



Efectividad y seguridad del entrecruzamiento corneal en pacientes con queratocono progresivo a largo plazo

Effectiveness and safety of corneal crosslinking in patients with long-term progressive keratoconus

Madelyn Jareño Ochoa^{1*} , Yereyni León Rodríguez¹ , Yordanis Hernández Fernández¹ ,
Yoandra María Castillo Borges¹ , Daniel Yulius Mayea Díaz¹ , Lainet Lorelys Saavedra Rodríguez¹

¹Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón PandoFerrer". La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: madelynjo2014@gmail.com

Cómo citar este artículo

Jareño Ochoa M, León Rodríguez Y, Hernández Fernández Y, Castillo Borges YM, Mayea Díaz DY, Saavedra Rodríguez LL: Efectividad y seguridad del entrecruzamiento corneal en pacientes con queratocono progresivo a largo plazo. Rev haban cienc méd [Internet]. 2024 [citado]; Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5669>

Recibido: 28 de marzo de 2024

Aprobado: 25 de abril de 2024

RESUMEN

ABSTRACT

Introducción: El queratocono progresivo conlleva a una discapacidad visual severa. El crosslinking corneal detiene o enlentece su progresión.

Objetivo: Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con crosslinking corneal en pacientes con queratocono progresivo a los 10 años de su aplicación.

Material y Métodos: Estudio analítico, correlacional y retrospectivo, realizado entre los años 2019 y 2023, en el Departamento de Córnea del Instituto Cubano de Oftalmología "Ramón Pando Ferrer", en 62 pacientes que presentaron 10 años de evolución de tratamiento con crosslinking en un ojo. Se conformaron dos grupos: uno de estudio (1), con los ojos en progresión documentada intervenidos con el crosslinking corneal y un grupo testigo de comparación (2), donde se incluyeron los ojos contralaterales, sin progresión en el momento de la intervención, tratados con corrección óptica.

Resultados: La agudeza visual mejor corregida aumentó un promedio de 0,19 décimas ($p<0,001$) en 83,9 % en el grupo 1. La queratometría máxima disminuyó un promedio 3,62 dioptrías en el grupo 1 (79,0 %) y aumentó 7,33 dioptrías en el grupo 2 (98,4 %) ($p<0,001$). El índice de fallo del tratamiento fue de 4,8 %, el de complicaciones fue de 3,2 % y de pérdida de células endoteliales de 2,8 %. La presión intraocular mostró un aumento de 2,49 mmHg ($p<0,001$) y la densitometría del cristalino se incrementó en 0,27 unidades de escala de gris ($p<0,05$).

Conclusiones: El tratamiento con crosslinking corneal es efectivo y seguro en pacientes con queratocono progresivo.

Introduction: Progressive keratoconus leads to severe visual impairment. Corneal crosslinking stops or slows its progression.

Objective: To evaluate the effectiveness and safety of treatment with corneal crosslinking in patients with progressive keratoconus 10 years after its application.

Material and Methods: Analytical, correlational and retrospective study carried out between 2019 and 2023 in the Cornea Department of the Cuban Institute of Ophthalmology "Ramón Pando Ferrer", in 62 patients who presented 10 years of evolution of crosslinking treatment in an eye. Two groups were formed: a study group (1), with eyes with documented progression operated on with corneal crosslinking, and a control, comparison group (2) where the contralateral eyes, without progression at the time of the intervention, were included; they were treated with optical correction.

Results: Best-corrected visual acuity increased by an average of 0.19 tenths ($p<0.001$) in group 1 (83.9%). Maximum keratometry decreased by an average of 3.62 diopters in group 1 (79.0 %) and increased 7.33 diopters in group 2 (98.4 %) ($p<0.001$). The treatment failure rate was 4.8 %, the complication rate was 3.2 %, and the endothelial cell loss rate was 2.8 %. Intraocular pressure showed an increase of 2.49 mmHg ($p<0.001$) and lens densitometry increased by 0.27 gray scale units ($p<0.05$).

Conclusions: Treatment with corneal crosslinking is effective and safe in patients with progressive keratoconus.

Palabras Claves:

Queratocono, entrecruzamiento, agudeza visual, queratometría, presión intraocular, densidad celular endotelial, densitometría del cristalino.

Keywords:

keratoconus, cross-linking, visual acuity, keratometry, intraocular pressure, endothelial cell density, lens densitometry.



INTRODUCCIÓN

El queratocono es la forma más común de ectasia corneal,⁽¹⁾ con una prevalencia mundial de 1,38 por 1000 habitantes⁽²⁾ y una edad de presentación más frecuente entre los 20 y 30 años.⁽³⁾ Es una enfermedad progresiva, bilateral, asimétrica, con adelgazamiento estromal y protrusión del tejido,^(1,4) que provoca miopía y astigmatismo irregular, con disminución de la agudeza visual severa en estadios avanzados.⁽¹⁾

La rigidez corneal disminuida en el queratocono está determinada por la reducción del entrecruzamiento de las fibras colágeno. El medio diagnóstico más utilizado para confirmar y evaluar su evolución es la tomografía corneal.⁽⁴⁾ Los lentes de contacto corrigen el defecto refractivo y retardan el momento quirúrgico,⁽⁵⁾ pero solo el entrecruzamiento o crosslinking corneal (CXL, por sus siglas en inglés), enlentece o detiene la progresión de la enfermedad al provocar polimerización entre las láminas del colágeno corneal con aumento de la rigidez de la córnea.⁽⁶⁾

En el 2003 se publican los primeros resultados del CXL con detención en la progresión sin complicaciones.⁽⁷⁾ En el procedimiento, la riboflavina fotoactivada absorbe la luz ultravioleta, lo que unido a otros parámetros de seguridad garantiza una intensidad de irradiación inocua para el endotelio corneal y otras estructuras oculares.⁽⁸⁾ Numerosas investigaciones sobre su efectividad y seguridad, presentan diferentes diseños, tamaños de muestra, duración del estudio,^(8,9,10,11) y objetivos.^(12,13,14,15)

El queratocono se considera una de las principales indicaciones de queratoplastia en el mundo.^(16,17) No se encontraron estudios publicados sobre su incidencia y prevalencia en Cuba, aunque representa el 10,3 % de los trasplantes.⁽¹⁸⁾ El criterio de los autores es que existe una alta prevalencia de la enfermedad, basado en que en el medio donde se desarrolló la investigación, la alergia (importante factor de riesgo para su progresión), es la comorbilidad más frecuente en los pacientes con queratocono.⁽¹⁹⁾

En Cuba se realizó un estudio piloto entre 2008 y 2012, en el Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer” (ICO RPF), con el fin de introducir y generalizar el CXL en el país, donde se planteó que era un procedimiento efectivo al año del tratamiento.⁽²⁰⁾

La evaluación posoperatoria tardía es importante por la posible aparición de complicaciones o pérdida del efecto del tratamiento a largo plazo. Existen experiencias con procedimientos como la queratotomía radial, sin complicaciones en sus inicios, pero con aplanamiento corneal progresivo tardío que han requerido rehabilitación visual.⁽¹⁰⁾ Además, la renovación del colágeno se produce cada diez años aproximadamente, lo que pudiera inducir pérdida del efecto del CXL con progresión de la enfermedad.⁽²¹⁾

La actual investigación se realizó con el **objetivo** de evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con CXL en pacientes con queratocono progresivo a los 10 años de su aplicación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio analítico, correlacional y retrospectivo, realizado entre los años 2019 y el 2023, en 62 pacientes con queratocono que presentaron 10 años de evolución de tratamiento con CXL en un ojo, entre el 2009-2012, y tratamiento con corrección óptica en el ojo contralateral, en el Departamento de Córnea del Instituto Cubano de Oftalmología “Ramón Pando Ferrer”, institución de atención terciaria, donde se atienden pacientes con queratocono progresivo remitidos de todo el país, con presentaciones atípicas, de difícil manejo en la rehabilitación visual y en estadios avanzados.

Universo: 78 pacientes (156 ojos) con queratocono que cumplieron los criterios de selección: edad de 18 a 35 años, progresión documentada, queratometría <60 D, paquimetría >400 micras y ausencia de opacidades corneales⁽²²⁾ en el ojo tratado con CXL, y el ojo contralateral con queratocono sin progresión documentada, tratado con corrección óptica.

La progresión del queratocono se definió por incremento ≥ 1 D en la queratometría simulada del meridiano más curvo (K2), ≥ 1 D en cilindro refractivo y/o $\geq 0,50$ D en el equivalente esférico en 12 meses de seguimiento previo al tratamiento.^(8,21)

Se excluyeron los pacientes que durante el período de seguimiento recibieron otro tratamiento en cualquiera de sus dos ojos, presentaron enfermedad ocular o sistémica, embarazo y lactancia, ausencias a consultas posoperatorias o historia clínica incompleta.

Muestra: se realizó un muestreo no probabilístico intencional. La muestra quedó conformada por 124 ojos de 62 pacientes distribuidos en dos grupos: uno de estudio, ojos tratados con CXL (G1=62 ojos) y un grupo testigo, de comparación, tratados con corrección óptica (G2=62 ojos). La unidad de análisis fue el paciente o el ojo en dependencia de la variable analizada.

Procedimientos

Todos los pacientes fueron operados por un único cirujano. Se utilizó la técnica estándar o protocolo de Dresden, se retiró el epitelio corneal en los 8 mm centrales. Se administró solución tópica de riboflavina al 0,1 % y Dextrán al 20 %, una gota cada cinco minutos, durante 30 minutos. A continuación, se aplicó luz ultravioleta en los 8 mm centrales de la córnea, con una longitud de onda de 370 nanómetros (nm) y una intensidad de irradiación de tres microwatts por centímetro cuadrado (mW/cm²), durante 30 minutos, en los que se continúa la aplicación de riboflavina con la misma dosis. Para la recopilación de la información⁽²²⁾ se revisó la historia clínica de cada paciente y se confeccionó una base de datos con las variables establecidas.

Variables

- Agudeza visual mejor corregida (AVMC): capacidad del ojo de reconocer o discriminar detalles de los objetos,⁽²³⁾ medida según cartilla de Snellen en escala decimal. Variable cuantitativa continua.
- Queratometría máxima (K_{máx}): poder máximo de la superficie corneal anterior, en dioptrías (D), según valores queratométricos medidos con tomógrafo Pentacam. Variable cuantitativa continua.
- Cambio de la AVMC: número y porcentaje de ojos que cumplen con la escala: mejora (aumento ≥ 1 décima), estable (igual o disminución < 1 décima), empeora (disminución ≥ 1 décima), a los 10 años respecto al valor preoperatorio. Variable cualitativa ordinal.
- Cambio de la K_{máx}: número y porcentaje de ojos que cumplen con la escala: mejora (disminución ≥ 1 D), estable (igual o aumento < 6 D), empeora (aumento ≥ 6 D), a los 10 años respecto al valor preoperatorio.

Variable cualitativa ordinal.

- Densidad celular del endotelio corneal (DCE): número de células del endotelio corneal por milímetros cuadrado (cel/mm²), por microscopio especular. Valor normal ≥ 2000 células/mm².⁽²⁴⁾ Variable cuantitativa continua.
- Presión intraocular (PIO): cifra de presión intraocular por tonometría de aplanación de Goldman, en milímetros de mercurio (mmHg). Valor normal (por consenso) 21 mmHg. Variable cuantitativa continua.
- Densitometría del cristalino (DC): valor numérico de la claridad del cristalino por Pentacam, expresada en unidades de escala gris (GSU, por sus siglas en inglés). Variable cuantitativa continua.

Parámetros para evaluar la efectividad:

Se tuvo en cuenta la mejoría o estabilidad (detención o enlentecimiento de la progresión) del queratocono a los 10 años, respecto al valor preoperatorio. Se consideró efectivo en presencia de:⁽²⁵⁾

- Cambio de la AVMC: el porcentaje de ojos que mejoran o estables es ≥ 80 %, según criterio de los autores.
- Cambio de la K_{máx}: el porcentaje de ojos que mejoran o estables es ≥ 90 %, según criterio de los autores.
- Índice de fallo del tratamiento: el porcentaje de ojos con aumento de la queratometría ≥ 6 D es < 5 %.

Parámetros para evaluar la seguridad

Se consideró seguro cuando:

- DCE: estable (igual valor) o índice de pérdida de células endoteliales ≤ 6 %.⁽²⁶⁾ Número de células endoteliales perdidas en 10 años dividido entre el número de células endoteliales preoperatorias, multiplicado por 100.
- PIO: estable (igual valor) o aumento promedio ≤ 4 mmHg,⁽²⁷⁾ con cifras < 21 mmHg,⁽²⁸⁾ en todos los casos.
- DC: estable (igual valor) o un aumento promedio ≤ 1 GSU.⁽²⁹⁾
- Índice de complicaciones: porcentaje de ojos con disminución de la AVMC ≥ 2 décimas de Snellen es < 5 %.⁽²⁵⁾

Procesamiento

Se utilizaron medidas descriptivas y de resumen: media y desviación estándar para las variables cuantitativas y porcentaje para las cualitativas. Las pruebas de Wilcoxon y U de Mann-Whitney para comparación de medias de variables cuantitativas.

La investigación fue aprobada por el Consejo Científico y el Comité de Ética de la investigación del ICO RPF. Se cumplió con los aspectos éticos establecidos en el Sistema Nacional de Salud y previstos en la Ley No. 41 de Salud Pública,⁽³⁰⁾ en correspondencia con la declaración de Helsinki.⁽³¹⁾

RESULTADOS

En el grupo de estudio, la AVMC aumentó en 0,19 décimas en el posoperatorio ($p < 0,001$), y en el grupo testigo disminuyó 0,19 décimas ($p < 0,001$). La K_{máx} disminuyó 3,62 D ($p < 0,001$) y aumentó 7,33 D en el grupo testigo ($p < 0,001$) a los 10 años. (Tabla 1).

Tabla 1: Agudeza visual mejor corregida y queratometría máxima según grupos de estudio.

Variables	Preop. Media ± DE		Posop. (10 años) Media ± DE		Diferencia media Preop. y Posop.	
	G1	G2	G1	G2	G1	G2
	AVMC	0,47 ±0,20	0,57 ±0,23	0,66 ±0,21	0,38 ±0,19	0,19 ±0,15
p	<0,001*		<0,001*		<0,001**	<0,001**
Kmáx (D)	56,73 ±3,33	54,09 ±3,5	53,11 ±4,3	61,42 ±6,5	3,62 ±3,41	7,33 ±5,51
p	<0,001*		<0,001*		<0,001**	<0,001**

DE: desviación estándar. Mann-Whitney U: p* para comparar G1 con G2. Wilcoxon: p** para comparar el valor posoperatorio (Posop.) a los 10 años con el preoperatorio (Preop.), en ambos grupos. AVMC: agudeza visual mejor corregida. Kmáx: queratometría máxima. D: dioptrías.

En el grupo de estudio, la AVMC mejoró en el 83,9 % (n=52), el 11,3 % fueron estables (n=7) y el 4,8 % empeoraron. En el grupo testigo el 6,5 % (n=4) fueron estables, y el 93,5 % (n=58) empeoraron a los 10 años. La Kmáx mejoró en el grupo de estudio (79,0 %), estable en el 16,1 % y el 4,8 % empeoraron. En el grupo testigo empeoró en el 98,4 % de los ojos. El cambio de la AVMC y de la Kmáx fue significativo entre ambos grupos (p<0,001). (Tabla 2).

Tabla 2. Variables de efectividad según grupos de estudio.

Cambio AVMC / Kmáx	AVMC				Kmáx (D)			
	G1		G2		G1		G2	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Mejora	52	83,9	0	0	49	79,0	0	0
Estable	7	11,3	4	6,5	10	16,1	1	1,6
Empeora	3	4,8	58	93,5	3	4,8	61	98,4

Prueba chi-cuadrado Pearson para la frecuencia entre grupos de cada variable (p<0,001). G1: grupo estudio. G2: grupo testigo. AVMC: agudeza visual mejor corregida. Kmáx: queratometría máxima. D: dioptría.

La mejoría o estabilidad de la AVMC (95,2 %), de la Kmáx (95,1 %) y el bajo índice de fallo del tratamiento (4,8 %) en el grupo de estudio, comparado con la disminución en la AVMC y aumento de la queratometría en más del 90 % en el grupo testigo, demuestra la efectividad del tratamiento.

La pérdida de la AVMC de una o más décimas de Snellen ocurrió en tres ojos para un 4,8 %. De ellos, en dos ojos se encontró pérdida de dos o más décimas de AVMC, lo que representa un índice de complicaciones de 3,2 %.

No se encontró disminución significativa en la DCE en los grupos (G1 p=0,82 y G2 p=0,87), con 2,8 % de índice de pérdida de células endoteliales en el grupo de estudio y 3 % en el grupo testigo. En el grupo de estudio la PIO aumentó a 2,49 mmHg (p<0,001) y la DC (p<0,05) a 0,27 GSU. En el grupo testigo ni la PIO (p=0,82), ni la DC (p=0,66) disminuyeron significativamente los 10 años. (Tabla 3).

Tabla 3. Variables de seguridad según grupos de estudio.

Variables	Preop. Media ± DE		Posop. (10 años) Media ± DE		Diferencia media Preop. y Posop.	
	G1	G2	G1	G2	G1	G2
	DCE (cel/mm2)	2618,2 ±398,4	2631,6 ±396,8	2544,3 ±291,1	2552,3 ±292,1	73,9 ±22,1
p	0,82*		0,78*		0,82**	0,87**
PIO (mmHg)	10,46 ±1,20	12,57 ±1,58	12,95 ±3,57	11,56 ±2,81	2,49 ±0,18	1,01 ±0,10
p	0,05*		0,07*		<0,001**	0,82**
DC (GSU)	11,17 ±2,47	11,56 ±2,01	11,44 ±2,55	11,92 ±3,84	0,27 ±0,01	0,36 ±0,01
p	0,38*		0,99*		0,04**	0,66**

DE: desviación estándar. DE: desviación estándar. Mann-Whitney U: p* para comparar G1 con G2. Wilcoxon: p** para comparar el posoperatorio (Posop.) a los 10 años con el preoperatorio (Preop.), en ambos grupos. n: número. DCE: densidad células endoteliales. PIO: presión intraocular. DC: densitometría máxima del cristalino. GSU: unidades de escala de gris.

Se expresó seguridad del tratamiento pues la pérdida de la densidad de células endoteliales mostró un índice de menor de 6 % en 10 años (2,8 %), el aumento de la PIO fue inferior a 4 mmHg (2,49 mmHg) y en ningún paciente ascendió a 21 mmHg, el incremento de la DC fue inferior a uno (0,27 GSU), y el índice de complicaciones fue de 3,2 %, inferior al 5 %.

DISCUSIÓN

El aumento de la AVMC en el grupo de estudio es similar a los informes antes publicados por la autora principal^(20,32) y a otros^(9,10,11,12), pero difiere de publicaciones que plantean un aumento de solo una décima en la AVMC,^(14,15) probablemente por la inclusión de pacientes de casi 60 años. En el grupo testigo, la AVMC disminuyó como lo exponen otros estudios.^(11,15)

La Kmáx disminuyó en los ojos operados, lo que coincide con algunas investigaciones^(10,13,14) pero, contrasta con lo notificado por Mazzotta⁽²¹⁾ que en una muestra pediátrica, reportó un aumento de la queratometría en una década, debido a la agresividad de la progresión queratocónica en esas edades. Respecto al grupo testigo, la presente investigación reportó resultados similares a distintos reportes,^(32,34) con incremento de la Kmáx.

En la presente investigación, la AVMC mejoró en los ojos operados y empeoró en ojos contralaterales tratados con corrección óptica en un porcentaje elevado, en coincidencia con los resultados de otras investigaciones.^(21,33) En los ojos contralaterales tratados con corrección óptica, se reporta reducción de la AVMC en solo el 22 %⁽⁸⁾ y 10 %⁽³³⁾ de los casos, con lo que contrasta el presente estudio, diferencia respecto al último que puede deberse al período de evaluación inferior.

Wollensak⁽⁷⁾ reporta disminución y estabilidad queratométrica en más del 90 %, con lo que coincide el estudio actual. Sin embargo, difiere de Derakhshan,⁽⁹⁾ con reducción queratométrica en solo el 57 % de los ojos tratados, que puede deberse a que la edad promedio final es superior a la de la actual investigación.

En el presente estudio, el índice de fallo de tratamiento es similar a otra publicación,⁽³⁵⁾ pero contrasta con Nicula⁽⁸⁾ que no informa fallo del tratamiento, con Koller,⁽²⁵⁾ que obtiene una tasa superior probablemente relacionada con valores de queratometría preoperatoria mayores de 60 D, y con Mazzotta⁽²¹⁾ con una tasa de fracaso superior a 20 % en 10 años de seguimiento, que puede deberse a la variabilidad fisiológica en la estructura corneal pediátrica, que induce mayor progresión de la enfermedad.

En esta investigación, el promedio de la DCE no mostró un cambio significativo y el índice de pérdida de células endoteliales se encontró dentro de los valores fisiológicos similar a otra investigación.⁽³⁶⁾ No existe evidencia sustancial a largo plazo, aunque el criterio de los autores de la presente investigación es que, si se cumplen los parámetros de seguridad establecidos para el tratamiento, no debe inducir daños al endotelio corneal, ni a estructuras más profundas.

Luego del CXL se modifica la biomecánica corneal, por el incremento de la rigidez del tejido que sobrestima el resultado de la PIO por tonometría de aplanación de Goldman, por lo que se encontró un aumento significativo de la PIO en el grupo estudio a los 10 años, lo cual está de acuerdo con otro reporte,⁽³⁷⁾ pero solo en un año de seguimiento. El grupo testigo del informe actual permitió observar una disminución de la PIO, por la debilidad biomecánica del tejido corneal, que subestima el valor de la PIO, que en opinión de los autores explica progresión de la ectasia.

La radiación ultravioleta es uno de los principales factores que conducen a la formación de cataratas seniles, pero se demuestra que no hay cambios después del tratamiento con CXL,⁽³⁸⁾ lo que contrasta con la investigación actual donde se mostró aumento significativo de la densidad en los ojos operados. El criterio de los investigadores es que este cambio se debe a que la densitometría corneal puede alterarse por diversos grados de opacidad estromal que sufren algunos pacientes luego del CXL.

El índice de complicaciones en esta investigación estuvo representado por dos pacientes que perdieron más de dos décimas de AVMC, con resultado similar al descrito por Koller.⁽²⁵⁾

Limitaciones de la investigación

El corto período del estudio exploratorio debido a las dificultades en la disponibilidad de la riboflavina no permitió diseñar estudios prospectivos y generalizar la tecnología, además de limitar el tratamiento en segundos ojos como se mostró en la presente investigación.

CONCLUSIONES

El tratamiento con CXL es una técnica efectiva en pacientes con queratocono progresivo, pues enlentece o detiene su progresión, estabiliza o mejora la agudeza visual mejor corregida y la queratometría máxima, en una década con bajo índice de fallo del tratamiento. Es un procedimiento seguro, pues no provoca daño en el endotelio corneal, cristalino, ni cambios en la presión intraocular y ofrece un bajo índice de complicaciones.

RECOMENDACIONES

Se recomienda a las autoridades del MINSAP la adquisición de la tecnología con el fin de beneficiar a los pacientes con queratocono progresivo. Además, desarrollar nuevas investigaciones sobre su uso en otras afecciones corneales, combinación con procedimientos refractivos, en niños, así como un estudio de costo/beneficio en relación al trasplante de córnea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santodomingo-Rubido J, Carracedo G, Suzuki A, Villa-Collar C, Vincent SJ, Wolffsohn JS. Keratoconus: an updated review. *Cont Lens Anterior Eye* [Internet]. 2022 [Citado 29/03/2024];45(3):101559. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clae.2021.101559>
2. Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea* [Internet]. 2020 [Citado 29/03/2024];39(2):263-70. Disponible en: <https://sci-hub.yncjkj.com/10.1097/ico.0000000000002150>
3. Armstrong BK, Smith SD, Romac Coc I, Agarwal P, Mustapha N, Navon S. Screening for keratoconus in a high risk adolescent population. *Ophthalmic epidemiology* [Internet]. 2021 [Citado 29/03/2024];28(3):191-7. Disponible en: <https://sci-hub.yncjkj.com/10.1080/09286586.2020.1804593>
4. Izquierdo L, Henríquez MA, Mannis MJ. *Keratoconus: diagnosis and management*. Philadelphia: Elsevier; 2022.
5. Carriazo C, Cosentino MJ. *New Frontiers for the treatment of keratoconus*. Switzerland: Springer Nature; 2021.
6. Farhat R, Ghannam MK, Azar G, Nehme J, Sahyoun M, Hanna NG, et al. Safety, efficacy, and predictive factors of conventional epithelium-off corneal crosslinking in the treatment of progressive keratoconus. *J Ophthalmol* [Internet]. 2020 [Citado 29/03/2024];2020:7487186. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/7487186>
7. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet A induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2003 [Citado 29/03/2024];135(5):620-7. Disponible en: [https://sci-hub.yncjkj.com/10.1016/s0002-9394\(02\)02220-1](https://sci-hub.yncjkj.com/10.1016/s0002-9394(02)02220-1)
8. Nicula C, Pop R, Rednik A, Nicula D. 10-Year results of standard crosslinking in patients with progressive keratoconus in Romania. *J Ophthalmol* [Internet]. 2019 [Citado 29/03/2024]; 2019:8285649. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2019/8285649>
9. Derakhshan A, Heravian J, Abdollahian M, Bamdad S. Long-term outcomes of collagen crosslinking for early keratoconus. *J Ophthalmic Vis Res* [Internet]. 2021 [Citado 29/03/2024];16(2):151-7. Disponible en: <https://doi.org/10.18502/jovr.v16i2.9077>
10. Henríquez MA, Pérez L, Hernández-Sahagun G, Rojas RP, Stulting RD, Izquierdo L. Long term corneal flattening after corneal crosslinking in patients with progressive keratoconus. *Clinical ophthalmology (Auckland, NZ)* [Internet]. 2023 [Citado 29/03/2024]; 17:1865-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10327904/>
11. Lee J, Son BK, Kim TG, Jin KHJ. Ten-year results after conventional corneal crosslinking in Korean patients with progressive keratoconus. *Journal of Korean Ophthalmological Society* [Internet]. 2022 [Citado 29/03/2024];63(5):417-25. Disponible en: <https://doi.org/10.3341/jkos.2022.63.5.417>
12. Elmassry A, Said Ahmed OI, Abdalla MF, Gaballah K. Ten years' experience of corneal collagen crosslinking: an observational study of 6120 cases. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2021 [Citado 29/03/2024];31(3):951-8. Disponible en: <https://sci-hub.yncjkj.com/10.1177/1120672120928921>
13. Knutsson KA, Genovese PN, Paganoni G, Ambrosio O, Ferrari G, Zennato A, et al. Safety and efficacy of corneal crosslinking in patients affected by keratoconus: long-term results. *Med Sci (Basel)* [Internet]. 2023 [Citado 29/03/2024];11(2):43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10302271/>
14. Salman A, Ali A, Rafea S, Omran R, Kubaisi B, Ghabra M, et al. Long-term visual, anterior and posterior corneal changes after crosslinking for progressive keratoconus. *Eur J Ophthalmol* [Internet]. 2022 [Citado 29/03/2024];32(1):50-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/11206721211052878>
15. Seifert FK, Theuersbacher J, Schwabe D, Lamm O, Hillenkamp J, Kampik D. Long-term outcome of corneal collagen crosslinking with riboflavin and UV-A irradiation for keratoconus. *Curr Eye Res* [Internet]. 2022 [Citado 29/03/2024];47(11):1472-8. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.02.05.22270507v1.full>
16. Ali Javadi M, Kanavi MR, Safi S. A 27-Year report from the Central Eye Bank of Iran. *J Ophthalmic Vis Res* [Internet]. 2020 [Citado 29/03/2024];15(2):149-59. Disponible en: <https://doi.org/10.18502/jovr.v15i2.6731>
17. Sabater-Cruz N, Figueras-Roca M, Padró-Pitarch L, Tort J, Casaroli-Marano RP. Corneal transplantation activity in Catalonia, Spain, from 2011 to 2018: evolution of indications and surgical techniques. *PLoS One* [Internet]. 2021 [Citado 29/03/2024];16(4):e0249946. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249946>

18. Jareño OM, Escalona LE, López HS, Castillo PA, Pérez PZ, Márquez VZ. Comportamiento de los trasplantes de córnea. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2009 [Citado 29/03/2024];22(1):47-51. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=58945>
19. Pérez PZ, Ulloa OS, Escalona LE, Castillo PA, Máquez VZ. Caracterización clínica y epidemiológica del queratocono. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2014 [Citado 29/03/2024];27(4):598-609. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762014000400010
20. Jareño OM, Pérez PZ, Fernández DTM, Gómez CZ, Escalona LE, Díaz RS. Efectividad del crosslinking del colágeno corneal en el tratamiento del queratocono. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2012 [Citado 29/03/2024];25(2):243-53. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762012000200009
21. Mazzotta C, Traversi C, Baiocchi S, Bagaglia S, Caporossi O, Villano A, et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet A light for pediatric keratoconus: ten-year results. Cornea [Internet]. 2018 [Citado 29/03/2024];37(5):560-6. Disponible en: <https://sci-hub.yncjkj.com/10.1097/ICO.0000000000001505>
22. Eguía FM, Río MT, Capote AC. Manual de diagnóstico y tratamiento en oftalmología. La Habana: ECIMED, 2009.
23. Brodie SE. AAO Basic and Clinical Science Course. 2022-2023 ed. Denmark: European Board of Ophthalmology; c2022. Section 03: Clinical Optics and Vision Rehabilitation [Internet]. EE UU: American Academy of Ophthalmology; 2023 [Citado 29/03/2024]. Disponible en: <https://store.aao.org/basic-and-clinical-science-course-section-03-clinical-optics-and-vision-rehabilitation.html>
24. Feder RS. AAO Basic and Clinical Science Course. Section 08: External Disease and Cornea [Internet]. EE UU: American Academy of Ophthalmology; 2022 [Citado 29/03/2024]. Disponible en: <https://store.aao.org/basic-and-clinical-science-course-section-08-external-disease-and-cornea.html>
25. Koller T, Mrochen M, Seiler T. Complication and failure rates after corneal crosslinking. J Cataract Refract Surg [Internet]. 2009 [Citado 29/03/2024];35(8):1358-62. Disponible en: <https://sci-hub.yncjkj.com/10.1016/j.jcrs.2009.03.035>
26. Jareño OM, Pérez PZ, Fernández GK, Castillo PA, Escalona LE, Ruíz RY. Modificaciones en la estructura celular por microscopia confocal en pacientes con queratocono tratados por crosslinking. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2012 [Citado 29/03/2024];25(2):192-201. Disponible en: <https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=90011>
27. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Stress-strain measurements of human and porcine corneas after riboflavin-ultraviolet-A-induced crosslinking. J Cataract Refract Surg [Internet]. 2003 [Citado 29/03/2024];29(9):1780-5. Disponible en: [https://sci-hub.yncjkj.com/10.1016/s0886-3350\(03\)00407-3](https://sci-hub.yncjkj.com/10.1016/s0886-3350(03)00407-3)
28. Khaw PT, Shah P, Elkington AR. Glaucoma--1: diagnosis. BMJ [Internet]. 2004 [Citado 29/03/2024];328(7431):97-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC314054/>
29. Alhayek A, Lu PR. Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. Int J Ophthalmol [Internet]. 2015 [Citado 29/03/2024]; 8(2):407-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4413599/>
30. Ministerio de Salud Pública. Ley de la Salud Pública [Internet]. La Habana: MINSAP; 2023 [Citado 29/03/2024]. Disponible en: https://www.parlamentocubano.gob.cu/sites/default/files/documento/2023-11/proyecto-de-ley-de-salud-publica_0.pdf
31. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA [Internet]. 2013 [Citado 29/03/2024];310(20):2191-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053>
32. Jareño OM, Pérez PZ, Castillo PA, Padilla GC, León RY, de los Santos AK. Modificaciones refractivas luego del tratamiento del queratocono con crosslinking corneal en ocho años de evolución. Rev Cubana Oftalmol [Internet]. 2020 [Citado 29/03/2024];33(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762020000100008&lng=es
33. O'Brart DP, Patel P, Lascaratos G, Wagh VK, Tam C, Lee J, et al. Corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus and corneal ectasia: seven-year follow-up. Am J Ophthalmol [Internet]. 2015 [Citado 29/03/2024];160(6):1154-63. Disponible en: <https://sci-hub.yncjkj.com/10.1016/j.ajo.2015.08.023>
34. Meyer JJ, Jordan CA, Patel DV, Gokul A, Dean SJ, Ahmed S, et al. Five-year results of a prospective, randomised, contralateral eye trial of corneal crosslinking for keratoconus. Clin Exp Ophthalmol [Internet]. 2021 [Citado 29/03/2024];49(6):542-9. Disponible en: <https://sci-hub.yncjkj.com/10.1111/ceo.13959>

35. Eslami M, Ghaseminejad F, Dubord PJ, Yeung SN, Iovieno A. Delayed topographical and refractive changes following corneal crosslinking for keratoconus. *J Clin Med* [Internet]. 2022 [Citado 29/03/2024];11(7). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm11071950>
36. Reinprayoon U, Jermjutitham M, Kasetsuwan N. Rate of Cornea Endothelial Cell Loss and Biomechanical Properties in Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy. *Frontiers in medicine* [Internet]. 2021 [Citado 29/03/2024];8:757959. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.757959/full>
37. Badri S, McHachi A, Alnadhari M, Benhmidoune L, Chakib A, Rachid R, et al. The effects of corneal crosslinking on intraocular pressure measurement in keratoconus. *J Fr Ophtalmol* [Internet]. 2019 [Citado 29/03/2024];42(2):166-9. Disponible en: <https://sci-hub.yncjki.com/10.1016/j.jfo.2018.06.009>
38. Vinciguerra P, Camesasca FI, Romano MR. Corneal crosslinking and lens opacity. *Ophthalmology* [Internet]. 2011 [Citado 29/03/2024];118(12):2519. Disponible en: <https://sci-hub.yncjki.com/10.1016/j.ophtha.2011.07.055>

Financiamiento

Los autores declaran que no existe financiamiento al trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Madelyn Jareño Ochoa: Conceptualización; investigación; metodología; validación; Redacción – borrador original; Redacción-revisión y edición.

Yereyni León Rodríguez: Curación de datos; investigación; metodología; Redacción – borrador original; Redacción-revisión y edición.

Yardanis Hernández Fernández: Análisis formal; Yoandra María Castillo Borges; investigación; software; Redacción – borrador original; Redacción-revisión y edición.

Yoandra María Castillo Borges: Investigación; metodología; visualización; Redacción – borrador original; Redacción-revisión y edición.

Daniel Yulius Mayea Díaz: Investigación; metodología; Redacción – borrador original; Redacción-revisión y edición.

Lainet Lorelys Saavedra Rodríguez: Investigación; metodología; supervisión; Redacción – borrador original; Redacción-revisión y edición

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.