

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFFECTIVIDAD DEL CROSSLINKING CORNEAL EN EL
MANEJO DE LA PROGRESIÓN DEL QUERATOCONO.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: YADIRA FABIANA CHUVA PALACIOS

TUTOR: MÉD. LILIANA FRANCISCA CALLE LUNA, ESP

AZOGUES - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Yadira Fabiana Chuva Palacios portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105968325**.
Declaro ser el autor de la obra: **“Efectividad del crosslinking corneal en el manejo de la progresión del queratocono. Revisión sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, **20 de noviembre de 2024**

F:

Yadira Fabiana Chuva Palacios

C.I. 0105968325

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Liliana Francisca Calle Luna

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: **"Efectividad del crosslinking corneal en el manejo de la progresión del queratocono. Revisión sistemática"**, realizado por: **Yadira Fabiana Chuva Palacios**, con documentos de identidad: **0105968325**, previo a la obtención del título de **Médica** a sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que esta expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 20 de noviembre de 2024

Dra. Liliana Calle Luna
ESPECIALISTA EN PRIMER
GRADO EN OFTALMOLOGIA
RUC: 0301731345001

DRA. LILIANA FRANCISCA CALLE LUNA

CI: 0301731345

DIRECTOR

AGRADECIMIENTO

Siempre agradecida con Dios y el Niño Jesús que sin su acompañamiento diario nada se habría logrado.

A mi familia

Quienes son y serán siempre mi fuente de inspiración y apoyo incondicional para lograr todo lo que me proponga en la vida.

A mi tutora

Por brindarme sus conocimientos y ser guía en este recorrido para culminar con excelencia este proyecto.

Yadira Fabiana Chuva Palacios

DEDICATORIA

En primer lugar, a Dios por prestarme la vida para llegar hasta aquí y al Niño Jesús por acompañarme en todo momento.

A mis padres Daniel Chuva y Martha Palacios quienes han sido pieza fundamental en este largo camino, por no dejar que me rinda pese a tantas adversidades y por el apoyo constante que a pesar de todo jamás decayó. Siendo siempre ejemplo de esfuerzo, honestidad y responsabilidad. Espero me alcance la vida para devolverles un granito de todo lo que me han dado. Este logro es suyo.

A mis hermanas quienes han sido un pilar en el cual siempre me pude apoyar y que jamás me dejaron caer y de manera especial a mi hermano Patricio Chuva por haberme brindado la oportunidad de cumplir un sueño que hoy le da paso a otro.

A mis amigas que la carrera me regalo por ser quienes siempre estaban ya sea para festejar una buena calificación o lamentar una mala, gracias por hacer la carrera un poco más liviana, un poco más llevadera y de manera especial a quienes recorrieron el año de internado junto a mí y que hicieron de ese uno memorable.

A mis amigas de toda la vida que de una u otra manera siempre me impulsaron a cumplir este sueño.

Y no menos importante, quiero mencionar a mi compañía de estudio hasta altas horas de la noche, mi prins. Que más que una mascota es un miembro más de mi familia.

Hoy llego a la primera parada gracias al apoyo de todos ustedes.

Yadira Fabiana Chuva Palacios

Efectividad del crosslinking corneal en el manejo de la progresión del queratocono. Revisión sistemática

Yadira Fabiana Chuva Palacios, Liliana Francisca Calle Luna
Universidad Católica de Cuenca, yfchuvap25@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes: El queratocono es una ectasia corneal que se presenta con adelgazamiento y deformidad de la córnea en forma de cono, provocando una disminución de la agudeza visual, por lo que para detener esta progresión se usa la técnica del crosslinking misma que fortalece y estabiliza la córnea mediante enlaces cruzados entre las fibras de colágeno.

Objetivo: Determinar la efectividad del crosslinking corneal frente a los tratamientos convencionales en el manejo de la progresión del queratocono en pacientes diagnosticados con esta enfermedad.

Métodos: Se realizará una revisión sistemática del tema “Efectividad del crosslinking corneal en el manejo de la progresión del queratocono. Revisión Sistemática.” Dentro del área de Oftalmología, mediante búsqueda de información en bases de datos como: Pub Med, web of Science, Embase, Proquest, Taylor & Francis, Scopus, Scielo, en inglés y español, dentro de los últimos 5 años. Además, se incluyeron estudios observacionales y ensayos clínicos, adicionalmente, se evaluará la calidad de evidencia según el sistema GRADE.

Resultados: Se incluyeron 289 registros, posterior al screening se evaluaron 2915 participantes, la mayoría demostró que el crosslinking corneal es efectivo para detener la progresión del queratocono, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad, en comparación a los tratamientos convencionales. Además, se encontró una mejora del 20% en la agudeza visual, también se identificaron factores predictivos de éxito como: edad, grado de la enfermedad o patologías adyacentes, siendo una opción de tratamiento beneficiosa ya que detiene la progresión y mejora la agudeza visual.

Palabras clave: Queratocono, crosslinking corneal, manejo, agudeza visual

Effectiveness of Corneal Cross-Linking in Managing the Progression of Keratoconus: A Systematic Review

ABSTRACT

Background: Keratoconus is a corneal ectasia characterized by thinning and conical deformation, which leads to reduced visual acuity. Corneal cross-linking, a technique that strengthens and stabilizes the cornea by creating cross-links between collagen fibers, is employed to halt its progression.

Objective: To determine the effectiveness of corneal cross-linking compared to conventional treatments in managing the progression of keratoconus in diagnosed patients.

Methods: A systematic review was conducted on the topic "Effectiveness of Corneal Cross-Linking in Managing the Progression of Keratoconus. A Systematic Review" within the field of ophthalmology. Information was sourced from PubMed, Web of Science, Embase, ProQuest, Taylor & Francis, Scopus, and SciELO databases in English and Spanish, published in the last five years. Observational studies and clinical trials were included, and the quality of evidence was assessed using the GRADE system.

Results: A total of 289 records were included, and 2,915 participants were evaluated after screening. Most studies demonstrated that corneal cross-linking is effective in halting the progression of keratoconus, especially in its early stages, compared to conventional treatments. Additionally, a 20% improvement in visual acuity was observed. Predictive factors for success, such as age, disease severity, and associated conditions, were identified. Corneal cross-linking is a beneficial treatment option, as it halts disease progression and improves visual acuity.

Keywords: Keratoconus, corneal cross-linking, management, visual acuity

INDICE

<i>AGRADECIMIENTO</i>	<i>III</i>
<i>DEDICATORIA</i>	<i>IV</i>
<i>RESUMEN</i>	<i>V</i>
<i>ABSTRACT</i>	<i>VI</i>
<i>INTRODUCCIÓN</i>	<i>1</i>
<i>OBJETIVOS</i>	<i>3</i>
Objetivo general.....	<i>3</i>
Objetivos específicos	<i>3</i>
<i>MÉTODOS</i>	<i>4</i>
Diseño	<i>4</i>
Criterios de elegibilidad.....	<i>4</i>
Criterios de inclusión	<i>4</i>
Criterios de exclusión	<i>5</i>
Fuentes de información:.....	<i>5</i>
Estrategia de búsqueda:.....	<i>5</i>
Proceso de Selección de estudios:.....	<i>5</i>
Proceso de Extracción de datos:	<i>6</i>
Lista de los datos:.....	<i>6</i>
Selección de los resultados	<i>9</i>
.....	<i>9</i>
<i>PRESENTACIÓN DE RESULTADOS</i>	<i>10</i>
Riesgo de sesgo de los estudios individuales.....	<i>16</i>
Resultados de la síntesis.....	<i>17</i>
<i>ANEXOS</i>	<i>25</i>
.....	<i>25</i>

INTRODUCCIÓN

El queratocono es la forma más común de ectasia corneal que se caracteriza por la inestabilidad biomecánica de la córnea la cual se presenta de forma asimétrica, progresiva y bilateral con adelgazamiento estroma y protrusión de tejido. Asimismo, entre el 20-25% de los pacientes con queratocono se produce un deterioro visual grave debido al astigmatismo irregular, la miopía y la cicatrización corneal. (1,2)

Se estima que la prevalencia mundial del queratocono es de 1.38 por 1000 habitantes, afectando comúnmente ambos sexos, suele ser bilateral, con una edad de presentación que oscila entre 20 y 30 años, la cual progresa hasta la tercera y cuarta década de vida. Además, se encontró una incidencia de 10.36 casos por 100.000 habitantes en la población latinoamericana lo cual es de esperarse debido a la herencia hispana, comparada con poblaciones asiáticas que reportan incidencias más altas. No obstante, en Ecuador no se cuentan con estudios epidemiológicos que den cuenta de la verdadera dimensión del problema. Sin embargo, existe entre los profesionales evidencia que señalaría un incremento importante. (2-4)

La patogénesis de esta enfermedad es principalmente por desorganización de las fibras de colágeno, la formación de enlaces cruzados sueltos, lo que provoca el adelgazamiento del estroma, la rotura de la membrana limitante anterior y la ectasia central. (3)

Comúnmente el diagnóstico se basa en las características clínicas en paralelo con cambios en los parámetros topográficos de la córnea, en donde se produce un aumento de la refracción miope del ojo y la aparición de astigmatismo irregular, lo que en combinación conduce a una disminución significativa de las funciones visuales, por lo que las modalidades del tratamiento actuales se centran en la corrección del error refractivo mediante lentes de contacto especializados o segmentos intraestromales, mientras que el trasplante de córnea es necesario en los casos graves como los asociados a cicatrices corneales o formación de hidropesía, por lo que el crosslinking corneal (CXL), se debe considerar como el tratamiento de primera línea en la enfermedad progresiva, el cual consiste en una reacción fotoquímica que da lugar a la creación de enlaces covalentes entre las fibrillas de colágeno del estroma corneal lo que produce un aumento de la rigidez de la córnea evitando la progresión de la queratectasia tanto en jóvenes como en adultos, lo que posteriormente resultaría beneficioso ya que se puede evitar la necesidad de llevar lentes de contacto o evitar el trasplante de córnea. (5-8)

Motivo por el cual se realizará esta revisión sistemática, de manera rigurosa lo que permitirá evaluar la efectividad del crosslinking corneal en el manejo de la progresión del queratocono,

lo que a su vez ayudará a la toma de decisiones informadas y así poder brindar un tratamiento óptimo dirigido a esta patología.

Ante lo expuesto se plantea la siguiente pregunta de investigación: **En pacientes que presenten queratocono ¿Cuál es la efectividad del crosslinking corneal en comparación con el uso de lentes de contacto en el manejo de la progresión del queratocono en pacientes diagnosticados con esta enfermedad?**

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la efectividad del crosslinking corneal, frente al uso de lentes de contacto en el manejo de la progresión del queratocono en pacientes diagnosticados con esta enfermedad.

Objetivos específicos

- Determinar las diferencias en la progresión de la curvatura corneal entre pacientes tratados con CXL y aquellos que utilizan lentes de contacto
- Contrastar los cambios en la agudeza visual entre los dos grupos de tratamiento a corto y largo plazo.
- Comparar las complicaciones y efectos secundarios asociados con el CXL y el uso de lentes de contacto, para determinar la seguridad de cada tratamiento.
- Evaluar la calidad de vida relacionada con la visión en pacientes tratados con CXL en comparación con aquellos que utilizan lentes de contacto.

MÉTODOS

Diseño

Se realizará una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA 2020, del tema “Efectividad del crosslinking corneal vs tratamientos convencionales en el manejo de la progresión del queratocono, Revisión sistemática.” perteneciente al área de oftalmología. Utilizándose el gestor bibliográfico “MENDELEY” para las citas otorgadas a este trabajo.

Criterios de elegibilidad

Se incluirán estudios originales que evaluarán la efectividad del crosslinking corneal en pacientes que presenten queratocono, se considerarán, estudios de casos y controles, estudios observacionales, estudios de cohorte, ensayos clínicos aleatorizados, los cuales fueron publicados entre el 2019 al 2024, en idioma inglés, español y portugués. Además, se descartaron estudios que no proporcionen información adecuada ni datos correspondiente a CXL para progresión de la enfermedad, de esta manera aseguraremos la inclusión de información pertinente y de alta calidad enfocada en la pregunta PICO.

- **Población:** Pacientes diagnosticados con queratocono progresivo sin restricción de edad y estadio de la enfermedad.
- **Intervención:** Técnica de crosslinking corneal, que implica en fortalecimiento de las fibras de colágeno de la cornea
- **Comparación:**Cuál es la efectividad del crosslinking corneal en comparación con el uso de lentes de contacto en el manejo de la progresión del queratocono en pacientes diagnosticados con esta enfermedad
- **Outcome (resultado):** La efectividad en el retraso de la progresión del queratocono junto a cambios en la topografía corneal, mejoría de la agudeza visual, reducción de la curvatura, con la intención de optimizar el bienestar de los pacientes afectados por esta condición.

Criterios de inclusión

- Se utilizarán Estudios observaciones, series de casos y ensayos clínicos aleatorizados, los cuales buscarán evaluar la efectividad del crosslinking corneal en pacientes diagnosticados con queratocono o en su lugar que respondan a la pregunta de investigación.
- Publicaciones en inglés, español y portugués.
- Estudios que fueron publicados entre 2019-2024

Criterios de exclusión

- Se descartarán artículos de opinión y todos aquellos estudios que no brinden información relevante sobre la efectividad del crosslinking en el manejo del queratocono
- Aquellos estudios que no fueron publicados dentro de los últimos 5 años
- Se excluirán estudios incompletos o pagados

Fuentes de información:

Las fuentes de información para esta revisión sistemática se obtuvieron de diferentes bases de datos electrónicas reconocidas en el ámbito de la investigación como: Scopus, Cochrane, Pub Med, Scielo, Sciene direct, Proquest, google académico. Se realizará una búsqueda exhaustiva mediante los términos más importantes como el crosslinking corneal y el queratocono, combinando estos términos con operadores booleanos, para poder aumentar la relevancia de los resultados esperados, se esperará que, con esta búsqueda integral, garantizar la relevancia de la literatura actual sobre la efectividad del CXL en la progresión del queratocono.

Estrategia de búsqueda:

Se llevará a cabo una búsqueda sistemática en bases de datos relevantes por medio de los diferentes operadores booleanos: (“effectiveness of crosslinking” OR “relevance of crosslinking” OR “efficacy of crosslinking” OR “crosslinking”) AND (“progression of keratoconus” OR “keratoconus delay” OR “ocular keratoconus”). excluyendo el operador NOT ya que no representa relevancia en la búsqueda de los estudios. Asimismo, los términos utilizados se utilizó el traductor “DEEP”, siendo el más aceptable para esta revisión.

Proceso de Selección de estudios:

ETAPA	DESCRIPCIÓN
CRIBADO INICIAL	Una vez identificado los estudios se eliminarán aquellos duplicados, basados en los criterios de inclusión.
EVALUACIÓN GENERAL	Se realizará la lectura crítica mediante la herramienta CASP de los estudios que pasaron el cribado inicial
DIAGRAMA PRISMA	Se representarán mediante el diagrama PRISMA 2020 el total de estudios seleccionados, excluido y que quedaron incluidos, para poder presentar una robustez estadística.

Fuente: Elaboración Propia

Proceso de Extracción de datos:

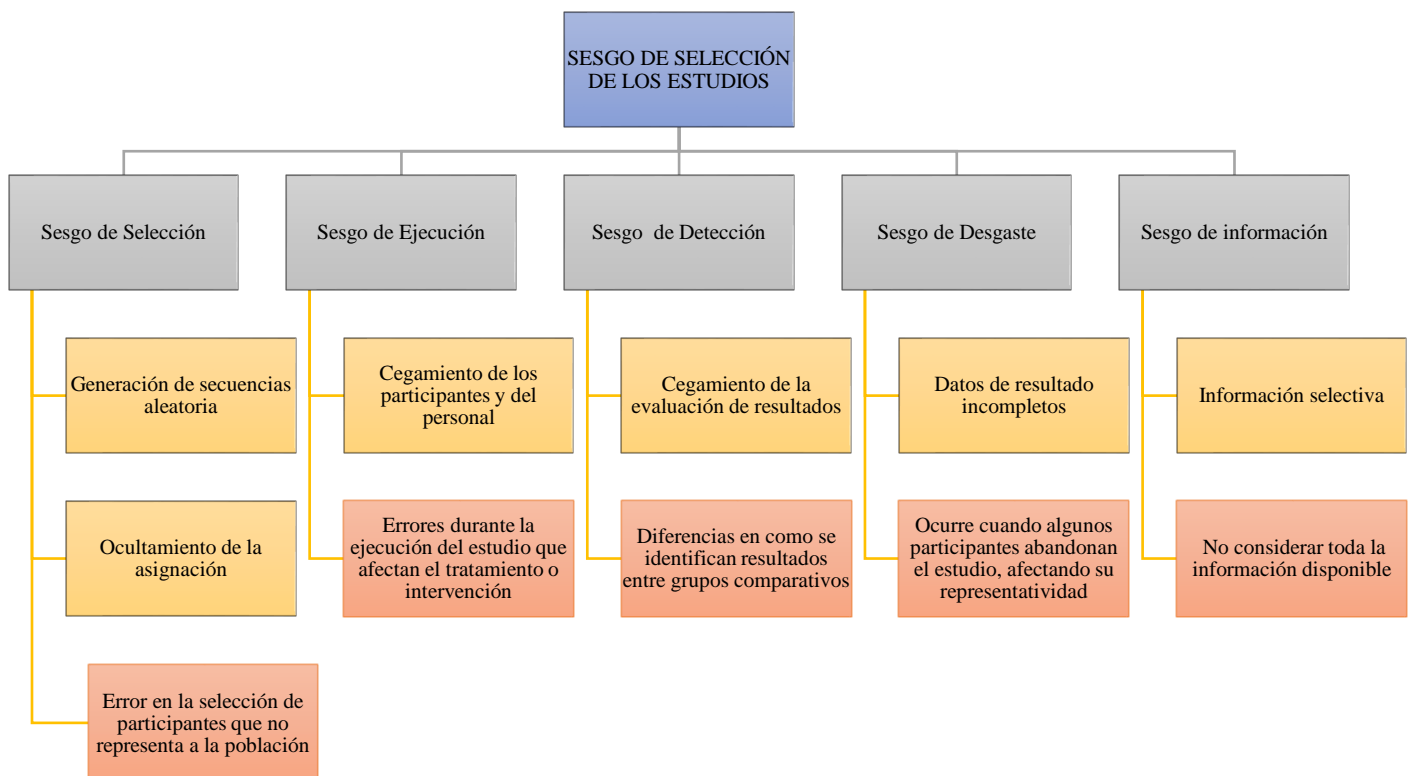
La extracción de datos en esta revisión será realizada mediante un proceso estructurado y sistemático, tomando en consideración la información más relevante de cada estudio como las características de la población, el tipo de diseño, año de publicación, detalles claros sobre la intervención “Crosslinking” y los resultados obtenidos siendo estos claros en lo que se pretendió evaluar, permitiendo de esta manera asegurar un análisis cualitativo posterior.

Lista de los datos:

La lista exhaustiva de datos permitirá sustraer de manera concisa la información necesaria para poder determinar la efectividad del crosslinking corneal para la progresión del queratocono, tomando en consideración los resultados visuales y topográficos para asegurar la coherencia de los datos obtenidos de los distintos estudios que serán incluidos como: tamaño de muestra, características de los participantes, progresión del queratocono durante el seguimiento, eventos adversos, autores y año.

Evaluación del riesgo de sesgos de los estudios individuales

Para la evaluación del riesgo de SESGO de esta revisión sistemática se utilizará la herramienta de Cochrane “RISK OF BIAS TOOLS” que conjuntamente con el programa REVIEW MANAGER 5.4. se evaluará los ensayos clínicos aleatorizados mismos que responderán las siguientes preguntas de sesgo



Fuente: Elaboración Propia

Medidas de efecto

Las medidas de efecto son muy importantes, ya que nos otorgan significancia estadística a los estudios seleccionados, encontrándose en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) el valor de P, índice de confianza generalmente del 95%

Medidas de síntesis

Para las medidas de la síntesis de los resultados de esta revisión sistemática se utilizaron 15 artículos mismos que han sido seleccionados de las siguientes revistas científicas: Scopus (2), Cochrane (2), Pub Med (9), Springer (1)

Evaluación del sesgo en la publicación

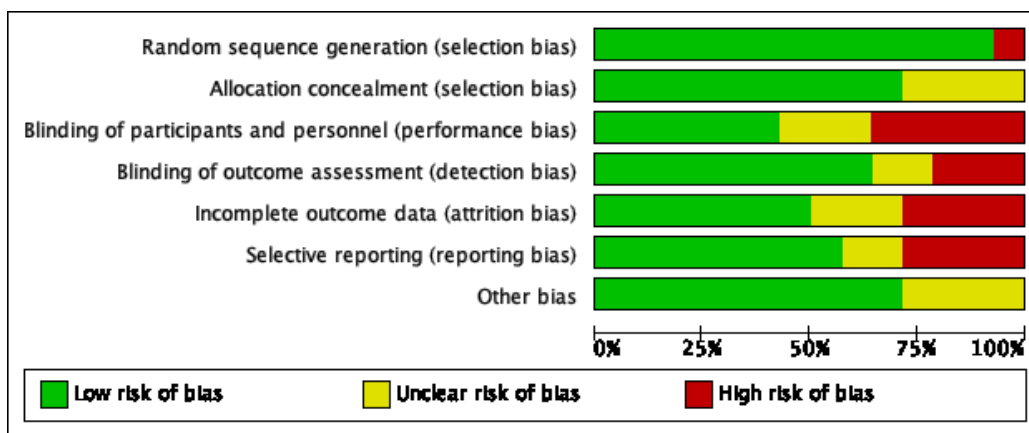


Gráfico de riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada elemento de riesgo de sesgo presentado como porcentajes en todos los estudios incluidos.

Interpretación

Este gráfico es una herramienta visual encargada de evaluar la calidad metodológica de esta revisión sistemática, se puede identificar un predominio de estudios de bajo riesgo de sesgo, entendiendo que los métodos utilizados en estos estudios son robustos y que los resultados obtenidos son confiables, ya que la baja incidencia de sesgo en áreas clave como la aleatorización de los participantes y la medición de los resultados refuerza la validez de esta revisión, aunque es importante considerar que aquellos estudios que se observa con riesgo de sesgo alto o indeterminado en dominios específicos, podría influir en la interpretación, aunque de manera general se puede apreciar que los resultados demuestran confianza en la efectividad del crosslinking en el manejo de la progresión del queratocono

Evaluación de la certeza de la evidencia

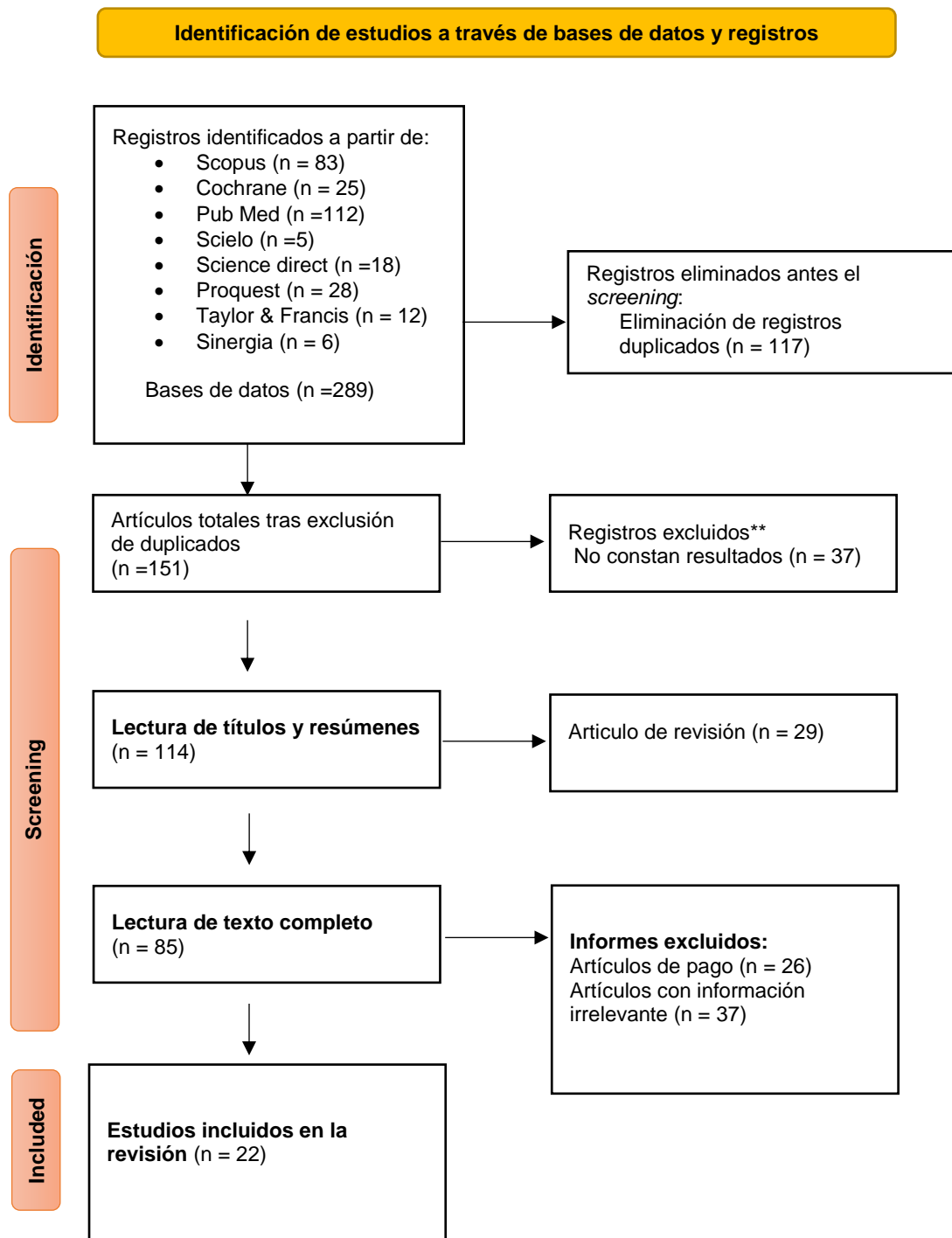
Para esta revisión sistemática se utilizó el sistema de GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) mismo que permitió evaluar la calidad de la evidencia de los diferentes desenlaces de interés sobre la efectividad del crosslinking corneal en el manejo de la progresión el queratocono, así también para la variabilidad de los estudios se incluyó el apartado “sesgo de selección de los estudios”. Dando una calidad alta debido a la selección de los ensayos clínicos aleatorizados

FACTOR	DESCRIPCIÓN	IMPACTO DE LA CALIDAD
DISEÑO DEL ESTUDIO	Ensayos clínicos con alta significancia clínica	ALTA
RIESGO DEL SESGO	Aleatorización adecuada y el sesgo de selección	Aumenta la calidad
CONSISTENCIA DE LOS RESULTADOS	Resultados homogéneos	Aumenta la calidad
PRECISIÓN DE LAS ESTIMACIONES	Estimaciones precisas bien delimitadas	Aumenta la calidad
CALIDAD FINAL DE LOS ESTUDIOS	Robustez de los estudios	Calidad alta de evidencia

Fuente: Elaboración Propia

RESULTADOS

Selección de los resultados



Fuente: Elaborado por Yadira Fabiana Chuva Palacios

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Nº	AÑO	AUTOR	IDIOMA	DISEÑO DE ESTUDIO	TITULO	POBLACIÓN	BASE DE DATOS	PRECISIÓN DE ESTIMACIÓN	FACTORES ASOCIADOS
1	2023	Fredrikson A, Elving S, Saric A, Behndig A.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Thermographic analysis of the corneal surface in epi-on and epi-off corneal crosslinking for keratoconus	14	Scopus	+1,8 ± 0,2°C (p < 0,001)	Se observó una reducción de la temperatura de la superficie corneal desde la aplicación pre tratamiento de riboflavina tópica en el grupo epi-off (-1,1 ± 1,0°C, p < 0.001). La temperatura aumentó durante la primera mitad del tratamiento CXL en ambos grupos (+0,7 ± 1,2°C, p = 0,041 para epi-on; +0,7 ± 0,9°C, p = 0,023 para epi-off, respectivamente). En el CXL epi-on se observó un aumento global de la temperatura durante el tratamiento (+0,8 ± 1,2°C, p = 0,016). En el segundo ajuste, el precalentamiento el oxígeno produjo un aumento de la temperatura superficial de +1,8 ± 0,2°C (p < 0,001)".
2	2023	Vandevenne M, Berebdschot M, Winken B, Visser N, et Al.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Efficacy of customized corneal crosslinking versus standard corneal crosslinking in patients with progressive	120	Cochrane	P<0.05 ; IC=95%	Por el momento, el crosslinking corneal es el único tratamiento para detener la progresión del queratocono. Investigaciones ultraestructurales recientes han demostrado que el queratocono afecta a la córnea localmente y no afecta a toda la córnea. Seiler et al. utilizaron un patrón de tratamiento personalizado con niveles de energía que oscilaban entre 5,4

					keratoconus (C-CROSS study): study protocol for a randomized controlled trial				J/cm2 y 10 J/cm2 centrados en la elevación posterior máxima. Encontraron aplanamiento y regularización de la córnea a los 12 meses y un periodo de cicatrización epitelial más rápido
3	2021	Greenstein S, Hersh P.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Corneal Crosslinking for Progressive Keratoconus and Corneal Ectasia: Summary of US Multicenter and Subgroup Clinical Trials	204	Pub Med	-0,12 ± 0,06 P<0.01	En los ensayos multicéntricos estadounidenses, el CXL demostró ser seguro y eficaz para estabilizar el Kmax, la CDVA y la UDVA en ojos con queratocono progresivo o ectasia corneal.
4	2023	Epstein R, Belin M, Gravemann D, et Al.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	EpiSmart Crosslinking for Keratoconus: A Phase 2 Study	2338	Pub med	P<0.005	Mil doscientos veintiocho sujetos fueron tratados con epi-on crosslinking. Mil novecientos veintidós sujetos tenían un diagnóstico de queratocono; otros ojos tratados tenían ectasias posquirúrgicas y de otro tipo. A los 6 y 12 meses, los sujetos con queratocono mostraron mejoras significativas en CDVA, UCVA y Kmax; el grosor corneal mínimo no se modificó.

5	2023	Roszkowska A, Lombarro G, Mencucci R, et Al.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	A randomized clinical trial assessing theranostic-guided corneal cross-linking for treating keratoconus: the ARGO protocol	50	Springer	P<0.05	a eficacia del tratamiento CXL, el módulo de software teranóstico del dispositivo UV-A estará totalmente activado y listo para ayudar a los cirujanos a adaptar el tratamiento de la queratocono a pacientes individuales con el perfil de beneficio/seguridad más alto. Dado que el dispositivo UV-A teranóstico incorpora un algoritmo de aprendizaje automático, se espera que el creciente uso por parte de los cirujanos proporcione funciones adicionales que mejoren su rendimiento con el tiempo, permitiendo al operador seleccionar los ajustes del tratamiento CXL de forma individual.
6	2019	Hashemi h, Mohebbi M, Soheila A.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Standard and accelerated corneal cross-linking long-term results: A randomized clinical trial	80	Pub Med	La media inicial fue de 0.4 logMAR, mejorando a 0.2 logMAR a los 12 meses.	A los 4 años de la intervención, el cross-linking corneal estándar ofrecía un mejor aplanamiento corneal anterior en el centro y la periferia. Estas diferencias afectaban a los casos de queratocono periférico, y los dos protocolos presentaban una eficacia similar en los casos centrales. Más allá del mes 18, los dos protocolos parecían tener una eficacia similar.

7	2021	Larkin D, Chowdhury K, Raynor M, et Al.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	effect of corneal cross-linking VS standard care on keratoconus progression 2 in young patients: the keralink randomized controlled trial	60	Cochrane	IC del 95%: -1.37 a 0.35 logMAR, p = 0.002)	En pacientes de 10 a 16 años con queratocono progresivo confirmado, el cross-linking presentaba una ventaja significativa a los 18 meses en comparación con los tratados mediante tratamiento estándar con gafas o lentes de contacto.
8	2021	Duoduoo W, Lim D, Xiiiao B, Wong N, et Al.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Corneal Cross-Linking: The Evolution of Treatment for Corneal Diseases	60	Pub Med	I C del 95%: -0.50 a -0.11, p = 0.002)	Los avances en CXL han cambiado la forma en que abordamos y tratamos las queratectasias y una serie de enfermedades corneales. Los mecanismos moleculares del CXL y su impacto en la biomecánica corneal siguen siendo objeto de un estudio exhaustivo, con la esperanza de que puedan introducirse mejoras que aumenten la eficacia y la seguridad de este tratamiento.
9	2023	Fischinger I, Reifeltshammer S, Seiler T, Nambiar M, et Al.	Inglés	Estudio observacional	Analysis of Biomechanical Response After Corneal Crosslinking with Different Fluence Levels in Porcine Corneas	30	Pub Med	P<0.05	Se puede conseguir una rigidez mecánica adicional aumentando la fluencia del CXL. No se detectó ningún umbral hasta 20 J/cm2. Una mayor fluencia podría compensar el menor efecto de los procedimientos de CXL acelerado o epi-on.

10	2024	Gustafsson I, Olafsdorrrir T, Neumann O, et al	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Early findings in a randomised controlled trial on crosslinking protocols using isoosmolar and hypoosmolar riboflavin for the treatment of progressive keratoconus	54	Pub Med	IC:95%	En la fase de irradiación del CXL, la riboflavina isoosmolar provoca un importante efecto deshidratante que conduce a un adelgazamiento de la córnea durante el CXL. La adición personalizada de SW es eficaz para mantener el espesor corneal durante el CXL y podría aumentar la seguridad del procedimiento.
11	2023	Arrigunaga S, Akpek E, Aldave A, et al	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Prospective, Randomized, Multicenter, Double-Masked, Clinical Trial of Corneal Cross-Linking for Boston Keratoprosthesis Carrier Tissue	68	Pub Med	82%, P = .150	La reticulación de la córnea portadora antes de la implantación de BKPro no redujo la incidencia de queratólisis estéril ni aumentó la retención del dispositivo entre los participantes con alto riesgo de fracaso de la retención.
12	2021	Gunjan S, Prafulla M.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Cool Cross-Linking: Riboflavin at 4°C for Pain Management After Cross-Linking for Keratoconus Patients, a Randomized Clinical Trial	98	Pub Med	0.45 ± 0.76 and 1.22 ± 1.67 (P < 0.05)	En este estudio se indica que la aplicación de riboflavina en el manejo del crosslinking a temperaturas bajas disminuyó significativamente el dolor y los síntomas asociados en comparación con otros métodos.

13	2022	Nussbaumer R, Austin A, Porco T, Prajna V, et al.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Cross-linking Assisted Infection Reduction: A Randomized Clinical Trial	111	Pub Med	95% CI, -0.04 to 0.40; P = 0.04	El CXL adyuvante no parece aportar ningún beneficio en el tratamiento primario de las úlceras micóticas filamentosas moderadas, y puede provocar una disminución de la agudeza visual.
14	2019	Lombardo M, Serrao S, Schiano, et al.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Two-year outcomes of a randomized controlled trial of transepithelial corneal crosslinking with iontophoresis for keratoconus	25	Scopus	IC:95%	Se observaron mejoras topográficas, visuales y refractivas clínicamente significativas 2 años después del CXL T-ionto; el CXL estándar mostró un aplanamiento del ápex corneal más significativo que el protocolo de iontoforesis transepitelial.

Fuente: Elaborado por Yadira Fabiana Chuva Palacios

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Arrigunaga S, et al. 2023	+	+	-	?	+	+	+
Duoduo W, et al. 2021	+	?	+	-	+	+	+
Epstein R, et al. 2023	+	+	+	+	+	?	?
Fischinger I, et al. 2023	-	?	-	+	+	-	+
Fredrikson A, et al. 2023	+	+	+	-	+	+	?
Greenstein S, et al. 2021	+	?	+	+	+	-	?
Gunjan S, et al. 2021	+	+	-	+	-	+	+
Gustafsson I, et al.	+	+	?	+	?	+	+
Hashemi H, et al. 2019	+	?	+	-	+	+	+
Larkin D, et al. 2021	+	+	+	?	-	+	?
Lombardo M, et al. 2019	+	+	?	+	?	-	+
Nussbaumer R, et al. 2022	+	+	?	+	-	-	+
Roszkowska A, et al. 2023	+	+	-	+	-	+	+
Vandevenne M, et al. 2023	+	+	-	+	?	?	+

Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los autores de la revisión sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido.

Interpretación

Una vez que se analicen los resultados se podría concluir que la mayoría de los estudios presentan un riesgo de sesgo bajo en la evaluación de resultados, lo que sugiere que los hallazgos son más seguros. Sin embargo, el cegamiento de los participantes en conjunto con el cegamiento de la evaluación de resultados plantea preocupaciones sobre la validez de los mismos, por lo que se concluiría que, aunque los datos sobre la efectividad del crosslinking corneal son prometedores es importante considerar el riesgo de ciertos dominios antes de efectuar una conclusión exacta.

Resultados de la síntesis

Ensayo Clínico Aleatorizado y observacionales	Participantes
Análisis termográfico de la superficie corneal en epi-on y epi-off crosslinking corneal para el queratocono	14
Eficacia del crosslinking corneal personalizado frente al crosslinking corneal estándar en pacientes con queratocono progresivo (estudio C-CROSS): protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorizado.	120
Crosslinking corneal para queratocono progresivo y ectasia corneal: resumen de ensayos clínicos multicéntricos y de subgrupos en EE.UU.	204
EpiSmart Crosslinking para el queratocono: estudio de fase 2	2338
Ensayo clínico aleatorizado que evalúa el cross-linking corneal guiado por teranóstica para el tratamiento del queratocono: el protocolo ARGO.	50
Resultados a largo plazo del cross-linking corneal estándar y acelerado: Un ensayo clínico aleatorizado	80
Efecto del cross-linking corneal VS tratamiento estándar en la progresión del queratocono 2 en pacientes jóvenes: ensayo controlado aleatorizado keralink	60
Cross-Linking corneal: La evolución del tratamiento de las enfermedades de la córnea	60
Análisis de la Respuesta Biomecánica Tras el Crosslinking Corneal con Diferentes Niveles de Fluencia en Córneas Porcinas	30
Primeros resultados de un ensayo controlado aleatorizado sobre protocolos de crosslinking con riboflavina isoosmolar e hipoosmolar para el tratamiento del queratocono progresivo.	54
Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, con doble enmascaramiento de cross-linking corneal para tejido portador de queratoprótesis de Boston.	68
Reticulación en frío: Riboflavina a 4°C para el tratamiento del dolor tras la reticulación en pacientes con queratocono, un ensayo clínico aleatorizado.	98
Cross-linking Assisted Infection Reduction: A Randomized Clinical Trial	111
Resultados a dos años de un ensayo controlado aleatorizado de crosslinking corneal transepitelial con iontoforesis para el queratocono	25
Total de participantes	2915

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se observó que la técnica quirúrgica del crosslinking demostró una mejoría significativa no solo en la detención de la progresión de la enfermedad si no que hubo una mejora amplia en parámetros como la curvatura corneal, cambios topográficos, refractarios y visuales, frente al manejo estándar, dando a entender que aun ambos métodos disminuyeron la progresión del queratocono, el CXL mostro mejoras adicionales en términos de la agudeza visual, sugiriendo el crosslinking es superior al manejo estándar ya que aborda directamente el deterioro de las fibras de colágeno de la córnea, aumentando el bienestar y progresión de esta patología (9,10)

Los hallazgos otorgados por la JOURNAL ACTA OPHTHALMOLOGICA indican, que las técnicas EPI-ON Y EPI-OFF, fortalecen las fibras de colágeno corneal lo que a su vez se traduce en una estabilización significativa de la córnea, incluyendo una reducción en la curvatura de la misma, siendo estos aspectos sumamente cruciales para los pacientes con queratocono progresivo, a diferencia del tratamiento convencional a través de lentes de contacto, que solo ofrecen un solución provisional al problema refractario, mientras que el crosslinking corneal aborda de manera directa la progresión del queratocono, dando relevancia significativa a esta intervención quirúrgica. (11)

La evidencia actual sugiere que el crosslinking no solo ayuda en disminución del queratocono, sino que mejora significativamente la agudeza visual así lo demuestra un estudio EPISMART, mencionando que dicha técnica reduce la curvatura corneal logrando de esta manera estabilizar la topografía de una alta incidencia de pacientes. Además, se resalta que la eficacia de esta técnica puede ser optimizada al ser guiada por theranosticos maximiza los resultados de tratamiento, por lo que en base a los hallazgos interpretados se sugiere que el crosslinking proporciona no solo un manejo optimo en control de esta enfermedad, sino que aumenta la calidad de vida a largo plazo de los pacientes con queratocono. (12–14)

Por otra parte dentro de esta revisión sistemática se destaca la evolución del crosslinking ya que esta es adaptable a las distintas características de cada paciente, individualizando el tratamiento, como se observó en un ensayo KERALINK, en donde un alto porcentaje de pacientes tuvieron una estabilización de la queratometria y un aumento en la calidad visual tras este procedimiento, por lo que incluso se da un desapego a las diferentes alternativas a este procedimiento como el uso de lentes de contacto, ya que el CXL otorga a los pacientes una solución más precisa y duradera al disminuir la progresión de esta enfermedad. (15,16)

En esta revisión sistemática también se evidencio que el análisis de la respuesta biomecánica tras la aplicación de distintos niveles de despliegue, resalto que el crosslinking no solo ayudo

en el fortalecimiento de las fibras de colágeno corneal, sino que además ayudo con cambios en la biomecánica de la córnea, atribuyendo una consolidación terapéutica a esta enfermedad, así también los resultados indicaron que en los resultados son a largo plazo, contrastando con la técnica que mejor impacto en disminución de la progresión del queratocono posee, ya que no solo es un manejo efectivo, sino que tiene una mejor integral de la calidad visual de los pacientes (17)

La intervención del crosslinking ha surgido como un manejo óptimo en el tratamiento del queratocono progresivo, específicamente a la luz de los mejores ensayos clínicos aleatorizados sobre los diferentes protocolos de la utilización de riboflavina iso-osmolar e hiperosmolar, ya que su uso otorga mejoras significativa en la eficacia de esta intervención, mejorando de manera radical la estabilización corneal y por lo tanto retrasando la progresión de la enfermedad, corroborando que se deja de lado el uso excesivo de lentes de contacto, ya que el CXL proporciona una solución más efectiva y duradera al atacar directamente las alteraciones estructurales del tejido dañado. (18)

A partir de los hallazgos presentados en un ensayo multicentrico se evidencio que la aplicación del CXL en portadores con queratoprotesis de Boston, llevo no solo a estabilizar la córnea sino que mejoro de manera sustancial el tejido corneal, lo que es indispensable en el manejo de los pacientes con queratocono, así también dentro de este estudio se comparó la utilización de los anillos estromales dando una significancia al crosslinking por ser una solución óptima en prevención de esta patología evitando que se llegue a un trasplante de córnea en un alto porcentaje de casos, mejorando de manera sustancial la vida de los pacientes y otorgando un tamaño de muestra considerable a favor del crosslinking. (19)

Estos hallazgos tienen implicaciones significativas ya que el manejo del queratocono por medio del crosslinking corneal y el uso de riboflavina en temperaturas bajas “4 °C” disminuyen el dolor postoperatorio y aumentan la tolerancia al CXL, lo que ayudaría de manera sustancial en aparición de fotofobia, dolor, malestar general, sobre todo si el tratamiento es a largo plazo dando una mayor adherencia al mismo y si se llegase a contrastar con el uso de lentes de contacto sería una alternativa que comienza a quedar en desuso, esto debido a que este manejo solo trata la causa subyacente del queratocono y no su integridad interna como lo hace el CXL, reforzando así la importancia de perfeccionar la técnica del crosslinking no solo para dar mejores resultados, sino para dar confort y aumentar el bienestar de los pacientes tratados con esta técnica. (20)

Es evidente que la revisión del crosslinking corneal, en los estudios recientes ha demostrado una gran significancia clínica, como lo es un ensayo basado en la reducción de infecciones

asistidas por el CXY en donde los resultados de 2 años de esta técnica transepitelial con iontoforesis en comparación con el CXL estándar se demostró un aplanamiento medio de K max de -1,0 D y -1.5 D, en 24 meses después del procedimiento quirúrgico, aunque al principio la diferencia entre los grupos no fue significativo y en el CXL se mosto un aplanamiento del ápice corneal ($P < .001$) más que el producto de la iontoforesis transepitelial. (21,22)

LIMITACIONES

Las limitaciones presentadas dentro de esta revisión sistemática, principalmente se enfocó en la búsqueda de los estudios, debido a que varios ensayos clínicos, presentaban información no relevante o los artículos tenían acceso restringido. Además, varios estudios se limitaron a una sola corte, es decir a un rango específico de tiempo, dando a entender que los participantes de estos ensayos eran poblaciones muy elevadas.

CONCLUSIONES

Posteriormente a esta revisión y dentro de los estudios seleccionados se pudo observar que la técnica del crosslinking corneal fue eficaz en detener la progresión del queratocono, con una tasa de estabilización bastante importante sobre todo en la curvatura corneal con más del 80% de los pacientes posterior a los 3 meses de realizada esta intervención, resultando un plano importante sobre todo si se compara con aquellos casos en donde se dependía únicamente del uso de lentes de contacto y que a menudo presentaban un deterioro sin disminuir la enfermedad, inclusive se observó un deterioro visual a lo largo del tiempo, por lo que el crosslinking no solo actúa como una técnica a manera de tratamiento preventivo, sino que se obtienen ventajas bastante altas sobre todo para el control de la progresión del queratocono.

Asimismo, los resultados arrojan que el crosslinking mejora sustancialmente la agudeza visual corrigiéndola en más del 33% de los casos pos-tratamiento, dando un contraste significativo sobre los métodos tradicionales, ya que los mismos solo dan una ayuda temporal al problema sin tratar directamente las causas asociadas al queratocono, por lo que si se buscara un tratamiento idóneo o que otorgue mejoras sustanciales a la calidad de vida de los pacientes, el CXL es la mejor opción sobre todo porque la estabilización visual, perdurara en el tiempo y retrasaran la progresión de la patología.

Se observó que el crosslinking fue un procedimiento seguro sobre todo si se habla de las complicaciones asociadas al mismo, ya que en varios estudios se reportó tasas de complicaciones menores al 5%, aun así, esta técnica no es infalible y puede presentar complicaciones como el haze corneal, siendo una condición que provoca una opacidad leve del estroma de la córnea, aunque puede deberse a un proceso natural en la cicatrización, además se ha propuesto en manifiesto que los pacientes ha manifestado cambios en la visión. Aunque, estos son manejables y temporales. Si bien los beneficios que se puede obtener en esta técnica en comparación con los lentes de contacto son bastante altos porque se evita infecciones oculares, alteración en la superficie de la córnea e irritación crónica, dando al CXL un perfil de seguridad y efectividad alto en comparación a los métodos tradicionales.

Finalmente, los resultados reportados han otorgado mejoras sustanciales en la vida de los pacientes que fueron sometidos al crosslinking sobre todo porque se les ha devuelto las facultades para sus actividades cotidianas, mismas que antes de esta técnica o con el uso de tratamientos convencionales, dependían de correcciones ópticas continuas, ocasionando incomodidad, por lo que basándonos en todos los estudios propuestos se puede determinar que el crosslinking no solo estabiliza los parámetros clínicos correlacionados con el queratocono, sino que tiene un impacto vital en la calidad de vida de los pacientes sometidos a esta técnica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

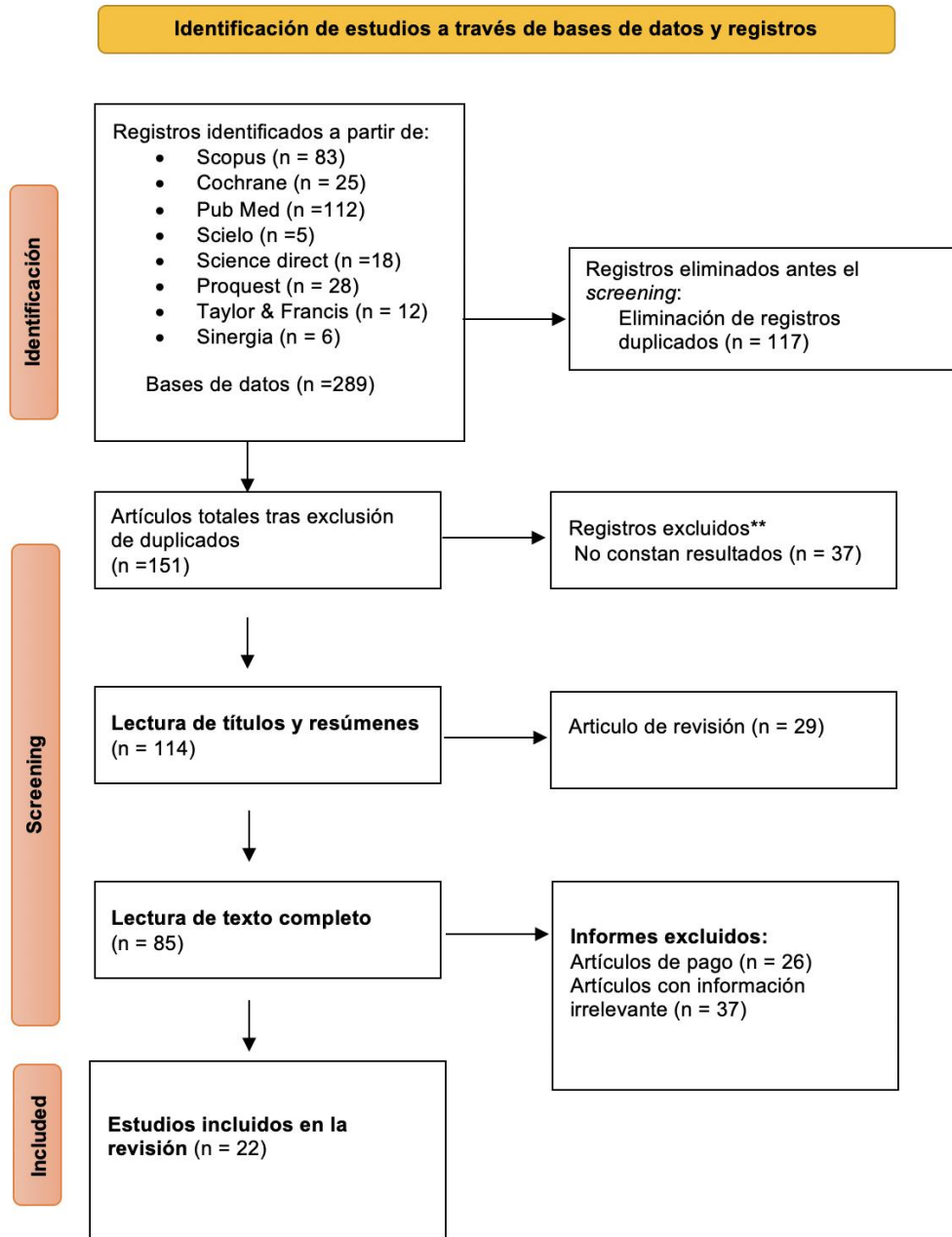
1. Kaliaperumal RD, Purushothaman A, Krishnan T, Shivananda. The short term visual, refractive and Topographic outcome of Corneal Collagen Crosslinking in Keratoconus. *Asian J Med Sci*. 2021 Nov 1;12(11):66–70.
2. Ochoa MJ, León Rodríguez Y, Hernández Fernández Y, María Y, Borges C, Yulius D, et al. Efectividad y seguridad del entrecruzamiento corneal en pacientes con queratocono progresivo a largo plazo. *Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet]*. 2024 May 30 [cited 2024 Jul 16];23(0):5669. Available from: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5669>
3. Doganay S, Omer Kiristioglu M, Doganay D, Kacmaz E, Doganay Bursa Uludag S. ·Clinical Research· Detecting early changes in choroidal vascularity and thickness using optical coherence tomography in patients with corneal crosslinking for keratoconus. *Int J Ophthalmol [Internet]*. 2024 [cited 2024 Jul 16];17(7). Available from: www.ijo.cn
4. Mejia-Salgado G, Cifuentes-González C, Rojas-Carabali W, Zarate-Pinzón L, Peña-Pulgar LF, Polania D, et al. Colombian Ocular Diseases Epidemiology Study (CODES): incidence and sociodemographic characterisation of keratoconus between 2015 and 2020. *BMJ Open Ophthalmol [Internet]*. 2023 Apr 21 [cited 2024 Jul 21];8(1):1238. Available from: [/pmc/articles/PMC10124309/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/368124309/)
5. Van L, Bennett S, Nicholas SE, Hjortdal J, Mckay TB, Karamichos D. Prospective Observational Study Evaluating Systemic Hormones and Corneal Crosslinking Effects in Keratoconus. *Ophthalmology Science [Internet]*. 2024 [cited 2024 Jul 16];4:100364. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.xops.2023.100364>
6. Avetisov SE, Bubnova IA, Surnina Z V., Averich V V., Sarkisova KG. Changes in cornea structure after corneal collagen crosslinking in keratoconus. *Meditinskiy Sovet*. 2022;2022(6):226–33.
7. Larkin DFP, Chowdhury K, Burr JM, Raynor M, Edwards M, Tuft SJ, et al. Effect of Corneal Cross-linking versus Standard Care on Keratoconus Progression in Young Patients The KERALINK Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology [Internet]*. 2021 [cited 2024 Jul 17];128:1516–26. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ophttha.2021.04.019>
8. Torres A, Sahu RP, Knutsson KA, Genovese PN, Paganoni G, Ambrosio O, et al. Safety and Efficacy of Corneal Cross-Linking in Patients Affected by Keratoconus: Long-Term

- Results. *Medical Sciences* 2023, Vol 11, Page 43 [Internet]. 2023 Jun 16 [cited 2024 Jul 17];11(2):43. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3271/11/2/43/htm>
9. Vandevenne MMS, Berendschot TTJM, Winkens B, van den Biggelaar FJHM, Visser N, Dickman MM, et al. Efficacy of customized corneal crosslinking versus standard corneal crosslinking in patients with progressive keratoconus (C-CROSS study): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Ophthalmol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 13];23(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37208674/>
 10. Greenstein SA, Hersh PS. Corneal Crosslinking for Progressive Keratoconus and Corneal Ectasia: Summary of US Multicenter and Subgroup Clinical Trials. *Transl Vis Sci Technol* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Oct 13];10(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34967830/>
 11. Fredriksson A, Elving S, Saric A, Winther N, Viberg A, Behndig A. Thermographic analysis of the corneal surface in epi-on and epi-off corneal crosslinking for keratoconus. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2024 Aug 1 [cited 2024 Oct 13];102(5):529–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37983864/>
 12. Epstein RJ, Belin MW, Gravemann D, Littner R, Rubinfeld RS. EpiSmart Crosslinking for Keratoconus: A Phase 2 Study. *Cornea* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Oct 13];42(7):858–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36173242/>
 13. Roszkowska AM, Lombardo G, Mencucci R, Scordia V, Giannaccare G, Vestri A, et al. A randomized clinical trial assessing theranostic-guided corneal cross-linking for treating keratoconus: the ARGO protocol. *Int Ophthalmol* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Oct 13];43(7):2315–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36587174/>
 14. Hashemi H, Mohebbi M, Asgari S. Standard and accelerated corneal cross-linking long-term results: A randomized clinical trial. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Oct 13];30(4):650–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30943777/>
 15. Larkin DFP, Chowdhury K, Burr JM, Raynor M, Edwards M, Tuft SJ, et al. Effect of Corneal Cross-linking versus Standard Care on Keratoconus Progression in Young Patients: The KERALINK Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Oct 13];128(11):1516–26. Available from: <http://www.aaojournal.org/article/S0161642021002979/fulltext>
 16. Wu D, Lim DKA, Lim BXH, Wong N, Hafezi F, Manotosh R, et al. Corneal Cross-Linking: The Evolution of Treatment for Corneal Diseases. *Front Pharmacol* [Internet].

- 2021 Jul 19 [cited 2024 Oct 13];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34349648/>
17. Fischinger I, Reifeltshammer SA, Seiler TG, Nambiar MH, Komninou MA, Büchler P, et al. Analysis of Biomechanical Response After Corneal Crosslinking with Different Fluence Levels in Porcine Corneas. *Curr Eye Res* [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 13];48(8):719–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37144469/>
 18. Gustafsson I, Olafsdottir T, Neumann O, Johansson P, Bizios D, Ivarsen A, et al. Early findings in a randomised controlled trial on crosslinking protocols using isoosmolar and hypoosmolar riboflavin for the treatment of progressive keratoconus. *Acta Ophthalmol* [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 13]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38970233/>
 19. De Arrigunaga S, Akpek EK, Aldave AJ, Mian SI, Zurakowski D, Ciolino JB. Prospective, Randomized, Multicenter, Double-Masked, Clinical Trial of Corneal Cross-Linking for Boston Keratoprosthesis Carrier Tissue. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Oct 13];249:39–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36581190/>
 20. Toro-Giraldo L, Morales Flores N, Santana-Cruz O, Ramirez-Miranda A, Navas A, Olivo-Payne A, et al. Cool Crosslinking: Riboflavin at 4°C for Pain Management After Crosslinking for Keratoconus Patients, A Randomized Clinical Trial. *Cornea* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Oct 13];40(1):1–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33264161/>
 21. Prajna NV, Radhakrishnan N, Lalitha P, Austin A, Ray KJ, Keenan JD, et al. Cross-Linking-Assisted Infection Reduction: A Randomized Clinical Trial Evaluating the Effect of Adjuvant Cross-Linking on Outcomes in Fungal Keratitis. *Ophthalmology* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Oct 13];127(2):159–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31619359/>
 22. Lombardo M, Serrao S, Lombardo G, Schiano-Lomoriello D. Two-year outcomes of a randomized controlled trial of transepithelial corneal crosslinking with iontophoresis for keratoconus. *J Cataract Refract Surg* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Oct 13];45(7):992–1000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003798/>

RESULTADOS

Selección de los resultados



Nº	AÑO	AUTOR	IDIOMA	DISEÑO DE ESTUDIO	TITULO	POBLACIÓN	BASE DE DATOS	PRECISIÓN DE ESTIMACIÓN	FACTORES ASOCIADOS
1	2023	Fredrikson A, Elving S, Saric A, Behndig A.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Thermographic analysis of the corneal surface in epi-on and epi-off corneal crosslinking for keratoconus	14	Scopus	+1,8 ± 0,2°C (p < 0,001)	Se observó una reducción de la temperatura de la superficie corneal desde la aplicación pre tratamiento de riboflavina tópica en el grupo epi-off (-1,1 ± 1,0°C, p < 0.001). La temperatura aumentó durante la primera mitad del tratamiento CXL en ambos grupos (+0,7 ± 1,2°C, p = 0,041 para epi-on; +0,7 ± 0,9°C, p = 0,023 para epi-off, respectivamente). En el CXL epi-on se observó un aumento global de la temperatura durante el tratamiento (+0,8 ± 1,2°C, p = 0,016). En el segundo ajuste, el precalentamiento el oxígeno produjo un aumento de la temperatura superficial de +1,8 ± 0,2°C (p < 0,001)".
2	2023	Vandevenne M, Berebdschot M, Winken B, Visser N, et Al.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Efficacy of customized corneal crosslinking versus standard corneal crosslinking in patients with progressive keratoconus (C-CROSS study): study protocol for a	120	Cochrane	P<0.05 ; IC=95%	Por el momento, el crosslinking corneal es el único tratamiento para detener la progresión del queratocono. Investigaciones ultraestructurales recientes han demostrado que el queratocono afecta a la córnea localmente y no afecta a toda la córnea. Seiler et al. utilizaron un patrón de tratamiento personalizado con niveles de energía que oscilaban entre 5,4 J/cm2 y 10 J/cm2 centrados en la elevación posterior máxima. Encontraron aplanamiento y regularización de la córnea a los 12

					randomized controlled trial				meses y un periodo de cicatrización epitelial más rápido
3	2021	Greenstein S, Hersh P.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Corneal Crosslinking for Progressive Keratoconus and Corneal Ectasia: Summary of US Multicenter and Subgroup Clinical Trials	204	Pub Med	-0,12 ± 0,06 P<0.01	En los ensayos multicéntricos estadounidenses, el CXL demostró ser seguro y eficaz para estabilizar el Kmax, la CDVA y la UDVA en ojos con queratocono progresivo o ectasia corneal.
4	2023	Epstein R, Belin M, Gravemann D, et Al.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	EpiSmart Crosslinking for Keratoconus: A Phase 2 Study	2338	Pub med	P<0.005	Mil doscientos veintiocho sujetos fueron tratados con epi-on crosslinking. Mil novecientos veintidós sujetos tenían un diagnóstico de queratocono; otros ojos tratados tenían ectasias posquirúrgicas y de otro tipo. A los 6 y 12 meses, los sujetos con queratocono mostraron mejoras significativas en CDVA, UCVA y Kmax; el grosor corneal mínimo no se modificó.

5	2023	Roszkowska A, Lombarro G, Mencucci R, et Al.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	A randomized clinical trial assessing theranostic-guided corneal cross-linking for treating keratoconus: the ARGO protocol	50	Springer	P<0.05	a eficacia del tratamiento CXL, el módulo de software teranóstico del dispositivo UV-A estará totalmente activado y listo para ayudar a los cirujanos a adaptar el tratamiento de la queratocono a pacientes individuales con el perfil de beneficio/seguridad más alto. Dado que el dispositivo UV-A teranóstico incorpora un algoritmo de aprendizaje automático, se espera que el creciente uso por parte de los cirujanos proporcione funciones adicionales que mejoren su rendimiento con el tiempo, permitiendo al operador seleccionar los ajustes del tratamiento CXL de forma individual.
6	2019	Hashemi h, Mohebbi M, Soheila A.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Standard and accelerated corneal cross-linking long-term results: A randomized clinical trial	80	Pub Med	La media inicial fue de 0.4 logMAR, mejorando a 0.2 logMAR a los 12 meses.	A los 4 años de la intervención, el cross-linking corneal estándar ofrecía un mejor aplanamiento corneal anterior en el centro y la periferia. Estas diferencias afectaban a los casos de queratocono periférico, y los dos protocolos presentaban una eficacia similar en los casos centrales. Más allá del mes 18, los dos protocolos parecían tener una eficacia similar.

7	2021	Larkin D, Chowdhury K, Raynor M, et Al.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	effect of corneal cross-linking VS standard care on keratoconus progression 2 in young patients: the keralink randomized controlled trial	60	Cochrane	IC del 95%: -1.37 a 0.35 logMAR, p = 0.002)	En pacientes de 10 a 16 años con queratocono progresivo confirmado, el cross-linking presentaba una ventaja significativa a los 18 meses en comparación con los tratados mediante tratamiento estándar con gafas o lentes de contacto.
8	2021	Duoduoo W, Lim D, Xiiiao B, Wong N, et Al.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Corneal Cross-Linking: The Evolution of Treatment for Corneal Diseases	60	Pub Med	I C del 95%: -0.50 a -0.11, p = 0.002)	Los avances en CXL han cambiado la forma en que abordamos y tratamos las queratectasias y una serie de enfermedades corneales. Los mecanismos moleculares del CXL y su impacto en la biomecánica corneal siguen siendo objeto de un estudio exhaustivo, con la esperanza de que puedan introducirse mejoras que aumenten la eficacia y la seguridad de este tratamiento.
9	2023	Fischinger I, Reifeltshammer S, Seiler T, Nambiar M, et Al.	Inglés	Estudio observacional	Analysis of Biomechanical Response After Corneal Crosslinking with Different Fluence Levels in Porcine Corneas	30	Pub Med	P<0.05	Se puede conseguir una rigidez mecánica adicional aumentando la fluencia del CXL. No se detectó ningún umbral hasta 20 J/cm2. Una mayor fluencia podría compensar el menor efecto de los procedimientos de CXL acelerado o epi-on.

10	2024	Gustafsson I, Olafsdorrir T, Neumann O, et al	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Early findings in a randomised controlled trial on crosslinking protocols using isoosmolar and hypoosmolar riboflavin for the treatment of progressive keratoconus	54	Pub Med	IC:95%	En la fase de irradiación del CXL, la riboflavina isoosmolar provoca un importante efecto deshidratante que conduce a un adelgazamiento de la córnea durante el CXL. La adición personalizada de SW es eficaz para mantener el espesor corneal durante el CXL y podría aumentar la seguridad del procedimiento.
11	2023	Arrigunaga S, Akpek E, Aldave A, et al	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Prospective, Randomized, Multicenter, Double-Masked, Clinical Trial of Corneal Cross-Linking for Boston Keratoprosthesis Carrier Tissue	68	Pub Med	82%, P = .150	la reticulación de la córnea portadora antes de la implantación de BKPro no redujo la incidencia de queratolisis estéril ni aumentó la retención del dispositivo entre los participantes con alto riesgo de fracaso de la retención.
12	2021	Gunjan S, Prafulla M.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Cool Cross-Linking: Riboflavin at 4°C for Pain Management After Cross-Linking for Keratoconus Patients, a Randomized Clinical Trial	98	Pub Med	0.45 ± 0.76 and 1.22 ± 1.67 (P < 0.05)	En este estudio se indica que la aplicación de riboflavina en el manejo del crosslinking a temperaturas bajas disminuyó significativamente el dolor y los síntomas asociados en comparación con otros métodos.

13	2022	Nussbaumer R, Austin A, Porco T, Prajna V, et al.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Cross-linking Assisted Infection Reduction: A Randomized Clinical Trial	111	Pub Med	95% CI, -0.04 to 0.40; P = 0.04	El CXL adyuvante no parece aportar ningún beneficio en el tratamiento primario de las úlceras micóticas filamentosas moderadas, y puede provocar una disminución de la agudeza visual.
14	2019	Lombardo M, Serrao S, Schiano, et al.	Inglés	Ensayo controlado aleatorizado (ECA)	Two-year outcomes of a randomized controlled trial of transepithelial corneal crosslinking with iontophoresis for keratoconus	25	Scopus	IC:95%	Se observaron mejoras topográficas, visuales y refractivas clínicamente significativas 2 años después del CXL T-ionto; el CXL estándar mostró un aplanamiento del ápex corneal más significativo que el protocolo de iontoforesis transepitelial.



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Yadira Fabiana Chuva Palacios portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105968325**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Efectividad del crosslinking corneal en el manejo de la progresión del queratocono. Revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **20 de noviembre de 2024**

F:

Yadira Fabiana Chuva Palacios

C.I. 0105968325