

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL CROSS-LINKING ACELERADO CON  
RIBOFLAVINA Y LUZ UVA A 9 mW/cm<sup>2</sup> EN ECTASIAS CORNEALES EN UN  
CENTRO OFTALMOLÓGICO DE REFERENCIA EN COLOMBIA**

**MARIA MARGARITA PARRA CASTILLO**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA  
ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA  
BUCARAMANGA**

**2020**

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL CROSS-LINKING ACELERADO CON  
RIBOFLAVINA Y LUZ UVA A 9 mW/cm<sup>2</sup> EN ECTASIAS CORNEALES EN UN  
CENTRO OFTALMOLÓGICO DE REFERENCIA EN COLOMBIA**

**MARIA MARGARITA PARRA CASTILLO**

**Trabajo de investigación para optar al título de:  
Especialista en Oftalmología**

**Directores:**

**Virgilio Galvis Ramírez**

**Supraespecialista En Segmento Anterior**

**Alejandro Tello Hernández**

**Supraespecialista En Segmento Anterior**

**Asesor Epidemiológico:**

**Paul Anthony Camacho López**

**Maestría En Epidemiología**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA**

**BUCARAMANGA**

**2020**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mis más sinceros sentimientos de gratitud a todas las personas que han contribuido a mi crecimiento personal, académico y profesional.

En primer lugar agradezco a mis padres Pedro Elías y Ana Lucía por brindarme su respaldo y apoyo en cada una de las decisiones que he tomado. Es gracias a ellos que aprendí el valor del esfuerzo y la perseverancia para intentar ser cada día mejor.

Al Dr. Virgilio Galvis y Dr. Alejandro Tello por su ejemplo de vida que es fuente de inspiración y motivación.

Al Dr. Gómez, Dr. Carreño, Dr. Berrospi y Dr. Niño por su gran compromiso y acompañamiento en cada paso que he dado.

Al Dr. Juan David Arias quien me ha enseñado el valor del esfuerzo y la exigencia, brindándome la oportunidad de seguir formándome.

A todos mis profesores por compartir sus valiosos conocimientos y valores.

A mis compañeros de residencia por su colaboración, su optimismo, su paciencia y su buen humor.

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
INTRODUCCIÓN	11
1. ANTECEDENTES	13
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
4. MARCO CONCEPTUAL Y TEÓRICO	17
4.1 ANATOMÍA CORNEAL	17
4.2 ECTASIAS CORNEALES	17
4.3 ENTRECruzAMIENTO DEL COLÁGENO CORNEAL- CROSS-LINKING	18
5. ESTADO DEL ARTE	20
6. JUSTIFICACIÓN	24
7. HIPÓTESIS	25
8. OBJETIVOS	26
8.1 OBJETIVO GENERAL	26
8.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
9. METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO	27
9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	27
9.2 UNIVERSO	27
9.3 POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	27
9.4 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
10. CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL PROYECTO	30
11. RESULTADOS	31
12. DISCUSIÓN	36
BIBLIOGRAFÍA	39

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Variables	28
Tabla 2. Características demográficas de pacientes operados de cross-linking acelerado 2016 – 2018	31
Tabla 3. Características generales de ojos operados de cross-linking acelerado 2016 - 2018	31
Tabla 4. Comparación de promedios de medidas de agudeza visual, cilindro y esfera antes y después de cross-linking acelerado a 12 meses de seguimiento (2016 – 2018)	32
Tabla 5. Comparación de la agudeza visual mejor corregida después del tratamiento entre el cross-linking convencional y el acelerado.	36

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Agudeza Visual con corrección en LogMar de la población a la que se le realizó cross-linking acelerado a 12 meses (2016 – 2018)	32
Figura 2. Esfera y cilindro de la población de cross-linking acelerado a 12 meses (2016 – 2018)	33
Figura 3. Queratometría curva y plana en la población a la que se le realizó cross-linking acelerado a 12 meses de seguimiento (2016 – 2018)	33
Figura 4. Cambio del recuento de células endoteliales promedio de la población de cross-linking acelerado a 12 meses de seguimiento (2016 – 2018)	34
Figura 5. Cambio de la paquimetría promedio de la población a la que se le realizó cross-linking acelerado a 12 meses de seguimiento (2016 – 2018)	35

## RESUMEN

**TITULO:** EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL CROSS-LINKING ACELERADO CON RIBOFLAVINA Y LUZ UVA A 9 mW/cm<sup>2</sup> EN ECTASIAS CORNEALES EN UN CENTRO OFTALMOLÓGICO DE REFERENCIA EN COLOMBIA\*

**AUTOR:** MARIA MARGARITA PARRA CASTILLO\*\*

**Palabras Clave:** Cross-Linking, Ectasias Corneales, Queratocono

**Introducción:** El cross-linking es una técnica quirúrgica que permite el entrecruzamiento del colágeno para aumentar la rigidez corneal y estabilización de ectasias, incluyendo el queratocono. Los estudios han mostrado resultados similares en el mantenimiento de la agudeza visual, paquimetría y queratometría con diferentes perfiles de cross-linking. En la actualidad no se cuenta con estudios que evalúen el rol del perfil acelerado en pacientes de nuestro medio.

**Propósito:** Determinar la eficacia y seguridad del cross-linking acelerado con Riboflavina y luz UVA a 9 mW/cm<sup>2</sup> a 12 meses de seguimiento.

**Métodos:** Estudio observacional, analítico, de corte transversal, que reclutó pacientes operados entre agosto de 2016 a junio de 2018, completando un seguimiento clínico de 12 meses.

**Resultados:** En total se analizaron 219 ojos de 121 pacientes con queratocono, de los cuales 57.19% correspondieron a mujeres (n=68) y 42.80% a hombres (n=53). La edad promedio fue de 21.85 años (rango: 9-39 años). Todos los pacientes recibieron el procedimiento de cross-linking corneal acelerado, previa desepitelización, con instilación de Riboflavina al 0.1%. Se usó luz ultravioleta a 370 nm, a una energía de 9 mW/cm<sup>2</sup> durante 10 minutos. El tiempo promedio de seguimiento fue de 12.7 meses. La agudeza visual mejor corregida, el cilindro queratométrico, la queratometría curva y el recuento de células endoteliales a 12 meses fue de 0.28 ± 0.25 LogMar; -3.15 ± 2.03 D; 49.27 ± 5.58 D y 2783.15 cél/mm<sup>2</sup> respectivamente.

**Conclusión:** El perfil acelerado de cross-linking a una intensidad de 9mW/cm<sup>2</sup> y un tiempo de tratamiento de 10 minutos provee buenos resultados, en cuanto a estabilidad de la agudeza visual mejor corregida, esfera, cilindro, queratometría, paquimetría y recuento endotelial, así como un buen perfil de seguridad a 12 meses de seguimiento. El perfil acelerado de cross-linking podría proveer los mismos resultados que el convencional.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Directores: Virgilio Galvis Ramírez, Alejandro Tello Hernández

## ABSTRACT

**TITLE:** EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ACCELERATED CROSS-LINKING WITH RIBOFLAVIN AND GRAPE LIGHT AT 9 mW/cm<sup>2</sup> IN CORNEAL ECTASIES IN AN OFFICIAL REFERENCE CENTRE IN COLOMBIA\*.

**AUTHOR:** MARIA MARGARITA PARRA CASTILLO\*\*

**Keywords:** Cross-Linking, Corneal Ectasias, Keratoconus

**Introduction:** Cross-linking is a surgical technique that allows the strengthening of collagen to increase corneal stiffness and promote ectasia stabilization, including keratoconus. Studies have shown similar results in maintaining visual acuity, pachymetry and keratometry with different cross-linking profiles. Currently there are no studies that evaluate the role of the accelerated profile in patients in our environment.

**Purpose:** To determine the efficacy and safety of accelerated cross-linking with Riboflavin and UVA light at 9 mw / cm<sup>2</sup> at 12 months of follow-up.

**Methods:** Observational, analytical, cross-sectional study, which recruited patients operated between August 2016 to June 2018, completing a 12-month clinical follow-up.

**Results:** In total, 219 eyes of 121 patients with keratoconus were analyzed, of which 57.19% corresponded to women (n = 68) and 42.80% to men (n = 53). The average age was 21.85 years (range: 9-39 years). All patients received the accelerated corneal cross-linking procedure, after de-epithelialization, with 0.1% Rivoftavin instillation. Ultraviolet light at 370 nm was used, at an energy of 9 mW / cm<sup>2</sup> for 10 minutes. The average follow-up time was 12.7 months. The best corrected visual acuity, keratometric cylinder, curved keratometry and endothelial cell count at 12 months was 0.28 ± 0.25 LogMar; -3.15 ± 2.03 D; 49.27 ± 5.58 D and 2783.15 cell / mm<sup>2</sup> respectively.

**Conclusion:** The accelerated cross-linking profile at an intensity of 9mW / cm<sup>2</sup> and a treatment time of 10 minutes provides good results, in terms of stability of the best corrected visual acuity, sphere, cylinder, keratometry, pachymetry and endothelial count, as well as a good security profile at 12 months of follow-up. The accelerated cross-linking profile could provide the same results as the conventional one.

---

\* Degree work

\*\* Facultad de Salud, Escuela de Medicina, Directores: Virgilio Galvis Ramírez, Alejandro Tello Hernández

## INTRODUCCIÓN

Las ectasias corneales corresponden a enfermedades progresivas que se caracterizan por una disminución en el espesor y aumento en la protrusión de la córnea, conllevando a la pérdida progresiva de la agudeza visual. Estas incluyen principalmente el queratocono, el queratoglobo, la degeneración marginal pelúcida y la ectasia luego de cirugía refractiva.<sup>3</sup>

Dado que estas enfermedades, sobre todo el queratocono, afectan predominantemente población muy joven entre la segunda y la tercera década de la vida, ha sido imperativo determinar un tratamiento que lograra su detención oportuna.<sup>3,4</sup> Planteándose en los últimos años alternativas como la implantación de dispositivos intracorneales que aumentan el espesor y modifican la curvatura como los segmentos de anillos intraestromales, el entrecruzamiento de colágeno o cross-linking y el trasplante de córnea en casos severos y refractarios.<sup>5,6</sup>

El cross-linking consiste en el incremento de la rigidez corneal, mediante la creación de enlaces covalentes entre las diferentes moléculas de colágeno, haciendo que los haces de fibras se entrelacen fortaleciendo la estructura y volviéndola resistente a la protrusión y la presión intraocular. Esto conlleva a la detención de la progresión y estabilización de la ectasia.<sup>7</sup> Existen muchas formas de generar este efecto, desde el cross-linking natural a causa de la exposición a años de luz solar, hasta el uso de equipos y sustancias diseñadas para este fin.<sup>8,9</sup>

El cross-linking corneal con luz ultravioleta (UVA) y Riboflavina ha sido un procedimiento ampliamente utilizado y estudiado. Para su uso se requiere de un equipo que genera luz ultravioleta a 370 nm de longitud de onda sobre la córnea, el cual con una intensidad y tiempo determinados generarán activación de la sustancia fotosensible (Riboflavina), permitiendo la liberación de moléculas de oxígeno y

radicales libres que van a ser los responsables de inducir los enlaces covalentes entre las moléculas de colágeno.<sup>10,11</sup>

Para que el cross-linking tenga efecto sobre la córnea depende no solamente de la longitud de onda y la sustancia fotosensible, sino también de la intensidad en miliWatts/cm<sup>2</sup> (mW/cm<sup>2</sup>) y el tiempo de tratamiento. Estos parámetros pueden ser modificados, permitiendo el uso de perfiles acelerados que corresponden a aquellos con intensidades mayores a 9 mW/cm<sup>2</sup> y tiempo menor a 10 minutos. En comparación con el perfil convencional que usa una intensidad de 3 mW/cm<sup>2</sup> y un tiempo aproximado de 30 minutos.<sup>12</sup>

Se han realizado estudios comparando perfiles convencionales y acelerados, algunos de estos han mostrado que ambos procedimientos logran la estabilización de la enfermedad, el mejoramiento de las propiedades biomecánicas de la córnea<sup>13</sup> y resultados seguros en general.<sup>12,14-18</sup> Pero también, hay trabajos que ha observado que el cross-linking acelerado podría producir mayor apoptosis de los queratocitos,<sup>19</sup> una mayor penetración a capas muy profundas de la córnea,<sup>20</sup> algunos defectos epiteliales en el post-operatorio temprano<sup>21</sup> y alteraciones de la superficie lagrimal.<sup>22</sup>

Asimismo, teóricamente se ha planteado que una mayor intensidad podría tener mejores efectos incrementando la rigidez y ser más efectivo.<sup>23</sup> Teniendo en cuenta lo anterior y ante el hecho de que existen ciertos factores preoperatorios como la paquimetría (grosor corneal), queratometría (curvatura corneal) y astigmatismo, entre otros, que pueden influir sobre el resultado del cross-linking acelerado y que a su vez varían ampliamente entre las diferentes poblaciones de cada región del mundo, se tomó la decisión de evaluar este procedimiento quirúrgico en nuestro medio para determinar si esta técnica puede proveer resultados tanto efectivos como seguros en nuestros pacientes, en caso de ser demostrado, se podría considerar continuar la implementación del cross-linking acelerado en la institución.

## 1. ANTECEDENTES

Las ectasias corneales corresponden a un grupo de enfermedades que afectan la córnea y conllevan a su adelgazamiento, pérdida de la arquitectura y soporte, generando afectación de la agudeza visual y la probabilidad de requerir un trasplante.

Dado que estas entidades son progresivas se han implementado en los últimos años diferentes tratamientos para controlar su empeoramiento y evitar la subsecuente afectación de la agudeza visual. Los procedimientos de entrecruzamiento del colágeno o cross-linking y sus diversas modificaciones han sido terapia de elección en estos pacientes, buscando incrementar la rigidez corneal y detener la progresión de la ectasia. Para su implementación es requerido el uso de sustancias fotosensibles en conjunto con luz ultravioleta a una longitud de onda e intensidad determinadas.

Inicialmente se realizaban perfiles quirúrgicos con intensidades bajas y periodos de exposición largos, denominados tratamientos convencionales, en los últimos años, se aumentó el nivel de intensidad requiriendo menor tiempo quirúrgico, surgiendo de esta manera el cross-linking acelerado. Estudios han mostrado que ambos métodos tienen sus bondades, no obstante, algunos autores han planteado que el modo acelerado con altas intensidades podría incrementar el riesgo de cicatrización de la córnea, mayor inflamación y alteración sobre la superficie lagrimal, así como una menor eficacia dado el tiempo corto de exposición.

En el año 2009 se realizó un estudio realizado en el Centro Oftalmológico Virgilio Galvis, que evaluó los resultados del cross-linking convencional en pacientes con queratocono, encontrando buenos resultados en la mayoría de los casos,<sup>1</sup> con un posterior seguimiento a 5 años.<sup>2</sup> No obstante, a partir del año 2016 la institución

adoptó un nuevo protocolo con una intensidad más alta, desde entonces no se ha realizado ninguna evaluación de los resultados luego de este reciente cambio, por lo que no se conocen sus efectos sobre la población de nuestro medio. Teniendo en cuenta las ventajas y desventajas expuestas en la literatura se decidió realizar una evaluación del protocolo actual para determinar su efectividad y seguridad.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de las ectasias corneales a través del entrecruzamiento del colágeno o cross-linking corneal, ha mostrado en general muy buenos resultados en cuanto a la estabilización de la enfermedad y evitación de la pérdida de la agudeza visual. No obstante la aparición de modificaciones de este procedimiento quirúrgico, utilizando niveles de intensidad más altos con tiempos quirúrgicos más cortos ha generado incertidumbre sobre los efectos que podría generar a corto o mediano plazo.

La efectividad y seguridad del cross-linking convencional a una intensidad de  $3\text{mW/cm}^2$  y 30 minutos de exposición ha sido estudiada previamente en nuestro medio,<sup>1</sup> no obstante, aún no tenemos estudios en la región acerca del uso de un perfil de intensidad a  $9\text{mW/cm}^2$  y 10 minutos de exposición, por lo que desconocemos sus efectos en nuestra población.

### **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la eficacia y seguridad del cross-linking acelerado a una intensidad de  $9\text{mW/cm}^2$  y remoción total del epitelio en pacientes con ectasias corneales tratados en el Centro Oftalmológico Virgilio Galvis?

## **4. MARCO CONCEPTUAL Y TEÓRICO**

### **4.1 ANATOMÍA CORNEAL**

La córnea es una estructura importante de la anatomía del ojo, la cual contribuye con el 75% del poder refractivo. Su grosor es de aproximadamente 540  $\mu\text{m}$ , siendo más gruesa en la periferia.<sup>24</sup> La curvatura de la córnea o queratometría, es de 40 y 45 dioptrías.<sup>24,25</sup>

Está compuesta por cinco capas, representando el estroma el 80%, conformada por colágeno tipo I, V y VI, queratocitos y matriz extracelular.<sup>25</sup>

Todas las características mencionadas, son factores esenciales para mantener la forma y arquitectura de la córnea estable.<sup>24,25</sup>

### **4.2 ECTASIAS CORNEALES**

Existen ciertas enfermedades que generan alteraciones sobre estos factores, conllevando a la pérdida de la anatomía corneal, generando protrusión, incremento del defecto refractivo, cicatrización y mala visión, siendo las ectasias corneales las principales responsables.<sup>26</sup>

Las ectasias incluyen el queratocono, la degeneración marginal pelúcida, el queratoglobo y ectasia posterior a cirugía refractiva.<sup>26</sup>

El queratocono es la ectasia corneal más común, teniendo una prevalencia de aproximadamente 1.38 por cada 1000 habitantes, siendo más prevalente entre la

tercera y cuarta década de la vida. Usualmente bilateral, asimétrico y está asociado a un componente multifactorial genético y ambiental.<sup>4,27,28</sup>

Diversos factores hereditarios, genéticos, ambientales y pro-inflamatorios están involucrados, siendo estos últimos los más implicados, donde la interleucina 1, 6 y metaloproteinasas de la matriz 9, 11 y 14 son partícipes y le confieren su carácter inflamatorio.<sup>26</sup> Estos pacientes por lo general debutan con paquimetrías delgadas, queratometrías elevadas y patrones característicos en la topografía corneal.<sup>26,27</sup>

### **4.3 ENTRECruzAMIENTO DEL COLÁGENO CORNEAL- CROSS-LINKING**

El cross-linking o entrecruzamiento del colágeno corneal es un procedimiento quirúrgico que consiste en aumentar la interrelación de las fibras de colágeno del estroma corneal, para incrementar su rigidez. Es un tratamiento mediado a través de una enzima llamada Lisis oxidasa dependiente de cobre.<sup>28</sup>

De forma natural, la exposición solar genera un fenómeno de cross-linking en los diferentes tejidos del cuerpo, incluyendo la córnea, no obstante, se logró identificar una forma de crear el mismo efecto con el uso de sustancias fotosensibles y luz ultravioleta.<sup>28</sup>

Como sustancia fotosensible se utiliza la Riboflavina que tiene la función de mediar la producción de radicales libres durante el procedimiento, al mismo tiempo que confina el efecto de la luz sobre las 300  $\mu\text{m}$  más superficiales de la córnea.<sup>29</sup>

El principio básico consiste en administrar luz ultravioleta UVA a una longitud de onda de 370nm en conjunto con la Riboflavina al 0.1%, esto desencadenará una reacción en el estroma que liberará moléculas de oxígeno reactivas, generando

enlaces covalentes entre las moléculas de colágeno, produciendo un efecto llamado fotopolimerización.<sup>30</sup>

El equipo utilizado para ello es el CXL-365 VARIO (Amaris Scwind), que se dispone a 5 cm del ojo del paciente.<sup>31,32</sup> Este utiliza una fluencia de 5400 mJ y tiene la facultad de modificar sus parámetros para ajustar la intensidad y tiempo de tratamiento de la luz UVA a través de la siguiente fórmula:

$$E=P \times T$$

E= Fluencia 5400 miliJules

P= Poder de intensidad en miliWatts

T= Tiempo en segundos.

La intensidad está definida como la cantidad de luz UVA entregada a la córnea por  $\text{cm}^2$ , mientras más alta sea esta, menor será el tiempo que tarde el cross-linking en hacer efecto.<sup>33</sup> Con base a lo anterior se han descrito varios perfiles de cross-linking, uno de ellos es el convencional y los demás acelerados, a continuación se muestran algunos ejemplos:

- **Cross-linking convencional:**

Intensidad: 3  $\text{mW}/\text{cm}^2$

Tiempo de tratamiento: 30 minutos.

- **Cross-linking acelerado:** Intensidades mayores a 9  $\text{mW}/\text{cm}^2$

Intensidad: 9  $\text{mW}/\text{cm}^2$

Tiempo de tratamiento: 10 minutos.

Intensidad: 18  $\text{mW}/\text{cm}^2$

Tiempo de tratamiento: 5 minutos.

## 5. ESTADO DEL ARTE

El cross-linking corneal es un procedimiento ampliamente descrito en la literatura con diferentes variaciones, no obstante con resultados similares. Su aparición representó un cambio dramático en el tratamiento de las ectasias corneales, haciendo que la queratoplastia penetrante o trasplante corneal pasará de ser la primera a la opción terapéutica en estos pacientes.<sup>32</sup>

Cuando se habla de cross-linking convencional se refiere a aquel procedimiento en el cual se utiliza una intensidad de 3 mW/cm<sup>2</sup> y 30 minutos de duración. Se basa en el protocolo de Dresden que fue descrito inicialmente por Wollensak y coautores, incluyendo la remoción del epitelio corneal.<sup>30</sup> El cual desde un principio mostró muy buenos resultados al evidenciar que la progresión del queratocono en ojos tratados se detenía, además de no mostrar daños o alteraciones significativas sobre la agudeza visual, la transparencia corneal y la densidad del endotelio.

De ahí en adelante varios grupos replicaron la técnica quirúrgica describiendo cada uno los resultados a corto, mediano y largo plazo. En 2008 se evaluó la efectividad a 6 años, confirmando la efectividad del cross-linking convencional en la mejoría del astigmatismo, la agudeza visual y la queratometría.<sup>33</sup>

Más adelante, en 2015, el grupo Dresden publicó los resultados a 10 años de seguimiento, mostrando la estabilidad en 35 ojos.<sup>34</sup> Trabajos posteriores, mostraron resultados similares.<sup>35-38</sup>

En cuanto a los efectos mecánicos, se ha logrado determinar que después de este procedimiento se alcanza un incremento en la rigidez hasta en un 328.9%,<sup>30</sup> con un efecto máximo sobre las 300 µm más superficiales, siendo estos efectos estables

en el tiempo. Asimismo, se ha observado un aumento en la resistencia a la temperatura y las colagenasas.<sup>30</sup>

El objetivo de realizar la desepitelización en el cross-linking es para permitir la mejor absorción de la Riboflavina en el estroma corneal, no obstante empezó a generarse una creciente preocupación sobre los efectos deletéreos de esta, como la infección, mayor cicatrización, daño a las capas profundas de la córnea, entre otras,<sup>39</sup> por lo que empezaron a hacerse modificaciones del protocolo de Dresden empezando por la no remoción del epitelio corneal planteado en el año 2006.<sup>39</sup> En 2017 fue publicado un ensayo clínico que mostró un mayor aplanamiento en la queratometría máxima en pacientes con remoción de epitelio.<sup>40</sup>

Estos resultados concuerdan con un reciente meta-análisis comparó ambas técnicas encontrando que la técnica de no remoción del epitelio, si bien mejoraba más la agudeza visual sin corrección, parecía no ser tan efectiva en la detención de la progresión de la enfermedad,<sup>41</sup> que es el principal objetivo del tratamiento.

En el estudio realizado previamente en el Centro Oftalmológico Virgilio Galvis se evaluó el protocolo convencional,<sup>1</sup> posteriormente se publicó otro estudio con cross-linking convencional con una remoción parcial del epitelio en patrón de zebra, lo que corresponde a aproximadamente un 50% del epitelio,<sup>2</sup> la técnica quirúrgica que se evaluará en el presente incluye la remoción del epitelio del 100%, por lo que con base a lo expuesto previamente, este podría ser otro parámetro que pudiese generar diferencia.

Dado que el protocolo de Dresden requería de un tiempo de uso de luz UVA de 30 minutos, sumado a otros 30 minutos previos de instilación de Riboflavina, se requería en total una hora, generando no sólo incomfort para el paciente, sino también incrementar posibles riesgos, por lo que se buscó optimizar el tiempo de cross-linking a través de la modificación de la intensidad. De esta manera nacieron

los perfiles acelerados. Inicialmente empezaron a reportarse intensidades de 9 mW/cm<sup>2</sup> que requerían un tiempo aproximado de 10 minutos,<sup>12</sup> en la actualidad, incluso se dispone de equipos que proporcionan intensidades de a 43 mW/cm<sup>2</sup> con dos minutos de exposición. Estudios en ojos de cerdos han mostrado que intensidades superiores a 50 mW/cm<sup>2</sup> fallan en el aumento de la rigidez de la córnea.<sup>42</sup>

Existen varios estudios que comparan el protocolo convencional con el acelerado. Un estudio publicado en 2016,<sup>43</sup> mostró que la agudeza visual con corrección era igual para ambos grupos, con una pequeña tendencia a la mejoría de la visión sin corrección en el perfil acelerado, además, la reducción del astigmatismo fue un poco mejor en el convencional.

Vounotrypidis y coautores recientemente, publicaron un estudio en población europea, en el cual realizaban la comparación a 36 meses de seguimiento, encontrando que la paquimetría promedio se redujo en los pacientes que recibieron el tratamiento convencional, lo cual es considerado un efecto indeseable, además notaron al igual que el estudio mencionado previamente, que la agudeza visual sin corrección era ligeramente mejor en el grupo acelerado (9mW / cm<sup>2</sup>).<sup>17</sup>

En Australia, Males y coautores determinaron que los ojos a los que se les realizó cross-linking acelerado tuvieron una reducción significativa de la queratometría más curva con respecto al preoperatorio ( $p = 0.02$ ), mientras que el convencional se presentó una disminución significativa tanto en la queratometría plana como curva. Concluyendo que no había diferencias significativas en ambos grupos y que cualquiera de los dos procedimientos podría ser seguro para el tratamiento del queratocono.<sup>44</sup>

Por otra parte, en Irán, Sadoughi y coautores, mostraron un menor efecto del protocolo acelerado en comparación al protocolo convencional, en el mantenimiento

de la paquimetría y la densidad de células endoteliales, sin ser estadísticamente significativo.<sup>45</sup>

Aunque la mayoría de estudios aislados y de revisión concuerden en que ambos esquemas de tratamiento son muy similares.<sup>17</sup> Existen aún pequeñas diferencias que pueden marcar la diferencia en ciertos pacientes, sobre todo porque existen parámetros preoperatorios que pueden modificar la respuesta en pacientes que se someten a perfiles acelerados. Tal como lo presenta Koc y coautores quienes en su estudio de serie de casos, evidenciaron que la agudeza visual con corrección, fue un factor predictivo de alto impacto, al igual que la queratometría y la densitometría, siendo esta última importante en el desarrollo de cicatriz corneal post-operatoria.<sup>46</sup> Estos hallazgos concuerdan igualmente con lo reportado por Kirgiz en un estudio similar.<sup>47</sup>

Como estas variables difieren entre las poblaciones, vale la pena realizar un estudio en nuestro medio que evalúe el comportamiento del cross-linking acelerado en nuestros pacientes.

Por otra parte, algunos trabajos han sugerido ciertos efectos negativos del uso de intensidades elevadas como la reducción en la producción de mucina de las células caliciformes, importante para la estabilidad de la película lagrimal,<sup>22</sup> afectación de los queratocitos del estroma,<sup>19</sup> con una mayor actuación en capas profundas de la córnea.<sup>20</sup> Dado lo anterior, aún se requiere seguir estudiando los efectos de la luz ultravioleta tanto en la córnea como otras estructuras del ojo a diferentes niveles de intensidad.

## 6. JUSTIFICACIÓN

El propósito de realizar este proyecto surgió de la necesidad de conocer qué tan efectivo y seguro es el nuevo protocolo de cross-linking adoptado en la institución desde el año 2016, en el cuál se ha utilizado una mayor intensidad sobre la córnea. Teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios a nivel mundial muestran resultados satisfactorios, mientras que otros muestran ciertas ventajas y debilidades frente al perfil convencional, las cuales deben evaluarse si se presentan en nuestro medio y si son significativas para nuestra población.

Esto se hace con el fin de determinar la pertinencia del protocolo actual o la necesidad de ajustes en el mismo, con el fin de brindar la mejor garantía posible al paciente, basado en la evidencia de nuestros resultados.

Lo anterior se llevará a cabo mediante un estudio observacional analítico de carácter retrospectivo que analizará los casos queratocono tratados con el nuevo protocolo a partir de 2016.

## 7. HIPÓTESIS

Se presume que el perfil acelerado de cross-linking a una intensidad de  $9\text{mW}/\text{cm}^2$  y un tiempo de tratamiento de 10 minutos y remoción total del epitelio corneal proveerá buenos resultados en cuanto mejoría o mantenimiento de la agudeza visual, estabilidad de la queratometría promedio, no empeoramiento de los índices de queratocono en la topografía corneal y disminución del requerimiento de trasplante de córnea en pacientes con ectasias corneales, al mismo tiempo que será evaluado como un procedimiento seguro. Además se espera que no existan diferencias significativas con el perfil convencional realizado previamente en la institución.

## **8. OBJETIVOS**

### **8.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar la eficacia y seguridad del perfil acelerado de cross-linking en pacientes con queratocono a doce meses de seguimiento en una institución oftalmológica de referencia del nororiente colombiano.

### **8.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir la variación de la agudeza visual mejor corregida antes y después del tratamiento.
- Determinar la progresión o disminución de las queratometrías plana y curva luego del cross-linking.
- Analizar los cambios en el espesor corneal central (paquimetría) después del tratamiento.
- Estudiar la presencia de complicaciones post-operatorias en relación con el procedimiento.
- Comparar la eficacia y seguridad del perfil acelerado con el perfil convencional previo.

## 9. METODOLOGÍA Y PLAN DE TRABAJO

### 9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, analítico, de corte transversal, que evaluó la base de datos de pacientes a quienes se les realizó el procedimiento quirúrgico cross-linking acelerado entre agosto de 2016 a Junio de 2018 y que completaran un seguimiento clínico de mínimo de doce meses.

### 9.2 UNIVERSO

Pacientes operados de cross-linking acelerado con un tiempo de seguimiento post-operatorio de al menos doce meses.

### 9.3 POBLACIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

**Población:** Pacientes operados en el departamento de Santander de cross-linking acelerado.

**Muestra:** Pacientes operados de cross-linking acelerado con Riboflavina al 0,1% y luz UVA a una intensidad de 9 mW/cm<sup>2</sup> y 10 minutos de exposición, en el Centro Oftalmológico Virgilio Galvis entre el 01 de agosto de 2016 al 30 de junio de 2018 y que hayan completado su seguimiento al menos doce meses en la misma institución. Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra para un total de 100 casos con un intervalo de confianza del 95% y un error del 5%.

## Criterios de Selección

### Criterios de Inclusión:

- Pacientes operados de cross-linking acelerado con Riboflavina al 0.1% y luz UVA a una intensidad de 9 mW/cm<sup>2</sup> y 10 minutos de exposición, entre el 01 de agosto de 2016 al 30 de junio de 2018.
- Pacientes que tuvieran seguimiento post-operatorio al primer mes, tercer mes, sexto mes y décimosegundo mes post-operatorio, en el Centro Oftalmológico Virgilio Galvis.

### Criterios de Exclusión:

- Enfermedades corneales previas o concomitantes: distrofias, queratitis herpética, cicatrices corneales, erosión corneal recurrente.
- Otras enfermedades oftalmológicas: glaucoma, catarata, enfermedades retinianas maculares, neuropatías ópticas, ambliopía.
- Crosslinking previo.
- Cirugía refractiva previa.

Tabla 1. Variables

Nombre de la variable	Definición conceptual	Definición operativa
Edad	Años cumplidos	0 a 90 años
Sexo	Sexo cromosómico	Hombre - Mujer
Ojo	Ojo operado	Ojo derecho - Ojo izquierdo
Tiempo de seguimiento	Momento en el cual se realiza el control	1 – 3 – 6 – 12 meses cumplidos
Cicatrización o haze corneal	Presencia de opacidad corneal secundaria al procedimiento	SI/NO
Desepitelización corneal recurrente	Pérdida de epitelio corneal	SI/NO
Agudeza visual	Máxima agudeza visual que logra el paciente con corrección	Notación Snellen convertida a LogMar
Equivalente esférico	Hace mención a un promedio del defecto refractivo del paciente	Suma algebraica de la esfera con la mitad del cilindro
Recuento endotelial	Cantidad de células endoteliales de la córnea en el preoperatorio medida con el microscopio especular	Densidad medida en número de células endoteliales por mm <sup>2</sup>
Paquimetría	Grosor de la córnea	Espesor de la córnea medido en micras
Queratometría	Curvatura de la córnea	Poder corneal medido en dioptrías

## **Procedimiento**

Se realizó una revisión de la base de datos de los pacientes operados de cross-linking acelerado entre el 01 de agosto de 2016 al 30 de junio de 2018, seleccionando aquellos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión planteados en este estudio.

Se ingresaron las variables a una base de datos en el software Microsoft Excel 2010, con el fin de realizar una comparación entre las variables preoperatorias y postoperatorias. Los datos fueron depurados, convirtiendo las variables cuantitativas a valores numéricos, luego estos datos fueron llevados al software STATA 11.0 para realizar el análisis estadístico.

Como protocolo de cross-linking acelerado en la institución, todos los pacientes recibieron una evaluación preoperatoria con optometría, revisión en lámpara de hendidura, recuento endotelial y topografía en el preoperatorio, los cuales fueron realizados nuevamente al mes, tercer mes, sexto mes y décimo segundo mes postoperatorio.

### **9.4 PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El plan de análisis se realizó en el software STATA 11.0 con un nivel de significancia del 5%. Las variables nominales se presentaron en prevalencias, en proporciones y con sus respectivos intervalos de confianza del 95%; mientras que las variables ordinales se presentaron en medianas en rangos. Por otra parte, las variables continuas se presentaron en promedios con su respectiva desviación estándar y varianzas. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0.05$ .

## 10. CONSIDERACIONES ÉTICAS DEL PROYECTO

Este estudio se realizó de acuerdo a la normatividad establecida por los principios de Helsinki así como la resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de salud donde quedaron establecidas las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, en el artículo 11 en el numeral B, donde se clasifica las investigaciones sin riesgo, investigaciones con riesgo mínimo e investigaciones con riesgo mayor del mínimo.

Teniendo en cuenta la resolución número 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia, según el artículo 11°, esta se considera una **Investigación sin riesgo**, debido que se trata de un estudio retrospectivo que no contempló realizar ningún tipo de intervención en los pacientes, sólo es observacional, pretendiendo analizar variables cualitativas y cuantitativas relacionadas con un procedimiento quirúrgico ya realizado entre agosto de 2016 y Junio de 2018 en el Centro Oftalmológico Virgilio Galvis.

Se utilizaron mecanismos para velar por el respeto, confidencialidad y custodia de la información, en el apartado de tratamiento de datos personales.

El protocolo de la investigación se presentó ante el Comité de Ética en Investigación Científica de la Universidad Industrial de CEINCI-UIS obteniendo su aprobación, el 18 de enero de 2019, acta n° 01.

Cabe resaltar que todos los investigadores del presente proyecto realizaron y aprobaron el curso de protección de los sujetos humanos de la investigación ofrecido de manera virtual por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos.

## 11.RESULTADOS

En total se analizaron 219 ojos de 121 pacientes con Queratocono, de los cuales 57.19% correspondieron a mujeres (n=68) y 42.80% a hombres (n=53). La edad promedio fue de 21.85 años (rango: 9-39 años). Los datos demográficos de los pacientes son expuestos en la tabla 1.

**Tabla 2.** Características demográficas de pacientes operados de cross-linking acelerado 2016 – 2018

CARACTERÍSTICAS		n	%
<b>TOTAL PACIENTES</b>		121	
<b>EDAD</b>	< 25 años	81	66.94
	> 25 años	40	33.05
	Promedio	21.85 años (rango: 9-39)	
<b>SEXO</b>	Mujer	68	57.19
	Hombre	53	42.80
<b>PROCEDENCIA</b>	Área metropolitana	94	77.68
	Otros	27	22.31
<b>OCUPACION</b>	Estudiante	61	50.41
	Empleado	30	24.79
	Otros	30	24.79
<b>SEGUIMIENTO</b>	12 meses	109	90.08
	18 meses	12	9.92

**Tabla 3.** Características generales de ojos operados de cross-linking acelerado 2016 - 2018

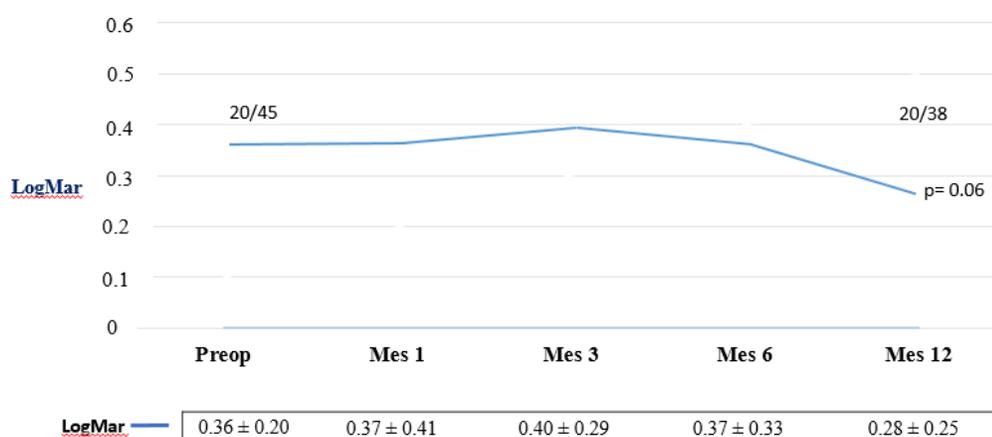
CARACTERÍSTICA		n	%
<b>TOTAL OJOS</b>		219	
<b>OJO</b>	OD	110	50.22
	OI	109	49.77
<b>AVMC PREVIA LogMar (Snellen)</b>	0.36 ± 0.20 (20/45)		
<b>AVMC FINAL LogMar (Snellen)</b>	0.28 ± 0.25 (20/38)		

**Tabla 4.** Comparación de promedios de medidas de agudeza visual, cilindro y esfera antes y después de cross-linking acelerado a 12 meses de seguimiento (2016 – 2018)

Variable	Preoperatorio (Media ± DE)	Post-operatorio 12 meses (Media ± DE)	Valor de p
Esfera (D)	-2.25 ± 3.02	-2.70 ± 3.01	0.07
Cilindro (D)	-3.25 ± 1.04	-3.15 ± 2.03	0.05
Equivalente esférico (D)	-3.87 ± 2.90	-4.27 ± 3.50	0.09
Queratometría plana (D)	47.9 ± 4.10	47.7 ± 4.46	0.62
Queratometría curva (D)	49.38 ± 4.9	49.27 ± 5.58	0.96
Queratometría prom (D)	48.64 ± 4.73	47.93 ± 4.82	0.37
AV mejor corregida LogMar (Snellen)	0.36 ± 0.20 (20/45)	0.28 ± 0.25 (20/38)	0.06
Paquimetría (µm)	453	448	0.94
Recuento de cél endoteliales (cél/mm <sup>2</sup> )	2792.68	2783.15	0.23

El promedio de agudeza visual, esfera y cilindro pre-operatorios fueron 20/45 (LogMar: 0.36), -2.25 Dpt y -3.25 Dpt respectivamente. Asimismo, el promedio de Queratometría más curva fue de 49.38 Dpt.

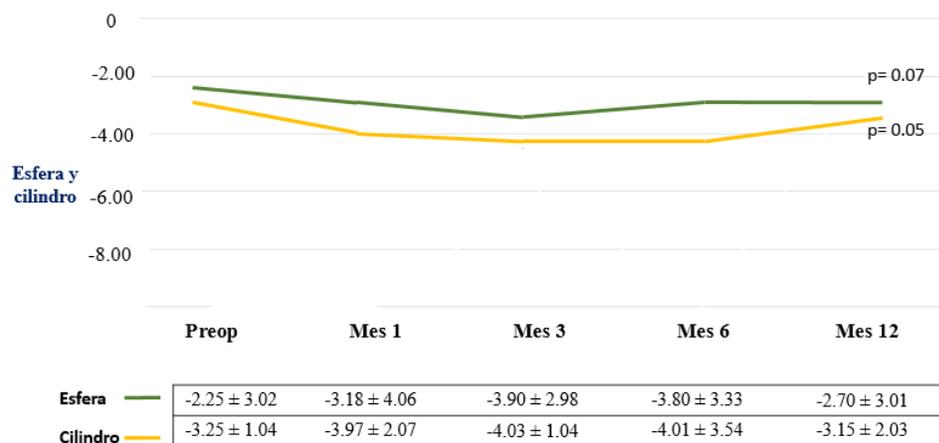
**Figura 1.** Agudeza Visual con corrección en LogMar de la población a la que se le realizó cross-linking acelerado a 12 meses (2016 – 2018)



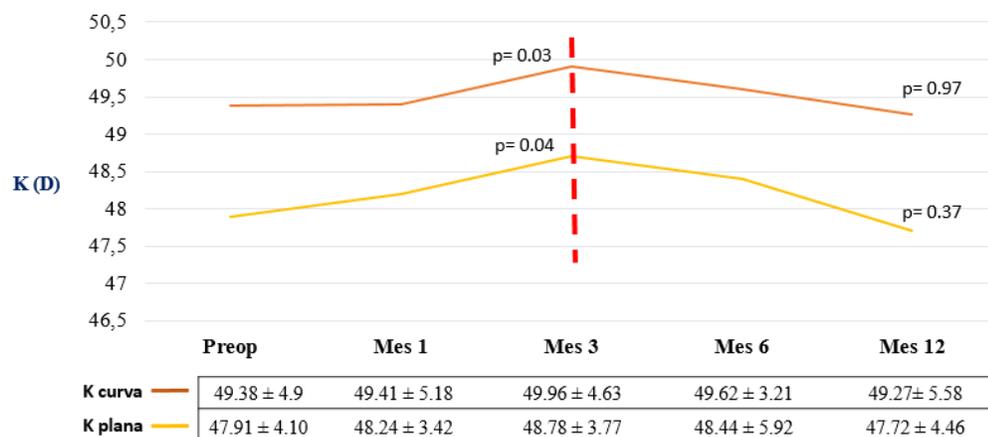
En el último control se observó una esfera post-operatoria de -2.70 Dpt con un cilindro de -3.15 Dpt, sin diferencias estadísticamente significativas. Por otra parte la agudeza visual permaneció estable en 20/38 (LogMar: 0.28).

La queratometría fue una de las variables que más cambios experimentó al evidenciarse un aumento al tercer mes post-operatorio, para disminuir su promedio posteriormente.

**Figura 2.** Esfera y cilindro de la población de cross-linking acelerado a 12 meses (2016 – 2018)



**Figura 3.** Queratometría curva y plana en la población a la que se le realizó cross-linking acelerado a 12 meses de seguimiento (2016 – 2018)



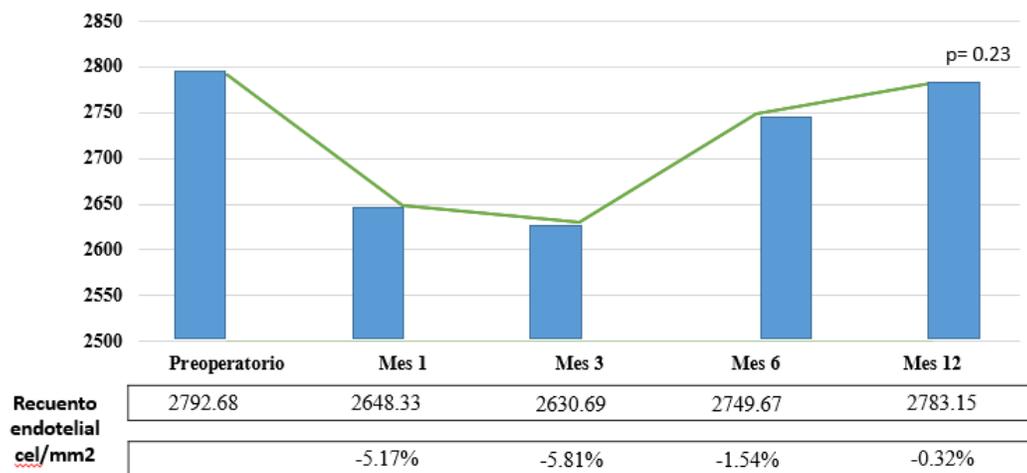
Si bien no se encontraron eventos adversos relacionados con el procedimiento. Fue evidenciada una disminución de la población endotelial a partir del primer mes del procedimiento, siendo más consistente a partir del sexto mes, continuando su reducción hasta el mes 12 del seguimiento (Figura 4).

A pesar de ello, ningún tipo de alteración en la transparencia corneal fue reportado, lo cual indica que el cambio experimentado en las células endoteliales no repercutió en la funcionalidad clínica del endotelio.

Por otra parte, la paquimetría no experimentó ningún cambio a lo largo del seguimiento, siendo esta la variable más estable del estudio (Figura 5).

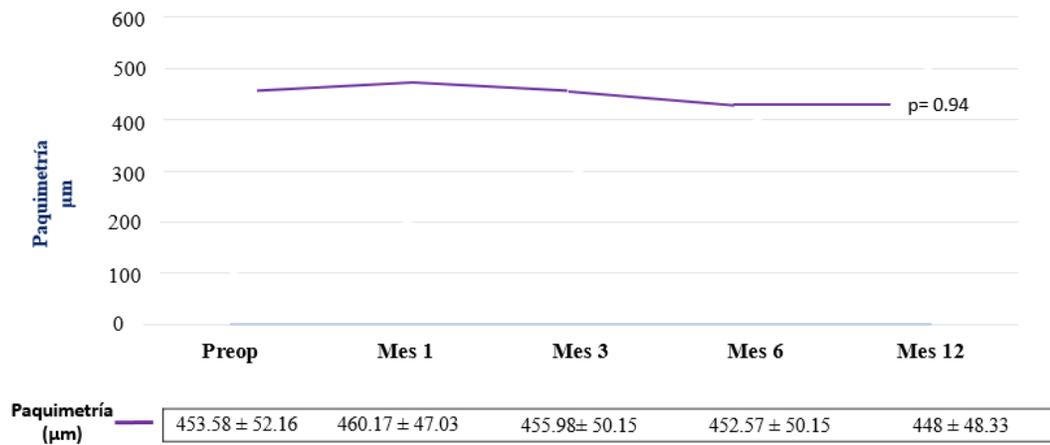
A los 6 meses de seguimiento ningún paciente presentó edema corneal. Sin embargo, 9 ojos persistieron con haze corneal al sexto mes. Hubo dos casos de erosión corneal recurrente después del cuatro día post-operatorio que persistió durante un mes luego de la cirugía.

**Figura 4.** Cambio del recuento de células endoteliales promedio de la población de cross-linking acelerado a 12 meses de seguimiento (2016 – 2018)



Dentro de los principales resultados, se observó una efectividad del procedimiento dada la estabilización del queratocono en el 100% de los casos, sin el requerimiento de nuevos tratamientos. Se identificó la presencia de haze corneal que no fue funcionalmente significativo.

**Figura 5.** Cambio de la paquimetría promedio de la población a la que se le realizó cross-linking acelerado a 12 meses de seguimiento (2016 – 2018)



## 12. DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio mostraron que el cross-linking acelerado es un procedimiento eficaz en detener la progresión de variables asociadas a la progresión del queratocono, específicamente, la agudeza visual mejor corregida, el cilindro queratométrico y la paquimetría.

En cuanto a la agudeza visual, si bien hubo una ligera mejoría al final del seguimiento, este no fue estadísticamente significativo ( $p=0.06$ ); entre el primer y tercer mes se evidenció empeoramiento, el cual resolvió posteriormente. Este comportamiento ha sido observado previamente en otros estudios revelando el valor del cross-linking acelerado en el mantenimiento de la visión.<sup>1,42-43</sup>

Por otra parte, al comparar los resultados del perfil convencional llevado a cabo años antes en la institución, se identificó que no hubo diferencias estadísticamente significativas.<sup>47</sup> Esto concuerda con resultados comparativos de otras investigaciones.<sup>44</sup>

**Tabla 5.** Comparación de la agudeza visual mejor corregida después del tratamiento entre el cross-linking convencional y el acelerado.

Seguimiento	CXL convencional (2006 - 2009) N Carreño. <sup>1</sup>		Cross-linking acelerado (2016 - 2018) V Galvis, A Tello, MM Parra		
	AV LogMar	$\Delta$ AV	AV LogMar	$\Delta$ AV	Valor de p
<b>Previa</b>	0.32 $\pm$ 0.26		0.36 $\pm$ 0.20		
<b>1 mes pop</b>	0.33 $\pm$ 0.26	0.01 $\pm$ 0.21	0.37 $\pm$ 0.41	0.01 $\pm$ 0.34	0.21
<b>3 meses pop</b>	0.34 $\pm$ 0.27	0.01 $\pm$ 0.28	0.40 $\pm$ 0.29	0.04 $\pm$ 0.12	0.08
<b>6 meses pop</b>	0.33 $\pm$ 0.24	0.01 $\pm$ 0.17	0.37 $\pm$ 0.33	0.01 $\pm$ 0.14	0.12
<b>12 meses pop</b>	0.26 $\pm$ 0.20	-0.04 $\pm$ 0.19	0.28 $\pm$ 0.25	0.08 $\pm$ 0.14	0.06

En cuanto a la queratometría, se observó un resultado que llamó la atención al tercer mes del seguimiento, encontrándose que tanto la queratometría más plana como la más curva presentaron un incremento estadísticamente significativo con respecto a

la basal. ( $p=0.03$  y  $0.04$ , para K mayor y menor respectivamente). Al final del seguimiento, hubo una mínima tendencia al aplanamiento, sin embargo, dado que no hubo significancia, se determinó que esta variable a 12 meses del post-operatorio permanecía estable.

La correspondencia con el crosslinking convencional,<sup>1</sup> al igual que la agudeza visual, fue similar ( $p=0.23$ ).

Con respecto a la seguridad no se demostraron efectos deletéreos a largo plazo. Aunque se presentaron algunas alteraciones iniciales como el haz corneal, este fue identificado en una baja proporción de pacientes, resolviendo completamente en los primeros meses post-operatorios. Asimismo, el recuento endotelial mostró permanecer sin cambio al finalizar el estudio ( $p=0.23$ ), no obstante, se presentó una discreta reducción del conteo de células endoteliales entre el primero y tercer mes de seguimiento, al igual que en el perfil convencional.<sup>1</sup>

Como se puede observar, todas las variables evaluadas presentaron pocos cambios luego del tratamiento. Estos resultados fueron comparables al perfil convencional realizado previamente en la institución.

Llama la atención que entre el primer y tercer mes post-operatorio se experimentó un aparente encurvamiento de la queratometría, incremento de la esfera y cilindro y disminución del recuento endotelial, asociados a una discreta reducción de la agudeza visual mejor corregida. Probablemente estos cambios transitorios se deban a la presencia de procesos inflamatorios y de remodelación a nivel del estroma corneal que conllevan a la determinación de valores distintos en estas variables. Una vez estos procesos se estabilizan, las variables vuelven a mostrar tendencias similares a la basal. Ello supone que en los primeros seis meses de seguimiento, no debe establecerse la determinación de progresión.

En conclusión el perfil acelerado de cross-linking muestra un adecuado perfil de eficacia y seguridad frente al queratocono, además podría llegar a ser equivalente al perfil convencional, sin embargo, existe la necesidad de realizar ensayos clínicos en nuestro medio para confirmar esa concordancia.

Las principales limitaciones de esta investigación contemplan su carácter retrospectivo, el cual claramente puede conllevar a sesos de información; asimismo, existe la necesidad de realizar estudios de intervención que permitan la comparación de diferentes perfiles de cross-linking. Por otra parte, cabe resaltar que tanto la agudeza visual mejor corregida como la esfera fueron medidas por optómetras diferentes. Por último es aconsejable incrementar el tiempo de seguimiento a más de doce meses.

## BIBLIOGRAFÍA

ASCRS Cornea Clinical Committee. Reshaping procedures for the surgical management of corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg* 2015; 41:842–872.

CAPOROSI A, MAZZOTTA C, BAIOCCHI S, CAPOROSI T. Long-term results of riboflavin ultraviolet a corneal collagen cross-linking for keratoconus in Italy: the Siena eye cross study. *Am J Ophthalmol* 2010;149:585-93.

CARREÑO NI. Resultados clínicos de Crosslinking acelerado o entrecruzamiento del colágeno corneal en el Centro Oftalmológico Virgilio Galvis (tesis de grado). Universidad Industrial de Santander, 2009, Bucaramanga, Colombia.

CHOW SSW, CHAN TCY, WONG IYH, FAN MCY, LAI JSM, NG ALK. Early epithelial complications of accelerated trans-epithelial corneal cross-linking in treatment of keratoconus: a case series. *Int Ophthalmol*. 2017. [Epub ahead of print].

CUMMINGS AB, MCQUAID R, NAUGHTON S, ET AL. Optimizing corneal cross-linking in the treatment of keratoconus: a comparison of outcomes after standard- and high-intensity protocols. *Cornea* 2016; 35:814–822.

DARTT DA. Tear lipocalin: structure and function. *Ocul Surf*. 2011;9(3):126-38.

DUDAKOVA L, JIRSOVA K. The impairment of lysyl oxidase in keratoconus and in keratoconus-associated disorders. *J Neural Transm*. 2013;120(6):977-82.

ELBAZ U, SHEN C, LICHTINGER A, ZAUBERMAN NA, GOLDICH Y, CHAN CC, SLOMOVIC AR, ROOTMAN DS. Accelerated (9-mW/cm<sup>2</sup>) corneal collagen cross-linking for keratoconus-A 1-year follow-up. *Cornea*. 2014;33(8):769-73.

FISCHINGER, SEILER TG, SANTHIRASEGARAM K, PETTENKOFER M, LOHMANN CP, ZAPP D. Corneal cross-linking (CXL) with 18-mW/cm<sup>2</sup> irradiance

and 5.4-J/cm<sup>2</sup> radiant exposure-early postoperative safety. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(8):1521-1525.

GALVIS V, TELLO A, CARREÑO NI, ORTIZ AI, BARRERA R, RODRIGUEZ CJ, OCHOA ME. Corneal Cross-Linking (with a Partial Deepithelization) in Keratoconus with Five Years of Follow-Up. *Ophthalmol Eye Dis*. 2016;8:17-21.

GATZIOUFAS Z, ELALFY M, HAMADA S, LAKE D. Tear Function and Ocular Surface Alterations After Accelerated Corneal Collagen Cross-linking in Progressive Keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2017;43(3):203.

GODEFROOIJ DA, KANDOUSSI ME, SOETERS N, WISSE RP. Higher order optical aberrations and visual acuity in a randomized controlled trial comparing transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for progressive keratoconus. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1931-1936.

GOMES JA, TAN D, RAPUANO CJ, BELIN MW, AMBRÓSIO R JR, GUELL JL, MALECAZE F, NISHIDA K, SANGWAN VS; Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34:359-69.

HERSH PS, GREENSTEIN SA, FRY KL. Corneal collagen cross-linking for keratoconus and corneal ectasia: One-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2011 Jan;37(1):149-60. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.07.030.

HONG CW, SINHA-ROY A, SCHOENFIELD L, MMAHON JT, DUPPS WJ JR. Collagenase-mediated tissue modeling of corneal ectasia and collagen cross-linking treatments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2321-7.

HOVAKIMYAN M, GUTHOFF RF, STACHS O. Collagen cross-linking: current status and future directions. *J Ophthalmol*. 2012;2012:406850.

JHANJI V, SHARMA N, VAJPAYEE RB. Management of keratoconus: current

scenario. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1044–1050.

KATO N, KONOMI K, SHINZAWA M, KASAI K, IDE T, TODA I, SAKAI C, NEGISHI K, TSUBOTA K, SHIMAZAKI J. Corneal cross-linking for keratoconus in Japanese populations: one year outcomes and a comparison between conventional and accelerated procedures. *Jpn J Ophthalmol*. 2018. [Epub ahead of print].

KOBASHI H, RONG SS, CIOLINO JB. Transepithelial versus epithelium-off corneal cross-linking for corneal ectasia. *J Cataract Refract Surg*. 2018 Oct 9. pii: S0886-3350(18)30764-8.

KOC M, UZEL MM, TEKIN K, KOSEKAHYA P, OZULKEN K, YILMAZBAS P. Effect of preoperative factors on visual acuity, corneal flattening, and corneal haze after accelerated corneal cross-linking. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(10):1483-1489.

KYMIONIS G, PORTALIOU D. Corneal cross-linking with riboflavin and UVA for the treatment of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2007; 33 (7):1143-4; author reply 1144.

KYMIONIS GD, KONTADAKIS GA, HASHEMI KK. Accelerated versus conventional corneal cross-linking for refractive instability: an update. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(4):343-347.

LEE BW, JURKUNAS UV, HARISSI-DAGHER M, POOTHULLIL AM, TOBAIGY FM, AZAR DT. Ectatic Disorders Associated With a Claw-shaped Pattern on Corneal Topography. *Am J Ophthalmol* 2007; 144:154–156.

LIN JT, CHENG DC. Modeling the efficacy profiles of UV-light activated corneal collagen cross-linking. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175002.

MALES JJ, VISWANATHAN D. Comparative study of long-term outcomes of accelerated and conventional collagen cross-linking for progressive keratoconus. *Eye (Lond)*. 2018;32(1):32-38.

MAZZOTTA C, BALESTRAZZI A, TRAVERSI C, BAIOCCHI S, CAPOROSSI T, TOMMASI C, CAPOROSSI A. Treatment of progressive keratoconus by riboflavin-UVA-induced cross-linking of corneal collagen: ultrastructural analysis by Heidelberg Retinal Tomograph II in vivo confocal microscopy in humans. *Cornea*. 2007; 26 (4):390-7.

MAZZOTTA C, TRAVERSI C, CARAGIULI S, RECHICHI M. Pulsed vs continuous light accelerated corneal collagen cross-linking: in vivo qualitative investigation by confocal microscopy and corneal OCT. *Eye (Lond)*. 2014;28(10):1179-83.

MCCALL AS, KRAFT S, EDELHAUSER HF, KIDDER GW, LUNDQUIST RR, BRADSHAW HE, DEDEIC Z, DIONNE MJ, CLEMENT EM, CONRAD GW. Mechanisms of corneal tissue cross-linking in response to treatment with topical riboflavin and long-wavelength ultraviolet radiation (UVA). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(1):129-38.

MEGHPARA B, NAKAMURA H, VEMUGANTI GK, MURTHY SI, SUGAR J, YUE BY, EDWARD DP. Histopathologic and immunohistochemical studies of keratoglobus. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(8):1029-35.

MORAMARCO A, IOVIENO A, SARTORI A, FONTANA L. Corneal stromal demarcation line after accelerated cross-linking using continuous and pulsed light. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(11):2546-51.

NISHIDA T, SAIKA S. Capítulo: Cornea and Sclera: Anatomy and Physiology, en *Cornea: Fundamentals, diagnosis and management*. 3ª edición. Editores: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Mosby Elsevier, 2011.

PAHUJA N, KUMAR NR, FRANCIS M, SHANBAGH S, SHETTY R, GHOSH A, SINHA ROY A. Correlation of Clinical and Biomechanical Outcomes of Accelerated Cross-linking (9 mW/cm<sup>2</sup> in 10 minutes) in Keratoconus with Molecular Expression of Ectasia-Related Genes. *Curr Eye Res*. 2016;41(11):1419-1423.

PINELLI R. BAK: a better alternative to epithelium removal in cross-linking. *Ophthalmol Times Europe* 2006; 2:36–38.

PIÑERO DP, ALIO JL. Intracorneal ring segments in ectatic corneal disease - a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(2):154-67.

RABINOWITZ YS. The genetics of keratoconus. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003; 16:607–620.

RAISKUP F, SPOERL E. Corneal cross-linking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocul Surf*. 2013;11(2):93–108.

RAISKUP F, THEURING A, PILLUNAT LE, SPOERL E. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(1):41–6.

RAISKUP-WOLF F, HOYER A, SPOERL E, PILLUNAT LE. Collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in keratoconus: long-term results. *J Cataract Refract Surg* 2008;34:796-801.

SADOUGHI MM, EINOLLAHI B, BARADARAN-RAFII A, ROSHANDEL D, HASANI H, NAZERI M. NG ET AL. Accelerated versus conventional corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus: an inpatient comparative study. *Int Ophthalmol*. 2018;38(1):67-74.

SRIDHAR MS, MAHESH S, BANSAL AK, ET AL. Superior pellucid marginal corneal degeneration. *Eye* 2004; 18:393–399.

SUBASINGHE SK, OGBUEHI KC, DIAS GJ. Current perspectives on corneal collagen cross-linking (CXL). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(8):1363-1384.

TAN DT, POR YM. Current treatment options for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18(4):284-9.

VINCIGUERRA P, ALBE E, TRAZZA S, ET AL. Refractive, topographic, tomographic, and aberrometric analysis of keratoconic eyes undergoing corneal cross-linking. *Ophthalmology* 2009;116:369-78.

VOUNOTRYPIDIS E, ATHANASIOU A, KORTÜM K, KOOK D, SHAJARI M, PRIGLINGER S, MAYER WJ. Long-term database analysis of conventional and accelerated crosslinked keratoconic mid-European eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(6):1165-1172.

WITTIG-SILVA C, WHITING M, LAMOUREUX E, ET AL. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. *J Refract Surg* 2008;24:S720-5.

WOLLENSAK G, SPOERL E, SEILER T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen cross-linking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135 (5):620-7.