



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Correlación entre la profundidad de la línea de demarcación estromal y distancia de línea de demarcación a endotelio con el riesgo de progresión posterior al entrecruzamiento de las fibras de colágeno – sin epitelio (Crosslinking Epi-Off) en pacientes con queratocono.

TESIS

Que para obtener el título de CIRUJANO OFTALMÓLOGO

presenta:

Dra. Myrna Leticia Luévano González

ASESOR:

Dr. Alejandro Babayán Sosa

Médico Adscrito al departamento de Córnea y Cirugía Refractiva

CD.MX, 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMEINTOS

A mi familia por darme todas las herramientas, el apoyo incondicional y el amor para alcanzar todos mis sueños. Por ser siempre mis consejeros y mis más grandes maestros de vida. Este, como todos mis logros, es tan suyo como mío.

A mi maestro y asesor Dr. Babayán, por todo el apoyo, consejos, entusiasmo y tiempo invertido; por ser un gran ejemplo a seguir.

A mi novio, por ser mi pilar y compañero de vida en este camino, por enseñarme a exigirme cada día más de mí y siempre confiar en mí.

A mis amigos, por acompañarme en este viaje y por llenarlo de color y risas, por hacer los días pesados menos difíciles, ya que pocos saben el verdadero valor de la amistad.

A mis maestros y compañeros por aportar su granito de arena para mi formación y crecimiento personal y profesional.

Un agradecimiento particular a DCs. Alin Somilleda por su tiempo, apoyo y orientación a lo largo de todo mi proyecto de investigación.

Por último, a Dios, por brindarme la oportunidad de vivir cada momento de mi formación por ser mi guía y fortaleza en todo momento.

Índice

MARCO TEÓRICO.....	6
Definición de queratocono	6
Epidemiología.....	6
Fisiopatología.....	7
Manifestaciones clínicas	8
Diagnóstico.....	9
Progresión	11
Tratamiento	13
<i>Lentes de contacto</i>	13
<i>Procedimientos ablativos (PRK, PTK, LASIK)</i>	15
<i>Segmentos de anillo intracorneales</i>	15
<i>Crosslinking (CXL)</i>	16
Línea de demarcación estromal (LDE)	20
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	22
Planteamiento del Problema.....	22
Pregunta de investigación.....	23
Justificación	23
Hipótesis	23
Objetivos generales y específicos	23
Selección y cálculo de muestra.....	24
Población de estudio:.....	24
Criterios de inclusión:.....	24
Criterios de exclusión:.....	25
Criterios de eliminación:	25
Material y métodos.....	25
Análisis estadístico.....	28
RECURSOS FINANCIEROS.....	28
RESULTADOS.....	28
Línea de demarcación estromal.....	29

Análisis de correlación en seguimiento a 6 meses	31
Análisis de riesgo de progresión en 6 meses	34
DISCUSIÓN.....	37
CONCLUSIONES.....	42
APENDICE	42
Aspectos éticos.....	42
Bioseguridad	43
Cronograma.....	43
Consentimientos informados	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

PRESENTACIÓN

Investigador principal:

Dra. Myrna Leticia Luévano González

Residente de tercer año de oftalmología en Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz (FHNSL)

Asesor principal:

Dr. Alejandro Babayán Sosa

Médico cirujano oftalmólogo, especialista en Córnea y Cirugía refractiva

Médico Adscrito al departamento de Córnea y Cirugía Refractiva FHNSL

Periodo de realización

Marzo de 2019 a Diciembre de 2020

Correspondencia

Departamento de Córnea y cirugía refractiva.

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

Ezequiel Montes 135 Colonia Tabacalera, Cuauhtémoc, Ciudad de México

MARCO TEÓRICO

Definición de queratocono

El queratocono es la enfermedad ectásica más común de la córnea y fue descrita y nombrada por primera vez por Nottingham en 1854. La enfermedad es bilateral aunque asimétrica, caracterizada por un adelgazamiento progresivo que genera aumento de curvatura, astigmatismo irregular y baja visual. La protuberancia corneal adopta una forma cónica generada por degeneración del estroma, lo que conduce a un debilitamiento mecánico de la estructura corneal.¹

Se caracterizó anteriormente como una enfermedad no inflamatoria, sin embargo, estudios recientes han indicado que puede haber un componente inflamatorio. La presentación inicial ocurre típicamente durante la adolescencia seguida de 10 a 20 años de progresión antes de que se alcance una fase estable en la tercera o cuarta década de la vida. En general, la progresión es muy heterogénea pero, en última instancia, entre el 15 y el 20% de los pacientes necesitarán un trasplante de córnea.²

Epidemiología

Se considera una enfermedad rara, de baja incidencia en la población mundial, se estima en 2 casos/100 000 habitantes al año y una prevalencia de 54 casos / 100000 habitantes. Como resultado del desarrollo y de la expansión de los topógrafos corneales y los métodos de inteligencia artificial acoplados a ellos que permiten el diagnóstico en etapas subclínicas, la mayoría de los oftalmólogos consideran que la incidencia es mucho mayor y variable.^{3,4}

El componente geográfico también puede afectar la distribución por género. La mayoría de los estudios clínicos, de todo el mundo, han informado un predominio masculino en sus poblaciones. Pearson y col. informaron una relación hombre /

mujer de 3,34 en caucásicos y 1,63 en asiáticos en 382 pacientes con queratocono de una población de captura de 900.000 en el Reino Unido. ⁵ El estudio Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK), con sede en EE.UU., informó una relación H:M de 1,33 en su estudio multicéntrico de 1209 pacientes. Sin embargo, algunos estudios principalmente de Oriente Medio y Asia han informado el predominio femenino. Claramente, el sesgo de género puede variar según la ubicación geográfica. ⁶

Fisiopatología

Una de las primeras teorías más aceptadas para la aparición del queratocono fue un defecto en la capa de Bowman de la córnea que servía como agresión primaria, lo que resultaba en la liberación de enzimas proteolíticas por las células epiteliales que conducía a la degradación del colágeno estromal y eventualmente al debilitamiento de la córnea. El origen de la lesión primario fue y sigue siendo desconocido, lo que hace que esta teoría sea difícil de probar. Sin embargo, la participación de las células epiteliales en el proceso de la enfermedad está respaldada por anomalías estructurales observadas por microscopía óptica. ⁷

Varios estudios han demostrado que el adelgazamiento del estroma que se produce en la córnea está relacionado con la pérdida de tejido estromal. Sin embargo, los mecanismos que se atribuyen a la pérdida estructural de la córnea y al adelgazamiento de la córnea aún son oscuros. ⁸

Los análisis de lágrimas y tejidos corneales de pacientes con queratocono han identificado la expresión diferencial de varias proteínas en comparación con controles sanos. Estos estudios han destacado la participación de la cicatrización y la apoptosis en el proceso de la enfermedad. Sin embargo, no está claro si las vías se modifican como fenómeno primario o secundario. La evaluación del líquido lagrimal ha mostrado >1500 proteínas presentes en las lágrimas. Los estudios proteómicos de lágrimas de pacientes con queratocono han establecido la

presencia de numerosos marcadores inflamatorios elevados, incluidos TNF- α , interleucina-6 (IL6), interleucina-17 (IL17) y molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), implicando procesos inflamatorios en la patogenia.⁹

La degradación y adelgazamiento del estroma es uno de los aspectos más importantes. Múltiples estudios relacionan el adelgazamiento con niveles elevados de enzimas proteolíticas y niveles reducidos de sus inhibidores. Varios estudios sugieren que puede haber un desequilibrio entre las citocinas pro inflamatorias y antiinflamatorias que conducen a funciones epiteliales y estromales alteradas.¹⁰

Los estudios proteómicos de las capas epiteliales y estromales han demostrado que la remodelación estructural y el estrés metabólico ocurren en ambas capas. Además de la evidencia de la proteómica lagrimal, los estudios de tejidos han resaltado anomalías bioquímicas, con informes de niveles disminuidos, aumentados o incluso normales de proteoglicanos. Estos estudios indican una posible alteración de los mecanismos moleculares que regulan la homeostasis de la matriz extracelular. Esto podría iniciarse por un aumento de las proteasas o una disminución de los inhibidores de proteinasas como la α 1-antiproteasa y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP).^{11, 12}

Manifestaciones clínicas

Los síntomas y signos del desarrollo de queratocono son muy variables, aunque su prevalencia aumenta con la progresión de la enfermedad. El primer síntoma observado por los pacientes es una agudeza visual reducida en el sentido de que los objetos se vuelven borrosos y distorsionados en una dirección, lo que resulta en un cambio frecuente de refracción. El deslumbramiento a menudo se observa en etapas relativamente tempranas. Además, la fotofobia y la diplopía monocular son síntomas cardinales.^{13, 14}

El examen con lámpara de hendidura puede revelar varios signos característicos como el adelgazamiento del estroma en el vértice del cono; signo de Munson, una

conformación en forma de V del párpado inferior producida por la córnea ectásica en la mirada hacia abajo; cicatrices estromales paracentrales; anillo de Fleischer, depósitos de hierro que rodean parcial o completamente la base del cono; estrías de Vogt, líneas verticales finas en el estroma profundo y la membrana de Descemet que son paralelas al eje del cono, y se rompen en la membrana de Descemet con penetración estromal del humor acuoso a través de estas roturas, una condición grave conocida como hidrops corneal. Es muy importante señalar que la ausencia de signos de queratocono en la lámpara de hendidura no excluye la ausencia de la enfermedad.^{15, 16}

Diagnóstico

Es relativamente fácil diagnosticar el queratocono en etapas avanzadas, pero difícil en la fase inicial, donde la córnea parece relativamente sana. La mayoría de los oftalmólogos están de acuerdo en que se debe sospechar queratocono en pacientes con grados altos de astigmatismo, astigmatismo con eje oblicuo, cuando ocurre progresión en astigmatismo y / o refracción esférica, curvatura corneal pronunciada, movimiento en tijera en la retinoscopía y falta de agudeza visual 20/20 en un ojo no ambliope con refracción óptima también debería despertar sospechas.^{17, 18}

Hasta la fecha, existen varios métodos para detectar queratocono en etapas tempranas. En 1938, Amsler utilizó el sencillo disco de plácido fotográfico para mostrar los cambios topográficos de la córnea. Más recientemente, se dispone de un análisis tomográfico avanzado de la córnea que constituye una recreación tridimensional del segmento anterior que incluye: superficies de la córnea anterior y posterior, análisis del espesor corneal, iris y cristalino. Por el contrario, la topografía corneal se limita a medir solo la superficie corneal anterior.¹⁹

El Consenso Global sobre Queratocono y Enfermedades Ectásicas 2015, en el que participaron 45 expertos clínicos en queratocono de todo el mundo, coincidió

en que se requieren una elevación posterior anormal, una distribución anormal del grosor de la córnea y un adelgazamiento clínico de la córnea para diagnosticar el queratocono.^{20, 21}

Se han propuesto varios sistemas de clasificación a lo largo de los años. La clasificación histórica de Amsler-Krumeich divide el queratocono en 4 grados basados en la refracción de lentes aéreas, queratometría media, examen con lámpara de hendidura para cicatrices corneales y espesor corneal central (Tabla 1)²²

Tabla 1. Sistema de clasificación de Amsler-Krumeich

Grado	Queratometría promedio	Paquimetría central	Refracción	Biomicroscopía
1	<48 D		Miopía o astigmatismo inducido <5 D	Encorvamiento excéntrico
2	<53 D	>400 um	Miopía o astigmatismo inducido 5-8 D	Sin cicatrices
3	>53 D	300-400 um	Miopía o astigmatismo inducido 8-10 D	Sin cicatrices
4	>55 D	<200 um	No medible	Cicatriz corneal central

Fuente: Amsler 1946

Un argumento importante en contra de esta clasificación es su falta de especificidad en las primeras etapas, así como la falta de inclusión de la curvatura posterior. El gran estudio CLEK con sede en EE.UU. propuso el Keratoconus Severity Score (KSS) que se basa en signos de lámpara de hendidura, patrón topográfico, cicatrización corneal, potencia corneal promedio y error cuadrático medio de la raíz del frente de onda de la superficie corneal de orden superior.²³

El índice de gravedad más reciente, el sistema de clasificación ABCD, está conectado a las mediciones tomográficas de Pentacam. A diferencia de los sistemas de clasificación propuestos anteriormente, el ABCD incorpora datos de la

curvatura corneal posterior, así como el análisis del punto más delgado de la córnea en contraposición al grosor de la córnea central (Tabla 2) ²⁴

Tabla 2. Sistema de clasificación ABCD

	A RCA a los 3.00 mm	B RCP a los 3.00 mm	C Paquimetría más delgada	D Agudeza visual mejor corregida	E Cicatrices
0	>7.25 mm (<46.5 D)	>5.90 mm	>490 um	20/20 (1.0)	-
1	>7.05 mm (<48.0 D)	>5.70 mm	>450 um	<20/20 (<1.0)	-,+,++
2	>6.35 mm (<53 D)	>5.15 mm	>400 um	<20/40 (<0.5)	-,+,++
3	>6.15 mm (<55 D)	>4.95 mm	>300 um	<20/100 (<0.2)	-,+,++
4	>6.15 mm (>55D)	>4.95 mm	>300 um	<20/400 (<0.05)	-,+,++

Progresión

En el pasado, la progresión de queratocono se consideraba inevitable y los pacientes no tenían más que esperar y ver el nivel de progresión y la disminución asociada en la agudeza visual.

Según el Consenso Global sobre Queratocono y Enfermedades ectásicas (2015), no existe una definición coherente o clara de la progresión de la ectasia. Sin embargo, ellos definieron la progresión por un cambio constante en al menos 2 de los siguientes parámetros: encorvamiento de la superficie corneal anterior o posterior y adelgazamiento o cambios en la tasa de cambio paquimétrico. ^{25, 26}

La Kmax (curvatura anterior máxima) se usa comúnmente para detectar la progresión, pero hay una gran cantidad de evidencia para destacar su escasa idoneidad para este propósito. Solo representa un pequeña área de la curvatura anterior y no reconoce la contribución de la córnea posterior y que la progresión puede ocurrir sin cambios o incluso una reducción en Kmax.^{27, 28}

Determinar si el queratocono progresará es fundamental problema porque debería influir en el modo de acción y tratamiento en cada caso.

A pesar de esto, algunos factores parecen estar correlacionados con progresión como la edad temprana en el momento del diagnóstico y el desarrollo son factores de riesgo para la progresión.

El uso de sistemas topográficos es común en el estudio de progresión del queratocono. Un estudio sugiere un aumento anual en el K máximo mayor que 1.0 D o 1.5 D es indicativo de progresión del queratocono. Índices topográficos específicos, como el índice de superficie varianza o el índice de asimetría de altura, se han encontrado para predecir la progresión del queratocono con aceptable sensibilidad y especificidad.²⁹

El índice I-S es válido para evaluar si un caso de queratocono está progresando, con una razón de posibilidades asociada. A partir de los datos de elevación corneal, la esfera anterior de mejor ajuste parece ser un buen índice para predecir la progresión del queratocono; los cambios de elevación superiores a 0,04 mm predicen progresión del queratocono con una precisión del 81,4%.³⁰

En cuanto a la paquimetría, se ha demostrado que valores paquimétricos inferiores a 350 um están asociados con un mayor riesgo de progresión del queratocono (3,32 más riesgo). Además, una disminución anual del grosor corneal central del 2% representa un avance de la patología. Otros parámetros tales como el índice de regularidad, equivalente esférico y el astigmatismo irregular también parece ser útil para predecir la progresión del queratocono.³¹

Piñeiro et al. Evaluaron cambios refractivos, queratométricos, paquimétricos y cambios aberrométricos en el queratocono no tratado durante un seguimiento de 3 años y sugirieron que el cambio en el astigmatismo corneal calculado por análisis

de vectores podría ser uno de los factores más importantes para predecir la progresión del queratocono.³²

En múltiples estudios la progresión del queratocono se define con un incremento de 1D o más en la Kmax, incremento de 1D en Kmin, incremento de 0.75 D en Kmean, incremento de 1D o más en el cilindro manifiesto, o un incremento de 0.5D o más de equivalente esférico, reducción del grosor corneal central >2%, reducción de 1 o más línea de la agudeza visual o capacidad visual en 6 meses^{33, 34}

En resumen, muchos factores pueden predecir la progresión del queratocono pero la mayoría no ha sido validada. Hay que mejorar muchos aspectos, como el uso de muestras más grandes de casos de queratocono que no han tenido ninguna intervención. Es especialmente importante crear algoritmos que combinan muchos factores para permitir la predicción de la progresión de la enfermedad.³⁵

Tratamiento

Los principales enfoques a las opciones de tratamiento de queratocono actuales incluyen restauración de la visión y / o corrección o restauración de la integridad tectónica de la córnea.

La opción de tratamiento adecuada se basa en la gravedad de la enfermedad y las demandas visuales del paciente. La rehabilitación de la función visual es la indicación más importante para el tratamiento. Sin embargo, el concepto de detener o ralentizar el progresión de la enfermedad al fortalecer la córnea a través de varios procedimientos médicos / quirúrgicos han ganado atención en los últimos años.^{36, 37}

Lentes de contacto

Los lentes de contacto juegan un papel vital en el manejo del queratocono debido a su rendimiento óptico superior en comparación con los lentes aéreos. Hay una

multitud de lentes disponibles para el manejo de ojos con queratocono, y la selección de lentes adecuada puede evitar o retrasar la necesidad de queratoplastia. El tipo de lente de contacto que se usa a menudo depende de la gravedad del queratocono, la demanda visual y la tolerancia a él por parte del paciente.³⁸

Las opciones incluyen lentes blandos, lentes corneales rígidos gas permeables, lentes corneales de gran diámetro, lentes piggyback, lentes híbridos, lentes miniesclerales y lentes esclerales. Sin embargo, la falta de ensayos clínicos controlados aleatorios y ausencia de grupo control en la mayoría de los estudios publicados resultó en un nivel más bajo de evidencia en la literatura para los nuevos diseños y materiales de lente de contacto.

En las primeras etapas de la enfermedad, los lentes de contacto tóricos blandos pueden proporcionar visión adecuada. A medida que avanza la enfermedad o en presencia de astigmatismo irregular, los lentes corneales rígidos gas permeables proporcionan una mejor agudeza visual de alto y bajo contraste y son los más prescritos en queratocono. A medida que aumenta la gravedad del queratocono, la adaptación de lente de contacto se vuelve más compleja y puede ser requerido diseños complejos y especiales para adaptarse a la forma corneal alterada.³⁹

En caso de falla al lente corneal rígido gas permeable debido a severidad de la enfermedad o intolerancia, otras opciones como los lentes piggyback (lente rígido gas permeable corneal colocada sobre una lente blanda), lentes híbridos (lentes con una porción gas permeable central y un faldón suave en la periferia), lentes esclerales, o lentes miniesclerales están disponibles.

La popularidad de lentes esclerales para la corrección de córneas irregulares ha aumentado en los últimos años con la llegada de mejores materiales y diseños. El ajuste de estas lentes es independiente de la forma corneal ya que la zona de apoyo está en la esclera, y por lo tanto las lentes se pueden colocar incluso en ojos con los grados más severos de queratocono.⁴⁰

Procedimientos ablativos (PRK, PTK, LASIK)

La literatura sobre procedimientos ablativos en queratocono es limitada, y los resultados son contradictorios ya que la sospecha de queratocono o su forma frustra son considerada la principal causa de ectasia iatrogénica posterior a cirugía refractiva. Aunque el papel de PRK y LASIK se limita a corregir el error refractivo miópico compuesto asociado con queratocono, se ha demostrado que el PTK trata las cicatrices subepiteliales y así mejorar la tolerancia a lente de contacto. Aunque el éxito de procedimientos ablativos se informa solo en queratocono estable, la combinación de procedimientos ablativos con procedimientos como CXL que estabiliza queratocono tiene un papel en el manejo la enfermedad, ya que el CXL estabiliza o detiene la progresión del queratocono, mientras que los procedimientos ablativos ayudan a reducir el error refractivo mejorando así la agudeza visual.⁴¹

Además, el uso de guías como la topografía en la ablación de los tejidos mejora la función visual de los pacientes al reducir las aberraciones corneales. Sin embargo, faltan estudios con mayor duración de seguimiento en estos procedimientos combinados.⁴²

Segmentos de anillo intracorneales

Los segmentos intracorneales que se introdujeron inicialmente para corregir la baja miopía, fue reportado por primera vez en queratocono por Colin et al. En condiciones normales de ojos miopes, los segmentos funcionan acortando la longitud del arco de la superficie corneal anterior y por lo tanto aplanan la córnea central. Sin embargo, se ha demostrado que el efecto biomecánico de los segmentos es mayor en córneas más delgadas como las de queratocono. El grosor y el número de segmentos se pueden seleccionar en función de la cantidad de error refractivo, ubicación y forma del cono y astigmatismo asimétrico inducido por el cono. El mecanismo de acción en personas con queratocono es remodelar la córnea levantando el área ectásica y aplanando el cono. Esto da como resultado una disminución del astigmatismo asimétrico y normalización del

contorno corneal mejorando así la agudeza visual y sobre todo, la tolerancia al lente de contacto.⁴³

Hay diferentes tipos de segmentos de anillo disponibles como Intacs, Intacs SK, Keraring y Ferrara; sin embargo, Intacs es el único segmento intracorneal aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos. Cada uno de ellos difiere en su forma transversal, diámetro, longitud de arco y espesor. Las diferentes formas pueden tener un impacto en la calidad de visión, ya que los segmentos de anillo sin ángulos agudos pueden causar la menor dispersión de la luz, lo que resulta en menos deslumbramiento y halos en comparación con formas triangulares o hexagonales. Del mismo modo, el segmento que se implanta más cerca del eje visual puede resultar en más molestias visuales particularmente en iluminación tenue, ya que interfiere con la pupila.⁴⁴

Crosslinking (CXL)

Es solo con la llegada del Crosslinking (CXL) que podemos esperar ralentizar, detener o incluso en un grado limitado revertir el queratocono. Los procesos de CXL ocurren fisiológicamente con la edad a través de vías enzimáticas naturales como la transglutaminasa y la lisil oxidasa. El CXL fotoquímico con riboflavina (vitamina B2) / ultravioleta A (UVA) (370 nm) fue desarrollado en la Universidad de Dresden por Spoerl y Seiler; ellos postularon que el procedimiento induce un entrecruzamiento físico del colágeno por la riboflavina que absorbe los rayos UVA y actúa como un fotosensibilizador para producir radicales libres de oxígeno que activan la vía natural de la lisil oxidasa. Al absorber los rayos UVA, la riboflavina también previene el daño a las estructuras oculares más profundas, como el endotelio, el cristalino y la retina.⁴⁵

Los estudios de laboratorio ex vivo han informado cambios en las propiedades físico-químicas del estroma después del CXL. Las mediciones de tensión-deformación del tejido del estroma corneal aumentan significativamente, tanto inmediatamente como varios meses después del procedimiento. Se ha demostrado que estos cambios ocurren principalmente en los 200 um anteriores

del estroma, donde tiene lugar la mayor parte de la absorción de UVA; así como una mayor resistencia del tejido estromal a la digestión enzimática después de CXL, con una respuesta a la dosis en relación con la intensidad de los rayos UVA. Antes de realizar el CXL, es necesario obtener pruebas documentadas de la progresión de la enfermedad. Para reducir el riesgo de daño endotelial, se debe asegurar preoperatoriamente que el grosor de la córnea central sea mayor de 400 um.⁴⁶

Protocolo estándar de Dresden / Epi – OFF

La técnica se realiza típicamente bajo anestesia tópica. En la técnica estándar de eliminación del epitelio (Epi-OFF), los 8-9 mm centrales del epitelio corneal se desbridan para permitir una adecuada absorción de riboflavina en el estroma. Después se aplica riboflavina al 0.1%, suspendida en una solución de dextrano al 20%, cada 3-5 minutos durante al menos 20 minutos para permitir una captación suficiente del estroma antes de la exposición a los rayos UVA. A continuación, se irradian los 8-9 mm centrales de la córnea con UVA, a 3 mW/cm² durante 30 min resultando en una energía total de 5.4 J/cm². Durante este tiempo, se vuelven a aplicar gotas de riboflavina a la superficie estromal cada 3-5 min durante el período de irradiación de 30 min. Después del tratamiento, se prescriben antibióticos y corticosteroides tópicos hasta la reepitelización corneal. Se pueden utilizar analgésicos sistémicos y lentes de contacto blandas de vendaje para el tratamiento del dolor. Se produce un aumento de la densidad de la matriz extracelular a una profundidad de 300 a 350 um; esto forma la "línea de demarcación" que se puede ver en el examen con lámpara de hendidura.⁴⁷

Protocolo Epi – On

La riboflavina es una molécula hidrófila que no puede atravesar fácilmente las uniones estrechas de la barrera epitelial intacta. Spoerl confirmó la necesidad de

un desbridamiento epitelial central completo para permitir una captación estromal suficiente de riboflavina y no informó cambios en las propiedades biomecánicas del tejido corneal donde se realizó el CXL con el epitelio intacto.

A pesar de estos hallazgos, algunos médicos han optado por realizar CXL con el epitelio intacto en un intento por reducir las molestias posoperatorias y ayudar a la recuperación visual. Se ha recomendado el uso de aplicaciones repetidas de tetracaína al 1% para tratar de debilitar las uniones epiteliales estrechas. En los últimos años, se han desarrollado nuevas formulaciones de riboflavina para facilitar la absorción transepitelial. Estudios de laboratorio con preparaciones de riboflavina en las que se ha agregado trometamol y ácido etilendiaminotetraacético de sodio (EDTA) han demostrado que facilitan la absorción estromal. De manera similar, se ha demostrado que las preparaciones sin dextran pero con cloruro de sodio al 0.44% y cloruro de benzalconio al 0.02% y al 0.04% facilitan la absorción estromal transepitelial de riboflavina.^{48, 49}

Epi-on CXL es especialmente atractivo para su uso en la población pediátrica, ya que estos pacientes son más sensibles a los posibles efectos del desbridamiento epitelial como dolor posoperatorio, deterioro visual temporal y aumento en el riesgo de infección. Como en la población adulta, no hay ensayos prospectivos a gran escala que evalúen Epi-on CXL en niños. Los resultados de los estudios existentes son contradictorios. Un estudio publicado recientemente con seguimiento de 1 año de 22 ojos de niños tratados con Epi-on CXL mostró una significativa mejora de los parámetros de agudeza visual y valores queratométricos. Una comparación retrospectiva de Epi-On con Epi-Off CXL en 39 pacientes pediátricos no mostró diferencias significativas entre los grupos en cualquiera de los parámetros clínicos evaluados (agudeza visual y parámetros topográficos).⁵⁰

Protocolo acelerado

Los protocolos de tratamiento actuales utilizan energías UVA de 3 mW/cm² y requieren 30 min de exposición a UVA para lograr el efecto clínico deseado. Se ha

teorizado que al aumentar la fluencia de UVA y al mismo tiempo reducir el tiempo de exposición (la ley de reciprocidad de Bunsen-Roscoe), se puede administrar la misma dosis de UVA por debajo del umbral citotóxico endotelial corneal, manteniendo así la eficacia y seguridad, pero con un tiempo de tratamiento reducido. Esto puede permitir una mayor comodidad y conveniencia para el paciente y reducir el tiempo de exposición a los queratocitos. Esto último tal vez puede resultar en menos daño de queratocitos y apoptosis. Los estudios preclínicos ex vivo han sido alentadores, con cambios biomecánicos similares, medidos por microscopía de barrido, entre la exposición estándar de UVA de 3mW/cm² durante 30 min en comparación con fluencias más altas con tiempos de exposición más cortos, aunque con una disminución repentina de la eficacia con luz ultravioleta de muy alta intensidad superior a 45mW/cm².⁵¹

Esta disminución de la eficacia con fluencias más altas no se comprende, pero podría estar relacionada con el consumo y la disponibilidad de oxígeno, que se ha demostrado que limita el proceso de entrecruzamiento fotoquímico. Los estudios clínicos en la actualidad son pocos. Cinar et al., En un estudio de 23 ojos, demostraron que el CXL acelerado produjo una reducción significativa en los valores de queratometría topográfica y una mejora en la agudeza lejana corregida con un seguimiento limitado de 6 meses.¹¹⁴ De manera similar, Kanellopoulos en un estudio prospectivo aleatorizado con una potencia UVA de 7 mW/ cm² durante 15 min ha demostrado resultados clínicos similares a la técnica estándar en términos de estabilización de la ectasia sin ningún efecto adverso asociado. Otros estudios que utilizan fluencias más altas y tiempos de exposición más cortos están en marcha.⁵²

Línea de demarcación estromal (LDE)

Estudios han demostrado que efectividad del CXL estándar se limita a las 300 micras anteriores de la córnea; demostrada por la profundidad de la apoptosis de queratocitos con presencia de edema lacunar en la histología y la línea de demarcación estromal demostrada en la clínica mediante su visualización en la lámpara de hendidura.

Se ha definido la línea de demarcación estromal como una línea hiperrefléctica visible en el estroma corneal, mediante estudios de tomografía de coherencia óptica de segmento anterior (AS-OCT) un mes después de CXL, e indica la transición entre la zona del estroma corneal anterior tratado y el estroma corneal posterior no tratado. La profundidad de la LDE puede variar en diferentes modalidades de irradiancia; cuanto menor sea el tiempo de exposición, más superficial la línea de demarcación.⁵³

Se han realizados varios estudios con diferentes tipos de protocolos de CXL y se han obtenido resultados heterogéneos como se muestra en la Tabla 3

Tabla 3. Profundidad de línea de demarcación estromal (LDE) en diferentes protocolos de tratamiento

Estudio	Pacientes (N)	Protocolo de CXL	Profundidad de LDE	Modalidad para detección	Tiempo de detección
Seiler and Hafezi	16	Convencional	300 um	Microscopia confocal	2 semanas
Doors et al	28	Convencional	313 um	AS – OCT	1 mes
Yam et al	40	Convencional	281 um	AS-OCT	6 meses
Flipello et al	20	Transepitelial	100 um	AS-OCT	2 semanas
Kymionis et al	16	Convencional vs acelerado	351 um vs 288 um	AS-OCT	1 mes
Mazzota et al	20	Acelerado pulsado vs acelerado continuo	215 um vs 260 um	AS-OCT	1 mes
Moramarco et al	60	Acelerado pulsado vs acelerado continuo	213 um vs 149 um	AS-OCT	1 mes
Bonnel et al	12	Iontoforesis	247 um	AS-OCT	1 mes
Kymionis et al	29	Convencional	342 um vs	AS-OCT	1 mes

al		vs acelerado	313 μ m		
Bikbova et al	119	Convencional vs iontoforesis	292 μ m vs 172 μ m	AS-OCT	1 mes
Bouheraoua et al	45	Convencional vs acelerado vs iontoforesis	302 μ m vs 184 μ m vs 212 μ m	AS-OCT	1 mes
Ali Mesen et al	124	Convencional vs acelerado vs transepitelial	355 μ m vs 304 μ m vs 239 μ m	AS-OCT	1 mes
Niklas et al	40	Acelerado	200 μ m	AS-OCT	1 mes
Lhuillier et al	35	Acelerado	331 μ m	AS-OCT	1 mes
Yam et al	40	Convencional	323 μ m	AS-OCT	1 mes
Artola et al	36	Acelerado	205 μ m	AS-OCT	1 mes
Alex et al	33	Convencional (central y periférico) vs acelerado (central y periférico)	(295 μ m y 260 μ m nasal, 269 μ m temporal) vs (203 μ m y 204 μ m nasal, 201 μ m temporal)	AS-OCT	1 mes
Kimionis et al	23	Convencional (central, nasal y temporal)	311 μ m, 212 μ m y 218 μ m	AS-OCT	1 mes
Malta et al	59	Convencional (central, nasal y temporal)	305 μ m, 214 μ m, 235 μ m	AS-OCT	1 mes

La diferencia en el perfil de la línea de demarcación en la periferia también podría ser el resultado de una diferencia en la intensidad de la iluminación UVA o una diferencia en el plano de enfoque del haz de irradiación. Se postuló que la iluminación UVA se reduce en la periferia corneal debido a la mayor distancia de la fuente de luz UVA, basado en la ley de Lambert-Beer, esto da como resultado un nivel menos profundo de tratamiento en la periferia.⁵⁴

Recientemente, se ha discutido si la profundidad de LDE se puede utilizar como un verdadero indicador de la eficacia de CXL. A más profunda sea la LDE podría implicar un tratamiento más profundo y más tejido estromal tratada con un mayor efecto de aplanamiento. En la literatura, hay reportados únicamente 2 estudios que analizaron esta postura. Uno de ellos evalúa la relación entre LDE y cambios

queratométricos, en el que se descubrió que la línea de demarcación era más profunda en el protocolo estándar ($282,9 \pm 66,9$ um) en comparación con el protocolo acelerado ($9\text{mW} / \text{cm}^2$, 10 minutos; $209,1 \pm 49,6$ mm) ($P = 0,013$) y esta se correlacionó significativamente con el cambio en K_{mean} ($r = 20.43$, $P = 0,045$), pero no con K_{max} .

Así mismo, Pircher et al estudiaron la relación entre la profundidad de LDE con K_{max} y K_{mean} al año de tratamiento, con protocolo acelerado, y no se encontró una correlación estadísticamente significativa entre estos parámetros.^{55, 56}

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Planteamiento del Problema

El queratocono es una causa frecuente de morbilidad a partir de la segunda década de la vida que genera gran impacto visual en el paciente en etapa económicamente activa. Actualmente se conoce que el crosslinking es la única opción terapéutica que detiene la progresión de la enfermedad, y se ha documentado la medida de 300 um de profundidad estromal como una zona de seguridad y eficacia para el tratamiento.

Sin embargo, a pesar del conocimiento teórico, entre el 16 al 20% de los pacientes tratados con CXL Epi-off progresan sin alguna causa aparente asociada. Actualmente no tenemos una medida objetiva que mida la profundidad estromal que alcanzamos posterior al tratamiento con CXL. Por otro lado, en la actualidad existen estudios que plantean la hipótesis de que la profundidad de la línea de demarcación posterior a CXL es considerada un parámetro de su efectividad, sin embargo, ninguno de ellos compara la profundidad de ésta línea posterior a CXL Epi-off con valores topográficos y queratométricos indicativos de progresión del queratocono.

Pregunta de investigación

¿Existe relación entre la profundidad de la línea de demarcación estromal corneal y los resultados visuales, topográficos y queratométricos posteriores CXL Epi off?

Justificación

Debido a la alta prevalencia de queratocono en nuestro medio, y su gran repercusión en la cantidad y calidad visual en población económicamente activa, es indispensable brindar un tratamiento que detenga la progresión de la enfermedad.

Por lo tanto, es necesario conocer una medida objetiva que nos indique la efectividad del CXL, y se disminuya así, el porcentaje de recidiva posterior al mismo.

Hipótesis

La profundidad de la línea de demarcación estromal menor a 300 micras se relaciona con progresión del queratocono posterior al CXL Epi off

Objetivos generales y específicos

General

- Investigar la asociación entre la profundidad de la línea de demarcación estromal 1 mes posterior a crosslinking usando OCT spectralis y los cambios visuales, paquimétricos y topográficos hasta 6 meses después del tratamiento

Específicos

- Determinar si existe riesgo de progresión de queratocono con una distancia de línea de demarcación estromal a endotelio menor a 300 micras
- Medir la profundidad de la línea de demarcación central y a los 2 mm nasal y temporalmente mediante OCT de segmento anterior
- Medir las variaciones en la agudeza visual preoperatoria y a los 6 meses posteriores al tratamiento.
- Analizar los cambios paquimétricos preoperatorios y a los 6 meses posterior al tratamiento.
- Analizar los cambios topográficos preoperatorios y a los 6 meses posteriores al tratamiento.

Selección y cálculo de muestra

Población de estudio:

Pacientes con diagnóstico de queratocono y progresión de la enfermedad que sean sometidos a crosslinking Epi off en la Fundación hospital nuestra señora de la Luz durante el periodo de marzo 2019 a diciembre del 2020

Criterios de inclusión:

- Pacientes de cualquier edad sometidos a Cross linking por progresión de queratocono en los últimos 6 meses
 - incremento de 1D o más en la Kmax en 6 meses
 - incremento de 1D en Kmin en 6 meses
 - incremento de 0.75 D en Kmean en 6 meses

- incremento de 1D o más en el cilindro manifiesto, o un incremento de 0.5D o más de equivalente esférico en 6 meses
- reducción del grosor corneal central >2% en 6 meses
- reducción de 1 o más línea de la agudeza visual o capacidad visual en 6 meses
- Paquimetría corneal más delgada mayor a 400 micras
- Ausencia de otra patología ocular

Criterios de exclusión:

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

Criterios de eliminación:

- Pacientes con complicaciones posteriores al CXL
- Falta de seguimiento
- Ausencia de línea de demarcación estromal

Material y métodos

Diseño y tipo de estudio:

- Prospectivo, longitudinal, observacional y analítico

Técnica quirúrgica CXL epi off:

Colocación de anillo sobre córnea de 9 mm y llenado de anillo con alcohol al 20% durante 40 segundos, retiro de alcohol con micro esponja y posteriormente el anillo, desepitelización con escarificador, impregnación corneal con riboflavina 0.1% Vivex Rapid® cada 2 minutos por 10 minutos. Aplicación de radiación UV-A (30 kW/cm² – 7.2J/cm²) durante 4 minutos. Colocación de lente de contacto terapéutico por 7 días y al término esteroide, antibiótico y analgésico tópico.

Medición con OCT de Segmento anterior

El OCT de segmento anterior es un dispositivo de no contacto que forma una imagen bidimensional del segmento anterior de alta resolución utilizando una interferometría de baja coherencia. Se realizara la medición de la profundidad de línea de demarcación estromal en el meridiano horizontal de la córnea, llevándose a cabo una medición central, una nasal y a los 2 mm nasales y temporalmente al mes posterior al CXL.

Línea de demarcación estromal (LDE):

- Zona capturada mediante OCT espectral de segmento anterior en donde se observa un cambio de densidad entre el estroma tratado y el no tratado

Distancia de la línea de demarcación estromal al endotelio (LD – E)

- Zona capturada mediante OCT espectral de segmento anterior localizada entre la LDE y el endotelio

Progresión de queratocono

Se consideró progresión de queratocono si a la visita de los 6 meses se encontró en el Orbscan un aumento de 1D en la K max, 1D en la K mean o disminución de la paquimetría corneal mayor o igual al 2% de la basal.

Variables:

Variable	Tipo de variable	Unidad de Medición	Instrumento de medición	Momento de medición
Edad	Cuantitativa discreta	Años	Interrogatorio	Consulta basal
Capacidad visual	Cuantitativa De intervalo	LogMAR	Cartilla de Snellen y conversión	Preoperatoria y 6 meses post CXL
Queratometría máxima	Cuantitativa continua	Dioptías	Orbscan	Preoperatoria y 6 meses post CXL
Queratometría mean	Cuantitativa continua	Dioptías	Orbscan	Preoperatoria y 6 meses ´post CXL
Paquimetría más delgada	Cuantitativa continua	Micras	Orbscan	Preoperatoria y 6 meses post CXL
Elevación posterior	Cuantitativa continua	Mm	Orbscan	Preoperatoria y 6 meses post CXL
Línea de demarcación estromal	Cuantitativa continua	Micras	OCT espectral	1 mes post CXL
Distancia de línea de demarcación a endotelio	Cuantitativa continua	Micras	OCT espectral	1 mes post CXL

Análisis estadístico

Los datos se organizaron en una base de datos en Excel y posteriormente se analizaron con GraphPad PRISM®5.00.

Las variables cualitativas fueron expresadas como medias con valores mínimos y máximos y analizados con medidas de tendencia central con la posterior interpretación en tablas de frecuencias.

Se aplicaron las pruebas de normalidad D'Agostino y Pearson para estudiar los datos paramétricos y posteriormente pruebas de T no pareada y prueba de Wilcoxon para realizar prueba de hipótesis; así mismo, se analizó el riesgo relativo entre la profundidad de línea de demarcación estromal y la distancia de la línea de demarcación estromal al endotelio utilizando la prueba exacto de Fisher, definiendo como diferencia estadística significativa un valor de $p < 0.05$.

RECURSOS FINANCIEROS

Los instrumentos para la evaluación de oftalmológica y consumibles relacionados fueron aportados por la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz en el contexto de la consulta oftalmológica de especialidad contratada por el paciente.

El costo del procedimiento de CXL Epi off fue cubierto por el paciente.

El OCT Spectralis fue extendido gratuitamente por cuenta de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz.

RESULTADOS

Se analizaron 69 ojos, de los cuales se eliminaron 20 ojos; 10 por no realización del OCT de segmento anterior al mes del CXL epi-off (30*4) y 10 por falta de seguimiento con estudios de topografía corneal; obteniendo los siguientes resultados. La media de edad fue de 20.22 ± 5.74 años (12 – 34 años), 30 (61.22%) ojos de pacientes del género masculino y 34 (69.38%) fueron ojo derecho.

Línea de demarcación estromal

En cuanto a los resultados de la profundidad de LDE, todos los ojos mostraron la aparición de una línea de demarcación al mes posterior al tratamiento; se obtuvo un promedio de 220.6 ± 85.49 um, 217.9 ± 96.98 um y 202.6 ± 92.42 um a nivel central, nasal y temporal respectivamente (Figura 1 y 2); así mismo se obtuvo una distancia de LD-E de 265.6 ± 96.36 um, 322.0 ± 102.0 um y 308.2 ± 98.31 um a nivel central, nasal y temporal respectivamente. (Figura 3)

Figura 1. Profundidad de LDE a nivel de zona central, nasal y temporal

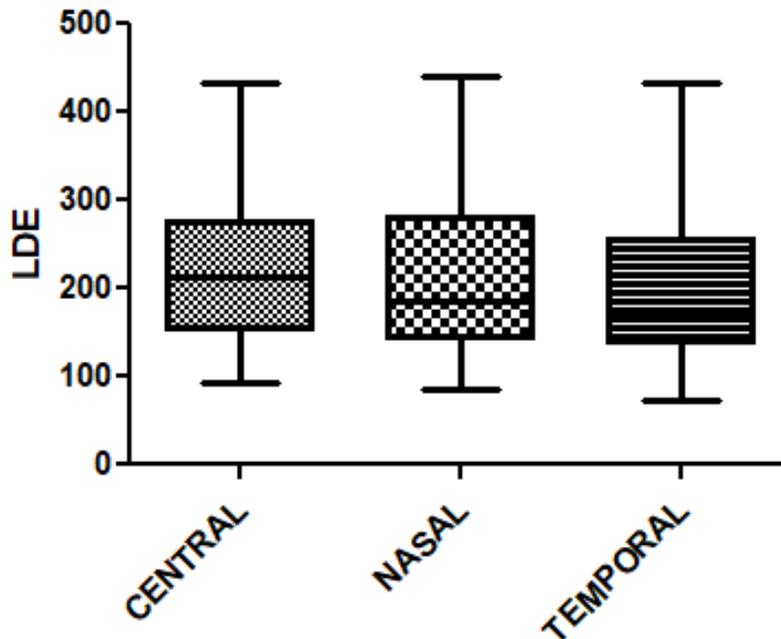


Figura 2. OCT de segmento anterior que demuestra la profundidad de LDE y distancia LD-E al mes posterior CXL epi-off (30*4)

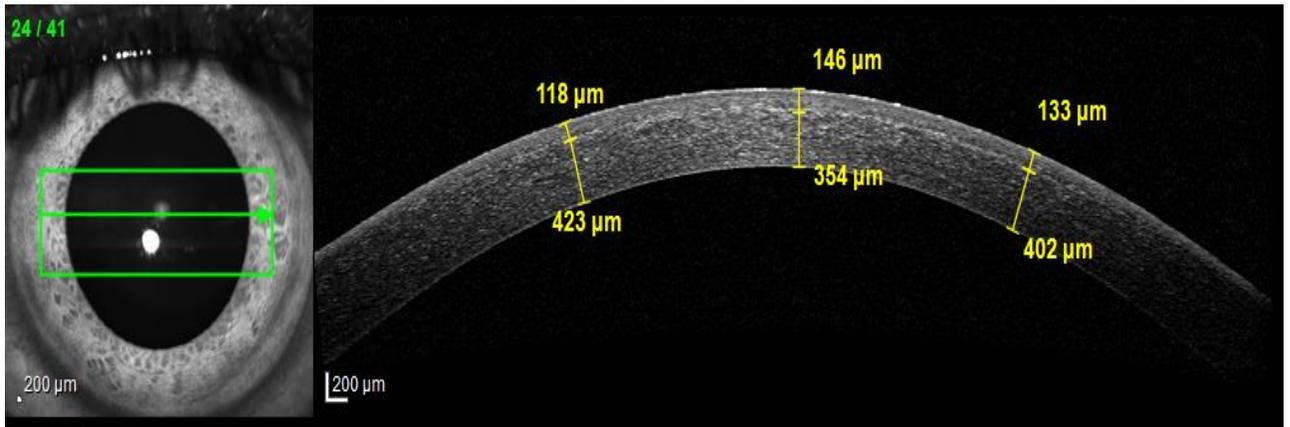
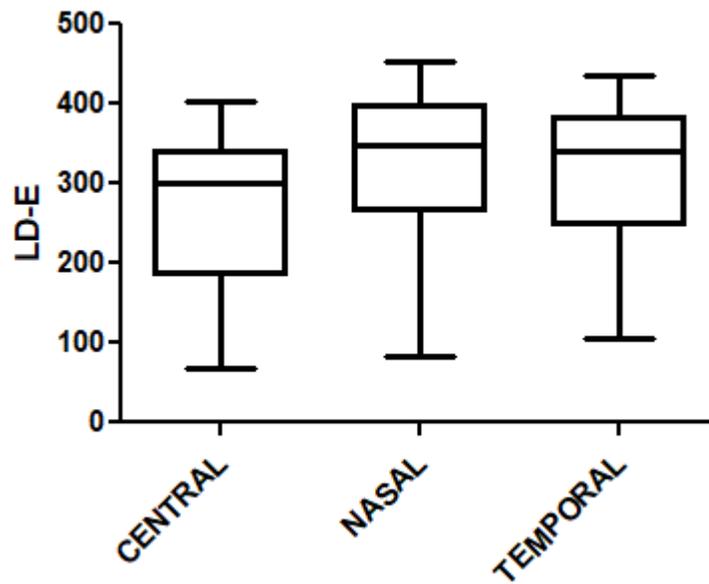


Figura 3. Distancia de LD-E a nivel de zona central, nasal y temporal



Análisis de correlación en seguimiento a 6 meses

Se analizó la correlación entre la profundidad de la LDE central, nasal y temporal obtenida al mes posterior a CXL epi-off (30*4) y la Kmax, Kmean, paquimetría más delgada, elevación posterior y capacidad visual a los 6 meses de seguimiento, encontrando que existe una correlación negativa significativa entre la profundidad de LDE central y nasal y la Kmean a los 6 meses de seguimiento, representando así, que una menor profundidad de LDE se correlaciona significativamente con una Kmean más elevada.

Por otro lado, aunque se obtuvo un resultado sin significancia estadística, se observa que en el 20% de los casos, existe también una correlación negativa entre la profundidad de la LDE central con la paquimetría más delgada y la Kmax a 6 meses de seguimiento, concluyendo que a menor profundidad de la LDE central, se encuentran valores más elevados de paquimetría corneal y Kmax; no se encontró correlación significativa entre la profundidad de LDE temporal y Kmax, Kmean, paquimetría corneal ni capacidad visual, así como tampoco se encontró correlación significativa entre la profundidad de LDE central, nasal ni temporal con la elevación posterior, después de 6 meses de tratamiento. (Tabla 1)

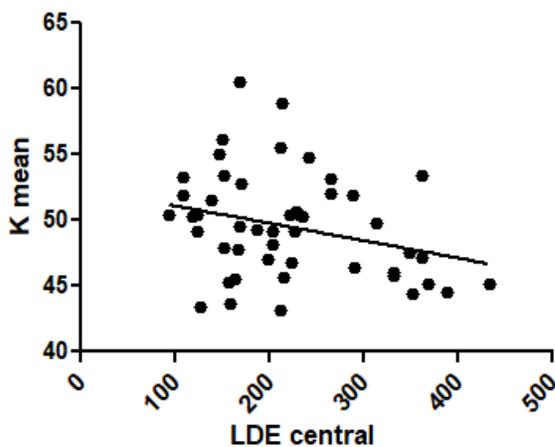
Tabla 1. Correlación entre la profundidad de LDE y variables topográficas a los 6 meses

	LDE	P	LDE	P	LDE	P
	CENTRAL		NASAL		TEMPORAL	
	r (IC95%)¹		r (IC95%)¹		r (IC95%)¹	
Capacidad visual	0.12	0.27	0.063	0.38	0.003	0.49
	(-0.1 - 0.52)		(-0.37 -	-	(-0.42 -	-

			0.48)		0.43)	
Paquimetría más delgada	-0.21 (-0.46 0.08)	0.07 -	-0.14 (-0.41 0.14)	0.15 -	-0.14 (-0.41 - 0.15)	0.16
K max	-0.20 (-0.45 0.08)	0.15 -	-0.11 (-0.39 0.17)	0.21 -	-0.10 (-0.38 - 0.18)	0.23
K mean	-0.28 (-0.52 0.05)	0.04 -	-0.25 (-0.50 0.03)	0.04 -	-0.19 (-0.46 - 0.09)	0.08
Elevación posterior	-0.04 (-0.33 0.24)	0.77 -	-0.03 (-0.33 0.26)	0.40 -	-0.01 (-0.30 - 0.28)	0.47

¹correlación de Spearman

A



B

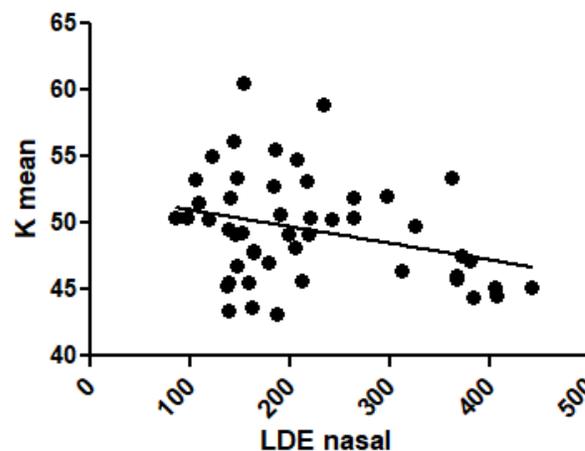


Figura 4. Correlación de Spearman entre K mean y profundidad de LDE central (A) y nasal (B)

Así mismo, se analizó el espacio que existe entre la LDE y el endotelio corneal obtenida al mes posterior al tratamiento y su correlación con la Kmax, Kmean, paquimetría más delgada y elevación posterior a los 6 meses de seguimiento obteniendo una correlación positiva significativa entre la LD-E central, nasal y temporal con la paquimetría más delgada, implicando que a mayor distancia LD-E mayor es el valor de la paquimetría corneal más delgada; también se obtuvo correlación positiva significativa entre la LD-E nasal y temporal y los valores de Kmean a los 6 meses, deduciendo que una mayor distancia LD-E se relaciona con una mayor Kmean a los 6 meses de seguimiento, y no se encontró correlación significativa entre la distancia de LD-E central, nasal ni temporal con la elevación posterior a 6 meses de tratamiento. (Tabla 2)

Tabla 2. Correlación entre la profundidad de la LD-E y variables topográficas a los 6 meses

	LD-E CENTRAL r (IC95%)¹	P	LD-E NASAL r (IC95%)¹	P	LD-E TEMPORAL r (IC95%)¹	P
Capacidad visual	0.12 (-0.0 - 0.52)	0.2 7	0.063 (-0.37 - 0.48)	0. 38	0.003 (-0.42 - 0.43)	0.49
Paquimetría más delgada	0.30 (0.01 - 0.56)	0.0 2	0.26 (-0.04 - 0.53)	0. 04	0.35 (0.04 - 0.59)	0.01
K max	0.15 (-0.15 - 0.43)	0.3 2	0.15 (-0.16 - 0.46)	0. 16	0.10 (-0.21 - 0.40)	0.25
K mean	0.21 (-0.09 - 0.48)	0.1 6	0.30 (-0.01 - 0.56)	0. 02	0.24 (-0.06 - 0.51)	0.05

Elevación	0.05	0.7	0.04	0.	0.05	0.37
posterior	(-0.25 -0.36)	2	(-0.28 - 0.35)	39	(-0.27 - 0.36)	

¹correlación de Spearman

Análisis de riesgo de progresión en 6 meses

Dentro del seguimiento a 6 meses, se encontraron 15 ojos con criterios de progresión (26%) posterior a tratamiento con CXL epi-off [A-CXL(30*4)], se obtuvo una edad promedio menor en el grupo de progresión, sin embargo, no se encontró diferencia significativa.

Se analizó el riesgo de progresión del queratocono, a 6 meses, según la profundidad de la línea de demarcación estromal menor o igual a 300 micras, a nivel central, nasal y temporal encontrando un RR de 1.05 (0.36 – 3.02), 0.81 (0.32 – 2.96) y 1.05 (0.36 – 3.02) respectivamente. ^(Tabla 3)

Así mismo se analizó el riesgo de progresión de queratocono a 6 meses, según la distancia de la línea de demarcación estromal al endotelio menor a 300 micras, a nivel central, nasal y temporal; encontrando un RR de 2.98 (1.15 – 8.08), 1.21 (0.55 – 2.98), 0.90 (0.36 – 2.21) respectivamente. ^(Tabla 4)

La progresión de queratocono se encontró en 11 ojos (47%) con distancia de la línea de demarcación estromal al endotelio central menor a 300 micras, en comparación con progresión en 4 ojos (16%) con distancia de la misma mayor a 300 micras, encontrando una diferencia significativa entre dicha distancia y el riesgo de progresión del queratocono posterior al tratamiento. ^(Figura 5)

Tabla 3. Riesgo de progresión de acuerdo a profundidad de línea de demarcación estromal

	<300 Micras	>300 Micras	Riesgo relativo 95% (IC)	Valor de P
LDE central				
Progresión	12 (31%)	3 (30%)	1.05 (0.36 – 3.02)	1.00
LDE nasal				
Progresión	11 (29%)	4 (36%)	0.81 (0.32 – 2.96)	0.72
LDE temporal				
Progresión	12 (31%)	3 (30%)	1.05 (0.36 – 3.02)	1.00

Tabla 4. Riesgo de progresión de acuerdo a distancia de línea de demarcación estromal a endotelio

	<300 Micras	>300 Micras	Riesgo relativo 95% (IC)	Valor de P
LD - E central				
Progresión	11 (47%)	4 (16%)	2.98 (1.15 – 8.08)	0.02
LD - E nasal				
Progresión	5 (35%)	10 (29%)	1.21 (0.55 – 2.98)	0.73
LD - E temporal				
Progresión	5 (31%)	9 (34%)	0.90 (0.36 – 2.21)	1.00

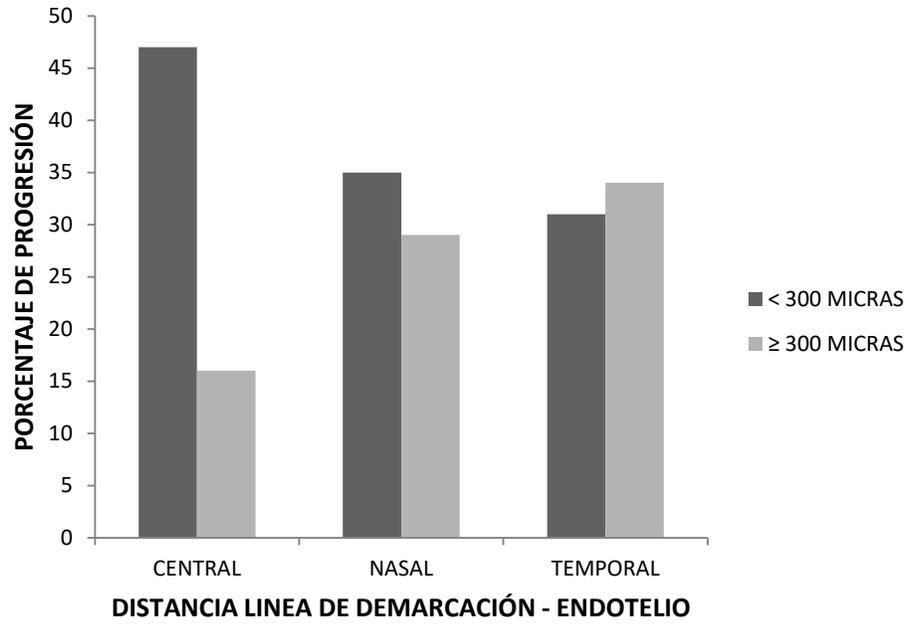


Figura 5. Porcentaje de progresión según distancia de línea de demarcación - endotelio

DISCUSIÓN

Recientemente, se ha discutido si la profundidad de la línea de demarcación estromal se puede utilizar como un verdadero indicador de la eficacia de CXL, teniendo como precepto que entre más profunda podría implicar un tratamiento más profundo y más tejido estromal tratado con un mayor efecto de aplanamiento corneal. Así mismo se conoce que existe una diferencia tanto histológica, bioquímica y anatómica entre el estroma anterior y posterior de la córnea; siendo el estroma anterior el responsable de la resistencia corneal.⁵⁸

Existen estudios que se han enfocado en demostrar la profundidad a la que se encuentra la línea de demarcación estromal posterior a CXL. Sin embargo, no existe ningún estudio en donde se determine la distancia que queda entre la línea de demarcación estromal y el endotelio, siendo esta última una medida indirecta para saber a qué nivel del estroma se está efectuando el tratamiento.

Es por eso que uno de nuestros objetivos particulares fue encontrar si existía riesgo de progresión de queratocono posterior a CXL cuando la distancia de línea de demarcación estromal al endotelio era menor a 300 micras, es decir, quedando el tratamiento en estroma anterior.

Se ha propuesto en varios estudios la diferencia histológica y anatómica entre el estroma anterior y posterior. Azam Alvani y cols demostraron mediante microscopia confocal que existe menor densidad celular en estroma anterior en ojos de pacientes con queratocono, comparados con ojos sanos.⁵⁷ Así mismo, Linda Muller y cols postularon que la estabilidad de la córnea se debe a la orientación ondulada y entrelazada de las fibras de colágeno en el estroma anterior a diferencia del estroma posterior en donde se organizan de manera ortogonal sin estar entrelazadas entre ellas mismas. Así mismo, se encontró mayor cantidad de matriz extracelular en el estroma anterior en contraste con el posterior, y encontraron que las 100 - 120 um debajo de la Bowman es la zona de

mayor resistencia corneal, la cual previene cualquier cambio en su morfología. Por otro lado, Muller y cols encontraron diferencias en la composición bioquímica de cada porción del estroma, ya que en la parte posterior se encontró mayor cantidad de queratan sulfato, un proteoglucano hidrófilo a diferencia de mayor concentración de dermatan sulfato, proteoglucano menos hidrófilo, en la parte anterior del estroma.^{58, 59}

Así mismo, Bach y cols establecieron que la arquitectura específica de la parte anterior del estroma es responsable de la estabilidad corneal y por lo tanto la disminución de dicha estabilidad mecánica juega un papel importante en la protrusión de la córnea de pacientes con queratocono.⁵⁹ Sorkin y cols reportan que únicamente los 200 um anteriores de la córnea están afectados en el queratocono.⁶⁰

Aunado a esto, Kohlhass y cols demostraron que el tratamiento de CXL con riboflavina y UVA fortalecía significativamente la córnea únicamente cuando se daba en las 200 micras anteriores, ya que la riboflavina se absorbe un 65 a 70% cuando se queda en esta zona y solo 20% en los 200 micras siguientes.^{61, 62}

Esto apoya el resultado obtenido en nuestro estudio, en donde resultó que una distancia de línea de demarcación estromal a endotelio menor a 300 micras aumentó el riesgo de progresión del queratocono posterior a CXL, con un riesgo relativo de 2.98 (1.15 – 2.08, P = 0.02), entendiendo que el tratamiento se está localizando en el estroma posterior.

Esto nos habla que entre menor sea la distancia de la línea de demarcación estromal al endotelio, se estaría dando a nivel del estroma posterior, en donde únicamente se absorbe el 20% de la riboflavina, obteniendo menor efectividad en el reforzamiento de la resistencia corneal; y por el contrario, entre mayor sea la distancia entre la línea de demarcación estromal al endotelio, indica que el

tratamiento se está estableciendo en el estroma anterior, el cual aporta la mayor resistencia a la córnea y por lo tanto al aumentar la rigidez corneal a este nivel, se favorece el aumento de resistencia corneal, a diferencia de una distancia de línea de demarcación estromal a endotelio más pequeña en donde indicaría que el tratamiento se está dando al estroma posterior.

Por lo tanto, al ser el queratocono una patología en donde se carece de la resistencia que da fisiológicamente el estroma anterior el objetivo del tratamiento de reforzamiento corneal debe centrarse a esta zona.

La evidencia ha demostrado que el protocolo acelerado de CXL ($< 3 \text{ mW} / \text{cm}^2$) tiende a formar una línea de demarcación más superficial en comparación con el protocolo original de Dresden. Nosotros observamos una profundidad de línea de demarcación estromal posterior a CXL epi-off de $220.6 \pm 85.49 \text{ }\mu\text{m}$, $217.9 \pm 96.98 \text{ }\mu\text{m}$ y $202.6 \pm 92.42 \text{ }\mu\text{m}$ a nivel central, nasal y temporal respectivamente, Esto coincide con los informes de Mazzotta et al ($198,43 \text{ }\mu\text{m}$, $188\text{-}212 \text{ }\mu\text{m}$), Shetty et al ($201 \pm 82 \text{ }\mu\text{m}$), Peyman et al ($201.11 \pm 27.76 \text{ }\mu\text{m}$), Jiang et al ($201,64 \pm 27,72 \text{ }\mu\text{m}$) y Moramarco et al ($213 \pm 47,38 \text{ }\mu\text{m}$), pero menos profundo que lo informado por Mariko Mita ($300 \text{ }\mu\text{m}$.) y más profundo que el reportado por Toker et al ($166 \pm 22 \text{ }\mu\text{m}$).^{63,64}

Así mismo, similar a nuestros resultados de profundidad de línea de demarcación estromal periférica, Kymionis et al, demostraron una profundidad a 3 mm nasal y temporal de 212 y 218 mm respectivamente después del CXL convencional. Ambas mediciones fueron significativamente más superficiales que la LDE central ($311 \text{ }\mu\text{m}$). Al igual que Malta et al, quien demostró que la profundidad de la línea de demarcación disminuye desde el centro (305 mm) hacia la periferia (214 mm a 3 mm nasalmente; 235 mm a 3 mm temporalmente) después de convencional CXL.⁶⁵

Además, encontramos que existe una correlación negativa estadísticamente significativa entre la profundidad de LDE central y nasal y la Kmean ($r = -0.28$ y -

0.25 respectivamente, $P= 0.04$) a los 6 meses de seguimiento, esto quiere decir que una menor profundidad de línea de demarcación estromal se correlaciona con una Kmean mayor. Al igual que Mats et al, quienes también encontraron una correlación significativa entre la línea de demarcación estromal y Kmean ($r = -0.43$, $P = 0,045$).^{62,65}

Sin embargo, a diferencia de nuestros resultados, Niklas et al propusieron que no existe correlación entre a línea de demarcación estromal y valores de K max o Kmean a 1 año de seguimiento posterior a CXL en un protocolo acelerado.^{34, 56}

Por otro lado, se observa que en el 20% de los casos, existe también una correlación negativa entre la profundidad de la línea de demarcación estromal central con la paquimetría más delgada y la Kmax a 6 meses de seguimiento, sin ser un resultados estadísticamente significativos; demostrando que a menor profundidad de la LDE central, se encuentran valores más elevados de paquimetría corneal y Kmax; no se encontró correlación significativa entre la profundidad de LDE temporal y Kmax, Kmean, paquimetría corneal ni capacidad visual, así como tampoco se encontró correlación significativa entre la profundidad de LDE central, nasal ni temporal con la elevación posterior, después de 6 meses de tratamiento. Esto concuerda con los resultados de Mesen et al quienes no encontraron correlación entre la línea de demarcación estromal con K max, K mean, elevación anterior y posterior a los 2 años de seguimiento; Pircher et al, describieron los hallazgos en un protocolo de CXL acelerado, en donde no se observó correlación estadísticamente significativa entre la línea de demarcación estromal y ningún resultado topográfico; y Hernández et al quienes no encontraron diferencia significativa entre la línea de demarcación estromal y K max, K mean y K min después de un año de CXL.^{34, 56, 66}

Así mismo, obtuvo una correlación positiva significativa entre la distancia de la línea de demarcación estromal central, nasal y temporal con la paquimetría más

delgada, indicando que a mayor distancia de línea de demarcación estromal al endotelio mayor es el valor de la paquimetría corneal más delgada; resultando que una distancia mayor se relaciona con el efecto del CXL a nivel de estroma anterior y por lo tanto hay menor adelgazamiento corneal a 6 meses de seguimiento por el efecto que se obtiene de aumentar la rigidez corneal; sin embargo no hay algún otro estudio que analice estos resultados para poder comparar con los nuestros.

Por otro lado, también se obtuvo correlación positiva significativa entre la distancia de la línea de demarcación estromal al endotelio nasal y temporal y los valores de Kmean a los 6 meses, resultando que una mayor distancia de línea a endotelio se relaciona con una mayor Kmean, y no se encontró correlación significativa entre la distancia de LD-E central, nasal ni temporal con la elevación posterior a 6 meses de tratamiento.

Por último, se obtuvo un riesgo de progresión de queratocono de 1.05 (P=1.00), 0.81 (P=0.67) y 1.05 (P=1.00) cuando la profundidad de línea de demarcación estromal fue menor a 300 micras en la zona central, nasal y temporal respectivamente, sin tener resultados estadísticamente significativos.

Es decir, que independientemente de la profundidad a la que quede la línea de demarcación estromal posterior a CXL, lo importante es que quede en estroma anterior con al menos 300 micras de distancia de dicha línea al endotelio para generar un efecto significativo en el fortalecimiento del estroma corneal.

Las fortalezas del presente estudio es que es el primero en analizar la distancia que existe entre la línea de demarcación estromal al endotelio y correlacionarlo con el riesgo de progresión de queratocono, dando énfasis en la importante de recibir el tratamiento en el estroma anterior para detener la progresión del queratocono, además de ser un estudio prospectivo en donde se pudo obtener un riesgo relativo de progresión.

Las debilidades del estudio fueron el tamaño de la muestra y el analizar únicamente resultados con un tipo de protocolo de CXL por lo que hace falta estudios de mayor población y en diferentes protocolos de CXL para poder extrapolar nuestros resultados a la población. Además que solo se analizó la variable de la línea de demarcación estromal como riesgo de progresión del queratocono sin incluir los demás factores que podrían influir en la progresión del mismo como lo son la edad, enfermedades oculares y enfermedades sistémicas concomitantes.

CONCLUSIONES

No existe riesgo de progresión de queratocono posterior a CXL epi off, protocolo acelerado, cuando la profundidad de la línea de demarcación estromal, medida un mes posterior al tratamiento, es menor a 300 micras. Sin embargo, existe un riesgo de 2.98 veces más de progresión si la distancia de la línea de demarcación estromal al endotelio es menor a 300 micras, por lo que la efectividad del Cross linking es mayor cuando se da en el estroma anterior.

APENDICE

Aspectos éticos

A todos los pacientes que decidieron ser parte del estudio se les proporcionó un consentimiento informado, mismo que les fue explicado ampliamente y se firmó por el paciente y dos testigos. Este protocolo se basa en la NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos para la salud en seres

humanos, los principios éticos de la Declaración de Helsinki y declaraciones de la Internacional Conference of Harmonization.

Bioseguridad

La propuesta de investigación contempló el uso de datos personales que fueron manejados cumpliendo con los principios éticos de respeto a la dignidad humana, confidencialidad, no discriminación y proporcionalidad entre los riesgos y los beneficios esperados, disponiendo previamente del consentimiento informado y escrito de las personas implicadas o de sus representantes legales. No se manejaron muestras de órganos o tejidos humanos que deban disponerse de manera especial. Los procedimientos quirúrgicos se llevaran a cabo siguiendo los estándares de asepsia, antisepsia y esterilidad habituales.

Cronograma

Actividad	Mes											
	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Elección del tema	X											
Recolección de información	X	X										
Diseño de protocolo		X										
Recopilación de datos			X	X	X	X	X					
Captura de base de				X	X	X	X	X				

datos												
Ejecución análisis estadístico							X	X				
Elaboración de informe preliminary							X	X	X	X		
Elaboración de informe final											X	
Exposición de resultados												X

Consentimientos informados



CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

En esta institución se desarrollan investigaciones que forman parte de nuestro quehacer científico. Las características de su padecimiento son consideradas de interés para participar en este estudio de acuerdo a las especificaciones siguientes:

Datos generales

<i>Datos del paciente</i>	Nombre:		Fecha de nacimiento:	
<i>Expediente clínico No.</i>				
<i>Médico informante (Investigador principal):</i>			Firma:	
<i>Diagnóstico</i>				

Datos de la investigación

<i>Nombre del protocolo</i>	Correlación entre la profundidad de la línea de demarcación estromal y los resultados visuales, queratométricos y topográficos posterior a crosslinking Epi off en pacientes con queratocono
<i>Investigadores</i>	Dra. Myrna Leticia Luévano González Dr. Alejandro Babayán Sosa
<i>Justificación y objetivos</i>	La profundidad de la línea de demarcación estromal posterior a CKL es indicativa de su efectividad. Objetivo: Investigar la asociación entre la profundidad de la línea de demarcación estromal 1 mes posterior a crosslinking usando OCT visante y los cambios visuales, paquimétricos y topográficos hasta 6 meses después del tratamiento.
<i>Periodo de estudio o duración</i>	Marzo del 2019 a Febrero 2020
<i>Cantidad de sujetos que participarán</i>	
<i>Descripción de las métodos a emplear y su propósito</i>	Se realizará la medición de la profundidad de línea de demarcación estromal por medio de OCT visante en el meridiano horizontal de la córnea, llevándose a cabo una medición central, una nasal y a los 2 mm nasal y temporalmente
<i>Beneficios esperados:</i>	Encontrar nuevos parámetros confiables para medir la efectividad real de la intervención
<i>Alternativas:</i>	Seguimiento por topografía y queratometría corneal
<i>Riesgos o molestias:</i>	Ninguno
<i>Grupo de control</i>	En caso de que la presente investigación incluya un grupo de control, la selección de los participantes se sujetará a un proceso estrictamente aleatorio e imparcial, privilegiando la prevención de cualquier riesgo o daño para sus integrantes.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO
INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

Gastos	Los gastos propios de la investigación serán cubiertos por la institución.
Confidencialidad	Su identidad y la información que proporcione como parte de esta investigación serán tratadas bajo criterios de confidencialidad. En caso de que los resultados exijan su identificación, previamente se le solicitará la autorización correspondiente.
Dudas, aclaraciones y actualización	El participante tendrá derecho a recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y su tratamiento. Asimismo, durante el presente estudio le proporcionaremos información actualizada sobre su estado de salud para que esté en posibilidad de decidir si continúa participando. Es importante que sepa que retirar su participación no afectará su atención en el hospital.

Consentimiento

Por este medio manifiesto mi satisfacción con la información recibida y, consciente de las especificaciones y en qué consiste la investigación descrita en este documento, sus beneficios, riesgos y consecuencias, **otorgo mi consentimiento para incorporarme a ella, asumiendo el compromiso de (1) asistir puntualmente a las citas que se me indiquen y (2) proporcionar verazmente la información de mi evolución en la forma y periodicidad que se requiera.**

Asimismo, entiendo que puedo retirarme de esta investigación voluntariamente en cualquier momento sin mayor requisito que la manifestación al investigador principal o a la Dirección Médica de este hospital.

Ciudad de México a ___ de _____ de ____.

Firma del paciente

Testigos

Nombre y firma
Domicilio:

Relación con el paciente:

Nombre y firma
Domicilio:

Relación con el paciente:

En esta institución se desarrollan investigaciones que forman parte de nuestro quehacer científico. Las características de su padecimiento son consideradas de interés para participar en este estudio de acuerdo a las especificaciones siguientes:

Datos generales

<i>Datos del paciente</i>	Nombre: Fecha de nacimiento:	
<i>Expediente clínico No.</i>		
<i>Médico informante (investigador principal):</i>		Firma:
<i>Diagnóstico</i>		

Datos de la investigación

<i>Nombre del protocolo</i>	Correlación entre la profundidad de la línea de demarcación estromal y los resultados visuales, queratométricos y topográficos posterior a crosslinking Epi off en pacientes con queratocono
<i>Investigadores</i>	Dra. Myrna Leticia Luévano González Dr. Alejandro Babayán Sosa
<i>Justificación y objetivos</i>	La profundidad de la línea de demarcación estromal posterior a CXL es indicativa de su efectividad. Objetivo: Investigar la asociación entre la profundidad de la línea de demarcación estromal 1 mes posterior a crosslinking usando OCT visante y los cambios visuales, paquimétricos y topográficos hasta 6 meses después del tratamiento
<i>Periodo de estudio o duración</i>	Marzo del 2019 a Febrero 2020
<i>Cantidad de sujetas que participarán</i>	
<i>Descripción de los métodos a emplear y su propósito</i>	Se realizará la medición de la profundidad de línea de demarcación estromal por medio de OCT visante en el meridiano horizontal de la córnea, llevándose a cabo una medición central, una nasal y a los 2 mm nasal y temporalmente
<i>Beneficios esperados:</i>	Encontrar nuevos parámetros confiables para medir la efectividad real de la intervención
<i>Alternativas:</i>	Seguimiento por topografía y queratometría corneal
<i>Riesgos o molestias:</i>	Ninguno
<i>Grupo de control</i>	En caso de que la presente investigación incluya un grupo de control, la selección de los participantes se sujetará a un proceso estrictamente aleatorio e imparcial, privilegiando la prevención de cualquier riesgo o daño para sus integrantes.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO
INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

(Personas con capacidad legal limitada)

Gastos	Los gastos propios de la investigación serán cubiertos por la institución.
Confidencialidad	Su identidad y la información que proporcione como parte de esta investigación serán tratadas bajo criterios de confidencialidad. En caso de que los resultados exijan su identificación, previamente se le solicitará la autorización correspondiente.
Dudas, aclaraciones y actualización	El participante tendrá derecho a recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y su tratamiento. Asimismo, durante el presente estudio le proporcionaremos información actualizada sobre su estado de salud para que esté en posibilidad de decidir si continua participando. Es importante que sepa que retirar su participación no afectará su atención en el hospital.

Consentimiento

Por este medio, en mi carácter de representante o responsable del paciente, manifiesto mi satisfacción con la información recibida y consiento de las especificaciones y en qué consiste la investigación descrita en este documento, sus beneficios, riesgos y consecuencias, otorgo mi consentimiento para que se incorpore a ella, asumiendo el compromiso de (1) que asista puntualmente a las citas que se le indiquen y (2) proporcionar verazmente la información de su evolución en la forma y periodicidad que se requiera.

Asimismo, entiendo que puedo retirarse de esta investigación voluntariamente en cualquier momento sin mayor requisito que la manifestación al investigador principal o a la Dirección Médica de este hospital.

Ciudad de México a ___ de _____ de ____.

Nombre y firma del representante o responsable del paciente

Testigos

Nombre y firma

Domicilio:

Relación con el paciente:

Nombre y firma

Domicilio:

Relación con el paciente:

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galvis V, Sherwin T, Tello A, Merayo J, Barrera R, Acera A. Keratoconus: an inflammatory disorder?. *Eye (Lond)*. 2015;29(7):843-859
2. Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *Biomed Res Int*. 2015;2015:795738.
3. Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:169-172.
4. Pérez PZ, Ulloa OS, Escalona LET, et al. Caracterización clínica y epidemiológica del queratocono. *Rev Cub Oftal*. 2014;27(4):598-609.
5. Pearson AR, Soneji B, Sarvananthan N, Sandford-Smith JH. Does ethnic origin influence the incidence or severity of keratoconus?. *Eye (Lond)*. 2000;14 (Pt 4):625-628.
6. Wagner H, Barr JT, Zadnik K. Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus (CLEK) Study: methods and findings to date. *Cont Lens Anterior Eye*. 2007;30(4):223-232.
7. Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(3):267-273.
8. Mathew JH, Goosey JD, Bergmanson JP. Quantified histopathology of the keratoconic cornea. *Optom Vis Sci*. 2011;88(8):988-997.
9. Jun AS, Cope L, Speck C, et al. Subnormal cytokine profile in the tear fluid of keratoconus patients. *PLoS One*. 2011;6(1):e16437.
10. Wisse RP, Kuiper JJ, Gans R, Imhof S, Radstake TR, Van der Lelij A. Cytokine Expression in Keratoconus and its Corneal Microenvironment: A Systematic Review. *Ocul Surf*. 2015;13(4):272-283.

11. Chaerkady R, Shao H, Scott SG, Pandey A, Jun AS, Chakravarti S. The keratoconus corneal proteome: loss of epithelial integrity and stromal degeneration. *J Proteomics*. 2013;87:122-131.
12. Khaled ML, Helwa I, Drewry M, Seremwe M, Estes A, Liu Y. Molecular and Histopathological Changes Associated with Keratoconus. *Biomed Res Int*. 2017;2017:7803029.
13. Karimian F, Aramesh S, Rabei HM, Javadi MA, Rafati N. Topographic evaluation of relatives of patients with keratoconus. *Cornea*. 2008;27(8):874-878.
14. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297-319
15. Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359-369.
16. Belin MW, Khachikian SS. New devices and clinical implications for measuring corneal thickness. *Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Nov;34(8):729-31.
17. Karimian F, Aramesh S, Rabei HM, Javadi MA, Rafati N. Topographic evaluation of relatives of patients with keratoconus. *Cornea*. 2008;27(8):874-878.
18. Serdarogullari H, Tetikoglu M, Karahan H, Altin F, Elcioglu M. Prevalence of keratoconus and subclinical keratoconus in subjects with astigmatism using pentacam derived parameters. *J Ophthalmic Vis Res*. 2013;8(3):213-219.
19. Klyce SD. Computer-assisted corneal topography. High-resolution graphic presentation and analysis of keratoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25(12):1426-1435.
20. Reddy JC, Rapuano CJ, Cater JR, Suri K, Nagra PK, Hammersmith KM. Comparative evaluation of dual Scheimpflug imaging parameters in keratoconus, early keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(4):582-592.
21. Toprak I, Yaylalı V, Yildirim C. A combination of topographic and pachymetric parameters in keratoconus diagnosis. *Cont Lens Anterior Eye*. 2015;38(5):357-362.

22. AMSLER M. Kératocône classique et kératocône fruste; arguments unitaires [Classic keratocene and crude keratocene; Unitary arguments]. *Ophthalmologica*. 1946;111(2-3):96-101.
23. McMahon TT, Szczotka-Flynn L, Barr JT, et al. A new method for grading the severity of keratoconus: the Keratoconus Severity Score (KSS). *Cornea*. 2006;25(7):794-800.
24. Duncan JK, Belin MW, Borgstrom M. Assessing progression of keratoconus: novel tomographic determinants. *Eye Vis (Lond)*. 2016;3:6.
25. Ahn SJ, Kim MK, Wee WR. Topographic progression of keratoconus in the Korean population. *Korean J Ophthalmol*. 2013;27(3):162-166.
26. Chatzis N, Hafezi F. Progression of keratoconus and efficacy of pediatric [corrected] corneal collagen cross-linking in children and adolescents [published correction appears in *J Refract Surg*. 2013 Jan;29(1):72]. *J Refract Surg*. 2012;28(11):753-758.
27. Hamilton A, Wong S, Carley F, Chaudhry N, Biswas S. Tomographic indices as possible risk factors for progression in pediatric keratoconus. *J AAPOS*. 2016;20(6):523-526.
28. Pinero DP, Alio JL, Tomas J, Maldonado MJ, Teus MA, Barraquer RI. Vector analysis of evolutive corneal astigmatic changes in keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52:4054–4062.
29. Vohra V, Tuteja S, Chawla H. Collagen Cross Linking For Keratoconus. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 2, 2020.
30. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Revisiting keratoconus diagnosis and progression classification based on evaluation of corneal asymmetry indices, derived from Scheimpflug imaging in keratoconic and suspect cases. *Clin Ophthalmol* 2013; 7:1539–1548.
31. Kim H, Joo CK. Measure of keratoconus progression using Orbscan II. *J Refract Surg*. 2008;24(6):600-605

32. Fujimoto H, Maeda N, Shintani A, Nakagawa T, Fuchihata M, Higashiura R, Nishida K. Quantitative evaluation of the natural progression of keratoconus using three-dimensional optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016; 57:169–175.
33. Karaca EE, Özmen MC, Ekici F, Yüksel E, Türkoğlu Z. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict progression in patients with keratoconus. *Cornea*. 2014;33(11):1168-1173.
34. Li X, Yang H, Rabinowitz YS. Longitudinal study of keratoconus progression. *Exp Eye Res*. 2007;85(4):502-507.
35. Shajari M, Steinwender G, Herrmann K, et al. Evaluation of keratoconus progression. *Br J Ophthalmol*; 2018 Jun 1. pii:bjophthalmol-2017-311651
36. Mandathara PS, Stapleton FJ, Willcox MDP. Outcome of Keratoconus Management: Review of the Past 20 Years' Contemporary Treatment Modalities. *Eye Contact Lens*. 2017;43(3):141-154.
37. Parker JS, van Dijk K, Melles GR. Treatment options for advanced keratoconus: A review. *Surv Ophthalmol*. 2015;60(5):459-480
38. Carracedo G, González-Méijome JM, Lopes-Ferreira D, Carballo J, Batres L. Clinical performance of a new hybrid contact lens for keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2014;40(1):2-6.
39. Hashemi H, Shaygan N, Asgari S, Rezvan F, Asgari S. ClearKone-Synergeyes or rigid gas-permeable contact lens in keratoconic patients: a clinical decision. *Eye Contact Lens*. 2014;40(2):95-98.
40. Nau AC. A comparison of synergeyes versus traditional rigid gas permeable lens designs for patients with irregular corneas. *Eye Contact Lens* 2008;34:198–200.
41. Chelala E, Rami HE, Dirani A, Fadlallah A, Fakhoury O, Warrak E. Photorefractive keratectomy in patients with mild to moderate stable keratoconus: a five-year prospective follow-up study. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:1923-1928.

42. Guedj M, Saad A, Audureau E, Gatinel D. Photorefractive keratectomy in patients with suspected keratoconus: five-year follow-up. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(1):66-73.
43. Park J, Gritz DC. Evolution in the use of intrastromal corneal ring segments for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013 Jul;24(4):296-301.
44. Vega-Estrada A, Alió JL, Brenner LF, Burguera N. Outcomes of intrastromal corneal ring segments for treatment of keratoconus: five-year follow-up analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2013;39(8):1234-1240.
45. Elmassry A, Said Ahmed OI, Abdalla MF, Gaballah K. Ten years experience of corneal collagen cross-linking: An observational study of 6120 cases [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *Eur J Ophthalmol.* 2020;1120672120928921
46. Kobashi H, Rong SS. Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8145651
47. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):620-627.
48. Yuksel E, Cubuk MO, Yalcin NG. Accelerated epithelium-on or accelerated epithelium-off corneal collagen cross-linking: Contralateral comparison study. *Taiwan J Ophthalmol.* 2020;10(1):37-44.
49. Li W, Wang B. Efficacy and safety of transepithelial corneal collagen crosslinking surgery versus standard corneal collagen crosslinking surgery for keratoconus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol.* 2017;17(1):262.
50. Tian M, et al. One-year follow-up of accelerated transepithelial corneal collagen cross-linking for progressive Pediatric keratoconus. *BMC Ophthalmol.* 2018 : 1-5
51. Kobashi H, Tsubota K. Accelerated Versus Standard Corneal Cross-Linking for Progressive Keratoconus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cornea.* 2020;39(2):172-180.

52. Özülken K, Aksoy Aydemir G, Aydemir E, Kızıltoprak H, Yüksel E. Comparison of Two Different Accelerated Corneal Cross-linking Procedure Outcomes in Patients with Keratoconus. *Balkan Med J.* 2020;37(3):131-137
53. Chang CY, Hersh PS. Corneal collagen cross-linking: a review of 1-year outcomes. *Eye Contact Lens.* 2014;40(6):345-352.
54. Ng AL, Chan TC, Lai JS, Cheng AC. Comparison of the Central and Peripheral Corneal Stromal Demarcation Line Depth in Conventional Versus Accelerated Collagen Cross-Linking. *Cornea.* 2015 Nov;34(11):1432-6.
55. Mesen A, Bozkurt B, Kamis U, Okudan S. Correlation of Demarcation Line Depth With Medium-Term Efficacy of Different Corneal Collagen Cross-Linking Protocols in Keratoconus. *Cornea.* 2018 Dec;37(12):1511-1516
56. Pircher N, Lammer J, Holzer S, Gschließer A, Donner R, Pieh S, Schmidinger G. Correlation between central stromal demarcation line depth and changes in K values after corneal cross-linking (CXL). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Apr;256(4):759-764
57. Alvani A, Hashemi H, Pakravan M, et al. Dynamic corneal biomechanics in different cell layers: in keratoconus and normal eyes [published online ahead of print, 2020 Nov 25]. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020;10.1111/opo.12768. doi:10.1111/opo.12768
58. Müller LJ, Pels E, Vrensen GF. The specific architecture of the anterior stroma accounts for maintenance of corneal curvature. *Br J Ophthalmol.* 2001;85(4):437-443.
59. Damgaard IB, Reffat M, Hjortdal J. Review of Corneal Biomechanical Properties Following LASIK and SMILE for Myopia and Myopic Astigmatism. *Open Ophthalmol J.* 2018;12:164-174. Published 2018 Jul 27.
60. Sorkin N, Varssano D. Corneal collagen crosslinking: a systematic review. *Ophthalmologica.* 2014;232(1):10-27
61. Kohlhaas M, Spoerl E, Schilde T, Unger G, Wittig C, Pillunat LE. Biomechanical evidence of the distribution of cross-links in corneas treated with riboflavin and ultraviolet A light. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32(2):279-283.

62. Males JJ, Viswanathan D. Comparative study of long-term outcomes of accelerated and conventional collagen crosslinking for progressive keratoconus. *Eye (Lond)*. 2018;32:32–38.
63. Spadea L, Tonti E, Vingolo EM. Corneal stromal demarcation line after collagen cross-linking in corneal ectatic diseases: a review of the literature. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1803-1810
64. Koller T, Schumacher S, Fankhauser F 2nd, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet a crosslinking of the paracentral cornea. *Cornea*. 2013;32(2):165-168.
65. Malta JB, Renesto AC, Moscovici BK, Soong HK, Campos M. Stromal demarcation line induced by corneal cross-linking in eyes with keratoconus and nonkeratoconic asymmetric topography. *Cornea*. 2015;34(2):199-203.
66. Hernandez-Camarena JC, Graue-Hernandez EO, Loya-García D, Ruiz-Lozano RE, Valdez-García JE. Correlation between corneal stromal demarcation line depth and topographic outcomes after two pulsed-light-accelerated crosslinking protocols. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1665-1673