

## Efectividad del *crosslinking* del colágeno corneal en el tratamiento del queratocono

### Effectiveness of the corneal collagen crosslinking in the treatment of keratoconus

Dra. Madelyn Jareño Ochoa,<sup>I</sup> Dra. Zaadia Pérez Parra,<sup>I</sup> Dra. Tania Milagros Fernández Domínguez,<sup>II</sup> Dra. Zulema Gómez Castillo,<sup>I</sup> Dra. Elizabeth Escalona Leyva,<sup>I</sup> Dra. Sissi Díaz Ramírez<sup>I</sup>

<sup>I</sup> Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Hospital Clínico Quirúrgico "Lucía Íñiguez". Holguín, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Objetivo:** determinar la efectividad del tratamiento de *crosslinking* del colágeno corneal en pacientes con queratocono progresivo en el Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer".

**Métodos:** estudio descriptivo, retrospectivo, en 30 pacientes (30 ojos) con queratocono progresivo que se les realizó el *crosslinking* del colágeno corneal. Se recogieron los datos en el preoperatorio, al mes, 3 meses, 6 meses y al año. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, estadio del queratocono, mejor agudeza visual corregida, equivalente esférico, queratometría máxima topográfica, algunos índices topográficos de diagnóstico de queratocono, el coma y la paquimetría óptica.

**Resultados:** predominó el sexo femenino, grupo de 20 a 29 años de edad y el estadio II del queratocono. La mejor agudeza visual corregida se incrementa de  $0,65 \pm 0,25$  en el preoperatorio a  $0,74 \pm 0,23$  al año. El equivalente esférico disminuye de  $-7,25 \pm 4,48$  a  $-6,39 \pm 4,20$  dioptrías. La queratometría máxima topográfica de  $50,76 \pm 3,81$  a  $49,26 \pm 3,31$  dioptrías. Los índices topográficos disminuyeron sus valores. El error cuadrático medio del coma se modificó de  $0,59 \pm 0,43$  a  $0,45 \pm 0,32$  micras. La paquimetría óptica del centro de la pupila varió de  $494 \pm 39,75$  a  $466 \pm 44,24$  micras y la de la posición más delgada de  $484 \pm 45,86$  a  $450 \pm 51,12$  micras. Todos los resultados al año mostraron diferencias estadísticamente significativas.

**Conclusiones:** el *crosslinking* es un tratamiento efectivo para el queratocono progresivo que permite detener la evolución de esta enfermedad ectásica.

**Palabras clave:** queratocono, *crosslinking* del colágeno corneal.

---

## ABSTRACT

**Objective:** to determine the effectiveness of corneal collagen crosslinking in patients with progressive keratoconus performed at "Ramón Pando Ferrer" Cuban Institute of Ophthalmology.

**Methods:** a retrospective and descriptive study was performed in 30 patients (30 eyes) with progressive keratoconus, who underwent the corneal collagen crosslinking. Data were collected preoperatively on one month, 3 months, 6 months and one year. The studied variables were age, sex, stage of keratoconus, best corrected visual acuity, spherical equivalent, maximum topographic keratometry, some topographic indexes of keratoconus diagnosis, coma and optical pachymetry.

**Results:** the female sex, the 20-29 y age group and the keratoconus stage II prevailed. The best corrected visual acuity increased from  $0.65 \pm 0.25$  preoperatively to  $0.74 \pm 0.23$  after a year. The spherical equivalent decreased from  $-7.25 \pm 4.48$  to  $-6.39 \pm 4.20$  diopters. The maximum topographic keratometry lowered from  $50.76 \pm 3.81$  to  $49.26 \pm 3.31$  diopters. The topographic indexes were reduced. The coma error changed from  $0.59 \pm 0.43$  to  $0.45 \pm 0.32$  microns. Optical pachymetry of the pupil center ranged from  $494 \pm 39.75$  to  $466 \pm 44.24$  microns and thinner position of  $484 \pm 45.86$  to  $450 \pm 51.12$  microns. All results showed statistically significant differences in the first year.

**Conclusions:** crosslinking is an effective treatment for progressive keratoconus that allows interrupting the evolution of this ectatic disease.

**Key words:** keratoconus, corneal collagen, crosslinking.

---

## INTRODUCCIÓN

El queratocono es una enfermedad degenerativa no inflamatoria de la córnea que se caracteriza por un adelgazamiento del estroma corneal central o paracentral, provoca ectasia y con esta un astigmatismo miópico irregular. Aparece generalmente en la pubertad, progresa en 15 a 20 % de los pacientes hasta la tercera o cuarta década de la vida, donde comúnmente se detiene.<sup>1</sup> Se describe una frecuencia de 1 en 2 000 habitantes.<sup>2</sup>

En el queratocono la resistencia estromal disminuye en 50 %. El colágeno es el componente principal de la matriz extracelular y es responsable de la resistencia biomecánica de la córnea, esto depende específicamente de los enlaces covalentes entre sus moléculas y su distribución.<sup>3</sup>

En general las causas de queratocono son aún desconocidas. Se han formulado muchas hipótesis respecto a los mecanismos histopatológicos, la más aceptada acredita el incremento de la actividad de la colagenolisis y la ausencia de inhibidores de las proteasas.<sup>4</sup>

El queratocono es la causa principal de queratoplastia en Europa y la segunda en los Estados Unidos, después de la queratopatía bullosa.<sup>2</sup> En Cuba, en el 2007 se registró el queratocono como la cuarta causa de queratoplastia (10,3 %) precedida por la queratopatía bullosa afáquica o pseudofáquica, el leucoma corneal y la perforación corneal o descemetocel.<sup>5</sup> Actualmente constituye aproximadamente el 20 % de las indicaciones de queratoplastia en Cuba.

---

Hasta hace pocos años, existían pocas alternativas de tratamiento para estos pacientes. Una vez que hacían intolerancia a los lentes de contacto, se imponía de modo inevitable la opción de un trasplante.

La idea de un tratamiento más conservador en el queratocono surge a principios de la década del 90 del pasado siglo en Alemania, donde un grupo de investigadores trabajaban en la posibilidad de frenar el progreso de la enfermedad ectásica para retrasar o impedir la necesidad de una queratoplastia.<sup>6</sup> Con este propósito se realizaron estudios de seguridad, toxicidad y eficacia en animales.<sup>7-9</sup> Las premisas eran que los pacientes diabéticos jóvenes no desarrollaban queratocono y los casos excepcionales que lo hacían, no progresaban debido a que la glucosa provocaba un efecto de *crosslinking* natural en las fibras del colágeno e incrementaban la resistencia biomecánica de la córnea.<sup>6</sup>

El *crosslinking* del colágeno corneal inducido es una reacción de polimerización de las fibras estromales que ocurre mediante la acción de una sustancia fotosensibilizante (riboflavina) y la radiación ultravioleta.<sup>1</sup> Esto conduce a la formación de nuevas uniones covalentes entre las moléculas del colágeno. El tratamiento también produce incremento en el grosor de la fibra de colágeno, esto disminuye la elasticidad del tejido y aumenta su resistencia al estiramiento, todo resulta en un enlentecimiento o detención de la progresión de la queratectasia.<sup>8,10</sup> Hasta el momento es el único medio descrito para actuar en la fisiopatología del queratocono.

Este procedimiento presenta un enfoque conservador, cuyo fin es evitar o al menos retrasar la evolución típica de la enfermedad. Se evitan los trasplantes corneales y sus consecuencias éticas y sociales, con la finalidad de reducir también la necesidad de donaciones de este tejido. Todo esto nos motivó a realizar este estudio con el objetivo de describir los resultados del tratamiento con *crosslinking* del colágeno corneal en pacientes con queratocono en el Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer".

## MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, de serie de casos, de junio de 2009 a octubre de 2010 en 30 pacientes (30 ojos). Los criterios de inclusión fueron: queratocono progresivo en etapas I, II y III, entre 18 y 45 años de edad, paquimetría mayor de 450 micras y queratometría entre 45 y 58 dioptrías (D) y la mejor agudeza visual corregida (MAVC) de 0,8 0 menos. Se excluyeron los pacientes con enfermedades autoinmunes, embarazo o lactancia, antecedentes de queratitis herpéticas, síndrome de ojo seco severo, enfermedad corneal o lesión conjuntival tumoral, opacidad corneal densa o daño endotelial previo, antecedentes de mala cicatrización corneal o de queloides, estrías de Vogt en lámpara de hendidura o patrón reticular en microscopia confocal.

Se estudiaron las siguientes variables: edad, sexo, estadio del queratocono según la clasificación de Krumeich, mejor agudeza visual corregida (MAVC), equivalente esférico, queratometría máxima topográfica, índices de diagnóstico de queratocono, asimetría inferior superior (IS), índice de irregularidad de la superficie (SRI), índice de asimetría de la superficie (SAI), índice de astigmatismo irregular (IAI), índice de sector diferente (DSI), coma del mapa aberrométrico, parámetros obtenidos del Magellan, y la paquimetría óptica (paquimetría en el centro de la pupila y en la posición más delgada) tomadas con Pentacam. Fueron estudiadas en el preoperatorio, al mes, 3 meses, 6 meses y al año.

El protocolo del tratamiento consistió en la desepitelización en los 9 mm de diámetro de la córnea central, con instilación posterior de Medio-Cross (fosfato de riboflavina/dextrán 0,1 %) cada 5 min por 30 min antes de la irradiación de luz ultravioleta y durante esta

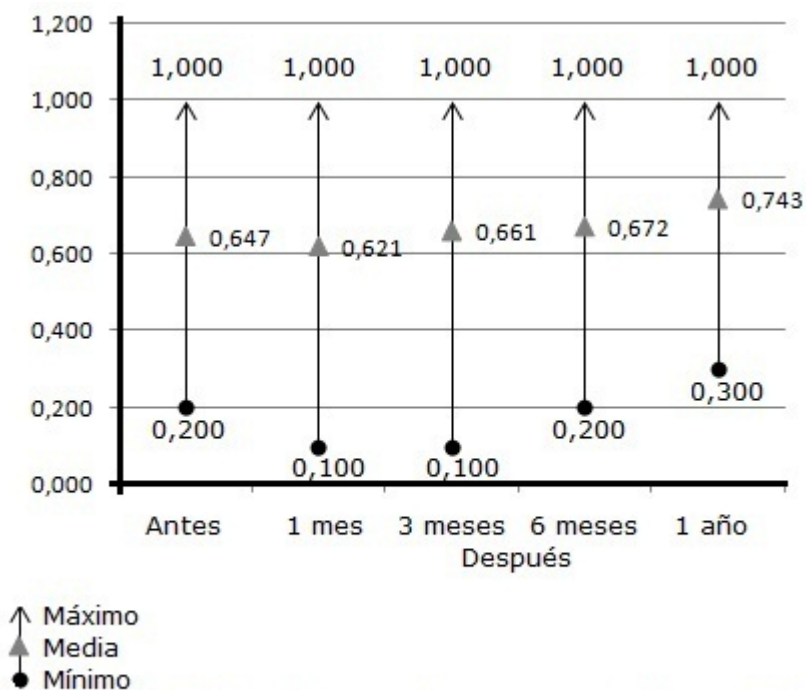
que se aplicó en los 7 mm centrales.<sup>6</sup> Al finalizar el tratamiento se colocó la lente de contacto blanda terapéutica que se retiró a los 4 días, con epitelización total de la córnea. El tratamiento en el posoperatorio consistió en colirios esteroideos, antibióticos y lágrimas artificiales. El sistema de radiación UV-X que se utilizó cumple los siguientes parámetros: rango de longitud de onda: 370 nm; intensidad de iluminación: 3,0 mW/cm<sup>2</sup>; distancia de trabajo: 50 mm; emisión de luz: onda continua; diámetro de iluminación: pequeño (7 mm); poder eléctrico: 100 a 240 V.

Se calcularon los valores de la media de cada variable. Se comparó cada momento del posoperatorio con los obtenidos de la consulta preoperatoria, a través de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, con un nivel de significación de 95 %. Las diferencias se consideraron significativas cuando la probabilidad asociada al estadígrafo fue menor de 0,05.

## RESULTADOS

En esta investigación predominó el sexo femenino (60 %) y el grupo de 20 a 29 años de edad (50 %). Al analizar el estadio del queratocono se obtuvo que el estadio II fue el más frecuente (53 %), seguido del I (40 %) y el III (7 %).

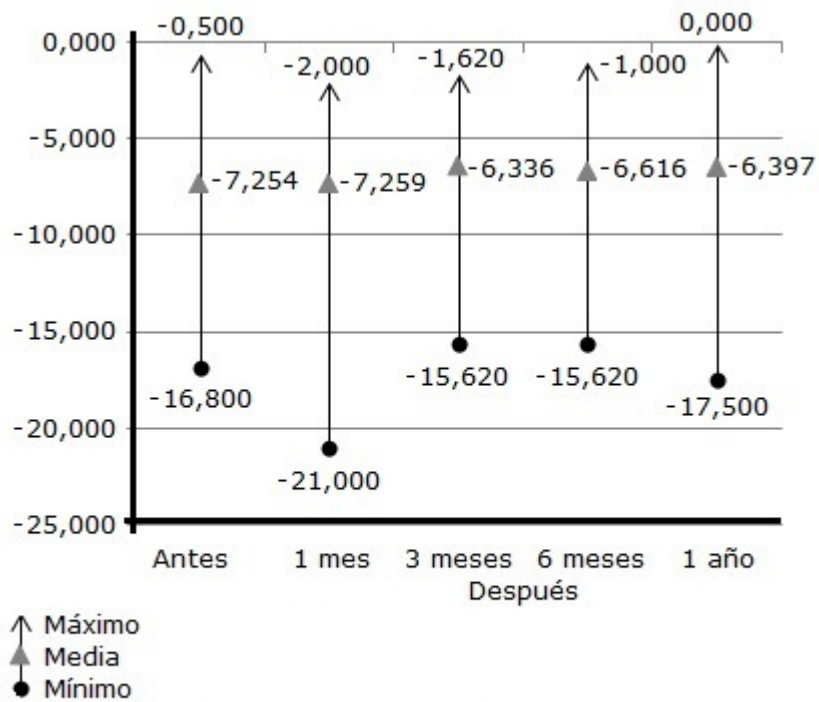
Entre las variables que se tomaron en consideración para evaluar el estado refractivo estuvo la mejor agudeza visual corregida. Esta tuvo un promedio de 0,65 ±0,25, que al mes se modificó a 0,62 ±0,28. A los 3 meses la MAVC comenzó a incrementarse a 0,66 ±0,25 y a 0,67 ±0,23 a los 6 meses. Estos resultados no fueron significativos estadísticamente hasta alcanzar el año 0,74 ±0,23 (p<0,05) y se incrementó 0,09 D respecto al preoperatorio (Fig. 1).



**Fig. 1.** Valor de la agudeza visual mejor corregida antes de la cirugía y después de esta.

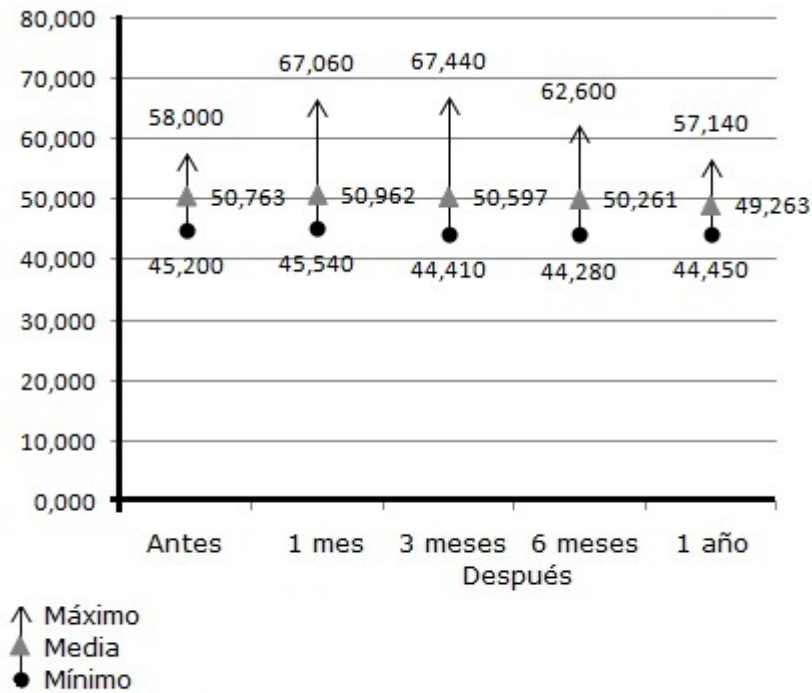
El equivalente esférico en el preoperatorio tuvo un valor de -7,25 ±4,48 D, al mes de -7,26 ±4,65 D. A partir de este momento muestra una disminución progresiva a -6,34 ±

4,19 D a los 3 meses, a los 6 meses a  $-6,62 \pm 3,94$  D y  $-6,39 \pm 4,20$  D al año. Este último resultado fue estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) y se redujo en 0,86 D con relación al preoperatorio (Fig. 2).



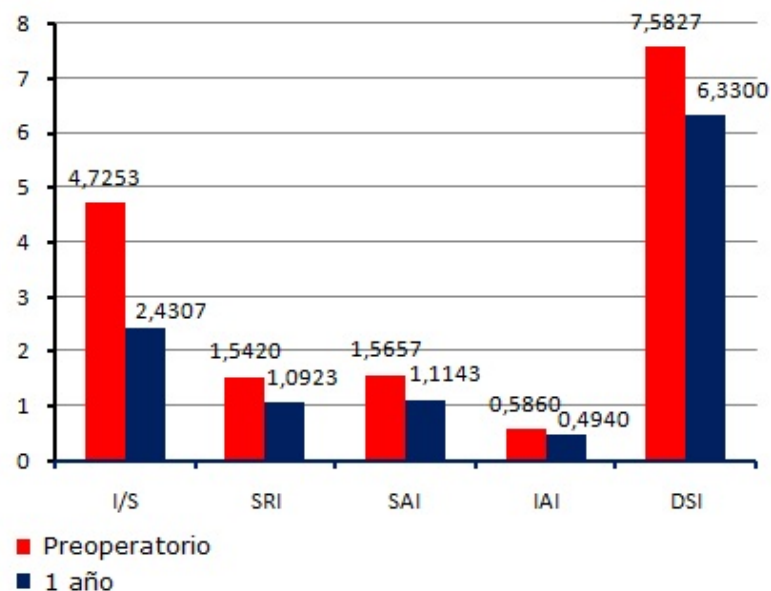
**Fig. 2.** Valor del equivalente esférico antes de la cirugía y después de esta.

Las queratometrías máximas topográficas mostraron valores promedios en el preoperatorio de  $50,76 \pm 3,81$  D, al mes se encontró un ligero aumento a  $50,96 \pm 4,79$  D no significativo. Después comenzó a disminuir progresivamente a  $50,59 \pm 4,89$  D a los 3 meses,  $50,26 \pm 4,11$  D a los 6 meses y  $49,26 \pm 3,31$  D al año. A partir de los 3 meses resultó estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) (Fig. 3).



**Fig. 3.** Valor de la queratometría máxima topográfica antes de la cirugía y después de esta.

Todos los análisis de los índices de diagnóstico del queratocono mostraron una disminución significativa ( $p < 0,05$ ) (Fig. 4). De las aberraciones ópticas se estudió el coma por ser la aberración de alto orden más frecuente en el queratocono. En el preoperatorio se encontró un valor promedio de error cuadrático medio (RMS) de  $0,59 \pm 0,43$  micras, que disminuyó progresivamente hasta  $0,45 \pm 0,32$  micras al año, resultado este estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ) (Fig. 5).



I/S: índice superior-inferior, SRI: índice de irregularidad de la superficie, SAI: índice de asimetría de la superficie, IAI: índice de astigmatismo irregular, DSI: índice sector diferente.

**Fig. 4.** Valor de algunos índices topográficos antes de la cirugía y después de esta.



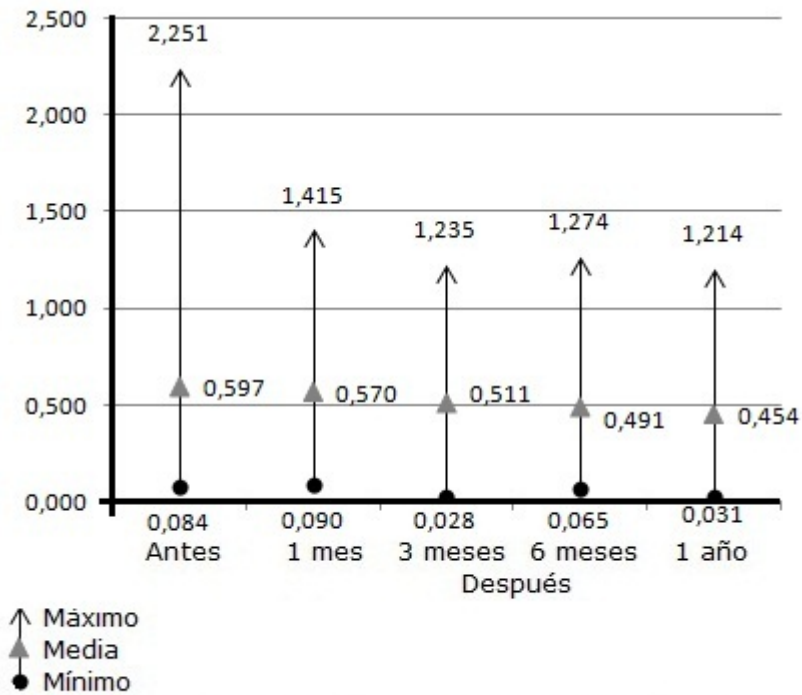


Fig. 5. Valor del coma antes de la cirugía y después de esta.

En el seguimiento de estos pacientes se encontró que la paquimetría central en el preoperatorio tuvo un promedio de  $494 \pm 39,75$  micras y al año alcanzó  $466 \pm 44,24$  micras. La paquimetría en la posición más delgada promedio en el preoperatorio fue de  $484 \pm 45,86$  micras y al año de  $450 \pm 51,12$  micras, resultados estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ) (Fig. 6).

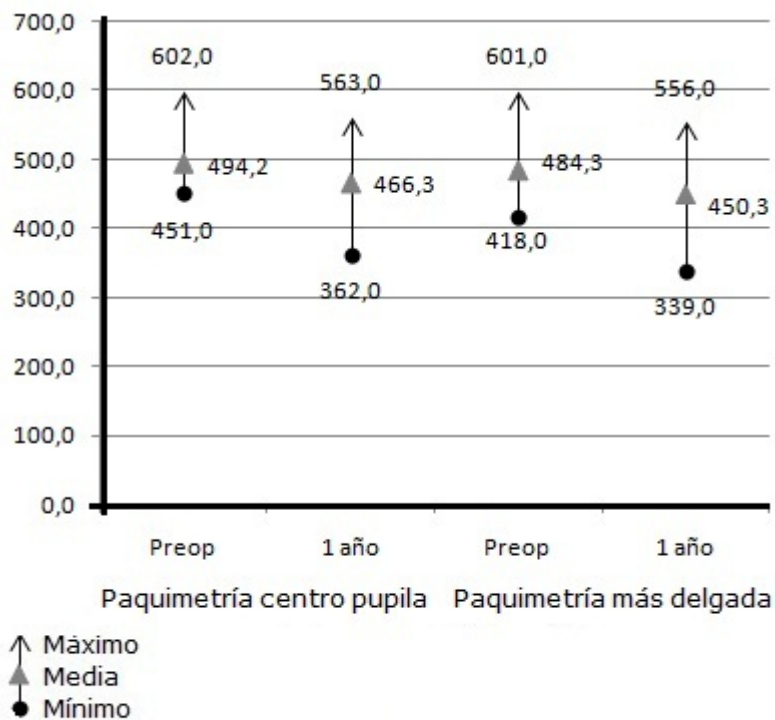


Fig. 6. Valor de las paquimetrías ópticas antes de la cirugía y después de esta.

## DISCUSIÓN

El *crosslinking* es el único proceder, descrito hasta el momento, dirigido al tratamiento de la patogenia del queratocono. Este permite detener o enlentecer su progresión y reducir la necesidad de la queratoplastia.<sup>6,11,12</sup>

En esta investigación la mejor agudeza visual corregida comenzó a incrementarse a partir del tercer mes de seguimiento y resultó significativa al año. Este resultado va a estar relacionado con la presencia de *haze* transitorio en 36,7 % de los pacientes en los primeros tres meses de seguimiento, después desapareció progresivamente con la terapia tópica de esteroides. Además se confirmó edema estromal en la microscopia confocal, en el primer mes del posoperatorio en el 76,7 % de los ojos tratados, lo que coincide con artículos revisados.<sup>13,17</sup>

El equivalente esférico mostró una evolución similar. Este comenzó a incrementarse al tercer mes y alcanzó resultados estadísticamente significativos al año. *Vinciguerra*,<sup>16</sup> reporta datos similares; sin embargo *Wittig-Silva*<sup>17</sup> y otros no encontraron diferencias significativas al año. El estudio inicial desarrollado en *Dresden*<sup>6</sup> encontró diferencias significativas desde los seis meses de seguimiento.

La queratometría máxima topográfica revela una disminución significativa a partir del tercer mes, que es paralela al incremento progresivo de la mejor agudeza visual corregida y a la reducción del equivalente esférico. *Raiskup-Wolf* y otros<sup>18</sup> realizaron un seguimiento por 6 años en un estudio de cohorte y también concluyeron que el incremento de la visión, después del *crosslinking*, es causado por la disminución en el astigmatismo y la curvatura corneal. *Wollensak* y *Seiler* en el año 2003 describen resultados similares.<sup>6</sup>

El mejoramiento significativo en los índices estudiados de diagnóstico del queratocono refleja el incremento que experimenta la superficie corneal en cuanto a simetría y regularidad. Esto incrementa variablemente las propiedades ópticas de la córnea.

*Maeda* y otros<sup>19</sup> en su búsqueda de diagnóstico de queratocono leve, enfatizaron que las aberraciones de alto orden (HOA) eran significativamente mayores en pacientes con queratocono que en los normales. También refieren que la principal HOA en el queratocono es el coma, como resultado de irregularidades en la superficie anterior de la córnea, y reportan su porcentaje superior al 80 % entre las aberraciones de alto orden.<sup>2</sup>

*Alió* y *Shabayek*<sup>20</sup> destacaron que el coma y las HOA en general pueden ser utilizados como buenos indicadores en la detección temprana y graduación del queratocono, y propusieron una modificación en la clasificación de Amsler-Krumeich al tomar en consideración el RMS del coma. También afirmaron que las aberraciones totales son difíciles o imposible de mensurar en un ojo con queratocono; sin embargo por cálculos matemáticos se pueden inferir a partir de la topografía corneal sin la influencia de aberraciones intraoculares, por lo que en esta investigación se utilizaron los valores del RMS del Magellan. Ellos reportaron una disminución a partir del sexto mes que se hace estadísticamente significativa en el duodécimo mes. En este estudio, desde el primer mes se registra una disminución del RMS del coma para una pupila de 5 mm, pero este se hace significativamente estadístico al año del seguimiento. Este resultado se considera está relacionado con la reducción de los índices de irregularidad y asimetría de la superficie corneal. *Agarwal* registra diferencias significativas desde los seis meses de seguimiento.<sup>15</sup>

*Vinciguerra* y otros<sup>16</sup> en su evaluación de los cambios aberrométricos en pacientes con queratocono tratados con *crosslinking*, encontró cambios significativos en el coma, con magnitudes similares a las de este estudio. Sin embargo, es interesante destacar que no



atribuyen la mejoría en las aberrometrías a cambios en la cara anterior de la córnea, refieren que los cambios se generan en la cara posterior.<sup>4</sup> Caporossi y otros<sup>13</sup> reportan también resultados similares.

En relación con la evaluación de la paquimetría, en el estudio mencionado anteriormente,<sup>13</sup> se plantea que la microscopia confocal muestra modificaciones de la estructura estromal inducidos por *crosslinking*, responsables de los cambios en este parámetro. Sin embargo, estas modificaciones no fueron estadísticamente significativas, esto difiere del resultado de esta investigación en la que los cambios paquimétricos al año fueron significativos, al igual que los encontrados por Vinciguerra y otros,<sup>16</sup> y McDonald<sup>21</sup>, reportados recientemente. Esta nueva y más compacta estructura lamelar después del *crosslinking* origina la disminución observada en la paquimetría de estos pacientes, y modifica secundariamente las propiedades ópticas y biomecánicas de la córnea, como se demuestra en estudios por Wollensak y Mazzotta.<sup>12,22</sup>

Los cambios biomecánicos y microestructurales inducidos por el *crosslinking*,<sup>11,22</sup> están unidos con los resultados clínicos y topográficos, estos pueden ser expresión de las modificaciones inducidas por el procedimiento y la regularización de la simetría corneal. Aunque el objetivo de este tratamiento no es mejorar la agudeza visual, los cambios descritos conllevan a su incremento, y por otra parte, las modificaciones en la estructura de colágeno de la córnea tratada incrementa su rigidez y estabilidad biomecánica, lo que favorece la detención de la progresión ectásica y retarda la necesidad de una queratoplastia. Plantea Wollensak que sus efectos se estabilizan aproximadamente un año posterior al tratamiento.<sup>6</sup>

Hasta el presente no se reportan estudios que planteen que el queratocono es curable. Sin embargo, el *crosslinking* ha demostrado detener su progresión en varias series de casos.<sup>6,11,18</sup> La seguridad de este procedimiento ha sido bien documentada.<sup>23</sup>

En conclusión el *crosslinking* del colágeno corneal es una alternativa no invasiva efectiva para detener la progresión del queratocono. Este procedimiento disminuye la curvatura corneal y la paquimetría, e incrementa la rigidez corneal y mejora las propiedades biomecánicas y ópticas de la córnea.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torres RM, Merayo-Llodes J, Jaramillo MA, Galvis V. Biomecánica de la córnea. Arch Soc Esp Ophthalmol. 2005;80(4):215-23.
2. Mora Valencia M, Bonilla Estévez C, Vargas Garzón O, Giraldo Valencia OL. Queratocono: una revisión y posible situación epidemiológica en Colombia. Ciencias Biomédicas. 2007;5(8):101-212.
3. Oxlund H, Simonsen AH. Biochemical studies of normal and keratoconus corneas. Acta Ophthalmol. 1985;63(6):6669.
4. Kenney MC. Causes of keratoconus. En: Boxer Wachler BS, editor. Manejo moderno del Queratocono. Nueva Delhi: Jaypee-Highlight Medical Publisher; 2009. p. 5-10.
5. Jareño Ochoa M, Escalona Leyva E, López Hernández S, Castillo Pérez A, Pérez Parra Z, Márquez Villalón S. Comportamiento de los trasplantes de cornea. Rev cubana Ophthalmol. 2009;22 Suppl 2:47-51.

6. Wollensak GE, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5): 620-7.
7. Wollensak GE, Spoerl E, Reber F, Pillunat L, Funk R. Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro. *Ophthalmic Res.* 2003;35(6):324-8.
8. Wollensak GE, Wilsch M, Spoerl E, Seiler T. Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA. *Cornea.* 2004;23(5):503-7.
9. Wollensak GE, Aurich H, Pham DT, Wirbelauer C. Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(3):516-21.
10. Wollensak G, Aurich H, Wirbelauer C, Sel S. Significance of the riboflavin film in corneal collagen crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2010;36(1):114-20.
11. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C, Traversi C, Caporossi T. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(5):83745.
12. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Caporossi O, Bovone C, Sparano MC, et al. Corneal healing after riboflavin ultraviolet-A collagen cross-linking determined by confocal laser scanning microscopy in vivo: early and late modifications. *Am J Ophthalmol.* 2008;146(4):52733.
13. 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):58593.
14. Coskunseven E, Jankov MR, Hafezi F. Contralateral eye study of corneal collagen cross-linking with riboflavin and UVA irradiation in patients with keratoconus. *J Refract Surg.* 2009;25(4):371-6.
15. Agrawal VB. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light for keratoconus: Results in Indian eyes. *Indian J Ophthalmol.* 2009;57(2):1114.
16. Vinciguerra P, Albè E, Trazza S, Rosetta P, Vinciguerra R, Seiler T, et al. Refractive, Topographic, Tomographic, and Aberrometric Analysis of Keratoconic Eyes Undergoing Corneal Cross-Linking. *Ophthalmology.* 2009;116(3):36978.
17. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR, et al. A randomized controlled trial of corneal crosslinking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg.* 2008;24(7):S720-25.
18. Raiskup-Wolf F, Hoyer A, Spoerl E, Pillunat LE. Collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: Long-term results. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(5):796801.
19. Maeda N, Fujikado T, Kuroda T, Miháhi T, Hirohara Y, Nishida Y, et al. Wave front aberrations measured with Hartmann-Shack sensor in patients with keratoconus. *Ophthalmology.* 2002;109(11):1996-2003.
20. Alio JL, Shabayek MH. Corneal Higher Order Aberrations: A Method to Grade Keratoconus. *J Refract Surg.* 2006;22(6):539-45.

21. McDonald MB. Estudio multicéntrico produce datos prometedores sobre cross-linking corneal para córneas ectáticas. Corneal external disease. Ocular Surgery News Latin America Edition. 2010 octubre 1.
22. Wollensak G, Redl B. Gel eletrophoretic analysis of corneal collagen after photodynamic cross-linking treatment. Cornea. 2008;27(3):3536.
23. Spoerl E, Mrochen M, Sliney D, Trokel S, Seiler T. Safety of UVA-riboflavin cross-linking of the cornea. Cornea. 2007;26(4):3859.

Recibido: 25 de enero de 2012.

Aprobado: 9 de febrero de 2012.

Dra. *Madelyn Jareño Ochoa*. Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer". Ave. 76 No. 3104 entre 31 y 41, Marianao. La Habana, Cuba. Correo electrónico: [madelynjo@infomed.sld.cu](mailto:madelynjo@infomed.sld.cu)