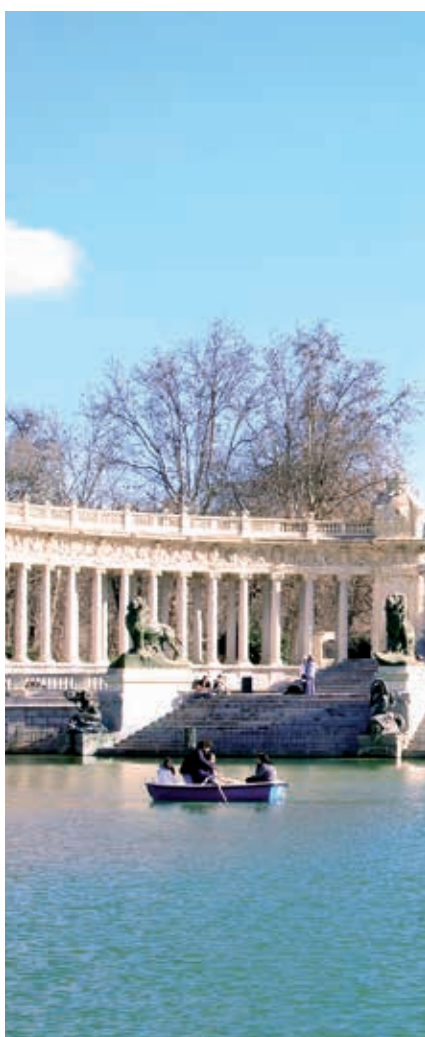


Madrid, 11 de marzo de 2016

XIV Reunión Anual del Grupo Español
de Superficie Ocular y Córnea

Actualización en el queratocono



TÍTULO ORIGINAL:
XIV Reunión Anual del Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea.
Actualización en el queratocono

EUROMEDICE  **VIVACTIS**
Health Care Agency

Avda. dels Vents, 9-13, esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Edición patrocinada por Alcon.

Depósito legal: **Bxx**
ISBN: **xxx**

Este documento constituye un resumen no exhaustivo.

© Copyright. Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea (GESOC).

© Copyright de la edición. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

ACTUALIZACIÓN EN EL QUERATOCONO

Introducción Actualización en Queratocono. Dra. Cristina Peris Martínez y Dr. Nicolás Alejandro Alba 2

SESIÓN I. El problema

- Concepto de ectasia. Dra. Cristina Peris Martínez 3
- Epidemiología: factores de riesgo para la aparición y progresión del queratocono. Dr. David Galarreta Mira . . . 5
- Marcadores inflamatorios en el queratocono. Dra. Isabel Lema Gesto 6
- Patogenia del queratocono. Dr. Jesús Merayo Lloves 7
- Modelado biomecánico de la córnea para la predicción de la recuperación de la curvatura corneal en córneas con queratocono. Dra. María José Rupérez Moreno 8

SESIÓN 2. Las consecuencias

- Cambios topográficos: topografía de Plácido. Dr. Francisco Pastor Pascual 9
- Cambios tomográficos. Dr. Damien Gatinel 10
- Cambios tomográficos: tomografía de coherencia óptica. Dra. Margarita Cabanás Jiménez 12
- Cambios biomecánicos: Ocular Response Analyzer® (ORA). Dra. María Ángeles del Buey Sayas 13
- Influencia hormonal en la biomecánica corneal. Dr. José Salgado Borges 15
- Cambios biomecánicos: Corvis®, nuevas tecnologías (Brillouin, OCT vibrografía). Dra. Susana Marcos Celestino 16
- Óptica adaptativa para mejorar la calidad visual en pacientes con queratoconos. Dr. Enrique Josua Fernández . . 17

SESIÓN 3. Tratamiento: cross-linking corneal

- Definiendo y midiendo la progresión. Dr. Damien Gatinel 18
- Tratamiento médico. Dr. José Manuel Benítez del Castillo Sánchez 19
- Principios del cross-linking. Dra. Sabine Kling 20
- Cross-linking. Tratamiento estándar: resultados. Dr. David Díaz Valle 22
- Cross-linking acelerado. Dr. Nicolás Alejandro Alba 23
- Cross-linking transepitelial clásico y iontoforesis: resultados. Dra. Nuria Doménech Aracil 24
- Complicaciones del cross-linking. Dra. Almudena del Hierro Zarzuelo 25

SESIÓN 4. Tratamiento: anillos corneales

- Corrección óptica en el queratocono (lentes de contacto o gafas). Dr. Juan Gonzalo Carracedo Rodríguez . . 26
- Queratectomía fotorrefractiva en el queratocono. Dr. Juan Antonio Durán de la Colina 28
- Anillos intracorneales de sección hexagonal (ICRS). Dr. José Luis Güell Villanueva 29
- Clasificación del queratocono para el implante de segmentos intracorneales. Dr. José Fernando Alfonso Sánchez 30
- Técnica manual: perlas. Dr. Nicolás López Ferrando 31
- Técnica con láser de femtosegundo: perlas. Dr. Federico Alonso Aliste 31
- Resultados refractivos y ortopédicos con ICRS. Dr. Luis Fernández-Vega Cueto 32
- ICRS + cross-linking simultáneo o secuencial. ¿En qué orden? Dra. Maite Iradier Urrutia 33
- Cirugía combinada de ICRS y lente epicapsular (ICL) en el queratocono. Dr. Carlos Lisa Fernández 34
- Anillos de sección cónica. Dr. Roberto G. Albertazzi 34
- Facó en el queratocono: cálculo y elección de lente. Dr. Ramón Ruiz Mesa 35

SESIÓN 5. Tratamiento: trasplante de córnea

- ¿Tiene indicación actualmente una queratoplastia penetrante?. Dra. María Teresa Rodríguez Ares 36
- Adaptando la queratoplastia lamelar anterior profunda al queratocono. Recomendación de los expertos en cada caso: consejos estándar, hidropesía previa, curvatura extrema, cicatrices posteriores, córneas muy delgadas, niños, retraso mental... ¿Y si la burbuja no sale? *Big-bubble visco-DALK*. Dr. José Luis Güell Villanueva 37
- Doble burbuja. Dr. Oscar Gris Castellón 38
- Queratoplastia lamelar anterior profunda. Dr. Alberto Villarubia Cuadrado 38
- Perlas quirúrgicas en la queratoplastia lamelar anterior profunda. Dr. Juan Álvarez de Toledo 39
- Trucos en la queratoplastia lamelar anterior profunda. Dr. Jaime Etxebarria Ecenarro 40
- Nuevas tecnologías en la queratoplastia lamelar anterior profunda. Tomografía de coherencia óptica intraoperatoria. Dr. Iñigo Jiménez-Alfaro Morote 40

SESIÓN 6. Retos futuros

- Cómo optimizar el cross-linking con riboflavina en córneas finas. Dra. Sabine Kling 41
- Cross-linking focal. Dr. Nicolás Alejandro Alba 42
- ¿Qué hacer con los niños?. Dr. Joaquín Murtra 42
- Cross-linking con rosa de bengala. Dra. Susana Marcos Celestino 43
- ¿Podemos regenerar el estroma corneal? Dr. Jorge Luis Alió del Barrio 44
- Trasplante de la capa de Bowman. Dr. Javier Celis Sánchez 44

BIBLIOGRAFÍA 45



Introducción Actualización en el queratocono

Coordinadores:

Dra. Cristina Peris Martínez.
Fisabio Oftalmología Médica (FOM). Valencia

Dr. Nicolás Alejandro Alba.
Fundación Jiménez Díaz. Madrid

La córnea, por causas que aún se desconocen y por un mecanismo gatillo, empieza a ablandarse y desestructurarse, de forma que se pierde su equilibrio dinámico o hemostasia, pudiendo romperse y, finalmente, ectasiándose. Así es como aparece el queratocono (QC), que literalmente significa «córnea en forma de cono». Al alterarse la forma de la córnea,

la visión se distorsiona pudiendo tener un gran impacto sobre la calidad de vida de nuestros pacientes. La etiopatogenia, los cambios observados en la córnea, las distintas posibilidades de tratamiento y los retos futuros fueron los aspectos abordados en la XIV Reunión Anual del Grupo Español de Superficie Ocular y Córnea (GESOC) celebrado en Madrid.

SESIÓN 1

El problema

Concepto de ectasia

Una ectasia es un estado de dilatación de un órgano hueco, en este caso de la córnea. En la ectasia corneal se observa una desestructuración de las fibras de colágeno, que provoca el adelgazamiento de esta y su protrusión debido a un aumento de la curvatura corneal. El proceso es bilateral, asimétrico y progresivo. Sin embargo, este concepto está obsoleto, ya que en la actualidad se la considera una enfermedad inflamatoria que se acompaña de apoptosis y estrés oxidativo¹⁻³.

En los últimos años, el concepto clínico del QC ha evolucionado. Con la eclosión de la cirugía refractiva, especialmente el *laser-assisted in situ keratomileusis* (LASIK), el QC acaparó de nuevo el interés del especialista. La aparición de la topografía y, posteriormente, la tomografía corneal ha favorecido la detección del QC mucho antes de que comience clínicamente (concepto topográfico).

A partir del año 2005 aparece el concepto biomecánico del QC favorecido por la comercialización de dispositivos que permiten medir los parámetros biomecánicos de la córnea. En la actualidad, estos tres conceptos son complementarios en el estudio de la córnea.

FISIOPATOLOGÍA

Para entender la fisiopatología es necesario conocer los cambios que se produ-

cen en todas las capas que componen la córnea.

Epitelio corneal

Histológicamente, el epitelio corneal de los pacientes con QC presenta un adelgazamiento central, especialmente en el ápex. Las células epiteliales superficiales aparecen elongadas y dispuestas a modo de espiral. Se observan fenómenos apoptóticos e inflamatorios. Es característica del QC una membrana basal epitelial de apariencia irregular, con roturas y cambios en su composición del colágeno⁴⁻⁶. En las células epiteliales basales pueden existir depósitos de ferritina tanto intra como extracelularmente, que conforman macroscópicamente el típico anillo de Fleischer⁷. En ocasiones la ferritina adopta otras formas distintas a la de anillo circular.

Capa de Bowman

Aunque no se sabe la verdadera función de la capa de Bowman, esta es importante en el QC. En la córnea ectásica, se aprecia un epitelio irregular y la capa de Bowman fragmentada. Esta es acelular y sin capacidad de regeneración, y puede tener cierta implicación en la transmisión de la luz ultravioleta (LUV), así como en la correcta interacción entre el epitelio y el estroma en el momento de la cicatrización e inflamación. En la lámpara de hendidura, la rotura de la capa de

Dra. Cristina Peris Martínez
FISABIO-Oftalmología Médica (FOM).
Valencia



Bowman se traduce en opacidades corneales superficiales.

Nervios corneales

Existe alteración de la sensibilidad corneal en un paciente con QC, lo que provoca un frotamiento del ojo muy característico. Las fibras amielínicas son más visibles y engrosadas y atraviesan el epitelio y el estroma por las zonas de degradación, de forma que se observa una disminución de la densidad del plexo subbasal corneal⁸.

Estroma corneal

El estroma corneal está también desestructurado y mal organizado, lo que provoca una compactación de las fibras de colágeno, menor número de fibras y disminución de la densidad de queratocitos por fenómenos de apoptosis^{4,9}.

Membrana de Descemet

En una córnea ectásica en la que el ojo está sometido a tensión, la membrana de Descemet presenta pliegues y roturas. Su rotura franca después de prac-

ticar ejercicio o después del proceso de desmaquillarse se traduce en una hidropesía corneal⁴.

SÍNTOMAS

En los estadios iniciales pueden detectarse alteraciones en la calidad de la visión aunque la cantidad de visión esté conservada. En estadios finales la enfermedad es devastadora, con imágenes muy distorsionadas con halos, deslumbramiento y diplopía.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se debe realizar el diagnóstico diferencial del QC con otras ectasias como la degeneración marginal pelúcida, la ectasia asociada a LASIK y el queratoglobo o ectasia global. También debe diferenciarse del QC posterior y de la ectasia tras cirugía refractiva (tabla 1). Los pacientes con pseudoqueratocono presentan un patrón topográfico corneal que simula QC pero sin clínica compatible, desapareciendo al eliminar la causa (dormir abrazado a la almohada, uso de lentes de contacto [LC], etc.).

Diagnóstico diferencial de la ectasia ocular

	Queratocono	Degeneración marginal pelúcida	Queratoglobo	Queratocono posterior	Tras cirugía refractiva
Frecuencia	Más frecuente	Menos frecuente	Raro	Menos frecuente	Infrecuente
Lateralidad	Generalmente bilateral	Bilateral	Bilateral	Generalmente bilateral	Generalmente bilateral
Edad de inicio	Pubertad	20-40 años	Generalmente en el nacimiento	En el nacimiento	> 6 meses tras cirugía
Adelgazamiento	Inferior paracentral	Banda inferior de 1-2 mm de ancho	Mayor en la periferia	Paracentral	Central o paracentral
Protrusión	Más delgada al ápex	Superior a la franja de adelgazamiento	Generalizada	Excavación posterior	Generalizada
Línea de hierro	Anillo de Fleischer	Algunas veces	Ninguna	Ninguna	A veces, sin patrón definido
Cicatriz	Frecuente	Solo tras hidropesía	Moderada	Infrecuente	Infrecuente
Estrías	Frecuente	Infrecuente	Infrecuente	Ninguna	Infrecuente

Tabla 1.

Epidemiología: factores de riesgo para la aparición y progresión del queratocono

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

En los últimos años ha cambiado mucho la forma de diagnosticar el QC, ya que en la actualidad se dispone de nueva tecnología que facilita su detección precoz. La consecuencia de esto, es un cambio en los datos de incidencia y prevalencia. En la era pre-topografía corneal, la prevalencia de la enfermedad se calculaba en 1 de cada 2000 habitantes¹⁰, aunque en las poblaciones asiáticas esta incidencia se multiplicaba por 4¹¹. Sin embargo, en la actualidad la prevalencia es mucho más elevada y en zonas asiáticas la incidencia alcanza el 2-3 %¹¹, probablemente debido a múltiples factores genéticos y ambientales.

Dr. David Galarreta Mira
Instituto Universitario de Oftalmología Aplicada (IOBA). Universidad de Valladolid



Existen diferencias étnicas, y ciertas razas como la de los indios, persas o maoríes presentan una predisposición genética con incidencias muy elevadas. Además, la incidencia se multiplica en función de la consanguineidad. Por otra parte, se ha comprobado que no existen diferencias entre hombres y mujeres, aunque sí parece existir cierto empeoramiento durante el embarazo¹².

El QC se diagnostica más entre la segunda y tercera décadas de la vida, aunque el diagnóstico se realiza habitualmente después de varios años de evolución. Cuando la enfermedad aparece en la infancia es más frecuente en niños que en niñas, y en este grupo el frotamiento es un factor importante en su etiopatogenia¹³. En los ancianos, se ha comprobado que el QC se estabiliza con el tiempo.

QUERATOCONO Y FAMILIA

Entre el 10 y el 20 % de los familiares de pacientes con QC pueden estar afectados o presentar patrones topográficos anómalos. Al comprobarlo con topografía de reflexión, se observa que el 9 % de los familiares padece QC y el 25 % presenta patrones anómalos no diagnósticos pero sí sospechosos de QC, con lo que aumenta mucho la prevalencia de la enfermedad¹⁴. Cuando el estudio se realiza con el Ocular Response Analyzer® (ORA), se comprueba que los factores de resistencia corneal están alterados en los familiares de los pacientes. En estudios en que se comparaban gemelos monocigóticos y dicigóticos, se constató que en estos últimos el QC es más agresivo, más grave y con un mayor porcentaje de familiares afectados que en los monocigóticos¹⁵.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

Son muchas las enfermedades asociadas a esta patología. En el último

consenso de QC¹⁶ se ha dado más importancia a patologías como el síndrome de Down, enfermedades del tejido conectivo, el síndrome del párpado flácido, la enfermedad de Ehlers-Danlos, la atopia y la amaurosis congénita de Leber. Estas son enfermedades con una alta relación con el frotamiento de los ojos.

FACTORES DE RIESGO DE PROGRESIÓN

El factor de riesgo más importante es el frotamiento, que se hace típicamente con los nudillos. Se trata de un frotamiento vigoroso, más prolongado que el de la alergia o la infección y multiplica el riesgo por 4. Esto desencadena una reacción inflamatoria que provoca la ectasia³. La atopia no es el factor de riesgo más importante, como se creía anteriormente, aunque sí se asocia al frotamiento. Se ha observado que la coexistencia de ambos factores supone conos más agresivos y con cambios en topografía de elevación más agudos que en los pacientes no atópicos.

Se ha comprobado que la posibilidad de sufrir una queratoplastia en pacientes con QC es del 20 %, aunque esto está cambiando con la aparición de los anillos y *cross-linking* (CXL). En un reciente estudio realizado en España, se ha observado que la prevalencia clínica del QC es de 1:2300 y de la topográfica de 1:200. Estos pacientes eran además asintomáticos, y su seguimiento ha demostrado una evolución leve o nula.

CONCLUSIONES

No se trata de una enfermedad rara. La etiología es multifactorial, con una prevalencia clínica de 1:700-2000 y topográfica de 1:160-200. Las nuevas tecnologías suponen mejor diagnóstico y la posibilidad de proporcionar nuevas respuestas.

Marcadores inflamatorios en el queratocono

La inflamación es el proceso que inicia todos los cambios patológicos que se observan en el QC, aunque en la actualidad se han identificado otros procesos que colaboran en la progresión de la enfermedad.

La inflamación en el QC, al igual que en otras enfermedades degenerativas, es un proceso lento, que se inicia de forma subaguda. Para producirse la destrucción tisular, se necesita que esté alterado el proceso de reparación y el de inmunomodulación.

La reacción inflamatoria es secuencial. Una parte de ella es la inmunidad innata, poco conocida en el QC. A partir de esta, se producirá estrés oxidativo, formación de citocinas, moléculas de adhesión, proteínas de matriz y, al cabo de semanas, aparecerá la inmunidad adaptativa. Simultáneamente, a medida que se produce la reacción inflamatoria, se activa el proceso de reparación e inmunomodulación.

En el QC, la inflamación siempre aparece tras un estímulo inflamatorio persistente celular, con implicación principal

de los monocitos y los macrófagos. Ante este estímulo se produce, molecularmente, una translocación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras κ de las células B activadas, que desencadena la sobreexpresión de citocinas, infraexpresión de los inhibidores tisulares de las metaloproteasas y supraexpresión de metaloproteasas de matriz (MMP).

En el QC existen factores ambientales y factores mecánicos que, cuando ponen en marcha el proceso inflamatorio, provocan la aparición de radicales libres, citocinas proinflamatorias y MMP que perpetuarán dicha inflamación. Menos conocido es el papel de la inmunidad adquirida, y es fundamental la susceptibilidad genética (figura 1).

La participación de los vasos conjuntivales en el proceso inflamatorio es uno de los nuevos conceptos en el QC. En la actualidad se ha comprobado que no solo existe alteración microvascular en la conjuntiva, sino que también la inflamación es sistémica.

Asimismo, existen marcadores de inflamación en la lágrima, con aumento de los niveles de interleucina 6, factor de necrosis tumoral α y, sobre todo, MMP-9¹. Con las LC la respuesta del QC se intensifica, con lo que aumentan mucho los marcadores tisulares y las moléculas de adhesión¹. Por otra parte, se ha objetivado que en el QC subclínico la MMP-9 está al mismo nivel que los controles, mientras que el resto de marcadores está aumentado¹⁷. Estos marcadores en la lágrima deberán penetrar en el epitelio y estroma para producir cambios estructurales.

Existen menos datos referentes a la inmunidad adaptativa, aunque también se ha observado un incremento de la inmunoglobulina E respecto a los controles.

CONCLUSIÓN

Existen marcadores de inflamación, aunque aún no está claro lo que ocurre inmunológicamente. Si se confirma esta participación inmunológica, se podría trabajar, en el futuro, en las células T reguladoras.

Dra. Isabel Lema Gesto
Laboratorio de Investigación en Neurociencias Clínicas (LINC).
Universidad de Santiago de Compostela



Factores que influyen en el proceso inflamatorio

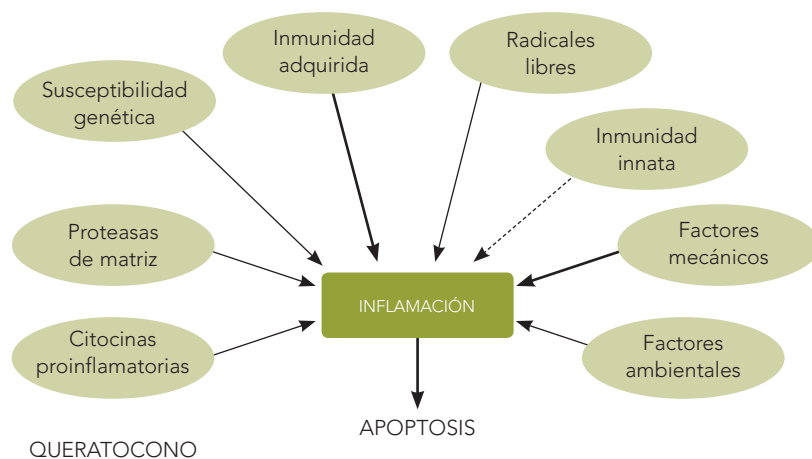


Figura 1.

Patogenia del queratocono

El QC no es una enfermedad rara, y afecta a todas las edades. Existen factores hereditarios en el 10 % de los casos, y el signo común a todos los pacientes con QC es el frotamiento ocular, que se comparte con los pacientes alérgicos, aunque el rascado es más intenso debido a las alteraciones neuronales existentes.

La función de la inervación sensorial es la transmisión de la información sensitiva, el brazo aferente del parpadeo, la secreción lacrimal y el mantenimiento del trofismo de los tejidos. Distintos estudios han demostrado que los pacientes con QC no tienen receptor del factor de crecimiento neuronal (NGF)-*tropomyosin receptor kinase A* (TrkA)¹⁸. También se ha demostrado la ausencia de TrkA en estudios experimentales. En estudios funcionales realizados para el tipado de los receptores corneales, se ha observado la existencia de receptores mecánicos, polimodales *t de frío*¹⁹.

En estudios realizados con pacientes con QC para valorar la disminución de la sensibilidad corneal, se ha comprobado que esta alteración está en todo tipo de receptores y sensibilidades corneales,

con lo que se puede afirmar que existe una alteración morfológica, funcional y de receptor del NGF. Por tanto, se trata de una enfermedad neurotrófica en la que se precisa un mayor estímulo para evocar la misma sensación.

Por otro lado, se está investigando la alteración de la lisil-oxidasa, una enzima que realiza el CXL natural y que está alterada en los pacientes en QC. Otros estudios efectuados con técnicas de imagen como el femtosegundo han constatado la pérdida del anclaje a la membrana de Bowman.

En el QC existe un componente inflamatorio. Una de las vías de la inflamación es la de la aldehído deshidrogenasa, relacionada con los radicales libres y que explica por qué hay más QC en países de Oriente Medio, en los que existe mayor exposición a la LUV-A. Al estar alterada esta enzima, se acumulan metabolitos tóxicos (como el peroxinitrito) que disminuyen los inhibidores tisulares de las metaloproteasas y aumentan las MMP.

De esta forma, se puede afirmar que el QC es una enfermedad neuroinflamato-

ria en la que el rascado/frotamiento es patológico, debido a una alteración de la inmunidad, alteraciones hormonales, LC o enfermedades sistémicas asociadas. Las moléculas inflamatorias, las proteasas aumentadas y los inhibidores de las proteasas disminuidos, así como el estrés oxidativo con aumento del óxido nítrico y disminución de la aldehído deshidrogenasa, generan la apoptosis que no responde al NGF-TrkA, lo que provoca, en última instancia, la degradación y alteración de la síntesis de colágeno (tabla 2).

CONCLUSIONES

Se trata de una enfermedad neuroinflamatoria en la que se da una alteración de la inervación y trofismo corneal. Existe un componente biomecánico con alteración del anclaje a la membrana basal, así como alteración del CXL natural, junto con una alteración inflamatoria que se puede detener eventualmente. El factor desencadenante es el rascado o frotamiento. Se puede prevenir y tratar evitando el frotamiento, con antihistamínicos, antialérgicos, agentes neurotróficos y antiinflamatorios.

Queratocono como enfermedad neuroinflamatoria

Inervación/rascado LC Hormonal Enfermedades sistémicas

Inflamación	Proteasas	Estrés oxidativo	Apoptosis	Genética
↑ IL-1r IL-1 IL-6 TNFα	↑ MMP-9 Heparanasa Lisil oxidasa ↓ Disminución de inhibidores: TIMP A proteinasa A2 macroglobulina	↑ Óxido nítrico Superóxido dismutasa ↓ Disminución de enzimas: Aldehído deshidrogenasa	Muerte celular programada P52 Proliferación Diferenciación	Colágeno Sistemas de proteasas IL-1 NGF-TrkA Estrés oxidativo Gen <i>SOD1</i>

Degradación y alteración de la síntesis del tejido corneal

IL: interleucina; LC: lentes de contacto; MMP-9: metaloproteasas de matriz 9; NGF-TrkA: factor de crecimiento neuronal-*tropomyosin receptor kinase A*; TNFα: factor de necrosis tumoral α; *SOD1*: *superoxide dismutase 1*; TIMP: inhibidores tisulares de las metaloproteasas.

Tabla 2.

Dr. Jesús Merayo Lloves
 Instituto Universitario Fernández-Vega.
 Oviedo



Modelado biomecánico de la córnea para la predicción de la recuperación de la curvatura corneal en córneas con queratocono

El QC está causado por el crecimiento anómalo de las fibras de colágeno, que debilita la córnea y causa una protuberancia hacia delante responsable de la pérdida de agudeza visual (AV). De las técnicas más utilizadas para el tratamiento del QC, la introducción de segmentos de anillos intraestromales es de las más fiables, ya que corrige la forma de la córnea causando un aplanamiento de esta, presenta una elevada eficiencia, es reversible y poco invasiva.

Dra. María José Rupérez Moreno

Departamento de Ingeniería Mecánica y de Materiales. Universitat Politècnica de València



Actualmente, los anillos se colocan en una posición recomendada por el fabricante y basada en nomogramas estadísticos sin tener en consideración variables biomecánicas de la córnea. El fabricante proporciona el tipo de anillo (sección, espesor y arco), ángulo de inserción y profundidad de inserción.

Simular la inserción de estos anillos permitiría la planificación de la intervención, ya que proporcionaría una predicción de la mejora visual al variar el tipo de anillo, profundidad o ángulo, así como el diseño de nuevos tipos de anillos.

En el trabajo que se presenta, se llevó a cabo la simulación de la introducción de los anillos en la córnea. Para ello se obtuvo la geometría de la córnea y se modelaron los anillos intraestromales. A continuación, se simuló la colocación de los anillos y se realizó un mallado de los elementos finitos. Posteriormente, se eligió un modelo biomecánico de la córnea y se realizó una simulación del resultado.

MODELO BIOMECÁNICO

Se consideró un tejido incompresible con un comportamiento isotrópico con un modelo hiperelástico de Ogden de segundo orden. Las constantes mecánicas se estimaron de córneas sanas de 12 pacientes, siguiendo una metodología presentada previamente.

SIMULACIÓN

Para llevar a cabo la simulación, se crea un hueco en la malla de la córnea en la posición donde irá el anillo (controlando ángulo y profundidad para cada caso). La altura de este hueco es de un 20 % de la altura del anillo. Finalmente, los nodos

de la malla correspondientes a este hueco se registran con los nodos del anillo ya colocado en la posición final. De esta manera se estira el hueco inicial, lo que da como resultado un hueco del tamaño y forma del anillo seleccionado, simulando su introducción.

RESULTADOS

Se simularon seis intervenciones en pacientes reales implantados con anillos intracorneales en la FISABIO-Oftalmológica Médica (FOM) y se obtuvieron los datos de la cirugía: geometría de la córnea del paciente, tipo, longitud y grosor del anillo y ángulo y profundidad de inserción del anillo. Se estudió la curvatura del centro óptico de la córnea (7 mm²) antes y después de la intervención y la de la simulación realizada. La curvatura se midió utilizando el radio de una esfera ajustada a la zona del centro óptico de la córnea. Los resultados indican que en la mayoría de los casos se sobrestima el aplanamiento de la córnea respecto a los resultados posquirúrgicos.

CONCLUSIONES

Las simulaciones siguen la tendencia de aplanamiento que presentan los casos reales. Sin embargo, se sobrestima el resultado dando una variación de curvatura superior a la real. Estos resultados pueden ser por la utilización de un modelo biomecánico isotrópico de córneas sanas o por las condiciones de contorno aplicadas.

Esta primera aproximación presenta un gran potencial para predecir resultados de operaciones y de optimizar el diseño de los anillos en el momento de planificar intervenciones. También puede ayudar al diseño de nuevos anillos intracorneales y simular su rendimiento *a priori*.

SESIÓN 2

Las consecuencias

Cambios topográficos: topografía de Plácido

La topografía de Plácido es la aplicación de la óptica geométrica de espejos convexos a un instrumento donde los anillos o los discos de Plácido tienen un tamaño y un espaciado conocidos. De esta forma se refleja en la cara anterior de la córnea. La imagen la captura una cámara y es procesada por un ordenador, que la digitaliza y produce unos mapas de color codificados de la curvatura corneal.

Cada topógrafo tiene un algoritmo de reconstrucción de la curvatura corneal donde la precisión depende de cómo esté definido el programa de arquitectura.

Se debe tener en cuenta que el topógrafo medirá la altura y la pendiente de la córnea y el ordenador proporcionará datos queratométricos. La precisión es buena (0,1 a 0,25 dioptrías [D]). Presenta problemas ante superficies irregulares o no reflectivas. Esta información se verá en mapas de colores fríos y cálidos.

No obstante, también tiene ciertas desventajas, como presuponer una forma determinada de la córnea (esférica). No proporciona información de la superficie corneal posterior y en ocasiones presenta limitaciones anatómicas. Muestra una elevada sensibilidad al desenfoco y al alineamiento y depende del estado de la película lagrimal. De cualquier forma, en QC sirve para la identificación de la patología en estadios tempranos.

El topógrafo de Plácido sirve para determinar el diagnóstico, la localización, la morfología y la evolución del QC.

Ante una imagen de topografía de Plácido, se debe tener en cuenta el mapa de curvatura, diferenciando si se trata de un mapa axial (imagen más global) o tangencial (con curvatura localizada en cada punto) y si se presenta en escala absoluta o ajustada. También puede realizar un mapa volumétrico de la córnea como complemento de la exploración.

Además, el topógrafo proporciona criterios cuantitativos, como la asfericidad corneal, el índice de regularidad de superficie y el índice superior-inferior. Esto ayuda a caracterizar mejor la córnea y distinguir una normal de una patológica. Los mismos topógrafos muestran una serie de sistemas de cribado que ayudan a diferenciarla en los casos límite. Los criterios de cribado más utilizados son los de Rabinowitz, Rabinowitz-McDonnell, KISA y el de Maeda.

CONCLUSIÓN

Los topógrafos de Plácido son topógrafos de reflexión que miden la superficie anterior de la córnea y la traducen en datos queratométricos. Son útiles para el diagnóstico precoz del QC, informan de la evolución, pero no proporcionan información de la elevación de la cara posterior y en muchas ocasiones se precisa el apoyo de otras técnicas.

Dr. Francisco Pastor Pascual
Clínica Oftalvist. Valencia



Cambios tomográficos

La videotopografía especular asistida por ordenador proporciona información cuantitativa de la curvatura anterior de la córnea. La topografía de elevación permite obtener coordenadas de la superficie de la cara anterior o posterior. La representación obtenida no es exactamente el perfil corneal y el problema consiste en su presentación al médico, ya que las diferencias son muy sutiles cuando se compara con la forma macroscópica de la córnea. El cálculo de la *best-fit sphere* se utiliza para mostrar la elevación de la córnea, pero cuando se localiza la superficie que más se ajusta, se puede trazar un mapa de elevación que muestra en colores cálidos lo que está por encima de la esfera y en colores fríos lo que está por debajo.

Siempre se debe recordar que lo que se ve es muy pequeño, aproximadamente de 10 μm . A veces, con la lente de hendidura, es obvia la existencia de QC, y

la elevación de este es una desviación extrema de la forma calculada por la *best-fit sphere*.

La tomografía también se realiza con la tecnología de doble cámara Scheimpflug. Con el mismo principio, se realiza un barrido de la córnea y se reconstruye en una imagen tridimensional. La elevación principal y los instrumentos de tomografía más utilizados son el Pentacam®, Galilei®, TMS5® y Orbscan®, que ofrecen una valiosa información. A excepción del Pentacam®, los otros tres instrumentos también tienen la tecnología Plácido incorporada. Todos presentan distintos índices de cálculo derivados de la elevación de la córnea.

En el Orbscan® el mapa muestra la elevación anterior y posterior, la *best-fit sphere*, un mapa de Plácido, paquimetría y datos situados en el centro del mapa (figura 2). Por su parte, el Pentacam® también presenta un mapa de

Dr. Damien Gatinel
Fondation Rothschild. París (Francia)

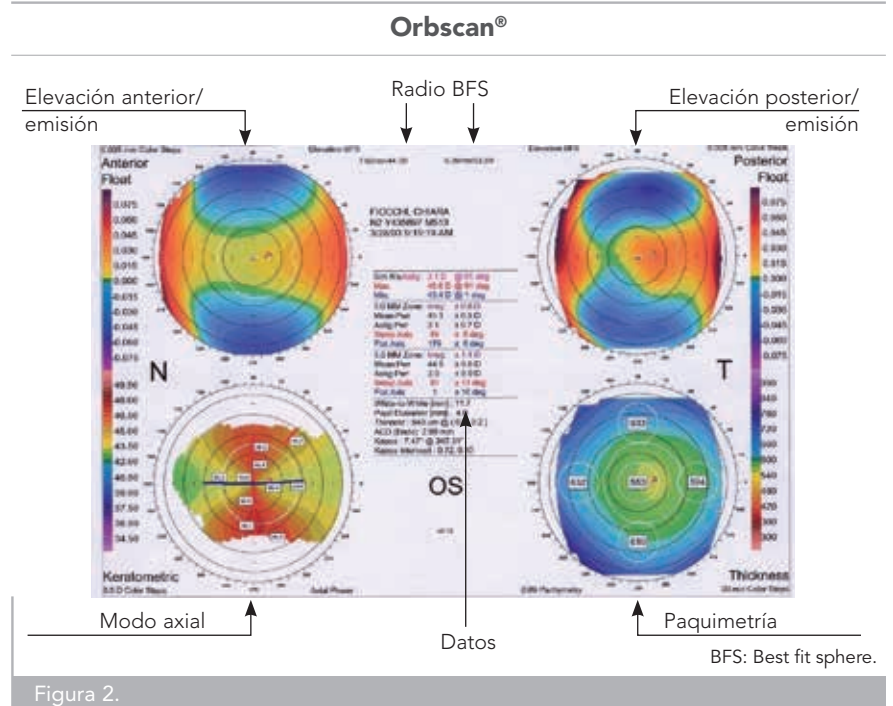


Figura 2.

curvatura axial calculada a partir del mapa de elevación, así como curvas que muestran cómo se engrosa la córnea desde el centro hacia la periferia.

DETECCIÓN SUBCLÍNICA PRECOZ DEL QUERATOCONO CON TOMOGRAFÍA

Es importante la detección precoz del QC, que se puede conseguir con los mapas de elevación, en los que se podrá observar una ligera elevación central, aumento de la flotación posterior y una excentricidad más fina en comparación con los casos normales.

El QC es una deformación de la córnea que hace que ambas superficies sean más esféricas, irregulares y tóricas. Cuando la superficie posterior se vuelve más esférica, se observan colores más cálidos en la parte central en comparación con la superficie anterior, es decir, presenta un grado de asfericidad negativa porque es más abrupta en el centro. Esto ha llevado al clínico a pensar que la superficie posterior tiene información muy precoz para la detección del QC y, a su vez, ha dado lugar a algoritmos como el «display BAD» (Berlin/ambrosio Enhanced Ectasia Display), basado en los mapas de elevación que excluyen los puntos centrales en 3 mm. La exclusión de estos puntos provocará un aumento en el radio de la esfera calculada; por tanto, en función de los parámetros que se utilicen, se obtendrán mapas diferentes de un mismo ojo.

La compensación epitelial se ha demostrado en vivo utilizando tomografía de coherencia óptica (OCT). Se ha detectado menos epitelio central en comparación con la periferia de una córnea con QC. Así pues, la elevación es muy importante, pero no es tan sensible como la topografía especular. Por

este motivo se ha desarrollado un índice corneal basado en el análisis Plácido para el OPD-Scan®.

El principal inconveniente con estos tipos de análisis radica en que siempre existe un problema de solapamiento entre los ojos sanos y los ojos con QC, de forma que algunos que pueden aparecer como sanos en un análisis se ven en otros como alterados. La solución puede ser el uso combinado de distintas variables para poder tener la capacidad de discriminar, que es lo que se denomina análisis lineal o de discriminación regresiva y que permite derivar puntuaciones que componen más de un índice. Esto proporciona a su vez una mayor separación y reducción del número de falsos negativos.

En una comparación de personas normales con pacientes con QC, se observó que la curvatura anterior solo podía separar los grupos con la curva ROC (*receiving operating characteristic*). En la paquimetría se detectó una mejor separación de las curvas ROC entre los ojos normales y los ojos con QC al combinar todos los índices de forma conjunta, mostrando una buena sensibilidad y especificidad. En este trabajo se concluyó que los índices generados por las mediciones del adelgazamiento corneal y las curvaturas centradas en el punto más delgado pueden identificar muchas formas de ectasia leve que no se detectan con el sistema Plácido²⁰.

CONCLUSIÓN

La elevación y la tomografía son técnicas que se deben emplear en la evaluación del QC, aunque los mapas Plácido deben seguir utilizándose para aumentar la sensibilidad y especificidad.

Cambios tomográficos: tomografía de coherencia óptica

La tecnología OCT es fundamental en el diagnóstico y control evolutivo en pacientes con QC y ectasias corneales, así como en la valoración pre y posoperatoria de los diferentes procedimientos quirúrgicos.

En QC y ectasias se puede valorar con facilidad el adelgazamiento, el incurvamiento, la localización de la ectasia y la opacidad. En el punto más fino se puede realizar una medición y compararla a lo largo del perfil de la córnea cuando los casos son muy evidentes. Sin embargo, en casos poco avanzados, el uso de mapas paquimétricos nos ofrecerá más información. Para el diagnóstico, nos aporta mediciones del grosor corneal y permite adquirir cortes seriados del perfil corneal donde será fácil identificar el área incurvada y adelgazada.

Cuando se habla de QC o ectasias, casi siempre se relaciona con las ectasias centrales o paracentrales, pero no debe olvidarse que también existen alteraciones periféricas. Por ejemplo, en una degeneración de Terrien, con una OCT se puede valorar toda la córnea y realizar mediciones en el punto más fino, aunque sea muy extremo. En el caso menos frecuente de un queratogloblo, la OCT nos dará imágenes nítidas con detalles del perfil corneal completo.

En casos preoperatorios, la OCT permite corroborar el grosor corneal, también visualizar la existencia de opacidades, realizar medidas del *flap* o de incisiones previas en casos de ectasias y puede, además, ayudar a establecer la profundidad incisional adecuada.

En el posoperatorio, y teniendo en cuenta que se trata de una técnica no cruenta, la OCT nos deja medir con exactitud la posición de los anillos y saber a qué profundidad se encuentran del endotelio y del epitelio corneal, si siguen un paralelismo con el endotelio y la zona óptica que respetan. Al mismo tiempo,

permite realizar controles periódicos seriados en los que se puede comparar la evolución. En el caso de las ectasias se puede comprobar que el anillo queda por debajo de la línea de interfase.

En el CXL, además de confirmar que la paquimetría es la mínima necesaria para el procedimiento (400 μm para el isoosmolar) en el preoperatorio, también permite observar la línea de demarcación del tratamiento en el estroma profundo.

Existen, en la actualidad, estudios comparativos entre las técnicas que ponen de manifiesto que la mayor profundidad alcanzada se observa en el tratamiento clásico de 30 minutos.

En el caso de las LC, ayudará a corroborar lo que se observa en la lámpara detectando la distribución lagrimal entre la LC y la córnea.

Sin duda, una de las patologías en las que la OCT aporta más información hoy en día es en los trasplantes de córnea. En el preoperatorio permitirá la elección de la técnica, visualizar la profundidad exacta de la lesión y programar la queratotomía. En el posoperatorio, se podrá comprobar la alineación del injerto-huésped. En los procedimientos de lamelares anteriores (como la queratoplastia lamelar anterior profunda [DALK]) o posteriores (DASEK [Descemet's stripping automated endothelial keratoplasty]), verificar la adhesión del injerto o la existencia de pliegues en toda su extensión es clave para asegurar el éxito de la intervención. Asimismo, ayuda a hacer un diagnóstico diferencial entre la dislocación del injerto y el fracaso endotelial. También permite medir el grosor que está relacionado con la AV.

CONCLUSIÓN

La OCT debería considerarse una técnica corneal obligada en pacientes con QC.

Dra. Margarita Cabanás Jiménez
Clínica Baviera. Sevilla
Responsable de la unidad de queratocono. Adjunta en la unidad de cornea y superficie ocular. Hospital universitario Virgen del Rocío, Sevilla



Cambios biomecánicos: Ocular Response Analyzer® (ORA)

El concepto de biomecánica surge de la conjunción de conocimientos biológicos con conceptos arquitectónicos y mecánicos. La finalidad de la biomecánica corneal es explorar la función y la estructura de la córnea, así como tratar de establecer unas bases fisico-matemáticas que la definan. Tiene dos vertientes: una relacionada con el diagnóstico y la valoración de determinadas patologías con distintos dispositivos, intentando caracterizar la córnea sana y enferma, y otra relacionada con la creación de modelos biomecánicos con los que se puede predecir la respuesta ante procedimientos quirúrgicos corneales.

Las ectasias corneales y el QC son procesos evolutivos, asimétricos y de curso incierto que causan la deformación o protrusión y el debilitamiento del tejido corneal. Las fibras de colágeno dejan de aportar rigidez estructural y ocasionan estas alteraciones. Además, influyen factores externos como los factores mecánicos, cirugía debilitadora, frotamiento e inflamación. Por otra parte, también existe la influencia de la presión intraocular (PIO), que presionará sobre las zonas debilitadas²¹.

Por medio de los estudios de abertura de la córnea y de su movimiento, se constató que la córnea se comporta como un tejido viscoelástico no lineal, y su curva de deformación inicial es distinta a la curva de reestructuración.

Hace 10 años apareció el primer dispositivo que permitía realizar una determinación directa *in vivo* de las características biomecánicas corneales, que es el ORA. Este determinaba distintos parámetros, algunos desconocidos, como la PIO correlacionada con Goldmann y el espesor corneal central, y otros ya conocidos como la PIO corneal compensada, la histéresis corneal (CH) y el factor de resistencia corneal (CRF).

La CH es la medida de la amortiguación viscosa del tejido corneal. Es un indicador de la capacidad corneal de absorber y disipar energía. El CRF es un indicador de resistencia global de la córnea. Está relacionado con la respuesta viscoelástica de la córnea y con el espesor corneal central. La PIO corneal compensada es la medida de PIO que se correlaciona con la tensión de tracción Goldmann en promedio, pero que elimina la influencia de ciertas propiedades corneales como la elasticidad y el espesor. De esta forma, para la obtención de las medidas, el sistema produce un aplanamiento bidireccional dinámico a través de un impulso rápido de aire.

En un estudio en el que se comparaba a pacientes con astigmatismo secundario a QC, pacientes con astigmatismo regular congénito y pacientes normales, se vio que en el QC existía disminución del CRF y del espesor corneal²².

En otro estudio realizado con ORA en más de 500 ojos sanos, se constató que el 95 % de la población sana tiene unos valores de CH y CRF superiores a 9 mmHg. Sin embargo, en los pacientes con QC, la PIO estaba disminuida respecto al grupo control, mientras que la PIO corneal compensada era similar entre ambos grupos. Estos resultados llevan a pensar que los pacientes con QC podrían tener una mayor predisposición a padecer un glaucoma de baja tensión.

Otras patologías distintas al QC pueden producir alteración de la CH, como las distrofias endoteliales y los glaucomas de baja tensión, entre otros.

El QC subclínico se determina por la presencia de datos topográficos o de biomecánica corneal sugestivos de debilidad estructural corneal con posible predisposición a desarrollar QC clínico, que no cumplen criterios de QC. En estos casos, el ORA puede confirmar sospechas o descartar casos dudosos topográficos con un perfil biomecánico

Dra. María Ángeles del Buey Sayas
Hospital Clínico de Zaragoza



muy bueno. En QC asimétricos, aunque en el ojo contralateral no aparecen indicadores de QC, al realizar el estudio biomecánico, se detecta el deterioro en ambos ojos. Así pues, la evolución de las ectasias corneales y su relación con los instrumentos diagnósticos se puede observar en la figura 3.

CONCLUSIÓN

Cada córnea con QC es diferente tanto morfológica como estructuralmente. El objetivo actual de la investigación biomecánica es mejorar la geometría del modelo para poder personalizar para cada paciente.

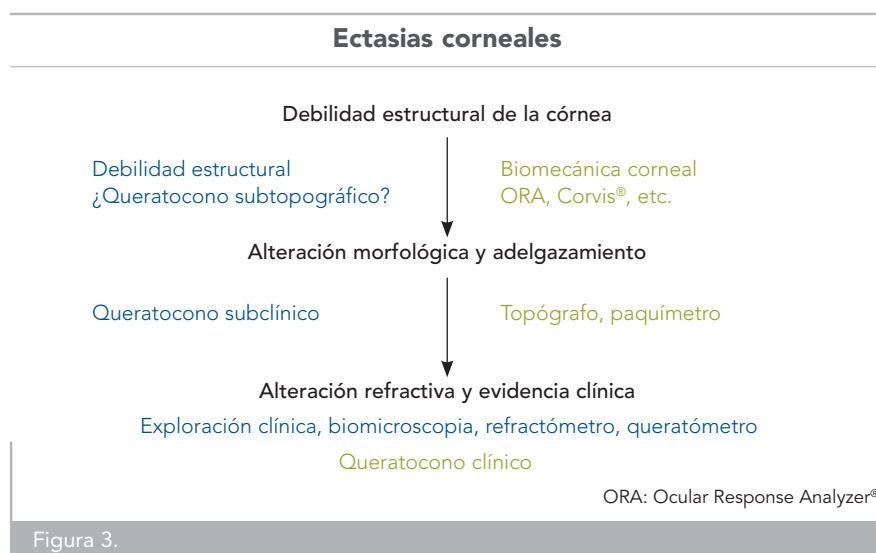


Figura 3.

Influencia hormonal en la biomecánica corneal

Es conocida la práctica de prohibir o contraindicar la realización de la cirugía refractiva durante el embarazo.

Se ha comprobado la existencia de cambios morfométricos corneales con los cambios hormonales durante el ciclo menstrual, aunque en la literatura científica existe polémica al respecto.

Hay publicaciones de casos clínicos en los que las alteraciones corneales durante el embarazo sugieren una relación entre variaciones hormonales y la resistencia corneal²³. Tomando esto en consideración, el equipo de investigación del Dr. Salgado Borges realizó un estudio con el objetivo de evaluar las alteraciones biomecánicas corneales durante un ciclo menstrual en un grupo de mujeres jóvenes y compararlos con un grupo control de varones de la misma edad. Se evaluaron 40 ojos de 40 personas jóvenes (20 mujeres, 20 hombres; edad = 24 ± 4 años). Se estudiaron los datos biomecánicos inmediatamente después de la menstruación y durante la fase folicular, ovulatoria y luteínica en dos momentos. Los resultados indica-

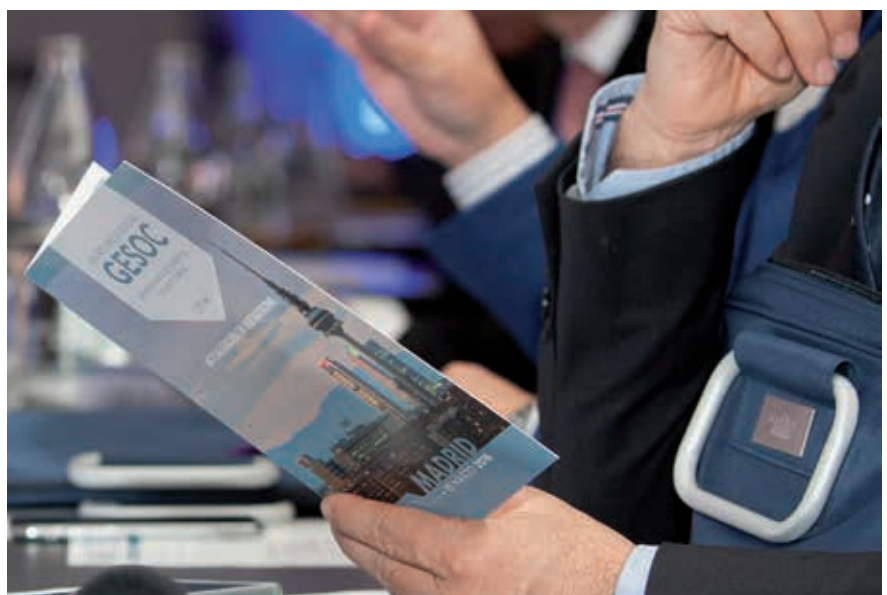
ron la existencia de alteraciones significativas en varios parámetros Corvis® en mujeres, en comparación con los de los varones. De esta forma, se encontraron variaciones en la longitud (disminuida) y velocidad (aumentada) del primer aplanamiento, así como en el tiempo del segundo aplanamiento (aumentado) y la velocidad de este segundo aplanamiento (disminuido).

CONCLUSIÓN

Existen alteraciones significativas en varios parámetros durante el ciclo menstrual en las mujeres, incluso cuando utilizan anticonceptivos orales que inhiben las fluctuaciones hormonales. Las alteraciones detectadas son independientes de las alteraciones del espesor corneal, curvatura y PIO, lo que sugiere que se puede tratar de verdaderas alteraciones de las propiedades histológicas de la córnea.

Es necesario clarificar de qué alteraciones se trata para evaluar su potencial importancia ante la programación de cirugías o para someter a las pacientes a una mayor vigilancia durante la gestación.

Dr. José Salgado Borges
Clínica Salgado Borges y Hospital da Boa Nova. Oporto (Portugal)



Cambios biomecánicos: Corvis[®], nuevas tecnologías (Brillouin, OCT vibrografía)

Las nuevas tecnologías para la medida de las propiedades biomecánicas de la córnea son, entre otras, el *air puff*, la OCT vibracional y la microscopia de Brillouin, que en la actualidad aún están en fase experimental. Todas las medidas tomo y topográficas que se realizan son medidas estructurales, pero estos cambios son resultado de una respuesta biomecánica corneal, que será distinta en QC y en ojos normales. Se pretende medir de forma cuantitativa la mecánica corneal afectada.

Existe la necesidad de medir los parámetros biomecánicos de la córnea *in vivo*. Con ello se podrá ganar predictibilidad en tratamientos corneales, al tiempo que servirán como herramienta de detección del QC y de evaluación de la eficacia de algunas técnicas quirúrgicas como el CXL.

MICROSCOPIA DE BRILLOUIN

Se trata de una medición microscópica de una respuesta espectral de la córnea. Las mediciones de Brillouin están relacionadas con las propiedades de elasticidad del material. Se debe mirar un cambio en el pico de frecuencia, que se calcula posteriormente de forma matemática, en la que influye también la longitud de onda y la densidad del material. Se muestran distintos ejemplos de la técnica en CXL y CXL *epi-off*.

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA VIBRACIONAL

Se trata de la combinación de OCT con un estímulo acústico, observando la vibración de la córnea tras la aplica-

ción del estímulo. En este caso la importancia radica en detectar los cambios de frecuencia (parecidos a los que se detectan en la membrana de un tambor).

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA CON AIR-PUFF

Consiste en la distorsión de la córnea provocada por un impulso de aire. La OCT está corregida de distorsiones geométricas y ópticas y es de diseño propio del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). También se puede realizar esta técnica con Corvis[®]. Estas deformaciones se pueden analizar con distintos parámetros, que describirán tanto los cambios temporales como los espaciales. Sin embargo, estos parámetros dependen de la biomecánica corneal y también de la PIO. Se han observado cambios en la deformación en función de la PIO, de manera que, a mayor PIO, menor deformación. Ya se han hecho pruebas de simulación recuperando parámetros biomecánicos, que se han validado en córneas artificiales con distintos materiales y espesores.

CONCLUSIONES

Con Corvis[®] y modelos de elementos finitos se pueden recuperar los parámetros biomecánicos de la córnea. La aplicación de CXL obtiene parámetros consecuentes con aumento de la rigidez corneal. Los modelos de elementos finitos permiten aislar los elementos de propiedades biomecánicas de otras medidas de deformación corneal. Existen técnicas que en el futuro permitirán obtener estos parámetros biomecánicos independientemente de la PIO y factores geométricos.

Dra. Susana Marcos Celestino
Laboratorio de Óptica Visual
y Biofotónica. Instituto de Óptica
del CSIC. Madrid



Óptica adaptativa para mejorar la calidad visual en pacientes con queratoconos

La óptica adaptativa es una tecnología que permite medir el frente de onda (aberraciones) y corregirlo o manipularlo de forma controlada. Las aberraciones ópticas tienen un impacto inmediato en la calidad de las imágenes.

La óptica adaptativa en el ojo se utiliza en la corrección de las distorsiones para obtener imágenes de muy alta resolución de la retina (OCT o imágenes de fondo de ojo) y también para evaluar la visión.

Para valorar la visión con óptica adaptativa se utilizan los simuladores visuales, que permiten, una vez caracterizadas las aberraciones del ojo, la realización de tests visuales. Con la incorporación del elemento corrector se pueden corregir las aberraciones y observar cómo afectan las modificaciones de calidad óptica a nuestra visión.

Las aplicaciones de esta técnica son evidentemente científicas o experimentales y, sobre todo, para el diseño de nuevos elementos oftálmicos.

En la actualidad, y gracias a la investigación realizada en los últimos años, ya se dispone de un instrumento preparado para su uso masivo, que utiliza como

corrector la tecnología del cristal líquido. Una de sus características consiste en proporcionar una refracción objetiva a través de un aberrómetro incorporado en el sistema. También añade una etapa de testeo visual en el que se puede refinar la refracción. No obstante, lo más importante que aporta la óptica adaptativa es la capacidad de realizar cualquier test visual a través de patrones ópticos. De esta forma se analiza la visión pudiendo agregar la óptica que se quiere probar (por ejemplo, LC), y así el paciente puede probarla antes de incorporarla a la cirugía. Para ello se debe medir bien la calidad óptica del ojo con QC, para posteriormente optimizar la refracción. El siguiente paso consiste en la corrección personalizada de las aberraciones del paciente, sin olvidar el componente de adaptación neuronal a las aberraciones de cada paciente, por lo que se necesita realizar el test subjetivo de cada paciente.

CONCLUSIÓN

La óptica adaptativa es una tecnología ya disponible para la práctica clínica que puede ser beneficiosa para evaluar y optimizar los tratamientos de los pacientes con QC.

Dr. Enrique Josua Fernández
Instituto Universitario de Investigación
en Óptica y Nanofísica. Universidad
de Murcia



SESIÓN 3

Tratamiento: *cross-linking* corneal

Definiendo y midiendo la progresión

El problema frente a la progresión del QC es la falta de consenso respecto a este. Los síntomas funcionales no son suficientemente sensibles, aunque los criterios topográficos lo son algo más, así como específicos. Por lo tanto, y frente a esto, se debe investigar si el paciente está o no progresando.

La queratometría sigue siendo el elemento utilizado para determinar la progresión de la enfermedad, aunque tiene un valor limitado. También se utiliza la medición de la refracción, aunque en las enfermedades de la córnea puede ser una medición indirecta de una deformación anatómica.

Un artículo publicado hace años mostró que el principal factor de riesgo de la

progresión es la frotación de los ojos, seguida de la inclinación inferior²⁴. Por tanto, y a pesar de la existencia de otros factores, si no hay frotamiento, la probabilidad de aparición de QC es muy baja. La mayoría de los pacientes asegurará que no se frota los ojos, pero también es plausible que en general están infravalorando la frecuencia y la fuerza con la que realizan dichos frotamientos.

Se ha desarrollado un programa informático para el cribado del QC, llamado SCORE, que captura 12 índices distintos y que sirve para obtener, de forma más precisa, la progresión de la enfermedad.

Es posible que los exámenes repetidos en el tiempo no sean tan repetibles en los ojos con QC. De hecho, existen artículos que demuestran que si se utiliza OCT o las imágenes de Scheimpflug en el QC, existe suficiente repetibilidad, aunque en pacientes con QC existe más dispersión y las pruebas no son igual de repetibles en el ojo patológico comparado con las de un ojo normal²⁵. Esto puede ocasionar que se piense que el paciente está progresando cuando en realidad se trata de un artefacto de la medición.

En el centro del ponente se ha llevado a cabo un estudio (pendiente de publicación) para comparar la repetibilidad intra-sujeto entre pacientes normales y con QC utilizando distintos instrumentos. El estudio se inició con Orbscan® II y OPD-Scan® III. Se realizaron tres controles consecutivos en cada ojo a pacientes con QC y a pacientes control. Las mediciones efectua-

das con Orbscan® II deberían tener más de 2 D para asegurar que el QC ha progresado. En los ojos normales la variación fue de 0,5 D, mientras que en los ojos con QC fue de 1,5 D en queratometría máxima (Kmax). En los tests realizados con OPD-Scan® III los límites de repetibilidad son similares, es decir, menos de 1,5 D de cambio, por lo que no se puede considerar como una progresión de la enfermedad.

En otro estudio realizado con ojos con QC precoz en comparación con QC avanzado, y en el que se utilizó la clasificación de Amsler y Krumeich, se observó que cuando existe QC los estadios de la enfermedad no influyen en los parámetros analizados. Sin embargo, con el uso de Orbscan® los umbrales para QC fueron superiores a los umbrales de los ojos normales en cuanto al límite de repetibilidad. Lo mismo se observó con el OPD-Scan® III.

Por tanto, el umbral límite de la queratometría (referido a Kmax) para poder afirmar que existe progresión es de 1,5 D de media, y de 1 D en el QC temprano.

CONCLUSIÓN

Los resultados de estos estudios sugieren que los valores umbrales de cambios queratométricos utilizados para valorar la progresión del QC se deben tener en cuenta de forma cuidadosa, porque dependen del instrumento con el que se realizan. A veces se puede tener la impresión de que existe progresión, pero no es más que un error aleatorio.

Dr. Damien Gatinel
Fondation Rothschild. París (Francia)



Tratamiento médico

Aunque la mayoría de textos indican que la patogenia del QC es desconocida, existen factores que influyen en su aparición, como el hereditario (10 % de los casos), la inflamación y oxidación que están sobreexpresadas tanto en la lágrima como en el epitelio y el estroma de los ojos con QC. También existe una alteración de la cicatrización y un aumento de las funciones asociadas a las especies reactivas de oxígeno, así como adelgazamiento progresivo por destrucción del colágeno debido al aumento en la expresión de enzimas lisosomiales y proteolíticas que se corresponde con una menor concentración de los inhibidores de proteasas.

En niños con QC alérgico, este aparece antes que en los no alérgicos, avanza más rápido y existe más hidropesía. Por otra parte, en los pacientes operados de trasplante de córnea por QC y que presentan alergia, las suturas tienden a romperse antes y se observa más catarata esteroidea. Por todo ello es importante investigar la historia de alergia, tratarla agresivamente y evitar al máximo el frotamiento. El tratamiento de estos pacientes se realizará con antialérgicos de triple acción, ciclosporina y antihistamínicos orales.

En trabajos realizados en animales se ha observado que la administración de fluorometolona al 0,1 % cuatro veces al día durante ocho semanas a conejos produjo una reducción del 34 % de la rigidez corneal²⁶. Por tanto, se debe tener precaución al administrar crónicamente corticoides en córneas biomecánicamente débiles.

Trabajos realizados en la lágrima y el epitelio corneal de pacientes con QC tratados con ciclosporina A detectaron que estos pacientes presentaban una reducción de MMP-9²⁷. Otros estudios llevados a cabo con quercetina (flavonoide con acción antioxidante que *in vitro* convierte los queratocitos de QC en queratocitos normales) han demostrado que en el QC los queratinocitos tratados con este flavonoide sufren una



alteración metabólica y producen fibrosis²⁸. Otros han indicado que la riboflavina incrementa la síntesis de matriz extracelular normal y disminuye las especies reactivas de oxígeno en el QC.

En el epitelio corneal del QC la proteína SFRP1 (*secreted frizzled-related protein 1*) está 25 veces sobreexpresada. Esta proteína podría ser un marcador de la progresión del QC y su manipulación podría emplearse con fines terapéuticos.

TERAPIA GÉNICA

Muchos genes se han asociado con el QC: gen *VXS1* (*visual system homeobox 1*), gen *SOD1* (*superoxide dismutase 1*) y gen *LOX* (*lisil-oxidasa*), con diferentes mutaciones. La córnea es un lugar ideal por accesibilidad e inmunoprivilegio.

CONCLUSIÓN

El tratamiento médico será el futuro en el tratamiento del QC. Existen nuevas dianas terapéuticas y es prometedora la terapia génica. Se debe evitar la alergia, teniendo precaución con los corticoides, mientras que la ciclosporina puede ser muy útil para frenar esta alergia.

Dr. José Manuel Benítez del Castillo Sánchez
Hospital Clínico San Carlos. Madrid



Principios del cross-linking

El objetivo del CXL es aumentar la resistencia biomecánica de la córnea y detener la degeneración de la matriz extracelular. Para lograrlo existen distintas técnicas, como el CXL con radiación (LUV) o de forma química (con glutaraldehído).

Para realizar el CXL corneal se debe efectuar primero la desepitelización, para posteriormente aplicar el fotosensibilizador durante 30 minutos seguido de radiación ultravioleta (UV) otros 30 minutos. Todo ello provoca mayor rigidez corneal. Para que esta técnica funcione correctamente se precisa una buena combinación de fotosensibilizador y longitud de onda correcta.

La riboflavina presenta distintos picos de absorción en el rango de la LUV y, por tanto, permite absorber luz de alta energía. Los dos primeros picos de absorción, que son los de alta energía, presentan también una baja profundidad de penetración y, al ser absorbidos por el ácido desoxirribonucleico, pueden dañarlo. El siguiente pico, a 365 nm, tiene una moderada energía UV, así como una moderada profundi-

dad de penetración, y no se absorbe por el ácido desoxirribonucleico; por ello es la que se utiliza en el CXL.

El estroma normal absorbe poca LUV; sin embargo, si se aplica con riboflavina, se aumenta la absorción y se protege el endotelio y el cristalino de un posible daño. Por otra parte, la córnea muy delgada (200 μm) absorbe mucha menos LUV, por lo que existe mayor riesgo de daño endotelial y de cataratas. Por ello el CXL no se recomienda en córneas de espesor menor de 400 μm .

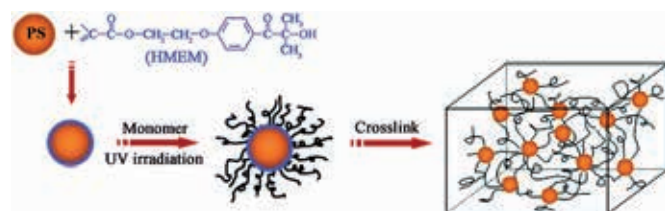
Cuando se utiliza un fotosensibilizador, como la riboflavina, este se excita con la LUV y mejora el CXL, ya que favorece la generación de especies reactivas de oxígeno, que generan nuevos enlaces cruzados y aumentan la rigidez mecánica del tejido corneal (figura 4).

No se conoce muy bien cómo se genera el CXL. Se ha comprobado que el peso molecular del colágeno aumenta después del CXL, mientras que disminuye la cantidad de proteoglicanos. Se ha sugerido que el CXL se produce

Dra. Sabine Kling
Center for Applied Biotechnology
and Molecular Medicine (CABMM).
University of Zurich. Suiza



Generación de cross-links



Especies reactivas de oxígeno:

- Oxidación de la matriz extracelular
→ Formación de nuevos cross-links
→ Aumento de la rigidez mecánica del tejido corneal

Figura 4.



entre colágenos, entre proteinglucanos y entre colágeno y proteinglucanos²⁹. Existen distintos mecanismos de reacción. Los de tipo I son preferibles porque el fotosensibilizador reacciona directamente con el sustrato a bajas concentraciones de oxígeno. Los mecanismos de tipo II precisan mayores concentraciones de oxígeno y el sensibilizador reacciona directamente con él. Esta dependencia del oxígeno se ha estudiado en detalle. Se ha observado que se produce una depleción muy rápida de oxígeno cuando se conecta a la LUV, de forma que a los 10-15 segundos no hay oxígeno disponible con irradiaciones de 2-5 segundos de LUV a 30 mW/cm², mientras que el rellenado de oxígeno es muy lento, y se retrasa hasta 3-4 minutos³⁰.

Esta gran dependencia del oxígeno ha llevado a la modificación de los protocolos de CXL. El motivo de utilizar CXL pulsado es interrumpir la irradiación UV periódicamente para permitir la difusión del oxígeno en la córnea. Esto permitiría acortar el tiempo de irradiación y, al mismo tiempo, aumentar el efecto del CXL. Los resultados clínicos son muy positivos y demuestran que se detiene la

progresión del QC, sin que se aprecien diferencias con el CXL estándar³¹.

Otra modificación del protocolo que pretende acortar la duración del tratamiento se basa en la ley de reciprocidad de Bunsen-Roscoe, que indica que el efecto biológico es directamente proporcional a la dosis total de energía, independientemente de la pauta de administración. Por tanto, según esto, la rigidez corneal debe ser directamente proporcional al flujo de LUV aplicado. En este caso se puede disminuir el tiempo de tratamiento aumentando la LUV. Así se ha comprobado que se detiene de forma eficaz la progresión del QC.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la córnea con CXL hace que esta sea más rígida impidiendo la progresión del QC. Se precisa un fotosensibilizador (riboflavina), LUV y oxígeno. Reducir el tiempo de radiación UV disminuye el efecto de rigidez. Los protocolos CXL pueden ser clínicamente efectivos, aunque el efecto de endurecimiento experimental sea menos pronunciado.

Cross-linking. Tratamiento estándar: resultados

El procedimiento de CXL clásico o estándar implica la retirada del epitelio corneal, seguido de la aplicación de una solución de riboflavina al 0,1 % y dextrano al 20 % (fotoactivador) cada 2 minutos durante 15-30 minutos. Después se aplica la LUV-A a 365 nm con una intensidad de 3 mW/cm² durante 30 minutos. De esta forma la dosis acumulada en el tejido es de 5,4 J/cm².

Recientemente, la Biblioteca Cochrane ha realizado una revisión³² considerando solo los estudios aleatorizados, comparados con el ojo contralateral no intervenido. Con los estudios analizados, la conclusión es que el procedimiento es eficaz, y se observa que el riesgo de pro-

gresión es de un 80-90 % menor en los ojos tratados frente a los no tratados. Asimismo, los ojos tratados tienen una reducción de la Kmax de 1-2 D, y mejoran, además, en la AV no corregida unas 10 letras. Sin embargo, la calidad de la evidencia es baja.

También se ha observado que se trata de un procedimiento seguro. En una revisión publicada se identifican complicaciones graves como infecciones, cicatrización estromal e infiltrados estériles, aunque lo más habitual son complicaciones menores como edema, haze transitorio y dolor³³. Por tanto, se puede afirmar que es un procedimiento seguro y que hay riesgo de aparición de complicaciones en 1 de cada 10 pacientes si bien la mayoría de ellas son leves. Se ha descrito algún efecto grave como perforación debida al tratamiento posoperatorio con empleo de diclofenaco en dosis altas, corticoides y anestésico³⁴. Por ello, se recomienda la vigilancia hasta la epitelización y evitar antiinflamatorios no esteroideos y anestésicos en el posoperatorio inicial.

En una serie realizada en el Hospital Clínico de Madrid con pacientes con QC

progresivo incipiente o moderado (en la que el ojo contralateral se utilizó de control) que fueron seguidos durante un año, se observó que la AV corregida y no corregida mejoró de forma significativa, así como la Kmax a los 12 meses de tratamiento.

También se han publicado artículos con seguimiento a cuatro y cinco años en los que se halla que el efecto se mantiene a lo largo del tiempo³⁵. Un seguimiento a 10 años constató reducción significativa de la Kmax y del astigmatismo y una mejoría sostenida de la visión de los pacientes³⁶.

CONCLUSIÓN

El CXL clásico sigue siendo el tratamiento estándar. Es una técnica eficaz que reduce el riesgo de progresión del queratocono un 80-90 % en los pacientes tratados, y segura, con escaso índice de complicaciones. Se debe vigilar estrechamente al paciente hasta que haya ocurrido la reepitelización, evitar los antiinflamatorios no esteroideos y anestésicos en el postoperatorio inicial y realizar un uso racional de corticosteroides.

Dr. David Díaz Valle
Hospital Clínico San Carlos. Madrid



Cross-linking acelerado



El protocolo de Dresden es el tratamiento estándar, ya que ha demostrado detener la progresión del QC, aunque presenta algunos inconvenientes, sobre todo, relacionados con el tiempo que requiere.

Una de las leyes clásicas de la fotoquímica nos dice que se puede ir más rápido, ya que lo que importa es la dosis acumulada y no la potencia y el tiempo empleados, y algunos estudios *ex vivo* parecen confirmarlo. Sin embargo, otros estudios encuentran que la resistencia consecuencia del CXL disminuye a medida que reducimos el tiempo en el que lo realizamos³⁷. De cualquier forma, es difícil trasladar estos resultados a la clínica, ya que estas medidas dependen mucho de la hidratación de la muestra.

Otra forma de medir el efecto del CXL es valorando la resistencia enzimática de los tejidos. En la clínica, la mayoría de los estudios son pequeños y con poco seguimiento. Aunque parece que los protocolos acelerados son útiles para detener la progresión, tendrían menos efecto de aplanación que el estándar.

¿Se tiene que perder eficacia por hacer el procedimiento más rápido? Una opción es incrementar la dosis total para aumentar el CXL que se produce. Recientemente, se ha publicado un estudio en el que se aplican 5,4 J/cm² de LUV-A desde el lado endotelial y no se han observado diferencias con el grupo control³⁸.

En algunos casos se tiene la sensación de que la eficacia del protocolo acelerado, incluso aumentando la dosis, es menor. Se ha evidenciado que la predicción de los CXL que se van a producir es claramente menor para todos los protocolos acelerados que para el protocolo estándar, incluso aumentando la dosis, probablemente por la necesidad de oxígeno para que se produzca el CXL. Se ha observado que los últimos 15 minutos en el protocolo de Dresden son muy importantes, ya que es cuando se produce el mayor incremento de oxígeno en la córnea. Un reciente estudio corrobora las predicciones en cuanto a la línea de demarcación, y se objetiva también un resultado superior al mismo protocolo con luz continua al conseguir un aplanamiento corneal de más de 1 D³¹.

CONCLUSIONES

El protocolo de Dresden es el único con suficiente evidencia para que se considere «práctica clínica habitual». El CXL acelerado se presenta como una opción útil, eficaz y segura. Parece que la luz pulsada o añadir oxígeno podrían mejorar la eficacia, pero se necesitan más estudios clínicos comparativos que nos den una «medida de cuánto CXL hace cada protocolo». En el futuro la combinación de datos epidemiológicos con los resultados clínicos puede permitir personalizar el riesgo y, por lo tanto, la «cantidad de CXL necesaria».

Dr. Nicolás Alejandro Alba
Fundación Jiménez Díaz. Madrid



Cross-linking transepitelial clásico y iontoforesis: resultados

Después de constatar la efectividad del CXL clásico, se ha planteado la posibilidad de una nueva técnica más segura, el CXL transepitelial (T-CXL). Esta técnica tiene como limitación la penetración de la riboflavina, que es hidrofílica, a través del epitelio corneal, que es hidrofóbico. Para solventar este problema se pueden utilizar sustancias potenciadoras (cloruro de benzalconio, trometamol o ácido etilendiaminotetraacético) que aumentan la permeabilidad, riboflavina sin dextrano o la iontoforesis.

Recientemente, se ha publicado un metaanálisis que revisó todos los estudios publicados hasta enero de 2014. Se incluyeron 45 estudios realizados con CXL *epi-off* (o clásico) que examinaron 1990 ojos, y 6 estudios con T-CXL que examinaron 215 ojos³⁹. No se apreciaron diferencias en la AV y el equivalente esférico. Sí se observaron diferencias en la Kmax a los 12 meses, reduciéndose el 91 % con el CXL clásico, mientras que en el T-CXL se incrementó hasta el 75 %, con una línea de demarcación más superficial en el T-CXL que en el CXL clásico. Solo se comunicaron efectos adversos en el CXL clásico. Publicaciones posteriores confirman estos hallazgos.

Por tanto, el T-CXL proporciona mayor seguridad pero menor eficacia, debido, principalmente, a la menor penetración de la riboflavina.

IONTOFORESIS

Es una técnica no invasiva en la que, mediante la generación de una pequeña corriente eléctrica, se facilita el movimiento de moléculas ionizadas como la riboflavina. En esta técnica, el ánodo (pasivo) se coloca en las vértebras cervicales y el cátodo (activo) en la superficie ocular. En la superficie se instala la riboflavina y se aplica la LUV-A durante 30 minutos a una potencia de 3 mW/cm². Estudios experimentales con esta técnica

indican que la concentración de riboflavina en el estroma corneal es mayor que en el T-CXL, aunque sigue siendo menor que en los casos en los que se retira el epitelio⁴⁰.

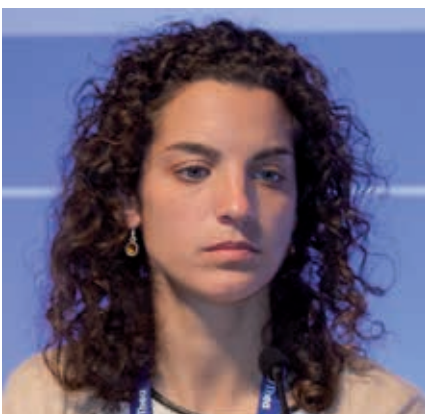
Revisando los estudios publicados en pacientes tratados con CXL con iontoforesis tanto pediátricos como adultos⁴¹⁻⁴³, se observa una mejoría en la AV sin incremento de la Kmax.

CONCLUSIONES

El T-CXL es más seguro, pero menos eficaz, que el CXL clásico. El mayor problema es la penetración de la riboflavina a través del epitelio corneal. En términos de AV y equivalente esférico puede ser equiparable al CXL clásico, pero no reduce la Kmax.

El CXL con iontoforesis presenta mejor penetración de riboflavina que el T-CXL, pero menor que el clásico. Mejora la AV y estabiliza los parámetros queratométricos en 12-18 meses. Falta confirmar si estos hallazgos se mantendrán a largo plazo.

Dra. Nuria Doménech Aracil
Hospital General Universitario de Alicante





Complicaciones del *cross-linking*

La descripción de las complicaciones permite mejorar la aplicación de la técnica y los criterios en la selección del paciente. Los principales factores de riesgo para que existan complicaciones en el CXL son la desepitelización corneal y la paquimetría mínima. La mayoría de complicaciones se observan en la técnica de CXL *epi-off*; son pocas las que aparecen con el T-CXL.

La complicación más precoz tras el CXL *epi-off* es la aparición de infiltrados estériles. La incidencia es del 2,5%³⁹ y no se ha descrito en el T-CXL. Ocurre el primer día del posoperatorio, en el borde de la desepitelización, probablemente por reacción de hipersensibilidad estafilocócica. Estos infiltrados estériles mejoran con corticoide tópico.

Una complicación que aparece posteriormente es la alteración en la epitelización. Por lo general, a la semana la córnea aparece epitelizada. Existe algún caso descrito de retraso en la epitelización de 30 días. El principal factor de riesgo para esta complicación es la atopia.

Las queratitis infecciosas se han comunicado en 10 casos. La mitad de ellas son queratitis bacterianas, y en menor proporción por herpes, parásitos y hongos. Aparecen con una media de tres días y el resultado es la formación de leucoma corneal, aunque existen casos muy agresivos. Los factores de riesgo de la queratitis infecciosa son la desepitelización, las LC y los corticoides. No existen casos descritos en CXL *epi-on*.

El daño endotelial es otra complicación. En publicaciones aparecidas con series de 350 ojos se ha descrito una incidencia del 2,9% con la técnica de *epi-off*⁴⁴. Con la técnica *epi-on* no se describen cambios significativos respecto al epitelio endotelial³⁹. Los factores de riesgo son el espesor corneal tras riboflavina y la técnica de enfoque (acercamiento excesivo a la superficie corneal).

Algunos autores indican que la aparición de *haze* es un factor predictor del buen funcionamiento del procedimiento, mientras que otros lo señalan como complicación. Un estudio realizado en el Hospital Universitario La Paz, en el que se valoró el *haze* corneal mediante densitometría Scheimpflug en el ápex corneal, detectó una elevación significativa del *haze* al primer mes en el grupo *epi-off*, que se mantenía hasta los tres meses para disminuir posteriormente de forma progresiva. Los factores de riesgo descritos son la edad superior a los 35 años, QC avanzado y malas AV corregidas.

CONCLUSIONES

Es importante describir las complicaciones para mejorar la técnica. Se debe realizar una selección adecuada de los pacientes, con edades inferiores a 35 años, sin enfermedades concomitantes como atopia, rosácea o blefaritis, con visiones menores de 2/3 y paquimetrías > 400 μm y con K_{max} no muy elevadas. Se debe ser muy riguroso con el procedimiento y el tratamiento posoperatorio.

Dra. Almudena del Hierro Zarzuelo
Hospital Universitario La Paz. Madrid



SESIÓN 4

Tratamiento: anillos corneales

Corrección óptica en el queratocono (lentes de contacto o gafas)

A la consulta de optometría puede llegar el paciente de QC ya con el diagnóstico de la enfermedad o no. En el primer caso se realiza un examen optométrico y, a partir de él, se decide la ayuda óptica necesaria, con LC o gafas. Si no se le ha hecho un diagnóstico, se deberá realizar un examen optométrico remitiendo el informe de esta prueba al oftalmólogo para su diagnóstico y tratamiento, ya sea quirúrgico o no quirúrgico, en cuyo caso lo remitirá de nuevo al optometrista.

La ayuda óptica más sencilla son las gafas, aunque en caso de aberraciones, las gafas no las corrigen. En la mayoría de pacientes se adaptan LC, porque, según las distintas teorías, frenan la progresión del QC y mejoran la calidad visual del paciente. Sin embargo, las LC no frenan la progresión de la enfermedad.

En caso de QC sin tratamiento quirúrgico previo y con aberraciones de alto orden (RMS [Root Mean Square]) muy bajas, se utilizarán las LC hidrofílicas o blandas, que proporcionaron una buena AV. Estas tienen un espesor especial (más gruesas respecto a las LC convencionales) que pretende corregir las RMS, no deformándose. También se utilizan las LC rígidas. Entre estas, existe la lente permeable corneal (RPG), lentes esclerales, lentes híbridas o el *piggy-back*. To-

das ellas se utilizan en QC moderados o avanzados con RMS elevadas que no se pueden corregir con una lente blanda.

En caso de pacientes intervenidos con CXL, la mayoría ya presenta correcciones visuales con gafas, por lo que no se necesitará adaptar una LC, aunque en otras ocasiones con LC blandas o con RPG se consigue una buena visión.

Si existen anillos intraestromales, se debe tener en cuenta si la intervención ha sido con técnica manual o con femtosegundo, así como si la inserción es superficial o no. Como se debe evitar el apoyo en la zona del anillo, las opciones posibles son LC blandas, *piggy-back* o lentes híbridas. En las queratoplastias también se debe evitar una zona de contacto con la LC, por lo que se precisan LC con diámetros entre 10,5 y 12 mm. También son muy útiles las lentes rígidas permeables al gas (RPG) esclerales, que no se apoyan en la córnea.

LENTE RPG ESCLERALES

Con estas lentes se consiguen buenas adaptaciones, con materiales que permiten una importante transmisión de oxígeno. Pretenden aportar la comodidad de una lente blanda, buena calidad óptica y mantener la integridad del epitelio corneal. Son lentes rígidas con diámetros grandes, entre 15 y 17 mm,

Dr. Juan Gonzalo Carracedo Rodríguez
Universidad Complutense de Madrid





conocidas como lentes corneoesclerales, y su apoyo se produce en la esclera, realizando una especie de puente por encima de la córnea, evitando de esta forma su contacto. Se les puede aplicar toricidades externas para ajustarse a la escleral. Las ventajas de las distintas lentes se pueden observar en la tabla 3.

En el proceso de adaptación de estas lentes se debe tener en cuenta la inserción, la altura sagital de la lente y la zona de apoyo. Controlando estos tres aspectos, se aumentará el éxito en la adaptación. Con espacios de 150-

250 μm entre la LC y la córnea se mantiene la integridad corneal, así como una claridad apical completa. Se debe respetar el limbo y es importante que se apoyen en la esclera.

CONCLUSIÓN

El objetivo del manejo optométrico del QC es la mejoría de la calidad visual. Se debe ofrecer la ayuda óptica más adecuada para cada paciente y es importante el trabajo en equipo del oftalmólogo-optometrista para garantizar el mejor tratamiento.

Características de las lentes para queratocono

	Esclerales	Hidrofílica	Hidrofílica tórica	RPG corneal
Calidad óptica	☺			☺
Comodidad	☺	☺	☺	
Corrección del astigmatismo	☺		☺	☺
Duración	☺			☺
No afecta al parpadeo	☺	☺		

RPG: rígidas permeables al gas.

Tabla 3.

Queratectomía fotorrefractiva en el queratocono

El QC está considerado una contraindicación absoluta para cirugía queratorrefractiva (PRK), aunque existen casos descritos que se han tratado con técnicas de PRK con evoluciones satisfactorias. En los últimos años se han hecho propuestas de tratamiento de ciertos QC con esta técnica.

La hipótesis de estas propuestas indica que, en casos seleccionados, la PRK asociada a otros tratamientos permite una corrección de la deformidad corneal sin afectar a la seguridad. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica añadida a la experiencia personal sobre el tema.

Desde hace años ya existen antecedentes descritos sobre el uso de la PRK asociada a otras técnicas⁴⁵, y se describen buenos resultados si la PRK se realiza simultáneamente con CXL, en lo que se ha denominado protocolo de Atenas⁴⁶.

Un estudio que incluye a 23 pacientes (28 ojos) remitidos para queratoplastia, tratados con PRK, observó que, después de siete años de seguimiento, solo cinco ojos recibieron queratoplastia y uno fue tratado con anillos⁴⁷. Se han realizado estudios similares en pacientes mayores de 40 años en los que no se observó ec-

tasia posoperatoria⁴⁸. Se ha evidenciado que el resultado de la PRK es mejor si la localización del ápex está por fuera de 2 mm del centro.

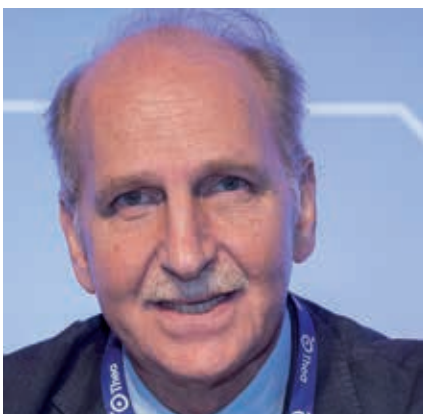
El protocolo de Atenas consta de un tratamiento simultáneo de PRK personalizada y CXL corneal con el objetivo de mejorar la topografía corneal y endurecer la córnea.

En general, los estudios presentan tres inconvenientes: los criterios de selección variable, una combinación de técnicas de tratamiento muy variable y el tiempo de seguimiento limitado. Sin embargo, en la actualidad existen nuevas opciones terapéuticas, como técnicas asociadas que pueden endurecer la córnea (CXL y anillos corneales) y PRK personalizadas que pueden mejorar las aberraciones ópticas siempre que no sean muy exageradas.

CONCLUSIONES

Las técnicas actuales pueden aumentar la seguridad (CXL) y el resultado funcional (PRK). La PRK por frente de ondas puede utilizarse en ciertos casos de QC: grado I-II, QC estable (con o sin CXL), mala tolerancia a LC y con lecho residual > 400 μm .

Dr. Juan Antonio Durán de la Colina
Instituto Clínico-Quirúrgico de Oftalmología. Universidad del País Vasco. Bilbao





Anillos intracorneales de sección hexagonal (ICRS)

Los anillos intracorneales se aprobaron inicialmente para la corrección de la baja miopía, ya que las correcciones eran parecidas a las de la cirugía LASIK. Se trata de un procedimiento ajustable en el que no se toca la córnea central, de forma que se mantiene la diferencia de curvatura entre la córnea central y periférica. Un inconveniente de esta técnica es que deja un defecto refractivo residual.

Las indicaciones son la corrección de defecto refractivo en baja miopía, la ectasia secundaria y el QC moderado. En el caso de la baja miopía, solo se indica cuando existe una topografía anormal, con astigmatismos bajos, ya que es un proceso reversible.

La ectasia tras LASIK es, probablemente, la mejor indicación, especialmente si se hace al principio de la deformación, ya que en ese momento se podrá también corregir el defecto refractivo. En caso de que exista cualquier duda sobre la estabilidad, se deberá asociar a CXL. Se debe ser muy cuidadoso al realizar el canal.

En el grupo de pacientes con QC frustré y QC clínico, se sabe que pueden mejorar la deformación corneal, aunque no se

sabe si se puede estabilizar el cono; por tanto, no se debería utilizar para estabilizar el cono. Por otra parte, las mejoras tardías observadas se deben, probablemente, a la redistribución epitelial que se produce. Cuando se combina con CXL, los estudios demuestran resultados similares cuando se hace primero el anillo y cuando se hace el CXL en primer lugar. Una de las complicaciones asociadas más importantes, además de las clásicas de adelgazamiento corneal y de opacidad, es la extrusión, ya sea temprana o tardía.

Existen múltiples combinaciones de lentes tóricas⁴⁹. Una vez regularizada de forma significativa la cúpula corneal, el defecto refractivo residual se puede corregir con una lente refractiva tórica.

CONCLUSIONES

Los anillos corneales representan una excelente opción para la corrección de la miopía con topografía anormal y es la mejor opción para la ectasia tras LASIK, sobre todo en su uso precoz. La limitación más importante es el grosor corneal. Los procedimientos combinados son útiles en el manejo del QC, ya sea combinado con CXL o con LC.

Dr. José Luis Güell Villanueva
Instituto de Microcirugía Ocular (IMO).
Barcelona



Clasificación del queratocono para el implante de segmentos intracorneales

La clasificación evolutiva del QC propone una estadificación desde el estadio 0 al estadio 4, en la que el estadio 0 no precisa intervención, en los estadios 1 al 3 se precisa CXL o segmentos intracorneales (ICRS) y en el estadio 4 se necesita queratoplastia⁵⁰. Por su parte, la clasificación morfológica establecida por Ferrara distingue cinco fenotipos, con dos puntualizaciones correspondientes al eje de referencia y al área ectásica respecto a él y con dos grupos, en los cuales tres fenotipos son paracentrales y dos son centrales (figura 5). El tratamiento se realiza siguiendo el nomograma Mediphacos.

Los parámetros que han ido definiendo históricamente el QC son la refracción, la topografía, la tomografía y la aberrometría. Los segmentos intracorneales tipo Ferrara que se han ido desarrollando son segmentos menores de 180° de arco, implantados en un eje determinado para corregir astigmatismo, y los mayores de 180° de arco implantados en un eje de 90° para corre-

gir asfericidad (aplanar la córnea). Por su parte, estos segmentos pueden estar en zona óptica de 5 mm para ectasias centrales o paracentrales o de 6 mm para ectasias paracentrales o pericentrales.

Para la nueva clasificación, los parámetros escogidos son la localización de la ectasia, la asfericidad y queratometría media, la relación entre ejes de referencia (topográfico, comático y refractivo) y el patrón de astigmatismo topográfico.

En una muestra propia de casi 500 ojos, se ha observado que, según estos criterios, el 80 % de los QC es paracentral, el 69 % tiene baja asfericidad y los porcentajes están equilibrados si el criterio de clasificación son los ejes. También se ha comprobado que producen un astigmatismo irregular en el 97 % de los pacientes.

De estos datos se puede obtener una clasificación automática del 95 % de los

QC que se visitan en la práctica diaria, de forma que el 37 % es topo-coma-refractivo-coincidente, el 31 % es topo-coma-no coincidente, el 16 % es topo-coma-perpendicular, el 8 % con alta esfericidad y el 3 % con astigmatismo regular. Los tres primeros se tratarían con 1-2 ICRS asimétricos de < 180° y zona óptica de entre 5 y 6 mm. Por su parte, las altas esfericidades se deberían tratar con un segmento de 210° de arco en zona óptica de 5 mm. Con los de astigmatismo regular se debe pensar en 2 ICRS simétricos de menos de 180° y zona óptica de 5 mm.

Por tanto, la propuesta de clasificación fenotípica de los QC es:

- Fenotipo 1. QC para-pericentral con ejes topográfico y comático coincidentes.
- Fenotipo 2. Paracentral con ejes topográfico y comático no coincidentes.
- Fenotipo 3. Paracentral con ejes topográfico y comático perpendiculares.
- Fenotipo 4. Central con alta asfericidad.
- Fenotipo 5. Central con astigmatismo topográfico regular⁵¹.

Dr. José Fernando Alfonso Sánchez
Instituto Universitario Fernández-Vega.
Universidad de Oviedo



Clasificación morfológica del queratocono según Ferrara-Albertazzi

Tratamiento basado en la morfología

0/100	25/75	33/66	Nipple	Bow-tie
ICRS				

Eje de referencia
Área ectásica respecto a él



ICRS: intrastromal corneal ring.

Figura 5.

Dr. Nicolás López Ferrando
Hospital General de Villalba.
Universidad Francisco de Vitoria.
Madrid



Técnica manual: perlas

En esta técnica quirúrgica es importante el marcado centrado, así como la paquimetría intraoperatoria. También es importante la profundidad, ya que esta es un marcador de la predictibilidad de dónde se quiere colocar el anillo. Es recomendable tener el plano invertido de lo que vamos a hacer colgado del microscopio, tocar el ojo lo menos posible y, para sacar el gancho del anillo, presionar con pinza en el cuerpo de este.

Como parte del instrumental, el cu-chillete calibrado es fundamental para asegurar la profundidad.

Las ventajas de esta técnica son la excelente relación calidad-precio, que además es asumible por la sanidad pública. Como inconveniente destaca que se debe tener cierta práctica para evitar complicaciones por exceso de profundidad.

Un problema de esta técnica manual es el relacionado con el giro centrípeto que tiene la espátula, que hace que al colocar dos anillos largos puedan quedar con los bordes muy próximos. Otras complicaciones son la extrusión y las roturas tardías, así como las inversiones de astigmatismo. Una complicación propia de los anillos es el dolor y la desepitelización, que es mayor con anillos más gruesos.

Dr. Federico Alonso Aliste
Tecnoláser Clinic Vision. Sevilla



Técnica con láser de femtosegundo: perlas

segmentos están a mayor profundidad de la esperada en relación con el femtosegundo, especialmente en la interfase plana⁵².

Cuando se utiliza un cono plano, en las zonas corneales más finas el canal será relativamente más profundo. Al mismo tiempo, la aplanación corneal en QC con astigmatismos altos favorece la creación de canales ovalados en vez de circulares, y en zonas de córneas finas y canales cercanos al endotelio la dispersión de las fibras de colágeno favorece la formación de canales más anchos. Se debe tener en cuenta que puede existir un arrastre corneal por aplanamiento, lo cual es un problema, especialmente si el arrastre es hacia la periferia.

COMPLICACIONES

Cuando exista perforación endotelial, que es muy rara con el femtosegundo, se debe realizar un nuevo canal entre 80 y 100 μm más superficial. Ante la presencia de pérdida de vacío, se puede completar manualmente.

En caso de descentramiento al inicio del proceso, se debe parar y repetir sin problemas. Si ocurre en la fase intermedia o al final del proceso, se debe aplazar la cirugía. Cuando se deban poner segmentos asimétricos es mejor realizar de nuevo la cirugía.

Si se detecta creación incompleta del canal, habrá que completarlo con disección manual y, en caso de creación de falsa vía, con puentes, sobre todo con anillos finos. Siempre cuando existan dudas, se deberá utilizar la trefina sobre el plano más profundo. Los túneles anchos no son un problema. En la creación de túneles ovalados y presencia de algún problema, se debe utilizar la trefina.

En la migración del segmento hacia la incisión, se debe dar un punto de sutura y utilizar tissucol. Si la migración es hacia el epitelio y existe epitelitis, se debe quitar y, sobre todo, no frotar. Con el femtosegundo también se puede crear un pocket para la colocación del anillo.

PERLAS BLANCAS

Conviene realizar un túnel ancho e incisión ancha y utilizar trefina de apoyo siempre que se pueda. En segmentos finos más puente hay que tener cuidado porque se puede romper. En casos complicados es recomendable el uso de doble incisión. Hay que tener precaución con los arrastres y con las ectasias. Un consejo para los descentramientos es levantar la barbilla del paciente y arrastrar hacia arriba. Se deben intentar siempre soluciones inmediatas pero seguras.

Las ventajas del láser de femtosegundo frente a la colocación del anillo son la mejor precisión en la creación y en la profundidad de los túneles, que es una técnica que requiere menor curva de aprendizaje para el cirujano y que se realiza con mínimo trauma corneal, un menor porcentaje de complicaciones intraoperatorias y menor tiempo quirúrgico.

La desventaja es la existencia de distintos tipos de láser (cada uno tiene sus parámetros determinados). Estos parámetros están personalizados, pero se debe tener en cuenta el tipo de interfaz. La interfaz esférica presenta curvaturas consistentes que proporcionan mejores resultados. Esta es segura, cómoda para el paciente y no produce pérdida de visión. Se ha podido comprobar que, cuanto más se aplane la córnea, los

Resultados refractivos y ortopédicos con ICRS

La localización de la ectasia es la que indicará la clasificación del QC en central, paracentral o pericentral, utilizando también los valores de asfericidad, la relación entre los ejes y si el astigmatismo es regular o irregular. Posteriormente, se decidirá si se precisa un arco menor o mayor de 180° y en qué eje se implantará, así como la zona de implante, de 5 mm para los centrales o de 6 mm para los peri y paracentrales.

El QC fenotipo 1 es paracentral o pericentral con los tres ejes coincidentes, asfericidad mayor de $-1,25$, astigmatismo irregular, patrón topográfico tipo *croissant* y arco menor de 180°.

Se presentan los resultados obtenidos en una muestra de 409 ojos con QC de grado I, II y III de Krumeich, en los que se realizó tunelización intraestromal con Intralase® al 60 % de profundidad. Los resultados a los seis meses indicaron que

la AV con y sin corrección había mejorado. Por su parte, los cilindros refractivos y queratométricos se habían reducido a más de la mitad. Respecto a la seguridad, solo el 12 % de los pacientes había perdido líneas, mientras que el resto se mantuvo o ganó líneas a los seis meses. El 80 % de los ojos estaba alrededor de 1 D de astigmatismo.

En una muestra de 58 ojos con QC tipo I, los resultados a cinco años han demostrado mejora de la AV con y sin corrección, y se han mantenido por encima de 0,8 D. Los índices de eficacia y seguridad son prácticamente idénticos a los observados a los seis meses.

CONCLUSIONES

Los ICRS tipo Ferrara en zona óptica de 6 mm en QC con ejes coincidentes se consideran un procedimiento eficaz en la corrección del cilindro de predictibilidad mejorable, seguro y estable.

Dr. Luis Fernández-Vega Cueto
Instituto Universitario Fernández-Vega.
Universidad de Oviedo



ICRS + cross-linking simultáneo o secuencial. ¿En qué orden?

Los objetivos en el tratamiento del QC son detener la progresión de la enfermedad y conseguir la rehabilitación visual. Consideramos que hay una progresión del QC cuando se detecta una disminución de la AV, un aumento de la refracción y de la curvatura, disminución del espesor e incremento de las aberraciones corneales¹⁶.

Una manera de conseguir la rehabilitación visual en el QC es induciendo un cambio en la curvatura, disminuyendo así la queratometría y el defecto refractivo. Por otra parte, la remodelación corneal mejora la calidad óptica y reduce las aberraciones.

Existe acuerdo en que el CXL detiene o ralentiza la progresión del QC sin remodelar significativamente la forma de la córnea. Por su parte, los ICRS aplanan y regularizan la córnea sin actuar sobre la biomecánica. Según esto, se establece la hipótesis de que, si el CXL actúa sobre la biomecánica corneal y los ICRS remodelan la córnea, una solución lógica sería combinar ambas técnicas para tener los beneficios de ambas.

Cuando se piensa en la aplicación secuencial de ambas técnicas, una posibilidad es realizar primero CXL y posteriormente ICRS. Probablemente los ICRS tendrán menor efecto si previamente se ha efectuado CXL porque se aumentará la rigidez corneal, los ICRS tendrán menor predictibilidad refractiva y, además, se precisará mayor energía de femtosegundo para hacer los canales. Existe una publicación en la que se realiza primero ICRS seguido de CXL⁵³, y se concluye que es mejor esta combinación. Se recomienda esperar tres meses entre una técnica y la otra.

En el tratamiento del QC se debe tener en cuenta la edad del paciente, su refracción, el grado de AV con corrección y el de QC. En pacientes con AV baja y grados de QC avanzados es preferible la queratoplastia, mientras que en pacientes jóvenes con QC incipiente es preferible el CXL. En caso de defectos refractivos elevados se debe combinar las técnicas.

En la experiencia personal de la ponente, si el paciente tiene entre 15 y 25 años y QC incipiente y moderado y defecto refractivo bajo, se puede realizar CXL, CXL+ LC o CXL + corrección óptica. Si presenta defecto refractivo alto, las posibilidades de tratamiento son con ICRS + corrección óptica, ICRS + LC o ICRS + CXL. El CXL en pacientes con ICRS se realiza si se observa progresión.

Si el paciente tiene entre 25 y 40 años, QC incipiente y moderado y defecto refractivo bajo, se puede realizar CXL, ICRS o ICRS + CXL (si hay progresión). Si el defecto refractivo es alto, ICRS + CXL+ LC/corrección óptica, ICRS + lente tórica o CXL+ lente tórica.

En pacientes mayores de 45 años en los que el QC es estable se lleva a cabo una desectomía refractiva con lente multifocal tórica en QC leve y moderado en pacientes con bajas aberraciones corneales. Si las aberraciones corneales están aumentadas se realiza ICRS + lente monofocal tórica.

CONCLUSIONES

La combinación de técnicas en el QC mejora los resultados. En opinión de la ponente, es preferible hacer la combinación secuencial iniciando con ICRS y posteriormente CXL.

Dra. Maite Iradier Urrutia
Hospital Clínico San Carlos. Madrid



Dr. Carlos Lisa Fernández
Instituto Universitario Fernández-Vega.
Universidad de Oviedo



El manejo general del QC presenta dos tipos de enfoque: el terapéutico, con las técnicas ya comentadas, y el refractivo, que se realiza con ICRS, PRK para casos muy seleccionados, lentes fáquicas para pacientes jóvenes y la lensectomía en pacientes de edad más avanzada.

Es frecuente que estos pacientes presenten anisometropías importantes y significativos defectos esféricos asociados, por lo que la cirugía refractiva puede ser una opción importante en su rehabilitación visual. Además, esto puede ayudarles a tener una mayor independencia de la lente de contacto, ya que en ciertos pacientes el abuso de las mismas puede ser contraproducente.

Dr. Roberto G. Albertazzi
Presidente de la World Keratoconus Society. Buenos Aires



Según la experiencia del ponente, los mejores resultados en la colocación de anillos se observan en los estadios I y II, remarcando que los estadios III y IV son una contraindicación a la técnica.

Cirugía combinada de ICRS y lente epicapsular (ICL) en el queratocono

En la actualidad, en el IUFV usamos el modelo de ICL V4C con orificio central perforado, y empleamos la OCT de segmento anterior para el cálculo del tamaño de la lente a implantar. Habitualmente implantamos lentes esféricas previa cirugía de segmentos en estos pacientes y solo lentes tóricas si cumplen estos cuatro supuestos: Kcurva no superior a 50D, fenotipo snowman o nipple, varias graduaciones muy similares repetidas en el tiempo, congruencia entre agudeza visual con gafa y con lente de contacto y en pacientes mayores de 30 años.

En un trabajo realizado en el IUFV se incluyeron 42 ojos de 30 pacientes con una edad media de 34,8 años, a los cuales se les implantaron segmentos intracorneales en un primer tiempo y cirugía de ICL esférica más incisiones opuestas perforantes en un segundo tiempo seis meses después. Los resultados indicaron una predictibilidad y eficacia elevada. La predictibilidad del cilindro mejoró tras el implante de la lente fáquica gracias a las incisiones opuestas perforantes. La AVsc y la AVcc mejoraron tras la cirugía y el 68 %

de los pacientes ganaron al menos una línea de visión. En cuanto a la cirugía de la lente, no se apreciaron complicaciones.

Es interesante destacar que podemos esperar vaults más altos que en ojos sanos, por lo que, en caso de duda, se debe escoger un tamaño de lente menor y, si ya la hemos implantado, el vault alto se podría solucionar girando la lente al meridiano vertical, dado que el sulcus es mayor en ese meridiano en el 90 % de los casos. Esto no se podría realizar con lentes tóricas.

CONCLUSIÓN

La combinación de segmentos ICRS e ICL es efectiva y segura para la corrección terapéutica refractiva del QC. El objetivo de los ICRS es mejorar el astigmatismo irregular y el de la ICL es corregir la esfera y el astigmatismo residual. Se debe esperar seis meses antes del implante del ICL y debe existir una congruencia entre la refracción y la longitud axial y similar AV con LC y con gafas. Se debe advertir al paciente de que puede existir cierta refracción residual.

Anillos de sección cónica

Los anillos de 6 mm pueden ser de Ferrara o de Intacs® SK, que tienen una inclinación de 34° y ambos compiten en el mismo segmento. Aunque los dos anillos tengan el mismo diámetro, cada uno de ellos tiene su perfil (plano o cónico, respectivamente).

Con el perfil plano se crea astigmatismo (induce cilindros), cosa que no ocurre con el cónico. Cuando existan cilindros bajos, se utilizará Intacts y, con cilindros altos, se usará Ferrara. La acción de los anillos es inversa al diámetro de estos, de forma que, a mayor diámetro, menor efecto se produce.

En las ectasias simétricas, cuando los ejes son ortogonales entre sí, la presencia de astigmatismos bajos o hipermetropes aconseja utilizar segmentos preferentemente Intacts. Cuanto más simétricos

sean los astigmatismos, más simétricos deberán ser los implantes utilizados.

Al colocar segmentos en la parte curva de un QC, se observa mayor descenso de Kmax que si se coloca en la parte plana, lo que indica que los segmentos de Ferrara disminuyen mucho el eje K2, pero no modifica tanto el K1, mientras que Intacts aumenta el K1 (el eje curvo). Por tanto, en los casos de *duc* y *croissant*, en la zona más plana se colocará Intacts y en el hemisferio astigmático se colocará Ferrara.

CONCLUSIONES

La experiencia del ponente es con anillos de 6 mm de diámetro y el efecto está relacionado con el perfil, diámetro, espesor y largo del segmento utilizado. Se deben considerar los valores queratométricos previos y la profundidad de la paquimetría.

Faco en el queratocono: cálculo y elección de lente

Los actuales métodos diagnósticos y procedimientos refractivos facilitan una mejor detección del QC en pacientes jóvenes, lo que favorece su control y tratamiento.

Existe un aumento de cirugías de cataratas en pacientes con QC con o sin segmentos intracorneales; en ellas, la elección y el cálculo de la lente preoperatoria son fundamentales. Durante la intervención es importante la realización de capsulorrexis e incisiones, así como refracción posoperatoria.

En la actualidad existen desafíos para el cirujano que realiza intervenciones facorrefractivas como son la cirugía de cataratas en ectasias corneales después de cirugía refractiva que han sido tratadas con anillos intracorneales, pacientes con cirugía de cataratas en ectasias corneales tras cirugía refractiva y sin anillos intracorneales o la cirugía de cataratas en QC primario con o sin tratamiento previo con anillos intracorneales.

Existen unos puntos críticos previos a la intervención, como la falta de precisión de la lectura queratométrica, la obtención de los valores de K que no reflejan el valor hacia la hipermetropía que producen los segmentos intracorneales y la sobrestimación de las lecturas queratométricas en pacientes con segmentos intracorneales.

Las fórmulas actuales para el cálculo de la potencia de la lente intraocular en el QC están basadas en valores queratométricos, pero se debe tener presente que en un QC puede existir una diferencia clara entre el meridiano curvo y plano, se pueden alterar las medidas queratométricas debidas a la incisión corneal y pueden existir irregularidades del reflejo del film lagrimal con mayor variabilidad en las medidas^{55,56}. De cualquier forma, en la bibliografía publicada no existe una fórmula preferente para el cálculo de la lente intraocular en pacientes con ectasia corneal.

La biometría en QC sobrestimará el poder corneal, pudiendo producir un *shift* hipermetrópico. Por otra parte, el descentramiento del ápex corneal dificulta la estimación del eje visual. Sin embargo, siempre que sea posible es mejor utilizar la biometría óptica antes que la manual o la ultrasónica para asegurar la fijación del paciente.

La aberración de mayor importancia tras el coma vertical es la esférica en pacientes con QC, por lo que se deberá optar por lentes con asfericidad neutra o esféricas. Muy pocas publicaciones han descrito el uso de lentes multifocales en pacientes con QC.

Para la elección de la lente tórica es fundamental la selección del paciente. Es adecuada en QC estable y no avanzado, en astigmatismo no muy irregular y con eje potente, ausencia de protusión apical y con expectativas realistas por parte del paciente. También se debe tener precaución con los pacientes acostumbrados a LC de gas permeable.

CONCLUSIÓN

El índice queratométrico no es útil en este tipo de pacientes. Se debe tener en cuenta que el ápex del cono está desplazado respecto del eje visual que provocará multifocalidad. También es importante saber si existe o no irregularidad del astigmatismo. En pacientes con LC de gas permeable, si se implanta una lente intraocular tórica y queda un error refractivo astigmático grande puede afectar a la corrección posoperatoria con LC. Se debe tener en cuenta el error en la estimación de la posición efectiva de la lente. No existe una fórmula preferente para calcular la potencia de la lente intraocular. Independientemente de la fórmula usada, es imprescindible determinar exacta y precisamente la queratometría y la longitud axial.

Dr. Ramón Ruiz Mesa
Oftalvíst. Jerez de la Frontera (Cádiz)



SESIÓN 5

Tratamiento: trasplante de córnea

¿Tiene indicación actualmente una queratoplastia penetrante?

El trasplante de córnea o queratoplastia en pacientes con QC se debe evitar o posponer. De cualquier forma, está indicado en QC avanzado y en baja AV corregida. Así pues, entre el 12 y el 20 % de pacientes con QC terminarán con trasplante de córnea.

La queratoplastia penetrante está más estandarizada que la DALK. Existen complicaciones comunes a ambas técnicas como las ametropías, el astigmatismo elevado, astigmatismo irregular y los problemas relacionados con la sutura. También pueden aparecer infecciones, disminución de la resistencia a la ruptura del globo ocular y rechazo estromal y epitelial, sin olvidar la enfermedad de superficie ocular (atopia, alergia).

En los últimos años se ha constatado que la indicación diagnóstica de trasplante penetrante es del 89,2 %, mientras que la de la DALK es del 10 %. En España, los datos de la Organización Catalana de Trasplantes indican que desde el año 2007 las queratoplastias no han disminuido; el 60 % ha sido DALK.

Otra indicación actual de queratoplastia penetrante es la de los casos de perforaciones después de DALK.

La AV corregida y el astigmatismo son similares en la queratoplastia y en la DALK⁵⁷, al igual que el tiempo de recuperación de la AV⁵⁸. Sin embargo, en la DALK se observa menor pérdida de células endoteliales, así como la presencia de neovascularización estromal⁵⁹. Por su parte, el rechazo endotelial es mayor en la queratoplastia penetrante.

La recurrencia a largo plazo (entre 7 y 40 años) con DALK es del 5,4-11,7 %. Entre las causas probables destaca una escisión incompleta de la ectasia, progresión de la enfermedad o degradación por enzimas liberadas por el huésped de forma anormal. Existen artículos que indican que, sobre todo después de DALK, reaparece la enfermedad en pacientes de edad avanzada y en pacientes con QC.

CONCLUSIONES

Las indicaciones actuales de queratoplastia penetrante en QC se limitan a casos de perforación de DALK y en QC muy avanzados con opacidades posteriores, adelgazamiento e hidropesía.

Dra. María Teresa Rodríguez Ares
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago. Universidad de Santiago de Compostela



Adaptando la queratoplastia lamelar anterior profunda al queratocono. Recomendación de los expertos en cada caso: consejos estándar, hidropesía previa, curvatura extrema, cicatrices posteriores, córneas muy delgadas, niños, retraso mental... ¿Y si la burbuja no sale? *Big-bubble visco-DALK*

Existen distintas técnicas para realizar la DALK. Una de ellas es la denominada *visco-bubble*, en la que se inyecta sustancia viscoelástica en lugar de aire. La ventaja principal es que permite seguir viendo las estructuras de la cámara anterior. Otras ventajas residen en que en el momento de la apertura de la burbuja, al tener viscoelástica, no hay miedo de que la membrana de Descemet suba rápidamente y pueda dañarse; además, la inyección presenta mejor control.

En ocasiones la burbuja que se obtiene es de tipo I (en lugar de la de tipo II, que es la deseada), que es más pequeña y, en este caso, las maniobras de disección serán más prolongadas, aunque continúan siendo seguras. La ventaja de extender la disección más allá del borde vertical de resección es que se puede realizar un corte vertical.

A continuación, se visualizó un vídeo en el que se mostraba la técnica quirúrgica comentada.

Dr. José Luis Güell Villanueva
Instituto de Microcirugía Ocular (IMO).
Barcelona



Dr. Oscar Gris Castellón
Instituto de Microcirugía Ocular (IMO).
Barcelona



Una complicación que puede aparecer cuando se utiliza DALK con viscoelástica es la formación de las dos burbujas (tipo I y II) simultáneamente. Se presenta el caso (en formato vídeo) de dicha complicación.

En la DALK se inyecta aire en las capas profundas del estroma buscando formar una burbuja que separe el estroma de la membrana de Descemet (tipo I). Sin embargo, pueden aparecer simultáneamente dos burbujas, una anterior y otra posterior (tipo I y tipo II). Esta última es

Doble burbuja

una burbuja atrapada dentro de Descemet. Esta complicación es poco frecuente y está descrita la punción de esta segunda burbuja con el consiguiente riesgo de perforación, aunque los pocos casos descritos indican que lo mejor es no hacer nada, ya que esta burbuja se reabsorbe. Se recomienda, si esta burbuja es paracentral, intentar desplazarla hacia la periferia.

A continuación, se visualizó un vídeo en el que se mostraba el caso clínico de la complicación.

Dr. Alberto Villarubia Cuadrado
Hospital La Arruzafa. Córdoba



DALK es la abreviación de queratoplastia lamelar anterior profunda, lo que indica que se debe llegar a planos profundos de la córnea. Clásicamente han existido dos formas de diseccionar los planos profundos de la córnea: una forma manual, en la que no se llega a la membrana de Descemet, y con la gran burbuja (*big-bubble*), en la que se intenta alcanzarla.

Existen publicaciones que utilizan la técnica de disección manual, cuyos resultados consiguen la misma AV posoperatoria que la AV potencial preoperatoria⁶⁰. Posteriormente, otra publicación mostró mejores AV en la queratoplastia penetrante que en la DALK⁶¹. Otro artículo indica que la AV corregida posoperatoria en la técnica penetrante es igual que en la DALK con *big-bubble* (DALK-BB) aunque las complicaciones con penetrante son mayores que con DALK-BB y la supervivencia del injerto es mayor con DALK.

Queratoplastia lamelar anterior profunda

De la técnica de queratoplastia lamelar de Melles se ha pasado a la técnica *big-bubble* y, actualmente, se está realizando la *small-bubble*. No obstante, la técnica de Melles se sigue realizando en córneas muy curvas, con mucha cicatriz, con hidropesía, en pacientes con ojo único, en los que necesitan injerto grande y en el síndrome de Down.

En el Instituto La Arruzafa se ha desarrollado últimamente una técnica denominada «*small-bubble* asistida con láser de femtosegundos (FS)W»: se trata de la técnica original de Busin modificada, de forma que en vez de realizar los pasos manualmente, utilizamos el láser de FS para obtener una configuración más exacta del botón donante y del lecho receptor. Para llegar a la membrana de Descemet se inyecta aire con el objetivo de obtener una burbuja pequeña, minimizando el riesgo de perforación. A continuación, se expuso un vídeo con esta técnica.

Perlas quirúrgicas en la queratoplastia lamelar anterior profunda

Los pasos principales de esta cirugía son la trepanación, disección estromal, obtención de la *big-bubble*, corte del estroma periférico, obtención del donante y sutura (tabla 4).

Es importante realizar trepanación profunda ya que evita la difusión del aire hacia la córnea periférica, conjuntiva, trabéculo y cámara anterior y permite obtener un buen bisel de corte. Existen muchos tipos de trépanos, aunque los trépanos mecánicos siguen siendo los más utilizados.

La obtención de la *big-bubble* se puede realizar con aguja de 27-30 G o con cánula de John. También existen distintos modelos de cánulas disponibles en el mercado.

La sección del estroma periférico es la parte de la intervención donde se produce un mayor número de perforaciones. Para evitar las perforaciones se recomienda usar un disector para liberar la Descemet del estroma en la periferia y realizar un buen corte vertical periférico para minimizar el astigmatismo.

También es importante la obtención del donante. Se aconseja sobredimensionar solo 0,25 mm y retirar el endotelio de la forma más atraumática posible. Se deben evitar las maniobras de rascado de la cara posterior.

La sutura tiene una técnica similar a las queratoplastias penetrantes, pero es muy importante conseguir una buena coaptación de los planos superficiales. Dejar una burbuja de aire completa, realizar masaje corneal para evitar desprendimientos y retirar aire.

Existen casos especiales, como las hidropesías previas o cicatrices posteriores, en los que se aconsejan técnicas de disección manual. En córneas muy finas (300 μm o menores) se recomienda dejar el estroma anterior y diseccionar solo el periférico. En niños se debe intentar no convertir en queratoplastia penetrante y, si no sale la *big-bubble*, se deberá cambiar a técnica manual. El retraso mental no influye en la toma de decisiones.

Pasos críticos de la cirugía DALK

- Trepanación
- Disección estromal
- Obtención de la *big-bubble*
- Corte del estroma periférico
- Obtención del donante
- Sutura

DALK: queratoplastia lamelar anterior profunda.

Dr. Juan Álvarez de Toledo
Instituto Barraquer. Barcelona



Tabla 4.

Dr. Jaime Etxebarria Ecenarro
Hospital de Cruces. Bilbao



Trucos en la queratoplastia lamelar anterior profunda

La técnica DALK realizada por el ponente se inicia con una trepanación intermedia profunda para conseguir la correcta coaptación de los bordes del donante en el receptor. Posteriormente, se crea el túnel en el estroma, para después crear la *big-bubble*. En caso de no conseguirlo, realiza la excisión del estroma capa a capa.

En estos casos, realiza una maniobra que es el vaciado continuo de la cámara anterior para disminuir presión y quitar las capas del estroma más fácilmente.

Cuando existe una microperforación, se aconseja terminar la intervención dejando al final una burbuja de aire. Si los pliegues endoteliales finales son periféricos, no hay problema. En QC grandes se pueden producir pliegues endoteliales centrales que provocan mala visión. En estos casos se puede solucionar con queratoplastia penetrante.

Otro problema que puede aparecer es el desprendimiento de Descemet. En ocasiones son secundarios a algún punto de sutura que está traccionando demasiado, por lo que se puede solucionar retirando dicho punto.

Dr. Iñigo Jiménez-Alfaro
Morote
Hospital Fundación Jiménez Díaz.
Madrid



Nuevas tecnologías en la queratoplastia lamelar anterior profunda. Tomografía de coherencia óptica intraoperatoria

El actual equipo de OCT intraoperatoria es la fusión de una OCT de alta definición con el microscopio de Zeiss. Tiene distintos tipos de escaneo, en directo (en modo de una línea, cinco líneas o una cruz, que es el más habitual) o por captura de la imagen de OCT. Este equipo permite ver la imagen de la OCT superpuesta sobre la imagen real de la cirugía.

Aunque inicialmente el equipo se pensó para cirugía de retina, actualmente se puede utilizar en las distintas técnicas de cirugía lamelar de la córnea. En la DALK-BB, la OCT intraoperatoria puede contribuir, antes de iniciar la cirugía, a determinar la profundidad de la lesión, informando sobre el estado del endotelio. Durante la cirugía puede ayudar a

determinar el plano de disección, confirmar la presencia de la *big-bubble*, identificar pequeñas burbujas y cuantificar el estroma residual. Al finalizar la cirugía permitirá explorar la interfase lenticular. A pesar de ello, el plano de la Descemet es difícilmente identificable.

A continuación, se expusieron algunos videos de intervenciones quirúrgicas con la OCT intraoperatoria para enseñar las distintas capacidades y funcionalidades del sistema. Se mostró la capacidad para determinar la profundidad de la queratectomía y de la cánula, comprobar el lecho residual, observar la perforación de la burbuja, la viscoinyección, el corte de los cuadrantes y la comprobación de la interfase.

SESIÓN 6

Retos futuros

Cómo optimizar el *cross-linking* con riboflavina en córneas finas

Además de los problemas de cicatrices, que son una posible complicación del CXL, existen otros problemas de seguridad en las córneas delgadas. Las córneas normales en las que se aplica riboflavina absorben una gran parte de la LUV, protegiendo al endotelio y al cristalino de posibles daños. Por el contrario, las córneas delgadas solo pueden absorber una pequeña parte de la LUV, con el consiguiente riesgo de daño endotelial y de cataratas, por lo que el CXL no es aconsejable en córneas menores de 400 μm .

Dra. Sabine Kling
Center for Applied Biotechnology
and Molecular Medicine (CABMM).
University of Zurich. Suiza



Por ello se han desarrollado protocolos para poder realizar CXL en córneas delgadas. Se puede aplicar una solución hiposmolar de riboflavina con el fin de engrosar la córnea con el espesor mínimo requerido o se puede colocar una LC con riboflavina sobre el estroma para absorber el exceso de LUV. Sin embargo, ninguno de los dos protocolos ha demostrado ser suficientemente eficaz.

Otros parámetros utilizados para optimizar el CXL en córneas delgadas son disminuir la irradiación UV, reducir el tiempo de irradiación, aumentar la concentración de riboflavina o incrementar la disponibilidad de oxígeno.

Por ello se han realizado análisis experimentales de los distintos protocolos de CXL. Para la prueba experimental se utilizó un extensómetro comercial de tensión-deformación, fijando las córneas en un soporte en dos dimensiones personalizadas. Los resultados experimentales se compararon después con los teóricos. Se utilizó la ley de Lambert-Beer para calcular la absorción de LUV, que dependerá de la absorción de la luz y de la concentración estromal de riboflavina.

Se constató que las córneas delgadas absorben el 50 % de la LUV, mientras que las más gruesas lo hacen en el 90 %. Se calculó también la disponi-

bilidad de la riboflavina y del oxígeno observando que durante la irradiación hay un ligero descenso de la concentración de riboflavina por debajo de un colgajo corneal de 120 μm . Por su parte, la disponibilidad de oxígeno fue elevada sin la LUV, pero tuvo un marcado descenso al aplicar de nuevo la LUV. Por ello se debe tener en cuenta la energía de la LUV, la concentración de riboflavina y la disponibilidad de oxígeno cuando interactúan con el estroma corneal.

Por otra parte, se ha podido demostrar que el T-CXL es menos efectivo que el CXL estándar, ya que las células epiteliales y del estroma tienen un consumo similar de oxígeno; sin embargo, no presentan ningún efecto de endurecimiento epitelial, por lo que el T-CXL es comparable al CXL estándar en las capas estromales más profundas.

CONCLUSIÓN

Se ha desarrollado un modelo teórico que predice la eficacia del CXL en distintos grosores corneales. La densidad del CXL inducido teóricamente presenta una relación lineal con el aumento experimental de la rigidez corneal. El CXL es más efectivo en las córneas más delgadas debido a una mayor disponibilidad de oxígeno, y en estas se recomienda CXL de baja radiación.

Dr. Nicolás Alejandro Alba
Fundación Jiménez Díaz. Madrid



El QC es una debilidad focal de la córnea. Esta debilidad se concentra en una zona; fuera del cono las córneas son normales. Los modelos de elementos finitos predicen que si se localiza la situación de la debilidad corneal el CXL será mucho más efectivo. Para ello se ha desarrollado un aparato, denominado Mosaic®, que puede personalizarse según el cono que se deba tratar, de forma que se puede determinar cuánta energía se aplica y la zona de aplicación.

Cross-linking focal

Está pensado inicialmente para el tratamiento del QC y de la miopía primaria.

Ya existen datos de pacientes con QC a los que se les ha realizado la intervención con este sistema, comparado con CXL acelerado y realizado en Suecia con un seguimiento de 12 meses. Los resultados indican mejoría de la AV corregida y sin corrección, así como de la Kmax, respecto al procedimiento comparativo.

Dr. Joaquín Murtra
CRIO. Unidad de Oftalmología de
Coimbra. Portugal



El QC en niños tiene algunas características especiales. Es más frecuente en niños que en niñas y el 25 % presenta alergias. También es más común el frotamiento de ojos y el diagnóstico es más grave que en los adultos. La rigidez biomecánica está inversamente relacionada con la edad y la progresión de la enfermedad en niños es muy rápida⁶².

En los niños, el tiempo de la progresión es fundamental y se define como aumento de la miopía y astigmatismo (más de 1 D), así como descenso de la AV, tanto corregida como no corregida, incremento de la queratometría⁶³, disminución del 5 % de la paquimetría, aumento de la elevación posterior y aumento de la aberrometría.

Las indicaciones del CXL son: detener la progresión del QC y mejorar la tolerancia a las LC (en tratamientos conjuntos o combinados) y la parte refractiva de la patología. Los pacientes pediátricos presentan más conos centrales, así como más aplanamiento que los adultos⁶⁴.

Existen distintos tipos de CXL, como el clásico, el acelerado y el transepitelial. En la escasa bibliografía existente de QC pediátrico, se observa que con tratamiento estándar normalmente se alcanza la estabilización. Por otra parte, se ha constatado que el T-CXL no funciona

bien en estos pacientes. Un metaanálisis muy reciente indica que el CXL produce una mejora de la AV corregida y no corregida, sin observar cambios en la topografía en los niños⁶⁵.

En una serie del Hospital de Coimbra de pacientes pediátricos (hasta 18 años) con CXL, distribuidos en tres grupos muy pequeños en los que un grupo estaba tratado solo con CXL, otro con ICRS y un tercero con la combinación, se ha observado que la Kmax estaba muy elevada en todos los grupos, la AV muy disminuida antes de la intervención, mientras que después del CXL, la Kmax había disminuido $-1,6$ D, había aumentado la AV corregida y disminuido el astigmatismo refractivo. En el grupo tratado con ICRS la Kmax disminuyó en $-2,3$ D y en el grupo combinado el descenso fue de $-3,15$ D. Las complicaciones más frecuentes observadas en niños son los infiltrados estériles y el haze estromal.

CONCLUSIONES

La técnica *epi-off* es mejor que la *epi-on*, al igual que ocurre en los adultos. La luz pulsátil y los suplementos de oxígeno son tratamientos prometedores. En niños se necesita realizar tratamientos muy tempranos, simple o combinados, para obtener, al igual que en adultos, mejores resultados.



Cross-linking con rosa de bengala

Dra. Susana Marcos Celestino
Laboratorio de Biofotónica y Óptica
Visual del CSIC. Madrid



El CXL que utiliza rosa de bengala como fotosensibilizador está en fase de investigación y usa la luz verde como longitud de onda de excitación.

El rosa de bengala es un fotosensibilizador ya conocido, con un pico de absorción cercano a los 532 nm, que será la longitud de onda utilizada para la excitación. La técnica está inspirada en procesos de reparación de tejidos activados por luz y se emplea para unir dos tejidos sin suturas (en dermatología), sin provocar inflamación ni daño tisular adicional. No es tóxico para las células.

Se ha hecho investigación en córneas animales. Existe un estudio realizado en ojos de conejo que compara el CXL estándar con el de rosa de bengala. En el protocolo de rosa de bengala se utilizaron solo 2 minutos de instilación del fotoiniciador y 10 minutos de irradiación de luz verde. La penetración del rosa de bengala es de aproximadamente 100 μm en la córnea.

Se observó un aumento de la rigidez corneal en una zona más pequeña que la del control sin tratamiento y compatible con la difusión del sensibilizador. Tras dos dosis de irradiación, el número de queratinocitos fue mayor que en el CXL estándar. Biomecánicamente, se apreció menor deformación tras la aplicación del procedimiento en comparación con el ojo virgen al igual que con el CXL estándar. Sin embargo, al realizar un análisis de modelado inverso, en el que se recuperan los parámetros biomecánicos, se constató que el efecto es mayor en ojos tratados con rosa de bengala que con el UV utilizado en el estándar.

CONCLUSIÓN

El CXL con rosa de bengala es una buena alternativa para el incremento de la rigidez corneal. Se puede llevar a cabo en menos tiempo que el CXL estándar y con una penetración significativamente menor. Ha demostrado un menor índice de apoptosis del queratocito y un aumento significativo de la rigidez corneal en las áreas tratadas.

Dr. Jorge Luis Alió del Barrio
Vissum Instituto Oftalmológico
de Alicante. Universidad Miguel
Hernández. Alicante



El estroma corneal se puede regenerar, mediante ingeniería tisular, que es la ciencia que combina células, biomateriales y factores fisicoquímicos con el objetivo de mejorar o sustituir cualquier función biológica del organismo, en este caso la del estroma corneal.

Con el uso de las células madre se pretende su diferenciación en queratocitos adultos y la formación de estroma. Para ello se han utilizado las células madre mesenquimales, y las más importantes aplicadas al ojo son las células madre corneales, las de tejido adiposo huma-

no, de médula ósea, cordón umbilical y las células embrionarias.

Las que se han usado para los estudios que se presentan son las de tejido adiposo humano, que se pueden obtener mediante lipoaspirado. A partir de estas células, existen distintos enfoques para obtener el estroma. El más sencillo es la inyección de las células intraestromalmente. También se ha inyectado este material junto con materiales biodegradables sintéticos para potenciar su acción, materiales sintéticos no biodegradables y junto con láminas de córnea estromal humano descelularizado.

Con la primera técnica se demostró que las células madre adiposas, inyectadas en córnea de conejo, se diferenciaban en queratocitos adultos funcionales, sin desarrollar rechazo o reacción inflamatoria y, además, formaban nuevo colágeno⁶⁶. Pruebas realizadas en conejos demostraron que, además, el colágeno animal desorganizado se reordenaba y estas córneas desarrollaban menos cicatrices. Sin embargo, la cantidad de tejido formado es insuficiente, aunque se trata de una terapia muy

prometedora en caso de distrofias corneales, enfermedades metabólicas de depósito y en la modelación de las cicatrices.

Para regenerar gran cantidad de tejido se necesitan materiales sintéticos no biodegradables o córnea humana descelularizada. Se han llevado a cabo pruebas con una membrana macroporosa formada por polietilacrilato. En este caso las células sobrevivían aunque no finalizaban su diferenciación y la lámina se desprendía.

La técnica de córnea humana descelularizada se basa en la obtención de una córnea alogénica a la que se le quitan los queratocitos, obteniendo la malla acelular de colágeno. Posteriormente, se añaden las células del receptor, obteniendo de esta forma un tejido autólogo y evitando, en teoría, el riesgo de rechazo. Esta técnica ya se ha probado en animales, y se ha encontrado que el tejido se integraba perfectamente en el ojo del conejo y las células se diferenciaban en queratocitos adultos. En la actualidad se va a iniciar un estudio en humanos en pacientes con QC candidatos a trasplante a los que se les tratará con las células madre de cada uno de ellos.

Dr. Javier Celis Sánchez
Complejo Hospitalario La Mancha
Centro. Alcázar de San Juan (Ciudad
Real)



Se presenta el caso de un niño de 13 años con QC bilateral avanzado, con alergia estacional y AV corregida en el

ojo derecho de 0,6; y «cuenta dedos» y leucomas en el izquierdo. Se implantaron dos anillos estromales en el ojo derecho, con lo que se obtuvo una buena corrección visual. En el ojo izquierdo se planteó el trasplante debido a la ectasia central, Kmax de 79, descentramiento de 0.4 mm y un punto fino < 400 µm.

Existe alguna publicación que realiza el trasplante de Bowman para tratar QC muy avanzados no susceptibles de CXL. Un signo patognomónico del QC es la presencia de roturas en la capa de Bowman en todos los casos, por lo que, teóricamente, con un trasplante se podría obtener una visión aceptable y se retrasaría el momento de la queratoplastia.

Después de realizar el trasplante se consiguieron diferencias de hasta 20 D en algunas zonas queratométricas. A los cinco meses, la mejoría de la AV corregida es muy significativa. Debido a su edad y que aún está en período de crecimiento, se pospone la colocación de anillos.

CONCLUSIONES

Se trata de un nuevo tratamiento para QC muy avanzados que es técnicamente sencillo y con pocas complicaciones. Es más efectivo en los QC centrados que en los que tienen un gran descentramiento, pudiendo retrasar la necesidad de realizar una DALK o queratoplastia.

¿Podemos regenerar el estroma corneal?

Trasplante de la capa de Bowman

BIBLIOGRAFÍA

1. Lema I, Duran JA. Inflammatory molecules in the tears of patients with keratoconus. *Ophthalmology* 2005;112:654-9.
2. Balasubramanian SA, Pye DC, Willcox MD. Are proteinases the reason for keratoconus? *Curr Eye Res* 2010;35:185-91.
3. Balasubramanian SA, Pye D, Willcox M. Effects of eye rubbing on the levels of protease, protease activity and cytokines in tears: relevance in keratoconus. *Clin Exp Optom* 2013;96:214-8.
4. Nelidova D, Sherwin T. Keratoconus layer by layer, pathology and corneal metalloproteinases. *Advances in Ophthalmology 2012*. Dr Shimon Rumelt (Ed.), Rijeka, Croatia InTech Europe 105-118.
5. Cheng EL, Maruyama I, SundarRaj N, Sugar J, Feder RS, Yue BY. Expression type XII collagen and hemidesmosome-associated proteins in keratoconus. *Curr Eye Res* 2001;22:333-40.
6. Tuori AJ, Virtanen I, Aine E, Kalluri R, Miner JH, Uusitalo HM. The immunohistochemical composition of corneal basement membrane in keratoconus. *Curr Eye Res* 1997;16:792-801.
7. Santos LN, Fernández B, Burnier MN, Quintana Casany Q. Hallazgos histopatológicos en las ectasias corneales. En: Peris-Martínez C, Menezo JL, editores. *Tratamiento de la ectasia corneal*. Madrid: Mac Line; 2007. p. 35-42.
8. Simo Manion L, Tromans C, O'Donnell C. An evaluation of corneal nerve morphology and function in moderate keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye* 2005;28:185-92.
9. Petsche SJ, Pinsky PM. The role of 3-D collagen organization in stromal elasticity: a model based on X-ray diffraction data and second harmonic-generated images. *Biomech Model Mechanobiol* 2013;12:1101-13.
10. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol* 1986;101(3):267-73.
11. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int* 2015;2015:795738.
12. Bilgihan K, Hondur A, Sul S, Ozturk S. Pregnancy-induced progression of keratoconus. *Cornea* 2011;30(9):991-4.
13. Léoni-Mesplíé S, Mortemousque B, Mesplíé N, Touboul D, Praud D, Malet F, et al. Epidemiological aspects of keratoconus in children. *J Fr Ophthalmol* 2012;35(10):776-85.
14. Levy D, Hutchings H, Rouland JF, Guell J, Burillon C, Arné JL, et al. Videokeratographic anomalies in familial keratoconus. *Ophthalmology* 2004;111(5):867-74.
15. Tuft SJ, Hassan H, George S, Frazer DG, Willoughby CE, Liskova P. Keratoconus in 18 pairs of twins. *Acta Ophthalmol* 2012;90(6):e482-6.
16. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R Jr, Guell JL, et al.; Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea* 2015;34(4):359-69.
17. Lema I, Sobrino T, Durán JA, Brea D, Díez-Feijoo E. Subclinical keratoconus and inflammatory molecules from tears. *Br J Ophthalmol* 2009;93(6):820-4.
18. Lambiase A, Merlo D, Mollinari C, Bonini P, Rinaldi AM, D'Amato M, et al. Molecular basis for keratoconus: lack of TrkA expression and its transcriptional repression by Sp3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102(46):16795-800.

19. Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. *Exp Eye Res* 2004;78:513-25.
20. Saad A, Gatinel D. Topographic and tomographic properties of forme fruste keratoconus corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(11):5546-55.
21. Pandolfi A, Manganiello F. A model for the human cornea: constitutive formulation and numerical analysis. *Biomech Model Mechanobiol* 2006;5(4):237-46.
22. Del Buey MA, Cristóbal JA, Lavilla L, Ascaso FJ, Lanchares E. Biomechanical properties of the cornea in moderate-high congenital astigmatism, keratoconus and normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(13):1746.
23. Soeters N, Tahzib NG, Bakker L, Van der Lelij A. Two cases of keratoconus diagnosed after pregnancy. *Optom Vis Sci* 2012;89(1):112-6.
24. Kim H, Joo CK. Measure of keratoconus progression using Orbscan II. *J Refract Surg* 2008;24(6):600-5.
25. Szalai E, Berta A, Hassan Z, Módis L Jr. Reliability and repeatability of swept-source Fourier-domain optical coherence tomography and Scheimpflug imaging in keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(3):485-94.
26. Yu JG, Bao FJ, Joda A, Fu XA, Zhou S, Wang J, et al. Influence of glucocorticosteroids on the biomechanical properties of in-vivo rabbit cornea. *J Mech Behav Biomed Mater* 2014;29:350-9.
27. Shetty R, Ghosh A, Lim RR, Subramani M, Mihir K, Reshma AR, et al. Elevated expression of matrix metalloproteinase-9 and inflammatory cytokines in keratoconus patients is inhibited by cyclosporine A. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(2):738-50.
28. McKay TB, Sarker-Nag A, Lyon D, Asara JM, Karamichos D. Quercetin modulates keratoconus metabolism in vitro. *Cell Biochem Funct* 2015;33(5):341-50.
29. Zhang YJ, Shi JM, Bai CJ, Wang H, Li HY, Wu Y, et al. Intra-membrane oligomerization and extra-membrane oligomerization of amyloid- β peptide are competing processes as a result of distinct patterns of motif interplay. *J Biol Chem* 2012;287(1):748-56.
30. Kamaev P, Friedman MD, Sherr E, Muller D. Photochemical kinetics of corneal cross-linking with riboflavin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(4):2360-7.
31. Mazzotta C, Traversi C, Paradiso AL, Latronico ME, Rechichi M. Pulsed light accelerated crosslinking versus continuous light accelerated crosslinking: one-year results. *J Ophthalmol* 2014;2014:604731.
32. Sykakis E, Karim R, Evans JR, Bunce C, Amisah-Arthur KN, Patwary S, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD010621.
33. Craig JA, Mahon J, Yellowlees A, Barata T, Glanville J, Arber M, et al. Epithelium-off photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet a for keratoconus and keratectasia: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf* 2014;12(3):202-14.
34. Gokhale NS, Vemuganti GK. Diclofenac-induced acute corneal melt after collagen crosslinking for keratoconus. *Cornea* 2010;29(1):117-9.
35. Caporossi A, Mazzotta C, Baiocchi S, Caporossi T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol* 2010;149(4):585-93.

36. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg* 2015;41(1):41-6.
37. Hammer A, Richoz O, Arba Mosquera S, Tabibian D, Hoogewoud F, Hafezi F. Corneal biomechanical properties at different corneal cross-linking (CXL) irradiances. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(5):2881-4.
38. Mooren P, Gobin L, Bostan N, Wouters K, Zakaria N, Mathysen DG, et al. Evaluation of UVA cytotoxicity for human endothelium in an ex vivo corneal cross-linking experimental setting. *J Refract Surg* 2016;32(1):41-6.
39. Shalchi Z, Wang X, Nanavaty MA. Safety and efficacy of epithelium removal and transepithelial corneal collagen crosslinking for keratoconus. *Eye (Lond)* 2015;29(1):15-29.
40. Mastropasqua L, Nubile M, Calienno R, Mattei PA, Pedrotti E, Salgari N, et al. Corneal cross-linking: intrastromal riboflavin concentration in iontophoresis-assisted imbibition versus traditional and transepithelial techniques. *Am J Ophthalmol* 2014;157(3):623-30.
41. Vinciguerra P, Randleman JB, Romano V, Legrottaglie EF, Rosetta P, Camesasca FI, et al. Transepithelial iontophoresis corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: initial clinical outcomes. *J Refract Surg* 2014;30(11):746-53.
42. Magli A, Chiariello Vecchio E, Carelli R, Piozzi E, Di Landro F, Troisi S. Pediatric keratoconus and iontophoretic corneal crosslinking: refractive and topographic evidence in patients underwent general and topical anesthesia, 18 months of follow-up. *Int Ophthalmol* 2015. [Epub ahead of print.]
43. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, Iarossi G, Ardia R, Petroni S. Iontophoretic transepithelial corneal cross-linking to halt keratoconus in pediatric cases: 15-month follow-up. *Cornea* 2015;34(5):512-5.
44. Yuksel N, Yuksel E. Complications of corneal collagen cross-linking: a literature review. *Tip Ara tirmaları Dergisi* 2014;12(2):97-102.
45. Kanellopoulos AJ, Binder PS. Collagen cross-linking (CCL) with sequential topography-guided PRK: a temporizing alternative for keratoconus to penetrating keratoplasty. *Cornea* 2007;26(7):891-5.
46. Kanellopoulos AJ. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross-linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J Refract Surg* 2009;25(9):S812-8.
47. Tambe DS, Ivarsen A, Hjortdal J. Photorefractive keratectomy in keratoconus. *Case Rep Ophthalmol* 2015;6(2):260-8.
48. Khakshoor H, Razavi F, Eslampour A, Omdtabrizi A. Photorefractive keratectomy in mild to moderate keratoconus: outcomes in over 40-year-old patients. *Indian J Ophthalmol* 2015;63(2):157-61.
49. Güell JL, Morral M, Malecaze F, Gris O, Elies D, Manero F. Collagen crosslinking and toric iris-claw phakic intraocular lens for myopic astigmatism in progressive mild to moderate keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(3):475-84.
50. Alió JL, Shabayek MH. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J Refract Surg* 2006;22(6):539-45.
51. Alfonso JF, Lisa C, Merayo-Llodes J, Fernández-Vega Cueto L, Montés Micó R. Intrastromal corneal ring segment implantation in paracentral keratoconus with coincident

- topographic and coma axis. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(9):1576-82.
52. Guerrero Peña LI, Ruiz-Quintero N, Ozorno-Zárate J, Naranjo-Tackman R. Profundidad de segmentos intraestromales programada obtenida con láser de femtosegundo. *Revista Mexicana de Oftalmología* 2008;82:94-7.
 53. Coskunseven E, Jankov MR 2nd, Hafezi F, Atun S, Arslan E, Kymionis GD. Effect of treatment sequence in combined intrastromal corneal rings and corneal collagen crosslinking for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* 2009;35(12):2084-91.
 54. Alfonso JF, Lisa C, Fernández-Vega L, Madrid-Costa D, Poo-López A, Montés-Micó R. Intrastromal corneal ring segments and posterior chamber phakic intraocular lens implantation for keratoconus correction. *J Cataract Refract Surg* 2011;37(4):706-13.
 55. Zadnik, K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, et al. Baseline findings in the Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39(13):2537-46.
 56. Bourges JL. Cataract surgery in keratoconus with irregular astigmatism. In: Rijeka, Croatia Goggin M, editor. *Astigmatism. Optics, physiology and management*. InTech; 2012:93-102.
 57. Arnalich-Montiel F, Alió Del Barrio JL, Alió JL. Corneal surgery in keratoconus: which type, which technique, which outcomes? *Eye Vis (Lond)* 2016;3:2.
 58. Liu H, Chen Y, Wang P, Li B, Wang W, Su Y, et al. Efficacy and safety of deep anterior lamellar keratoplasty vs. penetrating keratoplasty for keratoconus: a meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(1):e0113332.
 59. Donoso R, Díaz C, Villavicencio P. Comparative study of keratoconus between Anwar's deep anterior lamellar keratoplasty versus converted penetrating keratoplasty. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2015;90(6):257-63.
 60. Villarrubia A, Pérez-Santonja JJ, Palacín E, Rodríguez-Ausín PP, Hidalgo A. Deep anterior lamellar keratoplasty in post-laser in situ keratomileusis keratectasia. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(5):773-8.
 61. Cano-Ortiz A, Villarrubia A. Corneal transplantation in keratoconus: penetrating keratoplasty versus deep anterior lamellar keratoplasty with Melles technique. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2015;90(1):4-8.
 62. Kankariya VP, Kymionis GD, Diakonik VF, Yoo SH. Management of pediatric keratoconus - evolving role of corneal collagen cross-linking: an update. *Ind J Ophthalmol* 2013;61(8):435-40.
 63. Alessio G, L'Abbate M, Sborgia C, La Tegola MG. Photorefractive keratectomy followed by cross-linking versus cross-linking alone for management of progressive keratoconus: two-year follow-up. *Am J Ophthalmol* 2013;155:54-65.
 64. Soeters N, Van der Valk R, Tahzib NG. Corneal Cross-linking for treatment of progressive keratoconus in various age groups. *J Refract Surg* 2014;30(7):454-60.
 65. Meiri Z, Keren S, Rosenblatt A, Sarig T, Shenhav L, Varssano D. Efficacy of corneal collagen cross-linking for the treatment of keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea* 2016;35(3):417-28.
 66. Arnalich-Montiel F, Pastor S, Blázquez-Martínez A, Fernández-Delgado J, Nistal M, Alió JL, et al. Adipose-derived stem cells are a source for cell therapy of the corneal stroma. *Stem Cells* 2008;26(2):570-9.

Systeme®

HIDRATACIÓN

GOTAS OFTÁLMICAS LUBRICANTES

LA ÚNICA LÁGRIMA QUE COMBINA
HP-GUAR Y ÁCIDO HIALURÓNICO (0,15%)



PARA UNA HIDRATACIÓN Y RETENCIÓN
DE LA HUMEDAD SUPERIORES Y MÁS DURADERAS¹

EN COMPARACIÓN CON
ÁCIDO HIALURÓNICO SOLO¹:



(tras 30 minutos después del lavado)

Systeme®
Familia de Productos Protección de la Superficie Ocular

Alcon®
a Novartis company

Referencias: 1. Rangarajan R, Kraybill B, Ogundele A, Ketelson HA. Effects of a Hyaluronic Acid/Hydroxypropyl Guar Artificial Tear Solution on Protection, Recovery, and Lubricity in Models of Corneal Epithelium. J Ocul Pharmacol Ther. 2015 Oct;31(8):491-7. Fecha de Revisión del Material: Enero 2016. Systeme® Ultra, Systeme® Ultra UD, Systeme® Hidratación, Systeme® Hidratación UD, Systeme® Balance y Systeme® Gel cumplen con la normativa de Productos Sanitarios. Vitalux® Plus es un complemento alimenticio y Systeme® Toallitas es un cosmético. Todos ellos cumplen con la legislación vigente que les es aplicable. Todos estos productos están contraindicados en personas alérgicas a cualquiera de sus componentes.
Fecha de revisión del material: julio 2016. ©2016 Novartis
111607506044