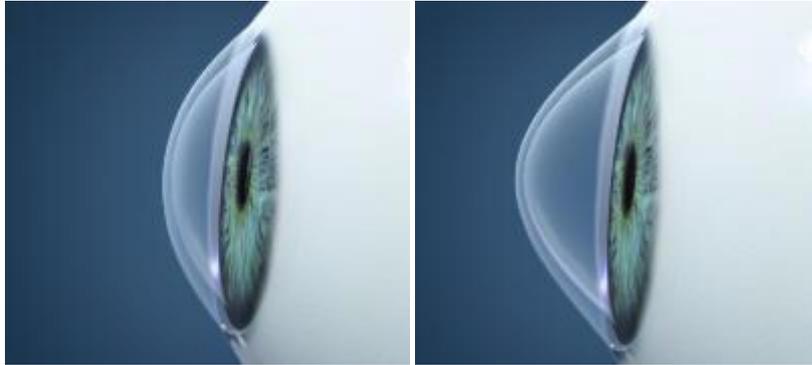


TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Septiembre 2010



ESTUDIO RETROSPECTIVO SOBRE CAMBIOS EN LA MORFOLOGÍA CORNEAL TRAS CROSSLINKING

Departamento de Cirugía Universidad Autònoma
de Barcelona

AUTOR: Patrícia Pujol Gomis

DIRECCIÓ: Benjamí Oller Sales



ÍNDICE

1.- Introducción.....	1
2.- Revisión y actualización bibliográfica.....	8
3.- Hipótesis.....	9
4.- Objetivo del trabajo.....	10
5.- Material y métodos.....	10
6.- Resultados.....	12
7.- Discusión.....	19
8.- Conclusiones.....	20
9.- Bibliografía.....	21

INTRODUCCIÓN

Las ectasias corneales son un grupo de enfermedades caracterizadas por las alteraciones morfológicas de la córnea, engloban al queratocono, la degeneración corneal marginal pelúcida y al queratoglobo. Estas enfermedades son contraindicaciones absolutas para la cirugía refractiva por el adelgazamiento corneal inducido por la ablación.

El **queratocono** es una enfermedad de la cornea que evoluciona de forma progresiva, durante esta evolución la córnea adopta una forma cónica irregular debido a la alteración de la estructura interna del tejido corneal: hay un aumento progresivo de la curvatura corneal (generalmente inferior), adelgazamiento del vértice corneal, miopía inducida, astigmatismo (regular o irregular) y ausencia de inflamación activa¹ (Fig. 1).

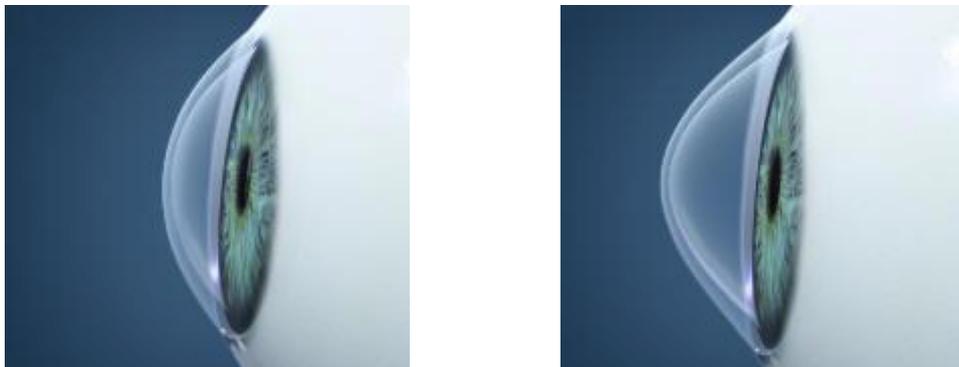


Fig. 1: Forma cónica irregular corneal

La primera referencia bibliográfica sobre el queratocono figura en una tesis doctoral publicada en 1748 por el oculista alemán Burchard Mauchart, este oculista en su tesis definía el "*staphyloma diaphanum*" estafiloma: prominencia anormal del tejido ocular, diáfano: transparente. Posteriormente en 1854 el médico británico John Nottingham describió con claridad el queratocono denominándolo ectasia corneal, En el año 1888 se describen las primeras adaptaciones de "lentes" para mejorar la visión en pacientes con queratocono denominándose: "gafas de

contacto". La historia de los lentes de contacto y el queratocono están estrechamente unidas desde aquellas fechas¹.

La **etiología** o causa del queratocono es incierta. No se ha comprobado con certeza el papel de la herencia, y la mayoría de los pacientes con queratocono no tienen antecedentes familiares positivos. Los descendientes parecen estar afectados de queratocono sólo en un 10% de los casos. Es relativamente frecuente, con una incidencia de 1/2000⁵.

El **mecanismo de producción** del queratocono recae en la alteración de la fibras de colágeno que componen la córnea (*Fig. 2*): en el interior de esta hay un gran número de fibras de colágeno, las cuales son proteínas que constituyen el armazón interno de este tejido, dotándolo de flexibilidad y elasticidad. Dichas fibras de colágeno conforman una red perfectamente ordenada, si esta red de fibras sufre rupturas en sus enlaces se producen las ectasias corneales entre las cuales se encuentra el queratocono. La alteración de esta fibras de colágeno produce un debilitamiento de la cornea, el ojo en su interior tiene una presión determinada esta presión se ejerce en la parte posterior de la cornea y si esta no tiene la suficiente elasticidad y resistencia cede deformándose hacia el exterior lo que origina lo que denomina.

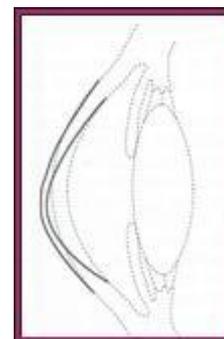


Fig. 2: Deformación corneal por alteración de las fibras de colágeno

Suele presentarse entre los 10 y 20 años de edad, con deterioro de la visión en un ojo causado por la miopía y astigmatismos progresivos que provoca. El paciente puede precisar de cambios frecuentes en la corrección de su gafa no acusando tanto esta necesidad con el uso de lentes de contacto sobre todo en el primer estadio de la enfermedad. Una posible sospecha puede producirse cuando una persona joven con astigmatismo elevado y miopía en sus gafas no consigue con estas una buena visión y sus cambios de graduación son muy frecuentes y constantes. Visión borrosa y distorsión de las imágenes, son los primeros síntomas. En los primeros estadios, la

visión puede estar solo ligeramente afectada, causando deslumbramiento, sensibilidad a la luz e irritación². Cada ojo puede estar afectado aunque el grado evolutivo puede ser diferente. La córnea se va adelgazando y deformando con el desarrollo del queratocono ocasionando un astigmatismo cada vez más elevado que raramente puede ser tratado mediante gafas^{3,4}.

Hay **asociaciones** con las enfermedades que tiene relación directa con la alteración del colágeno presente en distintas partes de nuestro organismo: trastornos sistémicos como el Síndrome de Down, el Síndrome de Turner, el Síndrome de Ehlers-Danlos, la atopia, la osteogénesis imperfecta, y el prolapso de la válvula mitral. Enfermedades del tejido conectivo como la neurofibromatosis, el pseudoxantoma elástico, la ictosis y el síndrome de Marfan³. Y también se ha encontrado un aumento de la incidencia en la retinosis pigmentaria, la amaurosis congénita de Leber, la aplasia y el coloboma retinianos, la aniridia, ectopia lentis, esclera azul y la queratoconjuntivitis vernal. También se ha sugerido como factor causante de **queratocono** el frotamiento constante de los ojos.

La **clínica** da varias alteraciones como son:

- Estrías de Vogt (pueden observarse con frecuencia en el estroma durante la exploración con la lámpara de hendidura: representan líneas de estrés profundas que desaparecen cuando se ejerce presión sobre los párpados)

- El anillo de Fleischer que se observa en la base del cono traduce el depósito de hierro en forma de anillo en el epitelio corneal.

- En fases avanzadas también se puede observar cicatrización de la membrana de Bowman.

Signo de Munson (profusión del párpado inferior en la mirada inferior por aumento de la curvatura corneal)

- Signo de Rizutti (haz de luz que atraviesa la córnea desde el limbo temporal se enfoca en la córnea nasal en un patrón de punta de flecha)

- Signo de Charleaux (reflejo oscuro que se observa en la región del cono cuando se observa la córnea con la pupila dilatada a través del oftalmoscopio directo enfocado en plano)

- Algunos pacientes pueden sufrir rotura aguda de la membrana de Descemet y producirse hidrops agudo³

- Patrón topográfico típico con aumento de la curvatura inferotemporal y el aumento de curvatura central asociado a un patrón de astigmatismo asimétrico⁴

- Además, se ha observado que tienen, en comparación con los ojos normales, una diferencia estadísticamente significativa en: queratometría central > 47,20 D, diferencia en queratometría entre ambos ojos > 1D, diferencia entre la curvatura corneal inferior y la superior >1,4 D, y el eje radial del astigmatismo con una oblicuidad >21º.

Para el **diagnóstico** la topografía corneal (Fig. 3) permite el diagnóstico precoz y diferencial del queratocono, además de proporcionar la información necesaria para el tratamiento del mismo.

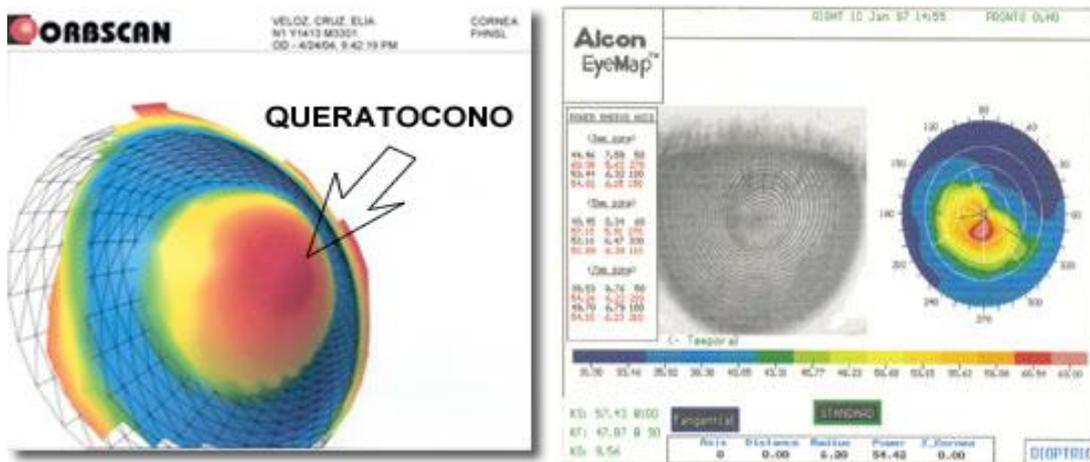


Fig. 3: Topografía corneal ORBSCAN®

El **tratamiento** hasta hace un tiempo consistía en el uso de gafas para la corrección de miopía y astigmatismo, y de lentes rígidas de gas permeable (Fig. 4) o más recientemente el uso de Anillos Intraestromales (Fig. 5) para ayudar a aliviar los problemas visuales han sido las únicas herramientas. Una nueva posibilidad de

tratamiento surge con la utilización de los enlaces cruzados de colágeno para esta y otras enfermedades: el **CROSSLINKING**.

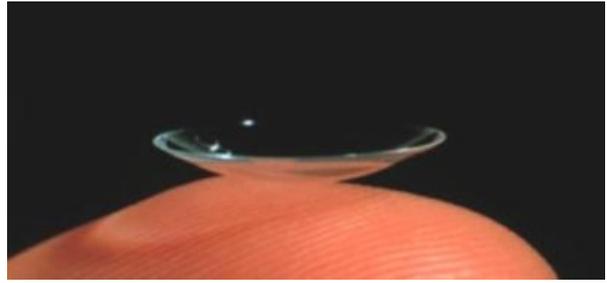


Fig. 4: Lente rígida permeable al gas

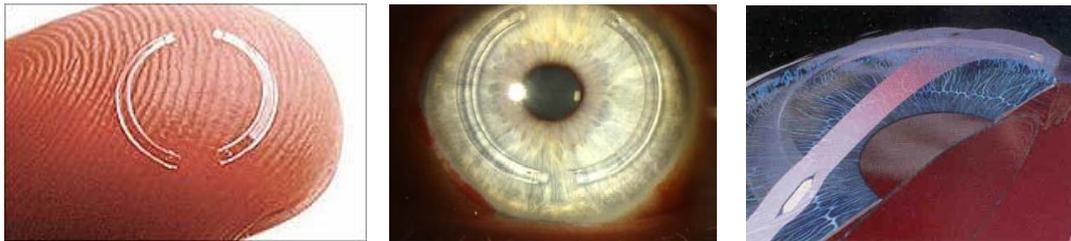


Fig. 5: Anillos intraestromales

Es un tipo de reacción química que produce nuevos enlaces que incrementan la **resistencia** de un tejido. Cuando hablamos de crosslinking corneal hablamos de un reforzamiento de la córnea al incrementar el número de uniones entre las moléculas de colágeno (Fig 6). Estas nuevas uniones hacen la cornea menos elástica y aumentan su resistencia al estiramiento porque se producen más zonas de unión entra las láminas de colágeno de la córnea.

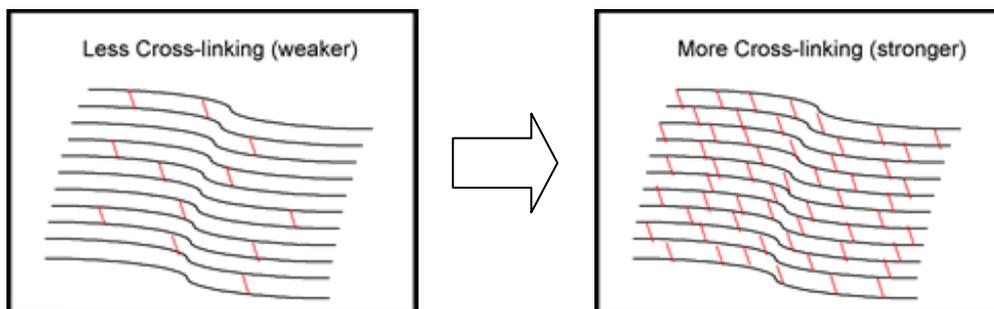


Fig. 6: Aumento de las uniones moleculares

Hay dos elementos que participan en el proceso de vinculación intersectorial: la radiación ultravioleta y la vitamina B2, también conocida como la riboflavina. La riboflavina absorbe una gran cantidad de radiación ultravioleta. Hay una propiedad de

la riboflavina, que le hace absorber una gran cantidad de radiación y crear radicales libres. Esta reacción química de la creación de radicales libres implica a las fibras de colágeno que son transeúntes inocentes en esta reacción y participan en el proceso crosslinking.

Consiste en raspar la cornea del paciente para aplicar posteriormente Riboflavina (*Fig. 8*) que es una sustancia que sensibiliza al colágeno, posteriormente se estimula la creación de estos nuevos puentes o uniones entre las largas cadenas de colágeno con la irradiación de una luz especial dentro del rango del ultravioleta de una determinada longitud de onda (*Fig. 7*) (UVA 370 nm, ya que la Riboflavina tiene pico de absorción a esa longitud de onda⁵), y que aplica una energía conocida a una determinada distancia (3mW/cm²), por un tiempo preestablecido (30 minutos).



Fig. 7: Luz UVA aplicada a cornea con Riboflavina

El proceso de crosslinking actualmente está en una fase inicial y como cualquier técnica de tratamiento es aún susceptible de muchas mejoras, por ejemplo el raspado corneal resulta lógicamente molesto para el paciente, debido a esto se está comenzando a probar la realización de un bolsillo corneal con Intralase y aplicar dentro de ese "bolsillo" la Riboflavina, si con este método se obtienen buenos resultados las molestias para el paciente se verían muy reducidas. Así mismo se intenta reducir el tiempo de exposición a la luz ultravioleta actualmente de treinta minutos modificando la energía utilizada, lo probable es que dentro de un tiempo si este tipo de tratamiento ofrece los resultados esperados sea un tratamiento más rápido y menos molesto para los pacientes.

Los últimos estudios publicados sobre la efectividad del crosslinking ofrecen resultados bastante esperanzadores, pero resulta precipitado afirmar que se trata de la técnica "definitiva" para el tratamiento y cura del queratocono.

Las **indicaciones terapéuticas** de crosslinking corneal puede ser empleado en los casos de queratocono:

- Queratoconos iniciales (tipo 1 y 2).
- Que en los últimos 6 meses han sufrido empeoramiento.

El crosslinking es una técnica para querataconos en sus primeras fases.

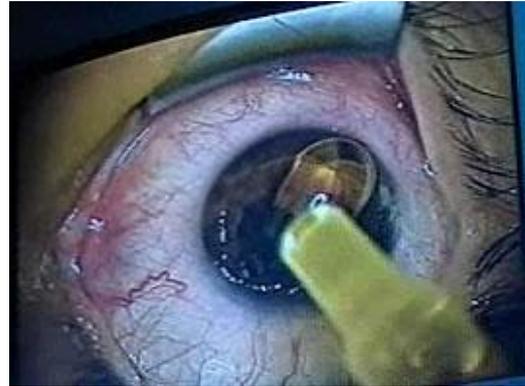


Fig. 8: Aplicación Riboflavina corneal

Sin embargo, no se deben tratar con Crosslinking a los pacientes con queratocono que tengan:

- Menos de 14 años
- Espesor corneal menor de 400 micras
- Que hayan sufrido queratitis herpética
- Presencia de opacidad por cicatrización corneal densa y estrías de Vogt
- Pacientes con síndrome de ojo seco severo, infecciones corneales en el lugar de tratamiento y enfermedades auto inmunes relacionadas

El queratocono y la ectasia post-cirugía refractiva son la segunda causa más frecuente de trasplante corneal, representando alrededor del 15% de los trasplantes realizados en Estados Unidos. El trasplante de córnea tiene riesgos inherentes que pueden resultar en la pérdida visual permanente e impactar significativamente en la calidad de vida durante la fase de recuperación, con pérdida de horas de trabajo y cambios en el estilo de vida. Cualquier modalidad, como el crosslinking, que pueda retrasar o prevenir el trasplante en los pacientes con ésta condición es de gran beneficio.

La riboflavina, también conocida como Vitamina B2, es un fotosensibilizador natural. Es el precursor del flavin mononucleótido (FMN) y flavin adenin dinucleótido (FAD), dos coenzimas que son cruciales para el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas en energía. La riboflavina es un constituyente esencial de las células. Es soluble en agua y una mínima cantidad se encuentra en el cuerpo humano. La riboflavina no es tóxica y se utiliza como un agente colorante en la comida y en la farmacéutica. No se han relacionado efectos adversos con la ingesta de riboflavina proveniente de alimentos o suplementos.

REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA

En 2003 aparecieron los primeros resultados sobre estudios relacionados con el tratamiento experimental crosslinking corneal donde, sorprendentemente se encontró, no solo un stop en la progresión de las ectasias, sino una regresión hacia una morfología corneal más uniforme.

Caporossi y col. publican en 2006 un trabajo muy interesante en el que dan los resultados de un estudio prospectivo no randomizado, sirviendo uno de los dos ojos como control (excepto en dos casos en que habían sido intervenidos de queratoplastia penetrante) encontraron que la agudeza visual no corregida mejoraba en 3,6 líneas, había una reducción en las Ks mediante topografía de 2,1 diopt. ($\pm 0,13$) y en el estudio aberrométrico se mostraba una mejoría en la simetría corneal con una importante reducción en la asimetría entre los hemimeridianos verticales con ausencia de daño endotelial o subida de la tensión ocular.

Jankov segundo MR i col publican en 2008 resultados de su estudio donde concluyen que el crosslinking demuestra detener la progresión del queratocono en pacientes donde existía una progresión de éstos, pero los resultados no era estadísticamente significativos: una reducción, aunque no estadísticamente significativa , de la curvatura de la córnea, equivalente esférico de refracción y el

cilindro se llevó a cabo en pacientes en los anteriores había sido la progresión del queratocono descrito¹⁶.

Fournié P, Galiacy S, Arné JL, Malecaze F hacen un extenso estudio experimental en 2009 que mostró un aumento significativo en la rigidez corneal después del crosslinking, pero concluye que son necesarios resultados a largo plazo para evaluar la duración del efecto de rigidez¹⁷.

HIPÓTESIS

La idea de reforzar las estructuras de colágeno tiene un historial en medicina de más de 30 años. La finalidad de estas bioprótesis es utilizar unos tejidos con mayor resistencia biomecánica, menos susceptibles a la degradación y a la calcificación. Estas mallas de colágeno reforzado se han aplicado en múltiples dispositivos biomédicos como: prótesis valvulares, dispositivos de liberación de fármacos, substitutos de piel, etc.

En Oftalmología se introduce esta técnica de la mano de un grupo de investigadores de la universidad de Dresden (Wollensak, Spoerl y Seiler) realizando estudios de seguridad, toxicidad y eficacia en animales (cerdo y conejo)¹²⁻¹⁵. La técnica propuesta se basa en un proceso de fotosensibilización mediante Riboflavina (vitamina B₂) y radiación UVA. Estos autores consiguieron demostrar que la aplicación de una solución de riboflavina al 0,1% y Dextrano al 20% era absorbida por la córnea una vez que se había extraído el epitelio, permitiendo la aplicación segura de una radiación ultravioleta A de 365 nm sin lesionar el endotelio ni otras estructuras intraoculares, siempre y cuando la córnea tenga un grosor superior a 400 mm.

OBJETIVO DEL TRABAJO

Los últimos 2 años ha visto un marcado incremento en el uso del crosslinking como estrategia de tratamiento para el queratocono progresivo y algunas ectasias corneales. Este interés ha surgido de un conjunto de pruebas de laboratorio que documentan los cambios biomecánicos y celular inducida por el entrecruzamiento. Los resultados de esta investigación constituyen un motivo plausible para su uso en el queratocono para retardar la progresión de esta enfermedad común. El creciente número de informes clínicos sugiere, no sólo un efecto consistente estabilizador de reticulación, pero que una mejora variable en forma de la córnea y la función visual también puede ocurrir en algunos pacientes. Sin embargo, la marcada variación en el curso clínico de queratocono, junto con los desafíos de evaluar con precisión el error refractivo, la agudeza visual e incluso la forma de la córnea en esta condición, evidencia demanda adicional de los ensayos clínicos aleatorios controlados.

En este estudio intentamos cuantificar los cambios morfológicos y topográficos corneales después de la intervención, evaluando estadísticamente si existe significación de los resultados. Queremos observar si existe detección en la progresión de la ectasia corneal, evaluando también la agudeza visual en cada uno de los controles, siempre teniendo en cuenta que existe.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Riboflavina al 0,1%
- Quirófano y material quirúrgico
- Luz UVA a 370 nm



En condiciones estériles en la sala de operaciones el ojo del paciente es anestesiado con gotas proxymetacainhydrochloride 0,5%. Se eliminan 7mm centrales del epitelio corneal para permitir una mejor difusión de la Riboflavina en el estroma. Una solución de 0,1% Riboflavina (10 mg de riboflavina-5-fosfato en 10 ml de solución de dextrano 20%) se aplica cada 5 min, 5 min antes de comenzar la irradiación. Esto ayuda a mejorar su absorción y saturación. La finalidad de esta sustancia es doble, por una parte servir de fuente de radicales libres para producir la reacción de crosslinking y por otra parte, sirve de barrera para que la luz UV no penetre en las capas profundas de la córnea y, así como evitar que dicha luz ultravioleta pueda dañar otras partes del ojo como el cristalino y la retina.

La irradiación se realiza a partir de un 1 cm de distancia durante 30 minutos utilizando un doble UVA diodo a 370 nm y una irradiancia de 3 mW/cm² (equivalente a una dosis de 5,4 J/cm²). El irradiancia es controlado directamente en cada paciente antes del tratamiento para evitar una sobredosis potencialmente de los peligrosos rayos UVA. Los parámetros de la irradiación no deben ser modificados por los riesgos de efectos secundarios graves. Para evitar el peligro para el endotelio, la lente o la retina es obligatorio en cada paciente realizar paquimetría preoperatoria para excluir zonas de menos de 400 micras de espesor del estroma corneal.

Se seleccionan los pacientes intervenidos en nuestro centro durante el año 2009, indiferentemente del sexo, la edad y la etiología de la alteración corneal.

RESULTADOS

Mejorar las calidad biomecánica de la cornea es el objetivo primordial del tratamiento crosslinking. Al aumentar las zonas de enlace entre las láminas de colágeno se consigue mejorar a estabilidad y evitar la progresión del queratocono. Se ha señalado que con el crosslinking se incrementa la rigidez de la córnea en in 329%.

Haciendo un análisis descriptivo de nuestro estudio vemos que tenemos un total de 41 ojos, de los cuales un 25% son mujeres, y un 16% son hombres, con una media de edad de 28,34.

Género

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Hombre	25	61,0	61,0	61,0
	Mujer	16	39,0	39,0	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

Estadísticos

Edad

N	Válidos	41
	Perdidos	0
Media		28,34
Mínimo		12
Máximo		73

Descriptivos

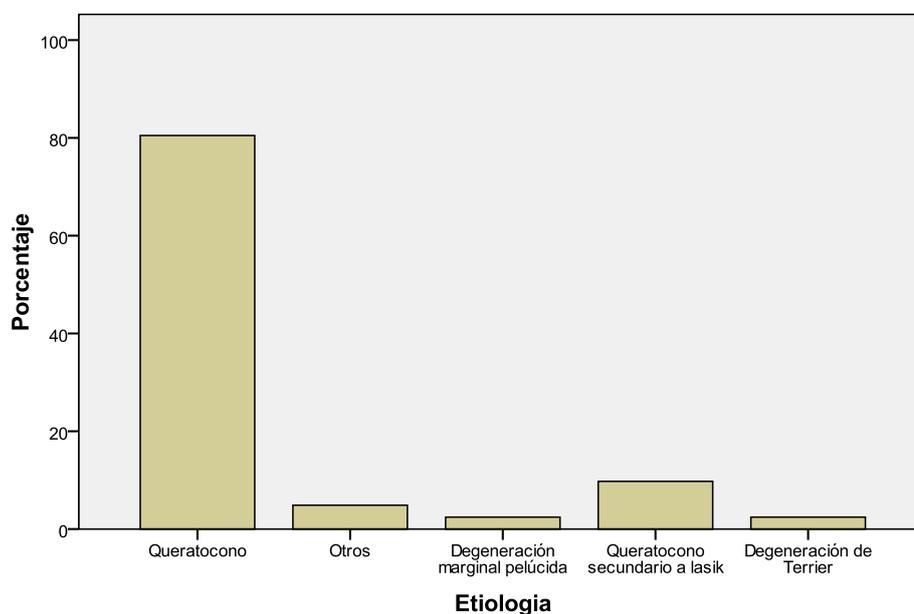
Género			Estadístico	Error típ.	
Edad	Hombre	Media	26,28	1,835	
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	22,49	
			Límite superior	30,07	
		Media recortada al 5%	25,84		
		Mediana	27,00		
		Varianza	84,210		
		Desv. típ.	9,177		
		Mínimo	12		
		Máximo	50		
		Rango	38		
		Amplitud intercuartil	13		
		Asimetría	,537	,464	
		Curtosis	,231	,902	
			Mujer	Media	31,56
Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior			25,32	
	Límite superior			37,80	
Media recortada al 5%	29,79				
Mediana	29,00				
Varianza	137,196				
Desv. típ.	11,713				
Mínimo	22				
Máximo	73				
Rango	51				
Amplitud intercuartil	5				
Asimetría	3,264			,564	
Curtosis	12,005			1,091	

La etiología por la cual son sometidos a crosslinking es debida en un 80,5% a queratocono, en un 2,4% a degeneración marginal pelúcida, en un 9,8% a queratocono secundario a cirugía Lasik previa, en un 1% a degeneración de Terrier, y en un 2% a otras etiologías.

Etiologia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Queratocono	33	80,5	80,5	80,5
	Otros	2	4,9	4,9	85,4
	Degeneración marginal pelúcida	1	2,4	2,4	87,8
	Queratocono secundario a lasik	4	9,8	9,8	97,6
	Degeneración de Terrier	1	2,4	2,4	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

Etiologia



Hay que tener en cuenta que algunos de los ojos tratados han sido sometidos a una cirugía previa con anillos, aunque se trata solo del 2,4%.

Qx previa con anillos

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	40	97,6	97,6	97,6
	Si	1	2,4	2,4	100,0
	Total	41	100,0	100,0	

En cuanto a la agudeza visual con corrección (AVCC) podemos observar que se mantiene estable a los 6 meses después de la operación haciendo una mediana antes de la operación, después de 1 mes de la cirugía, a los 3 meses de la cirugía y a los 6 meses de ésta. Vemos como existe un descenso de esta en los primeros meses tras la intervención, que después se recupera.

Estadísticos

		AVCC preQx	AVCC 1m postQx	AVCC 3m postQx	AVCC 6m postQx
N	Válidos	41	17	21	27
	Perdidos	0	24	20	14
Media		,6217	,572941	,556667	,620370
Mínimo		,00	,2500	,2000	,2000
Máximo		1,00	,8500	,9500	,9000

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación tip.	Error típ. de la media
Par 1	AVCC preQx	,6118	17	,24079	,05840
	AVCC 1m postQx	,572941	17	,1782121	,0432228

Comparando las medianas vemos que no existe una diferencia estadísticamente significativa al comparar las AVCC de antes de la cirugía con las de después de esta en ninguno de los controles.

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
Par 1	AVCC preQx - AVCC 1m postQx	,0388235	,1514465	,0367312	-,0390431	,1166901	1,057	16	,306

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación tip.	Error típ. de la media
Par 1	AVCC preQx	,5471	21	,21383	,04666
	AVCC 3m postQx	,556667	21	,2018250	,0440418

Prueba de muestras relacionadas

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 AVCC preQx - AVCC 3m postQx	-,0095238	,1158221	,0252745	-,0622454	,0431978	-,377	20	,710

Estadísticos de muestras relacionadas

	Media	N	Desviación tip.	Error típ. de la media
Par 1 AVCC preQx	,5681	27	,21823	,04200
AVCC 6m postQx	,620370	27	,2085939	,0401439

Prueba de muestras relacionadas

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 AVCC preQx - AVCC 6m postQx	-,0522222	,1539814	,0296337	-,1131352	,0086908	-1,762	26	,090

La diferencia entre la K max i K min es mas marcada al comparar los resultados el 1er mes, y es más pequeña a los 6 meses, no siendo significativo en ninguna de las comparaciones.

Estadísticos de muestras relacionadas

	Media	N	Desviación tip.	Error típ. de la media
Par 1 DifKpre	3,5667	9	2,99458	,99819
DifK1mes	4,5556	9	3,93958	1,31319
Par 2 DifKpre	4,8842	19	3,32136	,76197
DifK3mes	5,4895	19	3,30385	,75796
Par 3 DifKpre	4,0000	23	3,50104	,73002
DifK6mes	4,0217	23	3,33262	,69490

Prueba de muestras relacionadas

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 DifKpre - DifK1mes	-,98889	1,96751	,65584	-2,50125	,52348	-1,508	8	,170
Par 2 DifKpre - DifK3mes	-,60526	1,80015	,41298	-1,47291	,26238	-1,466	18	,160
Par 3 DifKpre - DifK6mes	-,02174	1,57277	,32794	-,70185	,65838	-,066	22	,948

En cuanto al valor del IOPcc, al describir las medianas de los grupos observamos que su valor es más elevado tras la intervención en todos los grupos de controles comparados, pero siendo sólo estadísticamente significativo al comparar el IOPcc antes de la cirugía con el IOPcc 1 mes después de ésta.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	IOPcc preQx	15,5400	10	2,33248	,73759
	IOPcc 1m postQx	17,3300	10	2,55171	,80692
Par 2	IOPcc preQx	12,7842	19	3,35895	,77059
	IOPcc 3m postQx	13,3316	19	3,81343	,87486
Par 3	IOPcc preQx	13,1611	18	3,42055	,80623
	IOPcc 6m postQx	13,9444	18	3,78810	,89286

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	IOPcc preQx - IOPcc 1m postQx	-1,79000	2,34684	,74214	-3,46883	-,11117	-2,412	9	,039
Par 2	IOPcc preQx - IOPcc 3m postQx	-,54737	2,04705	,46963	-1,53401	,43928	-1,166	18	,259
Par 3	IOPcc preQx - IOPcc 6m postQx	-,78333	1,80008	,42428	-1,67849	,11183	-1,846	17	,082

Lo mismo ocurre con el valor IOPg al comparar las medianas de los controles al mes, 3 meses y 6 meses, dónde también observamos que el valor de éste parámetro esta aumentado, siendo estadísticamente significativo al comparar el valor del IOPg antes de la cirugía con el valor 1 mes después, y a los 3 meses después.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	IOPg preQx	13,2300	10	3,51885	1,11276
	IOPg 1m postQx	14,3800	10	3,16221	,99998
Par 2	IOPg preQx	9,6526	19	2,56415	,58826
	IOPg 3m postQx	10,6105	19	2,18375	,50099
Par 3	IOPg preQx	10,7389	18	3,33998	,78724
	IOPg 6m postQx	11,7722	18	2,74629	,64731

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	IOPg preQx - IOPg 1m postQx	-1,15000	2,53081	,80031	-2,96043	,66043	-1,437	9	,185
Par 2	IOPg preQx - IOPg 3m postQx	-,95789	1,96138	,44997	-1,90325	-,01254	-2,129	18	,047
Par 3	IOPg preQx - IOPg 6m postQx	-1,03333	1,84550	,43499	-1,95108	-,11559	-2,376	17	,030

El valor del CRF muestra valores también más elevados en las medianas de los controles después de la cirugía, sobre todo a los 3 y 6 meses después. Pero no es estadísticamente significativo en ninguno de los casos.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación tip.	Error típ. de la media
Par 1	CRF preQx	8,5200	10	1,85520	,58667
	CRF 1m postQx	8,2500	10	1,47441	,46625
Par 2	CRF preQx	7,2000	19	1,59130	,36507
	CRF 3m postQx	7,7211	19	2,33442	,53555
Par 3	CRF preQx	7,9500	18	1,71026	,40311
	CRF 6m postQx	8,3722	18	2,41632	,56953

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	CRF preQx - CRF 1m postQx	,27000	,93339	,29516	-,39771	,93771	,915	9	,384
Par 2	CRF preQx - CRF 3m postQx	-,52105	1,52810	,35057	-1,25757	,21547	-1,486	18	,155
Par 3	CRF preQx - CRF 6m postQx	-,42222	1,38673	,32685	-1,11182	,26738	-1,292	17	,214

El valor CH se ve aumentado al comparar las medias de los controles hechos a los 3 meses y 6 meses.

Estadísticos de muestras relacionadas

		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1	CH preQx	8,9800	10	1,11435	,35239
	CH 1m postQx	8,2800	10	1,03580	,32755
Par 2	CH preQx	8,7053	19	1,88988	,43357
	CH 3m postQx	8,9632	19	2,78173	,63817
Par 3	CH preQx	9,2000	18	1,65494	,39007
	CH 6m postQx	9,3111	18	2,70226	,63693

Prueba de muestras relacionadas

		Diferencias relacionadas				t	gl	Sig. (bilateral)	
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior				Superior
Par 1	CH preQx - CH 1m postQx	,70000	,71492	,22608	,18858	1,21142	3,096	9	,013
Par 2	CH preQx - CH 3m postQx	-,25789	1,50160	,34449	-,98164	,46585	-,749	18	,464
Par 3	CH preQx - CH 6m postQx	-,11111	1,31904	,31090	-,76705	,54483	-,357	17	,725

DISCUSIÓN

El crosslinking corneal sirve para detener la progresión del queratocono. No podemos afirmar que existe también un efecto de mejora en la visión de los pacientes tratados con crosslinking, pero sí que ejerce un efecto al aumentar las características de resistencia biomecánica de la cornea, evitando así una mayor progresión. Esta mejora es modesta y puede que no se encuentra en todos los casos. Podemos constatar que la agudeza visual empeora en un primer tiempo postquirúrgico (primeros meses después de la intervención), pero ésta se recupera en pocos meses y vuelve a ser la inicial. Se puede cuantificar en una mejora en una línea en el test de la agudeza visual. El ver mejor después de realizar un crosslinking, aunque no es la razón para hacer esta técnica, puede ser explicado, ya que regulariza algo la forma de la cornea, y, como se debe retirar el epitelio corneal para aplicar la riboflavina, es posible también quitar pequeñas cicatrices centrales en la córnea.

Diversos estudios señalan que el efecto conseguido con los anillos intracorneales se puede mejorar y potenciar si después se realiza una técnica de crosslinking.

El crosslinking corneal para el queratocono presenta varias ventajas en el tratamiento del queratocono:

1) Aumento de los valores tensionales IOP cc al primer mes después de la cirugía, IOPg al primer mes y 3 meses, que traducen un posible aumento de la resistencia corneal, con valores estadísticamente significativos.

2) Mantiene una agudeza visual igual a la del inicio de la intervención en la mayoría de los casos a los 3-6 meses después de la intervención. Los valores CRF y CH, aunque no muestran resultados significativos, si demuestran que existen valores más elevados de las medianas al compararlos a los 3 y 6 meses.

CONCLUSIONES

Hay varias conclusiones que podemos sacar de este trabajo:

1) El crosslinking es un tratamiento seguro en términos de no perder agudeza visual.

2) Es posible esperar que el crosslinking mejore la visión "algo". No mucho y especialmente la posible mejora no es lo suficiente para que pueda el paciente notar en su vida diaria. Esta pequeña mejora no fue estadísticamente significativa.

3) No se demuestra que el crosslinking frene la progresión del queratocono. Sabemos que el queratocono tiende a progresar a "saltos" y no de forma por lo que un periodo de estudio de solo seis meses no es suficiente para demostrar que el crosslinking sea efectivo a largo plazo y por cuánto tiempo la aplicación de esta técnica puede conseguir parar la progresión de esta enfermedad. En este sentido, el tratar a un grupo entre los 19 a 46 años no es del todo uniforme, ya que el

queratocono tiende a estabilizarse con respecto a la edad (crosslinking fisiológico asociado a la edad).

4) Regularización de la forma de la córnea si existen defectos de esta. La reticulación del colágeno con los rayos UVA y riboflavina lleva a un aumento significativo en el diámetro del colágeno corneal. Esta alteración es la correlación morfológica del proceso de reticulación que conduce a un aumento en la estabilidad biomecánica. El efecto es más fuerte en la mitad anterior del estroma.

BIBLIOGRAFÍA

1.- J Cataract Refract Surg. 2008 Dec;34(12):2008-9; author reply 2009. *Use of isoptocarpine in corneal collagen crosslinking*. Kymionis GD, Portaliou DM.

2.- J Cataract Refract Surg. 2008 Oct;34(10):1616-7; author reply 1617. Comment on: J Cataract Refract Surg. 2008 May;34(5):796-801. *Long-term results of collagen crosslinking with riboflavin and UVA in keratoconus*. Iovieno A, Oechsler RA, Yoo SH.

3.- J Refract Surg. 2008 Sep;24(7):S748-51. *Comparative study of riboflavin-UVA cross-linking and "flash-linking" using surface wave elastometry*. Rocha KM, Ramos-Esteban JC, Qian Y, Herekar S, Krueger RR. Cole Eye Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA.

4.- J Refract Surg. 2008 Sep;24(7):S726-9. *Intacs implantation with sequential collagen cross-linking treatment in postoperative LASIK ectasia*. Kamburoglu G, Ertan A. Kudret Eye Hospital, Kennedy Caddesi No: 71, Kavaklidere, Ankara, Turkey 06670.

5.- J Refract Surg. 2008 Sep;24(7):S720-5. *A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results*. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, Lindsay RG, Sullivan LJ, Snibson GR.

6.- Ophthalmologe. 2008 Aug;105(8):785-93; quiz 794. *Collagen crosslinking with riboflavin and UVA-light in keratoconus* Kohlhaas M. Klinik für Augenheilkunde, St. Johannes-Hospital Dortmund, Johannesstrasse 9-17, 44137, Dortmund, Deutschland.

7.- J Cataract Refract Surg. 2008 Jul;34(7):1219-21. *Pregnancy-related exacerbation of iatrogenic keratectasia despite corneal collagen crosslinking*. Hafezi F, Iseli HP. Institute for Refractive and Ophthalmic Surgery, Zurich, Switzerland.

8.- J Cataract Refract Surg. 2008 Nov;34(11):1815-6; author reply 1816. *Effect of complete epithelial debridement before riboflavin-ultraviolet-A corneal collagen crosslinking therapy*. Hayes S, O'Brart DP, Lamdin LS, Douth J, Samaras K, Marshall J, Meek KM. School of Optometry and Vision Sciences, Cardiff University, Maindy Road, Cathays, Cardiff, Wales, United Kingdom.

9.- Biomaterials. 2007 Jan;28(1):78-88. Epub 2006 Sep 7. *Biofunctionalization of collagen for improved biological response: scaffolds for corneal tissue engineering*. Duan X, McLaughlin C, Griffith M, Sheardown H. Department of Chemical Engineering, McMaster University, 1280 Main St. W., Hamilton, Ont., Canada L8S 4L7.

10.- Curr Opin Ophthalmol. 2006 Aug;17(4):356-60. *Crosslinking treatment of progressive keratoconus: new hope*. Wollensak G. Department of Ophthalmology, Universitätsklinikum CGC, Dresden, Germany.

11.- Curr Eye Res. 2004 Jul;29(1):35-40. *Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion*. Spoerl E, Wollensak G, Seiler T. Department of Ophthalmology, Universitätsklinikum CGC, Fetscherstrasse 74, D-01307 Dresden, Germany.

12.- Wollensak GE. Spoerl, et al. «Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus.» Am J Ophthalmol 2003; 135(5): 620-7.

13.- Wollensak G., E. Spoerl, et al. «Corneal endothelial cytotoxicity of riboflavin/UVA treatment in vitro.» *Ophthalmic Res* 2003; 35(6): 324-8.

14.- Wollensak G., M. Wilsch, et al. «Collagen fiber diameter in the rabbit cornea after collagen crosslinking by riboflavin/UVA.» *Cornea* 2004; 23(5): 503-7.

15.- Wollensak G., H. Aurich, et al. «Hydration behavior of porcine cornea crosslinked with riboflavin and ultraviolet A.» *J Cataract Refract Surg* 2007; 33(3): 516-21.

16.- Corneal Cross-linking for the treatment of keratoconus: preliminary results Jankov MR 2nd, Hafezi F, Beko M, Ignjatovic Z, Djurovic B, Markovic V, Schor PA *Bras Oftalmol.* 2008 Nov-Dec;71(6):813-8.

17.- Corneal collagen cross-linking with ultraviolet-A light and riboflavin for the treatment of progressive keratoconus Fournié P, Galiacy S, Arné JL, Malecaze FJ *Fr Ophtalmol.* 2009 Jan;32(1):1-7. Epub 2009 Feb 3