



## UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ESPECIALIDAD DE OFTALMOLOGÍA

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

HOSPITAL "LUIS SÁNCHEZ BULNES"

**SEGURIDAD Y EFICACIA DEL CROSSLINKING CORNEAL ASISTIDO CON  
IONTOFORESIS (I-CXL) COMPARADO CON CROSSLINKING CORNEAL  
ESTÁNDAR (CXL-EPI OFF) EN PACIENTES CON QUERATOCONO  
PROGRESIVO**

# TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE OFTALMÓLOGO

**PRESENTA:**

*DRA. KITTY CAROLINA FRANCO RAMÍREZ*

**DIRECTOR DE TESIS:**

DRA. VALERIA SÁNCHEZ HUERTA

Ciudad de México, Junio 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

<b>ÍNDICE</b>	<b>Página</b>
Resumen	3
Marco teórico	4
Objetivos	5
Hipótesis	6
Metodología	6
Tamaño de la muestra	9
Anexos	10
Materiales y métodos	11
Resultados	12
Discusión	22
Conclusiones	23
Referencias	24

## Resumen

**Introducción:** El queratocono se caracteriza por el adelgazamiento del estroma corneal, lo que lleva a que la córnea tome una forma cónica, generando astigmatismo irregular y aumentando el nivel de aberraciones de mayor orden, con el consiguiente deterioro progresivo de la visión. Es una enfermedad bilateral, pero un ojo puede estar más afectado que el otro. El entrecruzamiento de colágeno corneal (CXL) se ha convertido en el estándar de oro para detener la progresión de la ectasia. En los últimos años han surgido nuevas técnicas de CXL con el objetivo de evitar la desepitelización corneal, ya que puede ser muy doloroso para el paciente, generar una visión deficiente en el período postoperatorio temprano e incrementar el riesgo de infecciones. El crosslinking asistido por iontoforesis (I-CXL) es una técnica donde se respeta el epitelio, que utiliza un campo eléctrico de baja intensidad que permite que la riboflavina ionizada y de bajo peso molecular penetre en el epitelio intacto, sin embargo, la concentración alcanzada parece ser menor que en CXL-epi off.

**Objetivo:** Determinar la efectividad en detener la progresión y seguridad del CXL-ionto frente a CXL-epi off en pacientes con queratocono progresivo con un seguimiento de 60 meses.

**Material y métodos:** Se reclutaron pacientes, al evaluar su expediente, con diagnóstico de queratocono progresivo, estadio I-IV de acuerdo a la clasificación de Amsler-Krumeich y que cumplieran con los criterios de selección. El diagnóstico se basó en topografía corneal. Se obtuvo agudeza visual mejor corregida, cilindro, esfera, paquimetría más fina, queratometría máxima, mínima y promedio, pre procedimiento, así como a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses. Se utilizó estadística descriptiva con frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), medidas de tendencia central y dispersión. La presentación de los datos se realiza mediante tablas comparativas, gráficas y descripciones escritas. Los datos se recolectaron a computadora, mediante programas como Microsoft Word y Microsoft Excel.

**Resultados:** Se incluyeron 103 ojos de 82 pacientes mexicanos con diagnóstico de queratocono progresivo operados de crosslinking en el Departamento de Córnea y cirugía refractiva de la Asociación para evitar la ceguera I.A.P del 2011 al 2017. De los 103 procedimientos de crosslinking, la mayoría (44, 43.74%) se realizaron en el 2016, mientras que en el 2013 solo se realizaron 4 procedimientos (3.9%). La edad promedio de los 82 pacientes incluidos fue de  $21.3 \pm 6.7$  años (rango: 11 – 44 años), la mayoría (54, 65.8%) hombres. Los casos tratados con CXL-epi off tuvieron mejor agudeza visual con corrección, menor queratometría y mayores espesores corneales en comparación con el grupo tratado con I-CXL. Se observó una reducción en la queratometría máxima al final del seguimiento en ambos de grupos de tratamiento, siendo mayor para aquellos tratados con CXL-epi off. Se registró una reducción en la paquimetría central y más fina en todos los casos, sin diferencia entre ambos grupos de tratamiento. Al último seguimiento, 7 casos (17.1%) del grupo tratado con I-CXL y 5 casos (8.1%) tratados con CXL-epi off presentaron datos de progresión ( $p=0.163$ ). Se realizaron re-intervenciones en 4 casos solo en el grupo de I-CXL (4/7, 57.1%). No se observó diferencia estadísticamente significativa en la curva de sobrevivencia de ambos grupos de tratamiento. La sobrevivencia a los 60 meses, fue de 83% (IC95% 67.5– 91.4%) y 92% (IC 95% 81.7–96.6%) para el grupo de I-CXL y CXL-epi off, respectivamente.

**Conclusiones:** Ambas técnicas de crosslinking son efectivas para detener la progresión del queratocono a largo plazo, la tasa de progresión del queratonoco no muestra una

diferencia significativa entre estas dos técnicas, ambas tienen resultados comparables en AVMC, parámetros topográficos y paquimétricos a 5 años de seguimiento. El I-CXL al preservar el epitelio, ofrece una reducción importante del dolor y una recuperación posoperatoria más rápida, por lo que se puede preferir esta técnica en pacientes pediátricos y aquellos con córneas delgadas.

## Marco teórico

### *Introducción*

El queratocono es el trastorno ectásico corneal más común. Se caracteriza por adelgazamiento corneal progresivo con astigmatismo irregular resultante y miopía. Su prevalencia se ha estimado en 1:375 a 1:2000 personas en todo el mundo, con una tasa considerablemente mayor en las poblaciones más jóvenes.<sup>1</sup> Aunque la etiología exacta no se comprende bien, comúnmente se cree que la predisposición genética, así como los factores ambientales, sirven a la vía final.<sup>2</sup>

El método fue desarrollado en 1997 en la Universidad de Dresde y se llevó a cabo en Italia por primera vez en 2005. Implica la fotoactivación de la riboflavina con radiación ultravioleta-A (UVA), que despliega una serie de reacciones fotoquímicas que inducen enlaces cruzados interfibrilares e intrafibrilares en las laminillas del estroma corneal. De esta manera, la resistencia a la tracción de la córnea evita un mayor adelgazamiento, deformación del perfil corneal y el deterioro de la visión y ofrece cierto grado de mejora funcional.<sup>3</sup> El crosslinking epitelio-off (CXL-epi off) se ha convertido en el tratamiento estándar de oro para el queratocono progresivo con un grosor corneal > 400  $\mu\text{m}$ , aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU (FDA), en 2016.<sup>4,5</sup> En el protocolo estándar, el epitelio corneal es debridado, lo que permite que la riboflavina penetre en el estroma, luego se usa radiación ultravioleta A (UVA) a 370 nm.<sup>6,7</sup>

Sin embargo, esta técnica incluye la extirpación del epitelio, que puede provocar dolor posoperatorio y actuar como una fuente potencial de complicaciones (p. ej., queratitis infecciosa, infiltrados estériles y opacidad corneal)<sup>8</sup>. El crosslinking asistido por iontoforesis (I-CXL) es una técnica donde se respeta el epitelio, que utiliza un campo eléctrico de baja intensidad que permite que la riboflavina ionizada y de bajo peso molecular penetre en el epitelio intacto, sin embargo, la concentración alcanzada parece ser menor que en CXL-epi off.<sup>8</sup>

Generalmente se evita el tratamiento con CXL epi off en córneas delgadas con paquimetría por debajo de 400  $\mu\text{m}$  después de la eliminación del epitelio debido al riesgo de toxicidad endotelial. Este último punto explica por qué I-CXL se usa con más frecuencia que CXL epi off en córneas delgadas. Es más recomendable utilizar el protocolo I-CXL en córneas delgadas con una paquimetría preoperatoria entre 350 y 400  $\mu\text{m}$ , ya que evitar la remoción epitelial reduciría el potencial daño endotelial.<sup>9</sup>

Muchos informes a mediano plazo han demostrado la eficacia y seguridad de I-CXL incluso cuando se compara con CXL epi off.<sup>10</sup>

Por otro lado, todavía hay controversias sobre cómo la riboflavina puede penetrar en el estroma a través de un epitelio intacto o cómo el epitelio puede limitar la radiación UV-A del estroma empapado de riboflavina.<sup>12</sup>

Independientemente de la menor concentración alcanzada en el estroma, el I-CXL ha demostrado su eficacia en estudios in vitro e in vivo mediante el aumento de la fuerza biomecánica y la estabilización de la enfermedad.<sup>11, 12</sup> También recientemente ha demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento del queratocono con córneas delgadas <400  $\mu\text{m}$ .<sup>13</sup>

I-CXL tiene la gran ventaja de retener el epitelio corneal y evitar las complicaciones relacionadas con la desepitelización, como el dolor posoperatorio temprano, la discapacidad visual y los riesgos de infección. Además, tiene la ventaja de acortar el tiempo de entrega de riboflavina de 30 a 5 min. Los estudios clínicos han confirmado la seguridad y eficacia de I-CXL para detener la progresión del queratocono. Sin embargo, I-CXL es inferior a CXL epi off con respecto a muchos factores que afectan la eficacia, como la concentración de riboflavina intraestromal en la córnea y la transmisividad de los rayos UVA.<sup>14</sup>

### *Planteamiento del problema*

¿El CXL asistido mediante iontoforesis es igual de efectivo y seguro para detener la progresión del queratocono que el estándar de oro (CXL-epi off)?

### *Justificación*

No existe un estudio que compare la eficacia y seguridad del CXL-ionto vs CXL-epi off en pacientes con queratocono progresivo con seguimiento a 60 meses.

## **Objetivos**

### *Objetivo General:*

Determinar la efectividad en detener la progresión y seguridad del CXL-ionto frente a CXL-epi off en pacientes con queratocono progresivo con un seguimiento de 60 meses.

### *Objetivos Específicos:*

- Reportar queratometría máxima (Kmax)
- Reportar queratometría mínima (Kmin)
- Reportar cilindro
- Reportar paquimetría más fina
- Reportar efectos adversos

## **Hipótesis**

### *Hipótesis General:*

CXL-ionto es igual de efectivo para detener la progresión comparándose con CXL-epi off

### *Hipótesis Específicas:*

- Existirá una diferencia de 0.5 dioptrías queratométrica máxima entre el grupo de CXL-ionto vs CXL-epi off.
- Existirá una diferencia de 0.5 dioptrías de cilindro entre grupos.
- Existirá una diferencia no mayor a 20 micras en paquimetría más fina entre grupos.
- En el grupo epi-off se reportarán más efectos adversos, como dolor y haze.
- Ambos grupos mantendrán estabilidad corneal a los 60 meses de seguimiento

## **Diseño de estudio**

Clínico, retrospectivo, longitudinal, observacional, comparativo.

## **Metodología**

### *Población*

Pacientes con diagnóstico de queratocono progresivo, estadio I-IV Amsler.

### *Unidad de observación*

Ojo

### *Universo*

Pacientes con queratocono progresivo sometidos a CXL-ionto y CXL-epi off operados antes del 31 de agosto del 2017 en el departamento de córnea de la Asociación para Evitar la Ceguera en México, I.A.P.

### *Obtención de la población*

Se realizó la búsqueda de expedientes en el sistema electrónico de APEC con palabra clave “crosslinking” que hayan sido operados antes del 31 de agosto del 2017.

Se obtendrán datos del tipo de crosslinking realizado, edad, sexo, ojo, agudeza visual mejor corregida, queratometría máxima, mínima y promedio, cilindro, esfera, paquimetría más fina pre tratamiento con seguimiento a los 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses postratamiento.

### **Criterios de Inclusión y exclusión**

#### *Criterios de inclusión*

1. Pacientes con queratocono progresivo documentado por topografía corneal y refracción de acuerdo a los criterios de progresión propuestos por el consenso global de queratocono y enfermedades ectáticas.

- Estadio I-IV, de acuerdo a Amsler-Krumeich
- Que cumplan seguimiento de al menos 60 meses

#### *Criterios de Exclusión*

1. CXL previo
2. Cicatrices corneales
3. Ojo seco severo
4. Antecedente de queratitis herpética
5. Embarazo y lactancia
6. Enfermedades autoinmunes

### **Variables**

Variable principal de desenlace  
Queratometría máxima (micras)

#### *Cuadro de variables en estudio*

Variable	Dependencia	Tipo	Unidad de medición	Instrumento de medición	Momento de la medición
----------	-------------	------	--------------------	-------------------------	------------------------



<b>Edad</b>	Independiente	Dimensional	Años cumplidos	Expediente	Pretratamiento
<b>Sexo</b>	Independiente	Nominal	Femenino/ masculino	Expediente	Pretratamiento
<b>Ojo afectado</b>	Independiente	Nominal	Derecho/ Izquierdo	Expediente	Pretratamiento
<b>Agudeza visual mejor corregida</b>	Independiente	Cuantitativa	LogMar	Expediente	Pretratamiento 1. 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses postratamiento
<b>Esfera</b>	Independiente	Cuantitativa continua	Dioptías	Expediente	Pretratamiento 1. 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses postratamiento
<b>Cilindro</b>	Independiente	Cuantitativa continua	Dioptías	Expediente	Pretratamiento 1. 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses postratamiento
<b>Queratometría máxima (Kmax)</b>	Independiente	Cuantitativa continua	Dioptías	Topografía	Pretratamiento 1. 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses postratamiento
<b>Queratometría mínima (Kmin)</b>	Independiente	Cuantitativa continua	Dioptías	Topografía	Pretratamiento 1. 6, 12, 24, 36, 48 y 60

					meses postratamiento
<b>Queratometría promedio (Kmean)</b>	Independiente	Cuantitativa continua	Dioptrías	Topografía	Pretratamiento 1. 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses postratamiento
<b>Paquimetría más fina</b>	Independiente	Cuantitativa continua	Micrómetros	Topografía	Pretratamiento 1. 6, 12, 24, 36, 48 y 60 meses postratamiento

### Tamaño de la muestra:

El cálculo de tamaño de muestra se realizó utilizando la fórmula de dos proporciones.

$$n = \left[ \frac{Z_{\alpha} \sqrt{2 \pi_1 (1 - \pi_1) - Z_{\beta} \pi_1 (1 - \pi_1) + \pi_2 (1 - \pi_2)}}{\pi_1 - \pi_2} \right]^2$$

Asumiendo un alfa de 0.5 y un poder de 75%, se tomaron como referencia los porcentajes de falla reportados de 7.5% (CXL epi-off) y 20% (I-CXL), con un delta del 13%, con lo cual se necesitarían 200 pacientes.

### Recolección y análisis de datos:

Se utilizó estadística descriptiva con frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), medidas de tendencia central y dispersión.

Las variables continuas se compararon con T-de student y Mann-U Whitney, dependiendo del parámetro de distribución.

Los datos categóricos fueron comparados con el test de Chi-cuadrada. Los valores P <0.05, fueron interpretados como estadísticamente significativos.

La presentación de los datos se realiza mediante tablas comparativas, gráficas y descripciones escritas. Los datos se recolectaron a computadora, mediante programas como Microsoft Word y Microsoft Excel.

## Anexo I- Definiciones

**Estadios Amsler-Krumeich** (Kamiya K, Ishii R, Shimizu K, et al. Evaluation of corneal elevation, pachymetry and keratometry in keratoconic eyes with respect to the stage of Amsler-Krumeich classification British Journal of Ophthalmology 2014; 98:459-463.)

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS
I	Adelgazamiento excéntrico Miopía inducida y/o astigmatismo $\leq 5.00D$ $K_{max} \leq 48.00D$ Líneas de Vogt
II	Miopía inducida y/o astigmatismo $\geq 5.00D - \leq 8.00D$ $K_{max} \leq 53.00D$ Paquimetría $\leq 400\mu m$
III	Miopía inducida y/o astigmatismo $\geq 8.00D - \leq 10.00D$ $K_{max} \geq 53.00D$ Paquimetría 200-400 $\mu m$
IV	Refracción no medida $K_{max} \geq 55.00D$ Cicatrices centrales Paquimetría $\leq 200\mu m$

**Consenso global sobre queratocono y enfermedades ectásicas- Progresión de ectasia** (Gomes JA, Tan D, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Cornea. 2015 Apr; 34(4):359-69.)

Se define por un cambio constante en al menos dos de los siguientes parámetros:

- Aumento en la curvatura corneal anterior.
- Aumento en la curvatura corneal posterior.
- Adelgazamiento y / o aumento de la tasa de cambio de grosor corneal.

**Progresión de ectasia según ensayos clínicos.** (Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. J Cataract Refract Surg. 2011;37(1):149-160.)

La mayoría de los ensayos clínicos que examinan la eficacia del CXL utilizan los siguientes criterios:

- Queratometría más pronunciada (K max) con  $> 1 D$  de aumento desde el inicio
- Queratometría más plana (K min) con  $> 1 D$  de aumento desde el inicio
- Queratometría media (media K) de  $> 0.75 D$  Incremento desde el inicio
- Potencia del ápice corneal de  $> 1 D$  de aumento desde la línea de base

- Equivalente esférico manifiesto de  $> 0,5$  D de diferencia con respecto al valor inicial
- Espesor corneal central de  $> 2\%$  de disminución desde el inicio.

## **Materiales y métodos**

### **Análisis estadístico**

Los datos recolectados en la base de datos fueron evaluados en busca inconsistencias y valores faltantes. La normalidad de las variables fue evaluada con la prueba de Kolmogorov-Smirnov con un nivel de significancia de 0.05.

Se realizó estadística descriptiva, presentando las variables con medidas de resumen de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas, y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Las variables con distribución normal se presentaron en medias y desviación estándar (DE); mientras que aquellas que no cumplían con la normalidad, con medianas y rango (mínimo-máximo). Las comparaciones se realizaron con las pruebas U de Mann-Whitney, Suma de los rangos con signo de Wilcoxon, Prueba Chi2 y exacta de Fisher con un nivel de significancia de 0.05.

Se emplearon la hoja de cálculo Microsoft Excel® versión 2301 y el paquete estadístico Stata® versión 15.1 (StataCorp. 2015, Stata Statistical Software: Release 15. College Station, Texas, US: StataCorp LP.) y GraphPad Prism software versión 9.5.1 (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA).

### *Técnica quirúrgica*

I-CXL fue realizado en 41 ojos, bajo anestesia tópica con gotas de tetracaína al 5% (Ponti, Sophia). Se realizó una adecuada desinfección con yodopovidona estéril al 5%. Se colocó un parche con el electrodo positivo en la frente y un anillo aplicador con el electrodo negativo en la superficie corneal, se llenó con riboflavina (Ricrolin+; SOOFT, Montegiorgio, Italy) especialmente diseñado para I-CXL. El dispositivo está conectado a un generador de corriente continua (I-ON XL, SOOFT) fijado en 1 mA por 5 minutos. La riboflavina residual fue removida con solución de cloruro de sodio al 0.9% y la córnea fue irradiada con una lámpara de luz ultravioleta de  $10\text{m}/\text{cm}^2$  (VEGA CBM-X-linker, CSO, Firenze, Italy) por 9 minutos con una longitud de onda de 370nm. Posterior al tratamiento el paciente recibió tobramicina/dexametasona (Trazidex, Sophia) y Hialuronato de sodio 0.4% (Lagricel, Sophia).

CXL epi-off fue realizado en 62 ojos. El epitelio fue removido seguido por la aplicación de riboflavina al 0.1% con Dextran 20% (Ricrolin: SOOFT, Montegiorgio, Italy) cada minuto por 30 minutos, previo a la irradiación y cada minuto durante la irradiación. La cornea fue irradiada con luz UVA (VEGA CBM-X-linker, CSO, Firenze, Italy) a  $5\text{cm}$  por 30 minutos con una longitud de onda de 370nm y una intensidad luminosa de  $3\text{mW}/\text{cm}^2$ . Posterior al tratamiento el paciente recibió gotas tobramicina/dexametasona (Trazidex, Sophia) y de Hialuronato de sodio 0.4% (Lagricel, Sophia), en ambos grupos.

Los datos fueron registrados en hojas de cálculo usando números para Mac (Ver.3.6.2. Apple, California. USA). Se realizó estadística descriptiva usando medidas de tendencia central. Se realizó análisis comparativo entre los 2 tipos de crosslinking, el análisis

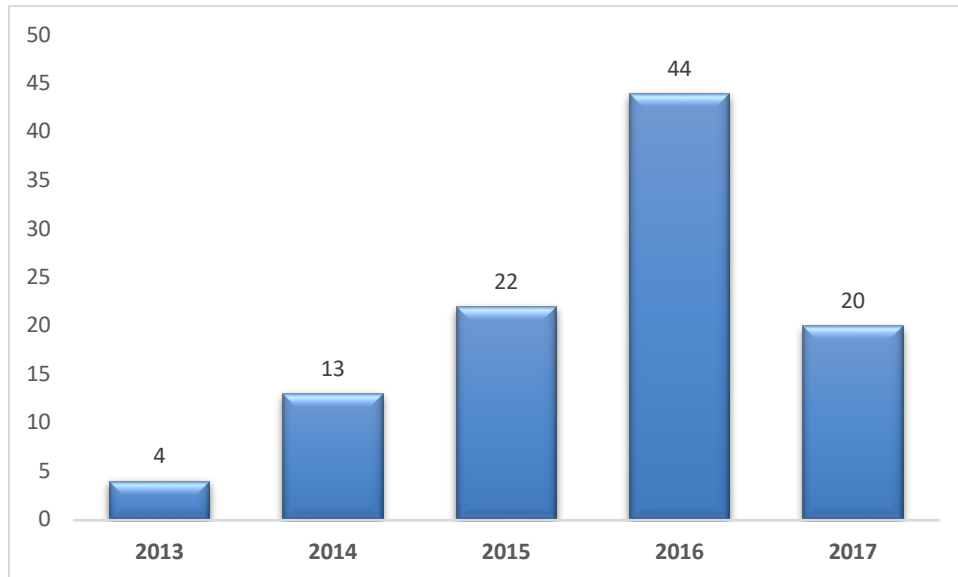
estadístico se realizó con SPSS. Las comparaciones se realizaron con las pruebas U de Mann-Whitney, Suma de los rangos con signo de Wilcoxon, Prueba Chi2 y exacta de Fisher con un nivel de significancia de 0.05.

## Resultados

Se incluyeron 103 ojos de 82 pacientes mexicanos con diagnóstico de queratocono progresivo operados de crosslinking en el Departamento de Córnea y cirugía refractiva de la Asociación para evitar la ceguera I.A.P antes del 31 de agosto del 2017.

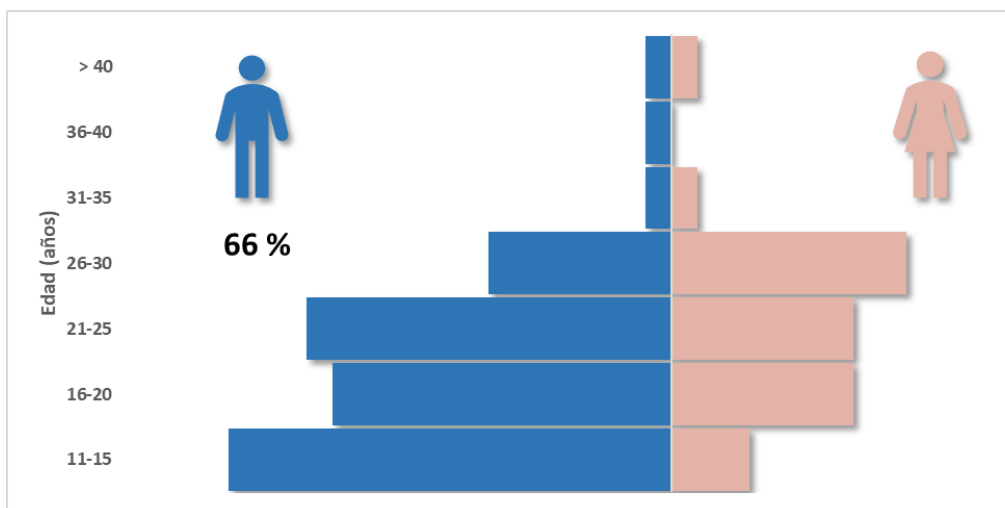
De los 103 procedimientos de crosslinking, la mayoría (44, 43.74%) se realizaron en el 2016, mientras que en el 2013 solo se realizaron 4 procedimientos (3.9%) (Gráfico 1).

**Gráfico 1. Distribución del número de procedimientos según año (n=103)**



La edad promedio de los 82 pacientes incluidos fue de  $21.3 \pm 6.7$  años (rango: 11 – 44 años), la mayoría (54, 65.8%) hombres. La distribución de los pacientes según edad y género se presentan en el Gráfico 2.

## Gráfico 2. Distribución de los pacientes según edad y género (n=82)



De los 103 procedimientos, 41 (39.8%) fueron de I-CXL y 62 (60.2%) CXL-epi off. Las características basales de ambos grupos se detallan en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a edad, género, agudeza visual sin corrección y a la refracción. Los casos tratados con CXL-epi off tuvieron mejor agudeza visual con corrección, menor queratometría y mayores espesores corneales en comparación con el grupo tratado con I-CXL.

Tabla 1. Características clínicas basales (n=103 ojos).

Variable*	I-CXL (n=41)	CXL-epi off (n=62)	P†
Edad (años)	22 (12 – 44)	19 (11 – 43)	0.082
Género, n (%)			0.170
	<b>Femenino</b>	18 (43.9)	19 (30.6)
	<b>Masculino</b>	23 (56.1)	43 (69.4)
AVSC (LogMAR)	1 (0.3 – 1.4)	1 (0.1 – 1.4)	0.272
AVMC (LogMAR)	0.4 (0.1 – 1)	0.3 (0 – 1)	<b>0.033</b>
Esfera (D)	-9 (-20 – 1.5)	-5 (-20 – 0.5)	<b>0.011</b>
Cilindro (D)	-5.5 (-9 – -2.75)	-5.5 (-11 – -1)	0.823

<b>K máx (D)</b>	58.6 (46.2 – 71.3)	54.3 (43.9 – 66.4)	<b>0.008</b>
<b>K mín (D)</b>	52.7 (42.6 – 63.3)	47.85 (41.2 – 65.9)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Paquimetría central (µm)</b>	450 (361 – 561)	479 (400 – 550)	<b>0.002</b>
<b>Paquimetría más fina (µm)</b>	420 (350 – 550)	466 (351 – 540)	<b>0.004</b>

Abreviaturas: AVSC: agudeza visual sin corrección, AVCC: agudeza visual con corrección, K máx: queratometría máxima, K mín: queratometría mínima.

\*Valores presentados en mediana y rango.

†Prueba U de Mann-Whitney o Chi2, según corresponda

En la tabla 2 se detallan los cambios en la agudeza visual y en la refracción en ambos grupos de tratamiento. No se observaron cambios significativos en la agudeza visual sin corrección en cada grupo (Gráfico 3). La refracción se mantuvo relativamente estable en ambos grupos sin cambios clínicos evidentes al final del seguimiento (Gráfico 4 y 5). Al último control, se observó una mejoría de una línea de visión con corrección en ambos grupos de tratamiento (Gráfico 6).

**Tabla 2. Cambios en la agudeza visual y refracción en ambos grupos**

Variables*	I-CXL (n=41)							CXL-epi off (n=62)						
	Basal	6 m	12 m	24 m	36 m	48 m	60 m	Basal	6 m	12 m	24 m	36 m	48 m	60 m
		p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>		p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>
<b>N</b>	41	20	30	34	34	33	36	62	55	51	50	50	48	61
<b>AVSC (LogMAR)</b>	1 (0.3 – 1.4)	1 (0.4 – 1.4)	1 (0.3 – 1.4)	1 (0.4 – 1.4)	1 (0.3 – 1.3)	1 (0.3 – 1.3)	1 (0.3 – 1.3)	1 (0.1 – 1.4)	1 (0.1 – 1.4)	1 (0.1 – 1.4)	1 (0.1 – 1.4)	1 (0.1 – 1.4)	1 (0.1 – 1.3)	1 (0.1 – 1.3)
		0.335	0.661	0.966	0.133	0.147	0.065		0.263	0.303	0.127	0.465	0.117	0.664
<b>p<sup>†</sup></b>														0.074
<b>Esfera (D)</b>	-9 (-20 – -1.5)	-9 (-20 – -1.5)	-9.5 (-19 – -2)	-9 (-20 – 2)	-9 (-20 – 2)	-9 (-20 – 2)	-9.5 (-20 – -1.5)	-5 (-20 – 0.5)	-5 (-20 – 0)	-5.5 (-20 – -0.5)	-6 (-20 – 0)	-5 (-20 – 0)	-5 (-20 – 0)	-5 (-20 – 0)
		<b>0.008</b>	<b>0.026</b>	<b>0.002</b>	<b>0.017</b>	<b>0.005</b>	<b>0.001</b>		0.154	0.119	<b>0.016</b>	<b>0.007</b>	<b>0.029</b>	<b>0.047</b>
<b>p<sup>†</sup></b>														0.128
<b>Cilindro (D)</b>	-5.5 (-9 – 2.75)	-5 (-8.5 – 2)	-5 (-8 – 2)	-5 (-8.5 – -2)	-5 (-8.5 – -2)	-5.5 (-8.5 – 8.5 – -2)	-5.5 (-8.5 – 2.5)	-5.5 (-11 – -1)	-5 (-10 – 1)	-5.5 (-10 – -1)	10.5 (-1.5)	-5 (-10 – -1)	-5 (-11 – -1)	-5.5 (-11 – -1)
		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.004</b>	0.139	0.092		<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.007</b>	0.099

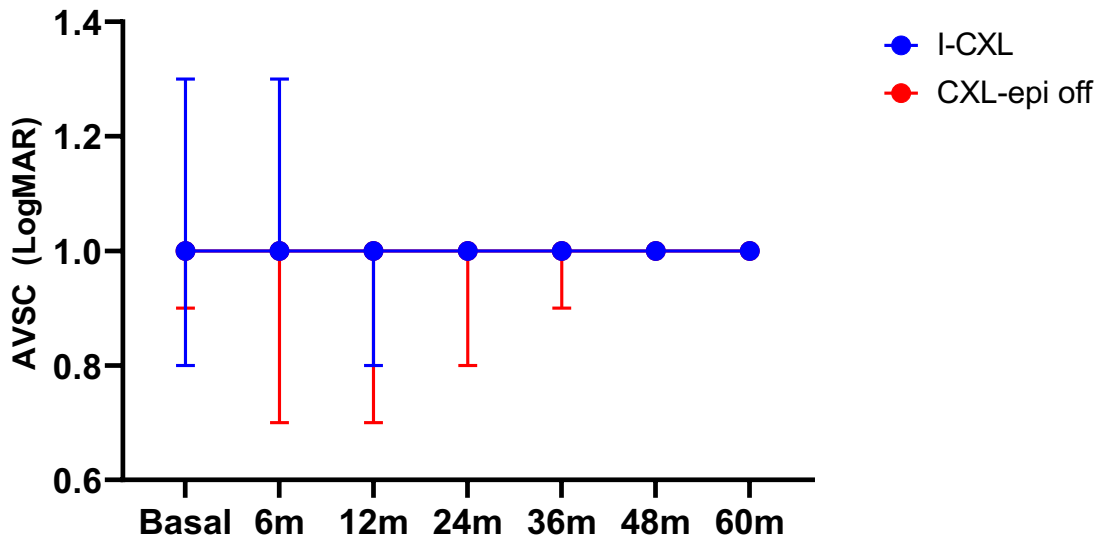
p <sup>‡</sup>																			0.539
AVMC (LogMAR)	0.4 (0.1 – 1)	0.35 (0.1 – 0.8)	0.3 (0.1 – -0.8)	0.3 (0.1 – -0.8)	0.3 (0.1 – -0.8)	0.3 (0.1 – -0.8)	0.3 (0.1 – -0.8)	0.3 (0.1 – -0.8)	0.3 (0 – 1)	0.15 (0 – 0.7)	0.2 (0 – 1)	0.2 (0 – -1)	0.2 (0 – 1)	0.2 (0 – 1)	0.2 (0 – 1)	0.2 (0 – 0.7)			
		0.004	0.003	0.005	0.006	0.011	0.059			<0.001	<0.001	<0.001	0.2827	0.286	0.002				0.926

\*Valores presentados en mediana y rango (mínimo-máximo)

†Prueba de rangos con signo de Wilcoxon: comparación entre los resultados de cada control postoperatorio con la medición basal.

‡ Prueba de U de Mann-Whitney: comparación entre ambos grupos.

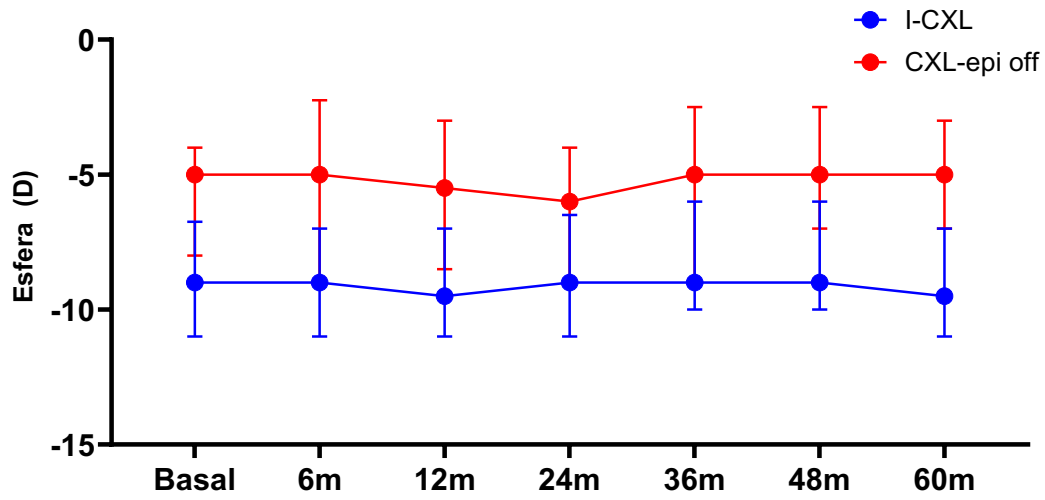
Gráfico 3. Cambios en la agudeza visual sin corrección



\*Valores en mediana e IC95%

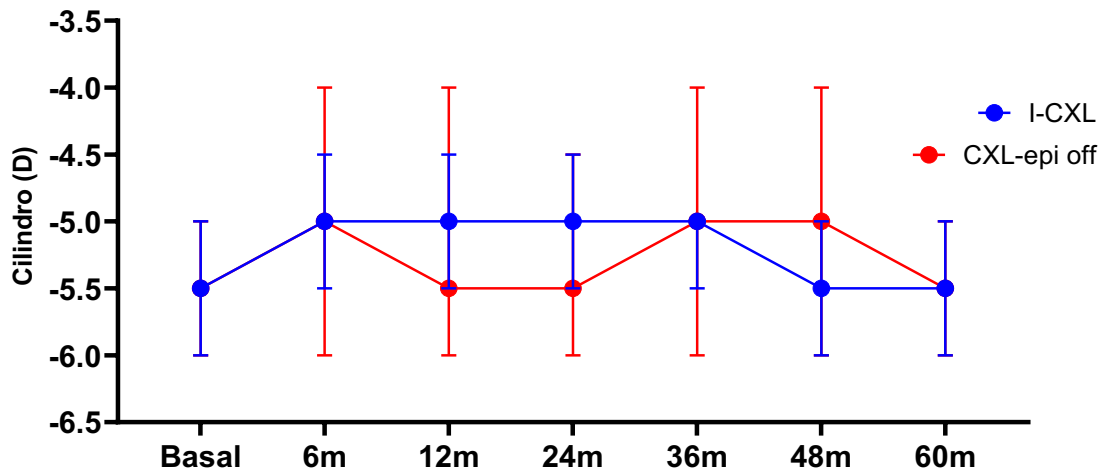


**Gráfico 4. Cambios en la esfera refractiva**



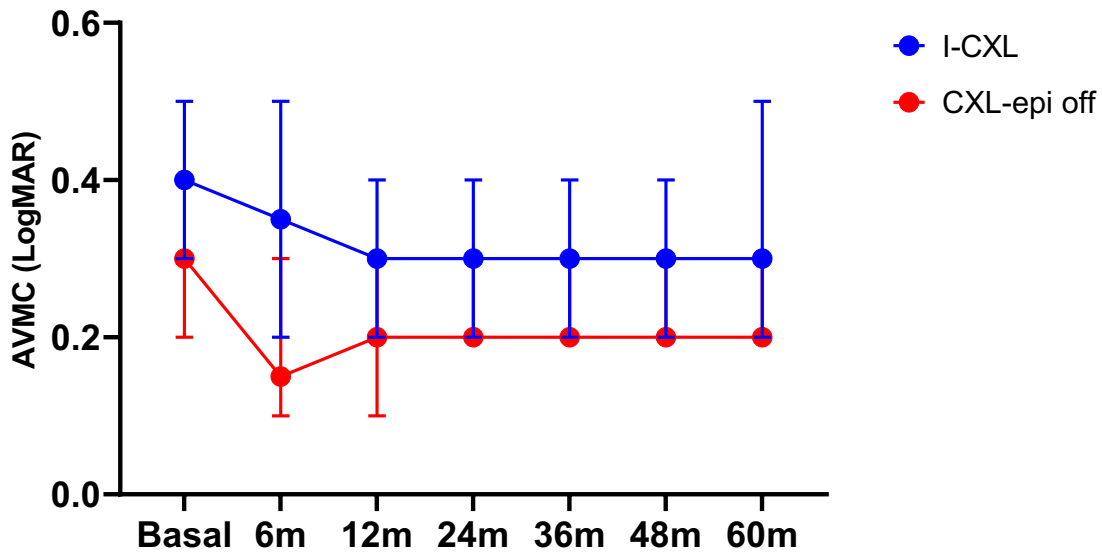
\*Valores en mediana e IC95%

**Gráfico 5. Cambios en el cilindro refractivo**



\*Valores en mediana e IC95%

**Gráfico 6. Cambios en la agudeza visual mejor corregida**



\*Valores en mediana e IC95%

Se observó una reducción en la queratometría máxima al final del seguimiento en ambos de grupos de tratamiento, siendo mayor para aquellos tratados con CXL-epi off. (Tabla 3, Gráfico 7 y 8).

**Tabla 3. Cambios en la queratometría en ambos grupos**

Variables*	I-CXL							CXL-epi off						
	Basal	6 m	12 m	24 m	36 m	48 m	60 m	Basal	6 m	12 m	24 m	36 m	48m	60m
		p†	p†	p†	p†	p†	p†	p†	p†	p†	p†	p†	p†	p†
n	41	20	30	34	34	33	36	62	55	51	50	50	48	61
K máx (D)	58.6 (46.2 – 71.3)	58.7 (46.1 – 70.7)	58.7 (46.1 – 68.9)	57.6 (46 – 66.7)	57.3 (46.3 – 71)	58.3 (46.6 – 70.4)	58.2 (46.8 – 69.9)	54.3 (43.9 – 66.4)	53.9 (43.3 – 65.3)	54.4 (43.5 – 64.5)	54.1 (43.8 – 64.5)	53.5 (43.7 – 64.5)	53.1 (43.9 – 64.1)	53.2 (43.7 – 64.1)
p†		0.739	0.103	0.005	<b>0.018</b>	<b>0.009</b>	<b>0.005</b>		0.184	<b>0.037</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
														<b>0.017</b>

	52.7	52.9	53.3	52.2	52.9	58.3	52.5	47.8	48	48.2	48.2	47.3	53.1	47.4
<b>K mín (D)</b>	(42.6 – 63.3)	(42.6 – 64.4)	(42.7 – 62.5)	(42.3 – 59.8)	(42.2 – 62.3)	(46.6 – 70.4)	(41.9 – 63.6)	(41.2 – 65.9)	(40.4 – 62.6)	(40.6 – 62)	(40.8 – 61)	(40.5 – 61.3)	(43.9 – 64.1)	(40.5 – 61.5)
		0.207	0.111	<b>0.038</b>	0.077	<b>0.042</b>	0.112		0.473	0.593	0.344	<b>0.027</b>	0.093	0.265
<b>p‡</b>														0.912

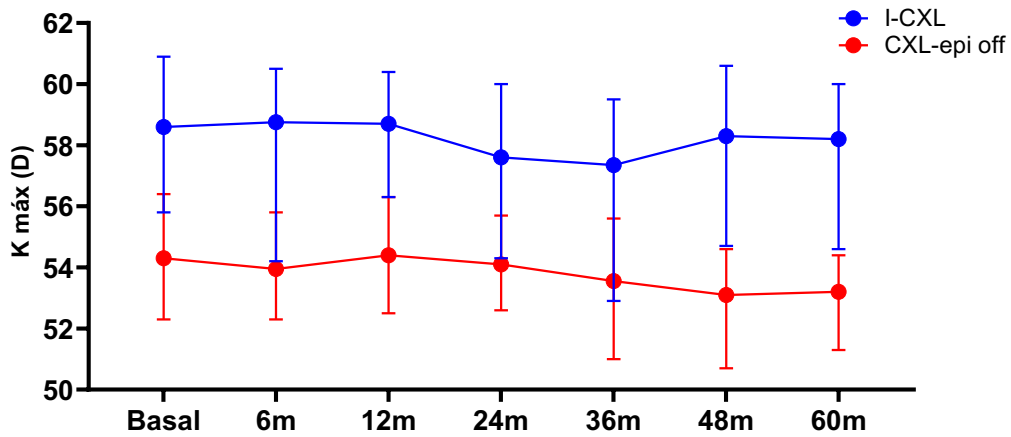
Abreviaturas: K máx: queratometría máxima, K mín: queratometría mínima.

\*Valores presentados en mediana y rango (mínimo-máximo)

†Prueba de rangos con signo de Wilcoxon: comparación entre los resultados de cada control postoperatorio con la medición basal. ‡

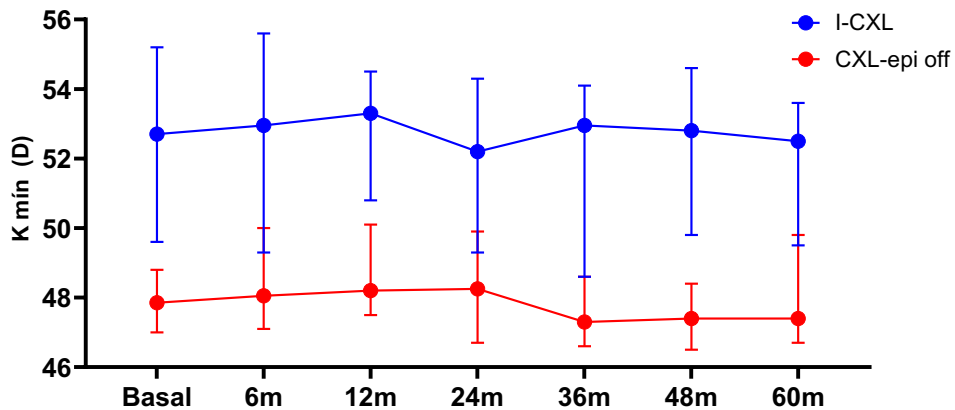
Prueba de U de Mann-Whitney: comparación de los valores entre los dos tipos de cross-linking.

**Gráfico 7. Cambios en la queratometría máxima**



\*Valores en mediana e IC95%

**Gráfico 8. Cambios en la queratometría mínima**



\*Valores en mediana e IC95%

Se registró una reducción en la paquimetría central y más fina en todos los casos, sin diferencia entre ambos grupos de tratamiento (Tabla 4, Gráficos 9 y 10).

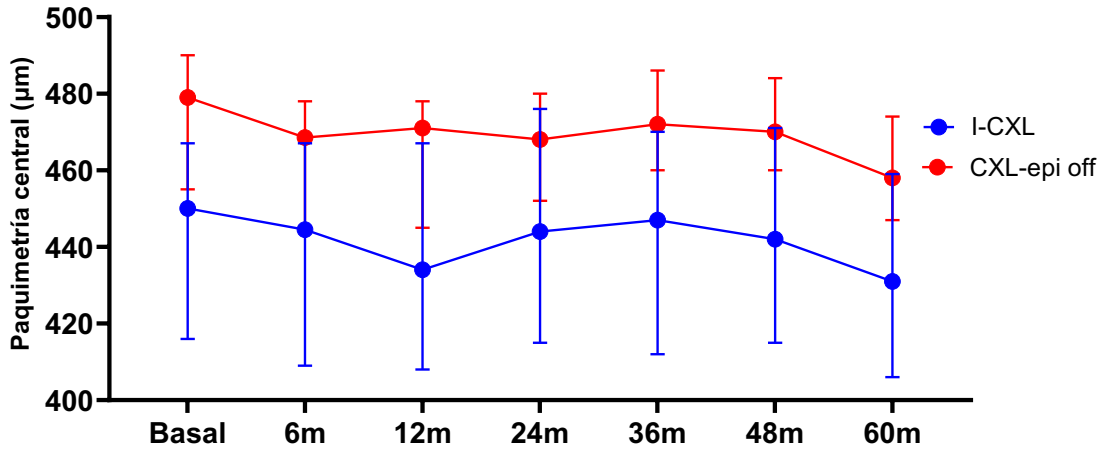
**Tabla 4. Cambios en la paquimetría en ambos grupos**

Variables*	I-CXL							CXL-epi off						
	Basal	6 m	12 m	24 m	36 m	48 m	60 m	Basal	6 m	12 m	24 m	36 m	48m	60m
		p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>	p <sup>†</sup>
<b>n</b>	41	20	30	34	34	33	36	62	55	51	50	50	48	61
<b>Paquimetría central (µm)</b>	450 (361 – 561)	444 (364 – 552)	434 (374 – 518)	444 (351 – 522)	447 (377 – 523)	442 (370 – 512)	431 (342 – 513)	479 (400 – 550)	468 (386 – 540)	471 (387 – 541)	468 (378 – 544)	472 (398 – 543)	470 (412 – 534)	458 (373 – 550)
<b>p<sup>‡</sup></b>		<0.001	<0.001	0.108	0.034	0.002	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Paquimetría más fina (µm)</b>	420 (350 – 550)	418 (334 – 545)	413 (346 – 515)	419 (331 – 520)	422 (355 – 519)	428 (312 – 509)	410 (312 – 509)	466 (351 – 540)	448 (338 – 520)	450 (317 – 584)	454 (330 – 533)	463 (338 – 521)	460 (370 – 524)	447 (338 – 524)
<b>p<sup>‡</sup></b>		<0.001	<0.001	0.005	0.009	0.012	<0.001		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
														0.209
														0.703

\*Valores presentados en mediana y rango

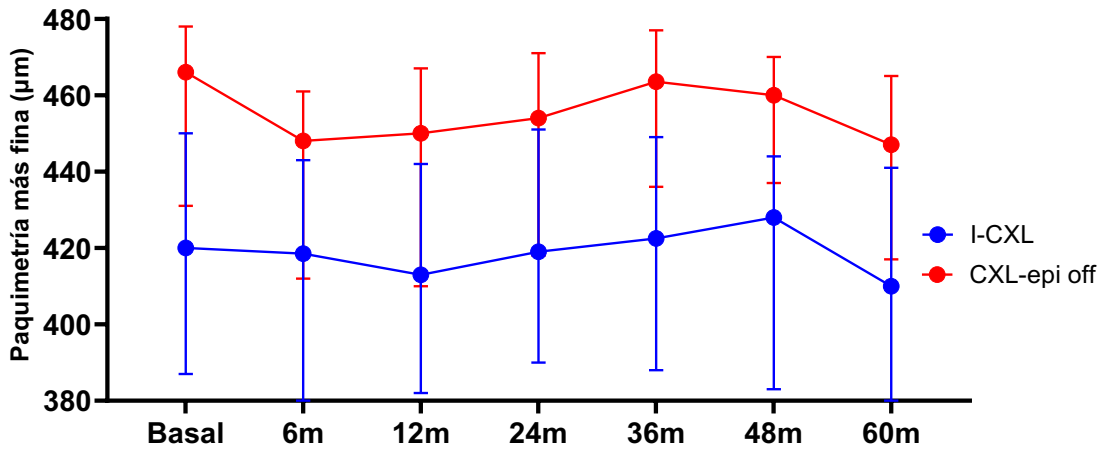
†Prueba de rangos con signo de Wilcoxon: comparación entre los resultados de cada control postoperatorio con la medición basal. ‡ Prueba de U de Mann-Whitney: comparación de los valores entre los dos tipos de cross-linking.

**Gráfico 9. Cambios en la paquimetría central**



\*Valores en mediana e IC95%

**Gráfico 10. Cambios en la paquimetría más fina**



\*Valores en mediana e IC95%

Luego del procedimiento, el grupo tratado con CXL-epi off presentó mayor frecuencia de defectos epiteliales y dolor ocular en el primer día de seguimiento, en comparación con los tratados con I-CXL (Tabla 5).

**Tabla 5. Distribución de efectos adversos en ambos grupos de tratamiento**

(n=103)

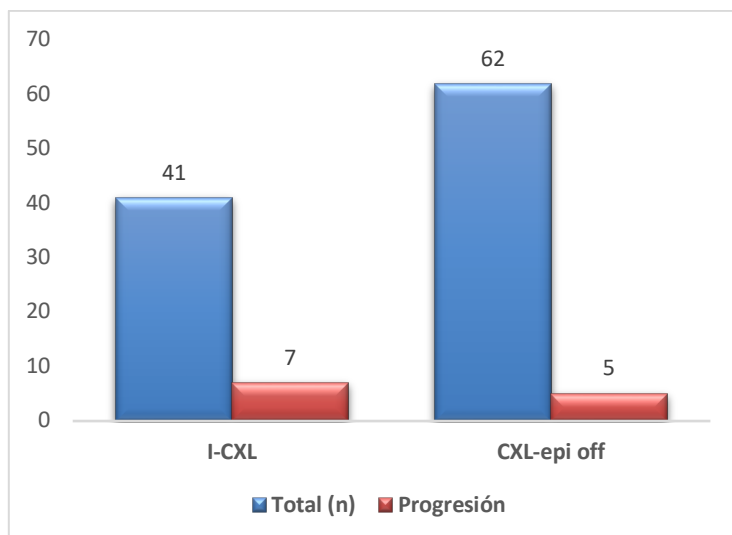
Efectos adversos*	I-CXL (n=41)	CXL-epi off (n=562)	P†
<b>Haze</b>			
1º día	2 (4.9)	3 (4.8)	0.665
6º mes	0 (0)	0 (0)	-
<b>Dolor</b>			
1º día	10 (24.4)	28 (45.2)	<b>0.032</b>
<b>Defecto epitelial</b>			
1º día	14 (34.1)	46 (74.2)	<b>&lt;0.001</b>
6º mes	0 (0)	1 (1.8)	0.440
<b>Queratitis infecciosa</b>			
	0 (0)	0 (0)	-

\*Valores presentados en frecuencias absolutas (n) y relativas (%)

†Prueba chi2 o exacta de Fisher, según corresponda

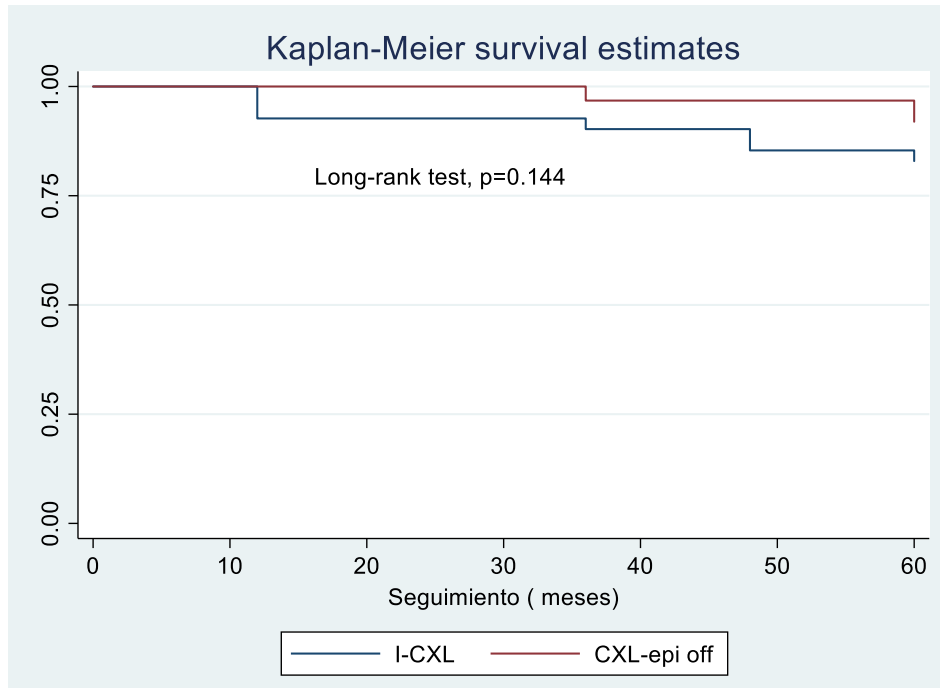
Al último seguimiento, 7 casos (17.1%) del grupo tratado con I-CXL y 5 casos (8.1%) tratados con CXL-epi off presentaron datos de progresión (p=0.163). Se realizaron re-intervenciones en 4 casos solo en el grupo de I-CXL. (4/7, 57.1%)

**Gráfico 11. Distribución de los casos con datos de progresión**



No se observó diferencia estadísticamente significativa en la curva de sobrevida de ambos grupos de tratamiento (Gráfico 12). La sobrevida a los 60 meses, fue de 83% (IC95% 67.5– 91.4%) y 92% (IC 95% 81.7–96.6%) para el grupo de I-CXL y CXL-epi off, respectivamente.

**Gráfico 12. Sobrevida libre de progresión en ambos grupos de tratamiento**



## Discusión

Se ha demostrado que el CXL estándar (CXL-epi off) conduce a la estabilización del queratocono durante un seguimiento a mediano y largo plazo.<sup>15</sup> La mayoría de las complicaciones relacionadas con el CXL estándar están asociadas con la eliminación epitelial, es decir, dolor posoperatorio, opacidad estromal e infección de la córnea.<sup>16</sup> Iontoforesis ha sido introducida en el protocolo de CXL transepitelial; las posibles ventajas de las técnicas transepiteliales son la reducción del tiempo de tratamiento, la prevención de la recuperación visual lenta y el menor riesgo de efectos secundarios y complicaciones graves (dolor posoperatorio, infección), manteniendo la misma eficacia del procedimiento epi-off estándar.<sup>15</sup>

Rossi et al, 2018, compararon la eficacia y seguridad del I-CXL, CXL transepitelial y CXL epi-off, con 12 meses de seguimiento, encontraron una mejora significativa en los

resultados de error esférico, equivalente esférico, topográfico y aberrométrico en los 3 grupos.<sup>21</sup>

Vinciguerra et al, 2016<sup>22</sup>, compararon los resultados del I-CXL vs CXL epi-off, por 12 meses, los resultados sugieren que que I-CXL podría ser comparable a CXL epi-off en la estabilización de la progresión de la enfermedad ectásica degenerativa. Además, se informó una mejora más rápida de los parámetros funcionales en el grupo I-CXL.

En un estudio reciente D´Oria et al. 2021, se realiza una revisión sistemática y metanálisis de la literatura que documenta la eficacia comparativa de CXL epi-on vs. CXL epi-off para detener la progresión del queratocono, se reporta que ambos protocolos son igualmente efectivos. Según los estudios incluidos en el metanálisis cuantitativo, la tasa de progresión del queratocono no es significativamente diferente con los dos protocolos.<sup>23</sup>

Dos estudios que compararon CXL transepitelial versus CXL epi off informaron datos con respecto a la progresión del queratocono (Al Favez 2015; Soeters 2015). Hubo un 19% (Soeters 2015) y un 55% (Al Favez 2015) de menor riesgo de progresión para el CXL epi off en comparación con el CXL transepitelial, pero el riesgo de sesgo, la imprecisión y la heterogeneidad no explicada disminuyen la certeza de la evidencia para este resultado.<sup>24</sup>

## Conclusiones

Existen muy pocos estudios que comparen el I-CXL con el CXL epi-off en términos de seguridad y eficacia, a largo plazo. En este estudio se muestra la eficacia comparable del I-CXL con el CXL epi-off en la estabilización del queratocono.

Los casos tratados con CXL-epi off tuvieron mejor agudeza visual con corrección, menor queratometría y mayores espesores corneales en comparación con el grupo tratado con I-CXL.

La refracción se mantuvo relativamente estable en ambos grupos sin cambios clínicos evidentes al final del seguimiento. Al último control, se observó una mejoría de una línea de visión con corrección en ambos grupos de tratamiento.

Se observó una reducción en la queratometría máxima al final del seguimiento en ambos de grupos de tratamiento, siendo mayor para aquellos tratados con CXL-epi off.

Se registró una reducción en la paquimetría central y más fina en todos los casos, sin diferencia entre ambos grupos de tratamiento.

Luego del procedimiento, el grupo tratado con CXL-epi off presentó mayor frecuencia de defectos epiteliales y dolor ocular en el primer día de seguimiento, en comparación con los tratados con I-CXL.

Al último seguimiento, 7 casos (17.1%) del grupo tratado con I-CXL y 5 casos (8.1%) tratados con CXL-epi off presentaron datos de progresión ( $p=0.163$ ). Se realizaron reintervenciones en 4 casos, solo en el grupo de I-CXL (4/7, 57.1%).

No se observó diferencia estadísticamente significativa en la curva de sobrevivencia de ambos grupos de tratamiento. La sobrevivencia a los 60 meses, fue de 83% (IC95% 67.5–



91.4%) y 92% (IC 95% 81.7–96.6%) para el grupo de I-CXL y CXL-epi off, respectivamente.

Las limitaciones de este estudio es su carácter retrospectivo, el número de pacientes en cada grupo y la falta de datos disponibles.

Este estudio sugiere que ambas técnicas de crosslinking son efectivas para detener la progresión del queratocono a largo plazo, la tasa de progresión del queratonoco no muestra una diferencia significativa entre estas dos técnicas, ambas tienen resultados comparables en AVMC, parámetros topográficos y paquimétricos a 5 años de seguimiento. El I-CXL al preservar el epitelio, ofrece una reducción importante del dolor y una recuperación posoperatoria más rápida, por lo que se puede preferir esta técnica en pacientes pediátricos.

Se requieren de estudios multicéntricos aleatorios para definir mejor la eficacia de I-CXL vs CXL epi off a largo plazo.

## Referencias

1. Deshmukh R, Ong ZZ, Rampat R, Alió Del Barrio JL, Barua A, Ang M, Mehta JS, Said DG, Dua HS, Ambrósio R Jr, Ting DSJ. Management of keratoconus: an updated review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun 20;10:1212314.
2. 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 Dec 28;17(1):262.
3. Cifariello F, Minicucci M, Di Renzo F, Di Taranto D, Coclíte G, Zaccaria S, De Turrís S, Costagliola C. Epi-Off versus Epi-On Corneal Collagen Cross-Linking in Keratoconus Patients: A Comparative Study through 2-Year Follow-Up. *J Ophthalmol*. 2018 Jul 29;2018:4947983.
4. Lowes R. FDA Approves Photrexa for Corneal Crosslinking in Keratoconus. 2016.
5. Highlights of Prescribing Information. PHOTREXA VISCOUS (riboflavin 5'-phosphate in 20% dextran ophthalmic solution) 0.146% for topical ophthalmic use PHOTREXA (riboflavin 5'-phosphate ophthalmic solution) 0.146% for topical ophthalmic use for use with the KXL® System. U.S. Food and Drug Administration; 5- 14.
6. Ashwin PT, McDonnell PJ. Collagen cross-linkage: a comprehensive review and directions for future research. *Br J Ophthalmol*. 2010; 94(8):965-970.
7. Wollensak G. Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17:356–60.
8. Arance-Gil Á, Villa-Collar C, Pérez-Sánchez B, Carracedo G, Gutiérrez-Ortega R. Epithelium-Off vs. transepithelial corneal collagen crosslinking in progressive keratoconus: 3 years of follow-up. *J Optom*. 2021 Apr-Jun;14(2):189-198.
9. Saad S, Saad R, Goemaere I, Cuyaubere R, Borderie M, Borderie V, Bouheraoua N. Efficacy, Safety, and Outcomes following Accelerated and Iontophoresis Corneal Crosslinking in Progressive Keratoconus. *J Clin Med*. 2023 Apr 18;12(8):2931.
10. Vinciguerra R, Legrottaglie EF, Tredici C, Mazzotta C, Rosetta P, Vinciguerra P. Transepithelial Iontophoresis-Assisted Cross Linking for Progressive Keratoconus: Up to 7 Years of Follow Up. *J Clin Med*. 2022 Jan 28;11(3):678.

11. Jia H-Z, Pang X, Fan Z-J, Li N, Li G, Peng X-J. Iontophoresis-assisted corneal crosslinking using 0.1% riboflavin for progressive keratoconus. *International Journal of Ophthalmology*. 2017; 10(5):717-722.
12. M. Lombardo, S. Serrao, M. Rosati, P. Ducoli, and G. Lombardo, "Biomechanical changes in the human cornea after transepithelial corneal crosslinking using iontophoresis," *Journal of Cataract and Refractive Surgery*, vol. 40, no. 10, pp. 1706–1715, 2014.
13. Buzzonetti L, Petrocelli G, Valente P, et al. Iontophoretic transepithelial corneal cross-linking to halt keratoconus in pediatric cases: 15-month follow-up. *Cornea* 2015; 34:512–5.
14. Jia HZ, Peng XJ. Efficacy of iontophoresis-assisted epithelium-on corneal cross-linking for keratoconus. *Int J Ophthalmol*. 2018 Apr 18;11(4):687-694.
15. Napolitano P, Tranfa F, D'Andrea L, Caruso C, Rinaldi M, Mazzucco A, Ciampa N, Melenzane A, Costagliola C. Topographic Outcomes in Keratoconus Surgery: Epi-on versus Epi-off Iontophoresis Corneal Collagen Cross-Linking. *J Clin Med*. 2022 Mar 24;11(7):1785.
16. Mazzotta C., Balestrazzi A., Baiocchi S., Traversi C., Caporossi A. Stromal haze after combined riboflavin-UVA corneal collagen cross-linking in keratoconus: In vivo confocal microscopic evaluation. *Clin. Exp. Ophthalmol*. 2007;35:580–582.
17. Cantemir, et al. Iontophoretic collagen cross-linking versus epithelium-off collagen cross-linking for early stage of progressive keratoconus – 3 years follow-up study. *Acta Ophthalmol*. 2017; 95: e649–e655.
18. Bikbova G, Bikbov M. Transepithelial corneal collagen cross-linking by iontophoresis of riboflavin. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:e30–4.
19. Vinciguerra P, Randleman JB, Romano V, et al. Transepithelial iontophoresis corneal collagen cross-linking for progressive keratoconus: initial clinical outcomes. *J Refract Surg*. 2014;30:746–53.
20. Jouve, L., Borderie, V., Sandali, O., Temstet, C., Basli, E., Laroche, L., & Bouheraoua, N. (2017). Conventional and Iontophoresis Corneal Cross-Linking for Keratoconus
21. Rossi S, Santamaria C, Boccia R, De Rosa L, D'Alterio FM, Simonelli F, De Rosa G. Standard, transepithelial and iontophoresis corneal cross-linking: clinical analysis of three surgical techniques. *Int Ophthalmol*. 2018 Dec;38(6):2585-2592.
22. Vinciguerra P, Romano V, Rosetta P, Legrottaglie EF, Piscopo R, Fabiani C, Azzolini C, Vinciguerra R. Transepithelial Iontophoresis Versus Standard Corneal Collagen Cross-linking: 1-Year Results of a Prospective Clinical Study. *J Refract Surg*. 2016 Oct 1;32(10):672-678.
23. D'Oria F, Palazón A, Alio JL. Corneal collagen cross-linking epithelium-on vs. epithelium-off: a systematic review and meta-analysis. *Eye Vis (Lond)*. 2021 Sep 1;8(1):34.