeza visual con mejor corrección posible	Dependiente
		Cuantitativa
		Continua
Queratometría máxima	Radio de curvatura de la córnea con mayor valor	Independiente
		Cuantitativa
		Continua
Queratometría mínima	Radio de curvatura de la córnea con menor valor	Independiente
		cuantitativa
		Continua
Paquimetría central	Grosor corneal en su porción central	Independiente
		cuantitativa
		Continua
Paquimetría más delgada	Grosor corneal en la porción más delgada	Independiente
		cuantitativa
		Continua
Elevación posterior	Altura de la cara posterior de la córnea con referencia una esfera de mejor ajuste	Dependiente
		cuantitativa
		Continua
Edad	Tiempo cronológico contado a partir del nacimiento	Independiente
		cuantitativa
		Continua
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en dos posibilidades: masculino o femenino	Independiente / cualitativa / nominal
		Cualitativa
		Nominal

## RESULTADOS

Se realizó revisión de expedientes de un total de 224 ojos, de los cuales se excluyeron 104 por no contar con información completa, se incluyeron en el análisis 120 ojos que posteriormente se divididos en 2 grupos:

Grupo a) cross linking epi on de 38 ojos

Grupo b) cross linking epi off de 82 ojos.

Grupo epi on: edad media de 15.31  $\pm$ 2.67 años, con distribución por género M: F de 52.64% y 47.36% respectivamente, en relación a lateralidad 52.63% derechos.

Grupo epi off: edad media de 15.4  $\pm$ 2.1 años, con distribución por género M: F de 57.32% y 42.68% respectivamente, en relación a lateralidad de 52.44% izquierdos. (tabla 1)

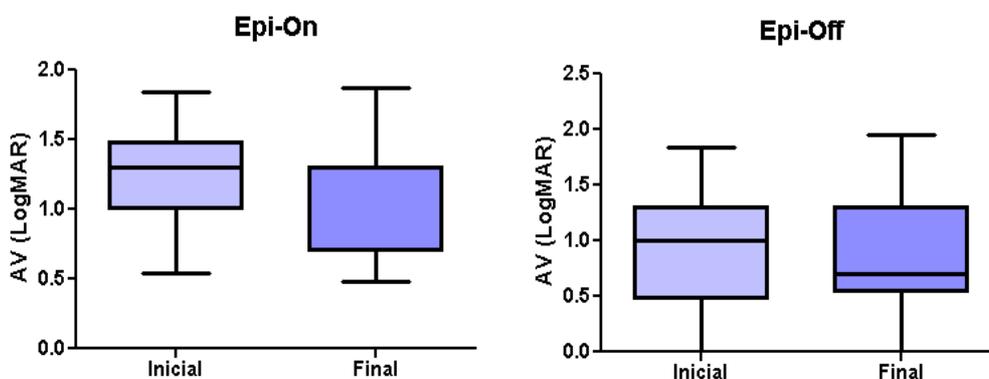
**TABLA 1. Características demográficas**

	Epi off	Epi on
<b>Género</b>		
Mujer	35 (42.68%)	18 (47.36%)
Hombre	47 (57.32%)	20 (52.68%)
<b>Edad (años)</b>	15.4 $\pm$ 2.1	15.31 $\pm$ 2.67
<b>Lateralidad</b>		
Derecho	39 (47.56%)	20(52.63%)
Izquierdo	43 (52.44%)	18 (47.37%)
<b># de ojos</b>	82	38

### Agudeza y capacidad visual:

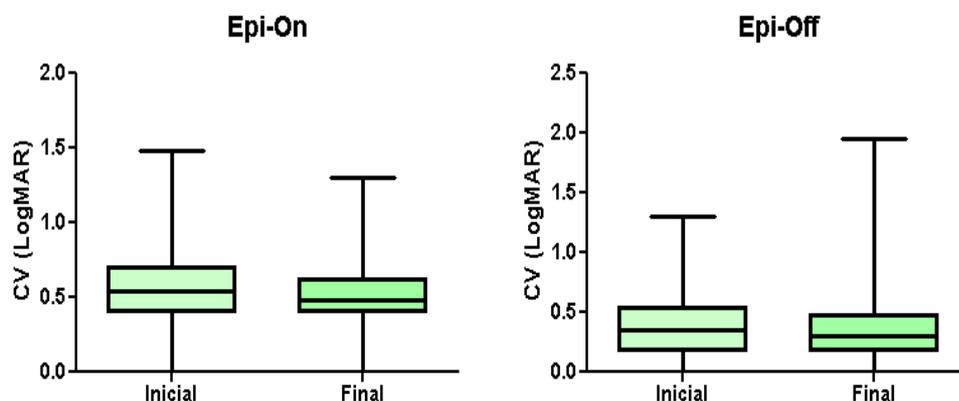
En cuanto a los resultados de la agudeza visual se encontró para el grupo epi on una empeoramiento de 0.03 logMAR que no presentó significancia estadística ( $p= 0.08$ ) y para el grupo epi off una mejoría de 0.04 logMAR ( $p= 0.14$ ). (figura 1)

Figura 1. Agudeza Visual pre y post tratamiento



Respecto a la capacidad visual se encontró que en el grupo epi on mejoría de 0.09 logMAR sin valor estadístico ( $p= 0.08$ ) y para el grupo epi off una mejoría de 0.02 logMAR ( $p 0.26$ ). ( figura 2)

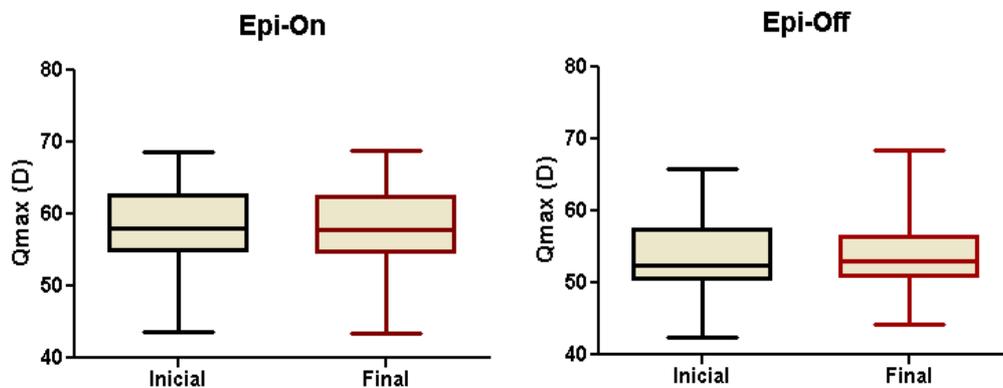
Figura 2. Capacidad Visual pre y post tratamiento



### Queratometrías:

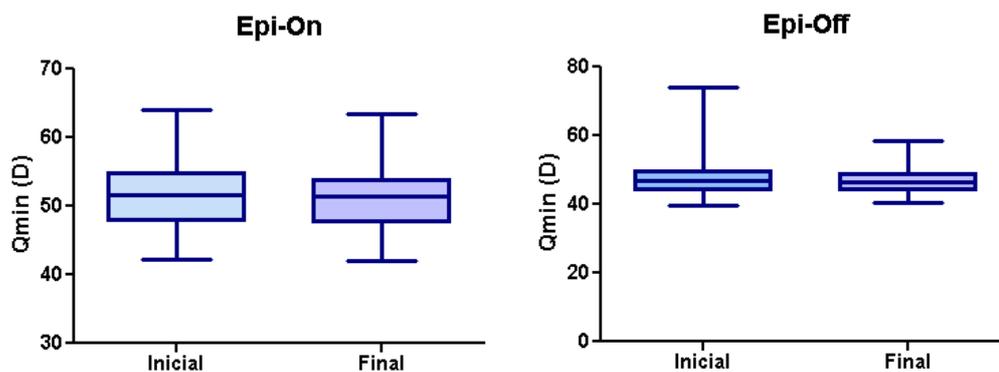
Nuestro estudio mostró cambios mínimos en la queratometría máxima para epi on una disminución de 0.22 D ( $p= 0.35$ ) y un incremento de 0.05 D ( $p= 0.41$ ) en grupo epi off al año de seguimiento. (figura 3)

Figura 3. Queratometría máxima pre y post tratamiento por grupo



En el caso de la queratometría mínima se presentó una disminución de 0.16 D ( $p= 0.16$ ) en grupo epi on y una disminución de 0.46 D ( $p= 0.11$ ) en grupo epi off. (Figura 4)

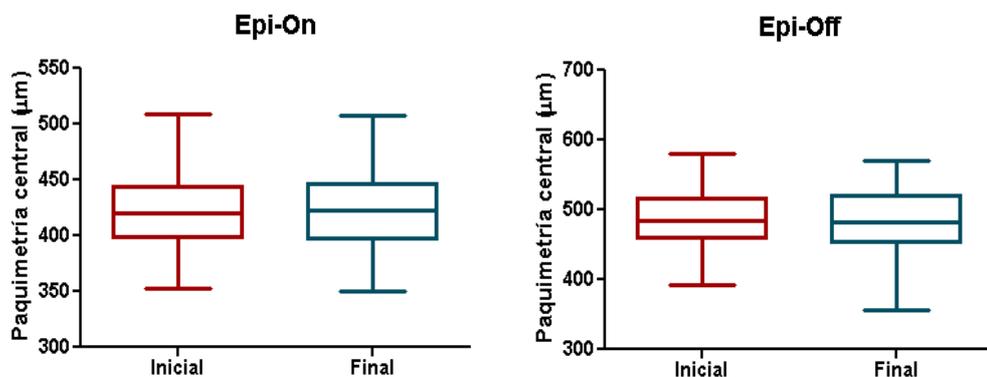
Figura 4. Queratometría mínima pre y post tratamiento



## Paquimetrías:

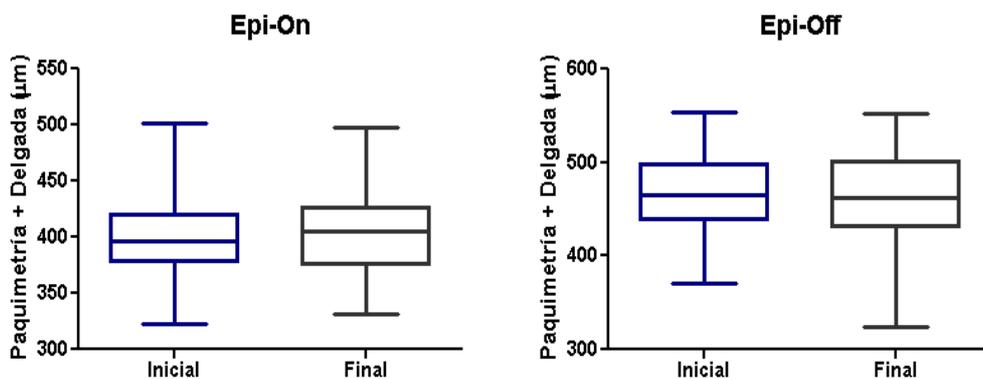
Nosotros encontramos en la paquimetría central en el grupo epi on incremento de  $0.1 \mu\text{m}$  ( $p= 0.98$ ) y en grupo epi off disminución de  $5.1 \mu\text{m}$  ( $p= 0.13$ ), resultando ambos valores no tener significancia estadística. (figura 5)

Figura 5. Paquimetría central pre y post tratamiento



Al evaluar las paquimetría más delgadas se presentó para el grupo epi on incremento de  $1.5 \mu\text{m}$ , ( $p= 0.45$ ) y disminución de  $8.3 \mu\text{m}$  ( $p= 0.30$ ) para grupo epi off ( figura 6)

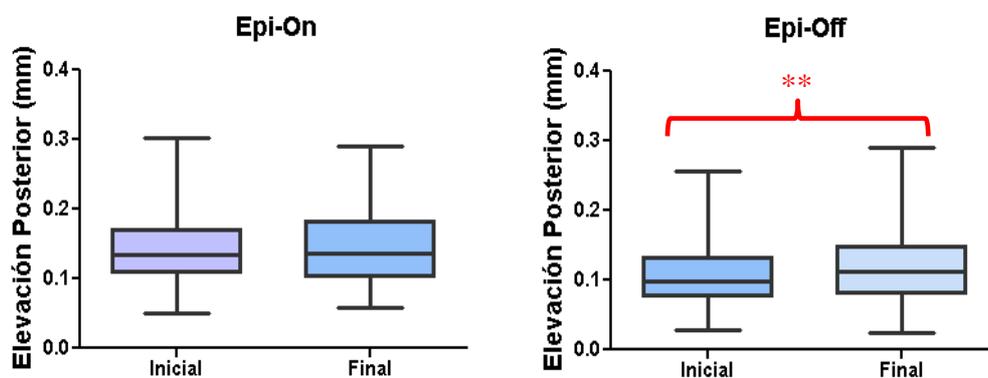
Figura 6. Queratometría mínima pre y post tratamiento



### Elevación posterior:

Se encontró disminución de 0.002 mm ( $p= 0.57$ ) en el grupo epi on y un incremento de 0.011 mm ( $p= 0.01$ ) con significancia estadística para grupo epi off. (Figura 7)

Figura 7. Queratometría mínima pre y post tratamiento



### Progresión:

De los pacientes del grupo de crosslinking epi on ninguno cumplió con criterios de progresión y del grupo epi off 2 ojos presentaron criterios de progresión.

### Complicaciones:

- Grupo epi on: no se presentaron complicaciones durante el estudio
- Grupo epi off:
  - Haze: se presentó en 26 pacientes (31.7%) con aparición promedio de  $1 \pm 0.44$  meses y desaparición promedio de  $2.8 \pm 2.04$  meses
  - defecto epitelial persistente: se presentó en 1 paciente con aparición y desaparición promedio de 0.25 meses
  - crecimiento epitelial irregular: se presentó en 1 paciente con aparición promedio de 0.25 meses y desaparición en 0.5 meses

- o edema subepitelial y bordes epiteliales enrollados: presentación en 1 paciente con inicio a los 0.25 meses y resolución a los 4 meses ( tabla 2)

**Tabla 2. Complicaciones en pacientes sometidos a cross linking epi off**

Complicación	Haze	Defecto epitelial persistente	Crecimiento epitelial irregular	Edema subepitelial y bordes enrollados
<b>No. de pacientes</b>	26 (31.7%)	1 (1.21%)	1 (1.21%)	1 (1.21%)
<b>Tiempo de aparición</b>	1±0.44	0.25	0.25	0.25
<b>Tiempo de resolución</b>	2.8 ± 2.04	0.25	0.50	4

El tiempo en meses

A continuación, se muestran los resultados topográficos y visuales de los pacientes sometidos a cross linking epi on y epi off pre y post quirúrgicos al año de seguimiento (tabla 3 y 4).

**Tabla 3. Cambios topográficos y visuales en pacientes con CXL epi on**

Variable	Pre tratamiento (IC 95%)	Post tratamiento 1 año (IC 95%)	<i>p</i>
<b>AV logMAR</b>	1.22±0.36 (1.10-1.34)	1.25±0.41 (0.98-1.26)	0.08
<b>CV logMAR</b>	0.58±0.29 (0.48-0.67)	0.49±0.25 (0.41-0.58)	0.08
<b>Q max (D)</b>	58.02±5.52 (56.2-59.83)	57.8±5.39 (56.04-59.58)	0.35
<b>Q min (D)</b>	51.29±5.21 (49.57-53.0)	51.13±5.15 (49.44 – 52.83)	0.08
<b>Paquimetría central (µm)</b>	423.4±33.75 (412.4 – 434.5)	423.5±34.66 (412.1- 434.9)	0.98
<b>Paquimetría más delgada (µm)</b>	402.6±34.76 (391.1-414.0)	404.1±35.19 (392.6-415.7)	0.45
<b>Elevación posterior (mm)</b>	0.145±0.05 (0.126-0.163)	0.143±0.05 (0.125-0.161)	0.57

**Tabla 4. Cambios topográficos y visuales en pacientes con CXL epi off**

<b>Variable</b>	<b>Pre tratamiento</b>	<b>Post tratamiento 1 año</b>	<b>p</b>
	<b>(IC 95%)</b>	<b>(IC 95%)</b>	
<b>AV logMAR</b>	0.88±0.47 (0.77 – 0.98)	0.84±0.41 (0.75-0.93)	0.14
<b>CV logMAR</b>	0.38±0.30 (0.32-0.45)	0.36±0.28 (0.30-0.42)	0.26
<b>Q max (D)</b>	53.46±4.55 (52.46-54.46)	53.51±4.52 (52.52-54.51)	0.41
<b>Q min (D)</b>	47.23±4.70 (46.20-48.26)	46.77±3.47 (46.01-47.52)	0.11
<b>Paquimetría central (µm)</b>	484.9±36.50 (476.9-492.9)	479.8± 45.71 (469.7 – 489.8)	0.13
<b>Paquimetría más delgada (µm)</b>	467.7±36.61 (459.7- 475.7)	459.4± 50.38 (448.3-470.4)	0.30
<b>Elevación posterior (mm)</b>	0.108±0.04 (0.098-0.117)	0.119±0.05 (0.107-0.130)	0.01

## DISCUSIÓN

El cross linking es una técnica usada en el manejo del paciente con queratocono que se basa en inducir un aumento en la rigidez corneal con la finalidad de evitar la degradación del estroma corneal basados en el uso de riboflavina con una posterior aplicación de luz UVA, es una técnica capaz de detener la progresión de queratocono.

Los pacientes pediátricos presentan córneas con menor rigidez que la del adulto, y en la historia natural de esta patología tiende a presentar mayor agresividad en los pacientes pediátricos, aquí es donde radica la importancia de un tratamiento temprano ante el diagnóstico de queratocono con criterios de progresión.

En la literatura se encuentra reportado que la agudeza visual para el grupo de CXL epi on mejoría de 0.12 logMAR ( $p=0.09$ ) y de 0.17 logMAR ( $p=0.001$ )<sup>(22,23)</sup> y empeoramiento de 0.04 ( $p=0.02$ )<sup>(24)</sup> donde los resultados obtenidos en este estudio son compatibles con empeoramiento de 0.03 logMAR no teniendo valor significativo. Para los pacientes sometidos a CXL epi off nuestro estudio concuerda con los cambios hacia la mejoría siendo en este estudio de 0.04 logMAR ( $p=0.14$ ) y lo antes reportado mejoría de 0.2 logMAR ( $p<0.001$ ), 0.097 logMAR ( $p=0.002$ ) y de 0.16 logMAR ( $p=0.007$ ).<sup>(24,25,26)</sup>

Cuando hablamos de capacidad visual en el grupo epi on los resultados que se obtuvieron muestran mejoría de 0.09 logMAR ( $p=0.08$ ) y para el grupo epi off una mejoría de 0.02 logMAR ( $p=0.26$ ), siendo compatibles con publicaciones anteriores,<sup>(22-24,26,27)</sup> pero en el caso del grupo epi on también se encuentra reportado en la literatura empeoramiento de 0.04 logMAR ( $p=0.02$ ).<sup>(24)</sup>

Nuestro estudio mostró cambios en la queratometría máxima para epi on una disminución de 0.22D ( $p= 0.35$ ) y un incremento de 0.05 D ( $p= 0.41$ ) en grupo epi off al año de seguimiento. Anteriormente se reportó que en la queratometría máxima para el grupo epi on podría presentar incrementos desde 0.1 hasta 0.34 D <sup>(22,24)</sup> o mostrarse disminución de hasta 1.32 D con un valor de  $p<0.001$ <sup>(23)</sup> y para el grupo epi off aplanamiento de 1.1 D ( $p <0.001$ ), 0.47 D ( $p= 0.471$ ) y 0.58 D (0.01),<sup>(24,26,28)</sup> así con también se describe un estudio con incremento de 0.06 D, pero sin valor estadísticamente significativo.<sup>(27)</sup> Encontramos en la queratometría mínima disminución de 0.16 D ( $p= 0.16$ ) en grupo epi on y una disminución de 0.46 D ( $p= 0.11$ ) en grupo epi off. Ya se han hecho reportes de resultados similares para el grupo epi off.<sup>(26-28)</sup> Lo anterior se interpreta como no progresión de la enfermedad si se considera como criterio el incremento de 1 D en la queratometría máxima aunado a un adelgazamiento mayor o igual de 5% de la paquimetría en zona más delgada.

En el caso de la paquimetría en la zona más delgada y paquimetría central encontramos para el grupo epi on incremento de 1.5  $\mu\text{m}$ , ( $p= 0.45$ ) y 0.1  $\mu\text{m}$  ( $p= 0.98$ ) respectivamente, por el contrario, para el grupo epi off una disminución de 8.3 micras ( $p= 0.30$ ) y de 5.1  $\mu\text{m}$  ( $p= 0.13$ ) respectivamente, que coincide con las publicaciones anteriores donde para los CXL epi off adelgazamiento en la zona más delgada de hasta 23.95 micras ( $p <0.001$ ), 22.38 micras ( $p 0. 0.17$ ) y 0.78 micras ( $p>0.05$ ). <sup>(26-28)</sup>

La elevación posterior aun no es un parámetro que se considere como un criterio de progresión, pero se han reportado para pacientes con CXL epi on incrementos de 1.86 micras ( $p =0.36$ ) y para los sometidos a epi off incremento de 0.03 micras

( $p = 0.9$ ) y 2.45 micras ( $p = 0.17$ ).<sup>(22,26)</sup> En este estudio los resultados obtenidos fueron disminución de 2 micras ( $p = 0.57$ ) en el grupo epi on y un incremento de 11 micras ( $p = 0.01$ ) con significancia estadística para grupo epi off.

La progresión descrita es para epi on 28.4% a los 24 meses de seguimiento y 8.6% a los 18 meses de seguimiento,<sup>(23,24)</sup> En epi off de 5.4% a los 24 meses de seguimiento.<sup>(24)</sup> Nuestro estudio solo presento progresión en el grupo epi off en 2 pacientes (2.43%) siguiendo los criterios previamente establecidos para definir progresión.

La complicación más frecuentemente reportada en la literatura es el haze corneal que para el grupo epi on no está descrito <sup>(24,29,30)</sup> y lo mismo muestran nuestros resultados , pero para el grupo epi off hay reportes de que se llega a presentar en un 93.9% de los pacientes el cual resolvió entre 4-6 semanas en el caso de haze leve y de 4-6 meses cuando se presentaba de forma más marcada, siendo el momento de la aparición 1 mes posterior a la realización del procedimiento,<sup>(26)</sup> otros autores mencionan presencia de 22.8% con resolución a los 6 meses<sup>(24)</sup> y hay estudios que en donde no se menciona cuantos presentaron haze pero reportan resolución sin problemas.<sup>(31)</sup> En nuestra población estudiada se presentó en 26 pacientes (31.7%) con aparición promedio de  $1 \pm 0.44$  meses y desaparición en  $2.8 \pm 2.04$  meses.

## **CONCLUSIONES**

1. Después de un año de seguimiento, 80/82 de los ojos sometidos a cross linking epi off presentaron estabilidad corneal y ningún paciente del grupo epi on presento progresión.
2. Los resultados topográficos obtenidos en ambos grupos fueron similares a lo reportado previamente.
3. La técnica de cross linking es una terapia eficaz para la población pediátrica con queratocono

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khaled ML, Helwa I, Drewry M, Seremwe M, Estes A, Liu Y. Molecular and Histopathological Changes Associated with Keratoconus. *Biomed Res Int*. 2017;2017.
2. Galvis V, Tello A, Ortiz AI, Escaf LC. Patient selection for corneal collagen cross-linking: An updated review. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:657–68.
3. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneur E, Liu Y. The Genetic and Environmental Factors for Keratoconus. *Biomed Res Int* . 2015 Nov 28;2015(5):1–19.
4. Prescott CR, Colby K. Corneal Diseases in Children: Surgery. 2017;103–18.
5. El Rami H, Chelala E, Dirani A, Fadlallah A, Fakhoury H, Cherfan C, et al. An Update on the Safety and Efficacy of Corneal Collagen Cross-Linking in Pediatric Keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
6. Perez-Straziota C, Gaster RN, Rabinowitz YS. Corneal Cross-Linking for Pediatric Keratocoonus Review. *Cornea*. 2018;37(6):802–9.
7. Hashemi H, Seyedian MA, Miraftab M, Fotouhi A, Asgari S. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: Long-term results. *Ophthalmology* . 2013;120(8):1515–20.
8. Mas Tur V, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: Diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(6):770–83.
9. Naderan M, Shoar S, Rezagholizadeh F, Zolfaghari M, Naderan M. Characteristics and associations of keratoconus patients. *Contact Lens*

- Anterior Eye. 2015;38(3):199–205.
10. Moussa S, Grabner G, Ruckhofer J, Dietrich M, Reitsamer H. Genetics in Keratoconus – What is New? *Open Ophthalmol J.* 2017;11(1):201–10.
  11. Mohammadpour M, Masoumi A, Mirghorbani M, Shahraki K, Hashemi H. Updates on corneal collagen cross-linking: Indications, techniques and clinical outcomes. *J Curr Ophthalmol.* 2017;29(4):235–47.
  12. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FMA, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: Three-year results. *Ophthalmology.* 2014;121(4):812–21.
  13. Mukhtar S, Ambati BK. Pediatric keratoconus: a review of the literature. *Int Ophthalmol.* 2018;38(5):2257–66.
  14. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: A systematic review. *Ophthalmologica.* 2014;232(1):10–27.
  15. Jiang LZ, Jiang W, Qiu SY. Conventional vs. Pulsed light accelerated corneal collagen cross linking for the treatment of progressive keratoconus: 12-month results from a prospective study. *Exp Ther Med.* 2017;14(5):4238–44.
  16. Park S. Collagen cross-linking for pediatric refractive correction. *Ann Eye Sci.* 2018;3:59–59.
  17. Chang CY, Hersh PS. Corneal collagen cross-linking: A review of 1-year outcomes. *Eye Contact Lens.* 2014;40(6):345–52.
  18. O’Brart DPS. Corneal collagen cross-linking: A review. *J Optom.* 2014 Jul;7(3):113–24.
  19. Lalgudi VG, Nischal KK. Pediatric corneal collagen cross-linking for keratoconus: not an experimental procedure. *J AAPOS.* 2019;23(2):63–5.

20. Or L, Rozenberg A, Abulafia A, Avni I, Zadok D. Corneal Cross-Linking in Pediatric Patients. *Cornea*. 2018 Aug;37(8):1013–7.
21. Barbisan PRT, Pinto RDP, Gusmão CC, de Castro RS, Arieta CEL. Corneal Collagen Cross-Linking in Young Patients for Progressive Keratoconus. *Cornea*. 2020;39(2):186–91.
22. Henriquez MA, Rodríguez AM, Izquierdo L. Accelerated epi-on versus standard epi-off corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus in pediatric patients. *Cornea*. 2017;36(12):1503–8.
23. Olivo-Payne A, Serna-Ojeda JC, Hernandez-Bogantes E, Abdala-Figuerola A, Pedro-Aguilar L, Lichtinger A, et al. Trans-epithelial accelerated corneal cross-linking for keratoconus in children. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(12):1919–21.
24. Iqbal M, Elmassry A, Saad H, AM Gad A, Ibrahim O, Hamed N, et al. Standard cross-linking protocol versus accelerated and transepithelial cross-linking protocols for treatment of paediatric keratoconus: a 2-year comparative study. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(3):e352–62.
25. Eissa SA, Eldin NB, Nossair AA, Ewais WA. Primary Outcomes of Accelerated Epithelium-Off Corneal Cross-Linking in Progressive Keratoconus in Children: A 1-Year Prospective Study. *J Ophthalmol*. 2017;2017.
26. Badawi AE. Accelerated corneal collagen cross-linking in pediatric keratoconus: One year study. *Saudi J Ophthalmol*. 2017;31(1):11–8.
27. Tian M, Jian W, Sun L, Shen Y, Zhang X, Zhou X. One-year follow-up of accelerated transepithelial corneal collagen cross-linking for progressive pediatric keratoconus. *BMC Ophthalmol*. 2018 Dec 9;18(1):75.

28. Chow VWS, Chan TCY, Yu M, Wong VWY, Jhanji V. One-year outcomes of conventional and accelerated collagen crosslinking in progressive keratoconus. *Sci Rep.* 2015;5(June):1–7.
29. Tian M, Jian W, Zhang X, Sun L, Zhou X. Three-year follow-up of accelerated transepithelial corneal cross-linking for progressive paediatric keratoconus. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(11):1608–12.
30. Arance-Gil Á, Villa-Collar C, Pérez-Sanchez B, Carracedo G, Gutiérrez-Ortega R. Epithelium-Off vs. transepithelial corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: 3 years of follow-up. *J Optom.* 2020;
31. Shetty R, Nagaraja H, Jayadev C, Pahuja NK, Kurian Kummelil M, Nuijts RMMA. Accelerated Corneal Collagen Cross-Linking in Pediatric Patients: Two-Year Follow-Up Results. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1–6.

## **ANEXOS**

### **ASPECTOS ÉTICOS:**

A todos los pacientes que decidieron participar en el estudio se les proporcionó un consentimiento informado, los cuales debieron ser firmados para poder ser parte del mismo. Este protocolo se basa en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, los principios éticos de la Declaración de Helsinki y declaraciones de la International Conference of Harmonization.

### **ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD:**

Se trata de un estudio que representa riesgo menor al mínimo de acuerdo con el reglamento en investigación de la Ley General de Salud en materia de investigación.

Las complicaciones relacionadas con la técnica quirúrgica que se han descrito respecto al uso de riboflavina y de la luz UV son opacidades corneales (haze), edema corneal, daño endotelial, adelgazamiento corneal, reaparición de ectasia e infecciones postquirúrgicas principalmente en la técnica epi off.

El estudio fue aprobado por los comités de bioética, bioseguridad e investigación de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz IAP.

### **RECURSOS FINANCIEROS**

Este estudio no representa un gasto extra para el paciente o para la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, IAP.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA												
Actividad Por Realizar	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
1.- Definir tema de protocolo												
2.- Búsqueda bibliográfica/marco teórico												
3.- Pregunta de investigación												
4.- Objetivos, justificación e hipótesis												
5.- Diseño de investigación												
6.- Primera revisión de protocolo												
7.- Recolección de datos												
8.- Análisis de información												
9.-Avances de protocolo												
10.- Correcciones												
11.- Resultados preliminares												
12.- Redacción final												
13.- Trabajo final												

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE CIRUGÍA**  
**Crosslinking**

LUGAR \_\_\_\_\_  
FECHA Y HORA: \_\_\_\_\_

Dr(a). \_\_\_\_\_

Se informa al(a) paciente \_\_\_\_\_, con fecha de nacimiento \_\_\_\_\_ por parte del médico de la atención del padecimiento: \_\_\_\_\_, actualmente con avance topográfico por lo cual decidí la cirugía: Crosslinking en ojo \_\_\_\_\_, las complicaciones relacionadas con el procedimiento pueden ser: **opacidad corneal, infecciones (queratitis infecciosas), perforación corneal, defecto epitelial corneal persistente, halos y dolor.**

**Se explica al(a) paciente el tratamiento de Crosslinking en grosor corneal delgado, mencionando las posibles complicaciones** relacionadas a la aplicación del crosslinking:

Se puede llegar a presentar Fibrosis subepitelial en el postoperatorio, que quiere decir una cicatrización exagerada en algunas personas, lo cual puede comprometer la transparencia de la zona donde se colocó el tratamiento; esta puede ir desde grados muy leves en la gran mayoría de los pacientes, que mejoran con el tratamiento de colirios, hasta casos más raros donde se forma una cicatriz central que impide una buena visión y no responde al tratamiento médico, en ocasiones con necesidad de otro procedimiento quirúrgico como un trasplante para mejorar la visión.

Infecciones: que son extremadamente raras pero si llegan a presentarse pueden llegar a comprometer a todo el ojo, con pérdida irreversible de la visión o del ojo.

Defecto epitelial persistente: lo cual significa que la capa superficial de la córnea al aplicar el tratamiento tarda más tiempo de lo normal en cicatrizar, también es raro y depende de la cicatrización de cada persona. El tratamiento de esto podrá ir desde únicamente colirios hasta la realización de otro procedimiento quirúrgico para cerrar el defecto.

Además de estas complicaciones existen las relacionadas al postoperatorio, donde existe **dolor** el primer y segundo día, se coloca un lente de contacto en algunos pacientes por una semana, el cual puede generar un riesgo mucho mayor a infecciones o mala cicatrización.

Las alternativas al tratamiento es el uso de lentes aéreos o de contacto los cuales no detienen la progresión del Queratocono, otra alternativa es la queratoplastia penetrante (trasplante de córnea), el cual se recomienda en Queratocono para pacientes que no pueden mejorar la visión con sus lentes o que tienen cicatrices que impiden mejorar la agudeza visual.

*Así mismo, en caso de urgencias o contingencias derivadas del acto, autorizo al personal médico de la institución a realizar las acciones que estime necesarias para la protección de mi salud, de acuerdo al principio de la libertad prescriptiva.*

*Manifiesto la recepción satisfactoria de la información anterior, haberla comprendido y, por ello, otorgo mi consentimiento para que se me realice el acto médico indicado, con fundamento en los artículos 32, 33, 34, 40, 50, 51, 51 Bis 1, 51 Bis 2 y demás relativos de la Ley General de Salud; 8, 9, 48, 80 y 82 de su Reglamento en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica y en la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012.*

A t e n t a m e n t e:

**Representante legal**

**TESTIGOS**

Nombre \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_