

## Modificaciones refractivas luego del tratamiento del queratocono con *crosslinking* corneal en ocho años de evolución

Refractive modifications after treatment of keratoconus with corneal crosslinking in eight years of evolution

Madelyn Jareño Ochoa<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7280-8138>

Zaadia Pérez Parra<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7019-3491>

Alexeide Castillo Pérez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8319-6592>

Carmen Padilla González<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6662-3062>

Yereiny León Rodríguez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9985-0245>

Karla Valeria de los Santos Arroniz<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0065-7489>

<sup>1</sup>Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [madelynjo@infomed.sld.cu](mailto:madelynjo@infomed.sld.cu)

### RESUMEN

**Objetivos:** Determinar las modificaciones refractivas en pacientes con queratocono tratados con *crosslinking* corneal en ocho años de evolución.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo, en 58 ojos de 58 pacientes con queratocono progresivo, operados con *crosslinking* corneal en el año 2009. El análisis estadístico se realizó con la prueba T para datos pareados, con significación del 95 %.

**Resultados:** Predominó el sexo femenino con 55,2 %. La media de la edad fue de  $27,6 \pm 6,7$  años y estadio II según Amsler-Krumeich, con el 53,4 %. La media final de la agudeza visual sin corrección, la mejor corregida, la esfera, el cilindro y el equivalente esférico fue de  $0,34 \pm 0,25$ ;  $0,63 \pm 0,19$ ;  $6,16 \pm 3,32$  dioptrías;  $-2,81 \pm 2,00$  dioptrías y  $-7,41 \pm 3,69$  dioptrías respectivamente.

**Conclusiones:** En el tratamiento del queratocono progresivo con *crosslinking* corneal, se produce una significativa mejoría de la agudeza visual sin corrección y la agudeza visual mejor corregida, así como reducción de la esfera, el cilindro y el equivalente esférico.

**Palabras clave:** Queratocono; *crosslinking*; agudeza visual.

## ABSTRACT

**Objectives:** Determine the refractive modifications in patients with keratoconus treated with corneal crosslinking in eight years of evolution.

**Methods:** A descriptive, longitudinal and retrospective study was performed in 58 eyes of 58 patients with progressive keratoconus, operated with corneal crosslinking in 2009. Statistical analysis was performed with the T-test for paired data, with 95% significance.

**Results:** Female sex predominated with 55.2%. The mean age was  $27.6 \pm 6.7$  years and stage II according to Amsler-Krumeich, with 53.4%. The final mean of uncorrected visual acuity, best corrected, sphere, cylinder, and spherical equivalent was  $0.34 \pm 0.25$ ;  $0.63 \pm 0.19$ ;  $6.16 \pm 3.32$  diopters;  $-2.81 \pm 2.00$  diopres and  $-7.41 \pm 3.69$  diopres respectively.

**Conclusions:** In the treatment of progressive keratoconus with corneal crosslinking, there is a significant improvement in uncorrected visual acuity and better corrected visual acuity, as well as reduction of the sphere, cylinder and spherical equivalent.

**Key words:** Keratoconus; *crosslinking*; visual acuity.

Recibido: 18/11/2019

Aceptado: 15/12/2019

## Introducción

El queratocono es una enfermedad ectásica con etiología multifactorial, incluyendo problemas ambientales, biomecánicos, genéticos y bioquímicos.<sup>(1,2)</sup> Entre enero del año 2006 y junio de 2007 se realizó un estudio en el Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”, donde esta afección se registró como la cuarta indicación de queratoplastia, para un 10,3 %, precedida por la queratopatía bullosa afáquica o pseudofáquica, el leucoma corneal y la perforación corneal o descemetocele.<sup>(1)</sup> El *crosslinking* corneal es una promesa alternativa en el tratamiento del queratocono, y persigue frenar su progresión mediante la activación, con luz

ultravioleta, de la riboflavina, lo que genera una polimerización entre las láminas de colágeno corneales, cuyas uniones moleculares en el queratocono se encuentran debilitadas o ausentes. Al reforzar la rigidez de la córnea, ententece o detiene el desarrollo de la enfermedad. Ha ocurrido un incremento de las publicaciones desde el primer estudio por *Wollensak* y otros autores en el año 2003<sup>(3)</sup> que reportan seguridad y eficacia del tratamiento.<sup>(3,4,5,6,7)</sup> El propósito de este estudio fue determinar las modificaciones refractivas en pacientes con queratocono tratados con *crosslinking* corneal en ocho años de evolución.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo a 58 ojos tratados con *crosslinking* corneal, de 58 pacientes con queratocono progresivo, en el Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”, evaluados en el preoperatorio al año, 4 y 8 años. El examen incluyó la agudeza visual sin y con corrección, la esfera, el cilindro y el equivalente esférico.

Los datos recogidos fueron procesados en una base de datos SPSS, utilizando la prueba de comparación de proporciones para las variables cualitativas y la prueba T para datos pareados para variables cuantitativas. En ambos casos se utilizó un nivel de significación del 95 % (valor de significación < 0,05). En todo momento se cumplió con los principios éticos descritos en la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos.

## Resultados

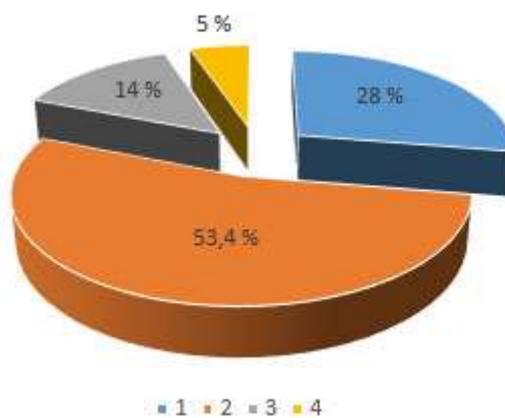
Se estudiaron 58 ojos con queratocono progresivo tratados con *crosslinking* corneal en el año 2009. El 55,2 % de los pacientes pertenecían al sexo femenino y el 44,8 % al masculino. La media de la edad fue de  $27,6 \pm 6,7$  años. Predominaron los pacientes con edades entre 20 y 29 años para un 58,6 %, seguido del grupo entre 30 y 39, con 14 casos para un 24,1 %; 5 pacientes tuvieron menos de 20 años y se encontraban en el grupo de más de 40, para un 8,6 % para cada grupo (tabla 1).

**Tabla 1** - Características de los pacientes según variables demográficas

Grupos de edad (años)	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	n	%	n	%	n	%
< 20	3	5,2	2	3,4	5	8,6
20-29	21	36,2	13	22,4	34	58,6
30-39	7	12,1	7	12,1	14	24,1
40 y más	1	1,7	4	6,9	5	8,6
Total	32	55,2	26	44,8	58	100,0
Media (desviación estándar)	26 (± 6,0)		23,8 (± 13,3)		27,6 (± 6,7)	

Fuente: Historias clínicas.

Predominaron los ojos en estadio II, según Amsler-Krumeich, con el 53,4 %, seguido de 16 pacientes en estadio I para el 27,6 %, y 8 pacientes para el 13,8 % en estadio III. Solamente fueron tratados 3 ojos con queratocono en estadio IV (Fig.).



**Fig.** - Distribución según clasificación de Amsler-Krumeich.

La media de la agudeza visual sin corrección (AVSC) en el preoperatorio fue de  $0,18 \pm 0,17$  y se incrementó progresivamente, por lo que a los 12 meses del tratamiento era de  $0,20 \pm 0,17$ ; a partir de los 48 meses se mantuvo en  $0,27 \pm 0,19$  y a los 96 meses fue de  $0,34 \pm 0,25$ . La media

de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) en el preoperatorio fue de  $0,44 \pm 0,19$ ; se elevó a  $0,57 \pm 0,20$  a los 12 meses; a los 48 meses a  $0,69 \pm 0,21$  y a los 96 meses a  $0,63 \pm 0,19$ . La esfera se redujo de  $-6,46 \pm 2,71$  dioptrías a  $-5,95 \pm 2,76$  a los 12 meses del tratamiento (reducción de 0,58 dioptrías); a los 48 meses el valor medio era de  $-5,52 \pm 2,79$  dioptrías (1,01 menos en relación con el preoperatorio) y a los 96 meses de  $-6,16 \pm 3,32$  dioptrías (reducción de 0,39).

El cilindro refractivo a los 12 meses se redujo a  $-3,87 \pm 1,88$  dioptrías (reducción de 0,72); a los 48 meses fue de  $-3,75 \pm 1,99$  dioptrías (0,84 menos con respecto al preoperatorio) y a los 96 meses se redujo nuevamente a  $-2,81 \pm 2,00$  dioptrías (reducción de 1,78). El equivalente esférico (EE) se redujo a los 12 meses a  $-7,75 \pm 2,97$  dioptrías (reducción de 0,93);  $-7,26 \pm 3,30$  dioptrías a los 48 meses (1,42 menos en relación con las cifras preoperatorias), y a los 96 meses era de  $-7,41 \pm 3,69$  dioptrías (reducción de 1,27), lo que se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2 -** Comportamiento de la media de los parámetros refractivos

Parámetros refractivos	Preoperatorio Media (desviación estándar)	12 meses Media (desviación estándar)	48 meses Media (desviación estándar)	96 meses Media (DS)
Agudeza visual sin corrección	0,18 ( $\pm$ 0,17)	0,20( $\pm$ 0,17)	0,27 ( $\pm$ 0,19)	0,34 ( $\pm$ 0,25)
Mejor agudeza visual corregida	0,44( $\pm$ 0,19)	0,57( $\pm$ 0,20)	0,69 ( $\pm$ 0,21)	0,63 ( $\pm$ 0,19)
Esfera	6,46( $\pm$ 2,71)	5,95( $\pm$ 2,75)	-5,52( $\pm$ 2,79)	-6,16( $\pm$ 3,32)
Cilindro	4,59( $\pm$ 1,82)	3,87( $\pm$ 1,88)	-3,75( $\pm$ 1,99)	-2,81( $\pm$ 2,00)
Equivalente esférico	8,68( $\pm$ 3,07)	7,75( $\pm$ 2,97)	-7,26( $\pm$ 3,30)	-7,41( $\pm$ 3,69)

$p < 0,001$  para todas las comparaciones, excepto la  $p$  de esfera a los 96 meses, con respecto a la preoperatoria (0,125).

(asociada a prueba T para datos pareados).

Fuente: Historia clínica.

## Discusión

Numerosos estudios referentes al comportamiento de los resultados del tratamiento del *crosslinking* corneal en el queratocono agrupan mayor cantidad de pacientes del sexo masculino.<sup>(4-7)</sup> Raiskup y otros<sup>(8)</sup> señalan en su estudio que el queratocono es más común en

hombres que en mujeres. Sin embargo, en el presente estudio se presentó el sexo femenino con más del 50,0 %, similar a otro revisado con más del 60,0 %.<sup>(9)</sup>

La media de la edad promedio fue de  $27,6 \pm 6,7$  años. Predominaron los pacientes con edades entre 20 y 29 años en casi un 60,0 %. La mayoría de los estudios analizado muestran una media de edad promedio similar al nuestro de  $29,3 \pm 8,2$  años;  $27,9 \pm 5,5$ ;  $28 \pm 7$ ;  $25,6 \pm 5,1$ ;  $26,6 \pm 8,0$ .<sup>(5,9,10)</sup> Estas edades se relacionan con el comienzo y la progresión de la enfermedad ectásica, que aunque es muy variable se presenta usualmente en el adulto joven.

Este proceder persigue como objetivo principal enlentecer o detener la progresión de la ectasia y con esto evitar el deterioro visual de estos pacientes, por lo que se considera que es muy oportuno su tratamiento en estadios precoces de la enfermedad ectásica. En la investigación, la mayoría de los casos estudiados correspondió al estadio I y II de la enfermedad, con un 27,6 %, y 53,4 %, respectivamente.

Este estudio mostró resultados con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) en todas las variables excepto al comparar los resultados de la esfera a los 96 meses del posoperatorio. La mejoría encontrada en la visión tras el *crosslinking* puede ser por la combinación de diversas causas. La estabilización del queratocono, que sucede tras la intervención por la estructura lamelar más compacta del colágeno corneal,<sup>(11)</sup> conlleva una mejora del astigmatismo, con la reducción en las lecturas de queratometría que, combinado con la mejora de los índices de simetría corneal y la reducción del error refractivo, resultan en mejoría de la agudeza visual. En este estudio la media de la AVSC en el preoperatorio fue de  $0,18 \pm 0,17$  y se incrementó progresivamente, por lo que a los 12 meses del tratamiento era de  $0,20 \pm 0,17$ , a los 48 meses se mantuvo en  $0,27 \pm 0,19$  y a los 96 meses fue de  $0,34 \pm 0,25$ . Al revisar la bibliografía internacional encontramos varios estudios con estabilidad o mejoría de la agudeza visual sin corrección<sup>(6,10,11)</sup> aunque el estudio de Galvis y otros<sup>(9)</sup> mostró pérdida de 1 línea según logMAR tras 1 año de la intervención. Nicula y otros<sup>(5)</sup> mostraron un incremento de 0,10 por logMAR de AVSC a los 10 años de seguimiento con diferencia estadísticamente significativa, similar a este trabajo, donde encontramos un incremento de 0,16 según Snellen a los 8 años respecto al preoperatorio. La MAVC también mostró mejoría en los resultados encontrados en la literatura.<sup>(6,8,10,12,13)</sup> Los estudios de Nicula,<sup>(5)</sup> Theuring<sup>(6)</sup> y Raiskup<sup>(8)</sup> encontraron mejoría según logMAR de 0,14; 0,13 y 0,14 respectivamente. La media de la mejor agudeza visual corregida en el preoperatorio fue de  $0,44 \pm 0,19$ ; se elevó a  $0,63 \pm 0,19$  a los 96 meses, con una diferencia estadísticamente significativa de 0,19, similar a los estudios anteriormente descritos. En un estudio revisado mejoró en el primer año comparado con el preoperatorio y se mantuvo su mejoría progresiva hasta los 5 años, con ligero declive a los 2

años,<sup>(13)</sup> comportamiento variable similar al actual estudio, pues se mantuvo mejoría progresiva hasta los 48 meses, para luego presentar ligera regresión a los 8 años con respecto a los 4 años, pero con diferencia estadísticamente significativa respecto al preoperatorio ( $p < 0,001$ ). Según una publicación de *Maier*,<sup>(14)</sup> la agudeza visual es el parámetro menos adecuado para determinar progresión del desorden ectásico, pues los pacientes con queratocono frecuentemente reportan variabilidad de la visión, y los hallazgos objetivos no siempre corresponden a la percepción subjetiva del paciente.

En relación con los parámetros refractivos, se considera importante mencionar que la refracción de los pacientes con queratocono es difícil, y una ligera variación podría estar relacionada, al menos parcialmente, con un margen de error de la refracción subjetiva dada por las características clínicas de la enfermedad corneal. En esta investigación, la esfera, el cilindro refractivo y el equivalente esférico se comportaron de manera similar con una reducción de los valores iniciales al concluir el estudio. La media de la esfera final fue -6,00; 0,39 dioptrías menos que en el preoperatorio, con una diferencia no estadísticamente significativa ( $p = 0,125$ ). La estabilidad relativa de la esfera pudiera ser explicada por el incremento en la longitud axial que puede ocurrir en el queratocono,<sup>(3,15,16)</sup> conjuntamente con el aplanamiento corneal y que ocurrió en estos casos, aunque no constituyó una variable del estudio.

El cilindro refractivo y el equivalente esférico presentaron reducción respecto al preoperatorio, ambos con diferencia estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Varios autores con seguimiento a mediano y largo plazo<sup>(5,6,7,8,16,17,18)</sup> encontraron mejoría durante el período de seguimiento con reducción del equivalente esférico y del cilindro refractivo con significación estadística. *Hashemi*<sup>(19)</sup> encontró tendencia a la disminución del equivalente esférico durante el tiempo de evolución posoperatoria, pero el cilindro refractivo no mostró cambios en el tiempo. Las variaciones de estos resultados con respecto a la investigación actual también pueden estar relacionadas con las diferencias en el tamaño de la muestra, el momento de evaluación del paciente en el posoperatorio, así como el tipo de estudio.

El estudio permitió concluir que en el tratamiento del queratocono progresivo con *crosslinking* corneal, se produce una significativa mejoría de la agudeza visual sin corrección y la agudeza visual mejor corregida, así como reducción de la esfera, el cilindro y el equivalente esférico.

## Referencias bibliográficas

1. Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrosio R, Güell JL, et al. Consenso global en queratocono y enfermedades ectásicas. *Cornea*. 2015;34:359-69.

2. Mora Valencia M, Bonilla Estévez C, Vargas Garzón O, Giraldo Valencia OL. Queratocono: una revisión y posible situación epidemiológica en Colombia. *Cienc Bioméd.* 2007;5(8):101-212.
3. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen Crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(5):620-7.
4. Jareño Ochoa M, Escalona Leyva E, López Hernández S, Castillo Pérez A, Pérez Parra Z, Márquez Villalón S. Comportamiento de los trasplantes de córnea. *Rev Cubana Oftalmol.* 2009;22:47-51.
5. Nicula C, Pop R, Rednik A, Nicula D. 10-Year Results of Standard Cross-Linking in Patients with Progressive Keratoconus in Romania. *Journal of Ophthalmology.* 2019,
6. Theuring A, Spoerl E, Pillunat LE, Raiskup F. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus. Results after 10-year follow-up. *Ophthalmol.* 2015;112(2):140-7.
7. Khan WA, Zaheer N, Khan S. Corneal collagen cross-linking for keratoconus: Results of 3-year follow-up in Pakistani population. *Can J Ophthalmol.* 2015;50(2):143-50.
8. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE. Corneal collagen Crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten year results. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41: 41–6.
9. Galvis ET. Corneal Cross-Linking in Keratoconus with five years of follow-up. *Ophthalmol Eye Dis.* 2016;8:17–21.
10. Seyedian MA, Aliakbari S, Miraftab M, Hashemi H, Asgari S, Khabazkhoob M. Corneal collagen cross-linking in the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled contralateral eye study. *Mid East Afr J Ophthalmol.* 2015;22(3):340-5.
11. Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. *Ophthalmology.* 2014;121:812-21.
12. O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, O'Brart NA. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year Follow-up. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(6):1154-63.
13. Craig JA, Mahon J, Yellowlees A, Barata T, Glanville J, Arber M, Mandava L, Powell J, Figueiredo F. Epithelium-off photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet a for keratoconus and keratectasia: a systematic review and meta-analysis. *Ocul Surf.* 2014;12(3):202-14.
14. Maier P, Reinhard T, Kohlhaas M. Corneal collagen cross-linking in the stabilization of keratoconus. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116:184-90.

15. Caporossi A, Baiocchi S, Mazzotta C. Parasurgical therapy for keratoconus by riboflavin-ultraviolet type A rays induced cross-linking of corneal collagen: preliminary refractive results in an Italian study. *J Cataract Refract Surg.* 2006;32:837-45.
16. Goldich Y. Clinical and corneal biomechanical changes after collagen Crosslinking with riboflavin and UV irradiation in patients with progressive keratoconus: results after 2 years of follow-up. *Cornea.* 2012; 31:609–14.
17. Chunyu T, Xiujun P, Zhengjun F, Xia Z, Feihu Z. Corneal collagen cross-linking in keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2014;4:5652.
18. Nicula C, Nicula D, Pop RN. Results at 7 years after cross-linking procedure in keratoconic patients. *J Franç Ophtalmol.* 2017;40(7):535-41.
19. Hashemi H, Seyedian MA, Miraftab M, Fotouhi A, Asgari S. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet a irradiation for keratoconus: long-term results. *Ophthalmology.* 2013;120(8):1515-20.

#### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

#### **Contribución de los autores**

*Madelyn Jareño Ochoa:* Participó en la idea y en el diseño de la investigación.

*Zaadia Pérez Parra:* Realizó la revisión crítica de la version final del artículo.

*Alexeide Castillo Pérez:* Selecccionó la muestra del estudio.

*Carmen Padilla González:* Realizó el procesamiento estadístico.

*Yereyni León Rodríguez:* Participó en la idea y en el diseño de la investigación.

*Karla Valeria de los Santos Arroniz:* Redactó el borrador del trabajo y su versión final.

Todos los autores aprobaron la versión final del artículo.