



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA F.A.P. "CONDE DE VALENCIANA"

**ESTABILIDAD EN QUERATOCONO POSTERIOR A CROSSLINKING
CORNEAL ACELERADO**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Norma Cecilia Morales Flores

ASESOR:

Dr. Juan Arturo Ramirez Miranda

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Agosto 2018



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.

2.- Índice

1.- Portada	
2.- Índice	1
3.- Resumen	3
4.- Abstract	4
5.- Introducción	6
6.- Planteamiento del problema	9
7.- Pregunta de investigación	10
8.- Justificación	10
9.- Hipótesis	10
10.- Objetivos	10
10.1.- Objetivo General	10
10.2.- Objetivos Secundarios	10
11.- Diseño del estudio	11
12.- Materiales y Métodos	11
12.1.- Criterios de inclusión	11
12.2.- Criterios de exclusión	11
12.3.- Variables estudiadas	11
12.4.- Descripción de procedimiento	14
12.5 Análisis estadístico	15
13.- Resultados	15
13.1.- Características sociodemográficas	16
13.2.- Características topográficas	16

14.- Tablas y Graficas	18
15.- Discusión y Conclusiones	24
15.1.- Discusión	24
15.2.- Conclusiones	25
16.- Referencias	27

3.- Resumen

Introducción: Las ectasias corneales son un grupo de alteraciones que afectan la forma de la córnea. Entre ellas se encuentra el queratocono, el cual causa una deformidad progresiva que se caracteriza por adelgazamiento corneal, grados variables de astigmatismo irregular y patrones anormales de curvatura y elevación causados por su forma cónica. El crosslinking corneal se ha descrito como la mejor opción para detener la progresión del queratocono, pero aún hay controversia con respecto a su seguridad y eficacia por la falta de factores que determinen el riesgo de progresión o parámetros para establecer progresión. Por lo tanto, también se ve afectado el conocimiento sobre la incidencia de progresión del queratocono a pesar del tratamiento con crosslinking.

Objetivo: Evaluar la estabilidad corneal posterior a crosslinking corneal acelerado en pacientes con queratocono mediante la determinación de la incidencia de progresión a los 6 meses de tratamiento.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo, observacional y descriptivo. Se recopilaron los datos de los pacientes programados para crosslinking corneal acelerado del 2016 al 2018. Posteriormente se revisaron los expedientes para solo incluir a los que tenían imágenes de sheimpflug basales y a los 6 meses después del tratamiento. Los parámetros analizados fueron Kmax (curvatura anterior máxima), grosor corneal central (CCT) y vértice posterior de queratocono (KVb). Se definió como progresión si tenía 2 de los siguientes: aumento de 1D en Kmax, disminución de 2% en CCT o cualquier aumento en KVb.

Resultados: Se trataron un total de 79 ojos con crosslinking corneal acelerado, de los cuales 60 fueron Epi off y 19 fueron Epi on. En el grupo de Epi off el promedio de Kmax antes y después de tratamiento fue de 54.11D y 54.31D, el de CCT fue de 460.5 μm y 452.65 μm , y de KVb de 96.75 μm y 94.86 μm , respectivamente. De los 60 ojos, 15 tuvieron progresión lo cual representa un 25% de incidencia. En el grupo de Epi on los promedios de los parámetros antes y después de tratamiento fueron: Kmax 57.91D y 57.45D, CCT 395.42 μm y 399.63 μm , KVb 122.21 μm y 117.78 μm , respectivamente. De los 19 ojos tratados, 5 tuvieron progresión lo cual representa un 26.5% de incidencia.

Conclusiones: La incidencia de progresión a los 6 meses de tratamiento con crosslinking corneal acelerado fue de 25% en Epi off y de 26.5% en Epi on. La mayoría de los pacientes se mantienen estables por lo cual el crosslinking corneal acelerado puede ser efectivo en la detención de progresión en queratocono en la población mexicana.

4.- Abstract

Introduction: Corneal ectasias are a group of alterations that affect the shape of the cornea. Keratoconus is a progressive deformity characterized by corneal thinning, irregular astigmatism and abnormal curvature patterns due to its conic shape. Corneal crosslinking has been described as the best option to halt keratoconus progression, but there is still some controversy regarding its safety and efficacy because of the lack of factors determining risk of progression or parameters to evaluate progression. Thus, this affects the knowledge about the incidence of progression of keratoconus despite treatment with crosslinking.

Purpose: To evaluate the corneal stability after accelerated crosslinking in patients with keratoconus by determining the incidence of progression at 6 months of treatment.

Methods: A retrospective, observational and descriptive analysis was done. Data of patients programmed for accelerated crosslinking from 2016 to 2018 was gathered. Afterwards the medical records were reviewed to only include those that had scheimpflug imaging before and 6 months after treatment were included. The parameters analyzed from the sheimpflug imaging were: Kmax (maximum anterior curvature), central corneal thickness (CCT) and keratoconus vertex back (KVb). Keratoconus progression was defined as having 2 of any of the following: increase of 1D in Kmax, 2% decrease in CCT or any increase in KVb.

Results: A total of 79 eyes underwent accelerated corneal crosslinking of which 60 had Epi off treatment and 19 had Epi On. In the Epi off group the average Kmax before treatment was 54.11D and 54.31D afterwards, average CCT pretreatment was 460.5µm and 452.65 µm posttreatment, average KVb before treatment was 96.75 µm and 94.86 after treatment. Of the 60 eyes a total of 15 eyes had progression representing an

incidence of 25%. In the Epi on group the average measurements before and after treatment were: Kmax 57.91D and 57.45D, CCT 395.42 μm and 399.63, and KVb 122.21 μm and 117.78 μm respectively. 5 of the 19 eyes treated had progression, which represents a 26.5%

Conclusion: The incidence of progression at 6 months after treatment with corneal accelerated crosslinking was 25% in Epi off and 26.5% in Epi on. The majority of the patients maintained stability, therefore corneal accelerated crosslinking can be effective in halting keratoconus progression in the Mexican population.

5.- Introducción

Las ectasias corneales son un grupo de alteraciones que afectan la forma de la córnea. Entre ellas se encuentra el queratocono, el cual causa una deformidad progresiva que se caracteriza por adelgazamiento corneal, grados variables de astigmatismo irregular y patrones anormales de curvatura y elevación causados por su forma cónica. La alteración afecta normalmente los dos tercios centrales de la córnea con su ápex situado justo debajo del eje visual. Normalmente inicia en la pubertad y progresa hasta la tercera o cuarta década de la vida hasta disminuir o detener su evolución. Los reportes estimados de prevalencia varían ya que hay una variación en los criterios diagnósticos. La mayoría de las estimaciones se encuentran entre 50 y 230 por cada 100,000. No hay una predominancia significativa de género. El queratocono suele ser bilateral, aunque asimétrico. Su progresión puede llevar a la cicatrización corneal, hidrops agudo y pérdida de agudeza visual. El hidrops corneal es el resultado de la entrada aguda de humor acuoso al estroma a través de defectos en la membrana de Descemet. Por lo tanto, en la córnea se pueden observar micro y macrobullas subepiteliales y estromales, y en algunos casos se puede observar el sitio de ruptura de la membrana de Descemet. El 40% de los pacientes que tiene hidrops lo desarrollaran en el ojo contralateral en un periodo de 10 años. El edema puede durar semanas o meses y normalmente se reemplaza por tejido cicatricial. (2)(3)

La fisiopatología del queratocono aun no es totalmente entendida, pero se sabe que hay involucro tanto de factores genéticos como ambientales. Probablemente no sea una sola patología si no una vía final común de varios procesos patológicos. La mayoría de los estudios clínicos sugieren una herencia autosómica dominante, sin embargo, se desconoce la proporción exacta de las personas que heredan la patología. Por otro lado, se ha establecido una asociación entre el queratocono y la atopia, alergia y tallado ocular. Se ha relacionado al tallado ocular con un traumatismo epitelial recurrente que produce la apoptosis de queratocitos con liberación del ligando Fas e interleucina-1 como inductor de apoptosis. Por lo tanto, se ha sugerido que esta interleucina es el mediador entre el tallado y la degradación estromal. Se ha encontrado que los queratocitos de corneas con queratocono tienen 4 veces más de sitios de unión de interleucina-1. La pérdida de

queratocitos estromales resulta en una disminución en la producción de colágeno y matriz extracelular, y, por lo tanto, en una masa estromal reducida, así como en una organización aberrante del colágeno y pérdida de anclaje de las fibras de colágeno cerca de la membrana de Bowman. (2)(3)

El ciclo de descompensación biomecánica se refiere a una distribución asimétrica de las propiedades biomecánicas lo cual causa un adelgazamiento de la córnea y, a su vez, una deformidad para redistribuir la curvatura y compensar los cambios. La histopatología demuestra un epitelio irregular, rupturas en la membrana de Bowman, fibrosis ocupando el área de las rupturas y adelgazamiento corneal central. (3)

Normalmente los cambios corneales se inician mucho tiempo antes de la consulta oftalmológica. Durante la pubertad el paciente presenta adelgazamiento y protrusión corneal, lo cual condiciona un astigmatismo irregular que a su vez genera un incremento del poder corneal. El proceso evoluciona a lo largo de 10 a 20 años hasta que se detiene gradualmente. La tasa de progresión y la gravedad del cuadro son variables, por lo tanto, aun no existe alguna variable clínica que permita predecir la tasa de progresión ni la gravedad que alcanzará. Los signos clínicos clásicos que orientan el diagnóstico son: sombras en tijera, errores refractivos como miopía y astigmatismo irregular, signo de Munson, signo de Rizutti, estrías de Vogt, anillo de Fleischer y nervios corneales prominentes. Se han descrito dos tipos clínicos de queratocono avanzado: forma redonda central y el oval. El de forma redonda central es el más común y se caracteriza por un diámetro pequeño, el centro se encuentra localizado inferonasal y es más fácil de adaptar un lente de contacto rígido. El cono oval es de mayor diámetro y se encuentra inferotemporal. (2)(3)

Es relativamente sencillo hacer el diagnóstico de un queratocono avanzado, sin embargo, es difícil distinguirlo en estadios tempranos. Se han establecido múltiples parámetros topográficos para el diagnóstico temprano de queratocono como: irregularidad a los 3 y 5 mm, magnitud máxima de elevación posterior, paquimetría más delgada, elevación anterior, elevación posterior, relación elevación anterior/posterior y queratométrica inferior/superior. Rabinowitz propuso que el diagnóstico de queratocono

se puede realizar si se encuentra una queratometría >47.2 , encorvamiento inferior mayor al superior en 1.2D y desplazamiento del eje del astigmatismo mayor a 21° . (2)(3)

El tratamiento de queratocono se puede clasificar en tres tipos: técnicas de reforzamiento, técnicas de optimización óptica y técnicas combinadas. Dentro de las técnicas de reforzamiento podemos encontrar el crosslinking y la colocación de anillos intraestromales. Las técnicas de optimización óptica son: lentes aéreas o de contacto, trasplantes lamelares o penetrantes, lentes fáquicas y pseudofáquicas. Los procedimientos combinados utilizan una mezcla de los anteriores para lograr resultados ópticos y refractivos. (3)

Los principales criterios que deben considerarse al momento de elegir el tratamiento son: refracción, edad, adelgazamiento y astigmatismo irregular. Los lentes aéreos son la mejor opción en los casos de queratoconos frustros o con astigmatismo no tan irregular que tengan una capacidad visual mejor de 20/40. Se recomienda dar seguimiento topográfico cada 6 meses. Los lentes de contacto son el tratamiento de elección para los pacientes con queratocono y el tipo depende del grado de queratocono, así como para aquellos ya tratados con queratoplastia penetrante. Cuando los lentes de contacto fallan entonces se indica el tratamiento quirúrgico. Las causas más frecuentes de falla de lente de contacto son: mala agudeza visual, poca tolerancia, mala adaptación y adelgazamiento periférico. Las opciones quirúrgicas son: crosslinking, segmentos intraestromales, lentes fáquicas y pseudofáquicas, laser excimer y queratoplastia penetrante. Los segmentos intracorneales reducen la miopía y astigmatismo mediante aplanamiento central. El crosslinking consiste en una fotopolimerización del estroma corneal mediante el uso de vitamina B2 y UVA. Este proceso aumenta la rigidez del colágeno y por lo tanto disminuye la progresión de la ectasia. (2)(3)

Recientemente se llevó a cabo un consenso global en queratocono y enfermedades ectásicas en el cual se establecieron definiciones y recomendaciones para el diagnóstico y manejo de queratocono y otras ectasias. Actualmente no hay una definición clara de progresión por lo cual se estableció que la progresión se define como un cambio consistente en al menos dos de los siguientes parámetros: encorvamiento de

la superficie anterior, encurvamiento de la superficie posterior y adelgazamiento de la córnea. Pacientes con progresión documentada tienen indicación para crosslinking.(8)

El crosslinking se utiliza para enlentecer o detener la progresión del queratocono mediante un tratamiento fotooxidativo para aumentar la rigidez del estroma corneal. La aplicación clásica establecida en el protocolo de Dresden empieza con la despitelización central para aumentar la saturación estromal con la riboflavina tópica aplicada. Posteriormente, la córnea es irradiada con luz ultravioleta A a 370nm por 30 minutos. La irradiación de la riboflavina resulta en reacciones químicas que crean enlaces covalentes con puentes de grupos de aminos en las fibrillas de colágeno estromales. Los efectos principales del crosslinking se localizan en las 300µm anteriores del estroma. Se ha demostrado que el efecto biomecánico consiste en un aumento de 328.9% en la rigidez de la córnea. El crosslinking tiene un riesgo dependiente de la dosis de inducir apoptosis de queratocitos en las 300µm anteriores por lo que se recomienda una paquimetría mínima de 400µm. Se ha desarrollado un protocolo alternativo en la cual no se desepiteliza conocido como “Epi on,” logrando disminuir las molestias y el riesgo de complicaciones. El crosslinking acelerado consiste en el uso de mayor poder de UVA pero por menos tiempo. (1)

6.- Planteamiento del problema

A pesar de que los avances en técnicas diagnósticas y terapéuticas han mejorado la capacidad de diagnóstico y tratamiento de pacientes con queratocono, aún hay controversia en la definición y establecimiento de parámetros para medir la progresión del queratocono. Por lo tanto, la medición del éxito del crosslinking corneal es igualmente difícil. Dado a que no se conocen factores predictores claros que determinen un pronóstico de progresión o bien, parámetros que establezcan con exactitud la progresión, se dificulta la descripción de la incidencia de progresión posterior al tratamiento con crosslinking.

7.- Pregunta de investigación

¿Cuál es la incidencia de progresión de queratocono en pacientes tratados con crosslinking corneal acelerado?

8.- Justificación

El crosslinking ha sido establecido como una opción de tratamiento quirúrgico del queratocono para mejorar su estabilidad y detener la progresión. Sin embargo, aun hay controversia sobre su eficacia y seguridad debido a la dificultad para la vigilancia de la progresión en los pacientes tratados. Actualmente hay poca literatura sobre la eficacia del tratamiento con crosslinking corneal acelerado en la población mexicana, por lo tanto, este estudio busca describir la incidencia de progresión en los pacientes con queratocono tratados en el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana.

9.- Hipótesis

La incidencia de progresión en los pacientes con queratocono tratados con crosslinking es del 20%.

10.- Objetivos

10.1.- Objetivo General

Describir la incidencia de progresión de queratocono a los 6 meses de tratamiento con crosslinking corneal acelerado en el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana.

10.2.- Objetivos Secundarios

- Describir los datos demográficos de pacientes con queratocono que requirieron tratamiento.

11.- Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo.

12.- Materiales y métodos

12.1.- Criterios de inclusión

- Diagnóstico clínico y topográfico de queratocono
- Cualquier edad
- Cualquier género
- Tratamiento con crosslinking corneal acelerado

12.2.- Criterios de exclusión

- Tratamiento combinado
- No tener topografía basal
- No tener seguimiento a los seis meses con resultados de topografía

12.3 Variables estudiadas

VARIABLE	TIPO	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Edad	Independiente, Cuantitativa, Discreta	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el día de tratamiento.	Discreta	Años

Género	Independiente, Cualitativa, Nominal	Conjunto de características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer.	Nominal	Masculino Femenino
Kmaxpre	Independiente, cuantitativa, discreta	Valor asignado topográficamente a la queratometría más curva. Este dato de obtuvo de la topografía basal al momento del tratamiento.	Discreta	Dioptrías
Kmaxpost	Independiente, cuantitativa, discreta	Valor asignado topográficamente a la queratometría más curva. Este dato de obtuvo de la topografía tomada a los 6 meses del tratamiento.	Discreta	Dioptrías
Paqu Shore	Independiente, cuantitativa, discreta	Valor asignado topográficamente al grosor corneal central. Este dato de obtuvo de la topografía basal al momento del tratamiento.	Discreta	Micras

Paquipost	Independiente, cuantitativa, discreta	Valor asignado topográficamente al grosor corneal central. Este dato de obtuvo de la topografía tomada a los 6 meses del tratamiento.	Discreta	Micras
KVbpre	Independiente, cuantitativa, discreta	Valor asignado topográficamente que corresponde a la medida del punto más alto de la ectasia posterior. Este dato se obtuvo de la topografía basal al momento de tratamiento.	Discreta	Micras
KVbpost	Independiente, cuantitativa, discreta	Valor asignado topográficamente que corresponde a la medida del punto más alto de la ectasia posterior. Este dato se obtuvo de la topografía tomada a los 6 meses de tratamiento.	Discreta	Micras

Progresión	Dependiente, Cualitativa, Nominal	Aumento mayor a lo establecido en dos o más de los tres parámetros topográficos evaluados a los 6 meses de tratamiento.	Nominal	Si = 2 o más parámetros aumentados No= uno o ningún parámetro aumentado
------------	---	---	---------	--

12.4 Descripción de procedimiento

Para armar la base de datos de los pacientes tratados con crosslinking se revisaron las programaciones quirúrgicas del servicio de córnea y cirugía refractiva del año 2016-2017 y 2017-2018 en el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. Se registraron en una hoja de Excel, según el tratamiento Epi off o Epi on, los siguientes datos: el nombre, la edad, el género y el ojo programado a tratamiento.

Posteriormente se revisaron los expedientes físicos y electrónicos de los pacientes para registrar los valores de los parámetros topográficos estudiados antes del tratamiento y a los 6 meses. Los parámetros seleccionados para valorar la progresión fueron los establecidos por el Consenso Global de Queratocono los cuales consisten en un cambio en al menos dos de los siguientes: encorvamiento de la superficie anterior, encorvamiento de la superficie posterior y adelgazamiento de la paquimetría. Sin embargo, en el consenso no se establecieron datos cuantitativos específicos para cada uno de los parámetros para definir progresión. Por lo tanto, se utilizaron los valores previamente establecidos para progresión de: un aumento de 1D o más en la queratometría máxima (Kmax) y una disminución mayor al 2% del grosor central (Paquimetría). La superficie posterior no había sido considerada previamente para establecer progresión por lo que en este estudio se consideró que cualquier aumento en la superficie posterior era indicativo de progresión. En la topografía de tipo Sirius existe un parámetro denominado vértice posterior de queratocono (KVb) que representa el

punto más alto de ectasia de la superficie posterior. Por lo tanto, este fue el parámetro incluido en el estudio y cualquier aumento en las micras de este punto fue considerado como progresión.

Una vez que se vaciaron todos los datos de cada paciente y cada ojo antes y después del tratamiento, se procedió a buscar la progresión de cada parámetro mediante la ayuda de una fórmula del programa de Excel. La fórmula para Kmax fue =IF(Kmax'6 – Kmax ≥ 1 "YES","NO"), para la paquimetría fue =IF(paqui'6<paqui-(0.02*paqui),"YES","NO"), y por último, para el Kvb fue =IF(Kvb'6 > Kvb "YES","NO"). Una vez que se aplicó la fórmula a todos los pacientes, se revisó cada uno de los resultados arrojados. Si una paciente tenía dos o más parámetros en "yes", entonces se clasificó como progresión.

12.5 Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron procesados con el programa estadístico SPSS versión 19.0. Se calcularon medidas de tendencia central para variables cuantitativas, y porcentajes para las cualitativas. Posteriormente se evaluó la relación entre variables antes y después del tratamiento con T student. Esto se realizó en cada grupo de tratamiento y posteriormente subdividido en si había o no progresión.

13.- Resultados

Al hacer la revisión de los pacientes tratados con crosslinking del 2016 al 2018, un total de 55 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión del estudio. Los pacientes incluidos fueron separados en dos grupos según el tratamiento que hayan recibido: Epi off o Epi on.

13.1.- Características sociodemográficas

En el grupo de Epi off hubo un total de 37 pacientes de los cuales fueron tratados 60 ojos. La edad promedio de los pacientes fue de 20.97 años, 13 fueron mujeres y 24 fueron hombres (Tabla 1 y 2).

En el grupo de Epi on hubo un total de 18 pacientes de los cuales fueron tratados 19 ojos. La edad promedio de los pacientes fue de 22.66 años, 8 fueron mujeres y 11 fueron hombres (Tabla 1 y 2).

13.2.- Características topográficas

En el grupo de Epi off se encontraron los siguientes resultados con respecto a los parámetros. La media de la Kmax inicial fue de 54.11D y la de a los 6 meses de 54.31D. Con respecto a la paquimetría, la media antes del tratamiento era de 460.5 μm mientras que la de los 6 meses fue de 452.65 μm . Por último, la media del KVb antes del tratamiento fue de 96.75 μm y a los 6 meses de 94.86 μm . De los 60 ojos tratados, 15 tuvieron progresión lo cual representa una incidencia de 25% (tabla 3 y 5). Para cada una de las variables se obtuvo un histograma para valorar distribución (Grafica 1, 2, 3, 4, 5 y 6). Posteriormente se realizó una prueba de T student para cada una de las variables en la cual se encontró que la relación Kmaxpre-Kmaxpost tuvo una $p=0.367$, la Paquipre-paquipost tuvo una $p= 0.004$, y por último el KVbpre-KVbpost tuvo una $p=0.287$ (tabla 8).

En el grupo de Epi on se encontraron los siguientes resultados con respecto a los parámetros. La media de la Kmax inicial fue de 57.91D y la de a los 6 meses de 57.45D. Con respecto a la paquimetría, la media antes del tratamiento era de 395.42 μm mientras que la de los 6 meses fue de 399.63 μm . Por último, la media del KVb antes del tratamiento fue de 122.21 μm y a los 6 meses de 117.87 μm . De los 19 ojos tratados, 5 tuvieron progresión lo cual representa una incidencia de 26.31% (tabla 4 y 5). Posteriormente se realizó una prueba de T student para cada una de las variables en la cual se encontró que la relación Kmaxpre-Kmaxpost tuvo una $p=0.570$, la Paquipre-paquipost tuvo una $p= 0.381$, y por último el KVbpre-KVbpost tuvo una $p=0.350$ (tabla 9).

Posterior al cálculo de los promedios de los parámetros obtenidos de cada grupo de tratamiento, se subdividió cada grupo en base a si hubo o no progresión. Después se recalcularon en cada uno de estos subgrupos las medias de los parámetros. En el grupo de epi off con progresión se encontró una media inicial de Kmax de 55.67D y posterior de 57.34D. La paquimetría media inicial fue de 463.47 μm y posterior de 434.53 μm . Por último, la media de KVb inicial fue de 116.6 μm y posterior de 114.53 μm . En el grupo de Epi off sin progresión la media inicial de Kmax fue de 53.59D y posterior de 53.30D. La paquimetría media inicial fue de 459.51 μm y posterior de 458.69 μm . Por último, la media de KVb inicial fue de 90.13 μm y posterior de 88.31 μm (tabla 6). En el grupo de Epi on con progresión se encontró una media inicial de Kmax de 57.23 D y posterior de 59.32D. La paquimetría media inicial fue de 397.4 μm y posterior de 393.40 μm . Por último, la media de KVb inicial fue de 110.20 μm y posterior de 120.80 μm . Por otro lado, en el grupo Epi on sin progresión la media inicial de Kmax fue de 58.15D y posterior de 56.79D. La paquimetría media inicial fue de 394.71 μm y posterior de 401.86 μm . Por último, la media de KVb inicial fue de 126.50 μm y posterior de 116.71 μm (tabla 7).

En cada subgrupo se realizó una prueba de T student para cada una de las variables, en el subgrupo de Epi off con progresión se encontró que la relación Kmaxpre-Kmaxpost tuvo una $p=0.000$ la Paquipre-paquipost tuvo una $p= 0.000$, y por último el KVbpre-KVbpost tuvo una $p=0.711$ (tabla 10). En el subgrupo de Epi off sin progresión la relación Kmaxpre-Kmaxpost tuvo una $p=0.218$, la Paquipre-paquipost tuvo una $p= 0.700$, y por último el KVbpre-KVbpost tuvo una $p=0.237$. De la misma manera, se calcularon en el subgrupo de Epi on con progresión donde la relación Kmaxpre-Kmaxpost tuvo una $p=0.004$, la Paquipre-paquipost tuvo una $p= 0.642$, y por último el KVbpre-KVbpost tuvo una $p=0.062$. Por último, en el subgrupo de Epi on sin progresión la relación Kmaxpre-Kmaxpost tuvo una $p=0.177$, la Paquipre-paquipost tuvo una $p= 0.228$, y por último el KVbpre-KVbpost tuvo una $p=0.096$.

14.- Tablas y graficas

	Epi off	Epi on
Hombres	24	11
Mujeres	13	8
Total	37	19

	Epi off	Epi on
11 a 15 años	7	3
16 a 20 años	16	4
21 a 25 años	8	6
26 a 30 años	2	3
31 a 35 años	1	1
36 a 40 años	1	0
41 a 45 años	2	1
Media de edad	20.97	22.66

	PRE	6 meses
Kmax	54.11	54.31
Paquimetría	460.5	452.65
KVb	96.75	94.86

	Progresión	No progresión	Incidencia
Epi off	15	45	25%
Epi on	5	14	26.31%

	PRE	6 meses
Kmax	57.91	57.45
Paquimetría	395.42	399.63
KVb	122.21	117.78

	Si progresión	No progresión
Edad	22.2	23.07
Kmax pre	57.23	58.15
Kmax'6	59.32	56.79
Paqui pre	397.40	394.71
Paqui'6	393.40	401.86
KVb pre	110.20	126.50
KVb'6	120.80	116.71

	Si progresión	No progresión
Edad	20.34	21.20
Kmax pre	55.67	53.59
Kmax'6	57.34	53.30
Paqui pre	463.47	459.51
Paqui'6	434.53	458.69
KVb pre	116.6	90.13
KVb'6	114.53	88.31

Tabla 8.- T STUDENT Epi off					
	MEDIA	DESVIACION	INTERVALO DE CONFIANZA 95%		P
			INFERIOR	SUPERIOR	
Kmaxpre- Kmaxpost	-0.20117	1.71501	-0.64420	0.24187	0.367
Paquipre- Paquipost	7.850	20.355	2.592	13.108	0.004
KVbpre- KVbpost	1.076	13.564	-1.620	5.387	0.287

Tabla 9.- T STUDENT Epi on					
	DIFERENCIAS RELACIONADAS		INTERVALO DE CONFIANZA 95%		P
	MEDIA	DESVIACION	INFERIOR	SUPERIOR	
Kmaxpre- Kmaxpost	0.45737	3.44432	-1.20274	2.11748	0.570
Paquipre- Paquipost	-4.211	20.457	-14.071	5.650	0.381
KVbpre- KVbpost	4.421	20.101	-5.267	14.109	0.350

Tabla 10.- T STUDENT Epi off con progresión					
	MEDIA	DESVIACION	INTERVALO DE CONFIANZA 95%		P
			INFERIOR	SUPERIOR	
Kmaxpre- Kmaxpost	-1.67	1.33010	-2.40659	-0.93341	0.000

Paquipre- Paquipost	28.933	21.786	16.869	40.998	0.000
KVbpre- KVbpost	2.067	21.184	-9.665	13.798	0.711

Tabla 11.- T STUDENT Epi off sin progresión

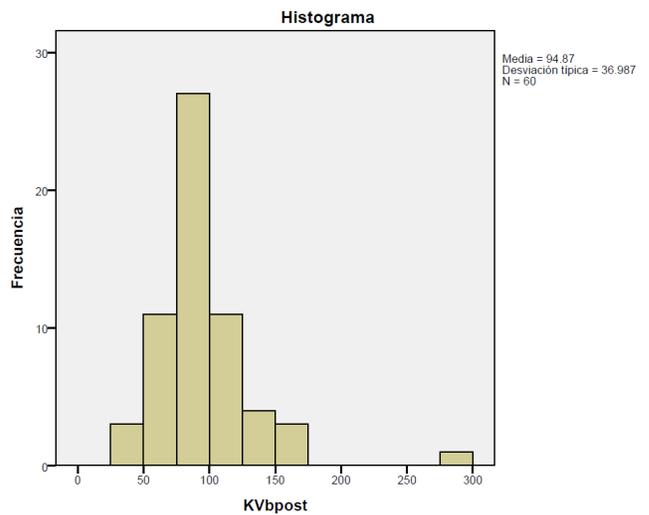
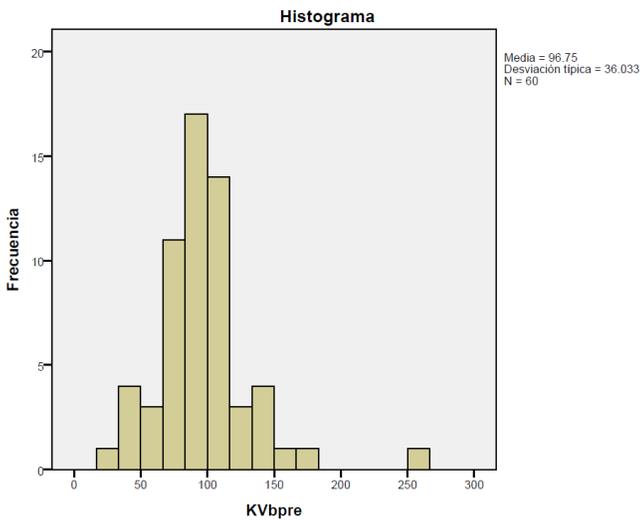
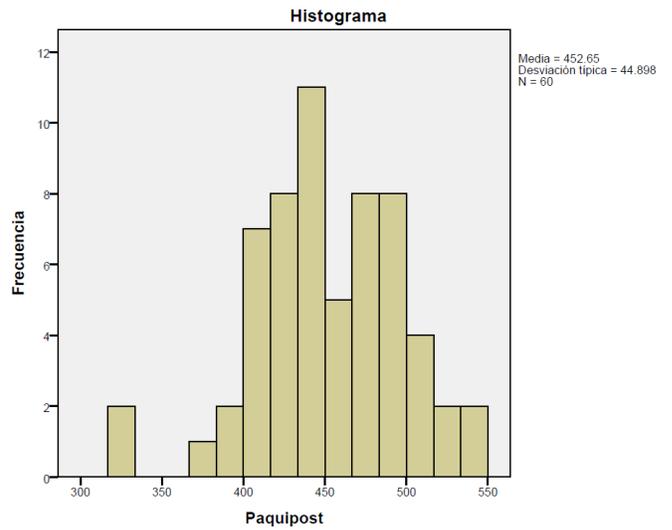
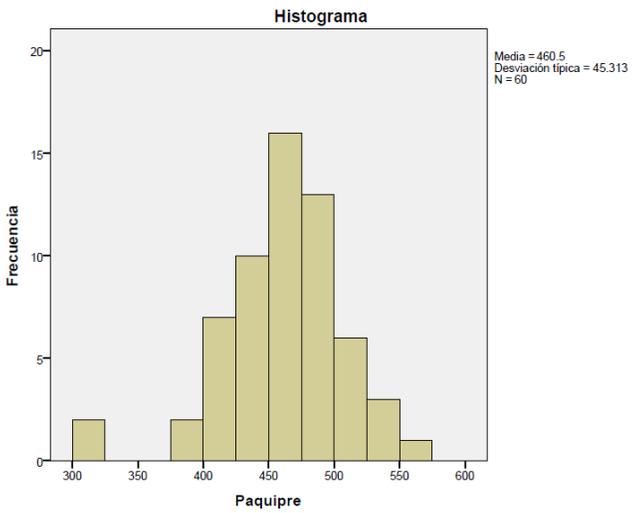
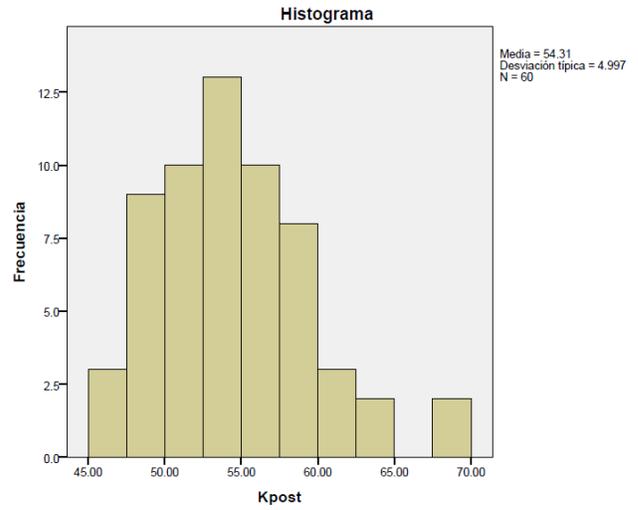
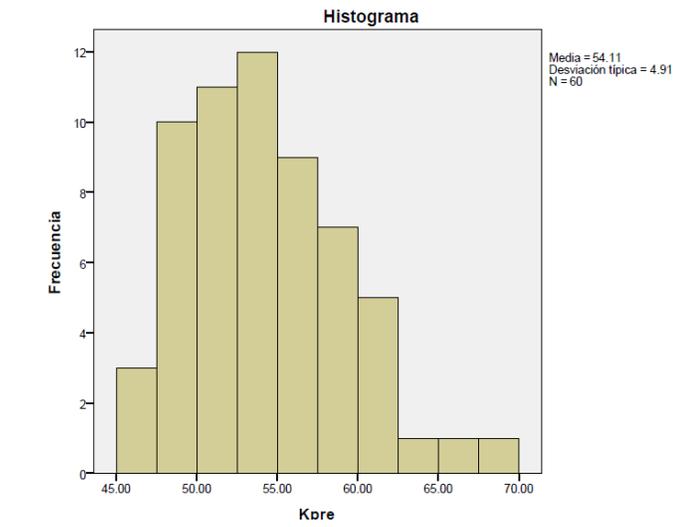
	MEDIA	DESVIACION	INTERVALO DE CONFIANZA 95%		P
			INFERIOR	SUPERIOR	
Kmaxpre- Kmaxpost	0.28844	1.54931	-0.17702	0.75391	0.218
Paquipre- Paquipost	0.822	14.231	-3.453	5.098	0.700
KVbpre- KVbpost	1.822	10.192	-1.240	4.884	0.237

Tabla 12.- T STUDENT Epi on con progresión

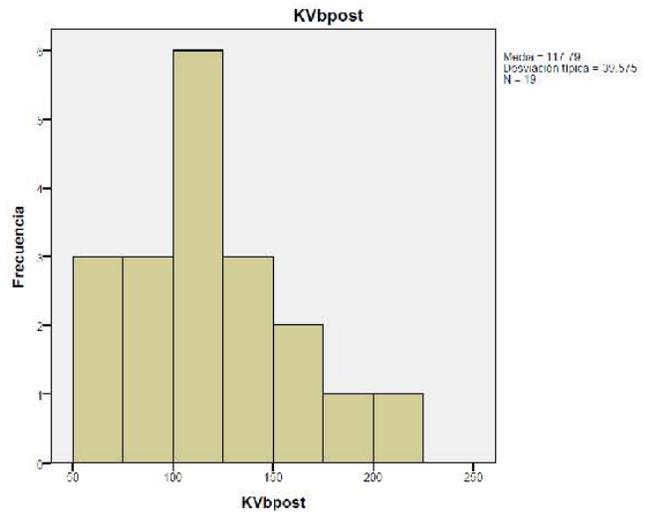
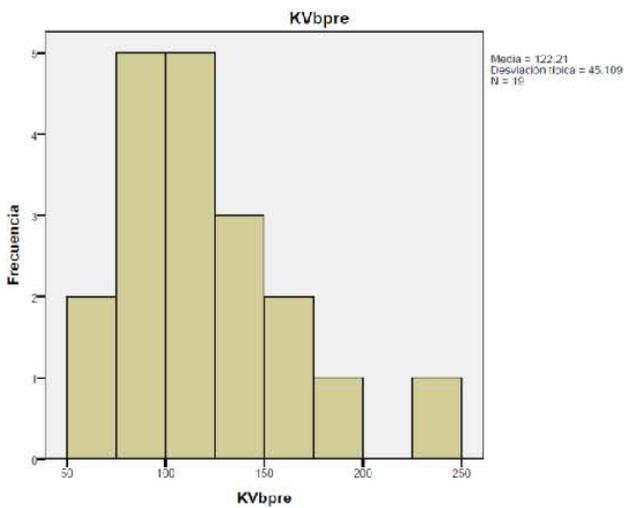
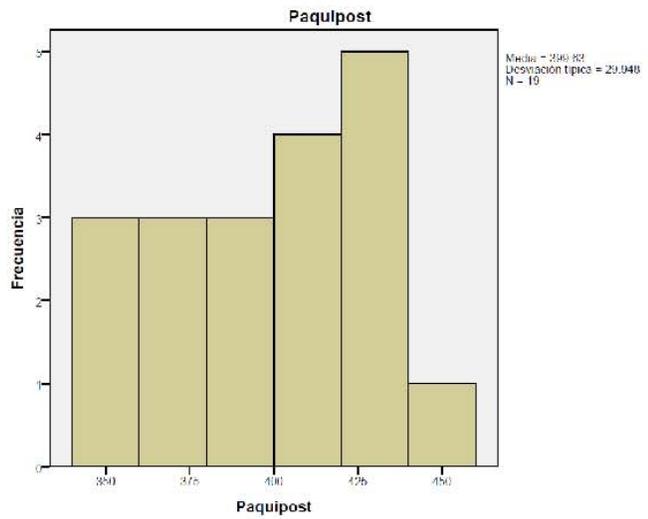
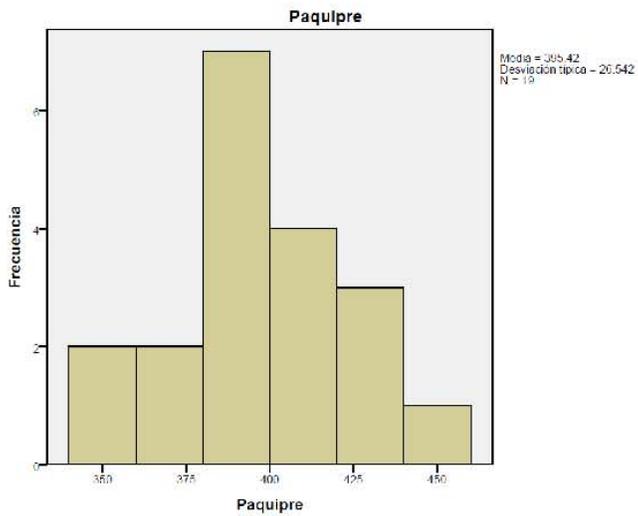
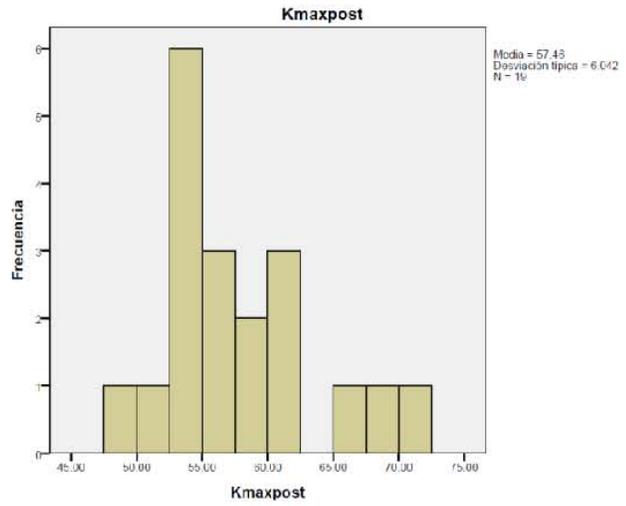
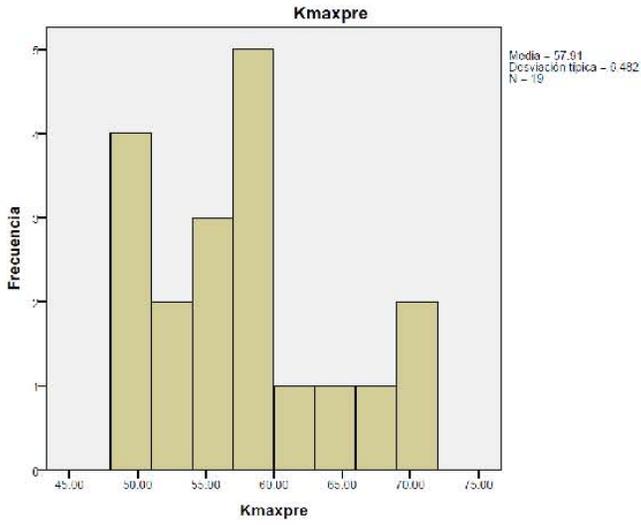
	MEDIA	DESVIACION	INTERVALO DE CONFIANZA 95%		P
			INFERIOR	SUPERIOR	
Kmaxpre- Kmaxpost	-2.09000	0.76626	-3.04143	-1.13857	0.004
Paquipre- Paquipost	4.000	17.819	-18.125	26.125	0.642
KVbpre- KVbpost	-10.600	9.236	-22.068	0.868	0.062

Tabla 13.- T STUDENT Epi on sin progresión					
	MEDIA	DESVIACION	INTERVALO DE CONFIANZA 95%		P
			INFERIOR	SUPERIOR	
Kmaxpre- Kmaxpost	1.36714	3.58585	-0.70326	3.43755	0.177
Paquipre- Paquipost	-7.143	21.133	-19.345	5.059	0.228
KVbpre- KVbpost	9.786	20.382	-1.982	21.554	0.096

-Histogramas Epi off



-Histogramas Epi on



15.- Discusión y conclusiones

15.1 Discusión

Un total de 70 ojos con diagnóstico de queratocono fueron tratados con crosslinking corneal acelerado. Estos fueron divididos según la técnica del tratamiento en Epi off y Epi on. En la literatura está reportado que, a pesar de que el queratocono empieza en la pubertad, la progresión inicia en la tercera y cuarta década de la vida lo cual concuerda con las medias de edad de este estudio en ambos grupos. De los 56 pacientes tratados en total, el 62% fueron hombres y el 38% fueron mujeres por lo cual se concuerda con lo reportado anteriormente como no predilección por género.

Con respecto a los parámetros topográficos estudiados, inicialmente podemos destacar que la distribución según los histogramas es de acuerdo a la normalidad. Al separarlos por grupos de tratamiento se puede observar la importante diferencia en parámetros basales, lo cual explica por qué se asignaron en Epi on o Epi off. Generalmente se considera tratamiento con Epi on en corneas delgadas y para evitar efectos adversos del crosslinking. Cuando hay corneas muy delgadas suele relacionarse a una mayor progresión y, por lo tanto, a mayor alteración en otros parámetros topográficos. En los datos basales se puede observar que el promedio de la Kmax, que representa la queratometría más curva, es menor en el grupo de Epi off que en el de Epi on, siendo de 54.11D y 57.91D respectivamente. De la misma manera, el promedio de la paquimetría en el grupo de Epi off fue de 460.5 μ m y en el de Epi on de 395.2, lo cual concuerda con el hecho de que el tratamiento de Epi on se suele indicar en corneas más delgadas siendo el límite por debajo de 400 μ m. Por último, el KVb que representa el punto más alto de la ectasia posterior fue en promedio de 96.75 μ m en Epi off y de 122.21 μ m. Esto demuestra que en el grupo de Epi on tenía mayor elevación de la ectasia posterior. Por lo tanto, con esta comparación de los tres parámetros basales se puede determinar que, efectivamente, los pacientes en el grupo de Epi on tenían un estadio más avanzado del queratocono al momento del tratamiento.

En el análisis estadístico de los parámetros pre y post crosslinking del grupo Epi off solamente se encontró estadísticamente significativo la diferencia entre la paquimetría pre y post tratamiento. La queratometría máxima no mostró progresión y la paquimetría

y el Kvb disminuyeron a los 6 meses. Al hacer los subgrupos por progresión y no progresión los hallazgos cambiaron. En el subgrupo de progresión en Epi off, la diferencia de promedio de paquimetría y Kmax fueron estadísticamente significativos, sin embargo, en el grupo de no progresión ninguno de los valores resultó estadísticamente significativos. Ahora, en el análisis estadístico de los parámetros pre y post crosslinking del grupo Epi on ninguno de los parámetros tuvo diferencia estadísticamente significativa. Solo salió estadísticamente significativa la diferencia de Kmax en el subgrupo de progresión de Epi on. El hecho de que esto haya sucedido puede estar relacionado al tamaño de la muestra ya que los cambios en los promedios de los parámetros son clínicamente significativos. En los subgrupos de progresión es donde se destaca que son clínicamente significativos ya que se demuestra que cumplen con los valores asignados para definir progresión.

15.2.- Conclusión

La incidencia de progresión de queratocono en los pacientes del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana a los seis meses de tratamiento con crosslinking corneal acelerado es de 25% en la técnica de Epi off y de 26.31% en la de Epi on. Existen diferentes estudios sobre la progresión del queratocono posterior al crosslinking, sin embargo, las tasas de progresión difieren importantemente entre ellos. La mayoría de los estudios revisados sobre la tasa de progresión son menores a lo resultados de este estudio siendo el más alto revisado de 20%, sin embargo, una diferencia importante es el tamaño de la muestra. Por lo tanto, sería interesante incrementar la muestra de este estudio para valorar la modificación de la tasa de progresión, así como de los parámetros estudiados.

El hecho de que aún no estén establecidos qué parámetros o factores determinan la progresión, dificulta también la comparación entre estudios ya que cada uno se basa en definiciones distintas para determinar la estabilidad o la progresión del queratocono. Por lo tanto, sería interesante desarrollar nuevos estudios en los cuales estos puedan ser definidos y unificados para posteriormente reevaluar la efectividad del crosslinking con base al uso de los mismos criterios.

Aun con la diferencia de la tasa de progresión, se puede concluir que el crosslinking puede seguir siendo considerado efectivo en la detención de progresión en queratocono en la población mexicana.

17.- Referencias

- (1) Ziaei, Mohamed, et al. "Collagen Crosslinking for Keratoconus." *Cornea*, 4th ed., Elsevier, 2017, pp. 1618–1625
- (2) Feder, Robert S., and Leslie C. Neems. "Noninflammatory Ectatic Disorders." *Cornea*, 4th ed., Elsevier, 2017, pp. 820–843.
- (3) Navas, Alejandro, et al. "Trastornos Ectásicos." *Córnea Médica*, pp. 317–330
- (4) Martínez-Abad, Antonio, and David P. Piñero. "New Perspectives on the Detection and Progression of Keratoconus." *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 43, no. 9, 2017, pp. 1213–1227., doi:10.1016/j.jcrs.2017.07.021
- (5) Olivo-Payne, Andrew, et al. "Trans-Epithelial Accelerated Corneal Cross-Linking for Keratoconus in Children." *International Journal of Ophthalmology*, 2017, doi:10.18240/ijjo.2017.12.20
- (6) Woo, Jyh Haur, et al. "Conventional Versus Accelerated Collagen Cross-Linking for Keratoconus: A Comparison of Visual, Refractive, Topographic and Biomechanical Outcomes." *The Open Ophthalmology Journal*, vol. 11, no. 1, 2017, pp. 262–272., doi:10.2174/1874364101711010262
- (7) Duncan, Joshua K., et al. "Assessing Progression of Keratoconus: Novel Tomographic Determinants." *Eye and Vision*, vol. 3, no. 1, Nov. 2016, doi:10.1186/s40662-016-0038-6
- (8) Gomes, José A. P., et al. "Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases." *Cornea*, vol. 34, no. 4, 2015, pp. 359–369., doi:10.1097/ico.0000000000000408.
- (9) Randleman, J. Bradley, et al. "Corneal Cross-Linking." *Survey of Ophthalmology*, vol. 60, no. 6, 1 Nov. 2015, pp. 509–523